

---

# Falência Hepática Fulminante na Criança

## Versão Original:

**John F. Sommerauer MD, FRCPC**

**Children's Mercy Hospital**

**University of Missouri-Kansas City**

**Sue Sreedhar MD**

**Medical College of Virginia**

**Virginia Commonwealth University**

## Versão Portuguesa:

**Frederico Duque, MD**

**Alexandra Dinis, MD**

**Unidade de Cuidados Intensivos**

**Hospital Pediátrico de Coimbra -  
Portugal**

# Regeneração Hepática

---

- ◆ Poder de regeneração do fígado é bem conhecido
- ◆ Regeneração hepática perpétua na mitologia Grega - Prometeu

# Funções Hepáticas

---

- ◆ Síntese de Proteínas
- ◆ Excreção de metabolitos
- ◆ Fosforilação Oxidativa
- ◆ Degradação do glicogénio
- ◆ Oxidação de ácidos gordos
- ◆ Síntese de colesterol & ácidos biliares
- ◆ Enzimas
  - NADPH
  - Citocromo P-450
  - Sistemas de Citocromo redutase

# Requisitos para Função Hepática Normal

---

- ◆ **Fluxo sanguíneo adequado**
  - 20 – 40% do débito cardíaco com apenas 25% através da artéria hepática
  - Maioria do fluxo sanguíneo provém do sistema venoso portal
- ◆ **Oxigénio**
  - Lesão Hepatocitária por hipóxia/hipotensão
- ◆ **Sistema biliar de baixa pressão**

# Falência Hepática Fulminante (FHF)

---

- ◆ **Falência Hepática Fulminante na criança é uma situação clínica relativamente rara - 2000 doentes/ano nos USA (total – adultos e crianças)**
- ◆ **Mortalidade elevada - 60 a 80%**
- ◆ **Desafio para a equipa médica**

# FHF: Definições

---

- ◆ **FHF** – falência hepática aguda & encefalopatia até 8 semanas de sinais e sintomas & sem história ou evidência física de doença hepática crônica
- ◆ **FH Subfulminante** - falência hepática aguda & encefalopatia 8 a 24 semanas após início de sinais e sintomas
- ◆ Classificação baseada no intervalo de tempo desde início de icterícia ao aparecimento de encefalopatia
  - **FH Hiperaguda** – em 7 dias
  - **FH Aguda** – entre 8 a 28 dias
  - **FH Subaguda** – entre 5 a 28 semanas

# FHF: Etiologia - Infecções

---

## ◆ Viral

- Hepatite A, B, C,  
    ↖, E, não-A,  
    não-B, não-C
- CMV
- Herpes simplex
- Enterovírus
- VEB
- Parvovírus
- HHV 6
- Varicela – zoster
- Adenovírus
- Leptospirose

# FHF: Etiologia –Fármacos e Toxinas

---

## ◆ Toxicidade

- Paracetamol
- Tetracloreto de carbono
- Ferro
- Vitamina A
- Cogumelos
  - Amanita phalloides

## ◆ Reacção Idiosincrásica

- Fenitoína
- Valproato
- Isoniazida
- Halotano

# FHF: Etiologia – Doenças Metabólicas

---

- ◆ **Tirosinémia**
- ◆ **Galactosémia**
- ◆ **Défice de Alpha-1 antitripsina**
- ◆ **Defeitos oxidação ácidos gordos**
- ◆ **Doença de Wilson**
- ◆ **Hemocromatose Neonatal**
- ◆ **Doença Niemann-Pick**
- ◆ **Intolerância Hereditária à Frutose**
- ◆ **Fibrose Quística**
- ◆ **Síndrome de Reye**
- ◆ **Defeitos da cadeia mitocondrial de transporte de electrões**
- ◆ **Fígado gordo da gravidez**

**Table 1 Causes of Fulminant Hepatic Failure\***

<b>Cause</b>	<b>Neonate-Infant</b>	<b>Toddler-Child</b>	<b>Adolescent</b>
<b>Infectious</b>	Herpes simplex virus Echovirus Coxsackievirus Adenovirus Hepatitis B virus Epstein-Barr virus Parvovirus B19 Human Herpesvirus- type 6	Hepatitis viruses A,B,C,D,E and non-A,non-B,non-C Epstein-Barr virus Cytomegalovirus Herpes simplex virus Varicella-zoster virus Leptospirosis Yellow fever Paramyxovirus-like agent	Same as toddler-child
<b>Drugs</b>	Rare	Acetaminophen Valproic acid Phenytoin Isoniazid Salicylates Pemoline (Cylert) Halothane anesthetics Many others	Same as toddler-child
<b>Toxins or poisons</b>	Rare	Amanita phalloides (mushrooms) Phosphorus Carbon tetrachloride Iron Others	Same as toddler-child

**Table 1 Causes of Fulminant Hepatic Failure\***

<b>Cause</b>	<b>Neonate-Infant</b>	<b>Toddler-Child</b>	<b>Adolescent</b>
<b>Metabolic</b>	Hereditary fructose intolerance Galactosemia Tyrosinemia Neonatal iron storage disease Bile acid synthesis defect $\alpha_1$ -Antitrypsin deficiency Fatty acid oxidation disorders Oxidative phosphorylation disorders Mitochondrial electron transport chain defect	Same as neonate Alpers disease	Wilson's disease Fatty liver of pregnancy
<b>Ischemia, Hypoxia, reperfusion injury</b>	Congenital heart disease Severe birth asphyxia/hypotension Viral myocarditis After cardiac surgery	Congenital heart disease Viral myocarditis, cardiomyopathy Other cardiac decompensation After cardiac surgery Ischemia, anoxia, or shock Budd-Chiari syndrome	Same as toddler-child
<b>Infiltration</b>	Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis	Malignancy Hepatoblastoma, neuroblastoma, acute leukemia/lymphoma X-linked lymphoproliferative syndrome	Same as toddler-child
<b>Other</b>		Autoimmune hepatitis Veno-occlusive disease Graft-vs-host disease Hyperthermia Acute Liver transplant rejection	Same as toddler-child

# FHF: Mecanismos de lesão hepática

---

## ◆ Lesão hepatocelular directa

- Família Herpes vírus - VHA, VHB, VHC
- Metabolitos tóxicos ou reactivos - paracetamol
- Metabolitos tóxicos endógenos – doenças metabólicas

## ◆ Lesão hepatocelular imunomediada

- Infecções virais
- Hepatotoxicidade por fármacos (dihidralazina, halotano)

## ◆ Lesão hepatocelular isquémica

- Choque, SRIS

# FHF: Clínica

---

- ◆ FHF ocorre ou por necrose aguda de grande quantidade de hepatócitos **ou** por perda súbita da função hepatocelular
- ◆ funções de síntese, excretora & metabólica alteradas
- ◆ Translocação Bacteriana, endotoxemia, ativação de macrófagos, libertação de citocinas, ativação da cascata inflamatória, compromisso da circulação, hipóxia tecidual & lesão órgão alvo (SRIS)

# Sinais & Sintomas

---

- ◆ Náusea/Vômitos, fadiga, anorexia, icterícia, ascite
- ◆ Alteração de comportamento (encefalopatia)
  - Euforia, agressividade, alterações discurso
  - Alteração sono, do despertar, confusão, discurso arrastado, desorientação, hiperventilação, não despertável, hiperreflexia, postura
- ◆ Equimoses fáceis

# Alterações Circulatórias

---

- ◆ **Circulação Hiperdinâmica**
- ◆ **Débito cardíaco elevado, baixa RVP**
- ◆ **Shunts arteriovenosos pulmonares resultando em hipoxémia**
- ◆ **Pressão portal elevada**
- ◆ **Retenção de sódio e líquidos**
- ◆ **Vasoconstrição renal marcada, NTA**

# FHF: Características Clínicas

---

- ◆ Lesão Hepática – transaminases elevadas (ALT,AST)
- ◆ Disfunção Hepática
  - hipoglicémia
  - colesterol baixo
  - coagulopatia (TP > 20 seg.) não corrigida com vitamina K endovenosa
  - subida progressiva de bilirrubina
  - hiperamoniémia e encefalopatia
- ◆ Ausência de doença hepática crónica – má-nutrição, hipertensão portal, raquitismo, aranhas vasculares, hipocratismo digital

# FHF: Complicações frequentes

---

- ◆ Encefalopatia
- ◆ Edema Cerebral
- ◆ Aumento pressão intracraniana\*
- ◆ Hemorragia, CID, Coagulopatia\*
- ◆ Instabilidade cardíaca & circulatória
- ◆ Falência Pulmonar
- ◆ Falência Renal, FMO, SDMO\*
- ◆ Hipoglicémia (grave)
- ◆ Alterações ácido-base
- ◆ Sepsis\*

\* Principais causas de morte

# FHF: Encefalopatia Hepática

---

- ◆ EH – é um síndrome neuropsiquiátrico reversível  
– diminuição do nível de consciência, convulsões &/ou fasciculações musculares multifocais antes do coma
- ◆ Ausência de outros factores depressores do SNC
- ◆ 80% dos doentes têm edema cerebral (citotóxico)
- ◆ 30-50% dos doentes têm PIC elevada

**Table 2 Clinical Stages of Hepatic Encephalopathy\***

<b>Stage</b>	<b>Clinical Manifestations</b>	<b>Asterixis</b>	<b>EEG Changes</b>
<b>I (prodrome)</b>	<b>Slowness of mentation, mild; disturbed sleep-wake cycle</b>	<b>Slight</b>	<b>Minimal</b>
<b>II (impending coma)</b>	<b>Drowsiness, confusion, inappropriate behavior, disorientation, mood swings</b>	<b>Easily elicited</b>	<b>Usually generalized slowing of rhythm</b>
<b>III (stupor)</b>	<b>Very sleepy but arousable, unresponsive to verbal commands, markedly confused, delirious, hyperreflexia, positive Babinski's sign</b>	<b>Present if patient is cooperative</b>	<b>Grossly abnormal slowing</b>
<b>IV (coma)</b>	<b>Unconscious, decerebrate or decorticate response to pain present (IV-A) or absent (IV-B)</b>	<b>Usually absent</b>	<b>Appearance of delta waves, decreased amplitudes</b>

