

# Insuficiența hepatică acută

Ambrosii Tatiana  
dr. șt. med., asist. univ.

# Introducere

Insuficiența hepatică acută (IHA) este o afecțiune rară, dar care pune viața în pericol, provoacă leziuni severe și o necroză masivă a hepatocitelor, rezultând disfuncții hepatice severe care pot duce la insuficiență multi-organică și la deces.

Poate apărea la pacienții fără o boală hepatică preexistentă și poate determina deteriorarea rapidă a funcției hepatice în câteva zile.

Pacienții cu IHA sunt aproape întotdeauna tratați într-o unitate de terapie intensivă și, în unele cazuri, au nevoie de un transplant de ficat pentru a preveni decesul.



# Definiție

- IHA este definită ca apariția coagulopatiei (INR mai mare de 1,5) și alterarea stării psihice (encefalopatie) la un individ fără ciroză preexistentă și cu o durată mai mică de 26 săptămâni a suferinței hepatice.

# Incidența

WHAT IS  
INCIDENCE  
RATE?



- în țările dezvoltate incidența este de 10 cazuri la un milion de persoane pe an
- reprezintă 6% din totalul deceselor cauzate de boli hepatice
- este mai frecvent la femei decât la bărbați și mai frecvent la persoanele de rasă albă decât la alte rase de populație

# Clasificarea

Insuficiența hepatică acută este clasificată în trei subcategorii, în funcție de timpul scurs între apariția icterului și dezvoltarea encefalopatiei:

1. **Insuficiență hepatică hiperacută:** debutul encefalopatiei la mai puțin de 7 zile după dezvoltarea icterului.
2. **Insuficiență hepatică acută:** debutul encefalopatiei de la 8 până la 28 de zile după dezvoltarea icterului.
3. **Insuficiență hepatică subacută:** debutul encefalopatiei la mai mult de 5 săptămâni, dar la mai puțin de 12 săptămâni după dezvoltarea icterului.

Această clasificare poate ajuta la informarea etiologiei insuficienței hepatice.

De exemplu, insuficiența hepatică hiperacută este de obicei cauzată de toxicitatea cu acetaminofen sau infecții virale, în timp ce insuficiența hepatică subacută este de obicei cauzată de o leziune hepatică indusă de medicamente idiosincrazice, hepatită autoimună sau boala Wilson.

Cu toate acestea, clasificarea nu are o semnificație prognostică distinctă etiologiei bolii în sine.

# Etiologia

## Leziuni hepatice induse de medicamente

- Acetaminofen (Paracetamol)
- Antibiotice: amoxicilină-clavulanat, ciprofloxacină, nitrofurantoină, minociclină, dapsonă, doxiciclină, trimetoprim-sulfametoxazol, efavirenz, didanozină, abacavir
- Anti-epileptice: acid valproic, fenitoină, carbamazepină
- Medicamente anti-tuberculoză: izoniazidă, rifampină-izoniazidă, pirizinamidă
- Diverse: propiltiouracil, amitriptilină, statine, amiodaronă, metotrexat, metildopa
- AINS: diclofenac, ibuprofen, indometacin, naproxen
- Ierburi: ma huang, kava kava, herbalife



# Etiologia



- *Acetaminofen*

Hepatotoxicitatea cu acetaminofen este cea mai frecventă cauză a IHA în SUA și Europa de Vest. Anglia raportân o incidență de 54%.

Rezultă din ingestia excesivă de acetaminofen fie din idei suicidare, fie din utilizarea accidentală a dozelor supraterapeutice pentru controlul durerii.

Toxicitatea hepatică din acetaminofen se datorează creșterii producției metabolitului toxic N-acetil-p-benzoquinoneimină, de obicei fiind necesară cel puțin 10 grame / zi pentru a provoca IHA.

