

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Σύγχρονες απόψεις για την οξεία ηπατική ανεπάρκεια

I. Επιδημιολογία, αιτιολογία, διάγνωση

Ως οξεία ηπατική ανεπάρκεια (ΟΗΑ) χαρακτηρίζεται το σύνδρομο της οξείας ηπατικής δυσλειτουργίας με εγκεφαλοπάθεια και σημαντική διαταραχή της πήξης σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική βλάβη. Παγκοσμίως, η πλειονότητα των περιπτώσεων αποδίδεται στις ιογενείς ηπατίτιδες Α, Β (±D) και Ε. Όμως, στις ανεπτυγμένες χώρες η επίπτωση της φαρμακευτικά επαγόμενης ΟΗΑ, ιδίως σε έδαφος υπερδοσολογίας παρακεταμόλης, προοδευτικά αυξάνεται αποτελώντας το συχνότερο αίτιο. Λιγότερο συχνά ενοχοποιούμενες ουσίες, που συνοδεύονται όμως από δυσμενέστερη πρόγνωση, είναι τα αντιφυματικά, αντιβιοτικά και αντιμυκητιασικά φάρμακα, τα φυτικά σκευάσματα («βότανα») και τα συμπληρώματα διατροφής. Η αυτοάνοση ηπατίτιδα αποτελεί σπάνιο αίτιο ΟΗΑ. Η έναρξη θεραπείας με κορτικοειδή νωρίς στην πορεία της νόσου μπορεί να είναι αποτελεσματική. Αντίθετα, η νόσος Wilson, στις σπάνιες περιπτώσεις που εκδηλώνεται ως ΟΗΑ, είναι θανατηφόρος χωρίς ηπατική μεταμόσχευση. Το σύνδρομο Budd-Chiari αναφέρεται στην παρεμπόδιση της φλεβικής απορροής του ήπατος. Η βάση της αντιμετώπισής του είναι η έγκαιρη έναρξη αντιπηκτικών, αλλά η πρόγνωση παραμένει δυσμενέστατη. Για την ΟΗΑ απόμανιτάρια, κατά κύριο λόγο υπεύθυνες είναι οι ηπατοτοξίνες amanitins από το είδος *Amanita phalloides*. Η αντιμετώπιση είναι πρωτίστως συμπτωματική, αν και ουσίες όπως η σιλιμπινίνη, η βενζυλοπενικιλίνη και η Ν-ακετυλοκυστεΐνη ενδέχεται να βελτιώνουν την πρόγνωση. Στην περίπτωση της ισχαιμικής ηπατίτιδας, η αποκατάσταση της αιμοδυναμικής ισορροπίας οδηγεί σε ταχεία αποκατάσταση της ηπατικής λειτουργίας. Η διήθηση από νεόπλασμα αποτελεί ασύνθετο αίτιο ΟΗΑ με συχνά σημαντική δυσχέρεια στην ταυτοποίηση. Τα συχνότερα αναγνωριζόμενα νεοπλασμάτα είναι το νεόπλασμα μαστού, το μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα και τα λεμφώματα. Τέλος, αίτια ΟΗΑ στην κύηση είναι το σύνδρομο HELLP (hemolysis [H], elevated liver enzymes [EL], low platelet count [LP]) και το οξύ λιπώδες ήπαρ. Ο τερματισμός της κύησης συνήθως αρκεί για την αντιμετώπιση της ηπατικής προσβολής. Για την εύρεση της υποκείμενης αιτίας της ΟΗΑ απαιτείται πλήρης ιολογικός και ανοσολογικός έλεγχος, απεικόνιση του ηπατικού παρεγχύματος και των αγγείων του, καθώς και λήψη λεπτομερούς ιατρικού και φαρμακευτικού ιστορικού. Η βιοψία ήπατος μπορεί να διενεργηθεί με ασφάλεια διασφαγνικά και ενδέχεται να βοηθήσει διαγνωστικά σε συγκεκριμένες περιπτώσεις.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος οξεία ηπατική ανεπάρκεια (ΟΗΑ, acute liver failure) χρησιμοποιείται για την περιγραφή της οξείας ηπατικής δυσλειτουργίας. Πρόκειται για σπάνιο σύνδρομο με υψηλή βραχυπρόθεσμη θνητότητα που απαιτεί άμεση αναγνώριση και αντιμετώπιση. Κριτήρια για τη διάγνωση του είναι η παρουσία διαταραχής της πήξης και η μεταβο-

λή του επιπέδου συνείδησης λόγω ανάπτυξης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (ΗΕ) σε ασθενή χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο. Η μεμονωμένη διαταραχή της πήξης χωρίς ΗΕ ορίζεται ως οξεία ηπατική βλάβη (acute liver injury).¹

Για την αξιολόγηση του μηχανισμού της πήξης χρησιμοποιείται ο διεθνής ομαλοποιημένος λόγος (international normalized ratio, INR) ή εναλλακτικά ο χρόνος προθρομβίνης. Για τη διάγνωση της ΟΗΑ απαιτείται INR > 1,5. Σε νεογνά

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(3):335-348
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(3):335-348

Η. Μάνη,
Σ.Π. Ντουράκης

2η Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο
Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
«Ιπποκράτειο», Ιατρική Σχολή, Εθνικό
και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

Acute liver failure: Current aspects

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Μεταμόσχευση ήπατος
Οξεία ηπατική ανεπάρκεια
Οξεία ιογενής ηπατίτιδα
Φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα

Υποβλήθηκε 2.7.2018
Εγκρίθηκε 11.7.2018

ή πολύ νεαρά παιδιά, όπου η εγκεφαλοπάθεια εκδηλώνεται αργά στην πορεία της νόσου ή απουσιάζει, ΟΗΑ μπορεί να διαγνωστεί και απουσία ΗΕ, αν το INR είναι >4.²

Η διάκριση υποκατηγοριών του συνδρόμου χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για την αναγνώριση της υποκείμενης αιτίας, την πρόβλεψη ανάπτυξης επιπλοκών και τον καθορισμό της πρόγνωσης. Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη ταξινόμηση είναι των O'Grady et al³ που έχει ως βασικό κριτήριο το μεσοδιάστημα από την εμφάνιση ίκτερου έως την ανάπτυξη ΗΕ (πίν. 1). Έτσι, η ΟΗΑ κατηγοριοποιείται ως (α) υπεροξεία, όταν το διάστημα είναι <7 ημερών, (β) οξεία για διάστημα 8–28 ημερών και (γ) υποξεία για μεσοδιάστημα 5–12 εβδομάδων. Η νόσος με χρονική διάρκεια >28 εβδομάδων θεωρείται χρόνια. Άλλη ταξινόμηση είναι αυτή των Bernuau et al,⁴ κατά την οποία το σύνδρομο χαρακτηρίζεται ως κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια για μεσοδιάστημα έως 2 εβδομάδες και υποκεραυνοβόλος για διάστημα 2 εβδομάδων έως 3 μηνών.

Καθοριστικό σημείο για τη διάγνωση της ΟΗΑ είναι ο αποκλεισμός υποκείμενης ηπατικής νόσου.¹ Εξαιρέσεις αποτελούν η αυτοάνοση ηπατίτιδα και το σύνδρομο Budd-Chiari, με την προϋπόθεση ότι δεν έχουν διαγνωστεί προηγουμένως και ότι κατά την εκδήλωση ΟΗΑ δεν υπάρχουν κλινικές, εργαστηριακές ή ιστολογικές ενδείξεις κίρρωσης. Επί πλέον, εξαίρεση είναι η νόσος Wilson, διαγνωσμένη ή μη, με στοιχεία ή όχι χρόνιας ηπατικής νόσου.¹ Σε αυτή την περίπτωση, συνήθη εκλυτικά αίτια είναι οι ιογενείς νόσοι ή η μη συμμόρφωση με τη θεραπευτική αγωγή.⁵

Διχονομία υπάρχει για τους ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο χωρίς όμως απεικονιστικές ή ιστολογικές ενδείξεις ίνωσης ή πυλαίας υπέρτασης. Παράδειγμα αποτελούν οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C ή λιπώδη νόσο του ήπατος. Οι εν λόγω ασθενείς θεωρούνται επίσης ως έχοντες ΟΗΑ, εφόσον αποκλειστεί η ίνωση ή η πυλαία υπέρταση.¹ Αντίθετα, κίρρωτικοί ασθενείς που εμφανίζουν οξεία ρήξη της αντιρρόπησης με συνοδό ανεπάρκεια οργάνων υπάγονται στο σύνδρομο της οξείας επί χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας (acute on chronic liver failure, ACLF).¹

Η διάκριση μεταξύ των δύο συνδρόμων δεν είναι πάντοτε εύκολη καθώς η κλινική και η απεικονιστική εικόνα των ασθενών με ΟΗΑ, ιδίως με υποξεία, μπορεί να μιμείται κίρρωση.⁶ Χαρακτηριστικά, συχνά παρατηρούνται απώλεια ηπατικής μάζας, αναγεννητικοί όζοι, ασκίτης και ήπια σπληνομεγαλία, που παραπέμπουν στην κίρρωση.¹

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΟΗΑ παριστά σύνδρομο με ποικίλες αιτίες και σημαντική ετερογένεια ως προς την εκδήλωση, την πορεία και την τελική έκβαση, καθιστώντας τον υπολογισμό της συχνότητάς της δυσχερή. Αναφορές από ανεπτυγμένες χώρες υπολογίζουν την επίπτωση σε 1–6 άτομα ανά εκατομμύριο ανά έτος.^{7,8} Σύμφωνα με την ευρωπαϊκή βάση δεδομένων για τη μεταμόσχευση ήπατος (European liver transplant registry database, ELTR), μόλις το 8% των μεταμοσχεύσεων έχουν ως ένδειξη την ΟΗΑ.⁹ Δεδομένα από άλλες περιοχές ελλείπουν, όμως στις αναπτυσσόμενες χώρες η επίπτωση ενδέχεται να είναι υψηλότερη λόγω της έλλειψης μέτρων πρωτογενούς πρόληψης για τη μετάδοση των ιογενών ηπατιτίδων.²

3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιολογία διαφέρει ανά γεωγραφική περιοχή και χρονική περίοδο μελέτης. Χαρακτηριστικά, έως το 1980 οι ιογενείς ηπατίτιδες αποτελούσαν τη συχνότερη αιτία ΟΗΑ στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ).¹⁰ Σε πρόσφατες μελέτες, η τοξικότητα από παρακεταμόλη παριστά τη συχνότερη αιτία ΟΗΑ στις ΗΠΑ, με συχνότητα που εκτιμάται στο 46%.¹¹ Στην Ευρώπη η φαρμακευτική τοξικότητα αποτελεί επίσης τη συχνότερα αναγνωρισμένη αιτία, σε ποσοστό 26% έναντι 19% για τις ιογενείς ηπατίτιδες. Στην Ασία και στην Αφρική, οι ιογενείς λοιμώξεις, και ιδίως η ηπατίτιδα Ε και Β και λιγότερο η ηπατίτιδα Α, παραμένουν τα συχνότερα αίτια. Σε ποσοστό 17–38% των περιπτώσεων δεν αναγνωρίζεται η αιτία παρά τον ενδελεχή έλεγχο (πίν. 2).⁵

Πίνακας 1. Ταξινόμηση, κλινικά χαρακτηριστικά και πρόγνωση στις τρεις κατηγορίες οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (από Bernal et al, τροποποιημένο).²

	Υπεροξεία	Οξεία	Υποξεία
Χρόνος από ίκτερο έως την εγκεφαλοπάθεια	0–7 ημέρες	1–4 εβδομάδες	5–12 εβδομάδες
Βαρύτητα διαταραχής πήξης	+++	++	+
Βαρύτητα ίκτερου	+	++	+++
Πιθανότητα ενδοκράνιας υπέρτασης	++	++	±
Επιβίωση χωρίς ηπατική μεταμόσχευση	Καλή	Ενδιάμεση	Πτωχή
Συνήθη αίτια	Παρακεταμόλη, ηπατίτιδα Α και Ε	Ηπατίτιδα Β	Φάρμακα εκτός παρακεταμόλης

Πίνακας 2. Διαφορική διάγνωση οξείας ηπατικής ανεπάρκειας βάσει κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών (από Wendon et al, τροποποιημένο).¹