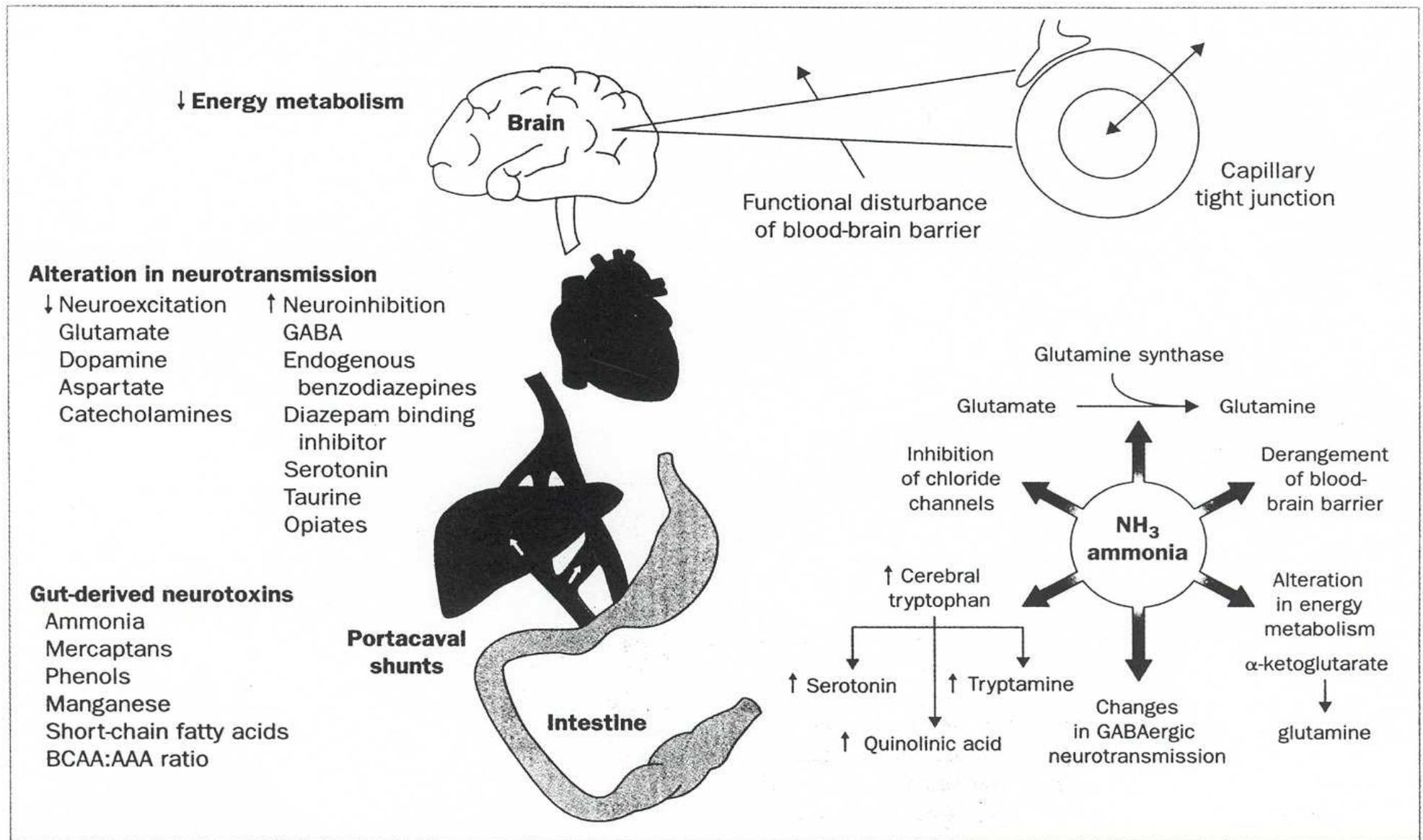


Figure 1: **Schematic representation of pathogenesis of hepatic encephalopathy**

Inset: proposed mechanisms of neurotoxicity of ammonia.

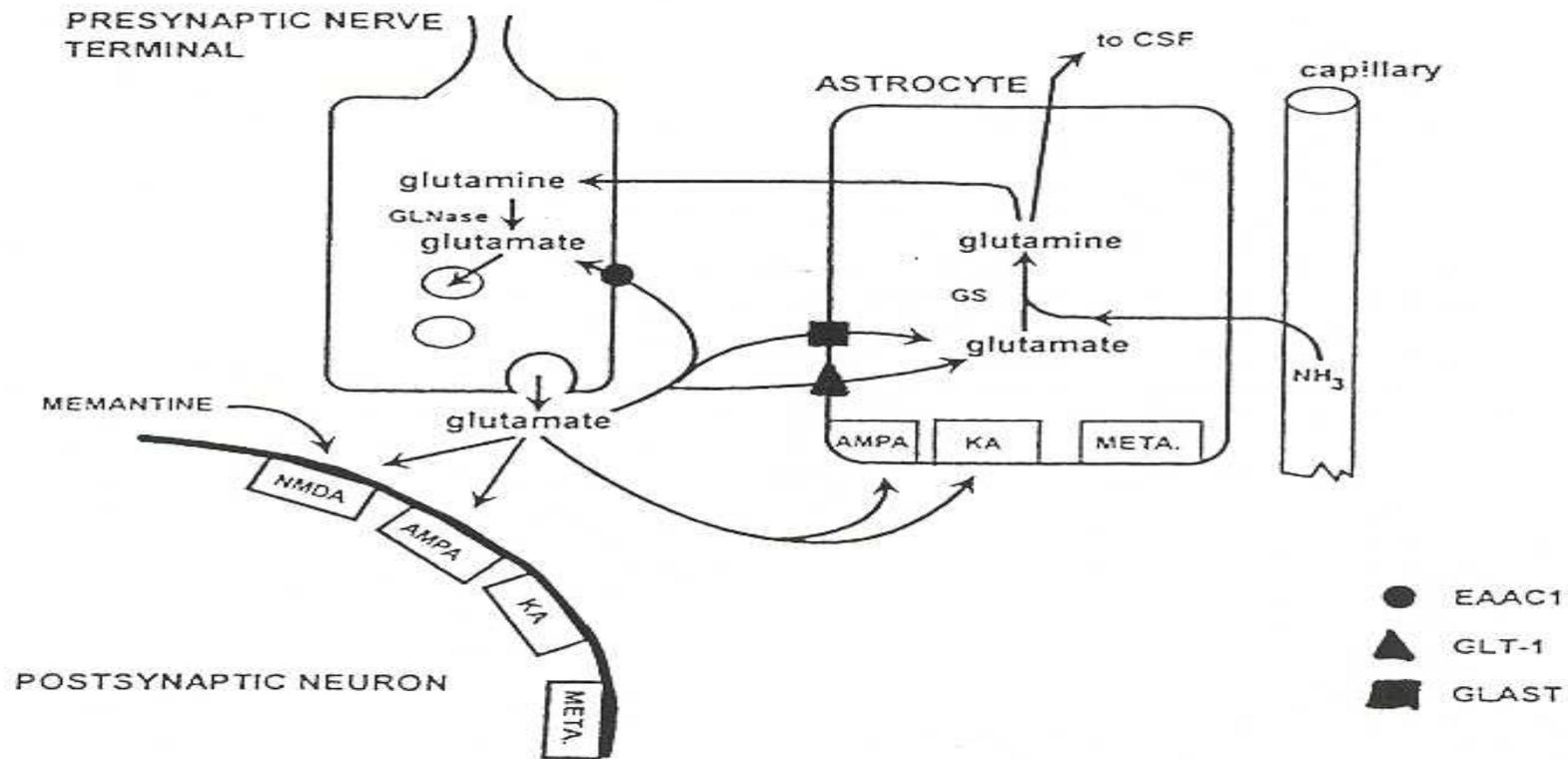


FIG. 1. Regulation at the glutamate synapse (neuron-astrocytic trafficking). Indicated in the Figure are key steps in the synthesis and release of glutamate from the presynaptic nerve terminal and the activation of glutamate receptors on neuronal and astrocytic membranes which include ligand-gated ion channels (NMDA, AMPA, KA) and metabotropic receptors. Removal of glutamate from the extracellular space is mediated by high affinity transporters on both astrocytic (GLT-1, GLAST) and neuronal (EAAC1) membranes. Ammonia ( $NH_3$ ) removal by brain relies on glutamine synthesis in brain and the enzyme responsible, glutamine synthetase has a uniquely astrocytic localization. Evidence for glutamatergic synaptic dysregulation in brain in acute liver failure includes the findings of increased extracellular glutamate, reduced expression of the astrocytic transporter GLT-1, and a loss of binding sites for ligands for AMPA and KA receptors. Administration of the NMDA receptor antagonist memantine to rats with acute liver failure significantly attenuates HE but has no effect on brain edema in these animals.

