

CME

Hướng dẫn điều trị suy gan cấp

Alexandra Shingina, MD, MSc¹, Nizar Mukhtar, MD², Jamilé Wakim-Fleming, MD, FACP³, Saleh Alqahtani, MBChB, MS^{4,5}, Robert J. Wong, MD, MS, FACP⁶, Berkeley N. Limketkai, MD, PhD, FACP⁷, Anne M. Larson, MD⁸ and Lafaine Grant, MD⁹

Suy gan cấp (ALF) là 1 tình trạng hiếm gặp cấp tính, và có thể hồi phục nếu không sẽ dẫn đến suy gan nặng và lâm sàng xấu đi nhanh chóng ở bệnh nhân chưa có bệnh gan trước đó. Vì hiếm nên, các nghiên cứu đã công bố bị giới hạn vì chỉ thực hiện các nghiên cứu thuần tập tiến cứu và hồi cứu thiếu các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng. Hướng dẫn hiện tại đại diện cho cách tiếp cận được đề xuất để chẩn đoán, điều trị và quản lý ALF và đại diện cho Khuyến cáo của hội tiêu hóa Hoa Kỳ. Các chứng cứ khoa học đã được xem xét bằng cách sử dụng các quy trình đánh giá xếp loại khuyến cáo và quá trình đánh giá này nhằm xây dựng các khuyến cáo. Khi không có bằng chứng chắc chắn, các khuyến nghị của chuyên gia sẽ được tóm tắt thành các điểm chính. Xem xét các sự đa dạng của các biểu hiện lâm sàng của ALF, mà từ đó đưa ra hướng điều trị cá thể hóa trên từng bệnh nhân.

KEYWORDS: suy gan cấp; ghép gan; suy gan tối cấp; tổn thương gan cấp; vàng da; rối loạn đông máu; nhiễm độc gan; suy đa tạng; hội chứng não gan

SUPPLEMENTARY MATERIAL accompanies this paper at <http://links.lww.com/AJG/C963>

Am J Gastroenterol 2023;118:1128–1153. <https://doi.org/10.14309/ajg.000000000002340>; published online March 20, 2023

GIỚI THIỆU

Viêm gan cấp (ALF) là mối đe dọa tính mạng ở những bệnh nhân không có bệnh gan từ trước và đặc trưng bởi tổn thương gan bất thường các xN về gan, rối loạn đông máu với INR >1.5 và bệnh não gan (HE). ALF có nhiều nguyên nhân và rất đa dạng về biểu hiện lâm sàng chúng có thể ảnh hưởng đến rất nhiều hệ cơ quan. Các BS lâm sàng buộc phải phát hiện ALF sớm khi bệnh nhân đến khám vì bắt đầu điều trị và cần nhắc cấy ghép có thể cứu mạng bệnh nhân. Hướng dẫn hiện tại đại diện cho bản tóm tắt dữ liệu hiện có về chẩn đoán và quản lý bệnh nhân mắc ALF.

khuyến cáo này được xây dựng dựa trên các tuyên bố mà tác các tác giả xem làm quan trọng về mặt lâm sàng. Chăm điểm, đánh giá ưu nhược, xây dựng, và đánh giá đạt hay không (GRADE) quy trình này sử dụng để đánh những bằng chứng cho khuyến cáo. Chất lượng của bằng chứng được thể hiện là cao (chúng tôi tin tưởng vào ước tính hiệu quả để hỗ trợ một khuyến nghị cụ thể), trung bình, thấp, rất thấp (chúng tôi tin tưởng rất ít vào ước tính hiệu quả để hỗ trợ một khuyến nghị cụ thể) dựa trên rủi ro sai lệch của các nghiên cứu, bằng chứng về sai lệch, tính không đồng nhất giữa các nghiên cứu, tính trực tiếp của bằng chứng và độ chính (2). Mức độ khuyến nghị được đưa ra là mạnh mẽ (khuyến nghị) hoặc có điều kiện (gợi ý) dựa trên chất lượng của bằng chứng, rủi ro so với lợi ích, tính khả thi và chi phí có tính đến các yếu tố dựa trên

cơ sở bệnh nhân và dân số (3). Hơn nữa, một bản tóm tắt bằng chứng tương tự cho mỗi phần cung cấp các định nghĩa quan trọng và các chi tiết khác cho dữ liệu hỗ trợ các tuyên bố.

Dưới sự bảo trợ của hội tiêu hóa hoa kỳ (ACG) ủy ban các thông số kỹ thuật thực hành lâm sàng, đã xác định một nhóm chuyên gia trong lĩnh vực ALF làm nhóm viết bài này. Nhóm viết đề xuất đã được xem xét bởi Ủy ban Thông số Thực hành và lãnh đạo ACG, và cuối cùng nhóm bao gồm các chuyên gia về gan trong nhiều môi trường LS khác nhau các cuộc họp thường xuyên được tiến hành giữa nhóm viết

trong suốt quá trình phát triển hướng dẫn để xây dựng các câu hỏi PICO hướng dẫn tìm kiếm tài liệu tiếp theo, phát triển các tuyên bố khuyến nghị và các khái niệm chính, đánh giá GRADE và chuẩn bị tài liệu hướng dẫn đầy đủ.

Chúng tôi đã tiến hành tìm kiếm điện tử bằng MEDLINE, EMBASE và Thư viện Cochrane cho đến tháng 1 năm 2022. Chúng tôi giới hạn tìm kiếm bằng tiếng Anh và các bài báo đã xuất bản đầy đủ Đối với mỗi câu hỏi PICO được phát triển, chúng tôi đã xem xét toàn diện các tài liệu hiện có, tập trung vào các nghiên cứu về chất lượng bằng chứng cao nhất (ví dụ: nếu có, tổng quan hệ thống, tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp, tiếp theo là thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát, tiếp theo là nghiên cứu quan sát).

¹Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA; ²Department of Gastroenterology, Kaiser Permanente, San Francisco, California, USA; ³Department of Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, Digestive Disease and Surgery Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland Ohio, USA; ⁴Division of Gastroenterology and Hepatology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA; ⁵Liver Transplantation Unit, King Faisal Specialist Hospital & Research Center, Riyadh, Saudi Arabia; ⁶Division of Gastroenterology and Hepatology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California, Gastroenterology Section, Veterans Affairs Palo Alto Healthcare System, Palo Alto, California, USA; ⁷Division of Gastroenterology, UCLA, Los Angeles, California, USA; ⁸Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Washington, Seattle, Washington, USA; ⁹Division of Digestive and Liver Diseases, UT Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA. Correspondence: Alexandra Shingina. E-mail: alexandra.shingina@vumc.org. Received October 14, 2022; accepted April 4, 2023

Bảng 1. Phân loại tiêu chí đánh giá khuyến nghị, xây dựng và đánh giá chất lượng

Chất lượng bằng chứng	Thiết kế nghiên cứu	Yếu tố nguy cơ làm giảm chất lượng bằng chứng	Yếu tố làm tăng chất lượng bằng chứng
Cao	Nc ngẫu nhiên	Nguy cơ sai lệch: 21: nghiêm trọng 22: Rất nghiêm trọng Tính nhất quán: 21: Không nhất quán nghiêm trọng 22: Rất nghiêm trọng Tính trực tiếp	Liên quan mạnh mẽ: 1 1: Mạnh, không có yếu tố gây nhiễu 1 2: Rất mạnh, Không có yếu tố nào ảnh hưởng đến tính hợp lệ của bằng chứng 1 1: bằng chứng về miền độ dốc phản ứng liều lượng 1 1: tất cả các yếu tố gây nhiễu hợp lý sẽ giảm tác dụng
Trung Bình	NC_quan_sát	21: Không trực tiếp nghiêm trọng	
Thấp	Bất kỳ bằng chứng nào	22: rất nghiêm trọng	
Rất thấp		Độ chính xác: 21: không chính xác nghiêm trọng 22: rất nghiêm trọng Sai lệch xuất bản: 21: khả năng có sai lệch trong báo cáo 22: Rất có khả năng sai lệch trong báo cáo	

Ngoài các khuyến nghị hướng dẫn, các tác giả đã nêu bật các tuyên bố khái niệm chính không được đưa vào đánh giá GRADE.

Các khái niệm chính là những tuyên bố mà quy trình GRADE chưa được áp dụng và có thể bao gồm cả khuyến nghị từ ý kiến chuyên gia và định nghĩa/tuyên bố dịch tễ học. Bảng 2 là bản tóm tắt các khuyến nghị, trong khi Bảng 3 tóm tắt các tuyên bố khái niệm chính.

ĐỊNH NGHĨA VÀ BIỂU HIỆN SUY GAN CẤP TÍNH

ALF là tình trạng hiếm nặng nề, có hồi phục và hậu quả là dẫn đến suy gan nặng và LS xấu đi nhanh chóng ở những bệnh nhân không có bệnh gan từ trước (4, 5). Mô tả lần đầu năm 1970 định nghĩa của nó đã được hoàn thiện qua nhiều năm (5). ĐN về những gì cấu thành ALF khác nhau trên toàn cầu. Nhưng ĐN được sử dụng nhiều nhất (tiếp ở trang 11)

Bảng 2. Khuyến nghị

Tuyên bố	GRADE quality	Độ mạnh của khuyến cáo
Quản lý: hệ thần kinh (CNS) 1. Ở những bệnh nhân mắc ALF và bệnh não độ 2 trở lên, chúng tôi đề xuất CRRT sớm để kiểm soát chứng tăng amonioc máu ngay cả khi không có chỉ định RRT thông thường	Có điều kiện	Rất thấp
Quản lý: Rối loạn đông máu 2. Ở những bệnh nhân mắc ALF, trong trường hợp không có chảy máu đang diễn ra hoặc thủ thuật có nguy cơ cao sắp xảy ra, chúng tôi khuyến bạn không nên điều chỉnh rối loạn đông máu thường quy	Có điều kiện	Rất thấp
Quản lý: Nhiễm trùng 3. Ở những bệnh nhân mắc ALF, chúng tôi khuyến cáo không nên sử dụng thường quy các thuốc kháng sinh dự phòng, do không cải thiện được tỷ lệ nhiễm trùng máu hoặc tỷ lệ tử vong trong 21 ngày	Có điều kiện	Thấp
Quản lý: Huyết động và suy thận 4. Ở những bệnh nhân mắc ALF, chúng tôi khuyến dùng norepinephrine là thuốc vận mạch đầu tay cho hạ huyết áp khó hồi sức bằng dịch truyền 5. Ở những bệnh nhân mắc ALF bị hạ huyết áp không đáp ứng với norepinephrine, chúng tôi đề nghị thêm vasopressin như một thuốc điều trị thứ cấp	Mạnh Có điều kiện	Trung bình Thấp
Quản lý trong những nguyên nhân cụ thể 6. Ở những bệnh nhân nghi ngờ nhiễm độc APAP, chúng tôi khuyến nên sử dụng N-acetylcysteine sớm 7. Ở những bệnh nhân mắc ALF không ngộ độc APAP, chúng tôi đề nghị bắt đầu dùng NAC tĩnh mạch 8. Ở những bệnh nhân mắc ALF do HBV tái hoạt động, chúng tôi khuyến bạn nên bắt đầu dùng thuốc kháng vi-rút trị liệu 9. Ở những bệnh nhân mắc ALF do ngộ độc nấm, chúng tôi khuyến bạn nên bắt đầu dùng silibinin IV càng sớm càng tốt. IV penicillin G có thể được sử dụng nếu không có silibinin IV	Mạnh Mạnh Mạnh Có điều kiện	Thấp Trung bình Thấp Rất thấp
Ghép gan: Mô hình tiên lượng 10. Ở những bệnh nhân mắc ALF, chúng tôi khuyến bạn nên sử dụng tiêu chí KCC hoặc điểm số MELD để tiên lượng. Bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí KCC hoặc trình bày với MELD > 25 có nguy cơ cao dẫn đến kết cục xấu.	Có điều kiện	Thấp

ALF, suy gan cấp tính; APAP, N-acetyl-p-aminophenol; CNS, hệ thống thần kinh trung ương; CRRT, liệu pháp thay thế thận liên tục; HBV, virus viêm gan B; IV, tiêm tĩnh mạch; KCC, Tiêu chí của King's College; MELD, Mô hình cho bệnh gan giai đoạn cuối; NAC, N-acetylcystein; RRT, liệu pháp thay thế thận.

Bảng 3. Ý chính**Quản lý chung**

*Xét nghiệm toàn diện để làm sáng tỏ chẩn đoán và loại trừ bệnh gan mãn tính tiềm ẩn là điều cần thiết trong đánh giá ALF (Bảng 7).
 *Dấu ấn sinh học (ETG hoặc PETH) nên được sử dụng ngoài việc đánh giá tâm lý xã hội khi nghi ngờ bệnh gan do rượu.
 *Bệnh não độ 2 nên nhanh chóng chuyển đến đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) trong khi đặt nội khí quản để bảo vệ đường thở nên được xem xét cho HE độ 3 và 4. *Hội chẩn chuyên khoa gan hoặc tiêu hóa càng sớm càng tốt sau khi xác định ALF. Liên lạc sớm với trung tâm cấy ghép là rất quan trọng trong quản lý bệnh nhân ALF

Sinh thiết khi nào

*Sinh thiết gan có thể giúp loại trừ bệnh thâm nhiễm và bệnh ác tính và xác định bệnh nhân có chống chỉ định ghép gan(LT).
 *Sinh thiết gan có thể giúp chẩn đoán viêm gan tự miễn, có thể đáp ứng với liệu pháp ức chế miễn dịch và có khả năng giúp bệnh nhân tránh khỏi các biến chứng lâu dài của LT. *Không có đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng sinh thiết gan thường quy ở các trường hợp khác.
 Khi xem xét sinh thiết gan trong đánh giá bệnh nhân mắc ALF. *Chúng tôi khuyến nghị nên sử dụng sinh thiết gan qua đường tĩnh mạch hơn các phương pháp khác.

Quản lý hệ TKTW

Bệnh nhân ALF mắc bệnh não độ 2 trở lên nên được theo dõi trong khoa ICU
 Bệnh nhân mắc ALF với bệnh não độ 3 và 4 nên được đặt nội khí quản để bảo vệ đường thở.
 Không có bằng chứng thuyết phục nào khuyến nghị hoặc phản đối việc sử dụng lactulose hoặc rifaximin để điều trị bệnh não ở bệnh nhân ALF.
 Không có bằng chứng thuyết phục để khuyến nghị đặt máy theo dõi ICP thường quy ở bệnh nhân mắc ALF.
 Không có bằng chứng thuyết phục nào khuyến nghị sử dụng hạ thân nhiệt thường xuyên để kiểm soát áp lực nội sọ ở bệnh nhân mắc ALF.

Quản lý rối loạn đông máu

INR không phản ánh chính xác nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân ALF
 Xét nghiệm độ nhớt đàn hồi (VET) có thể đưa ra đánh giá chính xác hơn về rối loạn đông máu ở bệnh nhân ALF

Quản lý nhiễm trùng

Ở những bệnh nhân mắc ALF, việc đánh giá sớm tình trạng nhiễm trùng là cần thiết vì các dấu hiệu lâm sàng của nhiễm trùng thường không có.
 Không có đủ bằng chứng ở những bệnh nhân mắc ALF để khuyến cáo sử dụng procalcitonin như một dấu ấn sinh học của nhiễm trùng.
 Liệu pháp kháng sinh và kháng nấm theo kinh nghiệm có thể được xem xét trong bối cảnh lâm sàng xấu đi của bệnh nhân.
 Ở những bệnh nhân mắc ALF, chúng tôi đề xuất nuôi cấy giám sát thường xuyên; tuy nhiên, tần suất nuôi cấy tối ưu vẫn chưa được biết.
 Ở những bệnh nhân bị ALF và hạ huyết áp, nên bắt đầu hồi sức bằng dịch truyền tĩnh mạch.
 RRT nên được xem xét sớm ở những bệnh nhân AKI, bất thường về điện giải hoặc chuyển hóa và/hoặc quá tải thể tích.
 Ở những bệnh nhân mắc ALF cần RRT, chúng tôi khuyến nghị dùng CRRT thay vì chạy thận nhân tạo ngắt quãng.

Dinh dưỡng và trao đổi chất

Ở những bệnh nhân mắc ALF, nên thực hiện theo dõi và điều chỉnh sự mất cân bằng glucose, dịch và chất điện giải
 Ở những bệnh nhân mắc ALF, nên bắt đầu hỗ trợ dinh dưỡng qua đường ruột nếu bệnh nhân không thể tiếp tục ăn uống trong vòng 5–7 ngày.

Cần nhắc các quản lý khác trên bệnh nhân ALF

Không có đủ bằng chứng để khuyến nghị hoặc phản đối việc sử dụng thường xuyên các thiết bị hỗ trợ trao đổi huyết tương khối lượng lớn hoặc gan nhân tạo/sinh học nhân tạo ở bệnh nhân mắc ALF

Nhiễm độc gan do acetaminophen

Ở những bệnh nhân mắc APAP-ALI hoặc APAP-ALF, thời gian điều trị NAC nên được cá nhân hóa dựa trên tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và các giá trị xét nghiệm.
 Ở những bệnh nhân quá liều APAP, chúng tôi khuyến nghị dùng liều duy nhất than hoạt tính nếu việc uống thuốc quá liều này được xác định xảy ra trong vòng 4h

Viêm gan virus

Ở những bệnh nhân mắc ALF, bệnh não độ 2 và các đặc điểm gợi ý nhiễm HSV, chúng tôi đề xuất điều trị theo kinh nghiệm bằng acyclovir IV cho đến khi có được xét nghiệm khẳng định bằng HSV PCR

Ngộ độc nấm

Ở những bệnh nhân bị ngộ độc nấm và tổn thương gan cấp tính, tiêu chí Escudie có thể được sử dụng để dự đoán nhu cầu ghép gan ngay cả trước khi phát triển bệnh não.
 Rửa dạ dày và dùng than hoạt tính trong vòng vài giờ đầu sau khi uống, miễn là không có chống chỉ định.

Bệnh Wilson

Ở những bệnh nhân mắc ALF do nghi ngờ hoặc đã xác định mắc bệnh Wilson, việc đánh giá ghép gan nên được bắt đầu trong quá trình chẩn đoán vì không có phương pháp điều trị y tế nào khác hiệu quả

AIH Viêm gan tự miễn

Ở những bệnh nhân có AS-AIH, chúng tôi đề nghị sử dụng corticosteroid đường tĩnh mạch.
 Ở những bệnh nhân mắc AS-AIH, đã tiến triển thành ALF, chúng tôi khuyến nghị nên đánh giá sớm để ghép gan

Bảng 3. (tiếp theo)**ALF liên quan đến thai kỳ**

BN mắc ALF liên quan đến thai kỳ, chăm sóc hỗ trợ và quản lý đa chuyên khoa là điều cần thiết, và sinh con ngay lập tức là rất quan trọng
BN mắc ALF liên quan đến thai kỳ, những người không cải thiện sau khi sinh thai nhi, chúng tôi đề nghị đánh giá nhanh chóng để ghép gan

Hội chứng Budd-Chiari

Ở BN mắc hội chứng Budd-Chiari dẫn đến ALF, TIPS là biện pháp can thiệp ưu tiên ở những bệnh nhân thất bại với điều trị kháng đông
BN mắc ALF do hội chứng Budd-Chiari, khuyên dùng heparin như liệu pháp ban đầu trong trường hợp không có CCD với thuốc chống đông máu.
BN mắc ALF do hội chứng Budd-Chiari, những người không đáp ứng điều trị khác, chúng tôi khuyến nghị nên ghép gan

Ghép gan: Mô hình tiên lượng

Việc xác định những BN ALF có nguy cơ dẫn đến kết quả xấu là rất quan trọng và nên chuyển đến trung tâm cấy ghép sớm ngay khi có biểu hiện

Ghép gan: Đánh giá ghép gan

Hội chẩn đa ngành liên quan đến nhóm cấy ghép để xác định ứng cử viên để cấy ghép nên được thực hiện tại trung tâm cấy ghép.

