

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια

Ο όρος «οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια» (ΟΕΧΝΑ) αναφέρεται σε διακριτή κλινική οντότητα που αφορά σε ασθενείς με προηγούμενο ηπατικό νόσημα και ιδίως κίρρωση κάθε αιτιολογίας, οι οποίοι εμφανίζουν οξεία και σοβαρή επιδείνωση της κλινικής τους κατάστασης μετά από επίδραση ενός πυροδοτικού συμβάματος. Η ΟΕΧΝΑ χαρακτηρίζεται από μεγάλη βραχυπρόθεσμη θνητότητα λόγω πολυοργανικής ανεπάρκειας, αλλά είναι δυνητικά αναστρέψιμη. Στην παθοφυσιολογία της ενέχονται η ανοσολογική δυσλειτουργία, η εντερική βακτηριακή μετατόπιση και η κυκλοφορική δυσλειτουργία, που συχνά συνυπάρχουν στους ασθενείς αυτούς. Κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανιστούν από όλα τα συστήματα αλλά κυρίως από το ήπαρ, τους νεφρούς, τον εγκέφαλο και το κυκλοφορικό σύστημα. Οι λοιμώξεις αποτελούν τη συχνότερη αιτία κακής εξέλιξης. Η πρόγνωση εξαρτάται από τη βαρύτητα της ηπατικής ανεπάρκειας και τον αριθμό των οργάνων που δυσλειτουργούν. Η θεραπευτική προσέγγιση συνίσταται στην υποστήριξη των ασθενών έτσι ώστε να εξασφαλιστεί ο απαιτούμενος χρόνος προκειμένου είτε να ανακάμψει το ήπαρ, είτε να οδηγηθεί ο ασθενής στην ηπατική μεταμόσχευση. Τα μη βιολογικά συστήματα υποστήριξης του ήπατος δεν βελτιώνουν την επιβίωση, μπορούν όμως να χρησιμεύσουν ως γέφυρα προς τη μεταμόσχευση.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ηπατική ανεπάρκεια είναι σύνδρομο με μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα, στοιχεία που δεν έχουν μεταβληθεί ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια. Η ηπατική ανεπάρκεια διακρίνεται σε οξεία, σε χρόνια και στην πλέον πρόσφατα αναγνωρισμένη οξεία επί χρόνιας (ΟΕΧΝΑ).¹ Η οξεία ηπατική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από αιφνίδια σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας υπό μορφή ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και διαταραχών της πήξης σε ασθενή χωρίς προηγούμενη ηπατική νόσο.² Η χρόνια ηπατική ανεπάρκεια εκδηλώνεται σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, χαρακτηρίζεται από προοδευτική έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας κατά τρόπο βραδύ και συχνότατα σχετίζεται με την πυλαία υπέρταση και τις επιπλοκές της. Η ΟΕΧΝΑ αναφέρεται στην αιφνίδια επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενή με προηγούμενη χρόνια ηπατική νόσο (συνήθως κίρρωση), οφείλεται στην επίδραση εκλυτικού παράγοντα και είναι δυνητικά αναστρέψιμη.³

2. ΟΡΙΣΜΟΣ

Η χρόνια ηπατική νόσος αποτελεί το τελικό αποτέλεσμα της ηπατικής βλάβης οποιασδήποτε αιτιολογίας (ιογενείς

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2013, 30(5):522-534
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2013, 30(5):522-534

Γ.Θ. Καλπάκου,
Σ.Π. Ντουράκης

Β' Παθολογική Κλινική, Γενικό
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών
«Ιπποκράτειο», Ιατρική Σχολή, Εθνικό
και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

Acute on chronic liver failure

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Εντερική βακτηριακή μετατόπιση
Ηπατική ανεπάρκεια
Κίρρωση
Μεταμόσχευση ήπατος
Τεχνητό ήπαρ

Υποβλήθηκε 31.3.2013
Εγκρίθηκε 12.4.2013

λοιμώξεις, οινόπνευμα κ.λπ.). Η φυσική ιστορία της εξέλιξης σε κίρρωση, αρχικά αντιρροπούμενη και στη συνέχεια μη αντιρροπούμενη, έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση στη νοσηρότητα και στη θνητότητα, καθώς και στην υποβάθμιση της ποιότητας ζωής. Αυτό οφείλεται αφ' ενός στην έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας λόγω της μείωσης της λειτουργικής ηπατικής μάζας και αφ' ετέρου στη διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ήπατος που παραβλάπτει τη φυσιολογική ηπατική κυκλοφορία προκαλώντας την πυλαία υπέρταση και τις επιπλοκές της. Η κίρρωση μπορεί να παραμένει αντιρροπούμενη για πολλά χρόνια –μέση επιβίωση ασθενών 10 έτη– αλλά όταν συμβεί ρήξη της αντιρρόπησης, με εμφάνιση ικτέρου, ασκίτη, κίρσορραγίας ή ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, η θνητότητα αυξάνει ραγδαία. Σε ασθενείς με ανθεκτικό ασκίτη, εμμένουσα εγκεφαλοπάθεια ή νεφρική ανεπάρκεια η νόσος θεωρείται τελικού σταδίου, με επιβίωση λίγων εβδομάδων-μηνών.^{3,4}

Σε αριθμό όμως ασθενών με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο εκδηλώνεται οξεία επιδείνωση, με τελικό αποτέλεσμα την πολυοργανική ανεπάρκεια και την υψηλότερη βραχυπρόθεσμη θνητότητα. Δηλαδή, πρόκειται για γεγονός που δεν αναμένεται από τη συνήθη φυσική πορεία της νόσου. Η εν λόγω παρατήρηση οδήγησε στη διατύπωση της έννοιας της ΟΕΧΝΑ, σε μια προσπάθεια να καταστεί κατανοητή η

παθοφυσιολογία της νόσου αλλά και να καθοριστούν οι παράγοντες που σχετίζονται με την πτωχή της πρόγνωση.⁵ Ο όρος ΟΕΧΝΑ χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1995 για να περιγράψει την κατάσταση ηπατικής βλάβης όπου υπάρχουν δύο ταυτόχρονες ηπατικές προσβολές, μια χρόνια και συνεχιζόμενη και μια οξεία.¹ Έκτοτε, έχουν διατυπωθεί αρκετοί ορισμοί της ΟΕΧΝΑ, χωρίς όμως να υπάρχει ομοφωνία μέχρι σήμερα.⁶

Η υπόθεση εργασίας που διατυπώθηκε από την ομάδα του Λονδίνου το 2002 όριζε την ΟΕΧΝΑ ως την οξεία επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας σε περίοδο 2–4 εβδομάδων, συνήθως σχετιζόμενη με πυροδοτικό συμβάν, που οδηγεί σε σοβαρή επιδείνωση της κλινικής κατάστασης με ίκτερο, ηπατική εγκεφαλοπάθεια ή και ηπατονεφρικό σύνδρομο και υψηλή βαθμολογία στο σύστημα SOFA (sequential organ failure assessment ή sepsis-related organ failure assessment) ή στο σύστημα APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation).^{1,6,7} Το 2008, προτάθηκε από την Ηπατολογική Εταιρεία Ασίας-Ειρηνικού (Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL) ο εξής ορισμός: Η ΟΕΧΝΑ είναι οξεία ηπατική προσβολή που εκδηλώνεται ως ίκτερος και διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, η οποία επιπλέκεται εντός 4 εβδομάδων από ασκίτη ή και εγκεφαλοπάθεια σε ασθενή με διαγνωσμένη ή αδιάγνωστη χρόνια ηπατική νόσο.^{1,6}

Η Ευρωπαϊκή (European Association for the Study of the Liver, EASL) και η Αμερικανική (American Association for the Study of Liver Disease, AASLD) Ηπατολογική Εταιρεία έχουν από κοινού διατυπώσει τον ακόλουθο ορισμό της ΟΕΧΝΑ: Οξεία επιδείνωση προϋπάρχουσας νόσου, που συνήθως σχετίζεται με εκλυτικό σύμβαμα και εμφανίζει αυξημένη θνητότητα εντός τριμήνου λόγω πολυοργανικής ανεπάρκειας.^{1,6}

Η δυσκολία στο να διατυπωθεί ενιαίος ορισμός της ΟΕΧΝΑ οφείλεται στη μεγάλη ετερογένεια των δεδομένων.⁸ Έτσι, υπάρχουν μεγάλες διαφορές ως προς το αίτιο αλλά και το εύρος της υποκείμενης χρόνιας νόσου. Ομοίως, διχογνωμίες υπάρχουν και ως προς το τι συνιστά την οξεία προσβολή. Άλλοι ερευνητές δέχονται μόνον τα ηπατικά αίτια (π.χ. επιλοίμωξη από ηπατοτρόπους ιούς), ενώ άλλοι δέχονται και εξωηπατικά αίτια (π.χ. κίρρωση). Τα ερωτήματα αυτά συνοψίζονται σχηματικά στην εικόνα 1.¹

Στη συνδιάσκεψη της APASL για την ΟΕΧΝΑ το 2008, διατυπώθηκαν κατευθυντήριες οδηγίες για τις επί μέρους συστάσεις της έννοιας της ΟΕΧΝΑ, δηλαδή για τα εκλυτικά συμβάματα, για το εύρος της βαρύτητας και της αιτιολογίας της υποκείμενης νόσου, αλλά και για πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς και θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Στα πυροδοτικά συμβάματα συμπεριελήφθησαν ηπατικά



Εικόνα 1. Ερωτήματα που οδήγησαν στον ορισμό της ΟΕΧΝΑ και των παραμέτρων της.¹

και εξωηπατικά αίτια (πίν. 1). Το εύρος στο οποίο εκτείνεται η υποκείμενη νόσος περιλαμβάνει τη στεατοηπατίτιδα, τη χρόνια ηπατίτιδα, την ασυμπτωματική κίρρωση και την αντιρροπούμενη κίρρωση κάθε αιτιολογίας, ενώ δεν περιλαμβάνεται η απλή στεατώση δεδομένου ότι συχνά δεν είναι εξελισσόμενη⁹ (πίν. 2).

