

Innsbruck 2011: al 7-lea Congres al ELITA-ELTR
Probleme de diagnostic si tratament al insuficientei hepatice acute

Innsbruck, capitala Tyrolului, a devenit pentru scurt timp, intre 10 si 12 februarie 2011, capitala hepatologiei si transplantologiei de avangarda.

Asociatia Europeana de Transplant de Ficat si Intestine - *The European Liver and Intestine Transplant Association* (ELITA), fondata in 1993, reprezinta o sectiune de inalta expertiza a Societatii Europeene de Transplant de Organe (ESOT). ELITA este sinonima cu cunoasterea la cel mai inalt nivel al transplantului de ficat si intestine in Europa si reprezinta un forum pentru cei care lucreaza in acest domeniu, care le permite schimbul de informatii si puncte de vedere legate de experienta proprie, in vederea asigurarii celor mai bune servicii pacientilor care au nevoie de transplant de ficat si de intestine. De asemenea, ELITA mentine legatura cu agentiiile guvernamentale nationale, precum si cu organizatiile implicate in transplantul de organe, si este forta motrice pentru dezvoltarea Registrului European de Transplant de Ficat (ELTR).

Cea de-a 7-a reuniune a ELITA-ELTR desfasurata in perioada 10-12 februarie 2011 la Innsbruck, Austria a avut ca tema principala insuficienta hepatica acuta (IHA), survenita atat pe ficat anterior sanatos, cat si pe ficat anterior bolnav, sub toate aspectele ei. Au participat medici de diverse specialitati (gastroenterologie si hepatologie, medicina interna, chirurghi implicati in transplantul de ficat si intestine, terapie intensiva, nefrologie, neurologie, coordonatori de transplant, studenti).

Manifestarea s-a desfasurat pe parcursul a doua zile. Prima zi a congresului a abordat insuficienta hepatica acuta. In prima sesiune s-a dezbaturat insuficienta hepatica acuta sub aspectul prognosticului, rezultatelor si edemului cerebral. Profesorul Giacomo Germani (Italia) a prezentat rezultatele si concluziile studiului ELTR privind transplantul in insuficienta hepatica acuta in Europa. Helena Isoniemi (Finlanda) si John O'Grady (Marea Britanie) au dezbaturat criteriile de transplant pentru insuficienta hepatica acuta, cu scopul de a clarifica eficienta si beneficiile transplantului efectuat cat mai devreme versus utilizarea unor modele de prognostic. Criteriile Clichy si King's College au fost elaborate pentru a detecta care dintre pacientii cu ALF sunt la risc de a sucomba fara transplant hepatic. Aceste modele sunt aplicabile mai degraba pentru a prezice decesul decat pentru a identifica pe cei care vor supravietui. Definitia actuala a IHA ne incurajeaza sa intarziem utilizarea terapiilor extracorporeale de sustinere hepatica si transplantul hepatic pana cand encefalopatia hepatica devine evidenta. Din acest punct de vedere trebuie revizuita definitia insuficientei hepatice acute. De asemenea, identificarea pre-encefalopatiei

contribuie la optimizarea momentului de referire pentru transplantul hepatic si la prevenirea deteriorarii neurologice ireversibile. Un alt aspect care trebuie imbunatatit la modelele actuale de prognostic este ca trebuie tinut cont de utilizarea sistemelor suportive hepatice, respectiv a dializei hepatice. Dr. Juan Cordoba (Spania) si William Bernal (Marea Britanie) au prezentat patofiziologia, incidenta si managementul edemului cerebral in insuficienta hepatica acuta. Hernierea cerebrala reprezinta principala cauza de deces in insuficienta hepatica acuta. Monitorizarea atenta, hipotermia, intubarea si ventilatia mecanica pentru stadiile III si IV de encefalopatie hepatica, sedarea, utilizarea de depletizante cerebrale, solutii saline hipertone si a N-acetilcisteinei raman principalele masuri in tratamentul edemului cerebral. Terapiile extracorporeale suportive hepatice pot fi de asemenea utilizate in managementul edemului cerebral in IHA, rolul lor necesitand o mai buna definitie. S-a demonstrat ca aplicarea dializei extracorporeale cu albumina a condus la imbunatatirea indicelui Ficher, scaderea nivelului de tirozina, metionina si glutamina serica. De asemenea, un studiu controlat randomizat privind aplicarea dializei extracorporeale cu albumina pentru encefalopatia hepatica stadiul III/IV a aratat ca aceasta poate fi o modalitate eficienta pentru terapia encefalopatiei hepatice severe la pacientii cu decompensare acuta a cirozei hepatice.