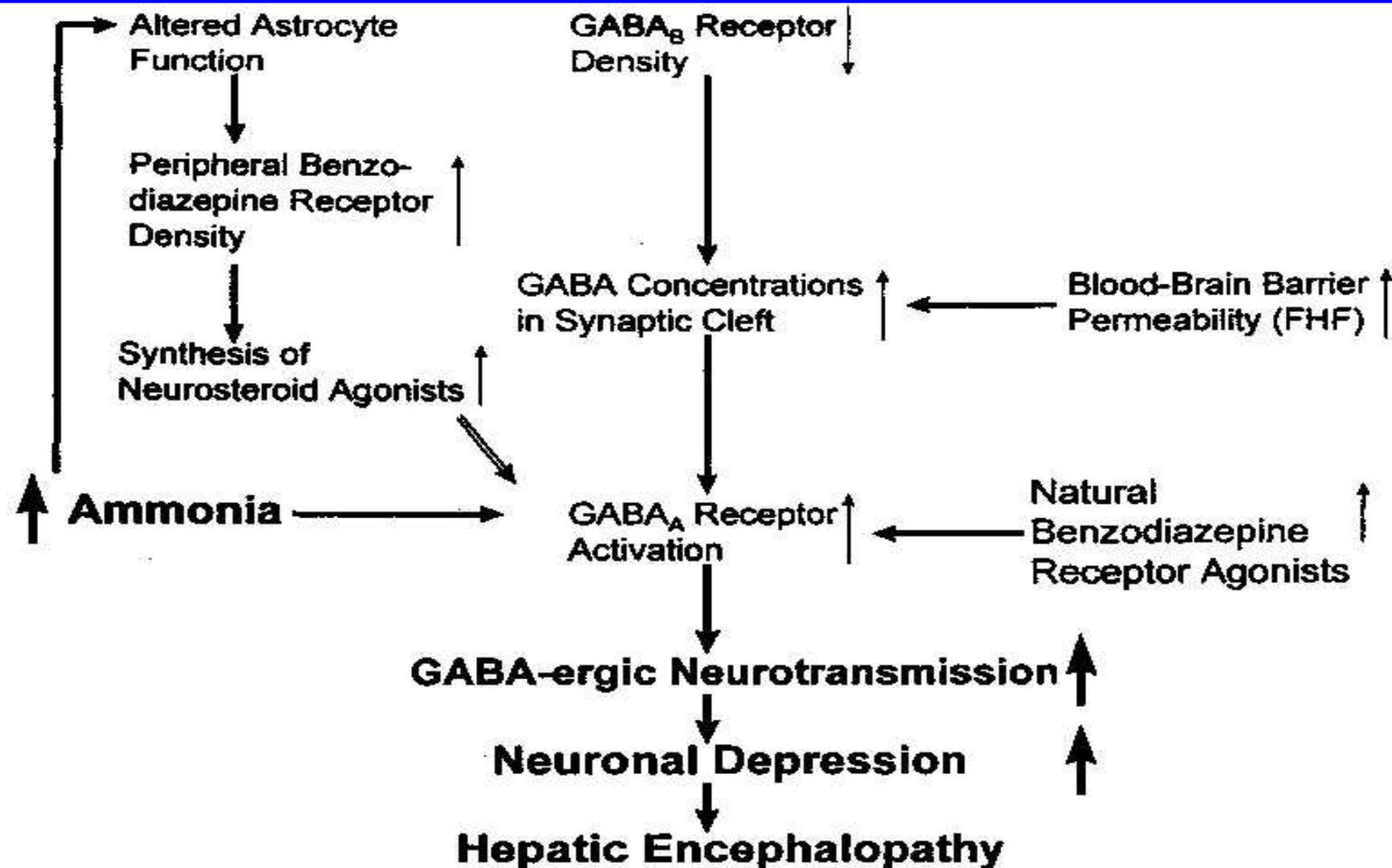
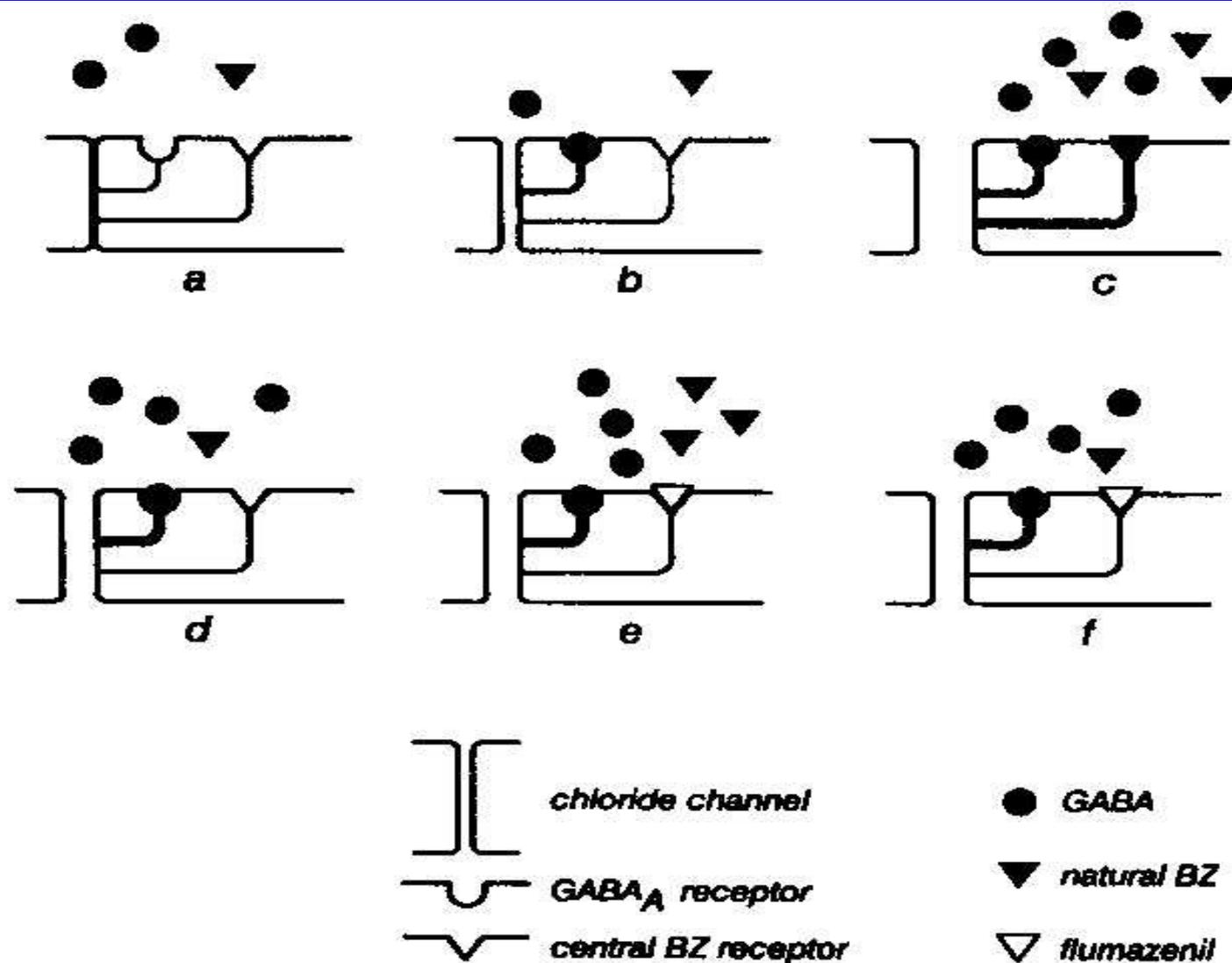
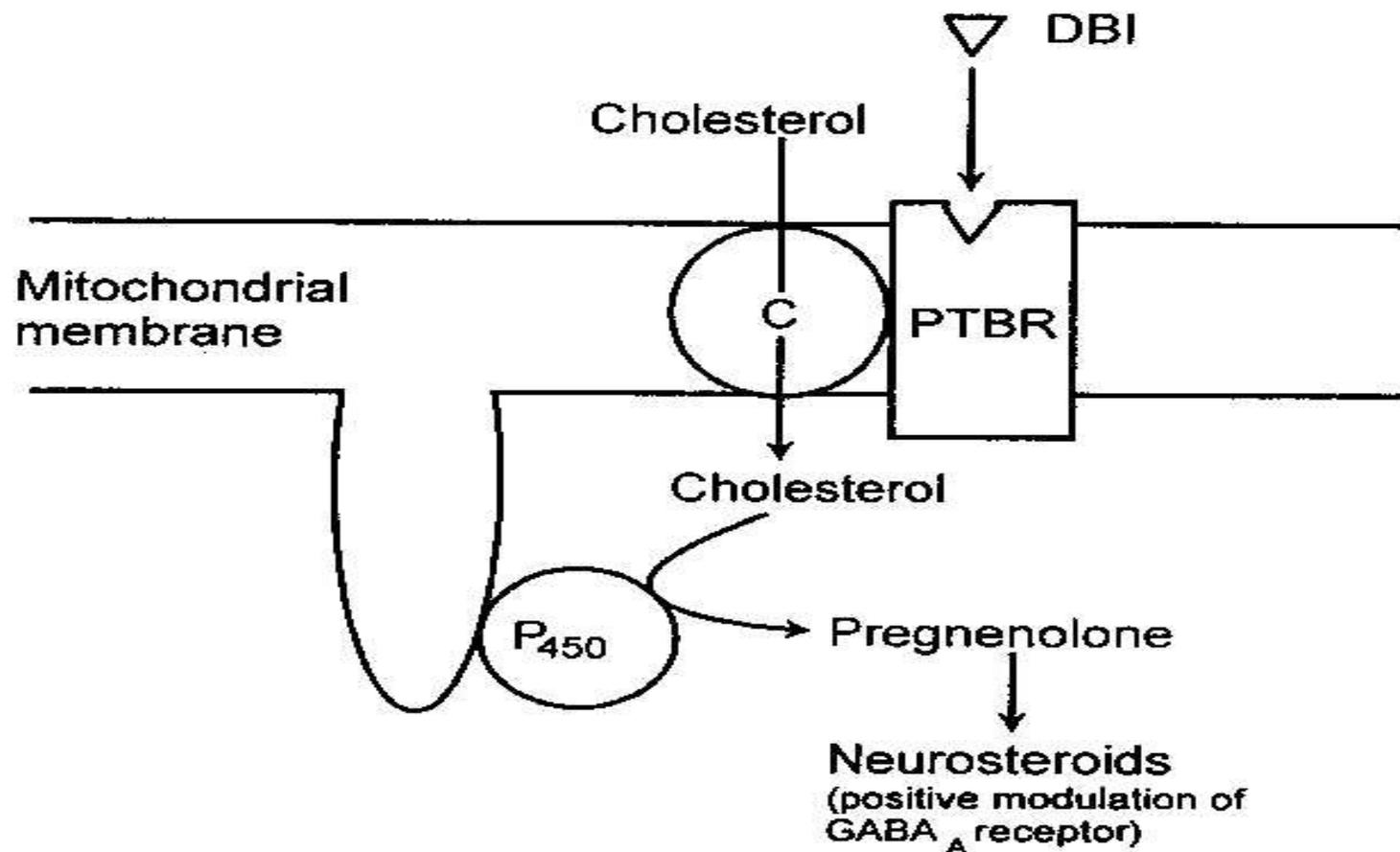


FIG. 1. Postulated interrelationships between elevated brain concentrations of ammonia and increased GABA-ergic neurotransmission in the pathogenesis of HE. The mechanisms depicted, alone or in combination, can account for a substantial increase in GABA-ergic neurotransmission, which is a major factor contributing to the manifestations of HE.