Η γεωγραφική κατανομή των αιτίων της ηπατικής νόσου συμβάλλει σημαντικά στην ετερογένεια των δεδομένων, αφού στις χώρες της Ασίας η συχνότερη αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου είναι η ηπατίτιδα Β, ενώ στις δυτικές χώρες η κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης.¹⁰ Ομοίως, στην Ασία και ιδιαίτερα στην ινδική χερσόνησο, συχνότατο εκλυτικό αίτιο ΟΕΧΝΑ είναι η επιλοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Ε, γεγονός που ελάχιστα ισχύει στο Δυτικό κόσμο.¹¹⁻¹³

Εκτός από την ανομοιογένεια των δεδομένων της ΟΕΧΝΑ, επί πλέον παράγοντας που δυσχεραίνει τον ορισμό της είναι το γεγονός ότι η διάκριση μεταξύ των ασθενών που πάσχουν από ΟΕΧΝΑ και εκείνων που πάσχουν από μη αντιρροπούμενη κίρρωση ως συνέπεια της φυσικής ιστορίας της νόσου, ενώ θεωρητικά φαίνεται απλή, στην κλινική πράξη είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη καθώς υπάρχει σημαντική επικάλυψη ανάμεσα στις δύο αυτές ομάδες. Ωστόσο, υπάρχουν τρία καθοριστικά σημεία-κλειδιά για τη διάκριση της ΟΕΧΝΑ: (α) Υπάρχει πάντοτε εκλυτικό γεγονός που προηγείται, ακόμη κι αν δεν καταστεί δυνατή η αναγνώρισή του, (β) η θνητότητα εντός τριμήνου είναι σημαντικά υψηλότερη από την αναμενόμενη για την υποκείμενη νόσο και (γ) η ΟΕΧΝΑ είναι δυνητικά αναστρέψιμη εφ' όσον πραγματοποιηθεί έγκαιρη και επιθετική αντιμετώπιση του αιτίου της οξείας επιδείνωσης.^{3,4,14} Η κλινική σημασία της ΟΕΧΝΑ έγκειται ακριβώς σε αυτό το τρίτο σημείο, την αναστρεψιμότητα, δηλαδή την επιστροφή του ασθενούς

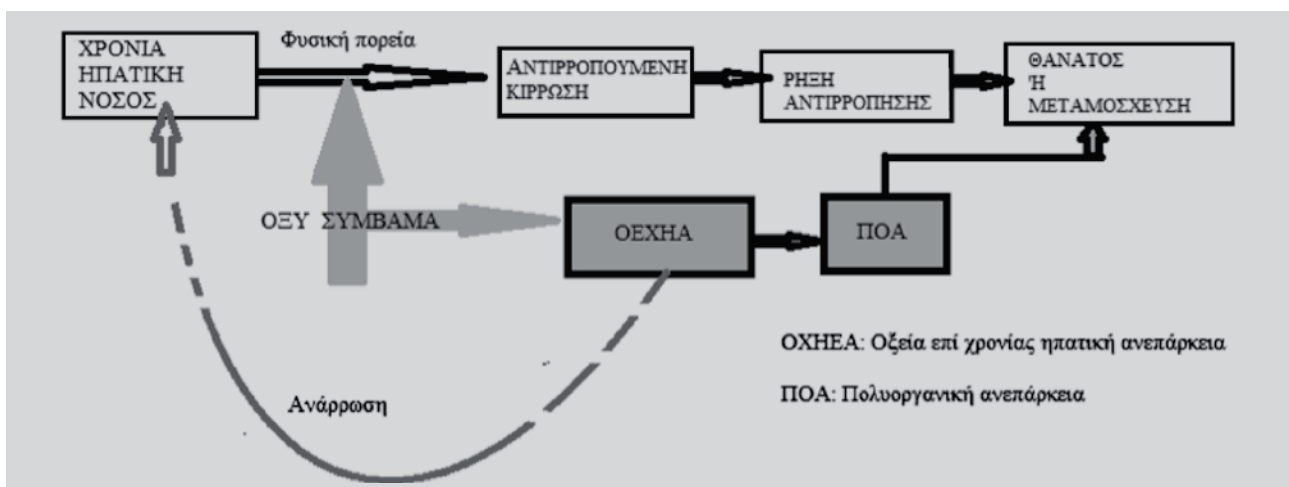
Πίνακας 1. Πυροδοτικά συμβάματα της ΟΕΧΝΑ.¹

Λοιμώδους αιτιολογίας
Ηπατοτρόποι ιοί
Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β ή ηπατίτιδας C
Άλλοι λοιμώδεις παράγοντες που επηρεάζουν το ήπαρ
Μη λοιμώδους αιτιολογίας
Οινόπνευμα: Κατανάλωση οινόπνευματος μέσα στις τελευταίες 4 εβδομάδες
Χρήση ηπατοτοξικών φαρμάκων, βοτάνων
Έξαρση αυτοάνοσης ηπατίτιδας ή νόσου Wilson
Χειρουργική επέμβαση
Κιρσορραγία
Άγνωστη ηπατοτοξική αιτία
ΟΕΧΝΑ: Οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια

Πίνακας 2. Αίτια της χρόνιας ηπατικής νόσου που μπορεί να επιπλακεί από ΟΕΧΝΑ.¹

Περιλαμβάνονται
Αντιρροπούμενη κίρρωση οποιασδήποτε αιτιολογίας (1a, A)
Χρόνια ηπατίτιδα (5, D)
Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (5, D)
Χολοστατική νόσος του ήπατος (2b, B)
Μεταβολική νόσος του ήπατος (2b, B)
Δεν περιλαμβάνεται
Λιπώδης διήθηση (5, D)
ΟΕΧΝΑ: Οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια

στην κατάσταση στην οποία βρισκόταν πριν εμφανιστεί η οξεία επιδείνωση. Η φυσική πορεία της ΟΕΧΝΑ παρουσιάζεται σχηματικά στην εικόνα 2.



Εικόνα 2. Σχηματική παράσταση της φυσικής πορείας της χρόνιας ηπατικής νόσου και της εμφάνισης της ΟΕΧΝΑ (από Olson και Kamath, τροποποιημένο).⁴

3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της ΟΕΧΝΑ είναι ιδιαίτερα σύνθετο, πολυπαραγοντικό και δεν είναι επαρκώς αποσαφηνισμένο. Για την κατανόηση του καταρράκτη των γεγονότων που μεσολαβούν από την εμφάνιση του πυροδοτικού παράγοντα έως την πλήρη κλινική έκφραση της ΟΕΧΝΑ με πολυοργανική ανεπάρκεια χρήσιμη είναι η έννοια της PIRO (predisposition, injury, response, organ failure, προδιάθεση, προσβολή, ανταπόκριση, οργανική ανεπάρκεια).^{7,15} Η έννοια της PIRO αποτελεί προσαρμογή της αντίστοιχης έννοιας που χρησιμοποιείται στη σήψη. Εν προκειμένω, η προδιάθεση αντιστοιχεί στην υποκείμενη προϋπάρχουσα ηπατική νόσο και σχετίζεται με τη βαρύτητά της. Η προσβολή αντιστοιχεί στον εκλυτικό παράγοντα που πυροδοτεί τα επακόλουθα γεγονότα, η ανταπόκριση αντιστοιχεί στην αντίδραση του ασθενούς και ουσιαστικά καθορίζει τη σοβαρότητα της φλεγμονής, ενώ η οργανική ανεπάρκεια αντιστοιχεί στην εκδήλωση δυσλειτουργίας σε ένα ή περισσότερα όργανα.