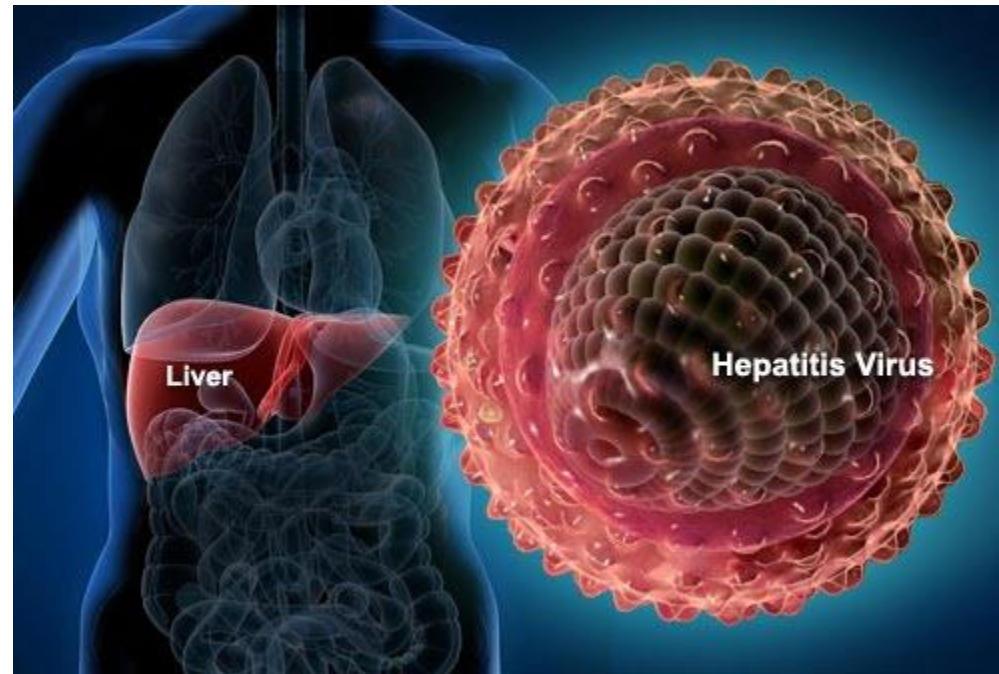
Cu toate acestea, pacienții cu antecedente de abuz cronic de alcool și care iau concomitent medicamente care induc enzima citocromului P450 prezintă un risc crescut de a dezvolta toxicitate la acetaminofen la doze de acetaminofen substanțial mai mici.



# Etiologia

- **Hepatita virală**

Hepatita A, B, C și E  
Citomegalovirus,  
Epstein-Barr Virus,  
Virusul herpesului,  
Virusul varicelei zoster



# Etiologia

- **Boli hepatice specifice sarcinii**

Ficatul gras acut al sarcinii

Sindromul HELLP

Boli hepatice asociate preeclampsiei



# Etiologia

## Hepatotoxicitate legată de toxine

- amanita phalloides
- toxina ciupercilor
- cianobacterii toxice
- solvenți organici
- fosfor galben



# Etiologia

## Cauze metabolice

- Deficitul de alfa 1-antitripsină
- Intoleranță la fructoză
- Galactozemie
- Sindromul Reye (ficat gras și encefalopatie)
- Boala Wilson (acumulare de cupru)



# Etiologia

- **Cauze vasculare**

Hepatita ischemică și șocul - leziuni hepatice cauzate de un flux sanguin insuficient

Tromboză de venă portă

Tromboză de venă hepatică (Sindrom BuddChiari)

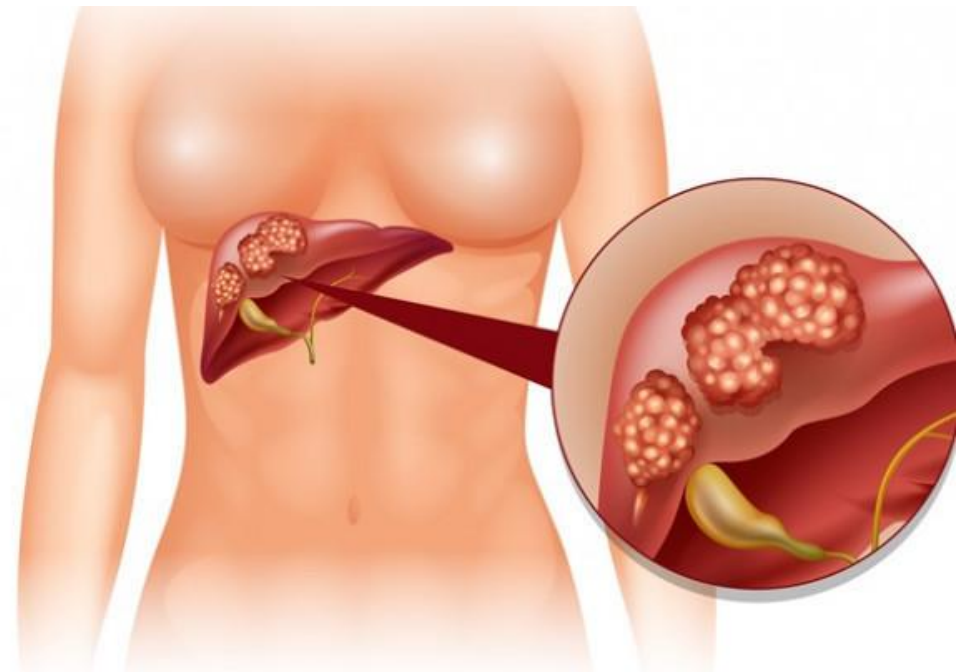
Tromboza arterială hepatică



# Etiologia

## Tumori

- Tumori primare ale ficatului
- Tumori metastatice (cancer mamar, pulmonar, melanom, limfom, leucemie)



