Obrigada por ver esta apresentação

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Pediatria no contexto do 19º Congresso Nacional de Pediatria, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor

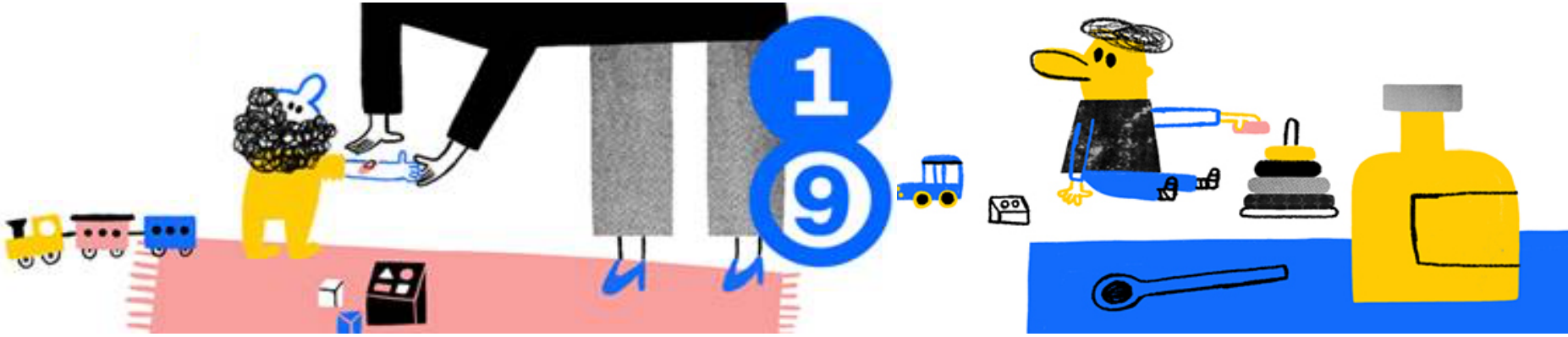
© 2018 pelo autor

Falência Hepática Aguda

"Pontos-chave"

XIX Congresso Nacional de Pediatria

Sandra Ferreira, Unidade Transplantação Hepática Pediátrica - Centro Hospitalar Universitário Coimbra



Falência hepática aguda. Definição

Necrose hepatocelular → disfunção hepática grave, sem hepatopatia prévia

Doença multissistémica → falência multiorgânica

Critérios PALF (Pediatric Acute Liver Failure) study group:

INR ≥ 2 ou TP ≥ 20" **sem** encefalopatia hepática

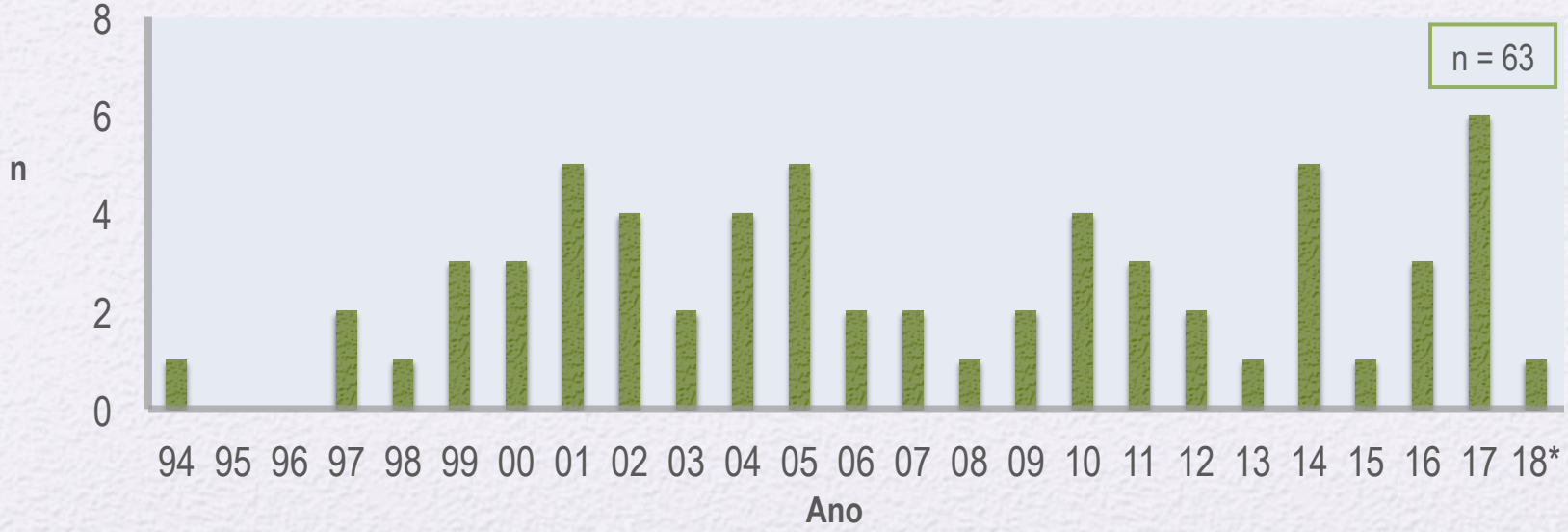
INR ≥ 1.5 ou TP ≥ 15" **com** encefalopatia hepática

