

PRACA POGLĄDOWA

Ostra niewydolność wątroby

Acute liver failure

Maciej Jabłkowski
Jolanta Białkowska

Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego,
Oddział Chorób Zakaźnych i Chorób Przewodu Pokarmowego,
Klinika Chorób Zakaźnych i Chorób Wątroby,
Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Maciej Jabłkowski, prof. nadzw., Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego, Oddział Chorób Zakaźnych i Chorób Przewodu Pokarmowego, Klinika Chorób Zakaźnych i Chorób Wątroby, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kniaźewicza 1/5, 91-347 Łódź, tel.: +48 42 251 62 99, faks: +48 42 251 60 06, e-mail: maciej.jablkowski@umed.lodz.pl

STRESZCZENIE

Ostra niewydolność wątroby (ONW) opisuje zespół objawów klinicznych związanych z nagłym zaprzestaniem normalnego funkcjonowania wątroby, charakteryzujących się rozwojem koagulopatii, encefalopatii u uprzednio zdrowej osoby w ciągu 6 miesięcy od pojawienia się objawów. Rozpoznanie, które wśród wielu różnych przyczyn jest odpowiedzialne za wywołane następstwa, stanowi pierwszy etap na drodze do świadomego stawiania prognoz i wyboru terapeutycznej opcji. Jednak właściwa identyfikacja przyczyny choroby może się okazać zadaniem trudnym, a czasami niemożliwym. Etiologie choroby również wykazują znaczące zróżnicowanie i to w skali światowej, szczególnie uwidocznione w porównaniach między krajami Zachodu i krajami rozwijającymi się. W Europie i w Ameryce Północnej, duża liczba przypadków ostrego zapalenia wątroby jest wywoływana przez przedawkowanie paracetamolu lub reakcje idiosyncrazji na leki, podczas gdy szereg doniesień z badań prowadzonych w krajach rozwijających się w Azji i Afryce obwinia choroby o podłożu wirusowym, szczególnie wirusowe zapalenia wątroby typu B i E. Określenie etiologii jest istotne z dwóch przyczyn: 1) zalecenia do stosowania stanowiących antidotum substancji lub leków są możliwe po ustaleniu diagnozy i 2) rozpoznanie przyczyny to początek istotnej drogi do prognozowania wyniku. Ostra niewydolność wątroby może być związana z szybko postępującą niewydolnością wielonarządową i wyniszczającymi powikłaniami; jednak obserwuje się ogólną poprawę wyników klinicznych dzięki procedurze przeszczepiania wątroby ze wskazań nagłych. Pojawiają się podstawy naukowe dla działań praktycznych w zakresie leczenia podtrzymującego oraz pogłębia się rozumienie charakteru patofizjologii tych zmian, szczególnie w odniesieniu do encefalopatii wątrobowej, co prawdopodobnie już wkrótce wpłynie na poprawę wyników w zakresie przeżywalności pacjentów.

SŁOWA KLUCZOWE: ostra niewydolność wątroby, encefalopatia wątrobowa, paracetamol, zapalenie wątroby, przeszczepienie wątroby.

ABSTRACT

Acute liver failure (ALF) is a complex multisystemic illness that evolves after a catastrophic insult to the liver manifesting in the development of a coagulopathy and encephalopathy in a previously healthy person within 6 months of the onset of symptoms. Identifying which of the many different causes is a first step in understanding prognosis and options for treatment. However, identifying the correct cause can be difficult and sometimes impossible. Etiologies also vary worldwide with considerable differences apparent between Western countries and the developing world. In Europe and North America a large proportion of cases are due to paracetamol and to idiosyncratic drug reactions, whereas reports from emerging countries in Asia and Africa feature viral illnesses, particularly hepatitis B and E. Determining etiology is important for two reasons: specific antidotes or therapies may be indicated once the diagnosis is known, and knowing the cause provides a reasonably valid guide to predicting outcome. Acute liver failure can be associated with rapidly progressive multiorgan failure and devastating complications; however, outcomes have been improved by use of emergency liver transplantation. An evidence base for practice is emerging for supportive care, and a better understanding of the pathophysiology of the disorder, especially in relation to hepatic encephalopathy, will probably soon lead to further improvements in survival rates

KEY WORDS: acute liver failure, hepatic encephalopathy, paracetamol, hepatitis, liver transplantation.

WPROWADZENIE

Ostra niewydolność wątroby (ONW) opisuje zespół objawów klinicznych związanych z nagłym zaprzestaniem normalnego funkcjonowania wątroby u poprzednio zdrowej osoby w ciągu 6 miesięcy od pojawienia się objawów [1]. Ostra niewydolność wątroby jest wynikiem głębokiego zaburzenia procesów fizjologicznych charakteryzujących się: wazoplegią, encefalopatią, zaburzeniami krzepnięcia i występowaniem z dużą częstością niewydolności nerek, obrzęku mózgu i niewydolności wielonarządowej. Wszystkie te cechy kliniczne nie muszą występować w każdym przypadku i nie są swoiste dla etiologii ONW. Postępy w intensywnej terapii: monitorowanie czynności życiowych i poprawne leczenie farmakologiczne, znacznie wpłynęły na czas przeżycia. Obecnie transplantacja wątroby jest jedynym ratunkiem dla pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie zachowawcze, a spełniają odpowiednie kryteria kwalifikacyjne do przeszczepienia wątroby. Nadal dostęp do tego narządu ogranicza liczbę zabiegów ratujących życie. Podtrzymywanie czynności wątroby różnymi pozaustrojowymi systemami stanowi tylko „pomost do transplantacji”.

Najważniejsze jednak jest prawidłowe ustalenie rozpoznania i czas przeniesienia pacjenta do specjalistycznego ośrodka zajmującego się leczeniem ONW.