# Fiziopatologia

- Pierderea funcției normale a țesutului hepatic care apare într-o perioadă scurtă de timp.
- Pierderea a funcțiilor metabolice, secretoare și reglatoare ale celulelor hepatice.
- Acumularea rapidă de substanțe toxice, care se manifestă apoi la pacient cu alterarea nivelului de cunoștință, edem cerebral, dereglări hemodinamice și chiar insuficiență multiorganică.

# Manifestări clinice

- encefalopatie hepatică (confuzie mentală, dificultăți de concentrare și dezorientare)
- icter brusc
- durere și sensibilitate în cvadrantul dreapta superior
- greață
- vomă
- melenă



# Manifestări clinice

- ascită
- edem al gleznei
- somnolență
- frisoane musculare
- sângerare ușoară
- edem cerebral
- comă
- angajare cerebrală
- hipotensiune
- tahicardie
- hematemeză

# Diagnostic

- colectarea anamnezei
- examenul fizic
- nivelul glicemiei
- coagulograma
- nivelul seric de bilirubină, nivel seric de amoniac
- analiza generală a sîngelui
- gazele sanguine, lactatul seric
- nivelul creatininei serice
- nivelul cuprului liber în ser, nivelul de ceruloplasmină (20-38mg / dl) (boala Wilson)
- concentrația de acetaminofen
- testul de sarcină



# Diagnostic

- hemoculturi: pentru pacienții cu suspiciune la infecție
- serologie virală
- screeningul pentru droguri și medicamente (analize toxicologice)
- electroencefalografie (EEG)
- monitorizarea presiunii intracraniene
- biopsie hepatică percutană (contraindicată în prezența coagulopatiei) sau biopsie hepatică transjugulară
- markeri autoimuni (pentru diagnosticarea hepatitei autoimune)
- ionograma (sodiu, potasiu, calciu, magneziu, fosfați)
- teste de funcționalitate renală (ureea, creatinina)
- teste de funcționalitate hepatică (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină)

# Managementul IHA

Terapia IHA constă din:

- măsuri generale de suport funcțional,
- terapii specifice pentru unele dintre cauze etiologice
- transplant hepatic
- alte metode de suport hepatic temporar



# Tratamentul etiotrop

Etiologie	Tratament
Supradozarea cu acetaminofen	Doze orale de N-acetilcistein: doza de atac de 140 mg/kg urmată de 70 mg/kg la 4 ore, pînă la 15-20 de doze Doze i/v de NAC: doza de atac de 150 mg/kg urmată de o infuzie cu o rată de 12,5 mg/kg/oră timp de 4 ore, apoi rata infuziei se reduce la 6,25 mg/kg/oră.
Ciuperci otrăvitoare	Penicilină G 1 g/kg/zi și NAC (similar supradozajului cu acetaminofen)
Hepatita autoimună	Metilprednisolon 60 mg/zi
Hepatita cu virus herpes simplex	Aciclovir 30 mg/kg/zi
Hepatită cu virusul B	Lamivudine 100-150 mg/zi oral
Ficat gras de sarcină/HEELP	Nașterea copilului

# Tratament specific

- *Sistemul cardiovascular*

Manifestări: creșterea presiunii portale, diminuarea returului venos, vasodilatație periferică, hipotensiune arterială, creșterea compensatorie a debitului cardiac.

Tratament:

- Repleție volemică agresivă, volumul depășind deseori 3 l (cristaloizi, coloizi).
- În cazul când tratamentul infuzional nu restabilește TA și perfuzia tisulară, este începută terapia cu vasopresori, scopul este o TAM de peste 75 mmHg și o presiune de perfuzie cerebrală de 60-80 mmHg.
- Agenții de elecție Dopamina sau Noradrenalina.

# Tratament specific

- *Sistemul respirator*

Manifestări: o complicație severă este detresa respiratorie acută.