Coagulopatia não responsiva à vitamina K

Vitamina K ev (1 mg/Kg < 10Kg, 10 mg/dose > 10Kg) ➔ TP alterado após 15-24h

Falência hepática aguda. Epidemiologia

- Entidade rara em todo o mundo (incidência global 1-6 casos por 10^6/ano)
- Grupo de estudo PALF, em média 5 casos / ano / UTH
- HPC ➔ **63** FHA, 1994 - 2018*, em média 2.5 casos / ano
- HPC ➔ 62% ♀, idade mediana 38 meses, **1/3 ≤ 12 meses**



Falência hepática aguda. Etiologia

HPC 1988 – 2014 (n – 58)	< 2 anos (n - 28)	≥ 2 anos (n - 30)	PALF (n – 703)	KING´S (n - 127)
Indeterminada	9	10	329 (47%)	40 (32%)
Metabólica	10	1	68 (10%)	36 (28%)
Infecciosa	3	8	45 (6%)	15 (12%)
Intoxicação cogumelos	1	5	?	?
SHF / hematológica	3	1	?	8 (6%)
Hepatite Autoimune	1	1	48 (7%)	-
Doença de Wilson	0	2	23 (3%)	-
Hemocromatose NN	1	0	?	11 (9%)
Fármacos	0	1	111 (16%)	5 (4%)
Budd-Chiari	0	1	?	?

Pattern of diagnostic evaluation for the causes of pediatric acute liver failure: an opportunity for quality improvement. J Pediatr 2009
Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children: King´s College Hospital experience. Eur J Pediatr 2015

Falência hepática aguda. Etiologia

HPC 1988 – 2014 (n – 58)	< 2 anos (n - 28)	≥ 2 anos (n - 30)	PALF (n – 703)	KING´S (n - 127) *
Indeterminada **32%**	9	10	329 (**47%**)	40 (**32%**)
Metabólica	10	1	68 (10%)	36 (28%)
Infecciosa	3	8	45 (6%)	15 (12%)
Intoxicação cogumelos	1	5	?	?
SHF / hematológica	3	1	?	8 (6%)
Hepatite Autoimune	1	1	48 (7%)	-
Doença de Wilson	0	2	23 (3%)	-
Hemocromatose NN	1	0	?	11 (9%)
Fármacos	0	1	111 (16%)	5 (4%)
Budd-Chiari	0	1	?	?

Pattern of diagnostic evaluation for the causes of pediatric acute liver failure: an opportunity for quality improvement. J Pediatr 2009
Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children: King´s College Hospital experience. Eur J Pediatr 2015

Falência hepática aguda. Etiologia

HPC 1988 – 2014 (n – 58)	< 2 anos (n - 28)	≥ 2 anos (n - 30)	PALF (n – 703)	KING´S (n - 127) *
Indeterminada **32%**	9	10	329 (**47%**)	40 (**32%**)
Metabólica **19%**	36% < 2A		68 (**10%**)	36 (**28%**)
Infecciosa	3	8	45 (**6%**)	15 (**12%**)
Intoxicação cogumelos	1	5	?	?
SHF / hematológica	3	1	?	8 (6%)
Hepatite Autoimune	1	1	48 (7%)	-
Doença de Wilson	0	2	23 (3%)	-
Hemocromatose NN	1	0	?	11 (9%)
Fármacos	0	1	111 (16%)	5 (4%)
Budd-Chiari	0	1	?	?