DEFINICJE

W 1946 roku Lucke i Mallory opisali rzadkie, śmiertelne przypadki zapalenia wątroby [2]. Rozróżnili oni dwie postaci choroby: piorunującą z szybkim zgonem i podostrą o wolniejszym przebiegu, ale również o złym rokowaniu. Pierwsza próba sformułowania oficjalnej definicji została przedstawiona w 1970 roku przez Treya i Davidsona, którzy opisali piorunującą niewydolność wątroby jako „potencjalnie odwracalny stan; efektem ciężkiego uszkodzenia wątroby jest encefalopatia (tab. 1.), rozwijająca się do 8 tygodni od wystąpienia pierwszych objawów choroby w przypadku braku wcześniejszego uszkodzenia wątroby” [3]. W 1986 roku Gimson i wsp. opisali w przebiegu

choroby wątroby jej niewydolność i rozwój encefalopatii pomiędzy 8. a 24. tygodniem od wystąpienia żółtaczki [4]. Benahmou i wsp. zaproponowali, że termin piorunujące zapalenie wątroby będzie stosowany dla przypadków niewydolności wątroby, kiedy encefalopatia pojawiła się pomiędzy 2. a 12. tygodniem choroby [5]. Obecnie używana jest najczęściej klasyfikacja ONW wprowadzona przez O’Grady i wsp. Ostra niewydolność wątroby została podzielona na 3 podgrupy: 1) nadostra niewydolność wątroby – opisuje tych pacjentów, u których encefalopatia nastąpiła w ciągu 7 dni od wystąpienia żółtaczki; 2) ostra niewydolność wątroby – opisuje pacjentów, u których encefalopatia pojawiła się pomiędzy 8. i 28. dniem po wystąpieniu żółtaczki; 3) podostra niewydolność wątroby – opisuje wystąpienie encefalopatii pomiędzy 5. i 26. tygodniem po wystąpieniu żółtaczki [6–8].

ETIOLOGIA

Wirusowa

Ostra niewydolność wątroby jest rzadkim powikłaniem ostrego wirusowego zapalenia wątroby o różnej etiologii, występującym w 0,2–4% przypadków [7]. Mimo to stanowi podstawową przyczynę ostrej lub podostrej niewydolności wątroby.

Bardzo często wirusowe zapalenie wątroby typu B (wzwB) jest powiązane z ONW. Należy jednak pamiętać, że ONW najczęściej jest powikłaniem zakażeń *de novo* i samoistnej reaktywacji HBV. Dzieje się tak podczas chemioterapii lub innego immunosupresyjnego leczenia, które prowadzi do ONW [9, 10]. Reaktywacji HBV można skutecznie zapobiec przez profilaktyczne stosowanie analogów nukleozydowych lub nukleotydomowych przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego [11]. W przypadku nowych zakażeń wirusem Delta ich liczba stale się zmniejsza. Masowe wprowadzenie szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (wzwA) i typu B (wzwB) oraz ich intensyfikacja zmniejsza częstość występowania tych zakażeń, co przekłada się na zmniejszoną liczbę powikłań, do których należy ONW. Leczenie kontrolujące

TABELA 1. Zmodyfikowana klasyfikacja Parsons-Smitha encefalopatii wątrobowej [8]

Stopień	Objawy kliniczne	Objawy neurologiczne	Skala Glasgow
0/subkliniczny	brak	obecne podczas testów neuropsychometrycznych	15
1	chwilowe utraty świadomości, niemożność dłuższej koncentracji	drżenie, apraksja, brak koordynacji	15
2	letarg, dezorientacja, zmiana osobowości	drżenie typu <i>asterixis</i> , ataksja, dysartria	11–15
3	splątanie, senność do stanu półuśpienia, reakcja na bodźce	drżenie typu <i>asterixis</i> , ataksja	8–11
4	śpiączka	± odmóżdzenie	< 8

replikację wirusa zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) odgrywa również bardzo dużą rolę w zmniejszeniu liczby ONW, występującego niekiedy podczas wzwb. Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest rzadko uznawane za wyłączną przyczynę ONW, natomiast wirusowe zapalenie wątroby typu E (wzwE) jest powszechne w niektórych częściach Azji i Afryki. W badaniach przeprowadzonych w Indiach wykazano, że HAV, HBV i HEV w 50% są czynnikami sprawczymi ONW, a największy udział ma HEV [12]. Wirusowe zapalenie wątroby typu E jest częstym schorzeniem na obszarach o niskiej kulturze sanitarnej. Szczególnie niebezpieczny okazuje się dla kobiet w ciąży, w 3. trymestrze, w którym może wywołać ONW w 15–25% przypadków. Przyczyny takiego wysokiego odsetka ONW są nieznane [13]. Wirus przekazywany podczas transfuzji (TTV) został zidentyfikowany jako czynnik sprawczy w 25% przypadków idiopatycznej postaci ONW [14]. Opiswane są przypadki ONW wywołane przez wirusy: *Herpes* 1, 2, 6, *Varicella zoster*, Epstein-Barr, cytomegalii i adenowirusy. Do zakażenia dochodzi zwykle podczas leczenia immunosupresyjnego [15].

Leki

Leki mogą powodować niewydolność wątroby w zależności od dawki (np. paracetamol) lub poprzez reakcje idiosynkrazji (np. Halotan).

Acetaminofen (paracetamol)

Przedawkowanie paracetamolu jest główną przyczyną ONW w Wielkiej Brytanii (w 50–60% przypadków) [16]. Zwykle dotyczy to przypadków samobójczych, ale aż 8–30% przypadków jest skutkiem terapeutycznego stosowania tego leku. Czynnikiem zwiększającymi podatność na toksyczność paracetamolu jest regularne spożywanie alkoholu, choć rola alkoholu jest nieznana. Do innych czynników zalicza się niedożywienie i przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych [17]. Ostra niewydolność wątroby występuje tylko w 2–5% przypadków przy przedawkowaniu paracetamolu. Istnieje zależność pomiędzy wielkością przyjętej dawki a śmiertelnością (średnio 10–20 g). Śmiertelność jest najwyższa po zażyciu dawki ponad 48 g [8]. Toksyczność przedawkowanego paracetamolu jest czynnikiem sprawczym ONW w postaci nadostrej niewydolności wątroby, które rozpoczyna się około 36 godzin po spożyciu ostatniej dawki i osiągają szczyt po około 72. godzinie. Paracetamol może być niewykrywalny podczas rozwiniętej ONW. Charakterystyczne są bardzo wysokie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparginianowej (AST) (ponad

3000 IU/l) najczęściej w połączeniu z małym stężeniem bilirubiny. Klasyczna nadostra postać ONW może świadczyć o tym, że paracetamol stanowi czynnik etiologiczny. Żaden inny lek, który nie jest przepisywany na receptę, nie spowodował tyle zgonów i zagrożeń życia co paracetamol. Lek ten jest dostępny w Wielkiej Brytanii od 1960 roku. W 1998 roku ograniczono liczbę sprzedawanych tabletek w jednym punkcie sprzedaży, co korzystnie wpłynęło na zmniejszenie liczby przypadkowych przedawkowań [18, 19], ponieważ przedawkowanie paracetamolu jest główną przyczyną ONW w wielu krajach. W celu zapobieżenia przypadkowym przedawkowaniom tego leku wielu ekspertów proponuje zmiany regulacyjne dotyczące specjalnego etykietowania i wydawania produktów zawierających paracetamol [20–22].