Αυτές οι παράμετροι δεν είναι ανεξάρτητες, αλλά αλληλένδετες και αλληλοεπηρεαζόμενες. Η υποκείμενη ηπατική νόσος δημιουργεί το περιβάλλον μέσα στο οποίο αναπτύσσεται η παθολογική αντίδραση στην επίδραση του βλαπτικού παράγοντα που καταλήγει στην (πολυ)οργανική ανεπάρκεια, πυροδοτώντας ένα φαύλο κύκλο. Φαίνεται να υπάρχουν τρία κομβικά σημεία στην εμφάνιση της ΟΕΧΝΑ: Η ανοσολογική δυσλειτουργία, η εντερική βακτηριακή μετατόπιση και η κυκλοφορική δυσλειτουργία.^{16,17} Κοινός παρονομαστής και των τριών είναι η συμμετοχή προ- και αντι-φλεγμονωδών κυτταροκινών.¹⁸

Στους κίρρωτικούς ασθενείς, η ανοσολογική δυσλειτουργία είναι πολυπαραγοντική και πάσχουν αμφότερα, το τμήμα της έμφυτης (innate) και της επίκτητης (adaptive) ανοσίας. Η πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού –έμφυτο σύστημα– εναντίον βακτηρίων και τοξινών είναι τα φαγοκύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και συγκεκριμένα, εντός του ήπατος, τα κύτταρα Kupffer.¹⁶ Αξίζει να αναφερθεί ότι τα κύτταρα Kupffer αποτελούν το 80–90% των ιστικών μακροφάγων του ανθρώπινου σώματος,^{19,20} γεγονός που υποδηλώνει την εξαιρετική σημασία του ήπατος για την έμφυτη ανοσία. Η στρατηγική θέση των κυττάρων Kupffer στον αυλό των ηπατικών κολλοειδών τα καθιστά πρώτης γραμμής άμυνα απέναντι στα βακτήρια και στις τοξίνες που προέρχονται από το έντερο. Στον κίρρωτικό όμως ασθενή τα κύτταρα Kupffer παρακάμπτονται λόγω της πυλαιοσυστηματικής διαφυγής, με αποτέλεσμα να μην τελείται καθαρή των βακτηρίων και των τοξινών.^{16,19} Επί πλέον, λόγω της έκπτωσης της συνθετικής ικανότητας του ήπατος υπάρχει μεγάλη μείωση στην ικανότητα οψωνινοποι-

ησης, με συνέπεια να μη λειτουργεί αποδοτικά η διαδικασία φαγοκυττάρωσης και καταστροφής των βακτηρίων.^{16,19} Τα κύτταρα Kupffer ενεργοποιούνται από πολλά διαφορετικά ερεθίσματα μέσω υποδοχών τύπου Toll (Toll-like receptors, TLRs).^{16,21} Με την ενεργοποίησή τους παράγουν μεγάλη ποικιλία φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως κυτταροκίνες, χυμοκίνες, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, εικοσανοειδή, λυσοσωματικά και πρωτεολυτικά ένζυμα.²² Οι προφλεγμονώδεις παράγοντες εισέρχονται στην κυκλοφορία προκαλώντας την ενεργοποίηση των T-κυττάρων,^{23–25} που με τη σειρά τους εκλύουν νέες κυτταροκίνες, με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)²⁶ και συνδρόμου αντιπροϊστικής αντιφλεγμονώδους αντίδρασης (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS).^{7,17} Φαίνεται μάλιστα ότι τα δύο συστήματα ενεργοποιούνται ταυτόχρονα σε τοπικό επίπεδο, με την παρουσία μικροβίων ή και οποιουδήποτε άλλου παράγοντα ο οποίος προκαλεί ιστική βλάβη.¹⁹ Κεντρικό ρόλο στην εμφάνιση του SIRS έχουν τα μονοκύτταρα.²⁷ Η έκφραση των αντιγόνων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας από τα μονοκύτταρα είναι προαπαιτούμενη για την αποτελεσματική παρουσίαση των αντιγόνων στα CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα και είναι πολύ σημαντικό τμήμα της ανοσιακής απόκρισης στη λοίμωξη. Στην ΟΕΧΝΑ παρατηρείται ελαττωμένη έκφραση του αντιγόνου HLA-DR από τα μονοκύτταρα και αυξημένα επίπεδα της αντιφλεγμονώδους ιντερλευκίνης-10, που εκκρίνεται από αυτά.²⁸ Και τα δύο αυτά στοιχεία αποτελούν δείκτες ανοσοκαταστολής. Συνολικά, φαίνεται ότι ενώ κατά τα πρώιμα στάδια της ΟΕΧΝΑ υπάρχει υπεροχή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, στα όψιμα προεξάρχει η παρουσία αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών. Ανεξάρτητα από την αρχική αιτία, η τελική κοινή οδός που οδηγεί στην περαιτέρω επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας και την πολυοργανική ανεπάρκεια είναι η υπερβολική ενεργοποίηση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης που ακολουθείται από περίοδο ανοσοπάρεσης, ανάλογη με αυτή που εμφανίζουν οι ασθενείς με σήψη.^{29,30} Η ανοσιακή παράλυση εκθέτει τον ασθενή σε κίνδυνο βαρύτατης λοίμωξης και σήψης, γεγονός πολύ συχνό στους βαρέως πάσχοντες κίρρωτικούς.³¹

Οι κυτταροκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου (tumor necrotizing factor, TNFα) και η ιντερλευκίνη 6, επιτελούν και άλλες εξαιρετικά σημαντικές λειτουργίες που σχετίζονται με τον ηπατοκυτταρικό θάνατο και την ηπατική αναγέννηση.^{1,32} Μέσα από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις με τα ηπατοκύτταρα, τα κύτταρα Kupffer³³ και τα αστεροειδή κύτταρα επάγουν τον κυτταρικό θάνατο μέσω νέκρωσης και απόπτωσης. Ταυτόχρονα, ενεργοποιούν μηχανισμούς αναγέννησης με συμμετοχή των ώριμων ηπατοκυττάρων αλλά και των προγονικών ηπατοκυττάρων.^{34,35}

Η εντερική βακτηριακή μετατόπιση διαδραματίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της ΟΕΧΝΑ.³⁶ Η εντερική βακτηριακή μετατόπιση συνίσταται στη μετανάστευση βιώσιμων μικροοργανισμών από τον αυλό του εντέρου στους μεσεντέριους λεμφαδένες και σε άλλες εξωεντερικές θέσεις. Στους ασθενείς με κίρρωση, η βακτηριακή μετατόπιση αποτελεί καλά τεκμηριωμένη αιτία αυτόματης βακτηριαιμίας και βακτηριακής περιτονίτιδας και εκλυτικό αίτιο εκδήλωσης ΟΕΧΝΑ. Η βακτηριακή μετατόπιση οφείλεται σε αλλαγές στην εντερική χλωρίδα,³⁷ αλλαγές στη διαπερατότητα του εντερικού τοιχώματος³⁸⁻⁴⁰ και σε ανεπαρκή απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του εντέρου. Η βακτηριακή μετατόπιση σχετίζεται στενά με τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου. Πέρα από την άμεση τοξική της δράση (οδηγώντας δηλαδή σε λοίμωξη), η βακτηριακή μετατόπιση φαίνεται ότι επάγει και διαιωνίζει την ενεργοποιημένη κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος που περιγράφηκε ανωτέρω, προκαλώντας φαύλο κύκλο.^{41,42}

Η καταγίδα των κυτταροκινών ευθύνεται για εκτενείς αλλαγές στη μακρο- και μικροκυκλοφορία, διαταράσσοντας τη φυσιολογική οργανική λειτουργία. Στους κίρρωτικούς ασθενείς υπάρχουν χαρακτηριστικές αιμοδυναμικές αλλαγές που επιδεινώνονται κατά την εμφάνιση της ΟΕΧΝΑ και περιλαμβάνουν περιφερική αρτηριακή αγγειοδιαστολή, ελαττωμένη αιματική ροή προς τους νεφρούς, αυξημένη πυλαίοσυστηματική διαφυγή και υψηλή καρδιακή παροχή (υπερδυναμική κυκλοφορία).⁴³ Τα συγκεκριμένα φαινόμενα πιστεύεται ότι είναι δευτερογενή στην ελάττωση της αγγειακής αντιδραστικότητας και στην προς τα κάτω ρύθμιση των υποδοχέων που οδηγούν σε αδυναμία αντιδραστικής αγγειοσυσπασσης.⁴⁴ Η συμμετοχή του μονοξειδίου του αζώτου (NO) ως πιθανού διαμεσολαβητή σε αυτή την αγγειακή «νωθρότητα» παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Η επαγωγή της συνθετάσης NO είναι η πιθανή εξήγηση για τη σπλαγγική αρτηριακή αγγειοδιαστολή που οδηγεί σε υποάρδευση των νεφρικών αρτηριών και σε κατακράτηση νατρίου και νερού, παρά τον αυξημένο ολικό όγκο πλάσματος. Η συνθετάση NO διακρίνεται στην εξαρτώμενη και στην ανεξάρτητη από το ασβέστιο. Η πρώτη φαίνεται να έχει προστατευτικό αποτέλεσμα στη μικροκυκλοφορία σε ζώα-μοντέλα. Η δεύτερη οδηγεί σε σοβαρή βλαπτική αγγειοδιαστολή που προκύπτει μέσα σε ώρες μετά την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNFα, η ιντερλευκίνη-1α και άλλες (συνθετάση NO επαγόμενη από κυτταροκίνες).⁴² Τα υψηλά επίπεδα NO εξηγούν την πτωχή ανταπόκριση των ασθενών αυτών στα αγγειοσυσπαστικά και θεωρείται ότι ευοδώνουν την ενδοθηλιακή βλάβη, που είναι πρώιμο χαρακτηριστικό πολυοργανικής ανεπάρκειας. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η αναστολή της επαγόμενης συνθετάσης NO

βελτιώνει τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, μειώνει την υπερρενιναιμία (όλοι οι κίρρωτικοί ασθενείς εμφανίζουν υπερρενιναιμικό υπεραλδοστερονισμό) και βελτιώνει τη νεφρική λειτουργία και την απέκκριση νατρίου.¹⁴

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η ΟΕΧΝΑ εκφράζεται με διαταραχές όλων των οργανικών συστημάτων,⁴⁵ αλλά προεξάρχουν οι διαταραχές του ήπατος, της κυκλοφορίας, των νεφρών και του εγκεφάλου, με παράλληλη συνύπαρξη γενικευμένης ευπάθειας στις λοιμώξεις.