**FIG. 2. Diagrammatic representations of the GABA<sub>A</sub>/BZ receptor complex showing hypothetical relationships of GABA, natural BZs and flumazenil to HE. a) The inactivated complex: the chloride channel is**



**FIG. 4. Possible role of the “peripheral-type” benzodiazepine receptor (PTBR) and its endogenous ligand Diazepam Binding Inhibitor (DBI) in cholesterol transport and the production of neurosteroids, which may modulate the GABA<sub>A</sub> receptor and thus contribute to the pathogenesis of HE.**

# Fisiopatologia do Edema Cerebral

---

## ◆ Hipótese da Glutamina

- Amônia é transformada nos astrocitos cerebrais em Glutamina, que por sua vez é usada na síntese de glutamato
- Efeito osmótico da Glutamina
- EH como resultado da desregulação do ciclo Glutamina/ Glutamato
- Uso de inibidores da Glutamina/ Glutamato ?

## ◆ Ácidos gordos de cadeia curta & mercaptano

## ◆ Hipótese da vasodilatação cerebral, aumento FSC

Blei: J. Hepatology 1999; 31:771

# **FHF: Objectivos do Tratamento**

---

- ◆ **Fazer uma avaliação completa - diagnóstico & tratamento específico (se disponível)**
- ◆ **Prolongar a vida, permitir tempo para a recuperação do fígado nativo (regeneração) ou para procura de dador de órgão & transplante hepático**
- ◆ **Intervir com medidas de suporte para prevenir & melhorar complicações da FHF, e tratar eventos catastróficos**

# FHF: História e Tratamento

---

- ◆ **História** – factores de risco para hepatite, HIV; história de anestesia ou ingestão fármacos, depressão/comportamento suicida, início de galactose ou frutose, sintomas neuropsiquiátricos
- ◆ **Antecedentes pessoais** – doença hepática crónica
- ◆ **História Familiar**- doença hepática, doença neurológica, enfisema, hepatite, mortes na infância
- ◆ **Exame físico** - doença hepática crónica, complicações
- ◆ **Avaliação**
  - equipa multidisciplinar, referência precoce a centro de transplante
  - avaliação diagnóstica alargada, excepto se etiologia óbvia

# FHF: Etiologia e tratamento

---

- ◆ **Tratamento específico** – dirigido à causa
  - Herpes e CMV - aciclovir /ganciclovir
  - Tirosinémia - NTBC (nitrotrifluorometilbenzoil ciclohexanediona)
  - N-acetilcisteína - paracetamol
  - Hemocromatose neonatal- cocktail antioxidante e quelante de ferro (Selênio, Vit. E, n-acetilcisteína, PGE1 e desferroxamina)
- ◆ Prevenir lesões tóxicas adicionais: paracetamol, fructosémia, galactosémia
- ◆ Decisão precoce para transplante: Doença de Wilson

# FHF: Orientação e Tratamento

---

## ◆ Avaliação Laboratorial - Testes para

- causa da FHF
- estado funcional do fígado e outros órgãos
- Biopsia hepática – agulha percutânea, cirúrgica aberta, biopsia hepática transjugular percutânea
- SNC - EEG, PEV, PES, TAC, RMN & RMN com espectroscopia

## ◆ Monitorização: de complicações

## ◆ Imagiologia: Radiografia Tórax, Ecografia abdominal com Doppler, ECHO (se apropriado) TAC cerebral

# FHF: Tratamento de suporte

---

- ◆ Manter glicemia (evitar hipoglicemia - G10%/G30% EV)
- ◆ Manter eletrólitos (restrição de Na, Hipofosfatemia – KPi em perfusão, tratar hipokaliemia e hipocalcemia)
- ◆ Manter euvolemia com monitorização da PVC – Diurese com albumina/derivados de sangue, restrição de fluidos
- ◆ Manter equilíbrio ácido-base
- ◆ Manter homeostase da coagulação
- ◆ Suporte respiratório & hemodinâmico para conseguir tempo para regeneração hepática ou ponte até transplante hepático
- ◆ Prevenir complicações i.e. hemorragia, edema cerebral, PIC elevada

# FHF: Orientação e Tratamento

---

## ◆ **Nutrição:**

- **Pausa alimentar (estadio inicial)**
- **Dieta pobre em Na<sup>+</sup> e proteínas (estável - EH estadio 1 ou 2)**
- **NPT - usar concentração máxima de glicose tolerada**
- **Aminoácidos (trofamina) 0,5 to 1,0 g/kg/dia**
- **Lípidos (solução 20%) 0,5 - 3 g/kg/dia,  
(triglicerídeos < 250 mg/dl )**
- **Protecção GI - antagonista receptores H2 - manter pH  
gástrico > 4,0**

# FHF: abordagem da Coagulopatia

---

- ◆ **Vitamina K – 0,2 mg/kg/dia (max. 10 mg) ev 3 dias, depois dias alternados**
- ◆ **Manter TP entre 20 – 25’’ (se não existir hemorragia activa)**
- ◆ **Manter TP < 20’’ (se hemorragia activa)**
- ◆ **Manter Plaquetas > 50.000 / ul**
- ◆ **Manter Hematócrito > 30%**
- ◆ **Transfusão de plasma se hemorragia activa**
- ◆ **Plasmaferese deve ser considerada se coagulopatia grave e/ou hemorragia**

# FHF: abordagem da Encefalopatia

---

- ◆ Lactulose 0,5 ml/kg/dose (max. 30 ml/dose) PO/SNG 4id para 3-4 dejetões líquidas (contra-indicada no íleus intestinal )
- ◆ Neomicina (vancomicina ou metronidazol) não indicados - não eficazes, absorção GI significativa com toxicidade
- ◆ Sedação e Analgesia:
  - Evitar fármacos que possam exacerbar EH
  - Fármacos em doses baixas e de forma intermitente
    - benzodiazepinas - midazolam
    - opiáceos - fentanil, remifentanil
  - Administração contínua em perfusão contra-indicada

# FHF: Hipertensão Intracraniana

---

- ◆ **Monitorização da PIC : controversa**
  - sinais e sintomas de PIC elevada
  - EH estadio 4, EH estadio 3 rapidamente progressivo
  - edema cerebral na TAC (plasmaferese antes da colocação do catéter)
- ◆ **Tratamento da HIC - PIC < 20 mmHg & PPC > 50 mmHg**
- ◆ **Cuidado com utilização de terapêutica hiperosmolar**
- ◆ **Coma Barbitúrico pode ser usado se necessário**
- ◆ **Monitorização EEG**
- ◆ **HCVV, plasmaferese**

# FHF: Plasmaferese

---

## ◆ Troca de duas volémias

(1 -2 /dia)

- EH estadio 3 ou 4
- hemorragia activa
- coagulopatia grave
- PIC elevada
- antes de procedimentos
- antes de transplante com dador ABO incompatível

## ◆ Efeito

- reduz NH<sub>3</sub>
- corrige TP
- controla volume intravascular
- edema cerebral ou EH?  
(inconsistente)

# **FHF: “ponte” para transplante**

---

- ◆ **Hemofiltração contínua veno-venosa (HCVV)**
- ◆ **Sistemas de suporte hepático bio-artificiais**
- ◆ **Transplante de hepatócitos**
- ◆ **Estas técnicas mantêm-se experimentais**

# **FHF: sistemas de suporte hepático extracorporeal**

---

## **Sistemas Não Biológicos:**

- HCVV, hemocarboperfusão, plasmaferese

## **Sistemas Biológicos:**

- circuitos extracorporais utilizando um cartucho de fibras ocas preenchido com hepatócitos biologicamente activos :
  - células de hepatoma humano (ELAD)
  - hepatócitos de porco (BAL)
- sistemas de perfusão hepática total:
  - fígado humano
  - fígado de porco - nativo ou transgênico