Liver transplantation: Xem xét ghép gan

Ở BN mắc ALF, được liệt kê là ưu tiên trạng thái 1A, LDLT có thể được xem xét tại các trung tâm có kinh nghiệm về LDLT khi không có sẵn DDLT
Ở BN mắc ALF, được liệt kê là ưu tiên trạng thái 1A, chúng tôi khuyến nghị nên xem xét ghép ABO-I ở một bệnh nhân suy giảm nhanh chóng.

ABO-I, ABO không tương thích; AIH, viêm gan tự miễn; ALF, suy gan cấp tính; ALI, tổn thương gan cấp tính; APAP, N-acetyl-p-aminophenol; AS-AIH, Viêm gan tự miễn nghiêm trọng cấp tính; CRRT, liệu pháp thay thế thận liên tục; ETG, etyl glucuronua; HE, bệnh não gan; HSV, vi rút herpes đơn giản; ICP, áp lực nội sọ; INR, tỷ lệ bình thường hóa quốc tế; IV, tiêm tĩnh mạch; LDLT, ghép gan từ người hiến sống; LT, ghép gan; NAC, N-acetylcystein; PCR, phản ứng chuỗi polymerase; PETH, phosphatidyl etanol.

định nghĩa ở Mỹ và Châu Âu là khi bị bệnh trước đó 26 tuần bệnh nhân không có xơ gan và không liên quan đến rối loạn tâm thần(bệnh não) hoặc RL đông máu(INR ≥ 1.5) (5). Có những trường hợp ngoại lệ đối với yêu cầu không có bệnh gan tiềm ẩn. Các tình trạng có thể có biểu hiện cấp tính trong bối cảnh xơ hóa gan đã tiến triển bao gồm viêm gan tự miễn (AIH), Hc Budd-Chiari (BCS), và bệnh Wilson (WD).

Sự biểu hiện ALF được phân biệt rõ hơn (phân loại của O'Grady) dựa trên tốc độ khởi phát của HE (bảng 4) (4,6). ALF tối cấp chủ yếu được thấy trong các tình trạng nhiễm viêm gan virus A, VG virus E(HEV), ngộ độc acetaminophen (N-acetyl-p-aminophenol [APAP]) , và tổn thương thiếu máu cục bộ. Mặc dù ALF ở phân nhóm này có nguy cơ phù não nhưng tiên lượng tốt và không cần ghép gan (7). Phân nhóm cấp tính thường thấy trên nền nhiễm vi rút viêm gan B(HBV) và phân nhóm ALF bán cấp được tìm thấy ở TH tổn thương gan không ngộ độc APAP. Đối với các tình trạng cấp tính và bán cấp tiến triển chậm thì chúng sẽ bị chổng chéo khi phân loại; Tính hữu dụng của chúng có thể ít hữu ích trong quản lý lâm sàng (8). Mặc dù những loại này có nguy cơ phù não thấp hơn nhưng, kết cục lại xấu hơn nếu không ghép gan. Cần phải cẩn thận để không nhầm lẫn giữa ALF bán cấp và suy gan mạn.

Căn nguyên ALF khác nhau về mặt địa lý. Ở Bắc Mỹ, Nhật Bản và châu Âu, hay gặp nhất là tổn thương gan do rượu (DILI), VG Virus và suy gan tiềm ẩn không xác định được nguyên nhân (ALF không xác định)(9–12). Tỷ lệ của 1 người mắc ALF không rõ nguyên nhân trên toàn cầu là khác nhau, ở các nước phát triển là trong khoảng 5% đến 70% (13–15) Nguyên nhân chủ yếu vẫn là VG Virus (AVH)(16).

Căn nguyên là một chỉ số cần thiết để tiên lượng và chiến lược điều trị, đặc biệt là đối với sự cần thiết của việc cấy ghép gan (LT). Một nghiên cứu đoàn hệ quốc gia gần đây từ các tiểu bang của Hoa Kỳ gợi ý nguyên nhân ALF là một yếu tố dự đoán độc lập về tỷ lệ tử vong trong danh sách chờ ghép nhưng không phải là kết quả sau ghép gan . Sau khi điều chỉnh cho mức độ nặng của ALF tại thời điểm đăng ký ghép, tỷ lệ tử vong và tỷ lệ sống tự nhiên trên danh sách chờ do DILI, AIH và HBV thấp hơn so với ngộ độc acetaminophen(17). Nguyên nhân phổ biến của ALF sẽ được liệt kê trong (bảng 5) và phần mở rộng trong phần quản lý của guideline.

ALF mang lại tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong cao nếu không có LT (9–11). Tỷ lệ sống sót tổng thể và không cấy ghép đã được cải thiện trong vài thập kỷ qua với sự cải thiện trong chăm sóc đặc biệt (18). Việc chẩn đoán xác định bệnh là rất quan trọng để bệnh nhân được giới thiệu đến trung tâm ghép gan kịp thời.

Bảng 4. ALF Biểu hiện

Phân loại ALF	Thời gian	Các ví dụ thường gặp	Nguy cơ phù não	Nguy cơ tử vong
Tối cấp	, 7 d	Acetaminophen hepatitis A & E ischemic injury	Cao	Thấp
Cấp	7–21 d	Hepatitis B	Trung bình	Trung bình
Bán cấp	. 21 d and , 26 wk	Nonacetaminophen DILI	Thấp	Cao

ALF, Suy gan cấp; DILI, Tổn thương gan do thuốc

Table 5. Nguyên nhân của ALF

Nguyên nhân	Đặc điểm lâm sàng	Tiên Lượng
Ngộ độc gan do Acetaminophen	<ul style="list-style-type: none"> • Biểu hiện cấp tính • Thường xảy ra sau khi uống hơn 10 g như một nỗ lực tự tử hoặc vô tình trong vài ngày • Bộ xét nghiệm tổn thương tế bào gan chủ yếu với tăng men gan rõ rệt với Bilirubin tương đối thấp • Tiến triển nhanh thành ALF với hạ đường huyết, nhiễm toan lactic và suy thận trong 72–96 giờ. 	Khả quan
Tổn thương gan do phản ứng thuốc đặc biệt	<ul style="list-style-type: none"> • Biểu hiện cấp hoặc bán cấp • Không nhất thiết phụ thuộc vào liều lượng thuốc và thời gian ủ bệnh rất khác nhau • Các xét nghiệm về tổn thương gan có thể thay đổi • Kháng sinh, theo sau đó là các thuốc "thuốc thay thế và bổ sung (CAM)" chính là thủ phạm thường gặp nhất 	Xấu
Viêm gan siêu vi	<ul style="list-style-type: none"> • Biểu hiện từ tối cấp đến bán cấp • Nhiễm VR VG A, B, E là phổ biến nhất • Viêm gan B tái hoạt động là biểu hiện cấp tính của bệnh gan mãn tính • Các XN cho thấy tổn thương gan chủ yếu ở TB gan với men gan tăng cao rõ rệt • Tiền triệu do virus với các triệu chứng viêm dạ dày ruột cấp tính hoặc khó chịu toàn thân thường xuyên trước khi khởi phát ALF 	Tùy (Tốt với HAV, nhưng xấu với HBV, và HEV, đang mang thai)
Liên quan đến mang thai	<ul style="list-style-type: none"> • Biểu hiện cấp tính • Tán huyết, tăng men gan và giảm tiểu cầu (h/c HELLP) và gan nhiễm mỡ cấp trong thai kỳ (AFLP) cả 2 xảy ra trong tam ca nguyệt thứ 3 hoặc ngay sau sinh • XN: tổn thương tế bào gan với trung bình AST/ALT tăng . 10 lần ULN • Một nửa số ca ALF trong khi mang thai là do có liên quan đến các nguyên nhân không phải mang thai, đặc biệt là ngộ độc gan do acetaminophen 	Tốt
Viêm gan tự miễn	<ul style="list-style-type: none"> • Biểu hiện từ cấp đến bán cấp • Có thể xảy ra lần đầu (de novo) hoặc đợt nặng lên của bệnh gan mãn tính • XN bộ gan có tổn thương tế bào gan chủ yếu với sự gia tăng transaminase rõ rệt kèm theo tăng kháng thể kháng nhân, kháng thể actin chống cơ trơn và tăng nồng độ immunoglobulin G • Các dấu hiệu đặc trưng trên sinh thiết gan bao gồm hoại tử xuất huyết trung tâm tiểu thùy và hoại tử hợp lưu trên nền viêm gan mãn tính và thâm nhiễm giàu tế bào plasma 	Xấu
Bệnh Wilson	<ul style="list-style-type: none"> • Biểu hiện từ cấp đến bán cấp • Có thể biểu hiện đợt cấp trầm trọng của bệnh gan mãn tính hoặc xảy ra sau khi điều trị ngưng điều trị thải đồng • Xét nghiệm – kiểm tra tổn thương tế bào gan chủ yếu với mức độ tăng nhẹ của transaminase và phosphatase kiềm bình thường hoặc rất thấp • Bệnh nhân thường trẻ tuổi và có biểu hiện thiếu máu tán huyết Coombs âm tính với các đặc điểm tán huyết nội mạch cấp tính và tiến triển nhanh đến suy thận 	Tốt
Ngộ độc nấm poisoning	<ul style="list-style-type: none"> • Biểu hiện cấp • Hầu hết liên quan đến việc ăn phải các loài Amanita trong số những người hái nấm • XN với sự gia tăng rõ rệt của men transaminase • Bệnh nhân có các triệu chứng viêm dạ dày ruột nghiêm trọng 6–12 giờ sau khi ăn phải, với tiến triển nhiễm độc gan trong vòng 24–36 giờ và bắt đầu tiến triển suy gan và suy đa cơ quan trong 7 ngày 	Tốt
Budd-Chiari syndrome	<ul style="list-style-type: none"> • Biểu hiện cấp đến bán cấp • Thường ảnh hưởng nhất đến phụ nữ ở độ tuổi từ 40 đến 50 tuổi • Thường kết hợp với tình trạng tăng đông máu • Tắc nghẽn đường ra của tĩnh mạch gan gây thiếu máu cục bộ nặng trong gan và hoại tử tế bào gan lớn • Xét nghiệm kiểm tra tổn thương tế bào gan chủ yếu với transaminase rõ rệt tăng cao đến hàng ngàn U/L và tỷ lệ AST/ALT > 1 • Bệnh nhân có biểu hiện đau bụng, cổ chướng 	Tốt

Bảng 5. (continued)

Nguyên nhân	Biểu hiện LS	Tiền lượng
Tổn thương gan do thiếu máu	<ul style="list-style-type: none"> Cấp tính Thường xảy ra trong bối cảnh suy tim sung huyết, nhiễm trùng huyết, chấn thương hoặc chấn thương nặng hoặc phẫu thuật XN tổn thương tế bào gan chủ yếu với AST tăng rõ rệt >10.000 U/L Bilirubin và INR thường xấu đi mặc dù có cải thiện nồng độ transaminase 	Tốt (nếu phục hồi và huyết động ổn định)
Thâm nhiễm ác tính	<ul style="list-style-type: none"> Cấp tính Lymphoma, Leukemia, ung thư vú và ung thư đại tràng là những nguyên nhân phổ biến Bệnh nhân thường có biểu hiện đau bụng, vàng da, bệnh não gan và gan to tổn thương tế bào gan và ứ mật hỗn hợp biểu hiện trên XN, thường có tăng phosphatase kiềm, gamma-glutamyl transferase cùng với tăng transaminase rõ rệt khoảng 40 x ULN Chẩn đoán chủ yếu dựa vào sinh thiết gan và tủy xương 	Xấu

ALF, acute liver failure; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HEV, viral hepatitis E; INR, international normalized ratio.

Suy gan cấp tính không phải là? (Phân biệt)

ALF có thể bị nhầm lẫn với xơ gan mất bù cấp tính hoặc cấp tính trong suy gan mạn tính. Xơ gan rất phổ biến dẫn đến khoảng 1 triệu ca tử vong hàng năm trên toàn thế giới (19). Bệnh nhân xơ gan còn bù cuối cùng sẽ phát triển mất bù với các biến chứng như cổ trướng, xuất huyết do giãn tĩnh mạch và HE (20,21). Do đó, nhiều khả năng bệnh nhân nhập viện do suy gan sẽ bị xơ gan mất bù hơn ALF. Những bệnh nhân này thường dễ dàng phân biệt với bệnh nhân mắc ALF thực sự và cách quản lý của họ khác nhau đáng kể.

Đợt cấp suy gan mạn (ACLF) biểu hiện bằng xơ gan mất bù cấp tính và có tỷ lệ tử vong ngắn hạn (<28 ngày) rất cao (22,23). Nó thường phát triển nhất ở bệnh nhân xơ gan trong bối cảnh tổn thương gan trên nền viêm toàn thân (tức là nhiễm vi-rút, DILI, viêm gan do rượu và nhiễm vi khuẩn). ACLF được đặc trưng bởi 3 yếu tố chính: viêm nhiễm hệ thống nặng, mối quan hệ thời gian gần đây với các sự kiện gây ra và liên quan đến suy tạng đơn hoặc đa tạng (22). Đôi khi có thể khó phân biệt ACLF với ALF nếu bệnh xơ gan tiềm ẩn không rõ hoặc không được phát hiện. Tuy nhiên, điều quan trọng là phải tìm ra sự khác biệt này bởi vì việc điều trị của mỗi loại là khác nhau đáng kể (Bảng 6).

DỊCH TẾ

ALF vẫn còn hiếm và dữ liệu về tỷ lệ mắc bệnh thực sự của nó không mạnh mẽ. Các nghiên cứu đã công bố bị giới hạn bởi việc sử dụng các đoàn hệ, nguồn dân số bệnh nhân (ví dụ: dân số chung so với cơ sở dữ liệu bảo hiểm) hoặc chỉ bao gồm một nguyên nhân duy nhất của ALF (tức là DILI). Rất ít nghiên cứu về dân số đã được công bố. Hầu hết các dữ liệu có sẵn là từ các cơ quan đăng ký lớn ở Hoa Kỳ và Châu Âu. Ngoài ra, dữ liệu thường bị sai lệch do mã hóa chính xác xơ gan mất bù hoặc ACLF thành ALF.

Nhìn chung, tỷ lệ mắc bệnh đã được báo cáo là khoảng 1–6 trường hợp trên một triệu dân ở các nước phát triển (24). Tại Hoa Kỳ, các ước tính cho thấy có khoảng 2.000–3.000 trường hợp mỗi năm (8,25–27). Trong các đoàn hệ dân số ở Vương quốc Anh và Scotland, tỷ lệ mắc bệnh tương ứng lên tới 0,8 trên 100.000 người-năm (PY) và ;0,62 trên 100.000 PY

(28,29). Dữ liệu gần đây từ một nhóm bảo hiểm nhà nước tại Đức cho thấy tỷ lệ mắc mới lên đến 1,13 trên 100.000 người/năm³⁰. (30,31). Tỷ lệ mắc ALF do thuốc trong hệ thống y tế có trụ sở tại Hoa Kỳ là 0,161 trên 100.000 PY (32). Những con số này thấp hơn so với báo cáo ở Đài Loan (8,02 trên 100.000 PY) và Thái Lan (6,29 trên 100.000 PY) (15,33). Thậm chí còn có ít dữ liệu hơn về gánh nặng kinh tế của căn bệnh này. Cho đến nay, có rất ít thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát về quản lý. Do thiếu dữ liệu vững chắc, tất cả các hướng dẫn và tài liệu về vị trí của ALF — bao gồm cả tài liệu của chúng tôi — chủ yếu dựa trên ý kiến chuyên gia, thay vì y học dựa trên bằng chứng (8).

QUẢN LÝ CHUNG

Đánh giá ban đầu và chẩn đoán

Một khía cạnh quan trọng của đánh giá ban đầu nên tập trung vào việc phân biệt giữa suy gan cấp tính và mạn tính hoặc cấp tính trên nền mạn tính. Các CLS hình ảnh và xét nghiệm mờ rộng sẽ giúp tạo ra sự khác biệt đó. Có được một bệnh sử đầy đủ là vô cùng quan trọng khi xem xét một bệnh nhân mắc ALF, đặc biệt tập trung vào thời gian phát triển triệu chứng, tiền sử bệnh gan mạn tính, uống rượu, các yếu tố nguy cơ do vi-rút và thuốc kê đơn và xem lại thuốc không kê đơn đầy đủ. Việc xem lại lịch sử kê đơn của bệnh nhân, việc sử dụng thuốc bổ sung và thuốc thay thế (CAM) và xem xét cơ sở dữ liệu giám sát chất được kiểm soát nên được thực hiện ngay lập tức. Mọi nỗ lực nên được thực hiện để liên hệ với người thân hoặc những người đã tiếp xúc với bệnh nhân trước khi biểu hiện bệnh nếu không thể lấy được tiền sử bệnh nhân.

Bệnh nhân mắc ALF nên được hội chẩn với chuyên khoa gan hoặc tiêu hóa càng sớm càng tốt sau khi Δ xác định. Đánh giá tiên lượng và quyết định liên quan đến chuyển và LT nên được thực hiện càng sớm càng tốt. Đối với những bệnh nhân khó có thể sống sót nếu chỉ điều trị bằng thuốc, việc giới thiệu sớm đến trung tâm ghép gan là điều cần thiết vì việc chuyển viện có thể mất thời gian để thu xếp và bệnh nhân có thể xấu đi nhanh chóng (34).