4.1. Ηπατικές εκδηλώσεις

Στην ΟΕΧΝΑ υπάρχει περαιτέρω μείωση της αποτοξινωτικής λειτουργίας του ήπατος, που εκδηλώνεται ως υπερχολερυθριναιμία, σχεδόν πάντοτε με κλινικό ίκτερο. Η ελάττωση της συνθετικής ικανότητας οδηγεί σε υπολευκωματιναιμία, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ή την επίταση του ασκίτη και των οιδημάτων.⁴⁶ Επίσης, υπάρχει ελάττωση της παραγωγής παραγόντων πήξης,² που, σε συνδυασμό με τη θρομβοπενία, οδηγούν σε αιμορραγική διάθεση.

4.2. Αιμοδυναμικές διαταραχές

Αντίθετα με τη μη αντιρροπούμενη κίρρωση, στην οποία η καρδιακή παροχή είναι αυξημένη, στην ΟΧΝΕΑ η καρδιακή παροχή ενδέχεται να είναι ελαττωμένη. Αυτό οφείλεται σε ενδεχόμενη υποκείμενη κίρρωτική μυοκαρδιοπάθεια ή σε επηρεασμό της καρδιακής λειτουργίας κατά τρόπο παρόμοιο με αυτόν που παρατηρείται στη σοβαρή σήψη ή και στα δύο.^{47,48} Στην ΟΧΝΕΑ, η κυκλοφορία ουσιών με αγγειακή επίδραση όπως ο TNFα και το NO επιτείνουν την αγγειοδιαστολή, ενώ τα ελαττωμένα επίπεδα κορτιζόλης οδηγούν σε μειωμένη ευαισθησία στις αγγειοσυσπαστικές ουσίες. Το τελικό αποτέλεσμα είναι μειωμένη συστολική και διαστολική ανταπόκριση της καρδιάς στα ερεθίσματα, διαταραχές επαναπόλωσης⁴⁹ και εξ αυτών αύξηση του κινδύνου θανάτου, ιδίως επί συνύπαρξης νεφρικής δυσλειτουργίας.

4.3. Νεφρική δυσλειτουργία

Αλλαγές στη νεφρική αιμάτωση υπάρχουν ήδη στα αρχικά στάδια της κίρρωσης και εξελίσσονται στην προχωρημένη κίρρωση σε προοδευτική νεφρική αγγειοσυσπασση ως αποτέλεσμα της συστηματικής αιμοδυναμικής δυσλειτουργίας, προδιαθέτοντας τους ασθενείς σε νεφρική βλάβη. Η οξεία νεφρική βλάβη (ONB) ορίζεται ως η απότομη αύξηση –εντός 2 ημερών– της κρεατινίνης του ορού τουλάχιστον κατά 0,3

mg/dL ή η αύξησή της κατά ποσοστό $\geq 50\%$ της βασικής τιμής της ή η διούρηση $< 0,5$ mL/kg για περισσότερες από 6 ώρες.⁵⁰ Πρέπει να σημειωθεί ότι η κρεατινίνη δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της νεφρικής λειτουργίας στους κίρρωτικούς ασθενείς, οι οποίοι μπορεί να έχουν φυσιολογικές τιμές παρουσία μέτριας ή και σοβαρής νεφρικής βλάβης, λόγω ανεπαρκούς σύνθεσης και μειωμένης σκελετικής μυϊκής μάζας. Ωστόσο, οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της μπορούν να είναι χρήσιμες για την εκτίμηση των μεταβολών. Αναγνωρίζονται τρεις τύποι ONB: Η προνεφρική, η νεφρική και η μετανεφρική. Οι ασθενείς με ηπατική νόσο μπορούν να εκδηλώσουν οποιαδήποτε μορφή ONB και η αναλογία είναι 60% προνεφρικής αιτιολογίας, 39% νεφρικής και 1% μετανεφρικής.⁵¹ Στα προνεφρικά αίτια περιλαμβάνονται αίτια προφανούς νεφρικής υποάρδευσης, όπως η υπερβολική χρήση διουρητικών και η αιμορραγία, αλλά και λιγότερο προφανή με πτώση της αρτηριακής πίεσης και προσπειραματική αγγειοσύσπαση, όπως στο ηπατονεφρικό σύνδρομο (HNΣ)⁵² που παρατηρείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Το HNΣ διακρίνεται σε HNΣ τύπου 1 και τύπου 2. Ο τύπος 1 αφορά στο ταχέως εξελισσόμενο HNΣ που εμφανίζει θνητότητα 80% σε 2 εβδομάδες, ενώ ο τύπος 2 αφορά στη βραδέως (εντός εβδομάδων-μηνών) επιδεινούμενη νεφρική ανεπάρκεια που παρατηρείται σε ασθενείς με ανθεκτικό ασκίτη.⁵³ Ασθενείς με ασκίτη έχουν 20% πιθανότητα να εμφανίσουν HNΣ κατά το πρώτο έτος, η οποία αυξάνει σε 50% στα 3–5 έτη.⁵⁰ Εκλυτικοί παράγοντες όπως η σήψη προκαλούν HNΣ τύπου 1 επιδεινώνοντας την αγγειοδιαστολή μέσω επί πλέον ενεργοποίησης αγγειοδραστικών νευροορμονών. Η πτωχή πρόγνωση του HNΣ είναι από παλιά γνωστή, αλλά η συχνότητά του στους κίρρωτικούς ασθενείς είναι μικρότερη απ' ό,τι η νεφρική δυσλειτουργία από άλλα αίτια. Μελέτη από την Ισπανία σε μεγάλη σειρά ασθενών έδειξε ότι η σήψη και η υποογκαιμία είναι υπεύθυνες για ONB σε ποσοστό 79% των ασθενών, ενώ το HNΣ μόνο σε 13%.^{54,55} Από τους ασθενείς με HNΣ ποσοστό έως 54% θα εμφανίσει βελτίωση με χορήγηση τερλιπρεσσίνης και λευκωματίνης.⁷ Η τιμή της χολερυθρίνης του ορού και η πρώιμη αύξηση της αρτηριακής πίεσης αποτελούν προγνωστικούς δείκτες ανταπόκρισης στη σχετική θεραπεία,⁵⁶ ενώ για τους μη ανταποκρινόμενους ασθενείς θα πρέπει να γίνει προσπάθεια με αιμοκάθαρση ή με άλλες παρεμβάσεις (π.χ. μεταμόσχευση ήπατος).

Η παρουσία υπονατρίαμιας αποτελεί δείκτη πτωχής πρόγνωσης και συσχετίζεται με HNΣ, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα και ηπατική εγκεφαλοπάθεια.⁵⁷ Η υπονατρίαμία πιθανόν να μην είναι ανεξάρτητος δείκτης θνητότητας, αλλά δευτερογενής συνέπεια της διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας. Η θεραπεία της υπονατρίαμιας με βαπτάνες (νεότερη οικογένεια φαρμάκων που αναστέλλουν τον

υποδοχέα της αντιδιουρητικής ορμόνης στα νεφρικά σωληνάκια) ενδέχεται να βελτιώσει κάποιες κλινικές εκδηλώσεις αλλά δεν αναμένεται να αλλάξει την πρόγνωση, αφού δεν επιδρά στη νεφρική λειτουργία.⁵¹

4.4. Εγκεφαλική δυσλειτουργία

Οι διαταραχές της εγκεφαλικής λειτουργίας είναι πολύ συχνές στην ΟΕΧΝΑ. Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια αποτελεί το κυριότερο νευροψυχιατρικό σύνδρομο με εκδηλώσεις που εκτείνονται από τις ήπιες εκτελεστικές δυσλειτουργίες έως το επιθετικό παραλήρημα και έως το βαθύ κώμα με απεγκεφαλισμό. Παρά το γεγονός ότι τα δεδομένα δεν είναι πολλά, θεωρείται ότι κατά την ΟΕΧΝΑ επισυμβαίνουν διαταραχές στην εγκεφαλική λειτουργία σε πολλαπλά επίπεδα, όπως στη νευροδιαβίβαση, ιδίως στο σύστημα του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (γ-aminobutyric acid, GABA) και στην αναστολή του εγκεφαλικού ενεργειακού μεταβολισμού, αλλαγές στη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και εμφάνιση εγκεφαλικού οιδήματος.^{58–60} Η επαγωγή της φλεγμονώδους διαδικασίας εντός του εγκεφάλου με ενεργοποίηση της νευρογλοίας και σύνθεση προφλεγμονωδών κυτταροκινών μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, ιδιαίτερα σε συνεργική δράση με την υπεραμμωνιαία.⁶¹ Σημαντική συνέπεια της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας αποτελεί το γεγονός ότι η έκθεση του εγκεφάλου στις νευροτοξίνες που συμμετέχουν στην παθογένεσή της μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια εγκεφαλικού ιστού,⁶² στοιχείο που εξηγεί την επιμονή νευροψυχολογικών ελλειμμάτων μετά από επανειλημμένα επεισόδια ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

4.5. Διαταραχές πήκτικότητας

Οι ασθενείς με κίρρωση έχουν συχνά διαταραχές στις εξετάσεις πήκτικότητας που παραδοσιακά θεωρείται ότι υποδηλώνουν αιμορραγική διάθεση. Στην ΟΕΧΝΑ υπάρχει αυξημένη ινωδολύση και λειτουργική διαταραχή των αιμοπεταλίων.^{63,64} Ωστόσο, δεν συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση παραγόντων πήξης. Αντίθετα, ακόμη και ασθενείς με παρατεταμένους χρόνους πήκτικότητας μπορεί να εμφανίσουν φλεβοθρομβώσεις. Η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας είναι συχνή και ιδίως αν συμβεί οξέως μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη της αντιρρόπησης και εκδήλωση ΟΕΧΝΑ.⁴⁵

4.6. Φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια

Φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια (ηπατοαδρενεργικό σύνδρομο) μπορεί να εκδηλωθεί σε ποσοστό έως 68% των ασθενών με κίρρωση και συχνά με σοβαρή σήψη.⁷ Παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με βαριά ηπατική νόσο και σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα.