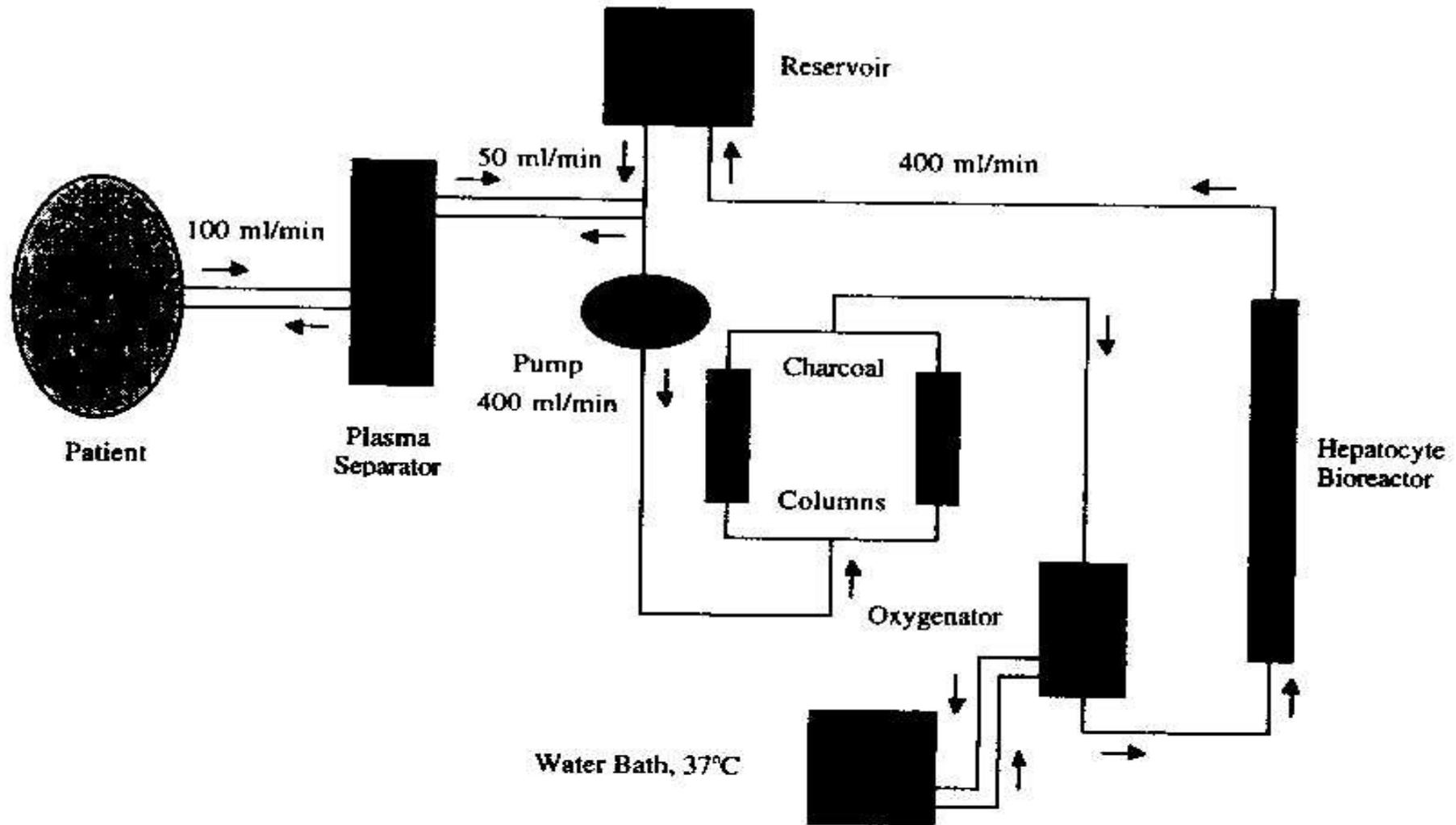


FIGURE 1. Schematic representation of the Bioartificial Liver (BAL) support system.

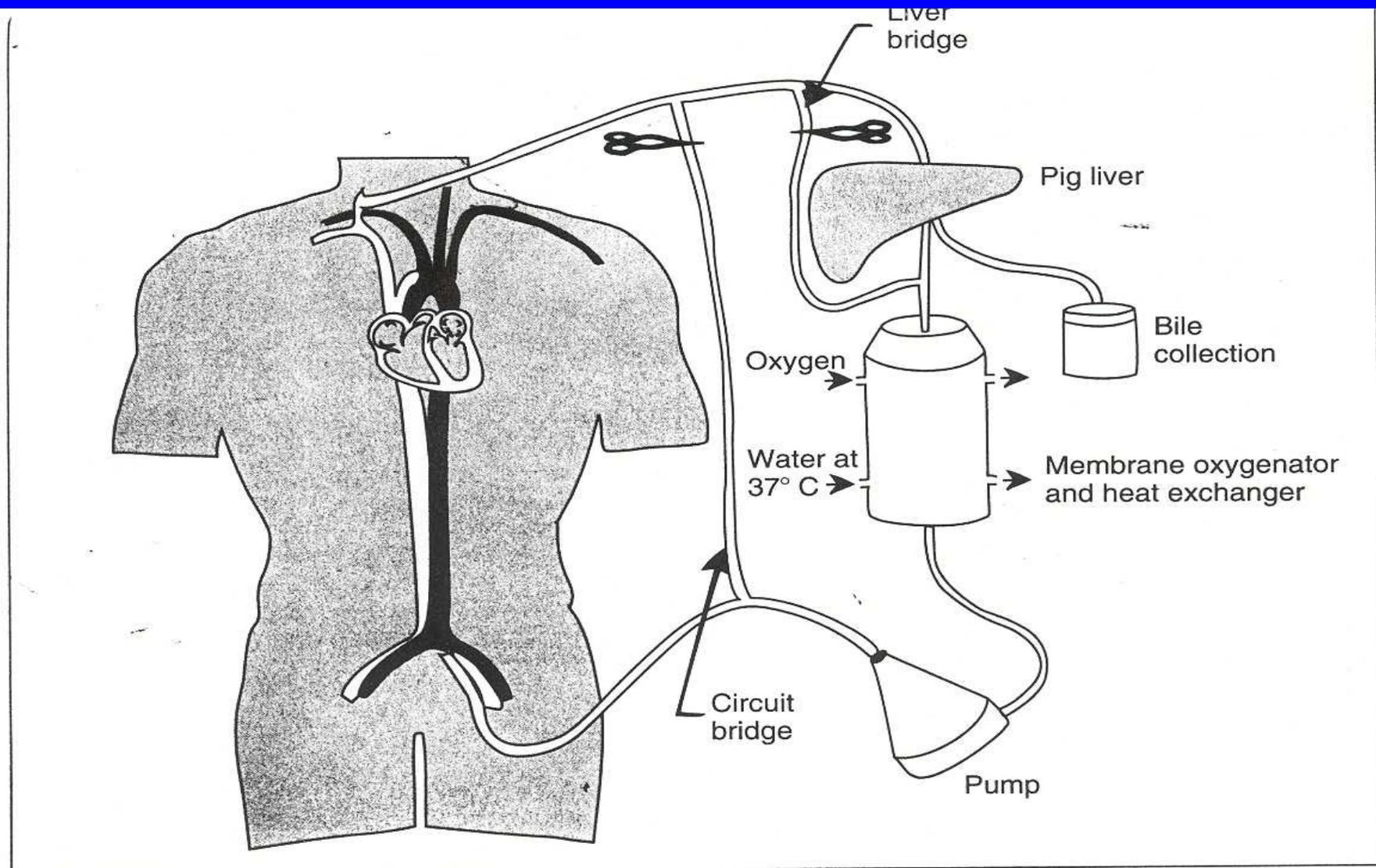
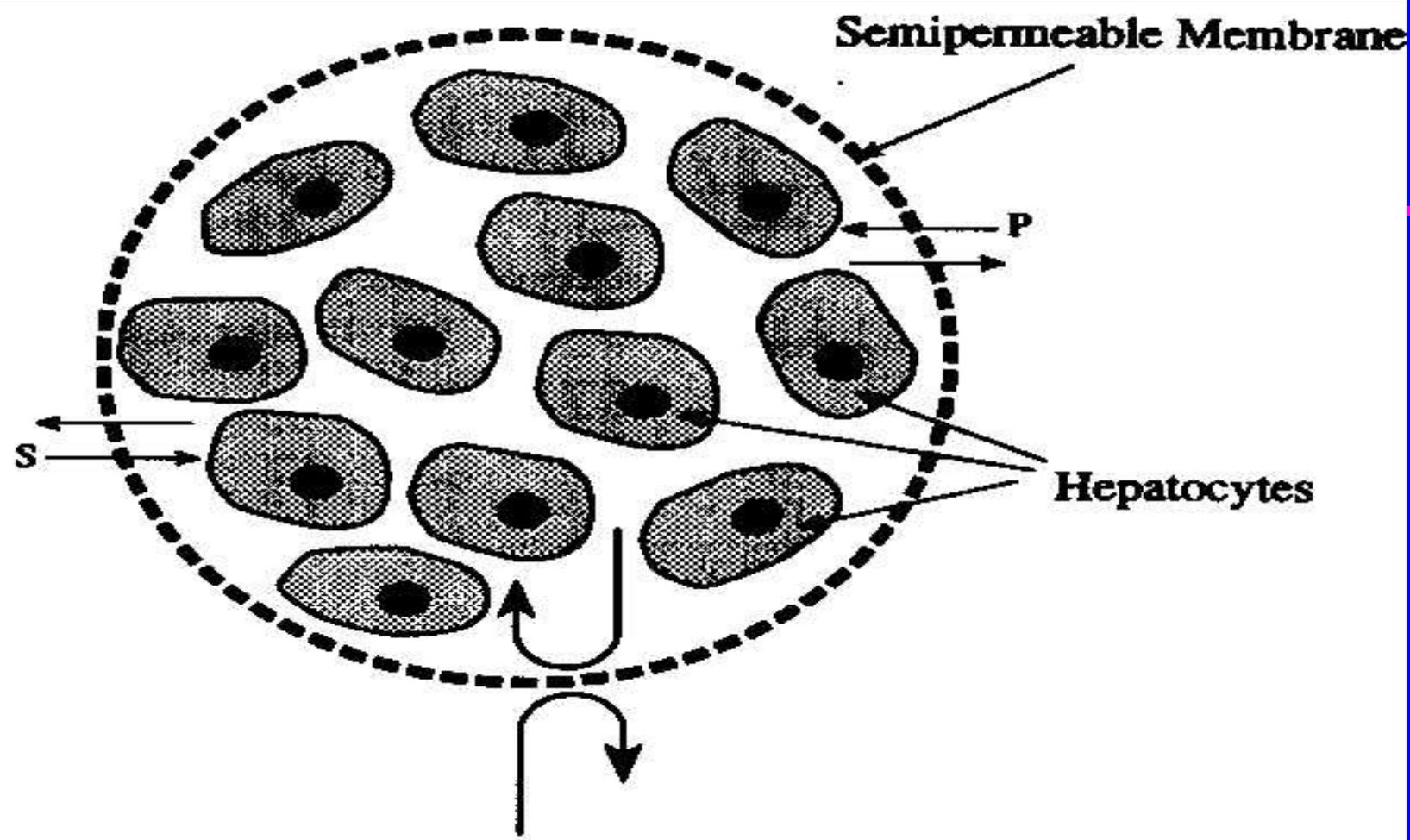
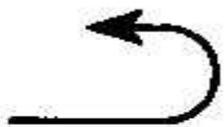


Figure 1. The Venovenous Circuit for ex Vivo Pig-Liver Perfusion.

Blood was drawn from the body through the catheter in the left femoral vein into the venovenous circuit and returned through the catheter in the right internal jugular vein. Bile was collected by placing a catheter in the common bile duct. A pump circulated blood outside the body through ¼-in. (6.4-mm) tubing, and a membrane oxygenator–heat exchanger warmed the blood to 37°C. Important features of the circuit were the liver and circuit bridges, which allowed blood to circulate several times through the pig liver without returning to the patient's body. Alternatively, the patient's blood could circulate through the membrane oxygenator–heat exchanger but not through the pig liver. In the diagram, the bridges are clamped, reflecting the configuration of the system during perfusion of the pig liver.