Tratament:

- Pacienții cu encefalopatie de gradul III vor fi intubați.
- La efectuarea ventilației mecanice se evită volume curențe mari și a presiunii mari de inspir. Se vor utiliza  $V_t$  5-6 ml/kg, presiunea de platou sub 30 cm/H<sub>2</sub>O.
- Recrutarea pulmonară se va efectua prin aplicarea unui PEEP minim care asigură o oxigenare bună.

# Tratament specific

- *Sistemul nervos*

Manifestări: edemul cerebral și hipertensiunea intracraniană.

Mecanismele edemului cerebral nu sunt elucidate complet, ipotezele fiind creșterea nivelului amoniului și a glutaminei serice, fapt ce duce la translocarea apei, pierderea capacității de autoreglare a fluxului sanguin cerebral, acțiunea mediatorilor proinflamatori, eliberarea toxinelor din ficat, hiposodemia.



# Tratament specific

- *Sistemul nervos*

Edemul cerebral apare în funcție de gradul encefalopatiei hepatice.

Edemul cerebral apare la pacienții cu encefalopatie de gradul III (25-35%) și gradul IV (65-75%)

# Tabloul clinic al encefalopatiei hepatice

Gradul	Semne
Gradul I	Modificări de comportament cu tulburări minime ale conștiinței
Gradul II	Comportament anormal, excitație sau apatie, dezorientare temporală, posibil asterix
Gradul III	Confuzie mentală marcată, cuvinte incomprehensibile, somnolență (pacientul doarme în cea mai mare parte a timpului dar poate fi trezit), dezorientare temporo-spațială
Gradul IV	Coma

# Tratament specific

- *Sistemul nervos*

Lactuloza – teoretic ar putea diminua presiunea intracerebrală prin scăderea concentrației serice a amoniacului, însă studii recente nu au demonstrat o ameliorare semnificativă a statutului neurologic sau creșterea supraviețuirii. Deasemenea mai produce distensie abdominală, fapt ce ar putea produce dificultăți tehnice în cursul efectuării transplantului hepatic.

# Tratament specific

- *Sistemul nervos*

Manitol. Se administrează pentru tratamentul episoadelor de hipertensiune intracraniană în bolus 0,5-1 g/kg, care poate fi repetată la necesitate, urmând ca osmolaritatea serică să nu depășească cifrele de 320 mosm/l. Manitolul nu se va utiliza profilactic și pe termen lung.

Hiperventilarea cu scăderea PaCO<sub>2</sub> la 25-30 mm Hg induce vasospasm cu diminuarea fluxului cerebral și a presiunii intracerebrale, însă efectul este de scurtă durată.

Trialurile randomizate nu au demonstrat o reducere a incidenței edemului cerebral sau creșterea supraviețuirii la utilizarea hiperventilației prelungite. Vasospasmul cerebral, dimpotrivă, poate induce hipoxie cerebrală.

# Tratament specific

- *Sistemul nervos*

Barbituricele pot fi utilizate pentru tratamentul hipertensiunii intracerebrale refractare. Aceste medicamente pot produce hipotensiune arterială, fapt ce necesită corijare promptă cu scopul menținerii unei valori normale ale PAM.

Corticosteroizii utilizați extensiv pentru profilaxia și tratamentul hipertensiunii intracerebrale induse de tumorile cerebrale sau infecții, însă s-au arătat a fi ineficienți în tratamentul edemului cerebral sau creșterea supraviețuirii pacienților cu insuficiență hepatică acută.

# Tratament specific

- *Sepsis*

Pacienții cu insuficiență hepatică acută prezintă un risc crescut de complicații infecțioase, în special infecții Gram-negative și fungice. Agenții patogeni pot apărea din flora microbiologică a pacientului sau pot fi dobândiți din mediul spitalicesc.

Locurile obișnuite de infecție includ tractul respirator, tractul urinar și dispozitivele de acces invaziv vascular.

# Tratament specific

- *Coagulopatia*

Este una dintre trăsăturile definitorii ale decompensării hepatice.

Sinteza hepatică a factorilor de coagulare eșuează și mulți pacienți dezvoltă, de asemenea, o trombocitopenie semnificativă. Hemoragia poate apărea la inserarea dispozitivelor invazive sau spontan.

Uneori, în ciuda tulburării severe a parametrilor de coagulare măsurați, se poate dezvolta o stare de hipercoagulare și complicații trombotice (ischemia degetelor, tromboza venei portale sau tromboza venoasă profundă a membrilor inferioare). Profilul de coagulare al unui pacient poate fi un marker pentru severitatea insuficienței hepatice.