Pattern of diagnostic evaluation for the causes of pediatric acute liver failure: an opportunity for quality improvement. J Pediatr 2009
Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children: King´s College Hospital experience. Eur J Pediatr 2015

Falência hepática aguda. Etiologia

HPC 1988 – 2014 (n – 58)	< 2 anos (n - 28)	≥ 2 anos (n - 30)	PALF (n – 703)	KING´S (n - 127) *
Indeterminada **32%**	9	10	329 (**47%**)	40 (**32%**)
Metabólica **19%**	36% < 2A		68 (**10%**)	36 (**28%**)
Infecciosa	3 Varicela, EBV, HSV **19%**	8 HVA, HVB, HVE, HSV6, Leptospirose	45 (**6%**)	15 (**12%**)
Intoxicação cogumelos	1	5	?	?
SHF / hematológica	3	1	?	8 (6%)
Hepatite Autoimune	1	1	48 (7%)	-
Doença de Wilson	0	2	23 (3%)	-
Hemocromatose NN	1	0	?	11 (9%)
Fármacos	0	1	111 (16%)	5 (4%)
Budd-Chiari	0	1	?	?

Pattern of diagnostic evaluation for the causes of pediatric acute liver failure: an opportunity for quality improvement. J Pediatr 2009

Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children: King´s College Hospital experience. Eur J Pediatr 2015

Falência hepática aguda. Avaliação...lembrar!

História clínica

- Prodrómo e/ou factores precipitantes?.... Alimentação?... Jejum?...
- História pré-natal completa
- Medicação ou outros hepatotóxicos (cogumelos, chás, produtos "ervanária")
- Epidemiologia: contactos com dtes, viagens recentes, animais, água,….
- Administrações ev (licítas ou ilícitas) e transfusões
- Relações sexuais desprotegidas
- Antecedentes patológicos (incluindo psiquiátricos)
- H. Familiar: hepatopatia, mortes prematuras/inexplicadas, consanguinidade

Falência hepática aguda. Avaliação...lembrar!

Ex. objectivo

- Estigmas de hepatopatia crónica

  Eritema palmar, telangiectasias, circulação colateral, cianose,…
- Hepatoesplenomegália
- Envolvimento de outros orgãos
- Exame neurológico (Wilson, doença metabólica,…)
- Encefalopatia…

Falência hepática aguda. Encefalopatia hepática

Grau	Clínica	EEG	reflexos...
I	inversão padrão sono / vigília sonolência / agitação, "birras"	N / alt. ligeiras	N / hiperreflexia
II	comportamento desadequado, desorientação, "flutuações" humor, agitação fotofobia, não reconhecer pais	ritmo lento generalizado	hiperreflexia asterixis
III	sonolência, estupor, confusão, discurso incoerente, agressividade	ritmo lento alterado	hiperreflexia rigidez, hipertonia
IV (coma)	reacção à dor (Ia) → sem resposta (Ib) descerebração / descorticação	ondas δ, ↓ amplitude	Ø reflexos flacidez

- Início tardio"flutuação" rápida de um estado para o outro
- Alterações precoces no EEG

Falência hepática aguda. Investigação

- Ausência de consensos
- Investigação diferente consoante faixa etária, epidemiologia e clínica
- Dificuldades: volume de sangue, coagulopatia, curto período de tempo
- Prioridade para diagnóstico de etiologias potencialmente tratáveis
- Prioridade para o diagnóstico de complicações
- Prioridade para o diagnóstico de entidades que contraindicam TRH

Falência hepática aguda. Investigação

- Ausência de consensos
- Investigação diferente consoante faixa etária, epidemiologia e clínica
- Dificuldades: volume de sangue, coagulopatia, curto período de tempo
- Prioridade para diagnóstico de etiologias potencialmente tratáveis
- Prioridade para o diagnóstico de complicações
- Prioridade para o diagnóstico de entidades que contraindicam TRH

Discutir com centro de referência investigação antes da transferência

Falência hepática aguda. Investigação básica….