Αιτιολογία	Χαρακτηριστικά
Νεοπλασματική διήθηση	Ιστορικό κακοήθειας, εκσεσημασμένη ηπατομεγαλία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένοι καρκινικοί δείκτες
Ισχαιμική ηπατίτιδα	Μεγάλη αύξηση τρανσαμινασών, αύξηση γαλακτικής αφυδρογονάσης και κρεατινίνης που ομαλοποιούνται σύντομα μετά την αιμοδυναμική σταθεροποίηση. Συχνά ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή χρόνιας αναπνευστικής νόσου
Παρακεταμόλη	Πολύ υψηλές τρανσαμινάσες, χαμηλή χολερυθρίνη. Ταχέως εξελισσόμενη νόσος με εμφάνιση οξέωσης και νεφρικής ανεπάρκειας. Τα χαμηλά επίπεδα φωσφόρου αποτελούν δείκτη καλής πρόγνωσης αλλά χρήζουν αναπλήρωσης
Φαρμακευτικά αίτια εκτός παρακεταμόλης	Η υποξεία μορφή μπορεί να μιμείται κίρρωση κλινικά και απεικονιστικά
Οξύ σύνδρομο Budd-Chiari	Κοιλιακό άλγος, ασκίτης, ηπατομεγαλία. Απουσία ροής στις ηπατικές φλέβες και ανάστροφη ροή στην πυλαία φλέβα στο υπερηχογράφημα
Νόσος Wilson	Νέοι ασθενείς με Coombs αρνητική αιμολυτική αναιμία, με λόγο αλκαλικής φωσφατάσης προς χολερυθρίνη <4. Δακτύλιο Kayser-Fleischer, χαμηλά επίπεδα ουρικού οξέος, αυξημένος χαλκός ούρων 24ώρου
Δηλητηρίαση από μανιτάρια	Γαστρεντερικά συμπτώματα σύντομα μετά τη βρώση. Ταχεία ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης
Αυτοάνοση ηπατίτιδα	Συνήθως υποξεία. Μπορεί να υπάρχουν θετικά αυτοαντισώματα, αυξημένη ανοσοσφαιρίνη G

3.1. Ιογενείς ηπατίτιδες

Η ηπατίτιδα Α μεταδίδεται με την κοπρανοστοματική οδό, μέσω άμεσης επαφής και με την κατανάλωση μολυσμένου νερού και τροφίμων. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η συχνότητά της έχει μειωθεί λόγω των επιτυχών προγραμμάτων εμβολιασμού. Αναλογικά, έχει μειωθεί η επίπτωση ΟΗΑ από ηπατίτιδα Α, που πλέον αποτελεί το 3% των περιπτώσεων στις ΗΠΑ.² Σε παγκόσμιο επίπεδο καταγράφονται περίπου 1,5 εκατομμύριο περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας Α κάθε έτος, από τις οποίες <1% οδηγεί σε ΟΗΑ.¹² Η ηπατική προσβολή είναι σοβαρότερη στους ηλικιωμένους καθώς και επί υποκείμενης ηπατοπάθειας, ιδίως χρόνιας ηπατίτιδας C.² Η ΟΗΑ είναι συνήθως υπεροξεία ή οξεία. Εξάιρεση αποτελούν οι ηλικιωμένοι στους οποίους εκδηλώνεται υποξείως και συσχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση.¹³

Η ηπατίτιδα Ε αποτελεί συχνό αίτιο οξείας ηπατίτιδας και ΟΗΑ στις αναπτυσσόμενες χώρες. Τις τελευταίες όμως δεκαετίες αναγνωρίζεται με αυξανόμενη συχνότητα και στις ανεπτυγμένες χώρες. Πρόκειται για ζωνόσο. Για τη νόσο στον άνθρωπο υπεύθυνο είναι το είδος Α του ιού που διαχωρίζεται περαιτέρω σε 8 γονότυπους, με τους 1–4 και ίσως τον 7 να είναι παθογόνοι για τον άνθρωπο. Οι γονότυποι 1–2 προσβάλλουν αποκλειστικά τον άνθρωπο, μεταδίδονται με την κοπρανοστοματική οδό και είναι υπεύθυνοι για τις επιδημίες στις τροπικές και στις υποτροπικές χώρες. Οι γονότυποι 3 και 4 ενδημούν σε ζώα όπως οι χοίροι και προσβάλλουν τον άνθρωπο κυρίως μέσω βρώσης ατελώς μαγειρεμένου κρέατος.¹⁴ Αυτοί οι γονότυποι είναι υπεύθυνοι για τα κρούσματα στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ. Η νόσος εκδηλώνεται ως οξεία ηπατίτιδα σε

<5% των προσβληθέντων, με την προχωρημένη ηλικία και το ανδρικό φύλο να αποτελούν παράγοντες κινδύνου για κλινικά εμφανή νόσο.¹ Εκτός από την ηπατική προσβολή, η ηπατίτιδα Ε συσχετίζεται με ένα ευρύτατο φάσμα νευρολογικών επιπλοκών (νευραλγική αμυοτροφία, Guillain-Barré, εγκεφαλίτιδα/μηνιγγίτιδα, πολλαπλή μονονευρίτιδα, παράλυση Bell, περιφερική νευροπάθεια), μεμβρανώδη και μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, κρυσφαιριναιμία, παγκρεατίτιδα και αιματολογικές διαταραχές όπως η θρομβοπενία, η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και η ασυμπτωματική μονοκλωνική παραπρωτεΐναιμία.¹

Η ΟΗΑ ως συνέπεια ηπατίτιδας Ε είναι συνήθως υπεροξεία. Η έκβαση είναι καλή, με θνητότητα <1%. Δυσμενέστερη είναι η πρόγνωση στους ηλικιωμένους, στους ασθενείς με υποκείμενη ηπατική νόσο και στις εγκύους. Στην τελευταία περίπτωση, η περιγεννητική μετάδοση οδηγεί σε εκδήλωση ΟΗΑ έως και στο 50% των νεογνών.² Οι περισσότεροι ασθενείς με οξεία λοίμωξη δεν χρειάζονται ειδική θεραπεία. Ερωτήματα εγείρονται για τις ομάδες αυξημένου κινδύνου δυσμενούς έκβασης και τους ασθενείς που εκδηλώνουν ΟΗΑ. Για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ριμπαβιρίνης τα δεδομένα προέρχονται μόνο από περιγραφή περιπτώσεων. Η χορήγησή της σε γονότυπο 1 και 3 συσχετίστηκε με ταχεία βελτίωση των βιοχημικών εξετάσεων και της συνθετικής λειτουργίας του ήπατος.^{15,16} Έτσι, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η ριμπαβιρίνη θα μπορούσε να χορηγηθεί σε σοβαρή οξεία ηπατική προσβολή ή επί επαγωγής οξείας επί χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας.^{1,17}

Η ηπατίτιδα Β μεταδίδεται οριζόντια ή κάθετα μέσω έκθεσης σε αίμα ή σε άλλα βιολογικά υγρά μολυσμένων

ανθρώπων. Ευθύνεται για το 30% των περιπτώσεων ΟΗΑ σε περιοχές της Ευρώπης και είναι η κυρίαρχη αιτία στην Ασία, στην υποσαχάρια Αφρική και στη ζώνη του Αμαζονίου.¹⁸ Ποσοστό <4% της οξείας ηπατίτιδας Β θα εξελιχθεί σε ΟΗΑ, όμως η θνητότητα είναι υψηλότερη από αυτή της ηπατίτιδας Α και Ε.² Συνήθως εκδηλώνεται οξείως και όχι υπεροξείως. ΟΗΑ μπορεί να προκύψει όχι μόνο από οξεία λοίμωξη αλλά και από παρόξυνση της χρόνιας λοίμωξης. Στις συγκεκριμένες περιπτώσεις υπάγονται η ορομετατροπή με απώλεια του ΗΒε, η επιλοίμωξη με ηπατίτιδα D ή η αναζωπύρωση της ηπατίτιδας Β. Η αναζωπύρωση μπορεί να συμβεί σποραδικά, αλλά συνήθως είναι το αποτέλεσμα της επαγόμενης φαρμακευτικά ανοσοκαταστολής στο πλαίσιο θεραπείας για αιματολογικές ή συμπαγείς κακοήθειες. Συσχετίζεται με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε ΟΗΑ συγκριτικά με την οξεία λοίμωξη και δυσμενέστερη πρόγνωση, γι' αυτό και οι ασθενείς σε ομάδες κινδύνου οφείλουν να αναγνωρίζονται έγκαιρα και να λαμβάνουν αντι-ιική προφύλαξη.²

Ως προς τη θεραπεία, οι περισσότερες περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας Β είναι αυτοπεριοριζόμενες και δεν χρήζουν ειδικής θεραπείας. Όμως, στη σοβαρή ηπατική βλάβη και στην ΟΗΑ τα νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα (αλλά όχι η ιντερφερόνη) προσφέρουν όφελος επιβίωσης.^{19,20} Ενδεικτικά, έγινε σύγκριση της επιβίωσης 17 ασθενών με οξεία σοβαρή ηπατική βλάβη (INR >2) οι οποίοι έλαβαν αγωγή με λαμβουδίνη με ομάδα ασθενών που αντιμετωπίστηκαν υποστηρικτικά. Η ομάδα της λαμβουδίνης είχε επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση της τάξης του 82,4% έναντι 20% της υποστηρικτικής θεραπείας. Τα οφέλη ήταν μεγαλύτερα επί έγκαιρης έναρξης της αγωγής.²¹ Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα μελέτης σε 80 ασθενείς με ΟΗΑ από ηπατίτιδα Β.²² Δεν υπάρχουν μεγάλες διπλές-τυφλές μελέτες για τη σύγκριση της λαμβουδίνης με τους νεότερους παράγοντες εντεκαβίρη ή τενοφοβίρη στην ΟΗΑ από ηπατίτιδα Β. Τα δεδομένα για την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την ανωτερότητά τους έναντι της λαμβουδίνης στη μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών προέρχονται από μελέτες σε ασθενείς με οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια σε έδαφος αναζωπύρωσης ηπατίτιδας Β.²³⁻²⁵ Βάσει των ανωτέρω, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης Ήπατος συστήνει την έναρξη νουκλεοσ(τ)ιδικών αναλόγων, χωρίς να διευκρινίζει το είδος, σε ασθενείς με ΟΗΑ από ηπατίτιδα Β, σοβαρή οξεία ηπατίτιδα Β, όπως ορίζεται βάσει τιμής INR >1,5, και σε ασθενείς με επιπεπλεγμένη πορεία (παραμονή συμπτωμάτων ή εμμένων ίκτερος >4 εβδομάδες). Για τη βελτιστοποίηση της έκβασης, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει πρώιμα, πριν από την εγκατάσταση σοβαρής ΗΕ και να συνεχίζεται έως την απώλεια του ΗΒsAg.²⁶

Άλλοι ιοί, οι οποίοι σε σπάνιες περιπτώσεις οδηγούν σε ΟΗΑ, είναι ο ιός του απλού έρπητα 1 και 2, ο ερπητοϊός 6, ο ιός της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα, ο ιός Epstein-Barr, ο κυτταρομεγαλοϊός και ο παρβοϊός Β19.^{2,27,28} Τέλος, αναφέρονται σπανιότητες περιπτώσεις ΟΗΑ ως συνέπεια λοίμωξης από ηπατίτιδα C.²⁹

3.2. Φαρμακευτική τοξικότητα

Η επαγόμενη από φάρμακα ηπατική βλάβη (drug-induced liver injury) είναι υπεύθυνη έως και για το 30% των περιπτώσεων οξείας διαταραχής της ηπατικής βιοχημείας,³⁰ αποτελώντας αναγνωρισμένη επιπλοκή >670 φαρμακευτικών ουσιών σύμφωνα με τις διεθνείς βάσεις δεδομένων (LiverTox database).³¹

Η βλάβη προκαλείται με πληθώρα μηχανισμών. Ελάχιστες ουσίες όπως η μεθοτρεξάτη και η ακεταμινοφαίνη (παρακεταμόλη) παρουσιάζουν άμεση ηπατοτοξική δράση, η οποία είναι εξαρτώμενη από τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης.³⁰ Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η αντίδραση είναι ιδιοσυστασιακή. Εκδηλώνεται σε λίγα σχετικά άτομα που παρουσιάζουν απροσδιόριστη, γενετικά καθορισμένη ευαισθησία σε κάποιον από τους μεταβολίτες του φαρμάκου.³⁰ Η ηπατοτοξικότητα είναι απρόβλεπτη, δεν εξαρτάται από τη δόση του φαρμάκου, ενώ είναι αδύνατος ο έλεγχος ή η αναπαραγωγή της σε ζώα-μοντέλα. Ο βασικός παθογενετικός μηχανισμός είναι η διαταραχή στον μεταβολισμό του κυττάρου, η ανοσολογικά επαγόμενη κυτταρική καταστροφή ή ο συνδυασμός των δύο.³⁰ Οι ανωτέρω μηχανισμοί μπορεί να επηρεάσουν έναν ή περισσότερους τύπους ηπατικών κυττάρων, όπως τα ηπατοκύτταρα, τα κύτταρα των χοληφόρων, τα επιθηλιακά κύτταρα των κολποειδών και τα αστεροειδή κύτταρα.³⁰

Στις ΗΠΑ, η παρακεταμόλη ευθύνεται για την πλειονότητα των περιπτώσεων ΟΗΑ. Η ΟΗΑ μπορεί να συμβεί με τη λήψη μιας μεμονωμένης μεγάλης δόσης, αλλά ο κίνδυνος θανάτου αυξάνεται όταν η λήψη είναι διαμοιρασμένη σε ημέρες ή ώρες.⁵ Στο 50% των περιπτώσεων η υπερδοσολογία είναι ακούσια, συνέπεια κατάχρησης φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παρακεταμόλη με σκοπό την αναλγησία.⁵ Μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος στους ασθενείς με μειωμένα επίπεδα γλουταθειόνης, π.χ. επί υποθρεψίας, κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης και λήψης ουσιών, όπως η φαινοτοΐνη.¹