Inne leki

Do leków, które mogą być przyczyną ONW, zalicza się: inhibitory monoaminoooksydazy, leki przeciwzapalne, złoto, walproinian sodu, kotrimoksazol, sulfonamidy i disulfiram. Globalny wzrost zachorowań na gruźlicę spowodował coraz częstsze występowanie ONW związanych z leczeniem następującymi lekami: ryfampicyną, izoniazidem i pyrazynamidem [23].

Inne etiologie

Ostre stłuszczenie wątroby u kobiet w ciąży (*acute fatty liver of pregnancy* – AFLP), zespół hemolityczny, zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych, małopłytkowość, stan przedrzucawkowy, pęknięcie wątroby i/lub zawał wątroby mogą powodować ONW, a to często prowadzi do wcześniejszego rozwiązania ciąży, a nawet konieczności przeszczepienia wątroby matce. Zespół HELLP zdefiniowany jest jako współistnienie: hemolizy, zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i małopłytkowości. Ostra niewydolność wątroby może być powikłaniem stanu przedrzucawkowego lub rzucawki, charakteryzuje się wysoką aktywnością aminotransferaz [24, 25]. Zmiany zakrzepowe w żyłach wątrobowych, w tym zespół Budda-Chiariego, stwierdza się rzadko i stanowią one tylko 1% przyczyn ONW [26].

Zaburzenia metaboliczne, np. choroba Wilsona, mogą występować w postaci ONW, zwykle w drugiej dekadzie życia. Choroba Wilsona cechuje się niedokrwiistością nieimmunologicznie uwarunkowaną (Coombs ujemny) i widocznymi w większości przypadków pierścieniami Kaysera-Fleischera. Zawartość ceruloplazminy w surowicy jest mała, ale nie zawsze stężenie miedzi w surowicy i moczu są zwiększone. Choroba Wilsona i towarzysząca tej chorobie ONW

w 100% kończy się zgonem – jedynym ratunkiem jest przeszczepienie wątroby. Coraz powszechniej stosowane narkotyki, takie jak kokaina i ecstasy (3, 4-metylenodioksymetamfetamina – syntetyczna amfetamina) często wywołują ONW [27]. Zatrucia muchomorem sromotnikowym (*Amanita phalloides*) są najczęściej opisywane w Europie Środkowej, Afryce Południowej oraz na zachodnim wybrzeżu Stanów Zjednoczonych. Ostra biegunka, często z wymiotami, rozpoczyna się w ciągu 5 lub więcej godzin po spożyciu grzybów, a ONW występuje 4–5 dni później. Autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby może przebiegać w postaci ONW, niestety leczenie glikokortykosteroidami lub innymi metodami immunosupresyjnymi jest w takiej sytuacji bezskuteczne. Wydaje się, że prawie 5% przypadków ONW ma cechy autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Niedokrwienne zapalenie wątroby jest coraz częściej uznawane za przyczyną ONW, zwłaszcza u starszych pacjentów. Do innych nietypowych przyczyn ONW należą udar cieplny [28, 29] i posocznica. Ogromne nacieczenia wątroby chłoniakiem i innego rodzaju komórkami nowotworowymi mogą również powodować ONW. Choroby nowotworowe, które są często powikłane przez ONW, to: chłoniak, rak piersi i czerniak [30–32].

CECHY KLINICZNE

U pacjenta z ostrą niewydolnością wątroby zazwyczaj występują niecharakterystyczne objawy, takie jak: nudności, wymioty i złe samopoczucie, żółtaczka i encefalopatia wątrobowa. Objawy te stwierdza się stosunkowo szybko. Wątroba jest często mała i może ważyć tylko 600 g (normalnie około 1600 g). Pogorszenie czynności wątroby upośledza syntezę czynników krzepnięcia i glukozy, co prowadzi do zaburzeń krzepnięcia i hipoglikemii. Kwasica metaboliczna powoduje zmniejszenie klirensu i zwiększenie produkcji mleczanów. Mogą wystąpić tachykardia, niedociśnienie, hiperwentylacja i gorączka jako oznaki ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. Przekazanie pacjenta do specjalistycznych ośrodków, które są jednocześnie ośrodka-

mi przeszczepiającymi wątroby, powinno nastąpić jak najszybciej. Każde opóźnienie pogarsza czas przeżycia pacjenta. Obecnie pacjenta z każdym stopniem encefalopatii należy przekazać bezpośrednio do specjalistycznego ośrodka, chyba że są przeciwwskazania. Podostra postać ONW przebiega u pacjentów wolno i stopniowo – nie dniami, ale tygodniami. W tych przypadkach rzadko występuje obrzęk mózgu. Wodobrzusze, obrzęki obwodowe i niewydolność nerek w tej postaci choroby stwierdza się bardzo często. Rokowanie zakończenia procesu chorobowego zależy od etiologii [33–35]. Pacjenci, którzy przeżyli bez przeszczepienia wątroby, zazwyczaj powracają do pełnego zdrowia [36].

DIAGNOSTYKA

Etiologia ONW musi być precyzyjnie określona. Biopsja wątroby nie jest zazwyczaj konieczna, wykonuje się ją tylko w przypadkach, w których ONW towarzyszy złośliwym chorobom nowotworowym. Etiologia choroby jest silnym wyznacznikiem rokowania co do samoistnego przeżycia, które mieści się w granicach 10–90%. Stopień encefalopatii również silnie koreluje z wynikiem zejścia choroby. Rokowanie pogarsza się, kiedy encefalopatia 4. stopnia powikłana jest obrzękiem mózgu i niewydolnością nerek [37]. Pacjenci z podostrą postacią ONW mają z reguły złe rokowanie pomimo braku obrzęku mózgu i niewydolności nerek. Prognoza dotycząca wystąpienia ONW wymusza skierowanie pacjenta do specjalistycznego ośrodka, który zdecyduje o wyborze leczenia zachowawczego lub transplantacyjnego. Odrębne kryteria zostały sformułowane w celu wykorzystania w ramach specjalistycznych ośrodków do identyfikowania pacjentów najbardziej potrzebujących przeszczepienia wątroby (tab. 2., 3.) [37, 38]. U pacjentów z ONW szeroki panel badań krwi musi być wykonany początkowo w celu ustalenia etiologii i stopnia uszkodzenia wątroby. Ocena rokowania wyznacza dalsze postępowanie. Pomimo kilku wad międzynarodowy współczynnik znormalizowany (*international normalized ratio* – INR) najlepiej odzwierciedla syntetyczną funkcję wątroby i jest głów-