4.7. Αναπνευστικές διαταραχές

Αναπνευστικές διαταραχές μπορεί να εκδηλωθούν είτε ως οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, είτε ως συνέπειες της κίρρωσης: Πυλαιοπνευμονική υπέρταση και ηπατοπνευμονικό σύνδρομο.^{45,65} Επίσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για πνευμονικές λοιμώξεις συνεπεία ελαττωμένης έκπτυξης του θώρακα λόγω ασκίτη ή και υδροθώρακα.

4.8. Λοιμώξεις

Οι λοιμώξεις είναι πολύ συχνές στους κίρρωτικούς ασθενείς και αποτελούν πολύ συχνό χαρακτηριστικό της ΟΕΧΗΑ είτε ως πυροδοτικό σύμπτωμα είτε ως επιπλοκή.^{66,67} Οι πιο συχνές βακτηριακές λοιμώξεις, με σειρά συχνότητας, είναι η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού, η πνευμονία και η αυτόματη βακτηραιμία. Η θνητότητα είναι πολύ υψηλή (μέχρι 50%), ενώ μπορεί να φθάσει στο 100% σε περιπτώσεις σηπτικής καταπληξίας.^{68,69} Ο κίνδυνος λοίμωξης αυξάνει πολύ μετά από αιμορραγία του ανώτερου πεπτικού (π.χ. κίρρωση), οπότε ενδείκνυται η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών. Η ευπάθεια δεν περιορίζεται στις βακτηριακές λοιμώξεις, αλλά και σε άλλες, όπως π.χ. στις διηθητικές μυκητιάσεις.

5. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ

Η ανάγκη να ανευρεθούν κλινικοί και εργαστηριακοί δείκτες ικανοί να καθορίσουν ποιοι ασθενείς θα οδηγηθούν σε οργανική ανεπάρκεια μετά από συγκεκριμένο πυροδοτικό γεγονός δεν έχει μέχρι σήμερα καλυφθεί και αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας. Στην ΟΕΧΗΑ υπάρχει ταυτόχρονη επίδραση από δύο προσβολές, τη χρόνια και την οξεία, χωρίς να είναι εκ προοιμίου σαφές από ποια εξαρτάται η πρόγνωση. Κλινικές ενδείξεις υποδηλώνουν ότι δεν είναι η βαρύτητα της ηπατικής νόσου, αλλά ο βαθμός της ανεπάρκειας του οργάνου-στόχου που καθορίζει το αποτέλεσμα. Παράλληλα, όμως, υπάρχει διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς που είχαν προηγούμενη ρήξη αντιρρόπησης με νοσηλείες κατά τους προηγούμενους μήνες, άρα απαιτείται να εξακολουθεί να υπάρχει ορισμένου βαθμού ηπατική εφεδρεία.⁷⁰ Έχουν χρησιμοποιηθεί δύο κατηγορίες προγνωστικών μοντέλων για την ΟΕΧΗΑ: Αυτά που αξιολογούν τη βαρύτητα της χρόνιας νόσου και εκείνα που αξιολογούν την οργανική ανεπάρκεια. Στην πρώτη κατηγορία υπάγονται μοντέλα όπως το Child-Pugh (πίν. 3), το MELD (model for end-stage liver disease ή Mayo end-stage liver disease)^{54,71} (πίν. 4) και το PELD (pediatric end-stage liver disease) (πίν. 5) προκειμένου για παιδιατρικούς ασθενείς.^{72,73} Όμως, η εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας βάσει του μοντέλου Child-Pugh δεν είναι ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης,

Πίνακας 3. Προγνωστικό σύστημα των Child-Pugh για την επιβίωση των κίρρωτικών ασθενών.⁵⁴

Βαθμοί	1	2	3
Χολερυθρίνη (mg/dL)	<2	2–3	>3
Λευκωματίνη (g/dL)	>3,5	2,8–3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7–2,6	>2,6
Ασκίτης	Απουσία	Μικρός	Μέτριος
Εγκεφαλοπάθεια	Απουσία	Στάδια I και II	Στάδια III και IV

Βαθμοί 5–6: Στάδιο A: Επιβίωση στο 1ο έτος 100%, στα δύο έτη 85%

Βαθμοί 7–9: Στάδιο B: Επιβίωση στο 1ο έτος 81%, στα δύο έτη 57%

Βαθμοί 10–15: Στάδιο C: Επιβίωση στο 1ο έτος 45%, στα δύο έτη 35%

Πίνακας 4. Προγνωστικό σύστημα επιβίωσης των κίρρωτικών ασθενών με βάση την υπολογιζόμενη τιμή model for end-stage liver disease (MELD).⁷⁶

$MELD = 3,78 [\log \text{χολερυθρίνη ορού (mg/dL)}] + 11,2 (\log \text{INR}) + 9,57 [\log \text{κρεατινίνη ορού (mg/dL)}] + 6,43$

Τιμή MELD	Θνητότητα εντός 3μήνου
40	71,3%
30–39	52,6%
20–29	19,6%
10–19	6 %
<9	1,9%

Πίνακας 5. Προγνωστικό σύστημα επιβίωσης των κίρρωτικών παιδιών με βάση την υπολογιζόμενη τιμή pediatric end-stage liver disease (PELD).^{72,73}

$PELD = (0,436 \times \text{ηλικία}^*) - (0,687 \times \log \text{λευκωματίνη}) + (0,480 \times \log \text{χολερυθρίνη}) + (1,857 \times \log \text{INR}) + (0,667 \times \text{καθυστέρηση ανάπτυξης}^{**})$

* Ηλικία: <1 έτος=1, κάθε άλλη ηλικία=0

** Καθυστέρηση ανάπτυξης >2 SD (σταθερή απόκλιση)=1, οτιδήποτε άλλο=0

επειδή αγνοεί παραμέτρους που σχετίζονται με τη νεφρική, την αναπνευστική και την καρδιαγγειακή λειτουργία.

Το MELD είναι περισσότερο αξιόπιστο για την εκτίμηση ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της προτεραιότητας για μεταμόσχευση. Όμως, δεν φαίνεται να είναι έγκυρο για τους πάσχοντες από ΟΕΧΗΑ, αφού υπάρχει μεγάλη διαφορά στη θνητότητα μεταξύ ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και ασθενών με ΟΕΧΗΑ, με την ίδια βαθμολογία MELD. Στη δεύτερη κατηγορία προγνωστικών μοντέλων υπάγονται τα μοντέλα APACHE II (πίν. 6)⁷⁴ και SOFA (πίν. 7),⁷⁵ τα οποία εκτιμούν την οργανική ανεπάρκεια. Τα μοντέλα αυτά, ιδιαίτερα το SOFA, έχουν καλύτερη προγνωστική αξία σε σχέση με τα Child-Pugh και MELD.⁷⁶ Η αναγνώριση των

Πίνακας 6. Το σύστημα βαθμολόγησης APACHE II.⁷⁴**A. Βαθμολογία οξείας διαταραχής**

Φυσιολογική παράμετρος	Υψηλές μη φυσιολογικές τιμές				Φυσιολογικές τιμές	Χαμηλές μη φυσιολογικές τιμές			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
1. Θερμοκρασία ορθού (°C)	>41	39–40,9		38,5–38,9	36–38,4	34–35,9	32–33,9	30–31,9	<29,9
2. Μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)	>160	130–159	110–129		70–109		50–69		<49
3. Καρδιακός ρυθμός (κοιλιακή ανταπόκριση)	>180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	<39
4. Αναπνευστικός ρυθμός	>50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		<5
5. Οξυγόνωση AaDO ₂ ή PaO ₂									
α) An FI _{O₂} >0,5 υπολογισμός AaDO ₂	>500	350–499	200–349		<200				
β) An FI _{O₂} <0,5 χρήση PaO ₂					PaO ₂ >70	PaO ₂ 61–70		PaO ₂ 55–60	PaO ₂ <55
6. Αρτηριακό pH	>7,7	7,6–7,69		7,5–7,59	7,33–7,49		7,25–7,32	7,15–7,24	<7,15
7. Νάτριο ορού (mmol/L)	>180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	110–119	<110
8. Κάλιο ορού (mmol/L)	>7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9		<2,5
9. Κρεατινίνη ορού (mg/dL) (διπλάσια τιμή επί οξείας νεφρικής ανεπάρκειας)	>3,5	2–3,4	1,5–1,9		0,6–1,4		<0,6		
10. Αιματοκρίτης (%)	60		50–59	46–49	30–45,9		20–29		<20
11. Αριθμός λευκών (10 ³ /mm ³)	>40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		<1
12. Κλίμακα κώματος Γλασκώβης (GCS) (βαθμολογία=15–GCS)					15–GCS=				
Ολική βαθμολογία:					Άθροιση παραμέτρων 1–12				
HCO ₃ ⁻ ορού φλεβικού αίματος (mmol/L) (δεν προτιμάται, μόνον επί απουσίας αερίων αρτηριακού αίματος)	≥52	41–51,9		32–40,9	22–31,9		18–21,9	15–17,9	<15

B. Βαθμολογία ηλικίας

Έτη	≤44	45–54	55–64	65–74	≥75
Βαθμοί	0	2	3	5	6

Γ. Βαθμολογία χρόνιων νοσημάτων

Αν ο ασθενής έχει ιστορικό σοβαρής οργανικής ανεπάρκειας ή είναι ανοσοκατασταλμένος βαθμολογείται με:

+5 βαθμούς μη χειρουργημένος ασθενής ή μετά από επείγουσα χειρουργική επέμβαση

+2 βαθμούς χειρουργημένος ασθενής μετά από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση

APACHE II score = A + B + Γ

ασθενών με καλή πρόγνωση είναι περισσότερο ακριβής αν η εκτίμηση επιτευχθεί μετά από το πρώτο 48ωρο της νοσηλείας-παρακολούθησης.⁷⁷ Ωστόσο, τα συγκεκριμένα μοντέλα έχουν σχεδιαστεί για χρήση σε γενικές μονάδες εντατικής θεραπείας και συνεπώς χωρίς τις ιδιαιτερότητες των ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια. Επί πλέον, ενώ το SOFA εκτιμά με μεγάλη ακρίβεια την κατάσταση του ασθενούς τη δεδομένη στιγμή, δεν έχει ιδιαίτερη ικανότητα να προ-

βλέψει την περαιτέρω εξέλιξη του. Πρόσφατα, προτάθηκε το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression model, LRM) (πίν. 8)⁷⁸ για την πρόγνωση των ασθενών με ΟΕΧΗΑ επί εδάφους χρόνιας ηπατίτιδας Β. Η αξιοπιστία του δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς, ενώ δεν είναι δεδομένη η δυνατότητα επέκτασής του σε ΟΕΧΗΑ σε έδαφος χρόνιας ηπατοπάθειας άλλης αιτιολογίας.⁷⁹

Πίνακας 7. Το σύστημα βαθμολόγησης πρόβλεψης θνητότητας SOFA.^{75,76}

SOFA score	0	1	2	3	4
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ PaO ₂ /FIO ₂	>400	<400	<300	<200 ΜΕ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ	<100 ΜΕ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ (10 ³ /mm ³)	>150	<150	<100	<50	<20
ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	>12
ΜΕΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ (ΜΑΠ) / ΑΝΑΓΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΙΝΟΤΡΟΠΩΝ	ΜΑΠ >70 mmHg	ΜΑΠ <70 mmHg	ΝΤΟΠΑΜΙΝΗ <5 μg/kg/min ή ΔΟΒΟΥΤΑΜΙΝΗ σε οποιαδήποτε δόση	ΝΤΟΠΑΜΙΝΗ >5 μg/kg/min ΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ/ ΝΟΡΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ <0,1 μg/kg/min	ΝΤΟΠΑΜΙΝΗ >15 μg/kg/min ΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ/ ΝΟΡΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ >0,1 μg/kg/min
ΚΛΙΜΑΚΑ ΓΛΑΣΚΩΒΗΣ	15	13-14	10-12	6-9	<6
ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ ΟΡΟΥ Ή ΟΥΡΑ 24ΩΡΟΥ	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 ή <500 mL/24ωρο	>5 ή <200 mL/24ωρο

Πρόγνωση θνητότητας ανάλογα με το αποτέλεσμα του SOFA score

Βαθμός SOFA score	Θνητότητα
0-1	0%
2-3	6,5%
4-5	20%
6-7	21,5%
8-9	33%
10-11	50%
12-14	95%
>14	95%

Πίνακας 8. Υπολογισμός της πρόβλεψης της θνητότητας, εντός τριμήνου, των ασθενών με ΟΕΧΝΑ που σχετιζόταν με παροξύνσεις της χρόνιας ηπατίτιδας Β, με το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression model, LRM).⁷⁸

LRM: $-1,343 + (0,772 \times \text{ηπατική εγκεφαλοπάθεια}) + (2,279 \times \text{ηπατονεφρικό σύνδρομο}) + (0,85 \times \text{κίρρωση ήπατος}) + (1,026 \times \text{HBeAg}) - (2,117 \times \text{δραστικότητα προθρομβίνης/ηλικία ασθενούς})$

ΟΕΧΝΑ: Οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια

6. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Τα θεραπευτικά μέτρα στην ΟΕΧΝΑ στοχεύουν αφ' ενός στην όσο το δυνατόν πιο ταχεία και επιθετική αντιμετώπιση του πυροδοτικού παράγοντα, εφ' όσον αυτός αναγνωριστεί, και αφ' ετέρου στην προσωρινή βελτίωση της κατάστασης

του ασθενούς ώστε να δοθεί χρόνος στο ήπαρ να ανακάμψει. Έτσι, γίνεται έλεγχος της κίρρωσης με ενδοσκοπικούς χειρισμούς (περίδεση των κίρρων ή σκληροθεραπεία) και φαρμακευτική αγωγή έναντι της πυλαίας υπέρτασης (σωματοστατίνη ή ανάλογά της, τερλιπρεσσίνη), αντιμετώπιση των λοιμώξεων με χορήγηση αντιβιοτικών, υποστήριξη της

κυκλοφορίας με αγγειοσυσπαστικά φάρμακα και αντιαιμω-
νιική αγωγή για την ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Επί πλέον,
μπορεί να επιχειρηθεί τοποθέτηση διασφαγιτιδικής ενδο-
ηπατικής πυλαιοσυστηματικής παράκαμψης (transjugular
intrahepatic portosystemic stent, TIPPS) σε περιπτώσεις
εμμένουσας κίρσορραγίας ή ανθεκτικού ασκίτη με ή χωρίς
λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια (ηπατονεφρικό σύνδρομο,
ΗΝΣ). Επίσης, σε ειδικές περιπτώσεις ΟΕΧΗΑ υπάρχουν
και άλλες θεραπευτικές δυνατότητες, όπως η χορήγηση
κορτικοειδούς ή πεντοξυφυλλίνης στην οξεία αλκοολική
ηπατίτιδα και η χορήγηση αντι-ιικών φαρμάκων (κατά
προτίμηση εντεκαβίρη ή τενοφοβίρη) σε παροξύνσεις της
χρόνιας ηπατίτιδας Β.⁸⁰⁻⁸³

Ακόμη, έχει μελετηθεί η χορήγηση αυξητικών παραγό-
ντων των ουδετεροφίλων με πολύ θετικά αποτελέσματα
(αναφέρεται υπερδιπλάσια επιβίωση των ασθενών στους
δύο μήνες).⁸⁴ Ωστόσο, ως προς την αντιμετώπιση της ηπα-
τικής ανεπάρκειας οι θεραπευτικές επιλογές παραμένουν
πολύ περιορισμένες. Η χρήση μη βιολογικών συσκευών
ηπατικής κάθαρσης και υποστήριξης της ηπατικής λειτουρ-
γίας, όπως είναι κυρίως τα συστήματα MARS (molecular
absorbent recirculating system) και Prometheus, σε πολύ
πιο περιορισμένη έκταση το SPAD (single-pass albumin
dialysis) και σε πειραματική εφαρμογή το HepaWash, σε
ασθενείς με ΟΕΧΗΑ, έχει βρεθεί ότι βελτιώνει επί μέρους
παραμέτρους της ηπατικής δυσλειτουργίας, αλλά όχι και
την επιβίωση.^{17,85,86} Συνεπώς, μπορούν να χρησιμοποιηθούν
μόνον ως γέφυρα, είτε προς την ανάκαμψη του ασθενούς
αν αυτή είναι εφικτή, είτε προς την ηπατική μεταμόσχευση.

Η μεταμόσχευση ήπατος στην ΟΕΧΗΑ εμφανίζει ιδι-
αιτερότητες. Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη
μεταμόσχευση στην οξεία ηπατική ανεπάρκεια δεν μπορούν
να εφαρμοστούν στην ΟΕΧΗΑ γιατί είναι θεωρητικά ανα-
στρέψιμη, η κλινική της εικόνα δεν μπορεί να διαδραματίσει

καθοριστικό ρόλο για την απόφαση για μεταμόσχευση, ενώ
μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να υπάρχουν απόλυτες
αντενδείξεις όπως π.χ. η σήψη. Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα
για την έκβαση της μεταμόσχευσης στους ασθενείς αυτούς,
είτε με περιγραφές περιστατικών,⁸⁷ είτε με παρακολούθη-
ση μικρών σειρών ασθενών.^{88,89} Σε πειραματικό επίπεδο,
υπάρχουν πολλά πεδία αναζήτησης νέων θεραπευτικών
παρεμβάσεων. Έτσι, φάρμακα που θα δρουν ως ρυθμιστές
της έκφρασης των κυτταροκινών, αντιοξειδωτικά, ανασταλ-
τές της απόπτωσης κ.λπ. αποτελούν αντικείμενο εντατικής
έρευνας. Εναλλακτικές μέθοδοι μεταμόσχευσης, όπως η
μεταμόσχευση ηπατοκυττάρων, συνιστούν ελπιδοφόρες
μελλοντικές προοπτικές.

Ωστόσο, με τα σημερινά δεδομένα, τη μεγαλύτερη ση-
μασία για τη θεραπευτική αντιμετώπιση έχει η εγρήγορση
των κλινικών ιατρών προκειμένου να αναγνωρίζουν την
αιτιολογία της ΟΕΧΗΑ όσο το δυνατόν πιο πρώιμα στην
εμφάνισή της. Για το σκοπό αυτόν πρόσφατα δημιουργήθηκε
ομάδα εργασίας από την Ευρωπαϊκή Ηπατολογική Εταιρεία
με αντικείμενο τη διεξαγωγή μεγάλης πολυκεντρικής προ-
οπτικής μελέτης (CANONIC-CLIF study).⁹⁰

Ο καθορισμός σαφών κριτηρίων και η ανάπτυξη προ-
γνωστικών μοντέλων που θα μπορούν να προβλέψουν την
έκβαση της νόσου με ακρίβεια θα οδηγήσει στην αποφυγή
υπερβολικών, μη ευεργετικών παρεμβάσεων σε ασθενείς
πραγματικά τελικού σταδίου, αλλά και το αντίθετο, δηλαδή
να μη στερηθούν την επιθετική αντιμετώπιση ασθενείς με
αναστρέψιμη οξεία παρόξυνση της χρόνιας ηπατικής νόσου.