Η μέγιστη ημερήσια δόση παρακεταμόλης θεωρούνται τα 4 g, αν και μελέτες θέτουν το όριο υπό αμφισβήτηση.³² Μελετήθηκαν 145 υγιείς ενήλικες που έλαβαν 4 g παρακεταμόλης ημερησίως για 14 ημέρες. Αύξηση >3 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό της αλανίνης αμινοτρανσφεράσης

παρατηρήθηκε στο 31–44% στις διάφορες ομάδες της μελέτης. Στο 27% μάλιστα η αύξηση ήταν >8 φορές από το ανώτερο όριο.³³ Σημειώνεται ότι σε καμιά περίπτωση τα επίπεδα του φαρμάκου δεν υπερέβησαν το θεωρούμενο ως θεραπευτικό όριο. Βέβαια, η εν λόγω παρατήρηση δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΟΗΑ. Η συγκεκριμένη παρατήρηση ενισχύεται περαιτέρω από μετα-ανάλυση κατά την οποία η συστηματική λήψη θεραπευτικών δόσεων παρακεταμόλης δεν σχετίζεται με σοβαρή ηπατική βλάβη ή θάνατο.³⁴ Όμως, ασθενείς με ΟΗΑ άλλης αιτιολογίας που λαμβάνουν παρακεταμόλη με σκοπό την αναλγησία τείνουν να παρουσιάζουν βαρύτερη ηπατική βλάβη κατά την εξέλιξη του συνδρόμου.³⁵

Η τοξικότητα της παρακεταμόλης είναι αποτέλεσμα κορεσμού των ενζύμων που τη μεταβολίζουν σε μη τοξικά παράγωγα σε συνδυασμό με μείωση της γλουταθειόνης, η οποία εξουδετερώνει τους τοξικούς μεταβολίτες. Ο κορεσμός των φυσιολογικών μονοπατιών οδηγεί σε μεταβολισμό της παρακεταμόλης από το κυτόχρωμα P-450, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό του τοξικού μεταβολίτη N-acetylbenzoquinonimine. Η ανωτέρω ουσία φυσιολογικά συζεύγνυται με τη γλουταθειόνη προς σχηματισμό μη τοξικών παραγώγων. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, επί πτώσης των επιπέδων γλουταθειόνης >20–30%, ο μεταβολίτης συζεύγνυται με πρωτεΐνες του ηπατοκυττάρου, οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο. Χαρακτηριστικά, η τοξικότητα από παρακεταμόλη οδηγεί σε κεντρολοβιδιακή νέκρωση ενώ φείδεται των περιπυλαίων διαστημάτων.³⁶

Η ηπατοτοξικότητα από παρακεταμόλη είναι το πρότυπο της υπεροξείας ΟΗΑ. Συχνά υπάρχει ταχεία εξέλιξη προς πολυοργανική ανεπάρκεια και ανάπτυξη ΗΕ εντός ωρών, με το σύνδρομο να ακολουθεί επιθετικότερη πορεία από την ΟΗΑ άλλης αιτίας.³⁷ Παραδόξως όμως, ασθενείς που δεν πληρούν κριτήρια για μεταμόσχευση ήπατος τείνουν να έχουν καλύτερη έκβαση από ασθενείς με ΟΗΑ άλλης αιτιολογίας και ίδιου βαθμού εξωηπατική οργανική ανεπάρκεια, λόγω της αυξημένης πιθανότητας για ηπατική αναγέννηση και ανάκαμψη. Χαρακτηριστικά, σε μελέτη 308 ασθενών με ΟΗΑ,³⁸ η βραχυπρόθεσμη επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση υπολογίστηκε στο 68% για την ομάδα της παρακεταμόλης έναντι 25% για την ΟΗΑ από άλλες φαρμακευτικές ουσίες. Ακόμη και ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια μεταμόσχευσης έχουν επιβίωση της τάξης του 20–40% με επαρκή ιατρική υποστήριξη.¹

Εργαστηριακά, η ΟΗΑ από παρακεταμόλη χαρακτηρίζεται από μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών, συνήθως >10.000 IU/L και φυσιολογικά επίπεδα χολερυθρίνης. Μεταβολική οξέωση με αυξημένο γαλακτικό οξύ, υπογλυκαιμία και οξεία νεφρική βλάβη υπάρχουν συχνά κατά

την εκδήλωση της ΟΗΑ. Στις περιπτώσεις παρατεταμένης χρήσης υψηλών δόσεων παρακεταμόλης, οι τρανσαμινάσες μπορεί να είναι χαμηλότερες αλλά η οργανική ανεπάρκεια πιο βαριά. Σε αυτή την περίπτωση η διαταραχή της πήξης μπορεί να είναι ήπια ή και απύουσα, ενώ είναι δύσκολη η σταδιοποίηση και η εκτίμηση της πρόγνωσης. Δείκτες βαρύτητας της οργανικής ανεπάρκειας όπως η κλίμακα της Sequential Organ Failure Assessment (SOFA score) μπορεί να προσφέρουν ασφαλέστερη εκτίμηση.¹

Τα επίπεδα παρακεταμόλης είναι συχνά μη ανιχνεύσιμα κατά την αρχική αξιολόγηση του ασθενούς με ΟΗΑ, οπότε η διάγνωση βασίζεται στην κλινική εικόνα, στη βιοχημική εικόνα και κυρίως στο φαρμακευτικό ιστορικό. Σαφής διάκριση πρέπει να γίνει από τους ασθενείς οι οποίοι κατά την πρώτη αξιολόγηση έχουν υψηλά επίπεδα παρακεταμόλης ορού. Σε αυτή την περίπτωση μπορεί να υπάρχει σημαντική μεταβολική οξέωση, αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος, αλλά ήπια αύξηση των τρανσαμινασών και ήπια ή απύουσα διαταραχή της πήξης. Το εν λόγω σύνδρομο είναι αποτέλεσμα άμεσης πρόκλησης διαταραχής στη λειτουργία του μιτοχονδρίου και είναι σαφώς διακριτό από την ΟΗΑ που θα αναπτυχθεί μεταγενέστερα. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς οφείλουν να αντιμετωπίζονται με επαρκή χορήγηση υγρών, χορήγηση N-ακετυλοκυστεΐνης και ενδεχομένως με αιμοκάθαρση επί βαριάς οξέωσης. Πρέπει να αποκλείεται η δηλητηρίαση από παράγοντες που προκαλούν ανάλογη εικόνα όπως τα σαλικυλικά, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και η μεθανόλη.¹

Η N-ακετυλοκυστεΐνη, όταν χορηγείται εντός 24 ωρών από τη λήψη παρακεταμόλης, μπορεί να αποτρέψει την εκδήλωση ηπατικής βλάβης ή να μειώσει τη βαρύτητα αυτής. Η βέλτιστη δόση αλλά και το σχήμα χορήγησης δεν έχουν αποσαφηνιστεί.³⁹ Επί εγκατεστημένης ΟΗΑ υπάρχουν ενδείξεις ότι οδηγεί σε μείωση της θνητότητας, του εγκεφαλικού οιδήματος και της ανάγκης υποστήριξης με ινóτροπα.^{36,40}

Αναφορικά με τις υπόλοιπες φαρμακευτικές ουσίες, <10% των ασθενών που παρουσιάζουν φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα θα αναπτύξουν τελικά ΟΗΑ. Όμως, το 80% αυτών θα καταλήξει ή θα χρειαστεί μεταμόσχευση ήπατος.⁴¹ Οι υπεύθυνοι παράγοντες διαφέρουν ανά γεωγραφική περιοχή, ακολουθώντας τις τοπικές τάσεις χρήσης φαρμάκων. Τα συχνότερα ενοχοποιούμενα είναι τα αντιφυματικά (ιδίως η ισονιαζίδη), τα αντιβιοτικά και τα αντιμυκητιασικά (ιδίως νιτροφουραντοΐνη και κετοконаζόλη), τα αντιεπιληπτικά (φαινοτοΐνη και βαλπροϊκό) και τα αντιφλεγμονώδη. Φυτικά σκευάσματα («βότανα») και συμπληρώματα διατροφής επίσης αναγνωρίζονται ως αίτια ΟΗΑ, ιδίως σε χώρες της ανατολικής Ασίας.^{42,43}

Η φαρμακευτικά επαγόμενη ΟΗΑ είναι συχνότερη σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, ιδιαίτερα σε άτομα 60 ετών και άνω. Με εξαίρεση την παρακεταμόλη, στις περισσότερες περιπτώσεις η εκδήλωση είναι απρόβλεπτη και ανεξάρτητη της δόσης. Μπορεί να προηγούνται μήνες ανεπίπλεκτης λήψης του φαρμάκου πριν από την εκδήλωση ηπατοτοξικότητας, γι' αυτό και εξετάζεται το φαρμακευτικό ιστορικό των τελευταίων 6 μηνών.² Η ηπατική βλάβη εξελίσσεται παρά τη διακοπή του φαρμάκου. Για συγκεκριμένες ουσίες έχει αναδειχθεί η σημασία της γενετικής προδιάθεσης. Χαρακτηριστικά, συγκεκριμένοι HLA γονότυποι σχετίζονται με ηπατοτοξικότητα από φλουκλοξακιλλίνη και αμοξυκιλίνη.⁴⁴ Επί πλέον, πολυμορφισμοί ενζύμων εμπλεκόμενων με τον μεταβολισμό φαρμάκων όπως η γλουταθειόνη S-τρανφεράση MI και T1 έχουν συσχετιστεί με την ιδιοσυστατική ηπατοτοξικότητα, ιδίως από δικλοφενάκη αλλά και αντιφυματικά.⁴⁵⁻⁴⁷

Οι διαταραχές της ηπατικής βιοχημείας μπορεί να έχουν χολοστατικό, ηπατοκυτταρικό ή μεικτό πρότυπο, ανάλογα με την πρωτοπαθή διαταραχή σε επίπεδο ηπατοκυττάρου. Επί ηπατοκυτταρικού τύπου βλάβη, η ΟΗΑ είναι οξεία σε αντίθεση με τις χολοστατικού τύπου ΟΗΑ που ακολουθούν υποξεία πορεία.¹ Υπεροξεία πορεία ακολουθεί η ΟΗΑ από «έκταση» ως αποτέλεσμα σοβαρής υπερθερμίας, με συνοδό σοβαρή ραβδομύλυση, βαριά διαταραχή της πήξης και πολυοργανική ανεπάρκεια. Μεταμόσχευση ήπατος απαιτείται σπάνια παρά τις εκσεσημασμένες διαταραχές στην ηπατική βιοχημεία και συνήθως δεν μεταβάλλει την έκβαση.¹ Δείκτες δυσμενούς πρόγνωσης είναι ο ίκτερος, οι αυξημένες αμινοτρανσφεράσες και η προχωρημένη ηλικία. Τελευταία, μελέτες υποστηρίζουν ότι η πρώιμη έναρξη N-ακετυλοκυστεΐνης σε φαρμακευτική ΟΗΑ εκτός παρακεταμόλης οδηγεί επίσης σε βελτίωση της έκβασης.^{48,49}

Ξεχωριστά αναφέρεται το σύνδρομο φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), το οποίο πρέπει πάντα να αποκλείεται σε ασθενείς που εμφανίζουν πυρετό, ηωσινοφιλία, λεμφαδενοπάθεια και εξάνθημα. Σε αυτή την περίπτωση, υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών πρέπει να χορηγηθούν πριν από την εκδήλωση ΟΗΑ.