Khi khám toàn diện nên tập trung vào các dấu hiệu sinh tồn, vàng da, các dấu hiệu của bệnh gan mạn tính và đánh giá căn thân tình trạng tâm thần. Bệnh não do ALF, còn được gọi là HE loại A, có thể được phân loại theo Tiêu chí West-Haven (Bảng 7) (35,36). Bệnh não độ 2 nên

Bảng 6. Phân biệt giữa ALF và ACLF

	ALF	ACLF
Tuổi	Trẻ	Tuổi lớn hơn
Bệnh gan mạn	Không có	Hiện tại đang mắc Dấu hiệu tăng áp tĩnh mạch cửa
Yếu tố khởi phát (tần suất)	DILI, VGVR, VG tự miễn	Nhiễm trùng, rượu, XHTH,
Dấu hiệu lâm sàng	Tổn thương gan, INR. 1.5, HE	RL đông máu, tăng bilirubin, sốc, suy đa tạng
Sinh thiết gan	Hoại tử và phá hủy tb gan	Xơ hóa
CNS	Tăng ALNS, sử dụng CRRT sớm cho HE	HE đáp ứng với lactulose/Rifaximin
Nhiễm trùng	Muộn (> 5 d)	Sớm (<5 d)
Suy thận	giảm tưới máu, ATN	HRS-AKI
Hô hấp	ARDS hiếm gặp	ARDS phổ biến
Ghép gan	KCC, MELD Danh sách trạng thái A1	MELD Không ưu tiên trong hệ thống MELD

ACLF, đợt cấp trong suy gan mãn tính; ALF, suy gan cấp tính; ARDS, hội chứng suy hô hấp cấp tính; ATN, hoại tử ống cấp tính; CNS, hệ thống thần kinh trung ương; CRRT, điều trị thay thế thận liên tục; DILI, tổn thương gan do thuốc; GI, đường tiêu hóa; HE, bệnh não gan; HRS-AKI, hội chứng gan thận- có tổn thương thận cấp; INR, tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế; KCC, Tiêu chí của King's College; MELD, Mô hình cho bệnh gan giai đoạn cuối.

nhanh chóng chuyển đến đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU), trong khi đặt nội khí quản cho bảo vệ đường thở nên được xem xét cho cấp độ 3 và 4 HE. Rối loạn đông máu nên được đánh giá ở mọi bệnh nhân. Đánh giá chẩn đoán và đánh giá phòng thí nghiệm ban đầu được nêu rõ hơn trong Bảng 8.

Nghiên cứu hình ảnh có thể giúp xác định bệnh nhân mắc bệnh tiềm ẩn bệnh gan mãn tính hoặc ACLF với các dấu hiệu như gan bị teo lại, kích thước, sự hiện diện của các nốt tân tạo và bề mặt gan không đều (37). Tuy nhiên, gan cũng có thể xuất hiện teo lại trong bối cảnh của ALF do sự phá hủy lớn (Romero, 2014 #1759). Mãn tính do rượu ảnh hưởng xấu đến kết quả trong ALF (38). Do đó, các xét nghiệm để chẩn đoán các bệnh gan mãn tính tiềm ẩn, bao gồm cả xơ gan và các bệnh gan do rượu gây ra, nên được thực hiện. Sàng lọc độc tính trong nước tiểu và huyết thanh nên được thu được, bao gồm ethyl glucuronide trong nước tiểu hoặc phosphatidyl ethanol huyết thanh (PETH), giúp xác định bằng chứng về sử dụng rượu sử dụng các giá trị ngưỡng do phòng thí nghiệm cung cấp.

Điểm Chính

- Làm XN toàn diện để sàng tố chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt với bệnh gan mạn tính tiềm ẩn là cần thiết trong đánh giá ALF (bảng 8)
- Nên sử dụng các chất đánh dấu sinh học (ethyl glucuronide hoặc PETH) ngoài đánh giá tâm lý xã hội khi gan do rượu
- Bệnh não độ 2 nên nhanh chóng chuyển đến ICU trong khi đặt nội khí quản để bảo vệ đường thở nên được xem xét cho độ 3 và 4 HE.
- Chuyển tuyến đến hội chẩn chuyên khoa gan hoặc tiêu hóa càng sớm càng tốt sau khi xác định ALF. Liên hệ sớm với trung tâm cấy ghép là rất quan trọng để quản lý bệnh nhân.

Khi nào sinh thiết?

Sinh thiết gan có thể hữu ích trong việc chẩn đoán nguyên nhân của ALF và dự đoán kết quả ở những bệnh nhân được chọn. một chính xác

chẩn đoán giúp trong việc quản lý. Sinh thiết gan có thể giúp loại trừ bệnh thâm nhiễm hoặc bệnh ác tính và xác định bệnh nhân có chống chỉ định ghép gan. Ngoài ra, sinh thiết gan có thể hỗ trợ chẩn đoán AIH, có thể đáp ứng với liệu pháp ức chế miễn dịch và có khả năng giúp bệnh nhân tránh khỏi các biến chứng lâu dài của LT. Đã có những lo ngại rằng các nguy cơ sinh thiết gan cao hơn ở những bệnh nhân bị rối loạn đông máu, và các tác dụng phụ nghiêm trọng đã được báo cáo sau khi sinh thiết gan qua da bao gồm chảy máu, thủng nội tạng, nhiễm trùng huyết và tử vong (39). Tương tự như những phát hiện được báo cáo trong Đánh giá kỹ thuật của Hiệp hội Tiêu hóa Hoa Kỳ 2017 (40), chúng tôi không xác định được bất kỳ nghiên cứu nào so sánh cụ thể độ chính xác chẩn đoán hoặc kết quả của sinh thiết gan với chỉ chẩn đoán lâm sàng. Ngược lại, một số nghiên cứu quan sát nhỏ gợi ý rằng sinh thiết gan, đặc biệt là sinh thiết gan xuyên tĩnh mạch cảnh (TJLB), là an toàn và hiệu quả trong chẩn đoán. và có khả năng tiên lượng bệnh nhân mắc ALF.

TJLB hiện là một kỹ thuật được sử dụng thường xuyên để lấy mô gan (41). Nội soi ổ bụng mini có sinh thiết gan ở bệnh nhân ALF và rối loạn đông máu nghiêm trọng là an toàn, mặc dù phương pháp xâm lấn này không được phổ biến rộng rãi ở nhiều trung tâm (42). Nhờ nghiên cứu hồi cứu đã so sánh 102 TJLB với 112 sinh thiết gan nội soi nhỏ và 100 sinh thiết gan qua da, mặc dù chỉ có 32 bệnh nhân mắc ALF (43). Mặc dù sinh thiết nhỏ hơn mẫu trong TJLB, dữ liệu cho thấy rằng nó an toàn và có giá trị trong việc xác định hoại tử tế bào gan ở bệnh nhân ALF. Ở 66 bệnh nhân ALI/ALF từ Châu Âu, 5 bệnh nhân nghi ngờ ảnh hưởng gan do bệnh ngoài gan đã được xác nhận và 8 đã loại trừ thông qua sinh thiết (44). Hoại tử tế bào gan được báo cáo là một yếu tố dự báo tỷ lệ tử vong cao hơn; do đó, TJLB có thể có giá trị trong ALF không phải APAP trong việc quyết định liệu và khi nào thực hiện LT (43,45,46). Các kỹ thuật mới hơn như sinh thiết gan dưới hướng dẫn của siêu âm nội soi và áp lực tĩnh mạch cửa các phép đo chưa được nghiên cứu hoặc xác nhận ở dân số bệnh nhân này (46,47).

Bảng 7. Xử trí bệnh não gan theo mức độ (Tiêu chuẩn West-Haven) (36)

Phân độ HE	Mô tả triệu chứng	Xử trí
Grade 1	Thay đổi nhận thức không đáng kể Giảm khả năng tập trung Giảm khả năng cộng trừ Thay đổi nhịp giấc ngủ	<ul style="list-style-type: none"> Liên hệ với đầu vào cấp ghép và chủ động chuyển Chụp CT đầu để có baseline điều trị
Grade 2	Thờ ơ Mất phương hướng về thời gian Thay đổi tính cách rõ ràng Hành vi không phù hợp Rối loạn vận động Chứng suy tư thể vận động	<ul style="list-style-type: none"> Chuyển đến ICU Khám thần kinh mỗi 1h
Grade 3	Ngủ gà đến tiền hôn mê Vẫn đáp ứng với kích thích Lú lẫn Mất phương hướng nặng Hành vi kỳ quặc	<ul style="list-style-type: none"> Đặt NKQ nếu thích hợp Lặp lại CT Tránh dùng opioid và benzodiazepin để an thần Cần nhắc dùng propofol do thời gian bán hủy ngắn
Grade 4	Hôn mê	<ul style="list-style-type: none"> Lặp lại CT não Xem xét theo dõi ICP nếu là ứng cử viên ghép Khởi trị phụ não

ALF, acute liver failure; CT, computed tomography. HE, hepatic encephalopathy.

Bảng 8. Công tác chẩn đoán ban đầu

	Phân tích XN	CLS Hình ảnh	Hội chẩn
Tất cả bệnh nhân	<p>Chung</p> <ul style="list-style-type: none"> CBC, CMP, Mg PO4, LDH, CK INR, Fibrinogen, PT ABG, arterial lactate Blood culture, urine culture ABO match and screen Serum beta-hCG (all females) <p>Virus</p> <ul style="list-style-type: none"> HAV IgM, HBsAG, HBcIgM, HBV PCR, HCV PCR, HEV PCR (if endemic) EBV PCR, CMV PCR, HSV PCR, VZV PCR <p>Độc tố</p> <ul style="list-style-type: none"> Định lượng acetaminophen máu Định lượng ASA máu Urine drug screening <p>Miễn dịch</p> <ul style="list-style-type: none"> ANA, F-Actin IgG, IgM, IgA <p>Chuyển hóa</p> <ul style="list-style-type: none"> Ceruloplasmin Ferritin 	<p>ECG</p> <p>CXR Xquang ngực</p> <p>Siêu âm doppler bụng</p> <p>CT đầu (Nếu có bệnh não gan)</p> <p>Xem xét sử dụng thuốc cản quang</p>	<p>CK Gan</p> <p>Tiêu hóa</p> <p>ICU</p> <p>Liên hệ trung tâm cấy ghép</p>
Ứng cử viên cấy ghép	HIV, QuantiFERON gold, cryptococcal antigen, treponemal antibody, second ABO match, and screening	<p>Chụp phim cản quang nền chử năng thận cho phép</p> <p>TTE</p> <p>Lặp lại CT với bất kỳ thay đổi tâm thần nào</p> <p>Xem xét theo dõi ICP</p>	<p>Tâm thần học</p> <p>Công tác XH</p> <p>Phẫu thuật gan mật</p>

ANA, kháng thể kháng nhân; CBC, công thức máu toàn bộ; CK, creatinine kinase; CMP, bảng chuyển hóa toàn diện; CMV, vi rút cytomegal; EBV, vi rút Epstein-Barr; HBV, virus viêm gan B; HEV, viêm gan siêu vi E; HSV, vi rút herpes đơn giản; ICP, áp lực nội sọ; ICU, Đơn vị Chăm sóc Đặc biệt; IgA, globulin miễn dịch A; IgG, globulin miễn dịch G; IgM, globulin miễn dịch M; INR, tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế; LDH, lactate dehydrogenase; PCR, phản ứng chuỗi polymerase; PT, thời gian prothrombin; TTE, siêu âm tim qua thành ngực; VZV, virus thủy đậu

Điểm chính

- Sinh thiết gan có thể giúp loại trừ bệnh thâm nhiễm và ác tính và để xác định bệnh nhân có chống chỉ định với LT.
- Sinh thiết gan có thể giúp chẩn đoán AIH, có thể đáp ứng với liệu pháp ức chế miễn dịch và có khả năng giúp bệnh nhân tránh khỏi các biến chứng lâu dài của LT
- Không có đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng thường quy sinh thiết gan ở các cơ sở khác.
- Khi xem xét sinh thiết gan để đánh giá bệnh nhân mắc ALF, chúng tôi khuyến nghị nên sử dụng TJLB thay vì các phương pháp khác.

Khi nào cần để ghép gan? (LT)

LT là một biện pháp cứu sống một số bệnh nhân mắc ALF, nhưng nó phụ thuộc vào sự sẵn có của mô ghép, đòi hỏi nguồn lực đáng kể, có tỷ lệ bệnh tật và tử vong đáng kể, và khiến bệnh nhân phải dùng ức chế miễn dịch suốt đời. Không có nghiên cứu nào đề cập đến việc chuyển đến hoặc thời điểm chuyển đến trung tâm ghép gan có ảnh hưởng đến kết quả hay không. Khoảng một nửa số bệnh nhân mắc ALF sẽ được ghép gan; tỷ lệ sống sót sau 1 năm là 79% ở Châu Âu và 84% ở Hoa Kỳ (46).

Một số thang điểm tiên lượng đã được nghiên cứu cho ALF (48). 2 hệ thống được nghiên cứu nhiều nhất là King's College Criteria (KCC) và Model for End-Stage Liver Disease (MELD). Một phân tích tổng hợp cho thấy KCC dự đoán chính xác hơn tỷ lệ tử vong tại bệnh viện ở những bệnh nhân mắc ALF liên quan đến acetaminophen, trong khi thang điểm MELD dự đoán chính xác hơn tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân mắc ALF không liên quan đến acetaminophen (49). Xem phần "Mô hình tiên lượng" và "Ghép gan" bên dưới để biết thêm thông tin (Bảng 11)

ĐIỀU TRỊ CỤ THỂ (TỪNG HỆ CƠ QUAN)

THẦN KINH TW

Các biểu hiện thần kinh của ALF bao gồm từ tăng amoniac máu đến HE và cuối cùng là CE với tăng áp lực nội sọ (ICP) dẫn đến tổn thương thần kinh và tử vong (50). Liệu pháp thay thế thận liên tục (CRRT) đã được chứng minh là làm giảm nồng độ amoniac một cách hiệu quả ở những bệnh nhân mắc ALF (51). Phân tích dữ liệu từ một nhóm lớn bệnh nhân trong Nhóm Nghiên cứu ALF của Hoa Kỳ (US ALFSG) cho thấy rằng việc giảm nồng độ amoniac huyết thanh này có liên quan đến việc giảm tỷ lệ tử vong và tăng tỷ lệ sống sót không cần cấy ghép (TFS) sau 21 ngày (52). Việc giảm tăng huyết áp nội sọ (ICH) và CE có liên quan đến việc tăng cường sử dụng CRRT trong ALF do APAP gây ra (53). Glutamine sau đó được kết hợp với phenylacetate và phức hợp phenylacetate-glutamine được đào thải qua thận (54). Đây được ca ngợi là một liệu pháp mới tiềm năng để giảm amoniac trong các trường hợp HE (55). Tuy nhiên, dữ liệu gần đây từ một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trên 231 bệnh nhân xơ gan không cho thấy bất kỳ sự cải thiện nào so với điều trị tiêu chuẩn và giả dược; do đó, không thể xác nhận việc sử dụng nó có lợi trong bệnh cảnh ALF (56).

Sự xấu đi thành bệnh não gan độ 2 đòi hỏi phải chuyển đến khoa ICU để theo dõi và can thiệp chặt chẽ hơn. Disacarit lactulose không thể hấp thụ vẫn là liệu pháp đầu tay cho HE trong bệnh gan mãn tính. Đường uống đã được áp dụng cho những bệnh nhân mắc ALF đủ tỉnh táo để duy trì đường thở an toàn (bệnh não gan độ 1–2). Người ta phải lưu tâm đến xác định thời điểm phẫu thuật ghép gan dự

kiến vì chứng đầy hơi trong ruột có thể là vấn đề trong phẫu thuật.

Rifaximin kết hợp với lactulose hiệu quả hơn so với chỉ sử dụng lactulose ở những bệnh nhân mắc bệnh gan mãn tính (57,58). Ngoại suy từ những dữ liệu này, nhiều trung tâm cấy ghép đã áp dụng việc sử dụng rifaximin trong điều trị ALF. Dữ liệu cho phương pháp này đang thiếu trong điều trị của ALF.

Những người mắc HE độ 3–4 trở nên được đặt nội khí quản để bảo vệ đường thở. Lactulose nên được ngưng trong trường hợp này.

Tỷ lệ chung của tăng ICP đang giảm trong ALF nhưng khi xuất hiện, tỷ lệ tử vong liên quan vẫn cao (53). Phương pháp điều trị đầu tiên đối với tăng ICP bao gồm liệu pháp thẩm thấu (mannitol, nước muối ưu trương), tăng thông khí và CRRT (59). Hạ natri máu nên tránh. Điều trị phổ biến là đạt mục tiêu nồng độ natri máu là 145–150 mmol/L; tuy nhiên, chúng tôi không xác định được bất kỳ tài liệu hỗ trợ nào cho thực tiễn này. Khi tiến hành điều chỉnh, nó nên được thực hiện với tốc độ chậm, không vượt quá 6–8 mmol/L trong 24 giờ như khuyến cáo đối với các thực thể bệnh khác. Nước muối ưu trương đôi khi được sử dụng để chống lại tác dụng của CE. Các khuyến nghị chung là dùng nước muối 3% với thể tích 250–500 mL hoặc truyền liên tục để duy trì nồng độ natri máu dưới 160 mmol/L (60–62).

Lợi ích của việc giám sát ICP đã được xem xét đến, đặc biệt là do việc sử dụng CRRT ngày càng tăng dẫn đến ICH thấp hơn. Một nhóm đã chứng minh rằng những bệnh nhân mắc ALF do APAP có kết quả tương đương với những kết quả được quan sát bằng cách điều trị truyền thống mà không cần theo dõi ICP hoặc LT (63). Các đánh giá gần đây cho thấy không có lợi ích sống sót nào đối với việc theo dõi ICP và ủng hộ việc sử dụng chung các chiến lược giảm ICP (64). Theo dõi ICP có thể được xem xét ở các trung tâm có chuyên môn và ở những bệnh nhân được lựa chọn kỹ lưỡng.

Một đánh giá gần đây bao gồm các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên, báo cáo trường hợp và nghiên cứu quan sát đã phân tích việc sử dụng liệu pháp hạ thân nhiệt để cải thiện ICH kháng trị và chứng minh kết quả của bệnh nhân trong bối cảnh ALF (65). Họ kết luận rằng các nghiên cứu không đồng nhất và can thiệp không cải thiện khả năng sống sót chung của bệnh nhân mặc dù có hiệu quả và nguy cơ chảy máu thấp

Điểm chính

- Bệnh nhân mắc ALF mắc bệnh não độ 2 trở lên nên được theo dõi trong khoa ICU
- Bệnh nhân ALF có bệnh não gan độ 3 và 4 nên được đặt nội khí quản để bảo vệ đường thở.
- Không có bằng chứng thuyết phục để khuyến nghị hoặc phản đối việc sử dụng lactulose hoặc rifaximin để điều trị bệnh não ở bệnh nhân ALF.
- Không có bằng chứng thuyết phục để khuyến nghị về thường quy theo dõi ICP ở bệnh nhân mắc ALF.
- Không có bằng chứng thuyết phục để khuyến nghị sử dụng thường quy hạ thân nhiệt để kiểm soát ICP ở bệnh nhân ALF.

Khuyến cáo

1. Ở những bệnh nhân mắc ALF và bệnh não gan độ 2 trở lên, chúng tôi đề xuất CRRT sớm để kiểm soát chứng tăng amoniac máu ngay cả khi không có chỉ định RRT thông thường. Mức khuyến nghị GRADE: có điều kiện, Mức chứng cứ rất thấp.