TABELA 2. Kryteria skierowania do specjalistycznego ośrodka po spożyciu paracetamolu. Każde z tych kryteriów wymaga pilnego skierowania [8]

Dzień 2.	Dzień 3.	Dzień 4.
pH tętnicze < 7,3	pH tętnicze < 7,3	INR > 6 lub PT > 100 s
INR > 3,0 lub PT > 50 s	INR > 4,5 lub PT > 75 s	stały wzrost PT
skąpomocz	skąpomocz	skąpomocz
kreatynina > 200 µmol/l	kreatynina > 200 µmol/l	kreatynina > 300 µmol/l
hipoglikemia	encefalopatia	encefalopatia
	ciężka małopłytkowość	ciężka małopłytkowość

INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, PT – czas protrombinowy

TABELA 3. Kryteria skierowania do specjalistycznego ośrodka pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby o etiologii innej niż zatrucie paracetamolem [8]

Nadostra niewydolność wątroby	Ostra niewydolność wątroby	Podostra niewydolność wątroby
encefalopatia	encefalopatia	encefalopatia
hipoglikemia	hipoglikemia	hipoglikemia
PT > 30 s	PT > 30 s	PT > 20 s
INR > 2,0	INR > 2,0	INR > 1,5
niewydolność nerek	niewydolność nerek	niewydolność nerek
gorączka		Na ⁺ w surowicy < 130 μmol/l mała wątroba

INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, PT – czas protrombinowy

nym i najbardziej czułym parametrem oceny ciężkości procesu chorobowego. Zwiększona liczba białych krwinek we krwi może oznaczać infekcję. Małe stężenie hemoglobiny może być oznaką hemolizy, często obserwowaną np. w chorobie Wilsona [49], lub może wskazywać na utratę krwi, np. w wyniku krwawienia z przewodu pokarmowego. Z niewiadomych przyczyn liczba płytek krwi jest mała w prawie 80% przypadków [35]. Badania biochemiczne surowicy, w tym glukozy, elektrolitów, mocznika i kreatyniny, powinny być wykonywane 2 razy dziennie. Hipoglikemia może być głęboka, co przyczynia się do zmiany stanu psychicznego. Wartości stężenia sodu, potasu i fosforu są zazwyczaj małe. Badania testów wątrobowych, w tym bilirubiny, aktywności aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej, białka całkowitego i albuminy, są rutynowo wykonywane i są zwykle nieprawidłowe. Aktywność aminotransferaz ma małą wartość prognostyczną, ponieważ ich spadek może odpowiadać pogorszeniu lub poprawie stanu zdrowia pacjenta. Kwasica występuje zwykle w niewydolności wątroby wywołanej przedawkowaniem paracetamolu i jest złym czynnikiem rokowniczym. Wirusowa serodiagnostyka może zidentyfikować etiologię; odpowiednie przeciwciała IgM są użyteczne przy określaniu typu wirusowego zapalenia wątroby typu A i B. HBsAg może być niewykrywalne, przeciwciała (anty-HBs) zazwyczaj są niewykrywalne. Stężenie HBV DNA w surowicy zwykle szybko się zmniejsza i może być niewykrywalne. Przeciwciała (anty-HCV) i PCR HCV RNA są wymagane do rozpoznania zapalenia wątroby typu C związanego z ostrą niewydolnością wątroby. Wirusowe zapalenie wątroby typu E i poszukiwanie przeciwciał anty-HEV w klasie IgM należy wykonać, jeśli inne etiologie wirusowe są wykluczone, szczególnie na obszarach endemicznych występowania tego wirusa. Serodiagnostykę i badania metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR) trzeba wykonać przy poszukiwaniu zakażenia wirusem *Herpes simplex* i *Varicella zoster*, szczególnie u pacjentów leczonych immunosupresją i u pacjentek w ciąży, które wymagają spe-

cialnego traktowania [39, 40]. Zalecane są badania na obecność paracetamolu i inne badania toksykologiczne. Stężenie paracetamolu jest często niewykrywalne w przypadkach nieumyślnego przedawkowania u pacjentów, u których wystąpiły już objawy. Uszkodzenia wątroby nie można dokładnie przewidzieć – przy użyciu standardowego nomogramu Rumack-Matthew, jeśli dokładny czas przyjmowania leku jest nieznany, jeżeli pacjent brał wiele dawek przez dłuższy czas lub używał preparatu o wydłużonym działaniu [41–43]. Stężenie paracetamolu może być fałszywie zwiększone, jeśli stężenie bilirubiny jest większe niż 10 mg/dl [44]. Znacznie podwyższone aktywności aminotransferaz, często powyżej 3500 IU/l, świadczą o toksyczności paracetamolu [45, 46]. Przeciwciała przeciwjądrowe, przeciwko mięśniom gładkim, przeciwko mikrośomom nerki i wątroby (*liver kidney microsomes* – LKM-1) i poziom immunoglobulin powinny być oznaczane w celu określenia możliwego autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Biopsja wątroby może się przyczynić do ustalenia rozpoznania i jest zalecana w przypadkach trudnych do diagnostyki [47]. Oznaczenie stężenia ceruloplazminy w surowicy jest bezużyteczne w piorunującej postaci choroby Wilsona, ponieważ jej poziomy są niskie w prawie 50% przypadkach ONW [48]. Wyniki pomiaru współczynnika fosfatazy alkalicznej do bilirubiny, mniejszy niż 4, i aminotransferazy asparaginianowej do aminotransferazy alaninowej większy niż 2,2 są bardzo precyzyjne i pomocne w diagnozowaniu choroby Wilsona. Wyniki uzyskuje się dużo szybciej niż w przypadku oznaczenia stężenia miedzi w moczu [49].