Τέλος, ουσίες όπως η μακράς διάρκειας νιασίνη, η κοκαΐνη και οι αμφεταμίνες μπορεί να οδηγήσουν σε ΟΗΑ λόγω ιστικής ισχαιμίας και υποάρδευσης. Στη συγκεκριμένη περίπτωση παρατηρείται ταχεία και σημαντική αύξηση των τρανσαμινασών, αλλά και της γαλακτικής αφυδρογονάσης (lactate dehydrogenase, LDH) με συνοδό ταχεία και μεγάλη παράταση του χρόνου προθρομβίνης, συχνά με συνοδό οξεία νεφρική βλάβη. Όπως σε όλες τις περιπτώσεις ισχαι-

μικής ηπατίτιδας, η αιμοδυναμική σταθεροποίηση οδηγεί σε ταχεία αποκατάσταση των ανωτέρω διαταραχών.¹

3.3. Αυτοάνοση ηπατίτιδα

Το ατομικό ιστορικό αυτοάνοσων παθήσεων σε ασθενείς που προσέρχονται με ΟΗΑ πρέπει να εγείρει την υποψία αυτοάνοσης ηπατίτιδας. Οι εν λόγω ασθενείς έχουν συνήθως αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης G και αυτοαντισώματα. Όμως, τα σχετικά ευρήματα μπορεί και να ελλείπουν. Επί πλέον, αυτοαντισώματα αναγνωρίζονται έως και στο 32% των περιπτώσεων ΟΗΑ οποιασδήποτε αιτιολογίας, περιλαμβανομένης της ιογενούς και της επαγόμενης από φάρμακα.⁵⁰ Ως εκ τούτου, η βιοψία ήπατος είναι απαραίτητη για να τεθεί η διάγνωση.¹ Η χορήγηση κορτικοστεροειδών είναι αποτελεσματική κατά την έναρξη της νόσου. Όμως, επί εγκατάστασης ΟΗΑ η χρήση τους είναι αμφιλεγόμενη, καθώς σπάνια είναι αποτελεσματική ενώ αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων.⁵¹ Ως δυσμενείς προγνωστικοί δείκτες έχουν αναγνωρισθεί η εγκεφαλοπάθεια κατά την εκδήλωση της νόσου, η αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου II, η μαζική νέκρωση στη βιοψία ήπατος και η παράταση του χρόνου προθρομβίνης κατά 20% κατά την τρίτη ημέρα θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Επί ΟΗΑ, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή δεν πρέπει να καθυστερεί την ένταξη στη λίστα για επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος.^{1,52}

3.4. Νόσος Wilson

Η οξεία εκδήλωση της νόσου Wilson αφορά συνήθως σε ασθενείς ηλικίας <20 ετών. Χαρακτηρίζεται από ηπατική εγκεφαλοπάθεια σε συνδυασμό με Coombs αρνητική αιμολυτική αναιμία και χαμηλό λόγο αλκαλικής φωσφατάσης προς χολερυθρίνη (<4). Στο 50% των περιπτώσεων αναγνωρίζονται δακτύλιοι Kayser-Fleisher. Συχνά συνυπάρχει νεφρική δυσλειτουργία, ενώ χαρακτηριστικά τα επίπεδα ουρικού οξέος είναι χαμηλά. Η κυανοπλασμίνη ορού είναι χαμηλή, αλλά σε οξεία ή υπεροξεία εκδήλωση μπορεί να είναι φυσιολογική ή και αυξημένη. Επί πλέον, είναι μειωμένη και στο 50% των ΟΗΑ άλλης αιτιολογίας.⁵³ Ο χαλκός ούρων είναι σημαντικά αυξημένος, αν και αύξηση παρατηρείται και επί αυτοάνοσης ηπατίτιδας, κίρρωσης, χολόστασης και σημαντικής ηπατοκυτταρικής νέκρωσης. Η δοκιμασία πρόκλησης με D-πενικιλλαμίνη ενδέχεται να είναι πιο ευαίσθητος δείκτης.⁵⁴ Η νόσος Wilson ως αιτία ΟΗΑ πρέπει να αναγνωρίζεται άμεσα, καθώς η θνητότητα άνευ μεταμόσχευσης ανέρχεται στο 90%.⁵⁵ Για την εξατομίκευση της πρόγνωσης χρησιμοποιούνται διάφοροι δείκτες, όπως το MELD score, ο δείκτης Nazer, αλλά και τα κριτήρια King's College, με παρόμοια ευαισθησία και ειδικότητα.^{56,57}

3.5. Σύνδρομο Budd-Chiari

Το σύνδρομο Budd-Chiari (Budd-Chiari syndrome) αναφέρεται στην απόφραξη της ηπατικής φλεβικής απορροής, ανεξάρτητα από την εντόπιση ή την αιτιολογία αυτής.⁵⁸ Από τον ορισμό εξαιρούνται οι καρδιακές και οι περικαρδιακές νόσοι, όπως η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και η συμπίεστική περικαρδίτιδα, καθώς και το σύνδρομο απόφραξης των ηπατικών κολποειδών. Στην οξεία μορφή του εκδηλώνεται με κοιλιακό άλγος, ασκίτη και ηπατομεγαλία. Η διάγνωση βασίζεται στην απεικόνιση του ηπατικού αγγειακού δικτύου. Το υπερηχογράφημα, με ευαισθησία 80%, αποτελεί την εξέταση εκλογής.⁵⁸ Σε κάθε περίπτωση πρέπει να αποκλείεται η υποκείμενη νεοπλασματική νόσος, καθώς το συχνότερο αίτιο πρωτοπαθούς Budd-Chiari είναι τα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα, με συχνότερη την αληθή πολυκυτταραιμία.⁵⁹

Το σύνδρομο Budd-Chiari αποτελεί σπάνιο αίτιο ΟΗΑ, ευθυνόμενο για <1% των περιπτώσεων. Σύμφωνα με μετα-ανάλυση 19 περιστατικών με ΟΗΑ σε έδαφος Budd-Chiari, η ενδοσσοκομειακή θνητότητα προσεγγίζει το 60%, ακόμη και επί διενέργειας ηπατικής μεταμόσχευσης.⁶⁰ Δυσμενείς προγνωστικοί δείκτες είναι τα υψηλά επίπεδα τρανσαμινασών και κρεατινίνης.⁶⁰ Ακρογωνιαίος λίθος της αντιμετώπισης είναι η χορήγηση αντιπηκτικών, με βασικές επιλογές την ηπαρίνη και την ουαρφαρίνη.⁶⁰ Επί μη ανταπόκρισης, επιλογές δεύτερης γραμμής είναι η διενέργεια διασφαγιστικής ενδοηπατικής πυλαιοσυστηματικής αναστόμωσης (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) ή ηπατικής μεταμόσχευσης. Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών με ΟΗΑ σε έδαφος Budd-Chiari, δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα ή συστάσεις για τη βέλτιστη θεραπεία δεύτερης γραμμής. Κατά τους Garcia-Pagán et al,⁶¹ το TIPS θα έπρεπε να αποτελεί τη θεραπεία εκλογής, καθώς η μακροχρόνια επιβίωση είναι εξ ίσου καλή με αυτή της μεταμόσχευσης.⁶² Επίσης, η εν λόγω ομάδα προτείνει σύστημα διάκρισης των ασθενών με δυσμενή επιβίωση έτους μετά τη διενέργεια TIPS, για τους οποίους η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί σε κάθε περίπτωση την τελική επιλογή.

3.6. Δηλητηρίαση από μανιτάρια

Η δηλητηρίαση από μανιτάρια αποτελεί σπάνιο αίτιο υπεροξείας ΟΗΑ με θνητότητα που εκτιμάται στο 5–20%.⁶³ Στη δυτική Ευρώπη καταγράφονται 50–100 περιπτώσεις ετησίως.⁶⁴ Οι παρατηρούμενες εκδηλώσεις οφείλονται σε τοξίνες με μορφή κυκλοπεπτιδίων. Το 90% των περιπτώσεων θανατηφόρας δηλητηρίασης οφείλονται στις τοξίνες amanitins από το είδος *Amanita phalloides*. Πρόκειται ουσιαστικά για ηπατοτοξίνες που οδηγούν σε βλάβη είτε μέσω αναστολής της RNA πολυμεράσης II και συνεπώς της

πρωτεϊνοσύνθεσης είτε με άμεση τοξική δράση στο ηπατοκύτταρο.⁶⁵ Άλλα όργανα-στόχοι είναι ο εντερικός βλεννογόνος και οι νεφροί. Τα θανατηφόρα επίπεδα είναι μόλις 0,1 mg/kg, οπότε αρκεί η βρώση και ενός μόνο μανιταριού. Η υπεύθυνη τοξίνη δεν ανιχνεύεται εργαστηριακά. Συνεπώς, η διάγνωση βασίζεται στο ιστορικό βρώσης μανιταριών.

Συνήθως προηγείται μια ασυμπτωματική φάση διάρκειας 24 ωρών από τη βρώση, ακολουθούμενη από γαστρεντερικά συμπτώματα. Ακολουθεί η φάση της ηπατικής προσβολής που επιπλέκεται ταχέως με εκδήλωση πολυοργανικής ανεπάρκειας. Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική και υποστηρικτική, αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι ουσίες όπως η σιλιμπινίνη, η βενζυλοπενικιλίνη και η Ν-ακετυλοκυστεΐνη ενδεχομένως οδηγούν σε μείωση της βαρύτητας της ηπατικής βλάβης.⁶⁵

3.7. Ισχαιμική ηπατίτιδα

Η ισχαιμική ηπατίτιδα αναφέρεται ιστολογικά στην κεντρολοβιακή (ζώνη 3) ηπατοκυτταρική νέκρωση σε συνθήκες μειωμένης ηπατικής άρδευσης.⁶⁶ Πρόκειται για λανθασμένο όρο, αφού δεν συνοδεύεται από φλεγμονή. Η νέκρωση αποδίδεται στη δομή του ηπατικού λόβιου που οδηγεί στην άρδευση της ζώνης 3 με λιγότερο οξυγονωμένο αίμα, καθώς αυτό ρέει στα ηπατικά κολποειδή με κατεύθυνση από το πυλαίο διάστημα (ζώνη 1) προς το κέντρο.⁶⁶

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί την υποκείμενη αιτία έως και στις μισές περιπτώσεις.⁶⁶ Συγκεκριμένα, ισχαιμική ηπατίτιδα αναπτύσσεται συχνότερα σε έδαφος αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας, στεφανιαίας νόσου ή μυοκαρδιοπάθειας όταν, λόγω ενός οξέος συμβάντος (π.χ. καρδιογενής καταπληξία από έμφραγμα μυοκαρδίου ή αρρυθμία), μειωθεί οξέως η καρδιακή παροχή προς το ήδη συμπεφορημένο ήπαρ. Το εκάστοτε οξύ σύμβαμα μπορεί να αναγνωριστεί έως και στο 80% των περιπτώσεων.⁶⁶ Η συνύπαρξη φλεβικής συμφόρησης του ήπατος είναι ιδιαίτερα σημαντική στην παθογένεια του συνδρόμου, καθώς αναγνωρίζεται στο 90% των περιπτώσεων.⁶⁶ Αντίθετα, καταστάσεις με εκσεσημασμένη υπόταση χωρίς συνύπαρξη καρδιακής νόσου δεν επιπλέκονται συχνά από ισχαιμική ηπατίτιδα (shock liver). Χαρακτηριστικά, παρατηρείται σαφώς σπανιότερα σε έδαφος υποογκαιμικής ή σπητικής καταπληξίας, θερμοπληξίας, λήψης υπερδοσολογίας εργοταμίνης και παρατεταμένων επιληπτικών σπασμών σε παιδιά.⁶⁶

Αναφορικά με την κλινική εικόνα, ο ασθενής είναι συχνά βαρέως πάσχων, παρουσιάζοντας χαμηλή αρτηριακή πίεση και ταχυκαρδία. Όμως, σε πολλές περιπτώσεις, η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι πολύ μικρής διάρκειας και δεν γίνεται αντιληπτή έως και στο 50% των ασθενών.^{66,67} Οι

ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν ναυτία, έμετο και πόνο στο δεξιό υποχόνδριο όταν συνυπάρχει ηπατική συμφόρηση, οπότε ανευρίσκονται στην αντικειμενική εξέταση ηπατομεγαλία και θετικό ηπατοσφαγιτιδικό σημείο.⁶⁶ Η κλινική εικόνα μπορεί να ομοιάζει με αυτή της ιογενούς ηπατίτιδας ή άλλης αιτιολογίας οξεία ηπατική βλάβη (από φάρμακα ή αυτοάνοση). Ο ασθενής μπορεί να είναι συγχυτικός, ληθαργικός και ενίοτε σε κώμα λόγω της εγκεφαλικής ανοξίας και όχι λόγω ΗΕ.⁶⁶ Σπάνια, οι εκδηλώσεις από τον εγκέφαλο οφείλονται σε συνυπάρχουσα υπογλυκαιμία.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο, διαπιστώνονται εκσεσημασμένη (>500 IU/L, μπορεί και >200× φυσιολογικής τιμής [ΦΤ]) και ταχεία (σε 1–3 ημέρες) αύξηση των τρανσαμινασών, με συνοδό μεγάλη αύξηση της LDH (πηλίκιο ALT/LDH <1,5), ενώ η χολερυθρίνη και η αλκαλική φωσφατάση είναι φυσιολογικές ή ελαφρώς αυξημένες (<4× και <2× ΦΤ, αντίστοιχα). Τα ηπατικά ένζυμα μειώνονται ταχέως (εντός 7–10 ημερών), εφόσον ο ασθενής αναταχθεί αιμοδυναμικά. Όταν παρατηρείται αύξηση της χολερυθρίνης, συμβαίνει συνήθως μετά από την αρχόμενη μείωση των τρανσαμινασών.⁶⁶ Η παράταση της αύξησης των ηπατικών ενζύμων εκφράζει κακή πρόγνωση λόγω της συνοδού μεγάλης μείωσης της καρδιακής παροχής. Αν το ήπαρ είναι ήδη επηρεασμένο από χρόνια φλεβική συμφόρηση, τότε η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε οξεία ηπατίτιδα με ηπατική ανεπάρκεια που χαρακτηρίζεται από πολύ παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης. Έτσι, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε όσους λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα. Η αποκατάσταση του χρόνου προθρομβίνης συμβαίνει σε μία εβδομάδα περίπου μετά την άρση της υποκείμενης αιτίας.⁶⁶ Συχνά, συνυπάρχουν αυξήσεις της ουρίας και της κρεατινίνης λόγω της νεφρικής συμμετοχής στη συστηματική μείωση της αιμάτωσης ή διαταραχές της γλυκαιμίας (υπερ- ή υπογλυκαιμία). Χαρακτηριστική είναι και η παρουσία θρομβοπενίας.⁶⁸

Η αποκατάσταση της αιμοδυναμικής ισορροπίας οδηγεί σε ταχεία βελτίωση της συνθετικής λειτουργίας του ήπατος.