Rối loạn đông máu

Cơ chế chính xác của rối loạn đông máu trong ALF rất phức tạp và vẫn chưa được hiểu đầy đủ; nhiều yếu tố góp phần làm thay đổi cầm máu trong ALF (66). Mặc dù INR thường xuyên tăng cao và ý nghĩa tiên lượng của thời gian prothrombin kéo dài và INR không phải là yếu tố dự đoán chính xác nguy cơ chảy máu trong ALF (67). Bằng chứng hiện tại cho thấy trạng thái cầm máu được cân bằng lại trong ALF (66, 68, 69). Chảy máu đáng kể về mặt lâm sàng là không phổ biến ở bệnh nhân ALF chiếm tỷ lệ tử vong chỉ trong khoảng 5% trường hợp (69). Một nghiên cứu thuần tập quy mô lớn gần đây gợi ý rằng chảy máu trong ALF có thể liên quan đến tình trạng viêm toàn thân chứ không phải bệnh lý RL đông máu nguyên phát (70). Giá trị INR tăng cao trong ALF thường bị hiểu sai là dấu hiệu của xu hướng xuất huyết gia tăng, điều này có thể dẫn đến việc truyền các chế phẩm máu dự phòng không đúng cách. Việc truyền huyết tương tươi đông lạnh, kết tủa lạnh, tiểu cầu hoặc các chế phẩm khác trong khi trường hợp "bình thường" có thể dẫn đến tăng nguy cơ tử vong hoặc cần ghép gan một phần do nguy cơ liên quan đến phản ứng truyền máu, huyết khối và tổn thương phổi cấp tính liên quan đến truyền máu (69, 71)

Các phương tiện khác để đánh giá nhu cầu truyền máu trước khi thực hiện các thủ thuật xâm lấn đang được

đánh sử dụng huyết giá. Xét nghiệm nhót đàn hồi (VET) có thể cho phép đánh giá toàn diện hơn về đường dẫn chất procoagulant và chất chống đông máu, quá trình tiêu sợi huyết, chức năng tiểu cầu và sự hình thành cục máu đông (72). Stravitz và cộng sự đã xem xét tiền cứu 51 bệnh nhân mắc ALI/ALF, trong đó 62% có các thông số cuối phim huyết khối luân phiên trung bình bình thường mặc dù INR trung bình là $3,4 \pm 1,7$ (72). Có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh, trong khi mối liên hệ với các sự kiện chảy máu không rõ ràng. Một hạn chế có thể là VET thiếu khả năng đánh giá đầy đủ hoạt động của protein C và yếu tố von Willebrand, là chìa khóa để cân bằng chất chống đông máu. Cần nhiều nghiên cứu hơn trước khi có thể khuyến nghị thống nhất việc sử dụng VET trong ALF. Hiện tại, Hiệp hội Y học Chăm sóc Tích cực khuyến nghị sử dụng VET thay vì INR để đánh giá nguy cơ chảy máu và huyết khối ở những bệnh nhân ALF bị bệnh nặng (73).

Điều chỉnh rối loạn đông máu có thể cần thiết trước các thủ thuật xâm lấn có nguy cơ cao, chẳng hạn như theo dõi ICP, vì theo dõi ICP xâm lấn được cho là có liên quan đến nguy cơ xuất huyết sơ. FFP và truyền tiểu cầu có nguy cơ quá tải thể tích và yếu tố VII đã được sử dụng trong các bối cảnh này (74). Tuy nhiên, một nghiên cứu thuần tập hồi cứu đa trung tâm cho thấy chảy máu không phổ biến (7%) và không thể giải thích cho xu hướng tử vong (75). Một kinh nghiệm gần đây từ trung tâm y khoa lớn cùng với đánh giá tài liệu toàn diện cho thấy theo dõi ICP có thể thực hiện một cách an toàn trong ALF khi tuân thủ phác đồ lâm sàng, bao gồm điều chỉnh tích cực rối loạn đông máu (74).

Điểm chính

- INR không phản ánh chính xác nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân ALF.
- Các phép thử độ nhót đàn hồi (VET) có thể đưa ra đánh giá chính xác hơn về rối loạn đông máu ở bệnh nhân ALF.

Khuyến cáo

2. Ở những bệnh nhân mắc ALF, trong trường hợp không đang chảy máu hoặc thủ thuật nguy cơ cao sắp xảy ra, chúng tôi khuyến nghị bạn không nên điều chỉnh rối loạn đông máu thường quy. Mức khuyến nghị GRADE: có điều kiện, Mức chứng cứ rất thấp.

Nhiễm trùng

Bệnh nhân mắc ALF có tỷ lệ nhiễm vi khuẩn cao dẫn đến tỷ lệ tử vong cao (76,77). Nhiễm nấm chiếm tới 32% các trường hợp nhiễm trùng (77). Vì lý do đó, đã có xu hướng điều trị dự phòng bằng kháng sinh. Can thiệp này đã không được ủng hộ bởi các dữ liệu nghiên cứu. Trong một báo cáo đoàn hệ hồi cứu lớn từ ALFSG Hoa Kỳ, Karvellas và cộng sự đã xem xét 1.551 bệnh nhân để kiểm tra tác động của thuốc kháng sinh dự phòng và sự tiến triển của nhiễm trùng máu. Kết quả cho thấy điều trị dự phòng bằng kháng sinh không làm giảm tỷ lệ nhiễm trùng máu hoặc tỷ lệ tử vong trong 21 ngày (75). Nó sẽ rất hữu ích nếu có các yếu tố dự đoán đáng tin cậy để phát hiện sớm nhiễm trùng. Các chỉ số thông thường cho thấy không tăng bạch cầu và sốt không ở 30% trường hợp ALF có nhiễm trùng (77). Để xác định các dấu ấn sinh học có thể là dấu hiệu sớm của nhiễm trùng, Rule và cộng sự (78) đã so sánh nồng độ procalcitonin trong huyết thanh của bệnh nhân mắc ALF với những người mắc bệnh gan mãn tính. Nồng độ procalcitonin trong hầu hết các mẫu của cả hai nhóm đều tăng, nhưng không có sự khác biệt giữa nhóm không nhiễm bệnh và nhóm nhiễm bệnh được ghi nhận. Procalcitonin dương như chỉ ra tình trạng viêm nhưng lại là một dấu hiệu kém nhạy của nhiễm trùng trong bệnh này. Trong trường hợp không có dấu hiệu nhiễm trùng thay thế, nên thực hiện theo dõi thường xuyên cấy máu, nước tiểu và đờm (77). Nếu điều trị dự phòng bằng kháng sinh được thực hiện, điều này cần lưu ý đến các kiểu kháng thuốc của vi khuẩn tại địa phương.

Ý chính

- Ở những bệnh nhân mắc ALF, việc đánh giá nhiễm trùng sớm là cần thiết vì các dấu hiệu lâm sàng của nhiễm trùng thường không có.
- Không có đủ bằng chứng ở những bệnh nhân mắc ALF để khuyến nghị sử dụng procalcitonin như một dấu ấn sinh học của nhiễm trùng.
- Các liệu pháp kháng sinh và kháng nấm theo kinh nghiệm có thể được xem xét trong bối cảnh lâm sàng của bệnh nhân xấu đi.
- Ở những bệnh nhân mắc ALF, chúng tôi đề nghị nuôi cấy giám sát thường xuyên; tuy nhiên, tần số tối ưu vẫn chưa được biết.

Khuyến cáo

3. Ở những bệnh nhân mắc ALF, chúng tôi khuyến nghị bạn không nên sử dụng thường quy thuốc chống vi trùng dự phòng, không cải thiện được tỷ lệ nhiễm trùng máu hoặc tỷ lệ tử vong trong 21 ngày. Khuyến nghị GRADE: có điều kiện, Mức chứng cứ thấp

Huyết động và suy thận

Kiểu hình huyết động học trong ALF giống với sốc nhiễm trùng biểu hiện tăng động tuần hoàn với cung lượng tim cao, sức cản mạch máu hệ thống thấp và giảm thể tích tuần hoàn hiệu quả (79). Như vậy, hầu hết các khuyến nghị về quản lý huyết động tương tự như đối với bệnh nhân nhiễm trùng huyết. Hồi sức bằng dịch truyền tĩnh mạch (IV) là biện pháp can thiệp chính để duy trì tưới máu mô đầy đủ. Để tránh quá tải thể tích và khả năng tăng ICP, Audimoolam và cộng sự (80) đề xuất sử dụng các phép đo biến thiên áp suất xung để đánh giá khả năng đáp ứng của dịch và hướng dẫn nhu cầu sử dụng thuốc vận mạch. Sự can thiệp này đòi hỏi chuyên môn địa phương và cần có thêm hiệu lực để khuyến nghị sử dụng nó. Khi truyền dịch IV không hiệu quả, sử dụng thuốc vận mạch là bước hợp lý tiếp theo để duy trì áp lực động mạch trung bình (MAP) thỏa đáng. Phạm vi mục tiêu của MAP để duy trì áp lực tưới máu là

60–80 mmHg. Norepinephrine là thuốc vận mạch được ưu tiên do nó có liên quan đến lợi ích sống còn và giảm kết quả bất lợi (73,81). Vasopressin có thể được thêm vào để tăng tác dụng của norepinephrine nếu cần (73).

Tổn thương thận cấp tính, theo định nghĩa của tiêu chí mạng lưới chẩn thương thận cấp tính (Bảng 9), thường gặp ở bệnh nhân ALF (82). Có tới 70% bệnh nhân ALFSG ở Hoa Kỳ bị AKI với 30% cần điều trị thay thế thận (RRT) (83). Một trung tâm châu Âu đã báo cáo tỷ lệ mắc AKI ở 63,4% bệnh nhân mắc ALF được đưa vào ICU (84). Cơ chế bệnh sinh là đa yếu tố và bao gồm nhiễm độc thận trực tiếp, nhiễm trùng huyết hoặc huyết động không ổn định. Theo dữ liệu của Mạng hiến và cấy ghép nội tạng, 56% trong số 2.280 bệnh nhân mắc ALF được liệt kê để cấy ghép từ năm 2002 đến 2012 bị rối loạn chức năng thận và mức độ nặng gia tăng có liên quan đến gia tăng tỷ lệ tử vong (85). Hầu hết các bệnh nhân trong nhóm thuần tập ALFSG của Hoa Kỳ mắc AKI không cần hỗ trợ thận liên tục sau khi giải quyết ALF (83).

Các chỉ định cho RRT bao gồm rối loạn acid-base, thiếu niệu và quá tải thể tích (86). CRRT là phương thức được ưa thích hơn vì nó có liên quan đến nguy cơ bất ổn tim mạch và CE thấp hơn so với chạy thận nhân tạo ngắt quãng (87,88). CRRT làm giảm mức amoniac một cách hiệu quả; do đó, tăng amoniac máu đã trở thành một dấu hiệu ngày càng tăng đối với RRT độc lập với AKI (89). Trong bối cảnh này, CRRT sớm giúp cải thiện khả năng sống sót bằng cách ngăn ngừa tình trạng tăng amoniac máu nghiêm trọng và các biến chứng liên quan (89). Do đó, điều quan trọng là phải xem xét RRT cho các chỉ định khác độc lập với AKI.

Điểm chính

- Ở bệnh nhân ALF và hạ huyết áp, hồi sức truyền dịch IV nên được bắt đầu.
- RRT nên được xem xét sớm ở những bệnh nhân bị tổn thương thận cấp tính, bất thường về điện giải hoặc chuyển hóa và/hoặc quá tải thể tích
- Ở những bệnh nhân mắc ALF cần RRT, chúng tôi khuyên dùng CRRT thay vì chạy thận nhân tạo ngắt quãng.

Khuyến cáo

4. Ở những bệnh nhân mắc ALF, chúng tôi khuyên dùng norepinephrine là thuốc vận mạch đầu tiên để điều trị hạ huyết áp kháng hồi sức truyền dịch.

Mức khuyến nghị GRADE: mạnh, Mức chứng cứ trung bình.

5. Ở bệnh nhân ALF bị hạ huyết áp không đáp ứng với norepinephrine, chúng tôi đề nghị thêm vasopressin như một tác nhân phụ.

Mức khuyến nghị GRADE: có điều kiện, Mức chứng cứ thấp.

Hỗ trợ dinh dưỡng và chuyển hóa

Chức năng tế bào gan bị suy giảm nghiêm trọng trong ALF dẫn đến chuyển hóa carbohydrate, protein và lipid bất thường. Đồng thời, người ta cũng đã chứng minh rằng mức tiêu hao năng lượng tăng 18%–30% so với người khỏe mạnh (90,91). Khuyến cáo rằng bệnh nhân mắc ALF nên được cung cấp hỗ trợ dinh dưỡng nếu dự kiến họ chưa thể ăn uống trở lại trong khoảng thời gian từ 5 đến 7 ngày (92). Dinh dưỡng qua đường miệng có thể được xem xét trong trường hợp thay đổi trạng thái tâm thần nhẹ. Mặt khác, hỗ trợ đường ruột (thường là nuôi dưỡng qua sonde dạ dày hoặc ruột,...) được ưu tiên nếu khả thi và đảm bảo an toàn của bệnh nhân cho phép. Các chất bổ sung tiêu chuẩn là đủ vì không có đủ dữ liệu để đề xuất các công thức dành riêng cho bệnh nhân.

Việc tăng lượng protein nạp vào không được chứng minh là làm trầm trọng thêm bệnh não gan ở những bệnh nhân mắc bệnh xơ gan, và nên sử dụng 1,0–1,5 gram/kg protein mỗi ngày (93). Có mối lo ngại về việc tăng lượng protein trong bối cảnh tăng amoniac máu nặng (0,150 μMol/L) và HE trong ALF. Có thể cân nhắc việc bổ sung chậm trong 24–48 giờ đầu tiên với việc bắt đầu lại ở mức thấp hơn (1,0 gm/kg) hằng ngày và theo dõi chặt chẽ nồng độ amoniac trong huyết thanh.

Thời gian bệnh ngắn của ALF có thể làm cho hỗ trợ dinh dưỡng ít quan trọng hơn. Việc tập trung vào hỗ trợ glucose, dịch và chất điện giải là mối quan tâm cấp thiết hơn. Hạ đường huyết là biểu hiện thường gặp ở bệnh nhân mắc ALF do giảm dự trữ glycogen ở gan, suy giảm quá trình hình thành glu và kháng insulin. Hạ đường huyết có thể góp phần gây ra bệnh não gan và có liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong; do đó, nên theo dõi trạng thái tinh thần cứ sau 1–2 giờ. Đối với hạ đường huyết, nên truyền liên tục dung dịch dextrose 10% để duy trì lượng đường trong máu trong khoảng 150–180 mg/dL (94). Nên tránh truyền dung dịch nhược trương vì nguy cơ hạ natri máu và tiến triển xấu hoặc làm trầm trọng thêm CE. Mức magiê và phot pho nên được theo dõi cứ sau 8 giờ 12 giờ và bổ sung khi cần thiết.

Điểm chính

- Ở những bệnh nhân mắc ALF, nên thực hiện theo dõi và điều chỉnh sự mất cân bằng glucose, dịch và điện giải
- Ở những bệnh nhân mắc ALF, nên bắt đầu hỗ trợ dinh dưỡng qua đường ruột nếu bệnh nhân không thể tiếp tục ăn uống trong vòng 5–7 ngày.

Điều trị khác

Thay huyết tương khối lượng lớn(HVPE) - lọc huyết tương khoảng 8–12 L hoặc 15% trọng lượng cơ thể lý tưởng với huyết tương tươi đông lạnh—có liên quan đến việc cải thiện khả năng sống sót mà không cần cấy ghép (95). Một đánh giá hồi cứu 32 bệnh nhân mắc ALF đang chờ ghép gan cho

Bảng 9. Tiêu chuẩn AKIN của tổn thương thận cấp (Lafaine)

	Tiêu chuẩn Creatinine	Tiêu chuẩn nước tiểu
Là một tình trạng tăng Creatinin máu đột ngột trong vòng 48 giờ		
Stage 1	Increase in SCr \$ 1.53 baseline or SCr \$ 0.3 mg/dL (\$26.4 mmol/L)	UO , 0.5 mL/kg per hr 3 6 hr
Stage 2	Increase in SCr \$ 2.03 baseline	UO , 0.5 mL/kg per hr 3 12 hr
Stage 3	Increase in SCr \$ 3.03 baseline or SCr \$4.0 mg/dL (354 mmol/L) Initiation of RRT	UO , 0.3 mL/kg per hr 3 24 hr or anuria 3 12 hr

RRT, renal replacement therapy; SCr, serum creatinine.

thấy tỷ lệ sống sót chung là 94% ở nhóm được điều trị so với 69% ở những người không nhận được HVPE. Sau HVPE, rối loạn đông máu, nồng độ bilirubin và amonia đã được cải thiện (96). Tuy nhiên, vẫn còn lo ngại về khả năng ứng dụng của nó đối với các nguyên nhân khác nhau của ALF (95). Các hệ thống hỗ trợ gan nhân tạo xứng đáng được đề cập đặc biệt trong cuộc thảo luận về điều trị ALF. Có sự quan tâm lớn đến các thiết bị hỗ trợ có thể là cầu nối để cấy ghép hoặc phục hồi gan. Có 2 loại thiết bị hỗ trợ gan ngoài cơ thể: thiết bị hỗ trợ gan nhân tạo và thiết bị hỗ trợ gan sinh học. Hiện tại, không có loại nào nhận được sự chấp thuận của Hoa Kỳ từ Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) nhưng có sẵn cho mục đích nghiên cứu hoặc sử dụng từ thiện. Các hệ thống nhân tạo được biết đến nhiều nhất là trao đổi huyết tương và các hệ thống dựa trên thẩm tách albumin, Hệ thống tuần hoàn chất hấp phụ phân tử, hệ thống lọc máu Albumin một lần, và hệ thống hấp phụ và tách huyết tương phân đoạn FPSA (FPSA; Prome theus). Martinez và cộng sự (97) đã trình bày dữ liệu về hiệu quả cho thấy thiếu bằng chứng để hỗ trợ bất kỳ hệ thống cụ thể nào. Trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên duy nhất trên 102 bệnh nhân, tỷ lệ sống sót sau 6 tháng chỉ được cải thiện ở nhóm ALF do APAP gây ra (98).

Điểm chính

• Không có đủ bằng chứng để khuyến nghị hoặc phản đối việc sử dụng thường xuyên HVPE hoặc các thiết bị hỗ trợ gan nhân tạo /sinh học nhân tạo ở bệnh nhân ALF.

ĐIỀU TRỊ NGUYÊN NHÂN

Ngoài việc điều trị chung cho bệnh nhân được mô tả trước đó, bác sĩ lâm sàng cần nhận thức được các biện pháp can thiệp cụ thể theo nguyên nhân, nhạy cảm với thời gian nên được thực hiện (Bảng 10)

Tổn thương gan do thuốc (DILI)

Nhiễm độc gan Acetaminophen. Thuốc giảm đau-hạ sốt acetaminophen (paracetamol; APAP) đã trở nên phổ biến đối với hầu hết mọi hộ gia đình trên toàn thế giới. Mặc dù an toàn ở liều điều trị thông thường lên đến 4.000 mg mỗi 24 giờ, loại thuốc này đã trở thành nguyên nhân hàng đầu gây ra DILI và ALF ở Hoa Kỳ và nhiều quốc gia phương Tây (99,100). ALF do APAP có thể xảy ra sau khi dùng quá liều một lần có chủ ý trên 10–15 g, thường là một phần của nỗ lực tự sát. Quá liều không chủ ý cũng xảy ra khi uống một lượng lớn (>10 g) trong vài ngày, thường để điều trị bệnh cấp tính hoặc mãn tính và thường liên quan đến nhiều sản phẩm có chứa APAP. Nhịn ăn hoặc uống rượu có thể góp phần gây độc hơn nữa, ngay cả khi sử dụng liều lượng khuyến cáo (99,100).