POWIKŁANIA I LECZENIE

Ostra niewydolność wątroby stanowi zespół wywołany przez różne przyczyny. Może powodować, oprócz encefalopatii wątrobowej, zaburzeń krzepnięcia i śmierci dużej liczby komórek wątrobowych, wywołanej m.in. przez „burzę” cytokinową, zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, niewydolność wielonarządową i osta-

tecnie zgon [50, 51]. Postępowanie obejmuje leczenie powikłań z wyjątkiem kilku określonych etiologii. Ostatnio wykazano, że terapia dożylna *N*-acetylocysteiną (NAC) jest skuteczna w przypadkach ONW niewywołanych nie tylko przez paracetamol. Stosowanie NAC wpłynęło na stan zdrowia pacjentów, którzy byli we wczesnym etapie ONW wywołanej nie przez paracetamol [52].

Encefalopatia wątrobowa

Encefalopatia wątrobowa i obrzęk mózgu z podwyższeniem ciśnienia śródczaszkowego są charakterystycznymi cechami ostrej niewydolności wątroby. Po etapie otępienia rozwija się ona z odmózeniem lub bez odmóżenia (encefalopatia stopnia 3.–4.) (tab. 2., 3.), prawdopodobnie z towarzyszącym obrzękiem mózgu. Patogeneza encefalopatii wątrobowej jest wieloczynnikowa. Chorobę wywołuje niewydolność wątroby, która nie jest wydolna w usuwaniu substancji toksycznych pochodzących głównie z jelit, a przenoszonych przez krew. Stężenie amoniaku w tętnicach zwiększa się i przyczynia się do obrzęku astrocytów. Stężenie amoniaku przekraczające 150–200 mmol/l koreluje z obrzękiem mózgu [53–55]. Encefalopatia występuje często nagle, może poprzedzać żółtaczkę i – w przeciwieństwie do przewlekłej choroby wątroby – może być związana z niepokojem, zmianą w osobowości, urojeniami i bezsennością. *Fetor hepaticus* jest zwykle obecny. Leczenie wrotnej encefalopatii u pacjentów z marskością wątroby ukierunkowane jest na wyjałowienie przewodu pokarmowego przy użyciu laktulozy czy też niewchłanialnych z jelit antybiotyków. Laktuloza cechuje się małą przydatnością w leczeniu ONW z uwagi na zwiększenie ryzyka aspiracji do dróg oddechowych, może powodować wzdęcie jelit, co może skomplikować transplantację wątroby [56]. Nie ma wystarczających dowodów, aby stosować nieprzyswajalne z przewodu pokarmowego antybiotyki w ONW. W marskości wątroby L-asparaginian L-ornityny (LOLA) leczy encefalopatię poprzez zwiększenie metabolizmu amoniaku przez mięśnie, niestety w randomizowanych badaniach kontrolowanych wykazano brak efektu w ONW [57]. Rokowanie u pacjentów z ONW i encefalopatią w stopniu 1. lub 2. jest dobre, natomiast w stopniu 3. lub 4. – znacznie gorsze. Wystąpienie encefalopatii często przyspieszają infekcje i dlatego u pacjentów powinna być stosowana antybiotykoterapia empiryczna [58].

Obrzęk mózgu i nadciśnienie śródczaszkowe

Ostra niewydolność wątroby jednoznacznie wiąże się z obrzękiem mózgu, co może prowadzić do podwyższenia ciśnienia śródczaszkowego. Występuje rzad-

ko u pacjentów z encefalopatią stopnia 1. lub 2., ale pojawia się w u większości pacjentów ze stopniem 4. Podwyższone ciśnienie śródczaszkowe może powodować wklonowanie pnia mózgu, co stanowi główną przyczynę zgonu w przebiegu ONW [59–61]. Gwałtowny wzrost stężenia amoniaku odgrywa istotną rolę w rozwoju obrzęku mózgu [62]. Ogólne leczenie obrzęku mózgu obejmuje podniesienie wezglowia do 30° i korektę kwasicy i stężenia elektrolitów. Dodatkowe zabiegi koncentrują się na zmniejszeniu obrzęku mózgu, zwiększając wewnątrznaczyniowy gradient osmotyczny przez podawanie hipertonicznego roztworu soli, mannitolu lub poprzez zmniejszenie przepływu przez naczynia mózgowe (hiperwentylacja, barbiturany, indometacyna i hipotermia) [63]. Profilaktyczne wlewy dożylne hipertonicznego roztworu soli o stężeniu 30% mają doprowadzić stężenie w surowicy sodu do wartości 145–155 mmol/l, co u pacjentów z ciężką encefalopatią wiąże się z mniejszą liczbą epizodów wzrostu ciśnienia śródczaszkowego [64]. Prawie 60% przypadków nadciśnienia śródczaszkowego odpowiada na leczenie mannitolem, ponadto wykazano poprawę przeżycia przy jego stosowaniu [65]. Glikokortykosteroidy są nieskuteczne podczas stosowania w celu kontrolowania obrzęku mózgu lub poprawy przeżycia w ostrej niewydolności wątroby [65].

Zaburzenia czynności nerek i metaboliczne

Niewydolność nerek, która występuje w 30–70% przypadków u pacjentów z ONW, negatywnie wpływa na przeżycie [66]. Przyczyny zaburzeń czynności nerek stanowią mieszaninę zaburzeń funkcjonalnych tego narządu oraz ostrej martwicy cewkowej. Niewydolność nerek stwierdza się bardzo często u pacjentów z ONW wywołaną przez paracetamol, toksyczny lek, który bezpośrednio wpływa na cewki nerkowe. Wczesne leczenie nerkozastępcze zaleca się w ustalonej niewydolności nerek. Ciągła dializa, zamiast przerywanej, jest wskazana do zminimalizowania zmian hemodynamicznych w przepływie mózgowym. Takie zaburzenia mogą wystąpić podczas rozpoczynania powyższego leczenia nerkozastępczego [67]. Hipoglikemia występuje u 40% pacjentów z ONW. Stężenie insuliny w surowicy jest duże ze względu na zmniejszenie jej wychwytu przez wątrobę; glukoneogeneza jest zmniejszona w przypadku niewydolnej wątroby. Hipoglikemia może powodować gwałtowne pogorszenie neurologiczne i zgon. Objawy hipoglikemii są często zamaskowane, z tego też powodu należy regularnie kontrolować stężenie glukozy. Stężenie glukozy we krwi poniżej 60 mg/dl powinno być leczone ciągłym wlewem 5- lub 10-procentowego roztworu glukozy. Dojelitowe karmienie należy rozpocząć na początku