Η πρόληψη της ΟΕΧΗΑ βασίζεται στον εμβολιασμό
έναντι των ιών ηπατίτιδας Α και Β σε όσους δεν έχουν
εκτεθεί σε αυτούς, στον εμβολιασμό έναντι της γρίπης και
του πνευμονιοκόκκου και στην αποφυγή χρήσης αιθυλικής
αλκοόλης και ηπατοτοξικών φαρμάκων.

ABSTRACT

Acute on chronic liver failure

G. KALPAKOU, S.P. DOURAKIS

*Second Department of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School,
"Hippokration" General Hospital, Athens, Greece*

Archives of Hellenic Medicine 2013, 30(5):522-534

The term "acute on chronic liver failure" (ACLF) refers to a distinct clinical entity that occurs in patients with previous liver disease, especially cirrhosis of any etiology, who present acute, severe deterioration of their clinical condition due to the effects of a precipitating event. ACLF is characterized by very high short-term mortality due to multiorgan failure, but it is potentially reversible. The pathophysiology of ACLF is related to the immune dysfunction, intestinal bacterial translocation and circulatory dysfunction that consist a feature of chronic liver disease. The clinical manifestations may be derived from any organ, but mainly from the liver, brain and kidneys and the circulatory system.

Infection is the leading cause of mortality. The prognosis depends on the severity of liver failure and the number of failing organs. The therapeutic approach is supportive, in order to gain time for the liver to recover or to be prepared for liver transplantation. Non-biological liver assisting devices have not been shown to provide any survival benefit, but they can be used as a bridge towards transplantation.

Key words: Artificial liver, Cirrhosis, Intestinal bacterial translocation, Liver failure, Liver transplantation

Βιβλιογραφία

- SARIN SK, KUMAR A, ALMEIDA JA, CHAWLA YK, FAN ST, GARG H ET AL. Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatology* 2009, 3:269–282
- LARSEN FS, BJERRING PN. Acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2011, 17:160–164
- OLSON JC, KAMATH PS. Acute-on-chronic liver failure: What are the implications? *Curr Gastroenterol Rep* 2012, 14:63–66
- OLSON JC, KAMATH PS. Acute-on-chronic liver failure: Concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care* 2011, 17:165–169
- JALAN R. Acute-on-chronic liver failure: From concept to a new syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2011, 17:152
- WLODZIMIROW K, ESLAMI S, ABU-HANNA A, NIEUWOUDT M, CHAMULEAU R. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality. *Liver Int* 2013, 33:40–52
- JALAN R, GINES P, OLSON JC, MOOKERJEE RP, MOREAU R, GARCIA-TSAO G ET AL. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatology* 2012, 57:1336–1348
- AITHAL GP. Defining “acute on chronic liver failure”: An identity crisis! *Indian J Gastroenterol* 2010, 29:177–180
- RIFAI K. Acute-on-chronic liver failure. *Eur Gastroenterol Hepatology Rev* 2012, 8:111–115
- RAJNEESH AR, KAVITHA R, VARGHESE T. Acute on chronic liver failure. *Calicut Med J* 2011, 9:e1–e7
- JAGADISAN B, SRIVASTAVA A, YACHHA SK, PODDAR U. Acute on chronic liver disease in children from the developing world: Recognition and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012, 54:77–82
- KUMAR ACHARYA S, KUMAR SHARMA P, SINGH R, KUMAR MOHANTY S, MADAN K, KUMAR JHA J ET AL. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatology* 2007, 46:387–394
- ΚΑΛΠΑΚΟΥ ΓΘ, ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Σύγχρονες απόψεις για την ηπατίτιδα Ε. *Αρχ Έλλ Ιατρ* (υπό δημοσίευση)
- SOLÍS-MUÑOZ P. Acute on chronic liver failure and prognostic factors: Time for reevaluation. *Rev Esp Enferm Dig* 2011, 103:169–176
- JALAN R, STADLBAUER V, SEN S, CHESHIRE L, CHANG YM, MOOKERJEE RP. Role of predisposition, injury, response and organ failure in the prognosis of patients with acute-on-chronic liver failure: a prospective cohort study. *Crit Care* 2012, 16:R227
- VERBEKE L, NEVENS F, LALEMAN W. Bench-to-beside review: Acute-on-chronic liver failure – linking the gut, liver and systemic circulation. *Crit Care* 2011, 15:233
- LALEMAN W, VERBEKE L, MEERSSEMAN P, WAUTERS J, VAN PELT J, CASSIMAN D ET AL. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatology* 2011, 5:523–537
- LIU Q. Role of cytokines in the pathophysiology of acute-on-chronic liver failure. *Blood Purif* 2009, 28:331–341
- KATOONIZADEH A, LALEMAN W, VERSLYPE C, WILMER A, MALEUX G, ROSKAMST ET AL. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: A prospective cohort study. *Gut* 2010, 59:1561–1569
- BILZER M, ROGGER F, GERBES AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 2006, 26:1175–1186
- STEIB CJ, BILZER M, HÄRTL JM, BEITINGER F, GÜLBERG V, GÖKE B ET AL. Kupffer cell activation by hydrogen peroxide: A new mechanism of portal pressure increase. *Shock* 2010, 33:412–418
- SAKAMOTO S, OKANOUE T, ITOHY, NAKAGAWA Y, NAKAMURA H, MORITA A ET AL. Involvement of Kupffer cells in the interaction between neutrophils and sinusoidal endothelial cells in rats. *Shock* 2002, 18:152–157
- YANG J, YI P, WEI L, XU Z, CHEN Y, TANG L ET AL. Phenotypes and clinical significance of circulating CD4(+)CD25(+) regulatory T cells (Tregs) in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Transl Med* 2012, 10:193
- CHEN M, HU P, PENG H, ZENG W, SHI X, LEI Y ET AL. Enhanced peripheral $\gamma\delta$ T cells cytotoxicity potential in patients with HBV-associated acute-on-chronic liver failure might contribute to the disease progression. *J Clin Immunol* 2012, 32:877–885
- WANG LY, MENG QH, ZOU ZQ, FAN YC, HAN J, QI ZX. Increased frequency of circulating Th17 cells in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Dig Dis Sci* 2012, 57:667–674
- CAZZANIGA M, DIONIGI E, GOBBO G, FIORETTI A, MONTIV, SALERNO F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: Relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatology* 2009, 51:475–482
- XING T, LI L, CAO H, HUANG J. Altered immune function of monocytes in different stages of patients with acute on chronic liver failure. *Clin Exp Immunol* 2007, 147:184–188
- BERRY PA, ANTONIADES CG, CAREY I, McPHAIL MJ, HUSSAIN MJ, DAVIES ET AL. Severity of the compensatory anti-inflammatory response determined by monocyte HLA-DR expression may assist outcome prediction in cirrhosis. *Intensive Care Med* 2011, 37:453–460
- WASMUTH HE, KUNZ D, YAGMUR E, TIMMER-STRANGHONER A, VIDACEK D, SIEWERT E ET AL. Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis. *J Hepatology* 2005,