**IMPERMEABLE SUBSTANCES**  
 eg. Hepatocytes, Lymphocytes, Antibodies, Bacteria, etc.


**PERMEABLE SUBSTRATES (S), PRODUCTS (P)**  
 eg. Ammonia, Phenols, Mercaptans, Fatty Acids, Bile Salts, Albumin, Clotting Factors, etc.

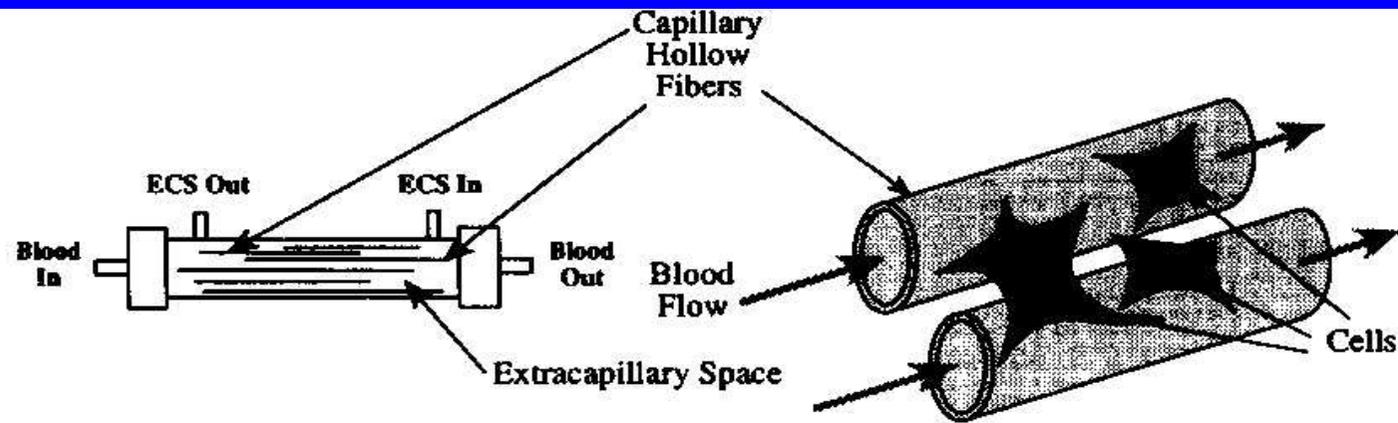


Fig. 1. Schematic of capillary hollow fiber hepatocyte bioreactor with cultured hepatoma cells (left). Hepatoma cells are cultivated on the exterior surfaces of semipermeable capillary hollow fiber membranes which are bundled together within an enclosing plastic shell (right). Ports accessing the extracellular space (ECS) are used to seed the device with hepatoma cells. Required nutrient medium is circulated within the capillaries. After the hepatocytes have attached and formed a mass of liver tissue, the capillary membranes are perfused with the host animal's blood. (Modified from Sussman et al., *Hepatology* 1992).

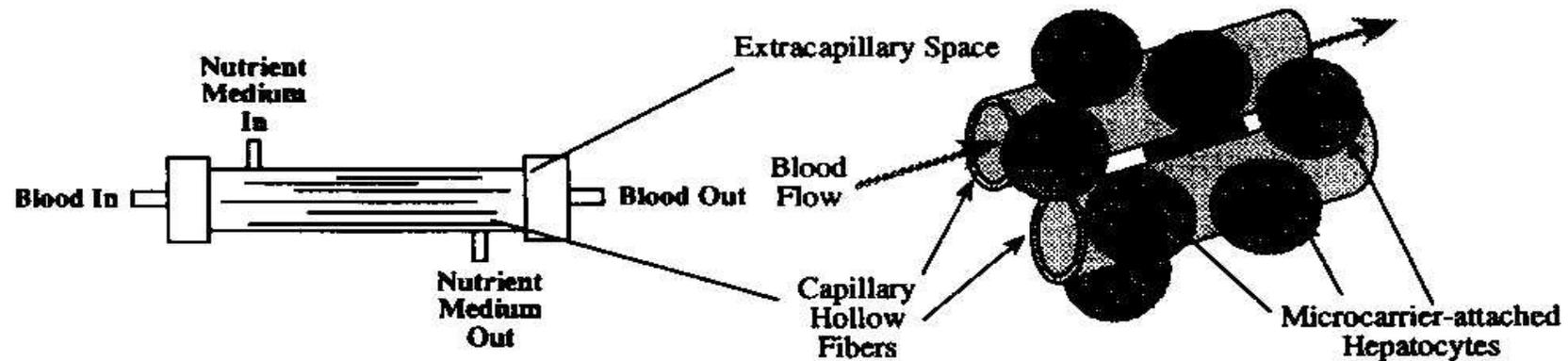


Fig. 2. Schematic illustrations of hepatocyte bioreactor with microcarrier-attached hepatocytes. The extracapillary space is filled with primary cultures of microcarrier-attached hepatocytes. The capillary membranes are then perfused with the host animal's blood.

# Sistemas de suporte hepático bio-artificiais

---

- ◆ **Perfusão hepática extracorporeal através de circuito heparinizado e oxigenado**
- ◆ **Estado neurológico & função hepática melhoram em poucas horas**
- ◆ **Diminuição da PIC, diminuição das necessidades de suporte vasopressor, melhoria do débito urinário**

Goss, Arch Surg 1998; 133:839

**TABLE 1.** Patient Demographics, Etiologies, Encephalopathy Stage and Treatment Outcomes of Group I Fulminant Hepatic Failure (FHF) Patients and Group II Primary Non-Function (PNF) Patients

PT	Age	Sex	Etiology	Encephalopathy	BAL TX #	Bridge Time (Hr)	Outcome
<i>Group I: FHF Patients</i>							
1.	35	F	HCV	II	1	32	OLT, Recovered
2.	10	M	Indeterminate	IV	1	34.5	OLT, Recovered
3.	18	F	Acetaminophen	IV	3	58	OLT × 2, Recovered
4.	34	M	Indeterminate	III/IV	1	20	OLT, Recovered
5.	24	M	Indeterminate	IV	2	58	OLT, Recovered
6.	50	F	Acetaminophen	IV	2	30	OLT, Recovered
7.	49	M	HBV	IV	2	31	OLT × 2, Recovered
8.	31	F	Indeterminate	IV	1	33.5	OLT, Recovered
9.	52	F	Indeterminate	IV	3	60	OLT, Recovered
10.	34	F	Ischemic Liver	IV	1	19	OLT, Recovered
11.	51	M	Indeterminate	IV	2	42	OLT × 2, Recovered
12.	47	F	Acetaminophen	III/IV	2	No OLT	Recovered
13.	18	F	Acetaminophen	IV	2	20	OLT × 2, Recovered
14.	56	F	HBV	IV	3	71	OLT, Recovered
15.	26	F	Indeterminate	III/IV	1	31	OLT × 2, Recovered
<i>Group II: PNF Patients</i>							
1.	58	M	Indeterminate	IV	1	36	OLT, Recovered
2.	61	F	HAV, HBV	IV	3	21	OLT, Recovered
3.	26	F	Autoimmune	IV	1	8 Days	OLT, Recovered

**TABLE 4. Effect of Bioartificial Liver (BAL) Treatment on Intracranial Pressure (ICP), Cerebral Perfusion Pressure (CPP), Glasgow Coma Score (GCS) and Comprehensive Level of Consciousness Score (CLOCS)**

	Pre-BAL	Post-BAL	<i>p</i>
<i>Group I: FHF Patients</i>			
ICP (mmHg)	17.2 ± 2.0	9.8 ± 1.3	0.0008
CPP (mmHg)	65.9 ± 3.3	74.3 ± 2.5	0.01
GCS	7.1 ± 0.5	7.3 ± 0.5	0.5
CLOCS	24.4 ± 1.7	31.0 ± 1.4	0.00001
<i>Group II: PNF Patients</i>			
GCS	5.0 ± 1.1	7.0 ± 1.4	0.2
CLOCS	29.7 ± 7.4	31.7 ± 7.9	0.5
<i>Group III: "Acute-on-Chronic" Patients</i>			
ICP (mmHg)	11.7 ± 0.8	12.5 ± 1.8	0.6
CPP (mmHg)	80.2 ± 5.2	90.5 ± 9.3	0.2
GCS	7.3 ± 0.5	7.6 ± 0.5	0.4
CLOCS	27.7 ± 2.1	32.0 ± 1.3	0.02

# Transplante de hepatócitos: experimental

---

- ◆ Fornece suporte metabólico temporário
- ◆ Transplantados para o fígado ou baço nativos, actuam como fígado ectópico
- ◆ Mantém vida até surgir dador disponível
- ◆ Células hepáticas congeladas a  $-90^{\circ}\text{C}$ , armazenadas em azoto líquido
- ◆ Via percutânea transhepática ou através da artéria femoral para acesso à artéria esplénica

# Transplante de Hepatócitos: Princípios

---

- ◆ Hepatócitos são isolados de enxertos hepáticos de cadáver
- ◆ Hepatócitos são infundidos pela veia porta – “semeados” no fígado nativo
- ◆ Necessária imunossupressão standard
- ◆ Hepatócitos proliferam e adquirem funções diferenciadas
- ◆ Fornece função hepática temporária em modelos de falência hepática
- ◆ Corrige defeitos metabólicos

# Transplante de Hepatócitos: vantagens

---

- ◆ Actua como ponte até recuperação fígado nativo
- ◆ Se ocorrer recuperação, a imunossupressão pode ser suspensa permitindo-se a atrofia do enxerto e evitando imunossupressão prolongada
- ◆ Custos reduzidos
- ◆ Aumenta o pool do dadores para outros receptores
- ◆ Nas doenças metabólicas – pode fornecer as enzimas necessárias para corrigir a deficiência e permitir ao doente continuar a usar o fígado nativo
- ◆ Hepatócitos podem ser geneticamente manipulados
- ◆ Se necessárias são possíveis múltiplas infusões