choroby, chyba że jest ono przeciwwskazane. Niewydolność wątroby jest stanem permanentnego katabolizmu, dlatego nie ma potrzeby, aby ograniczyć białka. Kwasica metaboliczna występuje u 30% pacjentów z ONW po przedawkowaniu paracetamolu i wiąże się ze szczególnie wysoką śmiertelnością, sięgającą 90%, jeśli pH krwi tętniczej jest poniżej 7,3 drugiego lub kolejnego dnia po przedawkowaniu leku. Hipokaliemia pojawia się bardzo często z powodu utraty potasu z moczem, nieadekwatnej wymiany i częstego podawania glukozy. Hiponatremia często pogarsza obrzęk mózgu. Wśród innych elektrolitów zmiany obejmują hipofosfatemię, hipokalcemię i hipomagnezemię. Stężenia elektrolitów i glukozy powinny być monitorowane dwa razy dziennie i niezwłocznie korygowane. Kwasica mleczanowa występuje u około połowy pacjentów, u których stwierdza się encefalopatię 3. stopnia. Kwasica metaboliczna jest częstsza w ONW wywołanej przez paracetamol. Spadek pH jest jednym z kryteriów stosowanych w decyzji przeszczepienia wątroby.

Zaburzenia krzepnięcia

Wątroba syntetyzuje wszystkie czynniki krzepnięcia (z wyjątkiem czynnika VIII), inhibitory krzepnięcia i białka krzepnięcia. Zaburzenia krzepnięcia są kolejną charakterystyczną cechą ONW. Uzupełnienie czynników krzepnięcia jest oczywiście niezbędne przy krwawieniach i przed zabiegami inwazyjnymi. Należy większą uwagę poświęcić małopłytkowości występującej z zespołem rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego lub bez. Małopłytkowość ściśle koreluje z ryzykiem krwawienia, w większym stopniu niż czas protrombinowy lub INR. Rola rekombinowanego czynnika VII w ONW nie jest jeszcze ustalona. Powstałe zaburzenia krzepnięcia predysponują do krwawienia, co może być potencjalną przyczyną zgonu; może to być krwawienie samoistne z błony śluzowej przewodu pokarmowego lub krwawienie do mózgu. Klinicznie samoistne krwawienie występuje u około 5% pacjentów z ONW. Krwawienie po inwazyjnych zabiegach stwarza więcej problemów – śmiertelny krwotok występujący w 1–4% przypadków po wprowadzeniu czujnika do monitorowania ciśnienia śródmózgowego [68]. Czas protrombinowy i INR są powszechnie stosowane jako czynnik rokowniczy. Stanowią również jedno z kryteriów przy podejmowaniu decyzji o przeszczepieniu wątroby. Należy pamiętać, że z powodu dużej wartości INR w ONW można przeszacować ryzyko krwawienia, a wartości mogą się różnić między różnymi laboratoriami [69–71]. Poziomy czynnika V i fibrynogenu powinny być również pojedynczo monitorowane; spadek poziomu czynnika V oznacza złe rokowanie.

Aspekty krążeniowe i oddechowe

Krążenie hiperdynamiczne z rozszerzeniem naczyń obwodowych i spadek centralnej objętości (krwi) prowadzący do niedociśnienia są charakterystycznymi cechami ONW. Niedociśnienie można korygować poprzez uzupełnienie objętości krwi, natomiast u wielu pacjentów może wystąpić konieczność podawania środków obkurczających naczynia z inwazyjnym monitoringiem hemodynamicznym. Pierwotne uszkodzenie płuc jest rzadko spotykaną przypadłością, chociaż możliwą do zaobserwowania, szczególnie u pacjentów z ONW wywołaną zatruciem paracetamolem [72]. Posocznica, krwotok, wysięki opłucnowe, niedodma oraz wewnątrzpłucne przecieki mogą zaburzać czynność oddychania. W większości przypadków ciężkich zmian płucnych występuje zespół zaburzeń oddechowych dorosłych z posocznicą płucną lub bez niej. Posocznica wymaga agresywnego diagnozowania i leczenia, z kolei wysięki opłucnowe – zastosowania drenażu, jeżeli zaburzają czynność oddechową.

Zakażenia

Zakażenia o różnej etiologii występują u do 90% pacjentów z ONW z encefalopatią wątrobową 2., 3. i 4. stopnia i są jedną z głównych przyczyn zgonu. Większość zakażeń dotyczy płuc i dróg moczowych. Ponad 2/3 zakażeń wywołanych jest przez bakterie Gram-dodatnie, zwykle gronkowce lub paciorkowce, i Gram-ujemne pałeczki. [73]. Grzybice występują u około 1/3 pacjentów, często są nierozpoznanawane [73]. Typowe objawy posocznicy, takie jak gorączka i leukocytoza, mogą być nieobecne [74, 75].

ROKOWANIE

Do najbardziej istotnych czynników rokowniczych mających wpływ na wynik zejścia procesu chorobowego należą czynnik etiologiczny ONW, stopień zaawansowania choroby, wiek pacjenta, wyniki laboratoryjne określające ciężkość choroby [76]. U pacjentów z ONW wywołaną przez paracetamol, zapalenie wątroby typu A, niedokrwienie i ciężę przeżycie wynosi 50% w porównaniu z 25-procentowym przeżyciem pacjentów, u których niewydolność wątroby wynikała z innych przyczyn [35]. Nasilenie encefalopatii również wpływa na przeżycie. U pacjentów z encefalopatią w stopniu 3. lub 4. przeżycie wynosi 20%, a u pacjentów z stopniem 1. i 2. – 65%.

TRANSPLANTACJA WĄTROBY

Chociaż transplantacja wątroby jest opcją leczenia niektórych konkretnych przyczyn ONW, nie jest ona

powszechnie dostępna. Mniej niż 10% przeszczepień wątroby jest wykonywane u pacjentów z ONW [77–79]. W miarę upływu czasu i zdobywania doświadczenia w przeszczepianiu wątroby obecnie stwierdza się przeżywalność na poziomie 79% w 1. roku i 72% w 5. roku po transplantacji wątroby. Większość zgonów po transplantacji z powodu ONW spowodowana jest zakażeniem pooperacyjnym w pierwszych 3 miesiącach po zabiegu. Ryzyko zgonu jest wyższe u starszych biorców przeszczepu oraz u osób otrzymujących narząd od dawców powyżej 60. roku życia lub od dawców bez identycznej grupy krwi AB0 [77, 78]. Należy pamiętać, że wczesne pogorszenie czynności przeszczepionej wątroby i jej zła tolerancja u krytycznie chorych pacjentów predysponuje do rozwoju nadciśnienia śródczaszkowego i posocznicy [80]. Pilna transplantacja wątroby jest standardem w postępowaniu leczniczym u pacjentów z ONW.