- 42:195–201
30. LIN CY, TSAI IF, HO YP, HUANG CT, LIN YC, LIN CJ ET AL. Endotoxemia contributes to the immune paralysis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2007, 46:816–826
 31. ANTONIADES CG, BERRY PA, WENDON JA, VERGANI D. The importance of immune dysfunction in determining outcome in acute liver failure. *J Hepatol* 2008, 49:845–861
 32. GRAZIADEI IW. The clinical challenges of acute on chronic liver failure. *Liver Int* 2011, 31(Suppl 3):24–26
 33. KOLIOS G, VALATAS V, KOUROUMALIS E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol* 2006, 12:7413–7420
 34. RASTOGI A, BIHARI C, MAIWALL R, AHUJA A, SHARMA MK, KUMAR A ET AL. Hepatic stellate cells are involved in the pathogenesis of acute-on-chronic liver failure (ACLF). *Virchows Arch* 2012, 461:393–398
 35. SUH YG, JEONG WI. Hepatic stellate cells and innate immunity in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2011, 17:2543–2551
 36. WIEST R, GARCIA-TSAO G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005, 41:422–433
 37. CESARO C, TISO A, DEL PRETE A, CARIELLO R, TUCCILLO C, COTTICELLI G ET AL. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases. *Dig Liver Dis* 2011, 43:431–438
 38. PASCUAL S, SUCH J, ESTEBAN A, ZAPATER P, CASELLAS JA, APARICIO JR ET AL. Intestinal permeability is increased in patients with advanced cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2003, 50:1482–1486
 39. TESHIMA CW, MEDDINGS JB. The measurement and clinical significance of intestinal permeability. *Curr Gastroenterol Rep* 2008, 10:443–449
 40. BENTEN D, WIEST R. Gut microbiome and intestinal barrier failure – The “Achilles heel” in hepatology? *J Hepatol* 2012, 56:1221–1223
 41. BELLOT P, GARCÍA-PAGÁN JC, FRANCÉS R, ABRALDES JG, NAVASA M, PÉREZ-MATEO M ET AL. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010, 52:2044–2052
 42. NEUGEBAUER H, HARTMANN P, KRENN S, GLÜCK T, SCHÖLMEICH J, STRAUB R ET AL. Bacterial translocation increases phagocytic activity of polymorphonuclear leucocytes in portal hypertension: priming independent of liver cirrhosis. *Liver Int* 2008, 28:1149–1157
 43. JALAN R, STADLBAUER V, SEN S, MOOKERJEE R, DAVIES N, HODGES S ET AL. Natural history of acute decompensation of cirrhosis: The basis of the definition, prognosis, and pathophysiology of acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2006, 44(Suppl 1):371A–372A
 44. SEN S, WILLIAMS R, JALAN R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver* 2002, 22(Suppl 2):5–13
 45. OLSON JC, WENDON JA, KRAMER DJ, ARROYO V, JALAN R, GARCIA-TSAO G ET AL. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology* 2011, 54:1864–1872
 46. MOOKERJEE RP. Acute-on-chronic liver failure: The liver and portal haemodynamics. *Curr Opin Crit Care* 2011, 17:170–176
 47. LIU H, LEE SS. Acute-on-chronic liver failure: The heart and systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care* 2011, 17:190–194
 48. KUMAR A, DAS K, SHARMA P, MEHTA V, SHARMA BC, SARIN SK. Hemodynamic studies in acute-on-chronic liver failure. *Dig Dis Sci* 2009, 54:869–878
 49. TREVISANI F, DI MICOLI A, ZAMBRUNI A, BISELLI M, SANTI V, ERROIV ET AL. QT interval prolongation by acute gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012, 32:1510–1515
 50. CÁRDENAS A, GINÉS P. Acute-on-chronic liver failure: The kidneys. *Curr Opin Crit Care* 2011, 17:184–189
 51. GINÉS P, SCHRIER RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009, 361:1279–1290
 52. RUIZ-DEL-ARBOL L, MONESCILLO A, AROCENA C, VALER P, GINÉS P, MOREIRA V ET AL. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005, 42:439–447
 53. DU CHEYRON D, BOUCHET B, PARIENTI JJ, RAMAKERS M, CHARBONNEAU P. The attributable mortality of acute renal failure in critically ill patients with liver cirrhosis. *Intensive Care Med* 2005, 31:1693–1699
 54. BERRY PA, THOMSON SJ, RAHMAN TM, ALA A. Review article: Towards a considered and ethical approach to organ support in critically-ill patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013, 37:174–182
 55. MARTÍN-LLAHÍ M, GUEVARA M, TORRE A, FAGUNDES C, RESTUCCIA T, GILABERT R ET AL. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011, 140:488–496
 56. NAZAR A, PEREIRA GH, GUEVARA M, MARTÍN-LLAHÍ M, PEPIN MN, MARINELLI M ET AL. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010, 51:219–226
 57. RUIZ-DEL-ARBOL L, MONESCILLO A, AROCENA C, VALER P, GINÉS P, MOREIRA V ET AL. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005, 42:439–447
 58. GARCÍA-MARTÍNEZ R, CÓRDOBA J. Acute-on-chronic liver failure: The brain. *Curr Opin Crit Care* 2011, 17:177–183
 59. CHAVARRIA L, ORIA M, ROMERO-GIMÉNEZ J, ALONSO J, LOPE-PIEDRAFITA S, CORDOBA J. Brain magnetic resonance in experimental acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2013, 33:294–300
 60. WILLIAMS HR, COX IJ, TAYLOR-ROBINSON SD. Metabonomics in hepatic encephalopathy: Lucidity emerging from confusion. *Liver Int* 2008, 28:1050–1051
 61. RODRIGO R, CAULI O, GOMEZ-PINEDO U, AGUSTI A, HERNANDEZ-RABAZA V, GARCIA-VERDUGO JM ET AL. Hyperammonemia induces neuroinflammation that contributes to cognitive impairment in rats with hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010, 139:675–684
 62. MANDAL PK, YADAV SK, SARASWAT VA, SINGH JK, UPRETI P, SINGH R ET AL. Mamillary body atrophy in acute liver failure and acute-on-chronic liver failure of nonalcoholic etiology. *Metab Brain Dis* 2009, 24:361–371
 63. VALLA DC. Thrombosis and anticoagulation in liver disease. *Hepatology* 2008, 47:1384–1393
 64. LISMANT, PORTE RJ. Platelet function in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2012, 56:993–994

65. KIM YK, KIM Y, SHIM SS. Thoracic complications of liver cirrhosis: Radiologic findings. *Radiographics* 2009, 29:825–837
66. MALIK R, MOOKERJEE RP, JALAN R. Infection and inflammation in liver failure: Two sides of the same coin. *J Hepatol* 2009, 51:426–429
67. JHA AK, NIJHAWAN S, SUCHISMITA A. Sepsis in acute on chronic liver failure. *Dig Dis Sci* 2011, 56:1245–1246
68. GUSTOT T, DURAND F, LEBREC D, VINCENT JL, MOREAU R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009, 50:2022–2033
69. ARVANITIV D, AMICO G, FEDE G, MANOUSOU P, TSOCHATZIS E, PLEGUEZUELO M ET AL. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010, 139:1246–1256
70. GARG H, KUMAR A, GARG V, SHARMA P, SHARMA BC, SARIN SK. Clinical profile and predictors of mortality in patients of acute-on-chronic liver failure. *Dig Liver Dis* 2012, 44:166–171
71. CAVALLAZZI R, AWE OO, VASU TS, HIRANI A, VAID U, LEIBY BE ET AL. Model for end-stage liver disease score for predicting outcome in critically ill medical patients with liver cirrhosis. *J Crit Care* 2012, 27:424.e1–424.e6
72. LAL J, THAPA BR, RAWAL P, RATHO RK, SINGH K. Predictors of outcome in acute-on-chronic liver failure in children. *Hepatol Int* 2011, 5:693–697
73. WIESNER RH, McDIARMID SV, KAMATH PS, EDWARDS EB, MALINCHOC M, KREMERS WK ET AL. MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001, 7:567–580
74. KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP, ZIMMERMAN JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985, 13:818–829
75. TU KH, JENQ CC, TSAI MH, HSU HH, CHANG MY, TIAN YC ET AL. Outcome scoring systems for short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Shock* 2011, 36:445–450
76. CHOLONGITAS E, SENZOLO M, PATCH D, KWONG K, NIKOLOPOULOU V, LEANDRO G ET AL. Risk factors, sequential organ failure assessment and model for end-stage liver disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 23:883–893
77. FAN HL, YANG PS, CHEN HW, CHENTW, CHAN DC, CHU CH ET AL. Predictors of the outcomes of acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *World J Gastroenterol* 2012, 18:5078–5083
78. ZHENG MH, SHI KQ, FAN YC, LI H, YE C, CHEN QQ ET AL. A model to determine 3-month mortality risk in patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011, 9:351–356
79. YANG WB, CHEN EQ, BI HX, BAI L, CHEN XB, FENG P ET AL. Different models in predicting the short-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Ann Hepatol* 2012, 11:311–319
80. CHEN T, HE Y, LIU X, YAN Z, WANG K, LIU H ET AL. Nucleoside analogues improve the short-term and long-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Clin Exp Med* 2012, 12:159–164
81. CUI YL, YAN F, WANG YB, SONG XQ, LIU L, LEI XZ ET AL. Nucleoside analogue can improve the long-term prognosis of patients with hepatitis B virus infection-associated acute on chronic liver failure. *Dig Dis Sci* 2010, 55:2373–2380
82. GARG H, SARIN SK, KUMAR M, GARG V, SHARMA BC, KUMAR A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2011, 53:774–780
83. MA K, GUO W, HAN M, CHEN G, CHEN T, WU Z ET AL. Entecavir treatment prevents disease progression in HBV related acute-on-chronic liver failure: Establishment of a novel logistical regression model. *Hepatol Int* 2012, 6:735–743
84. GARG V, GARG H, KHAN A, TREHANPATI N, KUMAR S, SHARMA BC ET AL. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012, 142:505–512.e1
85. LALEMAN W, WILMER A, EVENEPOEL P, VERSLYPE C, FEVERY J, NEVENS F. Review article: Non-biological liver support in liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 23:351–363
86. HASSANEIN TI, SCHADE RR, HEPBURN IS. Acute-on-chronic liver failure: Extracorporeal liver assist devices. *Curr Opin Crit Care* 2011, 17:195–203
87. PARK PJ, HWANG S, CHOI YI, YU YD, PARK GC, JUNG SW ET AL. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure from erythropoietic protoporphyria. *Clin Mol Hepatol* 2012, 18:411–415
88. CHEN Z, WEN T, ZENG Y, WANG L, LU JJ, GONG S ET AL. A single institution experience with living donor liver transplantation for acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Hepatogastroenterology* 2011, 58:1267–1273
89. CHAN A, FAN ST, LO CM, LIU CL, CHAN SC, NG KK ET AL. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Int* 2009, 3:571–581
90. MOREAU R, GINES P, JALAN R, PAVESI M, DURAND F, ANGELI P ET AL. Diagnosis, prevalence and prognosis of acute-on-chronic liver failure (ACLF): Results of the EASL-chronic liver failure consortium CANONIC study. *J Hepatol* 2012, 56(Suppl 2):S552–S553

Corresponding author:

S.P. Dourakis, 28 Achaia street, GR-115 23 Athens, Greece
e-mail: spdour@med.uoa.gr