Nhiễm độc gan acetaminophen xảy ra theo kiểu phụ thuộc vào liều lượng. Liều cao lần át con đường chuyển hóa sulfat hóa và glucuronid hóa thuận lợi. APAP sau đó được chuyển sang các con đường oxy hóa qua trung gian cytochrom P450 dẫn đến sự hình thành chất chuyển hóa độc hại N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI). NAPQI phản ứng với các protein của tế bào thành các chất bổ sung NAPQI-protein gây tổn thương tế bào gan do oxy hóa và các quá trình viêm dẫn đến hoại tử gan (99,100). Mức độ APAP có thể không phát hiện được khi trình bày và việc phát hiện các chất bổ sung NAPQI-protein có thể hỗ trợ xác định tổn thương gan do APAP khi chúng có sẵn trên lâm sàng (101,102).

Bệnh nhân mắc ALF do APAP gây ra có thể không có triệu chứng hoặc có các triệu chứng toàn thân, không đặc hiệu khi biểu hiện ban đầu, với sự tiến triển tương đối nhanh đến suy gan trong vòng 72–96 giờ sau khi uống phải chất độc. Các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm đặc trưng cho thấy mô hình tổn thương gan chủ yếu ở tế bào gan với biểu hiện rõ rệt

Bảng 10. Điều trị theo nguyên nhân cụ thể

Khuyến cáo điều trị dựa trên nguyên nhân của suy gan cấp	
Nguyên nhân	Điều trị
Acetaminophen	Phác đồ IV 300 mg/kg tổng liều <ul style="list-style-type: none"> •túi thứ nhất 5 150 mg/kg/liều nạp trong 1 h •túi thứ hai 550 mg/kg trong 4h 5 12.5 mg/kg/h •túi thứ ba 5 100mg/kg trong 16h 5 6.25 mg/kg/h Phác đồ mở rộng IV (Fontana 2008) <ul style="list-style-type: none"> • Túi thứ nhất 5 50 mg/kg trong 4 hr • Túi thứ hai 5 125 mg/kg trong 19 hr • túi còn lại 5 100 mg/kg trong 24 hr 3 2 ngày hoặc đến khi INR , 1.5 Phác đồ uống 72 h với 1,330 mg/kg tổng liều <ul style="list-style-type: none"> • Liều nạp 140 mg/kg 5 35/mg/kg/hr (for 4 hr) • Liều duy trì 70 mg/kg mỗi 4 h 3 17 liều (cho 68 h) 5 17.5 mg/kg/h
Tổn thương gan do thuốc	<ul style="list-style-type: none"> • Ngưng sử dụng tác nhân • Xem xét NAC nếu còn mê sôm • Sử dụng corticosteroid cho người quá mẫn hoặc tự miễn
Viêm gan siêu vi B	Nucleoside analog (e.g., Entecavir, tenofovir)
Viêm gan do HSV or VZV	IV Acyclovir
Viêm gan do CMV	IV ganciclovir
Ngộ độc Nấm	<ul style="list-style-type: none"> • IV silibinin • IV penicillin
Bệnh Wilson	<ul style="list-style-type: none"> • Lọc máu liên tục • Thay huyết tương
Viêm gan tự miễn	IV corticosteroids
Hội chứng HELLP / AFLP	<ul style="list-style-type: none"> • Chấm dứt thai kỳ • Điều trị hỗ trợ
Hội chứng Budd-Chiari	<ul style="list-style-type: none"> • Kháng đông bằng LMWH • Giảm áp tĩnh mạch cửa bằng TIPS • Tái thông mạch bằng nong mạch hoặc đặt stent
<small>AFLP, gan nhiễm mỡ cấp tính của thai kỳ; ALF, suy gan cấp tính; CMV, vi rút cytomegal; HELLP, tán huyết, men gan cao, tiểu cầu thấp; HSV, vi rút herpes simplex; INR, tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế; IV, tiêm tĩnh mạch; LMWH, Heparin trọng lượng phân tử thấp; NAC, N-acetylcystein; VZV, virus thủy đậu.</small>	

tăng transaminase thường vượt quá 3.000 U/L với rối loạn đông máu và tăng bilirubin máu tương đối nhẹ.

Hầu hết bệnh nhân mắc ALF do APAP sẽ hồi phục khi được điều trị tích cực, đặc biệt khi quá liều được xác định sớm và được điều trị kịp thời. Tuy nhiên, ALF do APAP gây ra có liên quan đến tỷ lệ tử vong khoảng 28% và có tới 1/3 bệnh nhân sẽ cần ghép gan (103).

Điều trị nhiễm độc gan acetaminophen. Bệnh nhân nghi ngờ nhiễm độc gan APAP nên được can thiệp ngay lập tức. Rửa dạ dày sớm với 1–2 g/kg than hoạt tính liều duy nhất có hiệu quả nếu dùng trong vòng 4 giờ đầu sau khi uống (104). Có dữ liệu hỗ trợ việc sử dụng thuốc sau 4 giờ với kết quả được cải thiện, đặc biệt là khi sử dụng đồng thời với N-acetylcysteine (NAC) (105,106). Sử dụng than hoạt

tính phải xem xét mức độ ý thức và sự hợp tác của bệnh nhân để tránh nguy cơ hít phải thấp.

NAC là thuốc giải độc hiệu quả duy nhất cho nhiễm độc gan APAP. Phác đồ uống ban đầu được chấp nhận, nhưng sau đó, dạng IV đã trở thành đường dùng ưa thích, do dễ sử dụng và dễ dung nạp (107). Việc tiếp tục điều trị ngoài phác đồ ban đầu có thể dựa trên rối loạn đông máu dai dẳng (INR.1.5) và bệnh não gan (108,109). Fontana và cộng sự (110) đã đề xuất một giao thức mở rộng cụ thể trong cài đặt của ALF.

Việc sử dụng NAC nên bắt đầu ngay khi nghi ngờ có ngộ độc, đặc biệt nếu thời gian uống không được xác định vì đã chứng minh được lợi ích của việc sử dụng NAC muộn (111). Đánh giá lâm sàng nên để định hướng điều trị và việc tiến hành điều trị trong khi chờ kết quả xét nghiệm chẩn đoán là hợp lý. Việc sử dụng có thể được hướng dẫn bởi biểu đồ Rumack-Matthew để đánh giá khả năng gây độc dựa trên thời gian từ khi uống và mức độ APAP trong huyết thanh; Công cụ này có thể dễ dàng tìm thấy trên internet (112). Biểu đồ hữu ích nhất đối với các lần uống tại một thời điểm duy nhất và ít hữu ích hơn đối với việc uống nhiều lần hoặc uống các sản phẩm giải phóng kéo dài. Điểm cuối được sử dụng phổ biến nhất là cải thiện INR lên <1,5 (110). Những người khác đã đề xuất sử dụng ALT <50% giá trị đỉnh (hoặc 3 giá trị liên tiếp tất cả <1.000 IU/L), INR <2 và/hoặc nồng độ APAP máu không thể phát hiện được (-).

Các can thiệp trị liệu mới đang được nghiên cứu. 4-Methylpyrazole đã cho thấy một số hứa hẹn trong việc ức chế NAPQI trong các thử nghiệm lâm sàng ban đầu trên những người tình nguyện khỏe mạnh (113). Calmangafodipir cũng đã cho thấy sự an toàn và khả năng dung nạp sớm ở những bệnh nhân được điều trị bằng NAC, nhưng dữ liệu về cơ chế hoạt động và lợi ích còn thiếu (114).

Ý chính

- Ở bệnh nhân APAP-ALI hoặc APAP-ALF, thời gian NAC điều trị nên được cá nhân hóa dựa trên tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và giá trị phòng thí nghiệm.
- Ở những bệnh nhân quá liều APAP, chúng tôi khuyến dùng than hoạt tính một liều duy nhất nếu việc nuốt phải được biết là đã xảy ra trong vòng 4 giờ.

Khuyến cáo

6. Ở những bệnh nhân nghi ngờ nhiễm độc APAP, chúng tôi khuyến dùng NAC sớm.
Khuyến nghị GRADE: mạnh, Mức chứng cứ thấp.

Nhiễm độc gan do thuốc không phải acetaminophen

Ở Hoa Kỳ và một số quốc gia phương Tây khác, DILI đặc ứng (I-DILI) đã nổi lên như là nguyên nhân hàng đầu thứ hai của ALF sau nhiễm độc gan APAP (12,115,116). Không giống như nhiễm độc gan APAP, I-DILI không nhất thiết phụ thuộc vào liều lượng và thời gian ủ bệnh từ khi uống đến khi bắt đầu có thể rất khác nhau tùy thuộc vào tác nhân thủ phạm. Trong số các nhóm bệnh nhân trưởng thành liên tiếp mắc I-DILI ALF, thuốc kháng sinh là nhóm thuốc thường gặp nhất, bao gồm các thuốc điều trị bệnh lao, thuốc nhóm sulfa, nitrofurantoin, terbinafine và thuốc chống nấm azole (117–119). CAM, bao gồm vitamin tổng hợp, thảo dược và các chất bổ sung thể hình, ăn kiêng và giảm cân, đại diện cho loại thuốc phổ biến thứ hai liên quan đến I-DILI ALF (12,117–119). Thật vậy, ALF liên quan đến CAM đã tăng gấp 8 lần trong 25 năm qua, tăng từ 2,9% lên 24,1% các trường hợp mắc I-DILI ALF (119).

Một đánh giá về dữ liệu ALFSG của Hoa Kỳ cho thấy hầu hết bệnh nhân với I-DILI là phụ nữ (66%–71%) (117,118). Trong 20 năm qua, biểu hiện bệnh nhân với I-DILI đã có xu hướng thay đổi. Trước đây, hầu hết họ đều có mức độ hôn mê nặng ≥ 2 (68%) (117). Dữ liệu mới hơn cho thấy xu hướng này đảo ngược, với hầu hết (66,4%) biểu hiện độ của bệnh não gan thấp hơn (118). Hầu hết bệnh nhân bị vàng da nặng, với nồng độ bilirubin nói chung là 0,15 mg/dL. Hầu hết các aminotransferase ở gan (72,9%–78%) biểu hiện mô hình tổn thương gan chủ yếu ở tế bào gan với mức tăng phosphatase kiềm vừa phải. Mức aminotransferase nói chung là ≤ 1.000 IU/L.

Mặc dù I-DILI thường có tiên lượng thuận lợi, nhưng những người tiến triển thành ALF có tỷ lệ sống sót không cần cấy ghép rất thấp là 23,5%–38,7% sau 3 tuần và tỷ lệ sống sót chung là 66% (117,118). Các nghiên cứu gần đây cho thấy ALF do CAM gây ra có thể nghiêm trọng hơn so với ALF do thuốc theo toa, với tỷ lệ cấy ghép cao hơn đáng kể (61% so với 36%, $P < 0,005$) và tỷ lệ sống sót sau 21 ngày không ghép tạng thấp hơn (17% so với 34%, $P = 0,044$) (119,120). Do tỷ lệ dân số sử dụng CAM ngày càng tăng, các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe phải duy trì mức độ nghi ngờ cao đối với việc sử dụng CAM ở những bệnh nhân mắc ALF không rõ nguyên nhân. Các tài nguyên như cơ sở dữ liệu do NIH tài trợ www.LiverTox.nih.gov có thể hữu ích trong việc đánh giá bệnh nhân mắc DILI và bao gồm dữ liệu có sẵn về CAM (“Viện Quốc gia về Bệnh tiểu đường và Tiêu hóa và Bệnh thận,” 2012).

Điều trị nhiễm độc gan không do acetaminophen.

Sau khi chẩn đoán, nên ngừng dùng thuốc nghi ngờ ngay lập tức. Điều trị sau đó chủ yếu là hỗ trợ. Hiện tại không có liệu pháp cụ thể nào được phê duyệt để điều trị I-DILI và dữ liệu dựa trên bằng chứng của kết quả điều trị ALF là khan hiếm và không đồng nhất. ALFSG của Hoa Kỳ đã chứng minh rằng IV NAC đã cải thiện TFS ở những bệnh nhân không dùng acetaminophen và hôn mê sớm (độ III); 52% ở nhóm điều trị so với 30% ở nhóm giả dược (121). Một phân tích tổng hợp và tổng quan hệ thống của 883 bệnh nhân đã chứng minh rằng tỷ lệ sống sót chung, tỷ lệ sống sót sau ghép và TFS tốt hơn ở nhóm được điều trị bằng NAC so với những người trong nhóm đối chứng (122). Năm phần trăm những bệnh nhân này bị suy gan do thuốc.

Liệu pháp corticosteroid có thể có hiệu quả ở những bệnh nhân quá nhạy cảm hoặc có các đặc điểm tự miễn (123). Các loại thuốc như minocycline và nitrofurantoin là thủ phạm điển hình (124). Hiệu quả của liệu pháp corticosteroid ít chắc chắn hơn ở những bệnh nhân không có các đặc điểm liên quan đến miễn dịch. Các nghiên cứu nhỏ và không đồng nhất khiến cho các khuyến nghị chắc chắn trở nên khó khăn. Một số đã chỉ ra rằng việc sử dụng corticosteroid đã rút ngắn thời gian đạt đỉnh của bilirubin từ 17 xuống 12 ngày, nhưng không có sự khác biệt về kết quả (125). Những người khác đã so sánh liều prednisone 40 mg với liều < 40 mg và với bệnh nhân đối chứng cho thấy khả năng sống sót được cải thiện ở nhóm dùng prednisone liều thấp so với nhóm chứng (100% so với 91,7%; $P = 0,35$) (126).

Viêm gan do thuốc ức chế miễn dịch kiểm soát miễn dịch đã được báo cáo ở 20% những người được điều trị (127). Ngừng thuốc là rất quan trọng. Liệu pháp corticosteroid được chỉ định cho trường hợp tăng aminotransferase hoặc bilirubin dai dẳng độ 2 hoặc độ 3 hoặc 4 (128–130). Cho đến nay, ALF hiếm khi được mô tả. Trong trường hợp nhiễm độc gan nặng, ghép gan có thể không phải là một lựa chọn khả thi do bệnh ác tính tiềm ẩn và nguy cơ thải ghép cấp tính.

Khuyến cáo

7. Ở những bệnh nhân mắc ALF không phải APAP, chúng tôi đề xuất bắt đầu NAC IV.

Khuyến nghị GRADE: mạnh mẽ, Mức chứng cứ Trung bình

Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và biểu hiện toàn thân

Phản ứng với thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân là một bệnh toàn thân nghiêm trọng hiếm gặp do thuốc gây ra, đặc trưng bởi phát ban ngoài da lan rộng kèm theo sốt, tăng bạch cầu ái toan, tăng tế bào lymph không điển hình và rối loạn chức năng đa cơ quan. Bệnh thường xuất hiện 2–8 tuần sau khi tiếp xúc với tác nhân thủ phạm. Nhiễm độc gan biểu hiện phổ biến nhất là ứ mật (37%) hoặc viêm gan ứ mật (27%) (131). Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân có thể tiến triển thành ALF (132). Ichai và cộng sự (132) cho thấy trong số 16 bệnh nhân, 9 người bị tổn thương gan cấp tính và tất cả đều tự cải thiện. Trong số 7 người tiến triển xấu thành ALF, 2 người đã chết và 5 người được LT.

Viêm gan siêu vi (AVH)

Trên toàn thế giới, AVH là nguyên nhân hàng đầu của ALF (133). Mặc dù áp dụng rộng rãi các nỗ lực tiêm chủng và sàng lọc định kỳ các sản phẩm máu ở các nước phương Tây ở Bắc Mỹ, Bắc Âu và Vương quốc Anh, AVH vẫn tiếp tục chiếm một tỷ lệ đáng kể trong ALF. Dựa trên các ước tính gần đây từ ALFSG của Hoa Kỳ, AVH chiếm 12% các trường hợp mắc ALF, với viêm gan A, B và E lần lượt chiếm 3%, 7% và 2% (24,134). Một số quốc gia vẫn đặc biệt dễ bị ALF gây ra bởi AVH, bao gồm Nhật Bản, nơi có 40% trường hợp mắc ALF là do HBV và Ấn Độ/Bangladesh, nơi gần một nửa số trường hợp mắc ALF là do HEV cấp tính. Đáng chú ý, viêm gan C cấp tính (HCV) thường không liên quan đến ALF. Mặc dù hiếm gặp, nhưng các trường hợp ALF do herpes simplex (HSV) và zoster, cytomegalovirus (CMV), virus Epstein Barr (EBV) và adenovirus đã được mô tả, thường xảy ra nhất ở những người bị suy giảm miễn dịch (133). Người ta nghi ngờ rằng những bệnh nhân mắc ALF do AVH gây ra chưa được xác định chiếm một tỷ lệ đáng kể các trường hợp ALF không xác định và thực tế chúng có thể là do nhiễm vi-rút không xác định.

Hầu hết bệnh nhân AVH thường có biểu hiện từ cấp tính đến bán cấp tính với triệu chứng sốt, ớn lạnh, buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, khó chịu toàn thân, đau nhức cơ thể hoặc bệnh giống cúm trước khi xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng ALF. bao gồm cả bệnh vàng da, rối loạn đông máu và HE. Đối với hầu hết các loại virus có liên quan, các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm thường phản ánh mô hình tổn thương gan chủ yếu ở tế bào gan với nồng độ transaminase tăng cao rõ rệt. Diễn biến lâm sàng và tiên lượng khác nhau tùy theo loại virus cụ thể. Do khả năng sống sót tự nhiên kém của 25% bệnh nhân mắc AVH, tổn thương gan hoặc ALF nên được điều trị tại các trung tâm có cấy ghép (134).

Viêm gan A

Nhiễm HAV cấp tính thường có tiên lượng tốt, chỉ có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân (1% người lớn) chuyển thành ALF. Tuy nhiên, trong số những bệnh nhân mắc HAV ALF, tỷ lệ sống sót không cần cấy ghép chỉ là 70%

ALFSG đã đánh giá 29 bệnh nhân mắc HAV ALF. Họ đã đề xuất một mô hình tiên lượng vào ngày đầu tiên nhập viện dựa trên ALT huyết thanh <2.600 IU/L, creatinine >0,2 mg/dL, đặt nội khí quản và sử dụng thuốc tăng huyết áp. Sự hiện diện của ít nhất 2 trong số 4 yếu tố này mang lại độ nhạy 92%, độ đặc hiệu 88% và giá trị tiên đoán dương tính 86% trong việc xác định các kết quả xấu hơn do cấy ghép hoặc tử vong (133,135). Ngoài ra, 25% bệnh nhân cho kết quả âm tính với PCR và tình trạng này tương quan với kết quả xấu hơn đáng kể được xác định bởi tỷ lệ sống sót tự phát thấp hơn, cho thấy rằng phản ứng miễn dịch mạnh mẽ đối với vi rút dẫn đến tổn thương gan nặng hơn ở những người nhạy cảm về mặt di truyền (136).