# Tratament specific

- *Coagulopatia*

Plasma proaspăt congelată va fi administrată doar pacienților cu coagulopatii cu deficiență documentată a factorilor de coagulare, INR sau a timpului tromboplastinei parțial activate, în prezența hemoragiei active sau înainte de efectuarea procedurilor invazive pentru a atinge o valoare a INR de 1,5.

Concentratul trombocitar este indicat doar când nivelul trombocitelor este sub  $10.000/\text{mm}^3$ , pentru proceduri invazive sau intervenții chirurgicale este nevoie de un nivel mai ridicat de trombocite (peste  $50.000/\text{mm}^3$  ).



# Tratament specific

- *Coagulopatia*

Vitamină K este recomandabilă administrarea de rutină tuturor pacienților cu IHA (10 mg subcutan).

Crioprecipitatul este indicat în caz de hipofibrinogenemie (concentrația fibrinogenului < 1 g/l).

Agenții antifibrinolitici (acidul aminocapronic) vor fi administrați pacienților cu hemoragii prin hiperfibrinoliză confirmată prin examene de laborator (creșterea timpului de liză a cheagului)

Factorul VII recombinant (40 g/kg) este indicat atunci când mijloacele enumerate mai sus eșuează (în cazurile când nu s-a reușit normalizarea indicilor de laborator (timpul de protrombină/INR) prin administrare de plasmă proaspăt congelată, crioprecipitat) sau în prezența semnelor de supraîncărcare volemică pentru prevenirea sângerării legate de proceduri invazive/diagnostice (biopsie hepatică, monitorizarea presiunii intracraniene).

# Tratament specific

- *Insuficiență renală*

Manifestări: apare la peste 50% din pacienții cu IHA, cauzele fiind nefrotoxice, sepsisul, hipovolemia (diminuarea aportului oral de apă, translocarea apei, efectul vasodilatant al toxinelor, hemoragii digestive).

Tratament:

- Menținerea indicilor hemodinamicii la valori normale.
- Evitarea medicamentelor cu acțiune nefrotoxică.
- Identificarea și tratamentul prompt al infecțiilor.
- Hemodializa veno-venoasă continuă.

# Tratament specific

- *Tulburările metabolice și nutriția*

Manifestări: hipoglicemia (depleția depozitelor de glicogen hepatic și afectarea gluconeogenezei), hipopotasemia, hipofosfatemia, hipomagnezemia, alcaloză, acidoză.

Tratament:

- Identificarea cauzei și tratamentul dereglărilor echilibrului acido-bazic.
- Corectarea hipopotasemiei, hipofosfatemiei, hipomagnezemiei.
- Infuzie intravenoasă continuă a glucozei.
- Nutriția enterală sau parenterală după necesitate.

# Tratament specific

- *Profilaxia hemoragiilor tractului gastrointestinal*

## Tratament:

Cu scopul profilaxiei hemoragiilor digestive se recomandă utilizarea intravenoasă a blocantelor receptorilor H<sub>2</sub>-histaminici (ranitidină, famotidină) sau a inhibitorilor de pompă protonică (pantoprazol)

# Transplant de ficat

Rămâne singura terapie eficientă  
pentru pacienții cu IHA care nu  
reușesc să se refacă

Criteriile Kings College sunt folosite  
pentru a selecta pacientul care ar  
trebui trimis la un centru de  
transplant pentru transplant de  
ficat



# Kings College criteria

Acetaminophen	Nonacetaminophen
pH <7.3	PT >100 s (INR >6.5)
Or all three of: Grade 3–4 encephalopathy PT >100 s (INR >6.5) Cr >3.4 mg/dL	Or any three of: Age <10 or >40 y  Etiology (non-A, non-B hepatitis, halothane, drug reaction, Wilson disease) Period of transition from jaundice to encephalopathy <7 d PT >50 s (INR >3.5) Total bilirubin >17.5 mg/dL

# Transplant de ficat

În SUA se efectuează aproximativ la 10% din pacienți cu IHA indusă de paracetamol și de 30-50% de altă etiologie.

Supraviețuirea pacienților la un an după efectuarea transplantului este de 60-80% , cauza fiind prezența insuficienței polioragnice.



# Prognosticul



Depinde de etiologie, gradul encefalopatiei hepatice și de apariția complicațiilor.

Mortalitatea cu intoxicațiile cu acetaminofen este de 30%, hepatita virală A de 50%, alte etiologii de 80-100%.

Pacienții ce prezintă encefalopatie de gradul II, III și IV au o mortalitate de 30%, 45-50% și peste 80% respectiv.



THANK you!