3.8. Διήθηση από νεόπλασμα

Η εκσεσημασμένη διήθηση από νεοπλασματικά κύτταρα αποτελεί σπάνια αιτία οξείας ηπατικής βλάβης ή και ΟΗΑ. Χαρακτηριστικά, σε επιδημιολογική μελέτη με διάστημα παρακολούθησης 18 έτη, η νεοπλασματική διήθηση αποτελούσε μόλις το 0,44% των περιπτώσεων ΟΗΑ.⁶⁹ Τα συνηθέστερα αίτια είναι το νεόπλασμα μαστού και το λέμφωμα, όμως βιβλιογραφικές αναφορές υπάρχουν και για το μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα⁷⁰ και σπανιότερα για αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου, του στομάχου, του μαστού και του προστάτη.^{71,72} Η διάγνωση είναι συχνά

δύσκολη καθώς απουσιάζουν τυπικά εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα. Οι βασικές διαταραχές της ηπατικής βιοχημείας περιλαμβάνουν αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-γλουταμυλικής τρανσφεράσης. Όμως, σε περιπτώσεις ισχαιμίας των ηπατοκυττάρων συνεπεία της διήθησης, προεξάρχει η μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών. Επί ύπαρξης λεμφώματος, η μεγάλη άνοδος της LDH είναι χαρακτηριστική. Απεικονιστικά, συχνά το ήπαρ εμφανίζεται με οζώδη μορφολογία, εύρημα που έχει περιγραφεί ως «ψευδοκίρρωση», ενώ χαρακτηριστικά απουσιάζουν οι ευμεγέθεις μεταστατικές εστίες, αφού προεξάρχει η διάχυτη ενδοκολλοειδική διήθηση.⁷³ Η βιοψία ήπατος είναι αναγκαία για να τεθεί η διάγνωση.

3.9. Οξεία ηπατική ανεπάρκεια στην κύηση

Στην κύηση, οι επικίνδυνες για τη ζωή ηπατικές επιπλοκές εμφανίζονται κατά το τρίτο τρίμηνο και περιλαμβάνουν το σύνδρομο HELLP και το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης (acute fatty liver of pregnancy). Το σύνδρομο HELLP εκδηλώνεται σε ποσοστό 0,5–0,9% του συνόλου των κυήσεων και στο 10–20% των περιπτώσεων προεκλαμψίας με σημαντική αλληλοεπικάλυψη στα κλινικά και στα εργαστηριακά χαρακτηριστικά. Ενδεικτικό της ποικιλομορφίας του είναι το γεγονός ότι ενώ θεωρείτο επιπλοκή ή υπότυπος της προεκλαμψίας, είναι πλέον γνωστό ότι στο 10–20% των περιπτώσεων δεν συνυπάρχουν υπέρταση και πρωτεϊνουρία.⁷⁴ Το σύνδρομο εμφανίζεται συνήθως μεταξύ 27ης–37ης εβδομάδας, αν και το 30% εκδηλώνεται εντός 48 ωρών μετά τον τοκετό.⁷⁵ Κλινικά, στο 30–90% των περιπτώσεων παρατηρείται άλγος δεξιού υποχονδρίου ή επιγαστραλγία, ναυτία και έμετος. Κεφαλαλγία περιγράφεται στο 33–61% και διαταραχές όρασης στο 17%. Άλλη εκδήλωση είναι η γενικευμένη κακουχία με συμπτώματα ιογενούς συνδρομής. Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια Tennessee Classification System, η διάγνωση του πλήρους συνδρόμου απαιτεί αιμόλυση με αυξημένη LDH (>600 IU/L), θρομβοπενία (<100×10⁹/L) και διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας (AST ≥70 U/L).⁷⁶ Η πλήρωση ενός ή δύο από τα κριτήρια συνιστά το μερικό σύνδρομο HELLP (ELLP ή EL). Άλλοι συγγραφείς προτείνουν να συμπεριληφθούν το επίχρισμα περιφερικού αίματος, η αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης και τα χαμηλά επίπεδα απτοσφαιρίνης για βελτίωση της ευαισθησίας και της ειδικότητας.

Η μητρική θνητότητα ανέρχεται στο 1% ενώ υπάρχει αυξημένη επίπτωση επιπλοκών όπως διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (15%), οξείος πνευμονικού οιδήματος (8%), οξείας νεφρικής βλάβης (3%), ηπατικής αιμορραγίας ή ανεπάρκειας (1%), συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (<1%) και

σήψης.⁷⁴ Η ενδεδειγμένη αντιμετώπιση είναι η πρόκληση τοκετού, αν το σύνδρομο διαγνωστεί μετά τις 34 εβδομάδες κύησης ή αν υπάρξει επιδείνωση της κλινικής εικόνας της μητέρας ή του εμβρύου. Σε κυήσεις μεταξύ 24–34 εβδομάδων και εφόσον η κατάσταση μητέρας και εμβρύου είναι σταθερή, ο τοκετός μπορεί να καθυστερήσει έως 48 ώρες προκειμένου να ολοκληρωθεί η αγωγή με κορτικοστεροειδή, με στόχο την αναπνευστική ωρίμανση του εμβρύου.⁷⁴

Το οξύ λιπώδες ήπαρ αποτελεί σπάνια επιπλοκή, με επίπτωση 1/7.000–1/13.000 κυήσεις, με υψηλή μητρική και εμβρυϊκή θνητότητα που προσεγγίζει το 20% και 7–58%, αντίστοιχα.⁷⁷ Η βασική παθογενετική διαταραχή είναι η δυσλειτουργία άλλοτε άλλων ενζυμικών συστημάτων των μιτοχονδρίων που εμπλέκονται στην οξείδωση των λιπαρών οξέων. Η συνηθέστερη είναι η έλλειψη στη μακρά αλυσίδα του 3-υδροξυακετυλοσυνενζύμου A (long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A [CoA], LCHAD), συστατικού της πρωτεΐνης τριπλής λειτουργίας (mitochondrial trifunctional protein, MTP) της μιτοχονδριακής μεμβράνης.⁷⁸ Οι βλάβες μεταβιβάζονται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο πρότυπο. Έτσι, το οξύ λιπώδες ήπαρ αφορά συνήθως σε ετερόζυγες μητέρες που κυοφορούν ομόζυγο κύημα. Ο πλακούντας είναι η πηγή των λιπαρών οξέων και των τοξικών μεταβολιτών τους που προκαλούν την ηπατική βλάβη στη μητέρα. Γι' αυτό και το σύνδρομο εκδηλώνεται στο τρίτο τρίμηνο, όταν το μέγεθος του πλακούντα και οι μεταβολικές ανάγκες του αυξάνονται.⁷⁹ Παθολογοανατομικά, παρατηρείται εκσεσημασμένη μικροφουσαλιδώδης στεάτωση.⁷⁷ Οι συνηθέστερες εκδηλώσεις είναι το κοιλιακό άλγος, οι έμετοι και η κακουχία. Μπορεί να αναπτυχθεί ηπατική εγκεφαλοπάθεια στο 20–50% των περιπτώσεων η οποία προηγείται του ίκτερου κατά 1–2 εβδομάδες. Ίκτερος με τιμή χολερυθρίνης >5 mg/dL εμφανίζεται στο 37% των περιπτώσεων. Συχνά συνυπάρχει υπογλυκαιμία ως συνέπεια της ηπατικής ανεπάρκειας. Οι τρανσαμινάσες αυξάνονται συνήθως έως 10 φορές από την ανώτερη ΦΤ και η αλκαλική φωσφατάση 3–4 φορές. Τα λευκά αιμοσφαίρια είναι συνήθως αυξημένα. Μπορεί να συνυπάρχει θρομβοπενία και σε πιο προχωρημένα στάδια διαταραχή των χρόνων πήξης και υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος. Η βιοψία μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση, αλλά δεν είναι απαραίτητη όταν υπάρχουν τυπικά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. Με την πρόκληση τοκετού, η έκβαση είναι συνήθως καλή και σπάνια απαιτείται ηπατική μεταμόσχευση. Προγνωστικοί δείκτες δυσμενούς έκβασης είναι η παραμονή υψηλών επιπέδων γαλακτικού οξέος σε ασθενή με σοβαρή εγκεφαλοπάθεια.⁷⁷

4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Κατά την εισαγωγή, συνιστάται πλήρης αιματολογικός

έλεγχος ώστε να εκτιμηθεί η βαρύτητα της ηπατικής νόσου, οι συνοδές βλάβες οργάνων και να καθοριστεί η πρόγνωση. Ο εκτενής ιολογικός και ανοσολογικός έλεγχος, καθώς και η λήψη λεπτομερούς ατομικού ιατρικού και φαρμακευτικού ιστορικού είναι απαραίτητα βήματα στην αναζήτηση της υποκείμενης αιτίας (πίν. 3). Η διενέργεια υπερηχογραφήματος ήπατος επιβάλλεται για τον έλεγχο του μεγέθους και της μορφολογίας του ήπατος και του σπληνός, καθώς και της βατότητας των αγγείων. Η ηπατική βιοψία, συνήθως διασφαγιτιδικά λόγω της διαταραχής της πήξης, ενδείκνυται μόνο για την τεκμηρίωση συγκεκριμένων διαγνώσεων όπως η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η νεοπλασματική διήθηση ή η λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα και δεν απαιτείται για τον καθορισμό της πρόγνωσης.⁸⁰

Η υποκείμενη κίρρωση, η αλκοολική νόσος του ήπατος και η πιθανότητα νεοπλασματικής διήθησης πρέπει

Πίνακας 3. Εργαστηριακός έλεγχος εισαγωγής σε ασθενή με οξεία ηπατική ανεπάρκεια (από Wendon et al, τροποποιημένο).¹

Αξιολόγηση βαρύτητας ηπατικής νόσου:

- PT, INR ή παράγοντας V, ινωδογόνο
- Έλεγχος ηπατικής βιοχημείας, LDH, CPK
- Εκτίμηση νεφρικής λειτουργίας
 - Ωριαία μέτρηση ούρων
 - Η χαμηλή ουρία αποτελεί δείκτη σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας
 - Η εκτίμηση της κρεατινίνης μπορεί να είναι δυσχερής επί αυξημένης χολερυθρίνης

Αέρια αρτηριακού αίματος και γαλακτικό οξύ

Αμμονία από δείγμα αρτηριακού αίματος

Τοξικολογική εξέταση ούρων

Επίπεδα παρακαταμόλης ορού

Ορολογικός έλεγχος για ιογενείς ηπατίτιδες:

- HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HDV σε ασθενείς θετικών για HBsAg
- Anti-HAV IgM
- Anti-HEV IgM
- Anti-HSV IgM, anti-VZV IgM
- PCR για CMV, HSV, EBV, parvovirus και VZV

Ανοσολογικός έλεγχος:

ANA, ASMA, SLA/LP, ANCA, ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών

Αναζήτηση επιπλοκών: Αμυλάση, λιπάση

PT: Prothrombin time (χρόνος προθρομβίνης), INR: International normalized ratio (διεθνής ομαλοποιημένος λόγος), LDH: Lactate dehydrogenase (γαλακτική αφυδρογονάση), CPK: Creatine phosphokinase (φωσφοκινάση της κρεατινίνης), HBsAg: Hepatitis B virus surface antigen (αντιγόνο επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας Β), anti-HBc: Antibody against hepatitis B core antigen (αντίσωμα εναντίον του πυρηνικού αντιγόνου της ηπατίτιδας Β), anti: Antibody (αντίσωμα), IgM: Immunoglobulin M (ανοσοσφαιρίνη Μ), HDV: Hepatitis D virus (ιός ηπατίτιδας D), HAV: Hepatitis A virus (ιός ηπατίτιδας Α), HEV: Hepatitis E virus (ιός ηπατίτιδας Ε), HSV: Herpes simplex virus (ιός απλού έρπητα), VZV: Varicella zoster virus (ιός ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα), CMV: Cytomegalovirus (κυτταρομεγαλοϊός), EBV: Epstein-Barr virus (ιός Epstein-Barr)

να διερευνηθούν και να αποκλειστούν το συντομότερο, καθώς στην πρώτη περίπτωση το σύνδρομο είναι η οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια και οι δύο τελευταίες αποτελούν αντένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος.