Vắc xin HAV luôn sẵn có và thậm chí có thể được sử dụng trong điều trị dự phòng sau phơi nhiễm.

Điều trị viêm gan A. Điều trị HAV ALF phần lớn là hỗ trợ vì không có thuốc kháng vi-rút cụ thể nào được chứng minh là có hiệu quả. Trong một số ít tình huống cần thiết, LT sớm có kết quả tốt (137).

Viêm gan B

HBV cấp tính gây ra ALF ở khoảng 1% bệnh nhân bị nhiễm bệnh và tỷ lệ mắc bệnh có thể được đánh giá thấp một phần do HBV DNA và kháng nguyên bề mặt viêm gan B có thể không phát hiện được trong quá trình điều trị trước đó (138). Tại Hoa Kỳ, cả nhiễm trùng mới ở những người có nguy cơ (người tiêm chích ma túy, nam quan hệ tình dục đồng giới và gái mại dâm) và tái hoạt động của virus tiềm ẩn ở những người bị suy giảm miễn dịch chiếm một tỷ lệ đáng kể các trường hợp mắc HBV ALF. HBV ALF thường có tiên lượng không thuận lợi, có thể một phần là do các phản ứng miễn dịch thể dịch mạnh mẽ liên quan đến cơ chế bệnh sinh của nó, làm lan truyền tổn thương gan đang diễn ra mặc dù đã điều trị bằng thuốc kháng vi-rút (133). Thật vậy, có tới 75% bệnh nhân nhiễm HBV ALF sẽ cần ghép gan hoặc chết vì căn bệnh của họ. Một yếu tố nguy cơ chính của HBV ALF là đồng nhiễm hoặc bội nhiễm virus viêm gan D. Có tới 20% trường hợp đồng nhiễm cấp tính HBV-HDV và 5% trường hợp bội nhiễm HDV dẫn đến ALF tối cấp với tỷ lệ tử vong lên tới 80% nếu không được cấy ghép (139). Tiêm phòng viêm gan B là an toàn, hiệu quả và được phổ biến rộng rãi cho tất cả mọi người.

Điều trị viêm gan B và D. Có thể khó phân biệt giữa nhiễm virus tiên phát và đợt cấp của nhiễm virus mãn tính nếu không có tiền sử rõ ràng. Việc sử dụng liệu pháp kháng vi-rút trong HVB-ALF cấp tính đang gây tranh cãi. Người ta thường tin rằng liệu pháp kháng vi-rút ít liên quan hơn trong các trường hợp nhiễm virus tiên phát vì tải lượng vi-rút (VL) còn thấp và quá trình tổn thương gan nguyên phát là do miễn dịch trung gian. Các nghiên cứu trước đây cho thấy lợi ích rõ ràng của việc sử dụng lamivudine ở những bệnh nhân nhiễm HBV tối cấp, đặc biệt khi bắt đầu điều trị sớm (140,141). Tuy nhiên, một nghiên cứu sau đó xem xét HBV ALF cấp tính cho thấy không có sự khác biệt về kết quả giữa những người được điều trị bằng nucleoside (tide) analogs và những người không được điều trị (142). Điều trị bằng thuốc kháng vi-rút là hợp lý trong trường hợp viêm gan nặng do tái hoạt động của HBV do sự hiện diện của VL cao. Nếu được sử dụng sớm đối với HBV tái hoạt động nghiêm trọng, lamivudine hoặc entecavir làm giảm đáng kể VL và tenofovir đã cho thấy khả năng sống sót được cải thiện (143,144). Không có dữ liệu để hỗ trợ việc sử dụng cụ thể tenofovir alafenamide trong bối cảnh này. Một yếu tố nguy cơ chính của HBV ALF là đồng nhiễm hoặc bội nhiễm virus viêm gan D. Có tới 20% trường hợp đồng nhiễm cấp tính HBV-HDV và 5% trường hợp bội nhiễm HDV dẫn đến ALF tối cấp với tỷ lệ tử vong lên tới 80% nếu không được cấy ghép (139). Tiêm phòng viêm gan B là an toàn, hiệu quả và được phổ biến rộng rãi cho tất cả mọi người. Không có liệu pháp hiệu quả nào đối với bội nhiễm HDV ngoài liệu pháp kháng vi-rút HBV vì điều trị bằng interferon bị chống chỉ định trong ALF. Chất ức chế thụ thể polypeptide đồng vận chuyển natri taurocholate Myrcludex B (bulevertide) cho thấy kết quả ban đầu đầy hứa hẹn nhưng chưa được đánh giá trong môi trường ALF (145) và lonarfarnib (chất ức chế prenylation) hiện đang được thử nghiệm ở giai đoạn 3 ở những bệnh nhân không phải ALF (145).

Viêm gan E

HEV chiếm tới 40% các trường hợp ALF ở các nước đang phát triển và người ta cho rằng bệnh này hầu như không được công nhận ở các nước phương Tây (146). Các nghiên cứu ở Hoa Kỳ và Đức cho thấy có tới 1/5 đến 1/2 số trường hợp mắc ALF do DILI thực sự là do nhiễm HEV (147,148). Hầu hết các trường hợp được nhìn thấy trong bối cảnh mang thai hoặc bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Phụ nữ mang thai có nguy cơ tử vong cao nhất, với tỷ lệ cao tới 25% (147,148). Đông máu nội mạch lan tỏa là một đặc điểm khác biệt của HEV-ALF trong thai kỳ (149). Có mối liên quan giữa mức độ nghiêm trọng của nhiễm HEV và VL ở người mẹ như một yếu tố dự báo

đối với lây truyền theo từ mẹ sang con ở thai nhi (150). Vắc xin tái tổ hợp HEV đã được phê duyệt ở Trung Quốc vào năm 2012; tuy nhiên, không có loại vắc xin nào được FDA Hoa Kỳ phê duyệt tồn tại ở Hoa Kỳ.

Điều trị viêm gan E. Vì hầu hết các trường hợp đều tự giới hạn tình trạng bệnh nên thường chỉ cần chăm sóc hỗ trợ. Mặc dù có một số bằng chứng đề xuất điều trị nhiễm HEV mãn tính bằng pegylated interferon hoặc ribavirin (151,152), nhưng không có lợi ích nào được chứng minh trong ALF. Như vậy, LT vẫn là lựa chọn điều trị duy nhất trong HEV-ALF.

Nhiễm virus hiếm gặp. Các báo cáo ca bệnh hoặc loạt ca về bệnh nhân mắc ALF do HSV và virus zoster, CMV, EBV và adenovirus đã được mô tả (133). Những trường hợp nhiễm virus này thường liên quan đến các trường hợp ALF liên quan ở người bị suy giảm miễn dịch. Không phải lúc nào cũng rõ liệu tái hoạt của các vi rút tiềm ẩn bao gồm EBV và CMV có gây tổn thương gan nguyên phát hay là hậu quả của một quá trình bệnh toàn thân. Đáng chú ý, trong môi trường của virus herpes, các biểu hiện trên da không phải lúc nào cũng rõ ràng.

Viêm gan C

HCV có thể gây viêm gan nặng, nhưng không có bằng chứng chắc chắn rằng nó gây ra ALF. Các liệu pháp kháng virus hiện tại giúp chữa khỏi hơn 95% trường hợp nhiễm virus này.

Điều trị nhiễm virus hiếm

Herpes simplex virus. Liệu pháp kháng vi-rút sớm với acyclovir đường tĩnh mạch được chỉ định nếu nghi ngờ nhiễm HSV vì điều này mang lại cơ hội tốt nhất cho kết quả tốt (153,154). Điều trị không nên chờ đợi trên kết quả xét nghiệm máu. Thật không may, mặc dù điều trị bằng thuốc kháng vi-rút nhanh chóng, ALF do HSV gây ra có tiên lượng xấu (155). Vi-rút kháng acyclovir nói chung là thấp nhưng lên đến 10% ở những người bị suy giảm miễn dịch (156). Trong những trường hợp đó, foscarnet IV là một giải pháp thay thế khả thi. Dựa trên phân tích các trường hợp được báo cáo từ đầu những năm 2000, những bệnh nhân bị nhiễm HSV là nam giới, lớn tuổi hoặc bị suy giảm miễn dịch với ALT >5.000 IU/L, tiểu cầu <75 x 10³/L, rối loạn đông máu và bệnh não có nguy cơ mắc bệnh cao hơn chết hoặc cần LTx (157). Cuối cùng, LT là một liệu pháp cứu cánh và liệu pháp ức chế kháng vi-rút suốt đời được chỉ định do có nguy cơ tái phát.

Virus Varicella zoster. Virus Varicella zoster là một nguyên nhân hiếm gặp của ALF và nên nghi ngờ đặc biệt nếu có phát ban đặc trưng. Cũng như viêm gan do HSV, bệnh này cần được điều trị kịp thời bằng acyclovir đường tĩnh mạch.

Virus Cytomegalovirus. CMV hiếm khi liên quan đến tình trạng ức chế miễn dịch. Ganciclovir tiêm tĩnh mạch được khuyến cáo để điều trị viêm gan do CMV. Nhiễm vi-rút Epstein-Barr nguyên phát được thấy ở <1% trường hợp mắc ALF và có liên quan đến các ca có tỷ lệ tử vong cao (Mellinger et al, 2014). Điều trị bao gồm acyclovir hoặc ganciclovir.

Diễn chính

Ở những bệnh nhân mắc ALF, bệnh não độ 2 và các đặc điểm gợi ý nhiễm HSV hoặc zoster, chúng tôi đề nghị điều trị theo kinh nghiệm bằng acyclovir đường tĩnh mạch cho đến khi có được xét nghiệm xác nhận bằng PCR virus.

Khuyến cáo

8. Ở những bệnh nhân mắc ALF do tái hoạt động của HBV, chúng tôi khuyến nghị bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng vi-rút với phác đồ dựa trên entecavir hoặc tenofovir. Khuyến nghị GRADE: mạnh, Mức chứng cứ thấp.

Ngộ độc nấm độc

Nhiễm độc gan sau khi ăn phải nấm chứa amatoxin, bao gồm các loài thuộc 3 chi khác nhau—*Amanita* sp., *Galerina* sp., và *Lepiota* sp.—đã được mô tả rõ ràng. Khoảng 50 vụ phơi nhiễm gây chết người được báo cáo hàng năm tại Hoa Kỳ. Hầu hết các trường hợp đều liên quan đến việc ăn phải các loài *Amanita*. Amatoxin ổn định với nhiệt và không hòa tan trong nước, do đó độc tính tồn tại ra mặc dù đã đun sôi, và chỉ cần ăn 1 đến 2 mũ nấm cỡ trung bình là đủ để có một lượng amanitin gây chết người. Các chất độc tập trung trong các tế bào gan, nơi chúng gây ra quá trình chết theo chương trình. Bệnh nhân mắc ALF thường tiến triển qua 3 giai đoạn lâm sàng riêng biệt sau khi ăn phải bao gồm:

- **6–12 giờ**—viêm dạ dày ruột bao gồm nôn mửa, tiêu chảy, đau bụng và mất nước
- **24–36 giờ**—thời kỳ yên lặng với sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng nhưng các xét nghiệm lại thể hiện về một tình trạng nhiễm độc gan đang tiến triển.
- **4–7 ngày**— bắt đầu suy gan tiến triển và suy đa cơ quan với rối loạn đông máu, nhiễm toan, bệnh não gan, co giật và suy thận.

Nếu không có sẵn các xét nghiệm chẩn đoán xác định và tiền sử ăn phải nấm nên được loại trừ ở tất cả bệnh nhân mắc ALF. Mặc dù trước chúng đây được cho là có liên quan đến nguy cơ tử vong cao nếu không có LT, nhưng dữ liệu gần đây hơn cho thấy rằng hầu hết bệnh nhân (23/27 bệnh nhân) sống sót mà không cần cấy ghép. Các yếu tố dự đoán tiên lượng thuận lợi bao gồm nồng độ AST cao nhất ≤4.000 IU/mL, INR cao nhất ≤2 và yếu tố V>0,30% (158)

Ngoài các tiêu chí tiên lượng cổ điển được sử dụng trong ALF, một bộ tiêu chí tiên lượng dành riêng cho ngộ độc nấm đã được đề xuất (Bảng 11) (159). Các tiêu chí của Escudie đã chứng minh độ chính xác 100% trong việc dự đoán tỷ lệ tử vong trong 28 ngày và xác định các trường hợp tử vong sớm hơn các tiêu chí của King's College (160). Dựa trên các tiêu chí này, việc đánh giá LT có thể được bắt đầu ngay cả trước khi xuất hiện HE.

Xử trí ngộ độc nấm

Nên hội chẩn với khoa hồi sức tích cực chống độc để được hướng dẫn nếu nghi ngờ bệnh nhân bị ngộ độc *Amanita* (loại nấm này có ở *Phía bắc Việt Nam*). Nên rửa dạ dày trong vòng 1 giờ sau khi ăn phải chất độc để ngăn chặn sự hấp thu. Điều này có thể không thực hiện được do thời gian giữa việc ăn nấm độc đến khi khởi phát triệu chứng và đến cơ sở y tế thì đã trễ. Chống chỉ định rửa bao gồm: phẫu thuật gần đây, xuất huyết tiêu hóa và thay đổi trạng thái tinh thần (161). Than hoạt tính cũng được khuyến dùng ngay sau khi ăn phải nấm để làm gián đoạn quá trình lưu thông amatoxin vào gan (162). Liều khuyến cáo là 50 g cứ sau 4 giờ hoặc 25 g cứ sau 2 giờ. Liều này có thể được giảm thêm xuống 12,5 g mỗi giờ để có thể dung nạp được (163). Có tới 60%–80% amatoxin được lọc qua thận trong vài giờ đầu tiên sau khi nhiễm độc. Nên truyền dịch qua đường tĩnh mạch để duy trì lượng nước tiểu 100–200 mL/giờ trong tối đa 4–5 ngày để loại bỏ đủ độc tố và duy trì lượng nước (161).

Có đủ bằng chứng ủng hộ việc sử dụng silibinin dihemisuccinate đường tĩnh mạch trong ngộ độc *amanita phalloides* cấp tính (164, 165). Trong vòng 24 giờ đầu tiên, bệnh nhân nên được tiêm tĩnh mạch silibinin dihemisuccinate với liều 20–50 mg/kg/ngày trong 48–96 giờ hoặc cách khác, 5 mg/kg silibinin dihemisuccinate tiêm tĩnh mạch trong hơn 1 giờ, sau đó là 20 mg/kg/ngày trong 6 ngày hoặc cho đến khi các mũi transamin huyết thanh bình thường hóa (164, 166). Silibinin là một chất ức chế vận chuyển a-amanitin màng và là chất dọn sạch các gốc tự do (167).

Bảng 11. Mô hình tiên lượng

Công cụ tiên lượng	Thành phần	Nhận xét về công cụ tiên lượng
Thang điểm MELD	INR, Bilirubin toàn phần, creatinine	MELD > 33 cho APAP-ALF MELD>32 cho ALF không do APAP Độ nhạy 74% Độ đặc hiệu 67%
Các yếu tố tiên lượng nặng theo tiêu chuẩn King (Tiêu chuẩn King's College) cho ALF do APAP và không do APAP	ALF APAP: pH máu (<7.3 sau hồi sức), lactate (>3 mmol/L) hoặc tất cả nhưng điểm sai: HE (độ 3), creatinine (>3.4 mg/dL), INR >6.5. ALF non-APAP: INR (>6.5) hoặc 3/5 điểm sau: (DILI, không xác định), tuổi (>40), thời gian từ vàng da đến biểu hiện não gan (>7 ngày), Bilirubin toàn phần (>17.4 mg/dL), INR (>3.5)	ALF-APAP Độ nhạy 65% Độ đặc hiệu 93% ALF non-APAP Độ nhạy 68% Độ đặc hiệu 82%
Tiêu chuẩn Clichy	HE và yếu tố V (<20%) khi tuổi <30 hoặc yếu tố V (<30%) khi tuổi >30	Độ nhạy 56% cho APAP-ALF Độ nhạy 50% cho non-APAP ALF
Tiêu chuẩn Escudie (ngộ độc nấm)	<ul style="list-style-type: none"> Khoảng thời gian từ khi ăn nấm đến khi tiêu chảy .8 h hoặc Chỉ số prothrombin giảm <10% mức khi đang bình thường (một khoảng INR > 6 ≥ 4 ngày sau khi ăn) 	Chúng ta không nên chờ đợi sự xuất hiện và xấu đi của bệnh não gan để xác định đánh giá cấy ghép.
Tiêu chuẩn Swansea (ALFP)	<ul style="list-style-type: none"> Nôn Đau bụng Khát nước/ Đa niệu Bệnh não gan Bilirubin tăng . 14 mmol/L Hạ đường huyết , 4 mmol/L Tăng urê máu . 340 mmol/L Tăng bạch cầu > 11 x 10⁹ Cổ trướng hoặc "gan sáng" trên siêu âm Tăng transaminase > 42 IU/L Tăng amoniac . 47 mmol/L Suy thận: Creatinine . 150 mmol/L Rối loạn đông máu: PT . 14s hoặc APPT . 34s Trong bào tương tế bào gan có những giọt mỡ nhỏ trên sinh thiết gan 	Cần có 6 biểu hiện trở lên trong trường hợp không có nguyên nhân khác

ALF, suy gan cấp tính; ALFP, gan nhiễm mỡ cấp tính của thai kỳ; APAP, N-axetyl-p-aminophenol; DILI, tổn thương gan do thuốc; HE, bệnh não gan; INR, tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế; MELD, Mô hình cho bệnh gan giai đoạn cuối.

Mặc dù vậy, ALFSG của Hoa Kỳ cho thấy chỉ có 23% bệnh nhân mắc ALF do amanita gây ra đã được điều trị bằng silibinin, 39% được dùng penicillin và 85% được dùng NAC (168). Silibinin dihemisuccinate chưa được FDA Hoa Kỳ chấp thuận tại Hoa Kỳ, điều này khiến thể chỉ có một số lượng nhỏ bệnh nhân sử dụng nó.

IV penicillin G cũng được cho là ngăn chặn sự hấp thu a-amanitin ở gan. Liều lượng bao gồm truyền liên tục 1.000.000 IU/kg vào ngày 1 và 1.500.000 IU/kg vào ngày 2 và 3 (169). Kết quả kém hơn so với kết quả thu được với silibinin; do đó, penicillin G được coi là liệu pháp thứ hai. IV NAC đã được chứng minh là có lợi trong điều trị ngộ độc amanita phalloides (170). Lịch trình dùng thuốc khuyến cáo là 150 mg/kg trong 15 phút, tiếp theo là 50 mg/kg trong 4 giờ, tiếp theo là 100 mg/kg trong 16 giờ (163, 169). Liều lượng thay thế tương tự như liều dùng để điều trị ngộ độc APAP cấp tính cũng được chấp nhận (121).

Do hấp thu và bài tiết nhanh nên nồng độ amatoxin trong huyết thanh thấp so với nồng độ trong nước tiểu, và do đó, chạy thận nhân tạo, truyền máu và lọc huyết tương ít có lợi, ngay cả khi được bắt đầu sớm. Có một số bằng chứng cho thấy rằng Hệ thống tuần hoàn hấp thụ phân tử (MARS)

có thể có lợi, nhưng cần có thêm dữ liệu trước khi có thể khuyến nghị thường quy hệ thống này (171).