- Grupo sanguíneo
- Função síntese: INR, fact. V e VII, fibrinogénio, albumina, amónia, lactato, glicose
- Marcadores lesão hepatocelular (necrose): AST, ALT, LDH
- Marcadores lesão da via biliar: bilirrubina, GGT, FA
- Hemograma (ESP, ret); Ionograma; gasimetria; ureia, creatinina, cistatina C; **SU**
- PCT, PCR, culturas….
- Lipidos: colesterol total e triglicerídeos
- Ecografia abdominal **com doppler**
- Ecocardiograma (particularmente < 2A)
- EEG

Falência hepática aguda. Investigação 1ª linha....

De acordo com clínica, faixa etária e contexto epidemiológico...

- Metabólica*: AA plasmáticos, AO urinários, cartão Gutherie, CDT, FIT, acilcarnitinas ....
- Virologia: serologias e/ou PCR
- Autoimunidade: ANA, ASMA, LKM, Imunoglobulinas, TAD
- Ceruloplasmina, cobre urinário (24h)
- Pesquisa de tóxicos (paracetamol,...)
- Ferritina, Sat. transferrina, RM abdominal, biópsia mucosa labial (*GALT*)

* Atenção! Funções metabólicas secundariamente comprometidas

Falência hepática aguda. Investigação ...

Importante!

- Implicações no aconselhamento genético (doenças metabólicas e genéticas)
- Abordagem / prevenção em futuras gravidezes (*GALT*)

↓

Colher e reservar produtos biológicos (1ª urina: tóxicos, metabolitos,…)

Cartão Guthrie

Extração de DNA (tubo de hemograma)

Soro sem preparação de reserva

Falência hepática aguda. Doenças metabólicas... "Palavras-chave"

- Idade < 2A
- História prénatal: prurido durante gravidez, hidrópsia, RCIU
- Clínica prévia: MPP, vómitos/intolerância alimentar, atraso DPM, hipotonia,…
- Hiperamoniémia, hiperlactacidémia, hipoglicémia
- Acidose metabólica
- Miocardiopatia (HVE)



Resultado de "Diagnóstico Precoce"

Acute liver failure in under two years-olds: are there markers of metabolic disease on admission? Brett A, et al. ANNALS Hepatology. 2013

Falência hepática aguda. Fisiopatologia

Perda > 80% da massa hepatocitária.... Compromisso funções hepáticas

- Síntese factores coagulação ➔ coagulopatia
- Homeostasia da glicose… estado catabólico ➔ hipoglicémia
- Capacidade "eliminação tóxicos" ➔ hiperamoniémia,...
- Alteração células Kupffer, neutrófilos, C' ➔ "imunodeficiência"
- Citocinas vasoactivas ➔ circulação hiperdinâmica ➔ FMO

Falência hepática aguda. Abordagem

⬇ Aguda de função hepatocecular > resposta inflamatória sistémica > FMO

Medidas gerais

Terapêutica específica

Tratamento de complicações (UCI)

Transplante hepático

EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. EASL. 2017
AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Filure: Update 2011

Falência hepática aguda. Abordagem

⬇ Aguda de função hepatocecular > resposta inflamatória sistémica > FMO

Medidas gerais

Terapêutica específica

Tratamento de complicações (UCI)