Przeciwwskazania do transplantacji

Przeciwwskazania bezwzględne do transplantacji stanowią ciężkie zakażenia, choroba nowotworowa o lokalizacji pozawątrobowej, śmierć mózgu, ciężkie choroby serca lub płuc i niewydolność wielonarządowa. Stale rozszerzone, sztywne źrenice przez dłuższy czas (1 godzina lub więcej) i wartości ciśnienia perfuzji mózgowej mniejsze niż 40 mm Hg lub ICP powyżej 35 mm Hg przez dłuższy czas niż 1–2 godziny sugerują poważne zaburzenia neurologiczne. Do względnych przeciwwskazań należą wiek powyżej 70 lat, zakażenia w trakcie leczenia i problemy psychiatryczne w wywiadzie [81].

POZAUSTROJOWE WSPOMAGANIE CZYNNOŚCI WĄTROBY

Pozaustrojowe wspomaganie czynności wątroby podejmowane jest w ONW przebiegającej z encefalopatią w celu podtrzymywania czynności metaboliczno-detoksykacyjnych wątroby do czasu przeszczepienia narządu lub wyzdrowienia. Do najczęściej stosowanych systemów należą:

- 1) MARS (*molecular adsorbent recirculation system*) metoda łącząca dializę albuminową z adsorbcją. System MARS^R usuwa toksyny związane z białkami i rozpuszczone w wodzie poprzez dializę albumin. Wspomaga to regenerację komórek wątroby i zmniejsza ilość toksyn w osoczu;
- 2) PrometheusTM FPAD dializa wątrobowa (*fractionated plasma separation* i adsorbcja–dializa);
- 3) dializa albuminowa w systemie jednego przejścia dializatu albuminowego (*single pass albumin dialysis* – SPAD), łączona z hemodiafiltracją żylną

–żylną (*continuous veno-venous hemodiafiltration – CVVHDF*) [82].

Opracowano także systemy wykorzystujące transplantacje żywych hepatocytów, brakuje jednak danych o ich skuteczności w aspekcie przeżywalności pacjentów z ONW [89].

PODSUMOWANIE

Wyniki leczenia ONW powinny być coraz lepsze wraz z postępowaniem procedur klinicznych będącym następstwem coraz lepszego poznawania mechanizmu uszkodzenia komórek wątroby, jej regeneracji, a także dokładniejszej znajomości mechanizmów patogenezy encefalopatii i manifestacji pozawątrobowych niewydolności wielonarządowych. Wczesna diagnostyka i leczenie pacjentów z pogarszającym się stanem niewydolności wątroby może również przyczynić się do poprawy wyników zastosowanego postępowania. Jednak największą korzyść w postaci ograniczenia wskaźników śmiertelności i chorobowości można prawdopodobnie uzyskać w wyniku zaangażowania środków z potencjału zdrowia publicznego na rzecz promowania skutecznej kontroli polekowych zmian w wątrobie, głównie na drodze wdrażania dostępnych i skutecznych metod ograniczania częstości występowania zakażeń wirusami zapalenia wątroby typu A, B i E [84].

PIŚMIENNICTWO

1. Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, Asher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21: 240-52.
2. Lucke B, Mallory T. Fulminant form of epidemic hepatitis. *Am J Pathol* 1946; 22: 867-945.
3. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970; 3: 282-98.
4. Gimson AE, O'Grady J, Ede RJ, et al. Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. *Hepatology* 1986; 6: 288-94.
5. Benahmou JP. Fulminant and subfulminant hepatic failure: definition and causes. In: *Acute liver failure: improved understanding and better therapy*. Williams R. (eds.). RD Hughes Mitre Press, London 1991; 6-10.
6. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273-5.
7. O'Grady J. Acute liver failure. In: *Comprehensive clinical hepatology*. O'Grady J, Lake J, Howdle P (eds.) Mosby, London 2000; 30.1-20.
8. JG O'Grady. Acute liver failure. *Postgrad Med J* 2005; 81: 148-54.
9. Ikeda K, Shiga Y, Takahashi A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation in a chronic myeloid leukemia patient during imatinib-mesylate treatment. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 155-7.
10. Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 326-34.
11. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemo-

- therapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62: 299-307.
12. Acharya SK, Dasarathy S, Kumer TL, et al. Fulminant hepatitis in a tropical population: clinical course, cause, and early predictors of outcome. *Hepatology* 1996; 23: 1448-55.
 13. Jilani N, Das BC, Husain SA, et al. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 676-82.
 14. Charlton M, Adjei P, Poterucha J, et al. TT-virus infection in North American blood donors, patients with fulminant hepatic failure, and cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 839-42.
 15. Ichai P, Afonso AM, Sebahg M, et al. Herpes simplex virus associated acute liver failure: a difficult diagnosis with a poor prognosis. *Liver Transpl* 2005; 11: 1550-5.
 16. Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology* 1995; 109: 1907-16.
 17. Bower WA, Johns M, Margolis HS, et al. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2459-63.
 18. Hawton K, Townsend E, Deeks J, et al. Effects of legislation restricting pack sizes of paracetamol and salicylate on self poisoning in the United Kingdom: before and after study. *BMJ* 2001; 322: 1203-7.
 19. Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN, et al. Paracetamol pack size restriction: the impact on paracetamol poisoning and over-the-counter supply of paracetamol, aspirin and ibuprofen. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 329-31.
 20. Lee WM. Acetaminophen toxicity: changing perceptions on a social/medical issue. *Hepatology* 2007; 46: 966-70.
 21. Fontana RJ, Adams PC. "Unintentional" acetaminophen overdose on the rise: who is responsible? *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 319-24.
 22. Kaplowitz N. Acetaminophen hepatotoxicity: what do we know, what don't we know, and what do we do next? *Hepatology* 2004; 40: 23-6.
 23. Mitchell I, Wendon J, Fitt S, Williams R. Anti-tuberculous therapy and acute liver failure. *Lancet* 1995; 345: 555-6.
 24. Ockner SA, Brunt EM, Cohn SM, et al. Fulminant hepatic failure caused by acute fatty liver of pregnancy treated by orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11: 59-64.
 25. Burroughs AK. Pregnancy and liver disease. *Forum Genova* 1998; 8: 42-58.
 26. Menon KVN, Shah V, Kamath P. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350: 578-85.
 27. Jones AL, Simpson KJ (Mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 129-33.
 28. Garcin JM, Bronstein JA, Cremades S, et al. Acute liver failure is frequent during heat stroke. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 158-9.
 29. Hadad E, Ben-Ari Z, Heled Y, et al. Liver transplantation in exertional heat stroke: a medical dilemma. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1474-8.
 30. Rowbotham D, Wendon J, Williams R. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: a single centre experience of 18 cases. *Gut* 1998; 42: 576-80.
 31. Agarwal K, Jones DE, Burt AD, et al. Metastatic breast carcinoma presenting as acute liver failure and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 750-1.
 32. Rubio S, Barbero-Villares A, Reina T, et al. Rapidly-progressive liver failure secondary to melanoma infiltration. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 619-21.
 33. O'Grady JG, Alexander GJ, Hallyar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-45.
 34. Ware AJ, D'Agostino AN, Combes B. Cerebral edema: a major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology* 1971; 61: 877-84.
 35. Ostapowicz GA, Fontana RJ, Schiodt FV. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947-54.
 36. Karvountzis GG, Redeker AG, Peters RL. Long term follow-up studies of patients surviving fulminant hepatitis. *Gastroenterology* 1974; 67: 870-7.
 37. O'Grady JG, Alexander GJ, Hallyar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-45.
 38. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, et al. Blood lactate as an early indicator of outcome in paracetamol-induced acute liver failure. *Lancet* 2002; 359: 558-63.
 39. Abbo L, Alcaide ML, Plano JR, et al. Fulminant hepatitis from herpes simplex type 2 in an immunocompetent adult. *Transpl Infect Dis* 2007; 4: 323-6.
 40. Roque-Afonso AM, Bralet MP, Ichai P, et al. Chickenpox – associated fulminant hepatitis that led to liver transplantation in a 63-year-old woman. *Liver Transpl* 2008; 14: 1309-12.
 41. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975; 55: 871-6.
 42. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 3-20.
 43. Rumack BH. Acetaminophen misconceptions. *Hepatology* 2004; 40: 10-5.
 44. Polson J, Wians FH, Orsulak P, et al. False positive acetaminophen concentrations in patients with liver injury. *Clin Chim Acta* 2008; 391: 24-30.
 45. Schiodt FV, Rochling FA, Casey DL, et al. Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *N Engl J Med* 1997; 337: 1112-7.
 46. James LP, Letzig LG, Simpson PM, et al. Pharmacokinetics of acetaminophen protein adducts in adults with acetaminophen overdose and acute liver failure. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 1779-84.
 47. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479-97.
 48. Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, et al. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. *World J Gastroenterol* 2007; 11: 1711-4.
 49. Korman JD, Volenberg I, Balko J, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology* 2008; 48: 1167-74.
 50. Rolando N, Wade J, Davalos M, et al. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000; 32: 734-9.
 51. Antoniadis CG, Berry PA, Wendon JA, et al. The importance of immune dysfunction in determining outcome in acute liver failure. *J Hepatol* 2008; 49: 845-61.
 52. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant – free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137: 856-64.
 53. Ferenci P. Brain dysfunction in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1994; 21: 487-90.
 54. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, et al. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007; 46: 1844-52.

55. Bhatia V, Singh R, Acharya SK. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut* 2006; 55: 98-104.
56. Alba L, Hay JE, Angulo P. Lactulose therapy in acute liver failure. *J Hepatol* 2002; 36: 33A.
57. Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, et al. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009; 136: 2159-68.
58. Wijdicks EF, Nyberg SL. Propofol to control intracranial pressure in fulminant hepatic failure. *Transpl Proc* 2002; 34: 1220-2.
59. Ware AJ, D' Agostino AN, Combes B. Cerebral edema: a major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology* 1971; 61: 877-84.
60. Blei AT. The pathophysiology of brain edema in acute liver failure. *Neurochem Int* 2005; 47: 71-7.
61. Jalan R. Intracranial hypertension in acute liver failure: pathophysiological basis of rational management. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 271-82.
62. Bjerring PN, Eefsen M, Hansen BA, et al. The brain in acute liver failure. A tortuous path from hyperammonemia to cerebral edema. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 5-14.
63. Raghavan M, Marik PE. Therapy of intracranial hypertension in patients with fulminant hepatic failure. *Neurocrit Care* 2006; 4: 179-9.
64. Murphy N, Auzinger G, Bernal W, et al. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004; 39: 464-70.
65. Canales J, Gimson AE, Davis C, et al. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut* 1982; 23: 625-9.
66. Jain S, Pendyala P, Varma S, et al. Effect of renal dysfunction in fulminant hepatic failure. *Trop Gastroenterol* 2000; 21: 118-20.
67. Davenport A. Continuous renal replacement therapies in patients with liver disease. *Semin Dial* 2009; 22: 169-172.
68. Blei AT, Olafsson S, Webster S, et al. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1993; 341: 157-8.
69. Trotter JF, Olson J, Lefkowitz J, et al. Changes in international normalized ratio (INR) and model for endstage liver disease (MELD) based on selection of clinical laboratory. *Am J Transpl* 2007; 7: 1624-8.
70. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005; 41: 553-8.
71. Baudouin SV, Howdle P, O' Grady JG, et al. Acute lung injury in fulminant hepatic failure following paracetamol poisoning. *Thorax* 1995; 50: 399-402.
72. Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990; 11: 49-53.
73. Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al. Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure. *J Hepatol* 1991; 12: 1-9.
74. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 389-402.
75. O'Grady JG. Timing and benefit of liver transplantation in acute liver failure. *J Hepatol* 2014; 60: 663-70.
76. Simpson KJ, Bates CM, Henderson NC, et al. The utilization of liver transplantation in the management of acute liver failure: comparison between acetaminophen and non-acetaminophen etiologies. *Liver Transpl* 2009; 15: 600-9.
77. McPhail MJW, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of Kings'College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010; 53: 492-9.
78. Germani G, Theocharidou E, Adam R, et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 2012; 57: 288-96.
79. Bernal W, Cross TJS, Auzinger G, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol* 2009; 50: 306-13.
80. Liou IW, Larson AM. Role of liver transplantation in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 201-9.
81. Khuroo MS, Farahat KL. Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2004; 10: 1099-106.
82. Riordan SM, Williams R. Acute liver failure: targeted artificial and hepatocyte-based support of liver regeneration and reversal of multiorgan failure. *J Hepatol* 2000; 32: 63-76.
83. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376: 190-201.