Cuối cùng, LT là một biện pháp can thiệp hiệu quả đối với ALF do ngộ độc amanita phalloides với kết quả xuất sắc (172).

Điểm chính

- Ở những bệnh nhân bị ngộ độc nấm và tổn thương gan cấp tính, tiêu chí Escudie có thể được sử dụng để dự đoán nhu cầu ghép gan ngay cả trước khi xuất hiện bệnh não gan.
- Nên rửa dạ dày và dùng than hoạt tính trong vòng vài giờ đầu sau khi ăn nấm, miễn là không có chống chỉ định.

Khuyến cáo

9. Ở những bệnh nhân mắc ALF do ngộ độc nấm, chúng tôi khuyến nghị bắt đầu dùng silibinin IV càng sớm càng tốt. IV penicillin G có thể được sử dụng nếu không có silibinin IV. Khuyến nghị GRADE: có điều kiện, Mức chứng cứ rất thấp.

Bệnh Wilson

WD có thể biểu hiện từ bất thường men gan không triệu chứng đến bệnh mắt bù cấp tính (173). Hầu hết các bệnh nhân có độ tuổi từ 5 đến 35 và phụ nữ có nhiều khả năng mắc ALF hơn (2: 1 nữ so với nam). Bệnh nhân mắc bệnh WD đã biết có thể xuất hiện ALF khi ngừng hoặc tuân thủ kém với liệu pháp thải đồng.

Các xét nghiệm ở WD ALF cho thấy bao gồm: thiếu máu tán huyết Coombs âm tính với các đặc điểm tan máu nội mạch cấp tính, tiến triển nhanh đến suy thận, tăng transaminase vừa phải và phosphatase kiềm bình thường hoặc rất thấp (thường là <40 IU/L). Đồng huyết thanh có thể tăng rõ rệt do giải phóng đột ngột từ mô gan bị thương. Bệnh nhân có thể có ceruloplasmin thấp, nhưng kết quả này là phổ biến ở ALF thậm chí do các nguyên nhân khác. Sinh thiết gan hiếm khi cần thiết, nhưng nếu được thực hiện thường đi kèm ở bệnh nhân xơ gan hoặc xơ gan tiến triển tiềm ẩn. Nếu chẩn đoán vẫn còn nghi ngờ, có thể thực hiện phép đo định lượng đồng trong mô gan hoặc xét nghiệm di truyền. Tuy nhiên, các xét nghiệm này cần thời gian để có kết quả và không nên trì hoãn việc xem xét cấy ghép.

Điều trị bệnh Wilson mắt bù cấp tính. Tiên lượng của bệnh nhân mắc WD ALF là thận trọng nếu không có LT. Chỉ điều trị nội khoa hiếm khi thành công trong việc ổn định bệnh. Các biện pháp can thiệp khác nhau như lọc huyết tương, thẩm tách albumin, thay huyết tương và lọc máu liên tục đã được sử dụng để làm giảm lượng đồng nhằm tránh tổn thương thận nhưng chỉ là các biện pháp tạm thời (174). Điều trị bằng thuốc thải sắt đồng (D penicillamine và trientine) không hiệu quả ở trong bối cảnh WD mắt bù cấp tính.

Ngoài các tiêu chí tiên lượng truyền thống (King's, MELD), một số chỉ số cụ thể của Wilson đã được đánh giá, bao gồm chỉ số tiên lượng WD và điểm King's College sửa đổi của chỉ số tiên lượng WD (175). Cuối cùng, những người mắc ALF nên được liệt kê cho LT, phương pháp này có kết quả xuất sắc. Dữ liệu của United Network for Organ Sharing từ năm 1987 đến 2008 đã chứng minh tỷ lệ sống sót của bệnh nhân sau 1 năm và 5 năm lần lượt là 90,1% và 89% đối với trẻ em và 88,3% và 86% đối với người lớn (176).

Điểm chính

• Ở những bệnh nhân mắc ALF do nghi ngờ hoặc đã xác định mắc bệnh Wilson, nên bắt đầu đánh giá LT trong quá trình chẩn đoán do thiếu phương pháp điều trị y tế hiệu quả.

Viêm gan tự miễn

AIH nặng cấp tính (AS-AIH) (vàng da; không xơ gan, INR $\geq 1,5$ và khởi phát triệu chứng sau 26 tuần) tiến triển thành ALF ở tới đa 3%–6% bệnh nhân (177–180). Các nghiên cứu cho thấy bệnh nhân Da đen mắc AIH có nguy cơ mắc ALF cần ghép gan cao hơn so với bệnh nhân Da trắng (181,182). Các loại kháng nguyên bạch cầu người: HLA-DR3 và HLA-DR7 được thấy phổ biến hơn với AIH loại 2 và có liên quan đến biểu hiện bệnh nghiêm trọng hơn.

Chẩn đoán ALF liên quan đến AS-AIH có thể khó khăn. Có sự chồng chéo về các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của AIH mới so với đợt cấp của AIH mãn tính hoặc DILI qua trung gian miễn dịch (183). Bệnh nhân thường có biểu hiện bán cấp tính và xét nghiệm gan cho thấy mô hình tổn thương tế bào gan chủ yếu. Đánh giá xét nghiệm máu có thể cho thấy tăng kháng thể kháng nhân, kháng thể actin cơ trơn, và tăng nồng độ IgG

Sinh thiết gan có thể cho thấy những biểu hiện không đặc hiệu. Các đặc điểm mô học khác biệt bao gồm tổn thương chiếm ưu thế trước ở vùng trung tâm tiểu thùy với viêm tiểu thùy huyết tương bạch huyết nổi bật và hoại tử hợp lưu tiểu thùy thùy mà không có viêm tĩnh mạch cửa nghiêm trọng (184,185). ALFSG của Hoa Kỳ đề xuất 2 mô hình cụ thể của hoại tử gan lớn—hoại tử xuất huyết trung tâm tiểu thùy hoặc hoại tử hợp lưu chồng lên viêm gan mạn tính—đặc hiệu hơn đối với nguyên nhân tự miễn dịch (179). Xâm nhập tế bào plasma cũng là đặc điểm của AIH. Có vẻ như AS-AIH chưa được công nhận là nguyên nhân của ALF dẫn đến việc điều trị bị trì hoãn (186,187).

Theo dữ liệu ALFSG của Hoa Kỳ, có tới 60% bệnh nhân mắc ALF với nguyên nhân không xác định có thể mắc AIH.

Tiên lượng của AS-AIH ALF đã được cải thiện đáng kể với việc áp dụng nhiều hơn liệu pháp corticosteroid và LT.

Tỷ lệ sống sót đối với AS-AIH ALF trong thời kỳ trước khi cấy ghép là dưới 20% (188). Nhiều loạt nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ tử vong là 16%–19%, và tiên lượng của bệnh nhân chủ yếu liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh ban đầu (189).

Điều trị viêm gan tự miễn. Liệu pháp corticosteroid đã được thiết lập tốt trong việc điều trị AIH mãn tính. Đối với những người mắc AS-AIH mà không có ALF, liệu pháp glucocorticoid (prednisone hoặc prednisolone đơn độc, 0,5–1 mg/kg hoặc tổng cộng 60 mg mỗi ngày ở người lớn) có thể có lợi mà không làm tăng nguy cơ dẫn đến kết quả bất lợi như nhiễm trùng (189,190). Điều trị không nên trì hoãn việc đánh giá LT (186,191). Có tới 48% bệnh nhân được điều trị có khả năng phải ghép gan (178).

Ở 128 bệnh nhân mắc AS-AIH không có ALF được điều trị bằng liệu pháp corticosteroid, De Martin và cộng sự đã xác định việc kém cải thiện INR và bilirubin là yếu tố dự đoán không đáp ứng. Họ kết luận rằng điểm số SURFASA (được tạo ra bằng cách kết hợp INR và bilirubin) có tính dự đoán cao (độ đặc hiệu 88%, độ nhạy 84%) của ghép gan hoặc tử vong. Họ đề xuất rằng trong vòng 3 ngày kể từ khi bắt đầu dùng corticosteroid, điểm số SURFASA có thể xác định những người không đáp ứng nên được chuẩn bị để LT (192).

Việc sử dụng liệu pháp corticosteroid ở bệnh nhân mắc AIH mãn tính có đợt cấp hoặc ALF vẫn chưa chẩn đoán xác định. Dữ liệu đã được trộn lẫn, cho thấy cả kết quả được cải thiện và TFS hoặc không có lợi ích (183,193). Tuy nhiên, nhiều dữ liệu gần đây cho thấy rằng ở một số bệnh nhân được chọn, liệu pháp corticosteroid có thể cải thiện kết quả và khả năng sống sót không cần cấy ghép ở AIH-ALF (194). Giám sát chặt chẽ tình trạng nhiễm trùng cũng nên là một phần của quá trình chăm sóc toàn diện cho bệnh nhân mắc ALF do AS-AIH hoặc ALF do AIH gây ra.

Vai trò của budesonide và các thuốc ức chế miễn dịch khác như tacrolimus trong AIH cấp tính nặng không được hỗ trợ tốt, vì vậy chúng không thể được khuyến cáo sử dụng chung vào thời điểm này và bệnh nhân nên được đánh giá LT ngay lập tức (193,195).

Điểm chính

• Ở những bệnh nhân có biểu hiện AS-AIH, chúng tôi khuyến nghị sử dụng IV corticoid

• Ở những bệnh nhân AS-AIH đã tiến triển thành ALF, chúng tôi khuyến nghị nên đánh giá LT sớm.

Suy gan cấp tính liên quan đến thai kỳ

Các nguyên nhân cụ thể của ALF khi mang thai bao gồm tán huyết, tăng men gan, tiểu cầu thấp (H/c HELLP) và gan nhiễm mỡ cấp tính khi mang thai (AFLP). Chúng có thể xuất hiện trong tam cá nguyệt thứ ba của thai kỳ hoặc ngay sau khi sinh. Nó

thường khó phân biệt giữa 2 tình trạng do sự chồng chéo về đặc điểm lâm sàng và tiền sử bệnh.

Như ALFSG của Hoa Kỳ đã chứng minh, ALF liên quan đến thai kỳ là rất hiếm, chỉ xảy ra ở 2,2% trong số hơn 3.100 bệnh nhân. Hội chứng HELLP và AFLP chiếm 25% các trường hợp (196). Một nửa số bệnh nhân còn lại trong nhóm mang thai mắc ALF do các nguyên nhân được sát thấy ở những người không mang thai. Những điều này bao gồm nhiễm độc gan APAP (60%), HSV (11%), AIH (9%), DILI (6%), ung thư (ung thư hạch và ung thư biểu mô tuyến, 9%), hội chứng Kikuchi Fujimoto (3%) và nhiễm độc giáp (3%). Tuổi thai trung bình khi bệnh khi có hội chứng HELLP và AFLP cao hơn so với bệnh nhân mắc ALF nguyên nhân khác (36 so với 30 tuần). Hai phần ba số bệnh nhân mắc hội chứng HELLP và AFLP bị tiền sản giật hoặc sản giật, và hầu hết (khoảng 90%) đều phải mổ lấy thai khẩn cấp.

Trong các trường hợp mắc hội chứng HELLP/AFLP ALF, 69% đã hồi phục tự nhiên; 14% sống sót sau LT; và 11% tử vong sau 21 ngày từ khi khởi phát. Kết quả của bà mẹ và thai nhi thay đổi theo nguyên nhân. Sự hiện diện của HE, nồng độ lactate tăng cao và điểm số MELD cao hơn dự đoán khả năng sống sót thấp hơn trong HELLP/AFLP ALF (197,198).

Điều trị suy gan cấp tính liên quan đến thai kỳ. Hội chứng HELLP/AFLP ALF là một cấp cứu sản khoa. Chăm sóc và điều trị phải là đa chuyên khoa cho nhóm bệnh nhân này. Nền tảng của điều trị là nhanh chóng chấm sinh thai nhi (dứt thai kỳ) càng sớm càng tốt về mặt lâm sàng. Mặt khác, việc điều trị hỗ trợ cho các biến chứng về chuyển hóa, thận và hô hấp. Các bất thường về lâm sàng và xét nghiệm có thể kéo dài hàng tuần sau khi sinh và cần phải thận trọng khi quyết định về nhu cầu ghép gan cho tình trạng có khả năng hồi phục này. Các tiêu chí Swansea đã được phát triển để giúp xác định chẩn đoán AFLP (199). Điểm số Swansea tăng (Bảng 11), HE và tỷ lệ tiểu cầu trên bạch cầu (PWR) có thể là các chỉ số tiên lượng hữu ích (199,200). LT cho AFLP có kết quả sống còn tốt tương đương với các nguyên nhân khác (201).

Chảy máu gan, tụ máu hoặc vỡ gan có thể xảy ra, đặc biệt là trong hội chứng HELLP và có thể cần can thiệp phẫu thuật cấp cứu.

Điểm chính

- Ở những bệnh nhân mắc ALF liên quan đến thai kỳ, chăm sóc hỗ trợ và điều trị phối hợp đa chuyên khoa là điều cần thiết, và việc sinh thai nhi nhanh chóng là rất quan trọng.
- Ở những bệnh nhân mắc ALF liên quan đến thai kỳ, những người không cải thiện sau khi sinh thai nhi, chúng tôi đề nghị đánh giá LT ngay lập tức.

Hội chứng Budd-Chiari

BCS là một trong những nguyên nhân hiếm gặp nhất của ALF, thường ảnh hưởng đến phụ nữ Da trắng trong khoảng từ 40 đến 50 tuổi của cuộc đời (202). Nó đặc trưng bởi sự tắc nghẽn đường ra của tĩnh mạch gan, thường là kết quả của huyết khối tĩnh mạch trong bối cảnh các tình trạng tăng đông cơ bản như mang thai, sử dụng thuốc tránh thai, bệnh đa hồng cầu, hoặc sự hiện diện của sự tắc nghẽn màng (màng lưới) của tĩnh mạch chủ dưới đoạn trên gan. Tắc hoàn toàn các tĩnh mạch gan có thể dẫn đến ALF bằng cách gây thiếu máu cục bộ trầm trọng và hoại tử tế bào gan lớn. Bệnh nhân mắc BCS-ALF biểu hiện bệnh từ cấp tính đến bán cấp tính thường có đau bụng và cổ trướng (202). Đánh giá các xét nghiệm cho thấy mô hình tổn thương gan chủ yếu ở tế bào gan với sự gia tăng đáng kể men aminotransferase (AST > ALT) trong khoảng hơn 1000U/L. Sau khi BCS được chẩn đoán, việc đánh giá tình trạng rối loạn đông máu cơ bản sẽ được đảm bảo. Trước đây, tỷ lệ sống sót không cần cấy ghép của bệnh nhân mắc BCS-ALF rất thấp trong khoảng 37%–40%, tăng lên 80% trong những thập kỷ gần đây (203).

Điều trị hội chứng Budd-Chiari

Cơ sở chính của điều trị BCS là bắt đầu dùng thuốc chống đông nhằm ngăn chặn sự lan truyền của huyết khối và giúp cho sự tái thông cho các tĩnh mạch bị huyết khối. Trong trường hợp không có chống chỉ định, heparin đường tĩnh mạch nên được bắt đầu ngay lập tức. Trong một đánh giá đăng ký ALFSG kéo dài 17 năm, 71% bệnh nhân được điều trị chống đông máu bằng heparin (202). Tỷ lệ sống chung là 42%. Những người được dùng thuốc chống đông máu có nhiều khả năng sống sót hơn, đặc biệt nếu thuốc chống đông máu được bắt đầu ngay sau khi nhập viện. Các can thiệp khác bao gồm kết hợp tiêu huyết khối và nong mạch, TIPS, phẫu thuật tạo shunt và LT (37%). Liệu pháp tiêu sợi huyết có nguy cơ chảy máu, đột quỵ và thuyên tắc phổi và thường được dành riêng cho một số bệnh nhân có cục máu đông mới. Zhang và cộng sự (204) mô tả một loạt 14 bệnh nhân mắc BCS cấp và bán cấp được tiêu sợi huyết qua ống thông, kết hợp với nong mạch và kết quả điều trị thành công. Tạo hình mạch máu đặc biệt hiệu quả khi nguyên nhân cơ bản là sự tắc nghẽn màng (màng lưới) của tĩnh mạch chủ dưới đoạn trên gan (205). Tuy nhiên, đối với những người thất bại với điều trị nội khoa, nong mạch hoặc đặt stent, việc tạo shunt là cần thiết để có một đường thoát thay thế. TIPS hoặc shunt cửa chủ trực tiếp trong gan được ưu tiên hơn so với shunt phẫu thuật xuyên bụng. Dữ liệu hỗ trợ cho việc đặt TIPS đang tăng lên mặc dù thiếu các thử nghiệm triển vọng ngẫu nhiên (206,207). Khi thực hiện, stent polytetrafluoro-ethylene được ưu tiên hơn vì nó làm giảm tỷ lệ tắc stent (206,207).

Bệnh nhân có BCS cùng với ALF không đáp ứng đầy đủ với can thiệp y tế và điều trị nên được liệt kê cho LF một cách kịp thời. Một đánh giá về cơ sở dữ liệu của United Network for Organ Sharing (UNOS) cho thấy những bệnh nhân mắc BCS được liệt kê ở trạng thái 1A có tỷ lệ sống sau ghép tương đương với những bệnh nhân mắc BCS 1A không ở trạng thái 1 (82% so với 86%), 3 (82% so với 81%) và 5 năm (82% so với 76%) (208,209). Một nghiên cứu lớn ở Châu Âu trên 248 bệnh nhân đã báo cáo tỷ lệ sống sót sau ghép 1 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là 76%, 71% và 68% (210).

Điểm chính

- Ở những bệnh nhân BCS dẫn đến ALF, TIPS là biện pháp can thiệp ưu tiên ở những bệnh nhân thất bại với điều trị kháng đông.
- Ở những bệnh nhân mắc ALF do BCS, chúng tôi khuyên dùng heparin như liệu pháp ban đầu, trong trường hợp không có chống chỉ định với thuốc chống đông máu.
- Ở những bệnh nhân mắc ALF do BCS không đáp ứng với các biện pháp can thiệp y tế và điều trị, chúng tôi khuyên dùng LT.

Nguyên nhân thứ phát của suy gan cấp tính

Thương gan do thiếu máu cục bộ. Tổn thương gan do thiếu máu cục bộ— còn được gọi là “viêm gan thiếu oxy” hoặc “sốc gan”—do giảm tưới máu gan thông qua hoặc kéo dài (211). Tổn thương gan do thiếu máu cục bộ thường xảy ra trong bối cảnh suy tim sung huyết, nhiễm trùng huyết, chấn thương hoặc phẫu thuật lớn. Một giai đoạn hạ huyết áp không phải lúc nào cũng xuất hiện. Bệnh nhân mắc ALF liên quan đến thiếu máu cục bộ thường có biểu hiện cấp tính đến bán cấp tính với các xét nghiệm cho thấy mô hình tổn thương tế bào gan nghiêm trọng với AST tăng rõ rệt >10.000 IU/L. Nồng độ bilirubin ban đầu thường bình thường, thường xấu đi cùng với tăng INR mặc dù có cải thiện nồng độ transaminase. Bệnh nhân thường cải thiện lâm sàng nhanh chóng với sự phục hồi tình trạng huyết động bình thường và tiên lượng phần lớn được quyết định bởi tình trạng bệnh nền của bệnh nhân có trước đó.