Transplante hepático

Acessos venosos periféricos nº 2 >>> CVC

Falência hepática aguda. Medidas gerais

- Hemodinamico

  Normovolémia ➔ Restrição! 2/3 das necessidades básicas

  Monitorização: TA, FC, balanço hídrico, diurese

- Metabólico e equilibrio electrolítico

  Normoglicémia 80-100 mg/dl

  Atenção!! Fósforo ev (excepto se > 1.8 mmol/l) e Sódio 145 mmol/l

  NaCl 0.45%, Glicose 10%, Fosfato monopotássico 13%

  Nutrição entérica

Falência hepática aguda. Medidas gerais

- Hemodinamico

  Normovolémia ➔ Restrição! 2/3 das necessidades básicas

  Monitorização: TA, FC, balanço hídrico, diurese

- Metabólico e equilibrio electrolítico

  Normoglicémia 80-100 mg/dl

  Atenção!! Fósforo ev (excepto se > 1.8 mmol/l) e Sódio 145 mmol/l

  NaCl 0.45%, Glicose 10%, Fosfato monopotássico 13%

  Nutrição entérica

Promover anabolismo + travar catabolismo…. "Tatear" aporte de acordo com glicémia, lactato

Falência hepática aguda. Medidas gerais

- "Anti-infecciosos"

  Profilaxia antibiótica e anti-fúngica universal não consensual…

  Limiar baixo para início…. Iniciar se: encefalopatia hepática, lista TRH

  Descontaminação intestinal sem benefício…

  Aciclovir se suspeita de HSV em RN

- Coagulopatia

  Vitamina K (1 mg/Kg < 10Kg, 10 mg/dose > 10Kg) ev id

  Corrigir coagulopatia apenas pré-procedimentos invasivos e/ou hemorragia

  Omeprazol - profilaxia de hemorragia digestiva

Falência hepática aguda. Encefalopatia hepática

Fisiopatologia



Síntese / libertação neurotransmissores
Stress oxidativo neuronal
Disfunção mitocondrial
Distúrbios osmóticos
Autoregulação fluxo sanguíneo cerebral…

Factores precipitantes

- Infecção / febre
- Hemorragia gastrointestinal
- Desequilíbrios iónicos
- "*Overload*"
- Hiper / hipoglicémia
- Sedação

Falência hepática aguda. Medidas gerais

- Encefalopatia

  Ambiente tranquilo; minimizar manipulações / intervenções

  Vigiar estado de consciência e pupilas…. Tríade de Cushing!!

  Normovolémia, normotermia, normoglicémia, iões N (Na^+!!)

  Evitar sedação (semi-vida curta)

- EH ≥ 2-3

  UCI → NIRS, doppler transcraneano, PIC?

  NaCl 3%, Manitol? Hiperventilação breve? Hipotermia? ~~Corticoides~~

  Ventilação mecânica → EH ≥ 3 e pré transporte se EH ≥ 2

Falência hepática aguda. Medidas gerais

- Encefalopatia

  Ambiente tranquilo; minimizar manipulações / intervenções

  Vigiar estado de consciência e pupilas…. Tríade de Cushing!!

  Normovolémia, normotermia, normoglicémia, iões N (Na^+!!)

  Evitar sedação (semi-vida curta)

- Convulsões

  Podem ser subclínicas….

  Não está recomendada a profilaxia

  Tratamento: fenitoina ou BZD (doses baixas)

Falência hepática aguda. Hiperamoniémia

- Objectivo ➔ Amónia < 150 micromol/l

  Proteinas 1-2 mg/Kg/dia (máx. 60 mg) → tatear de acordo com amónia!

  Lactulose….

  Fenilbutirato ou fenilacetato Na, benzoato Na, ……

- Amónia > 150 micromol/l ➔ Neurotoxicidade! Detoxificação extracorpórea

  Hemodiafiltração venovenosa continua, hemofiltração, hemodiálise

  MARS…. + complexo, + dispendioso, sem benefício acrescido

  Diálise peritoneal ineficaz (descida muito lenta)

Falência hepática aguda. Hiperamoniémia

- Objectivo ➔ Amónia < 150 micromol/l

  Proteínas 1-2 mg/Kg/dia (máx. 60 mg) → tatear de acordo com amónia!