A doua sesiune a primei zile s-a referit la prevenirea si managementul complicatiilor insuficientei hepatice acute. Prof. Dr. Susan Mallett (Marea Britanie) a prezentat monitorizarea si managementul coagularii si a riscului de sangerare prin anticoagularea circuitelor extracorporeale la pacientii cu insuficienta hepatica acuta. Coagulopatia din IHA se caracterizeaza prin tulburari ale hemostazei primare si secundare si ale fibrinolizei care promoveaza atat sangerarea (prin scaderea dramatica a sintezei factorilor coagularii si prin trombocitopenie) cat si tromboza (prin nivele scazute ale anticoagulantilor si plasminogenului, si nivele crescute ale FVII, factor Von Willebrand, PAI). Testele de coagulare conventionale nu reflecta corect riscul de sangerare in bolile hepatice. INR-ul este un slab predictor al riscului de sangerare. Testele vascoelastice par sa dea informatii mai fidele asupra statusului coagularii. Desi este utilizata corectarea coagularii la $INR < 1,5$ inainte de proceduri invazive, nu exista dovezi ca acest lucru reduce riscul de sangerare. Pentru corectarea riscului de sangerare se administreaza plasma proaspata congelata, concentrate de complex de protrombina si rVIIa. Desi la pacientii cu insuficienta hepatica exista teama de a folosi anticoagularea pentru circuitul extracorporeal in timpul procedurilor extracorporeale, un studiu publicat in 2009 in Journal of Hepatology a aratat ca, in ciuda testelor de coagulare anormale si a trombocitopeniei, circuitele coaguleaza frecvent. Anticoagularea imbunatateste supravietuirea circuitului extracorporeal, fara un risc evident de sangerare sau de crestere a necesarului de transfuzii de sange. Dr. Peter Faybik (Austria) a prezentat experienta sa privind

efectul anticoagularii regionale cu citrat a circuitului extracorporeal de dializa hepatica MARS asupra balantei electrolitice la pacientii cu insuficienta hepatica. Comunicarea a aratat ca sub o monitorizare atenta si adaptand rata de infuzie a citratului si rata de substitutie cu calciu, nu s-au inregistrat tulburari semnificative a echilibrului electrolitic si acido-bazic. De asemenea, a fost prezentat un studiu publicat in revista Chest in 2010, care atrage atentia ca tulburarile de coagulare din bolile hepatice cronice nu protejeaza impotriva unui tromboembolism pulmonar, concluzionandu-se ca atat sangerarea, cat si tromboza sunt riscuri care trebuie identificate si manageriate.