Επί αναγνώρισης σοβαρής ηπατικής βλάβης πρέπει να αναζητηθεί οποιοδήποτε σημείο HE για ορθή ταξινόμηση του ασθενούς στο σύνδρομο της ΟΗΑ. Επανεκτίμηση της νευρολογικής κατάστασης απαιτείται ανά 2 ώρες.¹

Η ΟΗΑ, ιδιαίτερα η υπεροξεία, έχει συχνά ταχέως εξελισσόμενη και απρόβλεπτη πορεία. Όλοι οι ασθενείς με INR >1,5 με αυξητική τάση, υπογλυκαιμία, μεταβολική οξέωση και οποιοδήποτε στάδιο HE πρέπει να μεταφέρονται σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία στη διαχείριση ηπατοπαθών ασθενών. Η ενημέρωση του κέντρου μεταμόσχευσης πρέπει να είναι πρώιμη, ακόμη και όταν ο ασθενής δεν πληροί κριτήρια άμεσης μεταφοράς.^{80,81} Για την Ελλάδα, η διαδικασία ενημέρωσης του κέντρου μεταμόσχευσης και μεταφοράς των ασθενών συντονίζεται από τον Εθνικό Οργανισμό Μεταμοσχεύσεων (ΕΟΜ). Εδράζεται στην Αθήνα, στη διεύθυνση Αναστασίου Τσόχα 5 και η επικοινωνία είναι είτε τηλεφωνική στους αριθμούς +30-213-2027000-1 και +30-213-2027009 είτε μέσω αποστολής ηλεκτρονικού

μηνύματος στη διεύθυνση hellenictransplantorg@gmail.com. Αυτή τη στιγμή, στη χώρα μας, τα μοναδικά κέντρα μεταμόσχευσης ήπατος λειτουργούν στο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο» και στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό». Λόγω του περιορισμένου αριθμού μοσχευμάτων, συχνά είναι αδύνατη η διενέργεια επείγουσας μεταμόσχευσης στην Ελλάδα. Γι' αυτές τις περιπτώσεις, είναι σε ισχύ διακρατική συμφωνία με κέντρα της Ιταλίας. Η διαδικασία συντονίζεται από τον ΕΟΜ. Τυποποιημένα έντυπα διατίθενται από τον ΕΟΜ για την καθοδήγηση ιατρών και ασθενούς/συγγενών σχετικά με την ταχεία περάτωση των διαδικαστικών θεμάτων (εικόνες 1–4).

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το σύνδρομο της ΟΗΑ αποτελεί την κλινική έκφραση ενός ευρέος φάσματος νοσολογικών οντοτήτων και φαρμακευτικών/τοξικών ουσιών. Η έγκαιρη ταυτοποίηση της υποκείμενης αιτίας επιτρέπει τον ακριβέστερο καθορισμό της πρόγνωσης και σε ορισμένες περιπτώσεις όπως επί αυτοάνοσης ηπατίτιδας, συνδρόμου Budd-Chiari ή ηπατίτιδας Β τροποποιεί τις θεραπευτικές αποφάσεις. Για τον λόγο αυ-

ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΤΑΛΙΑ

ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ & ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ ΒΗΜΑΤΑ για τον Θεράποντα Ιατρό

Παρακάτω σας παραθέτουμε συνοπτικά τα απαραίτητα βήματα για τη μετάβαση ενός ασθενούς στην Ιταλία για μεταμόσχευση.

- 1. Ιατρικό Ιστορικό στα Ελληνικά.** Αποστέλλεται από τον θεράποντα στο Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκης, ώστε να γνωμοδοτήσει σχετικά με την αναγκαιότητα επείγουσας μεταμόσχευσης, ένταξης στην εγκύρια επείγουσα λίστα και έναρξης ενεργών μεταβάσεων του ασθενούς στο εξωτερικό. Αποστέλλεται είτε με μήνυμα ηλεκτρονικού ταχυδρομείου – smeta@ippokratio.gr, είτε με φαξ – 2310855566, και κοινοποιείται στον ΕΟΜ τόσο το ιστορικό όσο και η απάντηση που θα δώσει το Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκης. (Το ίδιο ιστορικό με υπογραφή και σφραγίδα Διευθυντή Κλινικής που νοσηλεύεται ο ασθενής θα πρέπει να παραδοθεί στην οικογένεια ώστε να το καταθέσει στο Ταμείο Ασφάλισής τους με σκοπό την έκδοση του Κοινοτικού Εντύπου S2 – Προσοχή, θα πρέπει στο τέλος να αναφέρει την ένδειξη για μεταμόσχευση).
- 2. Αναλυτικό ιατρικό ιστορικό στα Αγγλικά*** με στοιχεία επικοινωνίας θεράποντος ιατρού (αριθμός κινητού τηλεφώνου, διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου). Να περιλαμβάνεται Ομάδα αίματος, σωματομετρικά και λεπτομερής αναφορά στην παρούσα κατάσταση του ασθενούς.
- 3. Αντίγραφο Βιβλιαρίου Ασφάλισης και Ευρωπαϊκής Κάρτας Ασθενούς*** (Με την υποψία αναγκαιότητας μετάβασης στο εξωτερικό ζητάτε από τους συγγενείς να προβούν στην έκδοση Ευρωπαϊκής Κάρτας Ασθενούς από το ασφαλιστικό τους ταμείο – εκδίδεται αυθημερόν ένα προσωρινό έγγραφο που έχει διάρκεια ισχύος ενός μηνός, μέχρι την έκδοση της κάρτας.)

*Τα παραπάνω (2,3) αποστέλλονται στον αντίστοιχο ΕΟΜ της Ιταλίας ώστε να γίνει αποδεκτός ο ασθενής σε κάποιο Μεταμοσχευτικό Κέντρο της Χώρας.

- 4. Αποστολή στον ΕΟΜ συμπληρωμένων των δύο (2) αιτήσεων του ΕΟΜ** τις οποίες σας επισυνάπτουμε.

Ο ΕΟΜ λόγω διακρατικής συνεργασίας ανταλλαγής μοσχευμάτων που διατηρεί με την Ιταλία, απευθύνει αίτημα αποδοχής ασθενών που χρήζουν επείγουσας μεταμόσχευσης ήπατος **αποκλειστικά και ΜΟΝΟ** στην Ιταλία, προκειμένου να μεταφερθεί ο ασθενής σε Μεταμοσχευτικό Κέντρο της χώρας.

Μόνο υπό τις παρακάτω κλινικές συνθήκες ένας ασθενής μπορεί να γίνει αποδεκτός από την Ιταλία για επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος: **Κεραυνοβόλος οξεία ηπατίτιδα** (η ηπατική νόσος προέκυψε σε χρονικό διάστημα λιγότερο των 8 εβδομάδων σε υγιές ήπαρ, συσχετισμένη με εγκεφαλοπάθεια Grade II ή υψηλότερο βαθμού με PT τιμές μικρότερες από 15%. Ο ασθενής δεν θα πρέπει να έχει κινήσεις απεγκλεισμού). **Οξεία θρόμβωση ηπατικής αρτηρίας** που προέκυψε μέσα σε 15 μέρες μετά τη μεταμόσχευση. **Πρωτοπαθής μη λειτουργία ήπατος** που προέκυψε μέσα σε 10 μέρες μετά τη μεταμόσχευση. **Οξεία ηπατική ανεπάρκεια** σε έσχατο νόσου Wilson. **Ηπατεκτομή εξαιτίας τραύματος** με ολική απώλεια της λειτουργίας του οργάνου.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Ο θεράπων ιατρός ή και οι συγγενείς μπορούν ταυτόχρονα να πραγματοποιούν αναίτητη και σε οποιοδήποτε άλλο Μεταμοσχευτικό Κέντρο άλλης χώρας πλην της Ιταλίας.

Σε περίπτωση επείγουσας μετάβασης ενός ασθενή στην Ιταλία η όλη διαδικασία μεταφοράς του προγραμματίζεται από τον συντονιστή του ΕΟΜ σε συνεργασία με τον θεράποντα ιατρό. Σε περίπτωση που ο ασθενής γίνει δεκτός από κέντρο άλλης χώρας (πλην της Ιταλίας), μετά από απευθείας αίτημα του ιατρού προς το εκάστοτε κέντρο, τότε η διαδικασία της μεταφοράς του ασθενή προγραμματίζεται από τον ιατρό σε συνεργασία με το ΕΚΑΒ και με τη βοηθητική συμβολή του ΕΟΜ.

Σε περιπτώσεις που ο ασθενής χρήζει **συνοδείας ιατρού** και η μεταφορά του πραγματοποιηθεί με τις Αεροδιακομιδές του ΕΚΑΒ, αλλά το Μεταμοσχευτικό Κέντρο υποδοχής δεν έχει τη δυνατότητα να παρέχει κατά τη δεδομένη χρονική στιγμή επανδρωμένο με ιατρό ασθενοφόρο για τη μεταφορά του ασθενή από το αεροδρόμιο της χώρας άφιξης στο νοσοκομείο, **τότε ιατρός του νοσοκομείου στο οποίο νοσηλεύεται ο ασθενής ή άλλος ιατρός από την Ελλάδα θα πρέπει να συνοδεύσει τον ασθενή** στο Μεταμοσχευτικό Κέντρο του εξωτερικού. Ο ΕΟΜ δεν δύναται να παρέχει ιατρό, ενώ το υγειονομικό πλήρωμα του ΕΚΑΒ απαγορεύεται να βγει εκτός αεροσκάφους. Ο συνοδός ιατρός παραδίδει τον ασθενή στο Μεταμοσχευτικό Κέντρο και εν συνεχεία επιστρέφει είτε με το σκάφος της πολεμικής αεροπορίας (Αεροδιακομιδές ΕΚΑΒ), είτε με συμβατική πτήση (σε περίπτωση που το πολεμικό αεροσκάφος δεν μπορεί να παραμείνει). Τα έξοδα διαμονής και πτήσης επιστροφής καλύπτονται από το Ταμείο Ασφάλισής του ασθενούς με την κατάθεση σχετικού εγγράφου με το οποίο να υποδηλώνεται η αναγκαιότητα συνοδείας.

Εικόνα 1. Έντυπο του Εθνικού Οργανισμού Μεταμοσχεύσεων (ΕΟΜ) προς ενημέρωση των ιατρών για τις απαραίτητες ενέργειες και δικαιολογητικά για μεταφορά ασθενούς προς επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος στην Ιταλία.

ΕΠΕΙΓΟΥΣΙΑ ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΤΑΛΙΑ
ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ & ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ ΒΗΜΑΤΑ για τους Συγγενείς

Παρακάτω σας παραθέτουμε τα προαπαιτούμενα για τη μετάβαση ενός ασθενούς στην Ιταλία για μεταμόσχευση.


- Συμπλήρωση των δύο (2) αιτήσεων του ΕΟΜ.** Θα σας παραδοθούν από τον Ιατρό και θα πρέπει να μας τις αποστείλετε συμπληρωμένες είτε με μήνυμα ηλεκτρονικού ταχυδρομείου (hellenictransplanta@gmail.com) είτε με fax (2106454257).
- Αντίγραφο βιβλιρίου ασφάλισης & Έκδοση Ευρωπαϊκής Κάρτας Ασθενείας.** Σε περίπτωση που ο θεράπων ιατρός του ασθενή εκφράσει το ενδεχόμενο της αναγκαιότητας μετάβασης στο εξωτερικό, θα πρέπει να προβείτε στην έκδοση Ευρωπαϊκής Κάρτας Ασθενείας - εκδίδεται αυθημερόν από το ασφαλιστικό ταμείο ένα προσωρινό έγγραφο που έχει διάρκεια ισχύος ενός μηνός, μέχρι την έκδοση της κάρτας. Το παραπάνω (2) αποστέλλεται στον αντίστοιχο ΕΟΜ της Ιταλίας ώστε να γίνει αποδεκτός ο ασθενής σε κάποιο Μεταμοσχευτικό Κέντρο της Χώρας.
- Ιατρικό Ιστορικό στα Ελληνικά** με υπογραφή και σφραγίδα Διευθυντή Κλινικής που νοσηλεύεται ο ασθενής.
- Γνωμάτευση Ιπποκρατείου Θεσσαλονίκης** σχετικά με την αναγκαιότητα μετάβασης του ασθενή στο εξωτερικό (ζητείται από τον θεράποντα και λαμβάνεται από τα γραφεία του ΕΟΜ).
- Απόφαση Τριμελούς Επιτροπής ΕΟΜ** (λαμβάνετε το πρωτότυπο από τα γραφεία του ΕΟΜ) και το καταθέτετε στο ασφαλιστικό ταμείο. Τα παραπάνω έγγραφα (3,4,5) θα πρέπει να κατατεθούν στο ταμείο ασφάλισης του ασθενούς ώστε να εκδοθεί το Κοινοτικό Έντυπο S2.