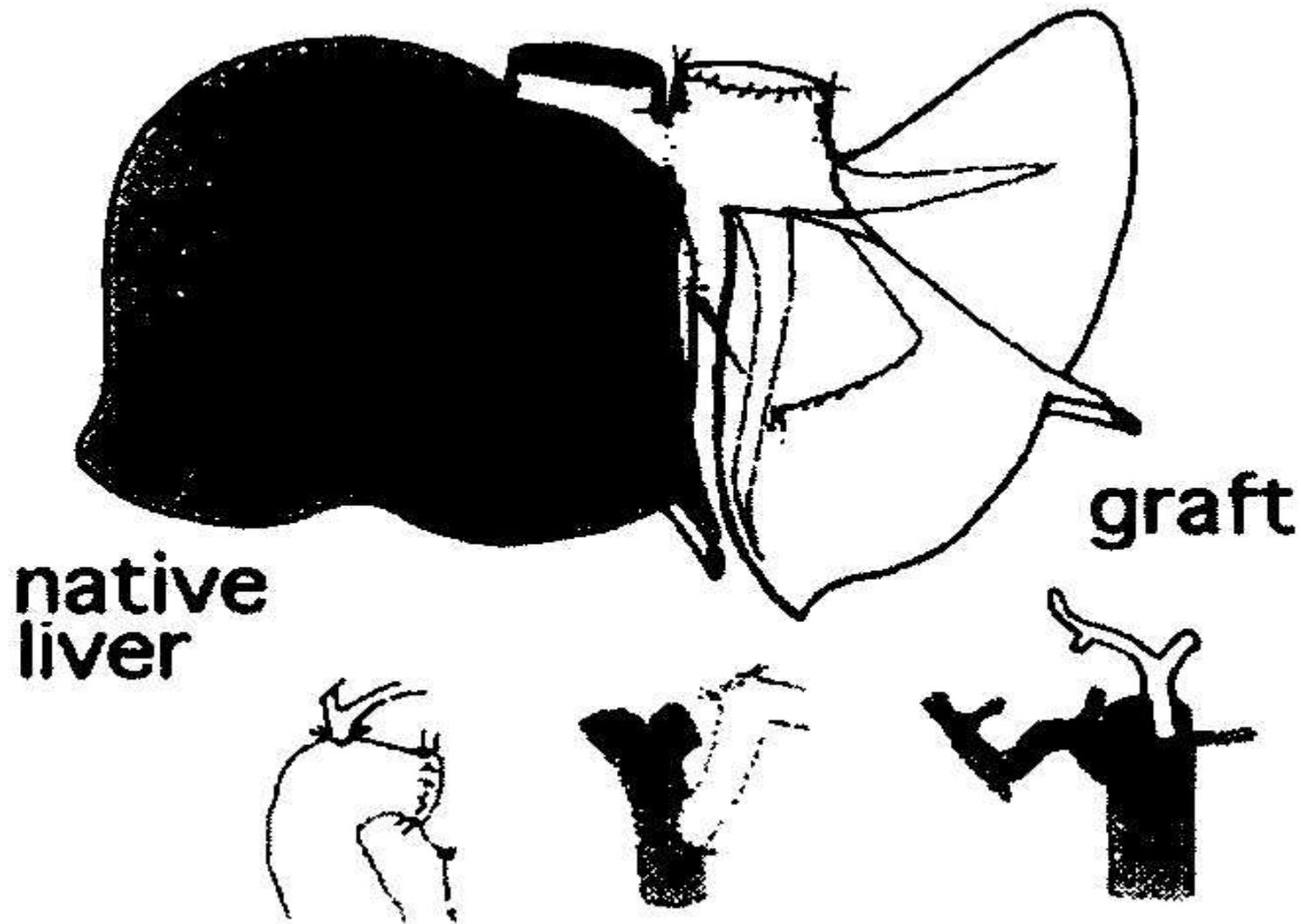
# **FHF: Transplante Hepático auxiliar (AOLT)**

---

## **◆ Vantagens Potenciais :**

- AOLT actua como ponte até à recuperação do fígado nativo**
- Se ocorrer recuperação, a imunossupressão pode ser suspensa e o enxerto removido ou deixado atrofiar evitando imunossupressão prolongada**
- Nas doenças metabólicas – pode fornecer as enzimas necessárias para corrigir a deficiência e permitir manter ao doente continuar a usar o fígado nativo**

# Transplantação Hepática : Auxiliar



# Falência Hepática Fulminante na Criança: Factores Preditivos e Resultados

---

- ◆ Sobrevida global para doentes com FHF e EH estadio 3 ou 4 subiu de 20% para 50% nas últimas 2 décadas. (sem transplante)
- ◆ O **melhor factor independente preditivo** de prognóstico é a **etiologia** da FHF.

	<u>Sobrevida</u>
paracetamol	40 - 64%
hepatite não-ABC	< 20%
doença de Wilson	< 5%

- ◆ Sem transplante hepático - sobrevida ~30%

# FHF: Factores Preditivos & Prognóstico

## Critérios do King's College Hospital para TH na FHF

---

### ◆ Paracetamol

- pH < 7,30 ( independente do grau de EH ) **ou**
- TP > 100'' e Creat sérica > 300 µmol/L (EH 3 ou 4)

### ◆ Não - paracetamol

- TP > 100 seg (independente do grau de EH ) **ou**
- Qualquer 3 dos seguintes (independente do grau de EH )
  - Idade < 10 anos.
  - Etiologia - hepatite não AB, reacções idiossincráticas a fármacos
  - > 7 dias desde a icterícia até à EH
  - TP > 50 seg
  - Bilirrubina sérica > 300 µmol/L

# FHF: Factores Preditivos & Resultados

---

## ◆ Factores predictivos de mau prognóstico:

### Vários estudos combinados

- etiologia
- estadio do coma 3 ou 4 (EH)
- coagulopatia grave (TP > 100 seg, INR > 4)
- níveis de factor V ou factor VII < 15%
- edema cerebral e aumento da PIC
- hemorragia GI
- FMO

# **FHF: Indicações para Transplante**

---

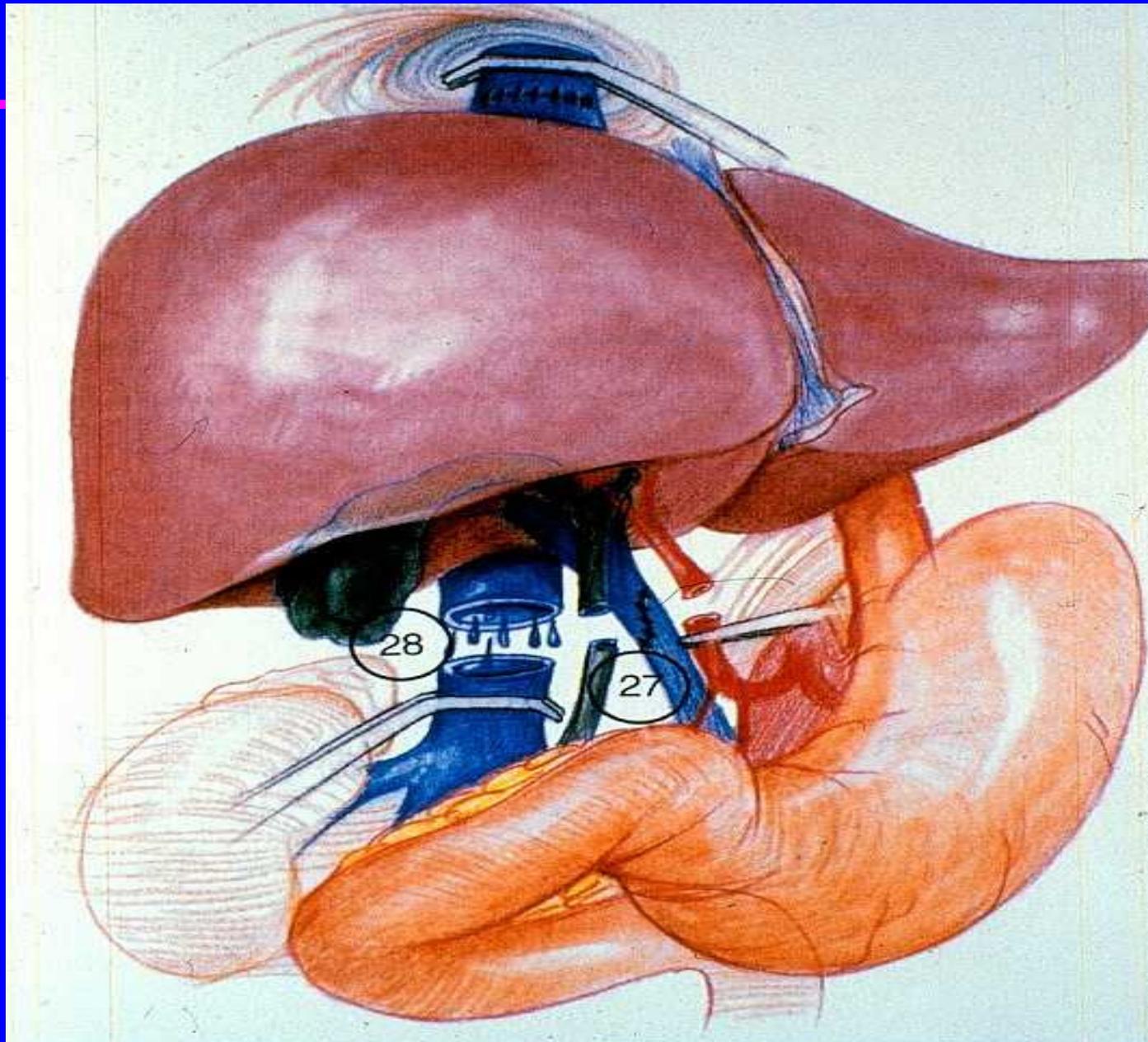
- ◆ **Encefalopatia grau 3 a 4**
- ◆ **Bilirrubina a subir ( $> 20\text{mg}/100\text{ml}$ )**
- ◆ **Transaminases a descer**
- ◆ **Coagulopatia com TP  $> 100$  segundos e Factores II, V, VII inferiores a  $< 20\%$  dos valores normais**
- ◆ **Descompensação renal aguda**