  Lactulose…. Se suspeita de DHM das proteinas

  Fenilbutirato ou fenilacetato Na, benzoato Na, ……

- Amónia > 150 micromol/l ➔ Neurotoxicidade! Detoxificação extracorpórea

  Hemodiafiltração venovenosa continua, hemofiltração, hemodiálise

  MARS…. + complexo, + dispendioso, sem benefício acrescido

  Diálise peritoneal ineficaz (descida muito lenta)

Falência hepática aguda. Terapia específica

Paracetamol (drogas)	N-Acetilcisteína
Cogumelos	Silibinina, Penicilina G
Doenças metabólicas Galatosémia, Frutosémia Ciclo Ureia, DM Lípidos… Tirosinémia	 Restrição de galactose, frutose Restrição de proteinas, lípidos… NTBC (nitisinona), ↓ tirosina, ↓ fenilalanina
Vírus HSV, HBV, HVE	 Aciclovir, Entecavir, Ribavirina
Etiologia "imunomediada" GALD (Hemocromatose NN) Histiofagocítico	 EXT, Imunoglobulina, NAC Protocolo HLH
"Fígado isquémico"	Suporte cardiovascular / hemodinâmico
Budd-Chiari	Anticoagulação, TIPS

Transplante Hepático de "emergência"

Falência hepática aguda. Transplante hepático

Único tratamento que aumenta a sobrevida

Altera a história natural na FHA ... recuperação ou óbito sem TRH?...

Não listar?... "não suficientemente doente" ou "demasiado doente"!!

Maioria listado < 24h

Causa indeterminada (frequente no momento de decisão)

Encefalopatia; ↑ INR, bilirrubina, lactato, amónia; suporte cardiorespiratório

Dropout - melhoria clinica, lesão cerebral irreversível, "ultrapassado"

Liver transplant listing in Pediatric Acute Liver Failure (PALF): Practices and Participant Characteristics. Squires JE. Hepatology. 2018

Falência hepática aguda. Transplante hepático

Dificuldades …

- ✓ Critérios para TRH ?....
- ✓ Potencial de recuperação apenas com medidas de suporte?...
- ✓ Doentes em estado crítico… doença multissistémica…
- ✓ Encefalopatia vs envolvimento do SNC (doença de base)
- ✓ Lesão cerebral reversível?....
- ✓ Contraindicações…

Falência hepática aguda. Transplante hepático...Contraindicações

- ✓ Danos cerebrais irreversíveis… (midríase fixa, “herniação”)
- ✓ Sépsis “refractária”
- ✓ Síndrome histiofagocítico* (QT + TM)
- ✓ Hepatocarcinoma com doença extrahepática (invasão vascular…)
- ✓ Neoplasia disseminada (excepto hepatoblastoma com metástases pulmonares)
- ✓ HTPP “refractária” e/ou grave
- ✓ Doença multissitémica com progressão da doença apesar do TRH….

Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guidelines by AASLD, ASPGHN, AST

Amir AZ *et al*. Liver transplantation for children with acute liver failure associated with secondary HLH. Liver Transpl. 2016

Falência hepática aguda. Transplante hepático HPC

1994 – 2018* (n – 63)	Não listados	Listados	*Dropout*
Indeterminada	8	10	1
Metabólica	11	2	1
Infecciosa	4	6	
SHF / hematológica	2	1	†
Intoxicação Cogumelos	1	4	1
Paracetamol	5		
Hepatite Autoimune	1	3	
Doença de Wilson	0	3	
Budd-Chiari	0	2	†
	32	31 → 49%	5

Sandra Ferreira et al. Transplante Hepático Pediátrico por Falência Hepática Aguda. XV Congresso Brasileiro de Transplantes. 2017

Falência hepática aguda. Transplante hepático HPC

- Desde 1994 foram transplantadas 218 crianças (256 TRH)

	n	%
Atrésia Vias Biliares Extra-hepáticas	67	35
Doenças Hereditárias do Metabolismo	28	13
Falência Hepática Aguda	26	12
Défice Alfa-1-Antitripsina	26	12
Colestase Intrahepática Familiar	11	5
Miscelânea (Alagille, tumores, HNR,....)	60	27

Sandra Ferreira et al. Transplante Hepático Pediátrico por Falência Hepática Aguda. XV Congresso Brasileiro de Transplantes. 2017

Falência hepática aguda. Transplante hepático HPC

- TRH 3 dias após admissão
- Idade mediana 5 anos (4M - 13A)

	n	%
Etiologia indeterminada	10	38
Hepatite vírica	6	23
Intoxicação Cogumelos	3	11.5
Doença de Wilson	3	11.5
Hepatite Autoimune	2	8
Budd-chiari, Metabólica	2	8