Πριν την αναχώρησή σας στο εξωτερικό θα πρέπει να έχετε κάνει εξουσιοδότηση σε κάποιο οικείο σας πρόσωπο (όχι απαραίτητα συγγενή) που θα παραμείνει στη χώρα, ώστε να διεκπεραιώνει τις εκάστοτε γραφειοκρατικές διαδικασίες.

Ο ΕΟΜ λόγω διακρατικής συνεργασίας ανταλλαγής μοσχευμάτων που διατηρεί με την Ιταλία, απευθύνει αίτημα αποδοχής ασθενών που χρήζουν επείγουσας μεταμόσχευσης ήπατος αποκλειστικά και ΜΟΝΟ στην Ιταλία, προκειμένου να μεταφερθεί ο εκάστοτε ασθενής σε Μεταμοσχευτικό Κέντρο της χώρας.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Ο θεράπων ιατρός ή και οι συγγενείς μπορούν ταυτόχρονα να πραγματοποιούν αναζήτηση και σε οποιοδήποτε άλλο Μεταμοσχευτικό Κέντρο άλλης χώρας πλην της Ιταλίας.

Εικόνα 2. Έντυπο του Εθνικού Οργανισμού Μεταμοσχεύσεων (ΕΟΜ) προς ενημέρωση των συγγενών/νομικών εκπροσώπων του ασθενούς για τις απαραίτητες ενέργειες και δικαιολογητικά σχετικά με τη μεταφορά ασθενούς προς επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος στην Ιταλία.



Προς
Την Τριμελή Επιτροπή της §10 ι' του άρθρου 3
του Π.Δ. 6/2001 του Δ.Σ. του Ε.Ο.Μ
Αν.Τσάχα 5 -11521 Αθήνα
Τηλ.213-2027026 -16, Fax: 210-6454257

Αίτηση
(ενέργηφο του παρόντος έλκειται στον ασθενή)

Του/Της (όνομα αυτού του): Για τον ασθενή: Όνομα Πατρός ασθενούς : Οδός & Αριθμός : Περιοχή : Τηλέφωνο : Κινητό : Ο ασθενής είναι ασφαλισμένος : Α) ο Ιδιός Β) στον/στην Ασφ. Φορέας : Αρ. Μητρώου :	Σε συνέχεια της από..... αιτήσεως μου για έγκριση μετάβασης στο εξωτερικό, σας υποβάλλω αίτημα, μαζί με τα συνημμένα δικαιολογητικά*, προκειμένου ο ΕΟΜ να προβεί σε αντίστοιχο αίτημα προς τον Ιταλικό Οργανισμό Μεταμοσχεύσεων, για την ανεύρεση μεταμοσχευτικού κέντρου για τη διενέργεια: Α) Προμεταμοσχευτικό έλεγχο Β) Μεταμόσχευσης 3) Ήπιας 1α. Παιδιατρική από ζώντα δότη 1β. Παιδιατρική από αποβιώσαντα δότη 1γ. Ενήλικου επιπέδου 1δ. Ενήλικου ειδικής περίπτωσης 2) Πνευμόνων 3) Ειδική περίπτωση μεταμόσχευσης (αναφέρατε) (κυκλώνετε όποιο σας ενδιαφέρει)
---	--

*Απαραίτητα συνημμένα δικαιολογητικά:
 Η αίτηση συμπληρωμένη
 Πλήρες Ιατρικό Ιστορικό του ασθενούς από τον θεράποντα ιατρό γραμμένο και στα **αγγλικά** και υπογεγραμμένο μαζί με τα στοιχεία επικοινωνίας του θεράποντος ιατρού.
 Φυλοαντίγραφο της σελίδας του βιβλιρίου υγείας, όπου αναγράφεται ο ασφαλιστικός φορέας, το όνομα του ασφαλισμένου, ο Α.Μ.Κ. και ο ΑΜΚΑ καθώς και η χρονική ισχύς της ασφαλίσεως ή βεβαίωση ισχύουσας ασφαλίσεως.

Έχει ενημερωθεί και αποδοχιστεί ότι:
 Η αρμόδια της άνω Τριμελούς Επιτροπής του ΕΟΜ είναι να βεβαιώσει ότι δεν πραγματοποιείται στη χώρα μας η συγκεκριμένη μεταμόσχευση κατά τον κρίσιμο χρόνο. Η επίσημη μεταμοσχευτική κέντρου υπολογίζεται στο εξωτερικό **όπου υπάρχει το ασθενής** και του θεράποντος ιατρού του. Στην περίπτωση που ο ασθενής και ο ιατρός του έλθουν σε επικοινωνία με κέντρο του εξωτερικού και ο ασθενής γίνει αποδεκτός, ο ΕΟΜ από βεβαίωση την ανάγκη μεταμόσχευσης του ασθενούς και ότι η συγκεκριμένη μεταμόσχευση δεν γίνεται στην Ελλάδα κατά τον κρίσιμο χρόνο, προκειμένου στη συνέχεια να καλυφθούν τα έξοδά του από το ασφαλιστικό ταμείο.
 Σε περίπτωση που δεν έχει ανευρεθεί κάποιο κέντρο στο εξωτερικό, ο ΕΟΜ, στα πλαίσια της κατά νόμον συνεργασίας του με αντίστοιχο Οργανισμό της Ευρώπης και ειδικότερα με τον αντίστοιχο Ιταλικό Οργανισμό Μεταμοσχεύσεων, μπορεί, κατόπιν του παρόντος αιτήματος του ασθενούς, και προς διευκόλυνση του, να αποστείλει τον ιατρικό του φάκελο στην Ιταλία, με σκοπό να αναζητηθεί αν ο ασθενής μπορεί να γίνει αποδεκτός σε αντίστοιχο για τη μεταμόσχευσή του κέντρο στην Ιταλία. Η αναζήτηση ξεκινάει κατόπιν καθιέρωσης στον ΕΟΜ ειδικού ιστορικού σύμφωνα με τα όσα ζητούνται από την Ιταλία. Σε περίπτωση αποδοχής και ορισμό προεπιλεγμένου κέντρου του ασθενούς από κάποιο Μεταμοσχευτικό Κέντρο της Ιταλίας, ο ασθενής έχει την ευθύνη και την υποχρέωση της έγκαιρης έκδοσης από τον ασφαλιστικό του φορέα του Ε112/52, τουλάχιστον 1 εβδομάδα πριν το καθορισμένο ραντεβού. Εάν το εν λόγω έγγραφο δεν προσαρτάται στον ΕΟΜ 1 εβδομάδα πριν το ραντεβού, προκειμένου να προωθηθεί στο κέντρο υποδοχής, τότε το ραντεβού αναβλήεται. Ο ΕΟΜ δεν δειροτάται για την αποδοχή του ασθενούς στην Ιταλία, ούτε έχει ευθύνη για τον χρόνο της αναζήτησης. Παράλληλα με την ανάθεση του ΕΟΜ στην Ιταλία, ο ασθενής μπορεί να πραγματοποιήσει ταυτόχρονα, αντίστοιχη αναζήτηση μεταμοσχευτικού κέντρου σε άλλες χώρες του εξωτερικού. Σε περίπτωση αποδοχής του ασθενή για προμεταμοσχευτικό έλεγχο σε Μεταμοσχευτικό Κέντρο της Ιταλίας, ο ασθενής οφείλει μετά την επιστροφή του να προσκομίσει στον ΕΟΜ βεβαίωση από το Μ.Κ. εγγραφής, στο στη λίστα του εν λόγω κέντρου. Κατόπιν αυτού ο ασθενής ενημερώνεται από τον ΕΟΜ για τις υποχρεώσεις του ίδιου και του θεράποντος ιατρού του, ούτως ώστε να εξασφαλιστεί η ετοιμότητα επείγουσας μετάβασης του στην Ιταλία όταν κληθεί.

Αθήνα,/...../.....
 Ο/Η αιτών/ουσα
 Βεβαιώνω ότι παρέλαβα αντίγραφο της αίτησης

Εικόνα 4. Αίτημα συγγενούς/νομικού εκπροσώπου του ασθενούς προς τον Εθνικό Οργανισμό Μεταμοσχεύσεων (ΕΟΜ) για μεταφορά στο εξωτερικό προς επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος.



Προς
Το Δ.Σ. του Ε.Ο.Μ
Αν. Τσάχα 5 - 11521 Αθήνα
Τηλ. 213 2027009, -7010, -7016
Fax: 210-6475818, 210-6454257

Αίτηση

Σας υποβάλλω τα συνημμένα δικαιολογητικά, προκειμένου να μεταβώ στο εξωτερικό για να υποβληθώ σε :

Του/Της :

 Όνομα Πατρός :

 Οδός & Αριθμός :

 Περιοχή :
 Τηλέφωνο :
 Κινητό :

Ασφ. Φορέας :
 Αρ. Μητρώου :

Αθήνα,/...../.....
 Ο/Η αιτ.....

Συνημμένα Δικαιολογητικά :

- 1.
- 2.
- 3.

Εικόνα 3. Αίτημα ασθενούς προς τον Εθνικό Οργανισμό Μεταμοσχεύσεων (ΕΟΜ) για μεταφορά στο εξωτερικό προς επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος.

τόν, κατά την προσέλευση του ασθενούς είναι αναγκαίος ο εκτενής εργαστηριακός/απεικονιστικός έλεγχος ταυτόχρονα με τη λήψη λεπτομερούς ιατροφαρμακευτικού ιστορικού. Η διενέργεια ηπατικής βιοψίας ενέχει κινδύνους και απαιτείται προσεκτική στάθμιση κόστους-οφέλους, καθώς μπορεί να θέσει τη διάγνωση σε ελάχιστες περιπτώσεις.

ABSTRACT

Acute liver failure: Current aspects

I. MANI, S.P. DOURAKIS

Second Department of Internal Medicine with Research Laboratory, "Hippokraton" General Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(3):335–348

Acute liver failure (ALF) is a syndrome characterized by acute hepatic dysfunction accompanied by encephalopathy and significant of coagulopathy in patients without pre-existing liver damage. The majority of cases worldwide are attributable to viral hepatitis, types A, B (\pm D) and E. In the developed countries, however, the incidence of drug induced ALF, especially that due to paracetamol overdose, is progressively increasing and in some places it already predominates. Less commonly implicated drugs are anti-tuberculosis medications, antibiotics and antifungals, and herbal supplements. In these cases, the prognosis is poorer than in paracetamol overdose. Autoimmune hepatitis is a rare cause of ALF, for which administration of cortisone early in the course of the disease may be effective. In contrast, Wilson's disease is fatal without liver transplantation when it presents as ALF. The Budd-Chiari syndrome results from obstruction of the venous drainage of the liver. The cornerstone of its treatment is early administration of anticoagulants, but prognosis remains poor. Mushroom poisoning leads to ALF, typically via the effects of the hepatotoxic amanitins of the species *Amanita phalloides*. Its treatment is mainly supportive, although the use of silybinin, benzylpenicillin and N-acetylcysteine may improve the prognosis. In case of ischemic hepatitis, restoration of the hemodynamic balance leads to rapid improvement of liver function. Malignant infiltration is an unusual cause of ALF, with challenging diagnosis; the most common neoplasms to cause this are breast cancer and lymphoma. Additional causes of ALF which occur specifically in pregnancy are the HELLP syndrome (from Hemolysis, Elevated liver enzymes and Low Platelet count) and acute fatty liver. Termination of the pregnancy is usually enough to stop the liver damage. In order to determine the underlying cause of ALF, a detailed medical and drug history, extensive virological and immunological tests and imaging of the liver parenchyma and its vessels are required. Liver biopsy can rarely be performed with safety, but it can determine the diagnosis only in specific cases.