O alta complicatie importanta a insuficientei hepatice acute este reprezentata de infectii. Prof. Dr. Faouzi Saliba (Franta) a abordat problema diagnosticului si ghidurilor terapeutice in sepsis la pacientii cu IHA si transplant hepatic. Incidenta infectiilor bacteriene in insuficienta hepatica acuta este de 10-80%, iar mortalitatea legata de infectii de 10-37%. De cele mai multe ori ne confruntam cu infectii pulmonare, bacteriemii sau cu sindromul de raspuns inflamator sistemic. Prezenta infectiei agraveaza encefalopatia hepatica si, asa cum arata studiul Fulmar, conduce la o mortalitate semnificativ mai mare fata de cea a pacientilor cu IHA neinfectati. Au fost dezbatute masurile terapeutice care trebuie aplicate in cazul sepsisului sever, conform ghidului terapeutic Surviving Sepsis Campaign publicat in *Critical Care Medicine* in 2008. Cele mai noi tinte pentru interventia terapeutica in sepsis sunt receptorii toll-like, studiul ACCESS investigand in acest sens eritoranul, un inhibitor TLR4. Terapiile extracorporeale, precum hemoperfuzia cu polymixin B par promitatoare, imbunatatind supravietuirea pacientilor cu sepsis abdominal sever (studiul EUPHAS).

Complicatiile cardiovasculare ocupa un rol important in abordarea pacientului cu insuficienta hepatica acuta. Trebuie reamintite aici cardiomiopatia pacientului cirotic, retentia hidrosalina, hipovolemia relativa, insuficienta vasculara periferica si hipertensiunea porto-pulmonara.

Cea de-a doua zi a intalnirii a inclus o sesiune de *Sisteme Suportive Hepatice in Insuficienta Hepatica Acuta* si o sesiune de *Transplant Visceral*.

In sesiunea de sisteme suportive hepatice au fost prezentate rezultate ale studiilor referitoare atat la sistemele suportive hepatice extracorporeale artificiale, cat si la cele bioartificiale si biologice. Sistemele suportive hepatice artificiale (dializa hepatica) inlocuiesc functia de detoxifiere a ficatului, realizand epurarea metabolitilor toxici solubili in apa si cei legati de albumina, care se acumuleaza in insuficienta hepatica. Obiectivele aplicarii sistemelor

suportive hepatice artificiale la pacientii cu insuficienta hepatica acuta pot fi: regenerarea hepatica si recuperarea completa fara transplant hepatic, crearea unei punti de legatura cu transplantul hepatic, recuperarea din episodul acut si atingerea statusului pre-decompensare in cazul pacientilor cu insuficienta hepatica survenita pe ficat anterior bolnav. Rezultatele studiilor controlate randomizate privind aplicarea Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) si Fractionated Plasma Separation and Absorption (Prometheus), cele mai cunoscute sisteme suportive hepatice artificiale, au fost prezentate de Prof. Dr. Federick Nevens. Indicatiile aplicarii dializei hepatice MARS, rezultate din studii clinice controlate randomizate, sunt: ciroza hepatica cu decompensare acuta si sindrom hepato-renal tip I (Mitzner, *Liver Transplantation* 2000), ciroza hepatica cu decompensare acuta si hiperbilirubinemie Heemann, *Hepatology* 2002), ciroza hepatica cu decompensare acuta si encefalopatie hepatica gradul III/IV (Hassanein, *Hepatology* 2007), insuficienta hepatica acuta cu instabilitate hemodinamica (Schmidt, *Liver Transplantation* 2001, Laleman, *Critical Care* 2006). Studiul RELIEF, care a fost prezentat in 2010 la congresul Asociatiei Europene pentru Studiul Ficatului, este cel mai mare studiu de pana acum in care s-a utilizat dializa MARS, inroland 189 de pacienti cu ciroza hepatica si insuficienta hepatica acuta cu hiperbilirubinemie si/sau encefalopatie si/sau insuficienta renala. Rezultatele au aratat o scadere semnificativa a nivelului bilirubinei si creatininei serice si ameliorarea encefalopatiei hepatice la pacientii tratati cu MARS comparativ cu pacientii care au primit terapie medicala standard. Cu toate acestea, un efect benefic semnificativ asupra supravietuirii nu a fost demonstrat. Un alt studiu prezentat a fost studiul HELIOS, care a inclus 145 de pacienti cu ciroza si deteriorare rapida a functiei hepatice. Pacientii au fost randomizati sa primeasca fie terapie medicala standard, fie terapie medicala standard plus Prometheus. Nu au existat diferente semnificativ statistic in ceea ce priveste supravietuirea la 28 de zile si la 90 de zile in cele doua grupuri, cu exceptia subgrupului de pacienti cu sindrom hepato-renal tip I si scor MELD > 30, la care supravietuirea a fost semnificativ mai mare in grupul de pacienti tratati cu Prometheus. Studiul multicentric randomizat condus de Prof. Dr. Fouzi Saliba privind utilizarea MARS la pacientii cu IHA care prezinta indicatie de transplant hepatic in urgenta, a concluzionat ca supravietuirea la sase luni fara transplant hepatic a fost semnificativ prelungita in cazul acelor pacienti tratati cu cel putin 3 sedinte de dializa MARS.