Sandra Ferreira et al. Transplante Hepático Pediátrico por Falência Hepática Aguda. XV Congresso Brasileiro de Transplantes. 2017

Falência hepática aguda. Transplante hepático HPC

- Dador Incompatível em 6 (23%) → ½ AB0 incompatível *(p < 0,01)*
- Complicações e taxa de re-TRH sobreponíveis a TRH outras causas

Mortalidade

FHA sem TRH → 12† em 37 (32%)

Pós TRH por FHA → 6† em 26 (23%) … ≠ não significativa (X^2)

Pós TRH outras causas 29† em 192 (13%) … ≠ não significativa (X^2)

Sandra Ferreira et al. Transplante Hepático Pediátrico por Falência Hepática Aguda. XV Congresso Brasileiro de Transplantes. 2017

Falência hepática aguda. Referenciação.... Quando?...

- Contacto precoce com centro de transplante 

  Momento e condições do transporte

  Orientação terapêutica e na investigação

- Contacto tardio pode impossibilitar transporte em segurança
- INR ≥ 4 e/ou encefalopatia > deterioração clinica rápida ➔ UCI

Carla Pinto *et al*. A importância da referenciação precoce na falência hepática aguda pediátrica. Acta Med Port 2015

Falência hepática aguda. Pontos-chave!

- ✓ Coagulopatia refractária à vitamina K
- ✓ Encefalopatia tardia → edema cerebral → causa de morte
- ✓ Etiologia "idade-dependente"
- ✓ Investigar: complicações, causas tratáveis, contraindicações TRH
- ✓ Colher e reservar produtos biológicos, preencher cartão Gutherie, DNA,…
- ✓ Normovolémia, normotermia, normoglicémia, normonatrémia!
- ✓ Monitorização continua → evolução rápida
- ✓ **Contacto precoce com Centro de Transplante**

Falência hepática aguda.

Review

JOURNAL OF HEPATOLOGY

Acute liver failure: A curable disease by 2024?

William Bernal[1,*], William M. Lee[2], Julia Wendon[1], Fin Stolze Larsen[3], Roger Williams[4]

[1]*Liver Intensive Therapy Unit, Institute of Liver Studies, Kings College Hospital, Denmark Hill, London SE5 9RS, United Kingdom;* [2]*Division of Digestive and Liver Diseases, University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Boulevard, Dallas, TX 75390-8887, USA;* [3]*Department of Hepatology, Rigshospitalet, 2100 Copenhagen, Denmark;* [4]*Institute of Hepatology London, Foundation for Liver Research, 69-75 Chenies Mews, London WC1 6HX, United Kingdom*

Falência hepática aguda. Doença metabólica

FHA por DHM < 2 anos (HPC 1989 – 2015)	n (total - 19)
Galactosémia (2 GALT, 2 GALE)	4
Distúrbios do Ciclo da Ureia (Défice de OTC)	3
Doença Mitocondrial (2 DGUOK)	3
Tirosinémia Tipo 1	2
Defeitos Congénitos da Glicosilação (CDG)	2
Frutosémia	1
Defeito da β-oxidação dos Ácidos Gordos (LCHAD)*	1
Acidúria Metilmalónica	1
Citrulinémia	1
Erro Síntese Sais Biliares	1

Filipa Costa *et al*. Liver failure in young children related to inherited metabolic diseases. Anales de Pediatria. 2018

Falência hepática aguda. Transplante hepático...Contraindicações

Niemann-Pick tipo C ➔ TRH não altera deterioração neurológica

Doença mitocondrial

S. Alpers ➔ TRH não altera deterioração neurológica

"Valproato" (doença sistémica?) ➔ mortalidade 80% 1A, 100% 10A pós-TRH*

NB! Averiguar envolvimento sistémico! RMN CE, ecocardiograma, ...

Pode ocorrer envolvimento neurológico pós-TRH mm sem evidência prévia....

Decisão difícil, complexa, obrigatoriamente, multidisciplinar!

Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guidelines by AASLD, ASPGHN, AST