Key words: Acute liver failure, Acute viral hepatitis, Drug induced liver injury, Liver transplantation

Βιβλιογραφία

1. WENDON J, CORDOBA J, DHAWAN A, LARSEN FS, MANNS M, SAMUEL D ET AL. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017, 66:1047–1081
2. BERNAL W, AUZINGER G, DHAWAN A, WENDON J. Acute liver failure. *Lancet* 2010, 376:190–201
3. O'GRADY JG, SCHALM SW, WILLIAMS R. Acute liver failure: Redefining the syndromes. *Lancet* 1993, 342:273–275
4. BERNUAU J, RUEFF B, BENHAMOU JP. Fulminant and subfulminant liver failure: Definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986, 6:97–106
5. BERNAL W, WENDON J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013, 369:2525–2534
6. ARROYO V, JALAN R. Acute-on-chronic liver failure: Definition, diagnosis, and clinical characteristics. *Semin Liver Dis* 2016, 36:109–116
7. AKAMATSU N, SUGAWARA Y, KOKUDO N. Acute liver failure and liver transplantation. *Intractable Rare Dis Res* 2013, 2:77–87
8. OKETANI M, IDO A, NAKAYAMA N, TAKIKAWA Y, NAIKI T, YAMAGISHI Y ET AL. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. *Hepatol Res* 2013, 43:97–105
9. GERMANI G, THEOCHARIDOU E, ADAM R, KARAM V, WENDON J, O'GRADY J ET AL. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: Outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 2012, 57:288–296
10. SASS DA, SHAKIL AO. Fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2005, 11:594–605
11. LEE WM, SQUIRES RH Jr, NYBERG SL, DOO E, HOOFNAGLE JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008, 47:1401–1415
12. BIANCO E, STROFFOLINI T, SPADA E, SZKLO A, MARZOLINI F, RAGNI P ET AL. Case fatality rate of acute viral hepatitis in Italy: 1995–2000. An update. *Dig Liver Dis* 2003, 35:404–408
13. TAYLOR RM, DAVERN T, MUNOZ S, HAN SH, MCGUIRE B, LARSON AM ET AL. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology* 2006, 44:1589–1597
14. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepa-*

- tol 2018, 68:1256–1271
15. GEROLAMI R, BORENTAIN P, RAISSOUNI F, MOTTE A, SOLAS C, COLSON P. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* 2011, 52:60–62
 16. ROBBINS A, LAMBERT D, EHRHARD F, BRODARD V, HENTZIEN M, LEBRUN D ET AL. Severe acute hepatitis E in an HIV infected patient: Successful treatment with ribavirin. *J Clin Virol* 2014, 60:422–423
 17. MANKA P, BECHMANN LP, COOMBES JD, THODOU V, SCHLATTJAN M, KAHRAMAN A ET AL. Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015, 13:1836–1842.e2
 18. RANTALA M, VAN DE LAAR MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review. *Euro Surveill* 2008, 13:18880
 19. MILAZZO F, GALLI M, FASSIO PG, CARGNEL A, PUGLIESE A, TOVO PA ET AL. Attempted treatment of fulminant viral hepatitis with human fibroblast interferon. *Infection* 1985, 13:130–133
 20. SÁNCHEZ-TAPIAS JM, MAS A, COSTA J, BRUGUERA M, MAYOR A, BALLESTA AM ET AL. Recombinant alpha 2c-interferon therapy in fulminant viral hepatitis. *J Hepatol* 1987, 5:205–210
 21. TILLMANN HL, HADEM J, LEIFELD L, ZACHOU K, CANBAY A, EISENBACH C ET AL. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006, 13:256–263
 22. YU JW, SUN LJ, ZHAO YH, KANG P, LI SC. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2010, 55:775–783
 23. 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
 24. ZHANG Y, HU XY, ZHONG S, YANG F, ZHOUTY, CHEN G ET AL. Entecavir vs lamivudine therapy for naïve patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2014, 20:4745–4752
 25. HUANG KW, TAM KW, LUO JC, KUAN YC. Efficacy and safety of lamivudine versus entecavir for treating chronic hepatitis B virus-related acute exacerbation and acute-on-chronic liver failure: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017, 51:539–547
 26. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017, 67:370–398
 27. CHAUDHARY D, AHMED S, LIU N, MARSANO-OBANDO L. Acute liver failure from herpes simplex virus in an immunocompetent patient due to direct inoculation of the peritoneum. *ACG Case Rep J* 2017, 4:e23
 28. CZARTOSKI T, LIU C, KOELLE DM, SCHMECHEL S, KALUS A, WALD A. Fulminant, acyclovir-resistant, herpes simplex virus type 2 hepatitis in an immunocompetent woman. *J Clin Microbiol* 2006, 44:1584–1586
 29. KANZAKI H, TAKAKI A, YAGI T, IKEDA F, YASUNAKA T, KOIKE K ET AL. A case of fulminant liver failure associated with hepatitis C virus. *Clin J Gastroenterol* 2014, 7:170–174
 30. BLEIBEL W, KIM S, D'SILVA K, LEMMER ER. Drug-induced liver injury: Review article. *Dig Dis Sci* 2007, 52:2463–2471
 31. SARGES P, STEINBERG JM, LEWIS JH. Drug-induced liver injury: Highlights from a review of the 2015 literature. *Drug Saf* 2016, 39:801–821
 32. JALAN R, WILLIAMS R, BERNUAU J. Paracetamol: Are therapeutic doses entirely safe? *Lancet* 2006, 368:2195–2196
 33. WATKINS PB, KAPLOWITZ N, SLATTERY JT, COLONESE CR, COLUCCI SV, STEWART PW ET AL. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006, 296:87–93
 34. DART RC, BAILEY E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy* 2007, 27:1219–1230
 35. YAGHI C, HONEIN K, BOUJAOUDE J, SLIM R, MOUCARI R, SAYEGH R. Influence of acetaminophen at therapeutic doses on surrogate markers of severity of acute viral hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2006, 30:763–768
 36. KLEIN-SCHWARTZ W, DOYON S. Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose. *Expert Opin Pharmacother* 2011, 12:119–130
 37. BERNAL W, CROSS TJ, AUZINGER G, SIZER E, HENEGHAN MA, BOWLES M ET AL. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: A single centre experience. *J Hepatol* 2009, 50:306–313
 38. OSTAPOWICZ G, FONTANA RJ, SCHIØDT FV, LARSON A, DAVERN TJ, HAN SH ET AL. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002, 137:947–954
 39. CHIEW AL, GLUUD C, BROK J, BUCKLEY NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, 2:CD003328
 40. HARRISON PM, WENDON JA, GIMSON AE, ALEXANDER GJ, WILLIAMS R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991, 324:1852–1857
 41. NAVARRO VJ, SENIOR JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006, 354:731–739
 42. BJÖRNSSON E, OLSSON R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis* 2006, 38:33–38
 43. WAI CT, TAN BH, CHAN CL, SUTEDJA DS, LEE YM, KHOR C ET AL. Drug-induced liver injury at an Asian center: A prospective study. *Liver Int* 2007, 27:465–474
 44. DALY AK, DONALDSON PT, BHATNAGAR P, SHEN Y, PE'ER I, FLORATOS A ET AL. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009, 41:816–819
 45. HUANG YS, SU WJ, HUANG YH, CHEN CY, CHANG FY, LIN HC ET AL. Genetic polymorphisms of manganese superoxide dismutase, NAD(P)H:quinone oxidoreductase, glutathione S-transferase M1 and T1, and the susceptibility to drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2007, 47:128–134
 46. DALY AK, AITHAL GP, LEATHART JB, SWAINSBURY RA, DANG TS, DAY CP. Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: Contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 genotypes. *Gastroenterology* 2007, 132:272–281
 47. HUANG YS, CHERN HD, SU WJ, WU JC, LAI SL, YANG SY ET AL. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2002, 35:883–889
 48. NABI T, NABI S, RAFIQ N, SHAH A. Role of N-acetylcysteine treatment in non-acetaminophen-induced acute liver failure: A

- prospective study. *Saudi J Gastroenterol* 2017, 23:169–175
49. LEE WM, HYNAN LS, ROSSARO L, FONTANA RJ, STRAVITZ RT, LARSON AM ET AL. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009, 137:856–864.e1
 50. BERNAL W, MA Y, SMITH HM, PORTMANN B, WENDON J, VERGANI D. The significance of autoantibodies and immunoglobulins in acute liver failure: A cohort study. *J Hepatol* 2007, 47:664–670
 51. ICHAI P, DUCLOS-VALLÉE JC, GUETTIER C, HAMIDA SB, ANTONINI T, DELVART V ET AL. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007, 13:996–1003
 52. TRIPATHI D, NEUBERGER J. Autoimmune hepatitis and liver transplantation: Indications, results, and management of recurrent disease. *Semin Liver Dis* 2009, 29:286–296
 53. KORMAN JD, VOLENBERG I, BALKO J, WEBSTER J, SCHIODT FV, SQUIRES RH Jr ET AL. Screening for Wilson disease in acute liver failure: A comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology* 2008, 48:1167–1174
 54. WALSH JM. The pattern of urinary copper excretion and its response to treatment in patients with Wilson's disease. *QJM* 2011, 104:775–778
 55. SCHILSKY ML, SCHEINBERG IH, STERNLIEB I. Liver transplantation for Wilson's disease: Indications and outcome. *Hepatology* 1994, 19:583–587
 56. DEVARBHAVI H, SINGH R, ADARSH CK, SHETH K, KIRAN R, PATIL M. Factors that predict mortality in children with Wilson disease associated acute liver failure and comparison of Wilson disease specific prognostic indices. *J Gastroenterol Hepatol* 2014, 29:380–386
 57. NAZER H, EDE RJ, MOWAT AP, WILLIAMS R. Wilson's disease: Clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986, 27:1377–1381
 58. DeLEVE LD, VALLA DC, GARCIA-TSAO G; AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY LIVER DISEASES. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009, 49:1729–1764
 59. QI X, HAN G, GUO X, DE STEFANO V, XU K, LU Z ET AL. Review article: The aetiology of primary Budd-Chiari syndrome – differences between the West and China. *Aliment Pharmacol Ther* 2016, 44:1152–1167
 60. PAREKH J, MATEI VM, CANAS-COTO A, FRIEDMAN D, LEE WM; ACUTE LIVER FAILURE STUDY GROUP. Budd-Chiari syndrome causing acute liver failure: A multicenter case series. *Liver Transpl* 2017, 23:135–142
 61. GARCIA-PAGÁN JC, HEYDTMANN M, RAFFA S, PLESSIER A, MURAD S, FABRIS F ET AL. TIPS for Budd-Chiari syndrome: Long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology* 2008, 135:808–815
 62. QI X, YANG M, FAN D, HAN G. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of Budd-Chiari syndrome: A critical review of literatures. *Scand J Gastroenterol* 2013, 48:771–784
 63. KÖPPEL C. Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicon* 1993, 31:1513–1540
 64. KARLSON-STIBER C, PERSSON H. Cytotoxic fungi – an overview. *Toxicon* 2003, 42:339–349
 65. ERDEN A, ESMERAY K, KARAGÖZ H, KARAHAN S, GÜMÜŞÇÜ H, BAŞAK M ET AL. Acute liver failure caused by mushroom poisoning: A case report and review of the literature. *Int Med Case Rep J* 2013, 6:85–90
 66. HENRION J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int* 2012, 32:1039–1052
 67. WASEEM N, CHEN PH. Hypoxic hepatitis: A review and clinical update. *J Clin Transl Hepatol* 2016, 4:263–268
 68. JUNG C, FUERNAU G, EITEL I, DESCH S, SHULER G, KELM M ET AL. Incidence, laboratory detection and prognostic relevance of hypoxic hepatitis in cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol* 2017, 106:341–349
 69. ROWBOTHAM D, WENDON J, WILLIAMS R. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: A single centre experience of 18 cases. *Gut* 1998, 42:576–580
 70. SATO K, TAKEYAMA Y, TANAKA T, FUKUI Y, GONDA H, SUZUKI R. Fulminant hepatic failure and hepatomegaly caused by diffuse liver metastases from small cell lung carcinoma: 2 autopsy cases. *Respir Investig* 2013, 51:98–102
 71. HUSSAIN SZ, JAISWAL A, BADER AA, MOHAN P, MARKLE BM, MINNITTI C ET AL. Fatal acute liver failure in a child with metastatic gastric adenocarcinoma. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006, 43:116–118
 72. BOYIADZIS M, NAM M, DAHUT W. Fulminant hepatic failure secondary to metastatic prostate cancer. *Urol Int* 2005, 74:185–187
 73. SASS DA, CLARK K, GRZYBICKI D, RABINOVITZ M, SHAW-STIFFEL TA. Diffuse desmoplastic metastatic breast cancer simulating cirrhosis with severe portal hypertension: A case of "pseudocirrhosis". *Dig Dis Sci* 2007, 52:749–752
 74. SIBAI BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004, 103:981–991
 75. DUSSE LM, ALPOIM PN, SILVA JT, RIOS DR, BRANDÃO AH, CABRAL AC. Revisiting HELLP syndrome. *Clin Chim Acta* 2015, 451:117–120
 76. HARAM K, SVENDSEN E, ABILDGAARD U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009, 9:8
 77. PAPAFRAGKAKIS H, SINGHAL S, ANAND S. Acute fatty liver of pregnancy. *South Med J* 2013, 106:588–593
 78. WANDERS RJ, IJLST L, VAN GENNIP AH, JAKOBS C, DE JAGER JP, DORLAND L ET AL. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: Identification of a new inborn error of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. *J Inherit Metab Dis* 1990, 13:311–314
 79. NATARAJAN SK, THANGARAJ KR, EAPEN CE, RAMACHANDRAN A, MUKHOPADHYA A, MATHAI M ET AL. Liver injury in acute fatty liver of pregnancy: Possible link to placental mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Hepatology* 2010, 51:191–200
 80. LEE WM, STRAVITZ RT, LARSON AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012, 55:965–967
 81. FLAMM SL, YANG YX, SINGH S, FALCK-YTTER YT; AGA INSTITUTE CLINICAL GUIDELINES COMMITTEE. American Gastroenterological Association Institute guidelines for the diagnosis and management of acute liver failure. *Gastroenterology* 2017, 152:644–647
- Corresponding author:*
S.P Dourakis, 28 Achaia street, 115 23 Athens, Greece
e-mail: spdour@med.uoa.gr