Terapia insuficientei hepatice cu plasmafereza cu volume mari a fost prezentata de Stolze Fin Larsen (Danemarca). Studiul *European Multicenter Plasma Exchange Trial (Empet)* efectuat pe 182 de pacienti cu insuficienta hepatica acuta a demonstrat o crestere a supravietuirii bolnavilor cu IHA tratati cu plasmafereza cu volume mari, versus cei tratati cu terapie medicala standard.

De asemenea, au fost prezentate date tehnice si studii privind eficienta si siguranta sistemelor bioartificiale ELAD, HepatAssist 2000 si MELS. Sistemele bioartificiale au fost utilizate mai ales pentru terapia insuficientelor hepatice fulminante, ca metoda punte cu transplantul hepatic, principalul beneficiu clinic fiind imbunatatirea statusului neurologic, cu scaderea edemului cerebral, fara a se inregistra vreun efect asupra functiei de sinteza hepatica. Sursa de celule hepatice, precum si problemele ridicate privind riscul de transmitere a unor infectii raman principalele limitari ale sistemelor bioartificiale.

Au fost inregistrate progrese privin ficatul recelularizat, metoda prin care ficatul animal este decelularizat, pastrandu-se arborele vascular, ulterior fiind recelularizat cu celule hepatice umane fetale si celule umane din cordonul venos ombilical. Ficatul recelularizat poate fi utilizat pentru transplant auxiliar.

Centrul de Medicina Interna si Nefrologie, Institutul Clinic Fundeni, reprezentat de Prof. Dr. Mihai Voiculescu si Dr. Elena Rusu, a prezentat in cadrul congresului o lucrare stiintifica aratand experienta Centrului de Medicina Interna si Nefrologie Fundeni privind aplicarea dializei hepatice MARS la pacientii cu insuficienta hepatica acuta.

In concluzie, a-7-a reuniune ELITA-ELTR a abordat o tema de mare interes in domeniul medical, al hepatologiei si transplantului de ficat in special, insuficienta hepatica acuta fiind o patologie complexa, cu mortalitate care continua sa ramana ridicata, in ciuda progreselor terapeutice. Organizarea manifestarilor stiintifice de acest fel permite accesul la cele mai recente cunostinte si descoperiri in domeniul cercetarii fundamentale si clinice, precum si progresul in diagnosticul si tratamentul insuficientei hepatice acute.

In cadrul celui de-al 7-lea Congres National de Nefrologie, Dializa, Transplant si Acces Vascular, care se va desfasura la Bucuresti, Hotel InterContinental, in perioada 28 – 30 aprilie 2011, Prof. Dr. Steffen Mitzner (Germania), promotorul dializei hepatice Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS), va sustine o conferinta despre dializa hepatica MARS, iar Dr. Elena Rusu va prezenta experienta Centrului de Medicina Interna si Nefrologie Fundeni privind aplicarea dializei hepatice MARS la pacientii cu insuficienta hepatica acuta.

Dr. Elena Rusu

Prof. Dr. Mihai Voiculescu

Centrul de Medicina Interna si Nefrologie

Institutul Clinic Fundeni