# FHF: Transplantação Hepática - Classificação do Status da UNOS, em pediatria

---

- ◆ Status 1 - falência hepática aguda ou crônica (DHC), expectativa de vida < 7 dias sem TH e com 1 dos seguintes:
  - FHF
  - Em ventilação mecânica
  - Hemorragia digestiva alta
  - EH estadio 3 ou 4
  - Ascite refractária
  - Sepsis biliar
  - Trombose da artéria hepática ou disfunção primária do enxerto
  - Síndrome hepatorenal

# Transplante de Fígado inteiro



# Transplante Hepático reduzido : Anatomia

BROELSCH AND OTHERS

Ann. Surg. • October 1991

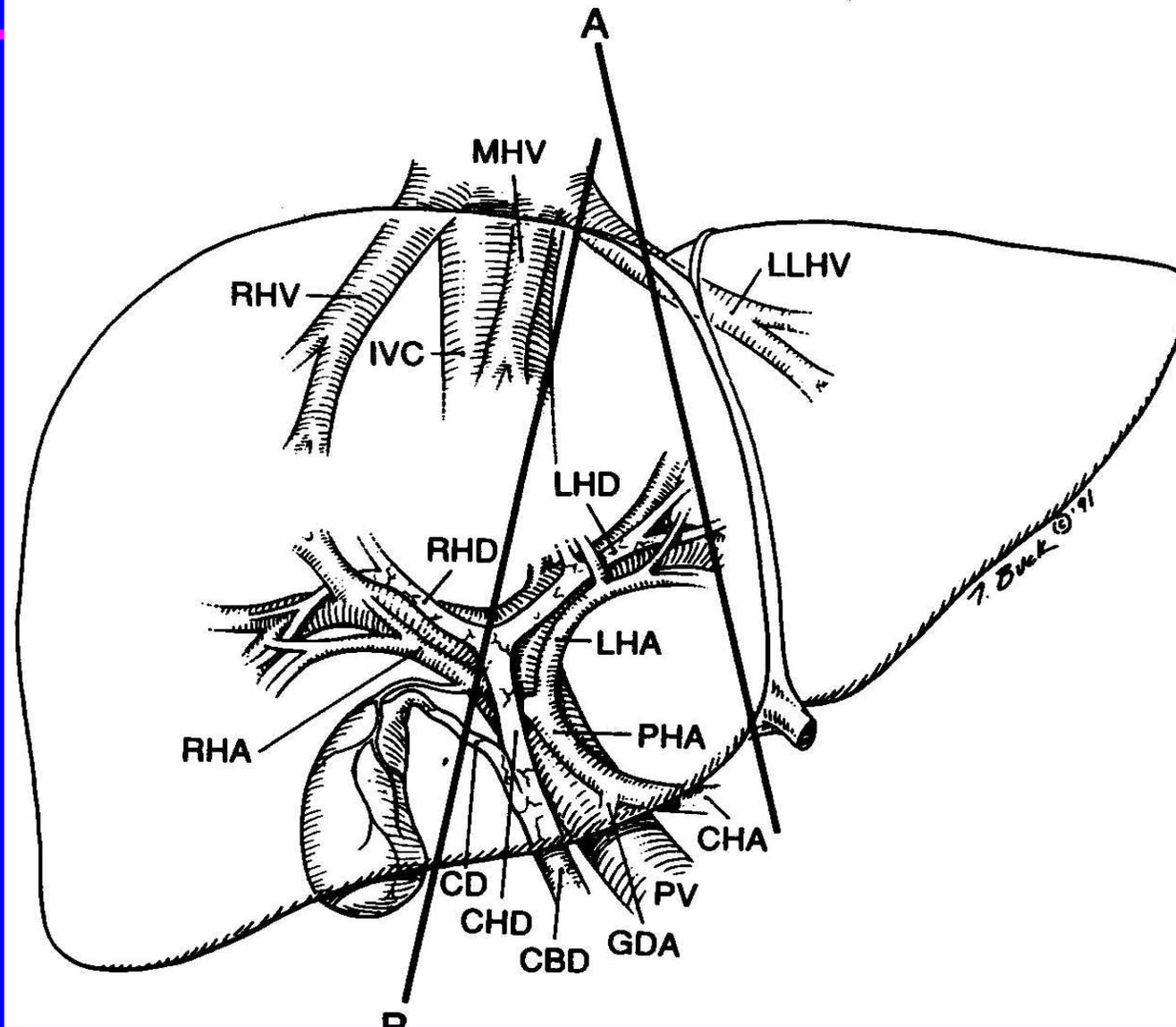
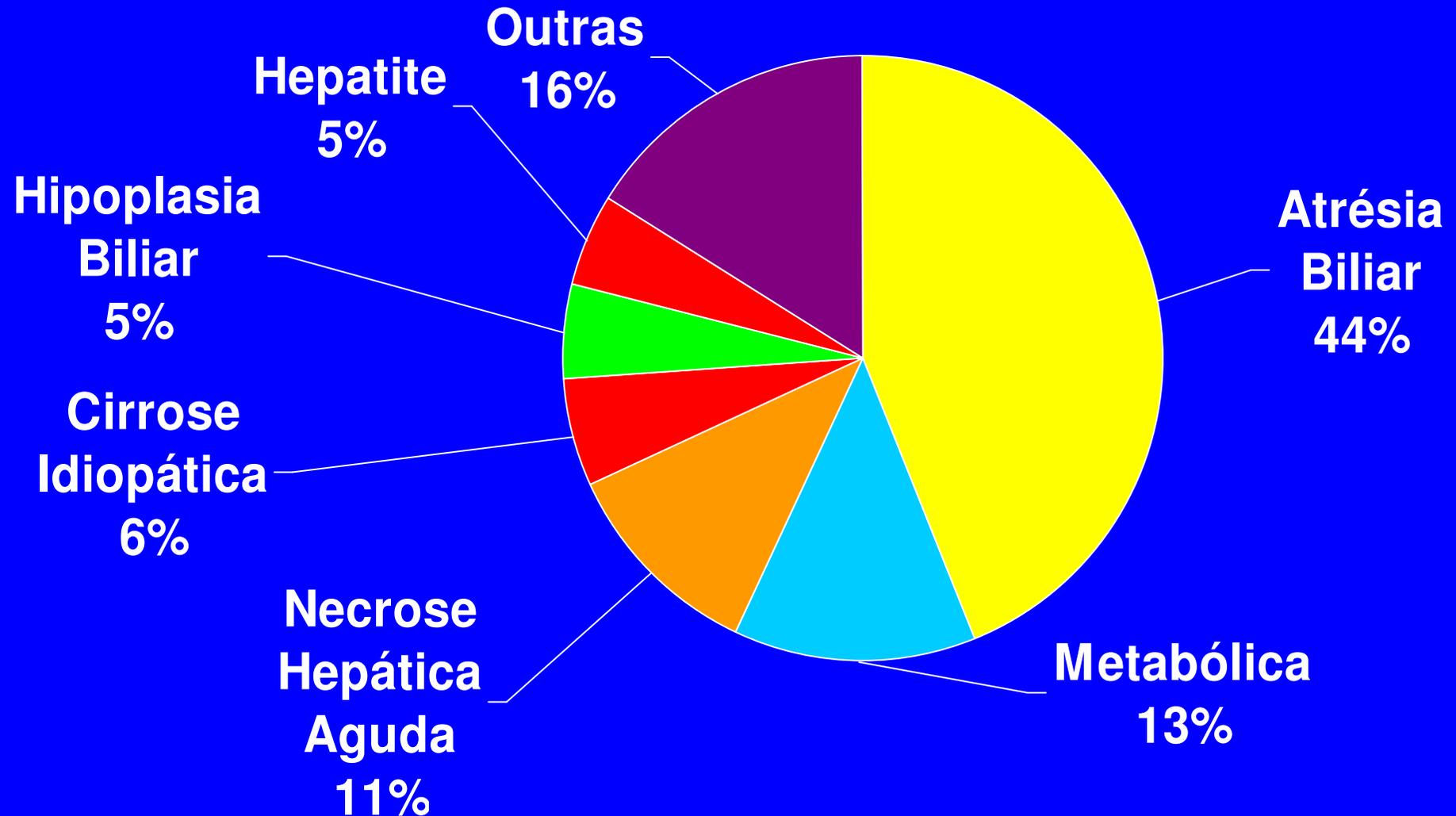


FIG. 1. Overall depiction of the donor operation. The relationships between the portal and hepatic venous elements are illustrated. Planes of parenchymal transection are presented for the creation of a segment 2 and 3 graft (A), and a full left lobe graft (B). LLHV, left hepatic vein, MHV, middle hepatic vein, IVC, inferior vena cava, RHV, right hepatic vein, RHA, right hepatic artery, RHD, right hepatic duct, LHD, left hepatic duct, LHA, left hepatic artery, PHA, proper hepatic artery, CD, cystic duct, CHD, common hepatic duct, CBD, common bile duct, GDA, gastroduodenal artery, CHA, common hepatic artery, PV, portal vein.

# Indicações para Transplante (todos os doentes)



# Causas frequentes de transplante hepático

---

- ◆ **Hepatite Neonatal <4 meses**
- ◆ **Atrésia Biliar < 3 anos**
- ◆ **Intoxicação por paracetamol em adolescentes**
- ◆ **Doenças Metabólicas, Necrose hepática aguda, cirrose idiopática, hipoplasia biliar, hepatite autoimune, tumores, fibrose quística**

## Status 1- FHF vs. Doença Hepática Crônica: Diagnósticos

<b>FHA</b> <b>N=21</b>		<b>DHC-A</b> <b>N=22</b>	
<b>Hepatite Viral</b>	<b>7</b>	<b>Atrésia Biliar</b>	<b>14</b>
<b>Toxinas</b>	<b>2</b>	<b>H. Crônica</b>	<b>3</b>
		<b>Autoimune</b>	
<b>D. Metabólica</b>	<b>2</b>	<b>Hepatite Neonatal</b>	<b>2</b>
<b>Rejeição Aguda</b>	<b>1</b>	<b>Fibrose Quística</b>	<b>1</b>
<b>Desconhecida</b>	<b>9</b>	<b>Outras</b>	<b>2</b>

# Status 1 - FHF vs. Doença hepática Crônica: Pós-transplante hepático