Quản lý tổn thương gan do thiếu máu cục bộ. Việc điều trị viêm gan thiếu máu cục bộ chủ yếu là hỗ trợ và nhằm mục đích điều chỉnh nguyên nhân cơ bản và khôi phục lại sự ổn định huyết động. Việc sử dụng thuốc vận mạch có thể cần thiết để duy trì MAP thỏa đáng. Hai trường hợp báo cáo cho thấy NAC hữu ích trong điều trị viêm gan thiếu máu cục bộ do tắc nghẽn mạch máu hoặc say nắng (212,213). Trong một báo cáo từ ALFSG của 55 bệnh nhân mắc ALF do viêm gan thiếu máu cục bộ, 8 trong số 9 người sống sót tự nhiên đã được điều trị bằng NAC (214). Điều này vẫn chưa được hỗ trợ với số lượng lớn hơn. LT thường không được chỉ định hay cần thiết cho viêm gan thiếu máu cục bộ.

Thâm nhiễm ác tính. Mặc dù gan là vị trí phổ biến của di căn ung thư, sự xâm nhập ác tính của gan chỉ chiếm một số ít trường hợp mắc ALF. Trong số đăng ký ALFSG của Hoa Kỳ, 27 trong số 1910 trường hợp (1,4%) được quy cho bệnh ác tính, bao gồm ung thư hạch hoặc bệnh bạch cầu (33%), ung thư vú (30%) và ung thư ruột kết (7%) (215). Trong đoàn hệ này, độ tuổi trung bình là 47 và hầu hết trong số họ là nữ (67%) và Da trắng (67%). Bệnh nhân thường có biểu hiện đau bụng, vàng da, HE và gan to. Đánh giá trong phòng thí nghiệm cho thấy một mô hình tổn thương tế bào gan và gan ứ mật hỗn hợp với nồng độ trans aminase tăng rõ rệt (khoảng 40 X ULN), INR kéo dài và giảm tiểu cầu. Chưa đến một nửa có bằng chứng về khối u ở gan trên hình ảnh chụp bụng và chẩn đoán thường dựa vào sinh thiết gan hoặc tủy xương. Tiên lượng xấu đối với bệnh nhân mắc ALF do sự thâm nhiễm ác tính của gan, với 85% bệnh nhân tử vong trong vòng 3 tuần sau khi tham gia nghiên cứu.

Điều trị bệnh lý ác tính. Cần có mức độ nghi ngờ cao trong bối cảnh này, đặc biệt nếu bệnh ác tính trước đó không được chẩn đoán. Điều trị theo hướng ác tính có thể được chỉ định (216,217). LT thường không được thực hiện vì sự xâm nhập của khối u và kết quả bệnh nhân kém. Tại Hoa Kỳ ALFSG, chỉ có 2 trường hợp LT được báo cáo với một trường hợp sống sót sau 5 năm (215).

Bệnh liên quan đến vi-rút corona 2019. Bệnh nhân mắc bệnh coronavirus (COVID-19) thường có men gan cao phản ánh tổn thương gan (218). Mô hình tổn thương gan điển hình là tế bào gan hơn là ứ mật (219). Tổn thương gan do nhiều yếu tố, bao gồm nhiễm độc tế bào trực tiếp của virus, tổn thương qua trung gian miễn dịch, tổn thương gan do thiếu máu cục bộ, biến chứng huyết khối, viêm nội mô và DILI (220). Điều trị là hỗ trợ. Mặc dù tổn thương gan trong COVID-19 thường được coi là có mức độ nhẹ, nhưng bệnh nhân có thể bị rối loạn chức năng gan nghiêm trọng trong bối cảnh suy đa cơ quan. LT thường không thể thực hiện do nhiều bệnh đi kèm.

Thời điểm tối ưu của ghép gan ở những bệnh nhân mắc ALF và xét nghiệm dương tính với COVID-19 vẫn chưa được biết. Hiệp hội Cây ghép Hoa Kỳ khuyến nghị rằng một ứng cử viên nên giải quyết hoàn toàn các triệu chứng (và lý tưởng nhất là xét nghiệm PCR COVID-19 âm tính) trước khi tiến hành phẫu thuật cấy ghép. Trong trường hợp bệnh nhân mắc ALF không có triệu chứng, những người sẽ được hưởng lợi từ việc cân nhắc ghép gan, nên thực hiện một phương pháp tiếp cận đa ngành để xem xét các rủi ro và lợi ích của việc tiến hành cấy ghép (221)

Nguyên nhân không xác định. Trong một số trường hợp của ALF, không thể xác định nguyên nhân rõ ràng. Trong số 2.718 bệnh nhân ở Mỹ ALFSG, 5,5% cuối cùng được cho là có nguyên nhân suy gan không xác định (14). Khi xem xét, gần một nửa (142, 46,9%) các trường hợp không xác định được chỉ định trước đó được phát hiện có nguyên nhân, với APAP (45) và AIH (24) đại diện cho hầu hết các trường hợp được chỉ định lại. Phần còn lại là do DILI, vi-rút như HEV và các nguyên nhân khác (14,147,148,186,187). Trong những trường hợp này, một

sinh thiết gan có thể được thực hiện. Liệu pháp steroid không cho thấy có thể cải thiện khả năng sống sót trong các trường hợp không xác định được (193). Có thể cân nhắc sử dụng NAC, đưa ra bằng chứng cho thấy tỷ lệ sống sót không cần cấy ghép tăng lên ở những bệnh nhân mắc ALF không liên quan đến acetaminophen với bệnh não cấp gan (giai đoạn 1–2) (121,222). Mặt khác, bệnh nhân nên được xem xét ghép gan vì khả năng sống sót tự phát rất kém (110).

GHÉP GAN

Trong thời trước khi ghép gan phát triển, tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân mắc ALF lên tới 80% (223). Với những tiến bộ trong ghép gan và chăm sóc tích cực, tỷ lệ sống sót của bệnh nhân và mảnh ghép đã được cải thiện đáng kể trong 20 năm qua, mặc dù vẫn thấp hơn so với những bệnh nhân mắc bệnh xơ gan (224,225). Tỷ lệ sống sót của bệnh nhân sau LT một năm và 5 năm tương ứng là khoảng 80% và 75%. Hầu hết các trường hợp tử vong xảy ra trong vòng vài tháng sau khi cấy ghép. Nếu không, bệnh nhân sẽ có tuổi thọ kéo dài

Các mô hình tiên lượng

Việc xác định những bệnh nhân có cơ hội hồi phục tự phát kém là vô cùng quan trọng. Điều này đặc biệt quan trọng đối với BS lâm sàng thực hiện đánh giá ban đầu về bệnh nhân, thường là bên ngoài trung tâm ghép gan. Một số mô hình dự đoán về tỷ lệ tử vong của bệnh nhân trong ALF đã được mô tả (Bảng 11). Phát triển bệnh não gan trong bối cảnh tổn thương gan cấp tính nên chuyển đến trung tâm cấy ghép; bệnh nhân mắc ALF do APAP đặc biệt có nguy cơ tiến triển lâm sàng nhanh so với các trường hợp không do APAP

KCC là mô hình tiên lượng được sử dụng nhiều nhất để dự đoán khả năng sống sót không cần cấy ghép (226). KCC có độ nhạy và độ đặc hiệu được báo cáo trong ALF không do APAP gây ra lần lượt là 68% và 82% còn 65% và 93% đối với ALF do APAP. Việc bổ sung lactate vào mô hình đã cải thiện đặc tính hiệu suất KCC với độ nhạy 91% (227). Một số phân tích tổng hợp chỉ ra rằng KCC có độ đặc hiệu tốt nhưng độ nhạy hạn chế, do đó làm dấy lên lo ngại rằng nó có thể là yếu tố dự báo xấu về tử vong nếu không được cấy ghép (28,228).

MELD score trong ALF đã được đánh giá trong nhiều nghiên cứu (229–231). Phân tích tổng hợp 23 nghiên cứu bao gồm 2.153 bệnh nhân đã so sánh các đặc điểm hiệu suất của MELD với KCC. Cần lưu ý rằng các ngưỡng MELD không được chuẩn hóa trong khoảng từ 25 đến 37 tùy thuộc vào nghiên cứu. Dữ liệu tổng hợp cho thấy KCC có độ nhạy đối với tỷ lệ tử vong thấp hơn MELD (59% so với 74%), nhưng độ đặc hiệu cao hơn một chút (79% so với 67%) (49).

Clichy criteria, được sử dụng rộng rãi ở Pháp, nhưng không trở nên phổ biến ở Hoa Kỳ. Điểm số dựa trên độ tuổi, nồng độ Yếu tố V và sự hiện diện của HE độ 3–4 và được chứng minh là có độ đặc hiệu thấp (56% đối với ALF do APAP gây ra và 50% đối với ALF không do acetaminophen gây ra); do đó, nó đã không được sử dụng rộng rãi.

Sử dụng nhóm dân số nghiên cứu ALF, một mô hình khác dự đoán khả năng sống sót không cần cấy ghép đã được phát triển kết hợp với độ của HE, nguyên nhân ALF, sử dụng thuốc vận mạch, bilirubin và INR cho thấy giá trị c (c-statistical value) là 0,84; tuy nhiên, cần xác nhận tiềm năng của mô hình này (11).

Điểm chính

- Việc xác định những bệnh nhân mắc ALF có nguy cơ dẫn đến kết quả xấu nên việc rất quan trọng là BN chuyển đến trung tâm cấy ghép sớm khi có biểu hiện.

Khuyến cáo

10. Ở những bệnh nhân mắc ALF, chúng tôi khuyến bạn nên sử dụng điểm số KCC hoặc MELD để tiên lượng. Bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí KCC hoặc trình bày với MELD >25 có nguy cơ cao dẫn đến kết quả kém.

Khuyến nghị GRADE: có điều kiện, mức chứng cứ thấp.

Đánh giá cấy ghép

Tại trung tâm cấy ghép, nhóm cấy ghép (khoa gan, phẫu thuật và tâm thần/tâm lý xã hội) nên nhanh chóng tham gia để hướng dẫn đánh giá và điều trị bệnh nhân (Hình 1). Sau đó, nhóm sẽ nghiên cứu xem xét nguồn hiến, nguồn tạng của bệnh nhân, dựa trên sự cân nhắc cả về y tế và tâm lý xã hội.

Đánh giá tài liệu không tiết lộ các nghiên cứu cụ thể để giải quyết các vấn đề tái phát rối loạn sử dụng rượu ở bệnh nhân mắc ALF. Có sự không đồng nhất lớn trong các giao thức dành riêng cho trung tâm trong đánh giá tâm lý xã hội và các yếu cầu kiêng rượu. Trong những hạn chế cấp bách của tình huống, mọi nỗ lực phải được thực hiện để thu thập càng nhiều thông tin phụ càng tốt từ gia đình và bạn bè của bệnh nhân để đưa ra quyết định sáng suốt về nguy cơ mắc bệnh gan liên quan đến rượu sau khi cấy ghép.

Chết não ở bệnh nhân mắc ALF, được xác định bằng các biện pháp đã được xác nhận trước đó bên ngoài môi trường ALF, là chống chỉ định tuyệt đối duy nhất đối với LT (232). Rối loạn chức năng đa cơ quan, nhiễm trùng huyết, ARDS, viêm tụy và ung thư đều là những chống chỉ định tương đối. Các quyết định liên quan đến tiến hành cấy ghép nên được đưa ra trong bối cảnh thảo luận đa ngành với nhóm cấy ghép.

Điểm chính

Hội chẩn đa chuyên khoa liên quan đến nhóm cấy ghép để xác nguồn tạng hiến tối ưu để cấy ghép nên được thực hiện tại trung tâm cấy ghép.

Cần nhắc ghép tạng (người hiến sống và tạng ghép không tương thích về ABO) Mặc dù hầu hết bệnh nhân được liệt kê ở trạng thái 1A đều nhận được nội tạng kịp thời (không phải ở Việt Nam), nhưng một phân tích gần đây về cơ sở dữ liệu UNOS cho thấy 18,2% bệnh nhân đã chết trước hoặc quá yếu để thực hiện ghép (233).

Điều đó dẫn đến việc xem xét các nhận tạng ghép của người hiến tạng còn sống và của cả người chết không tương thích ABO.

Những lo ngại liên quan đến việc cung cấp LT của người hiến tạng còn sống (LDLT) xoay quanh thời gian có hạn để đánh giá người hiến tạng, có được sự đồng ý chính thức từ người hiến tạng để giảm thiểu sự ép buộc và an toàn của quy trình hiến tạng. Một đánh giá có hệ thống về tài liệu cho thấy chỉ có 3 nghiên cứu với 2.533 bệnh nhân trưởng thành mắc ALF, trong đó 155 người trải qua LDLT (234). So sánh LDLT với DDLT trong ALF cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ sống sót sau 1, 3 và 5 năm (235). Đánh giá cơ sở dữ liệu UNOS từ năm 2011 chỉ tiết lộ 3 bệnh nhân, xác nhận rằng đây không phải là phương pháp được thực hành rộng rãi.

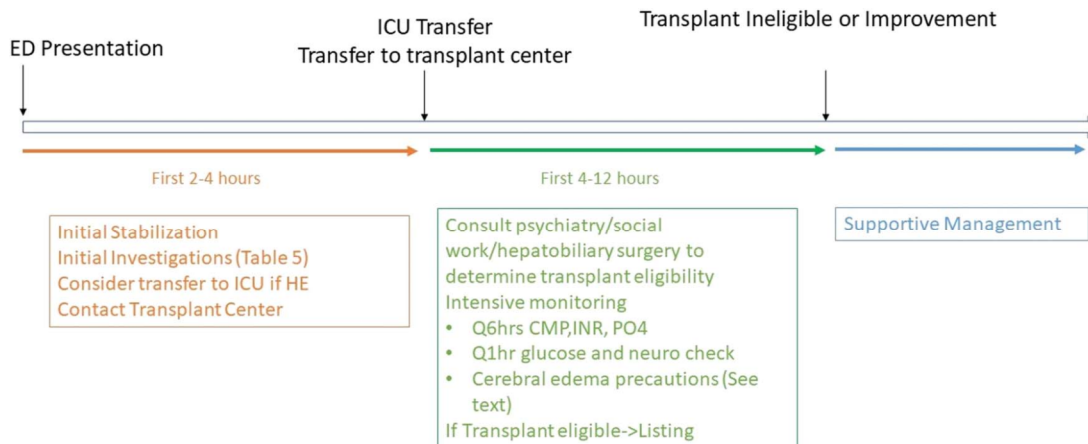
Cấy ghép không tương thích ABO (ABO-I) đã được mô tả cả với người hiến tạng còn sống và đã chết với các nghiên cứu hồi cứu chủ yếu là quan sát. Hai nghiên cứu quan sát về tạng ghép ABO-I cho ALF từ Trung Quốc (n = 22), bệnh nhân viêm gan B nặng) và Na Uy (n = 33) cho thấy gan ghép kém hơn, khả năng sống sót của bệnh nhân kém hơn và tăng nguy cơ thải ghép qua trung gian kháng thể (235,236). Một nghiên cứu trước đó, cũng từ Trung Quốc, cho thấy tỷ lệ sống sót của bệnh nhân và mô ghép trong 3 năm không kém hơn ở 33 bệnh nhân mắc ALF đã nhận ABO-I, chỉ có 2 bệnh nhân bị thải ghép. Có sự không đồng nhất đáng kể trong các phác đồ ức chế miễn dịch được báo cáo trong các nghiên cứu này, điều này có thể góp phần dẫn đến kết quả kém hơn trong các nhóm thuần tập ABO-I. Ngoài ra, những dữ liệu này dựa trên các bệnh nhân được cấy ghép trong thời đầu những năm 2000. Kể từ đó, chăm sóc hỗ trợ y tế cho ALF đã được cải thiện và việc phát triển các phác đồ ABO-I, bao gồm rituximab, có thể khiến những phát hiện này không phù hợp với nhóm bệnh nhân hiện tại.

Điểm chính

- Ở những bệnh nhân mắc ALF, được liệt kê là ưu tiên trạng thái 1A, LDLT có thể được xem xét tại các trung tâm có kinh nghiệm về LDLT khi không có sẵn DDLT.
- Ở những bệnh nhân mắc ALF, được liệt kê là ưu tiên trạng thái 1A, chúng tôi khuyến bạn nên xem xét các mảnh ghép ABO-I trong một bảng sáng chế đang giảm nhanh chóng.

Trình tự tiến hành

Ghép gan hai giai đoạn. Ghép gan hai giai đoạn, bao gồm cắt bỏ gan, tạo shunt cửa chủ và kéo dài trạng thái anhepatic trong khi bệnh nhân chờ ghép tạng



Hình 1. Thời gian biểu hiện và xét nghiệm suy gan cấp tính. ED, khoa cấp cứu; HE, bệnh não gan; ICU, đơn vị chăm sóc đặc biệt; INR, tỷ lệ bình thường hóa quốc tế.

Do ít bằng chứng, quy trình này không được khuyến nghị thường xuyên ở những bệnh nhân mắc ALF.

Ghép gan phụ trợ chỉnh hình. Ghép gan một phần phụ trợ để cấp đến một quy trình phẫu thuật trong đó một phần gan tự nhiên được lấy ra và một phần gan ghép được đặt vào không gian được tạo ra trong khi cho phép gan của bệnh nhân tái tạo. Mặc dù chủ yếu được sử dụng ở trẻ em, một số báo cáo về APPOLT ở quần thể ALF trưởng thành tồn tại cả với mảnh ghép của người hiến tặng còn sống và đã chết (243–245). Kết quả được báo cáo với kỹ thuật này là chưa rõ ràng.

KẾT LUẬN

ALF là một trường hợp cấp cứu y khoa và có khả năng hồi phục nếu được phát hiện và điều trị sớm. ALF phải được phân biệt với ACLF và xơ gan mất bù vì việc điều trị rất khác nhau. ALF ảnh hưởng đến nhiều cơ quan và có tỷ lệ tử vong cao trong thời gian ngắn, do đó việc chuyển kịp thời đến trung tâm cấy ghép là ưu tiên sớm trong quản lý bệnh nhân. Bệnh nhân có nguy cơ tử vong cao sẽ có tiên lượng tốt sau khi được cứu sống bằng LT.

ACKNOWLEDGMENTS

We express our gratitude to the guideline monitor Jamile Wakim-Fleming, MD, FACP, literature review support from Cathy Yuan, librarian support from Heather Laferriere and for administrative support to Claire Neuman. In addition, we thank the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology.

CONFLICTS OF INTEREST

Guarantor of the article: Alexandra Shingina, MD, MSc.

Specific author contributions: A.S.: original content development, literature search and review, manuscript composition, manuscript revision and editing. N.M.: literature search and review, manuscript composition, manuscript revision and editing. J.W.-F.: literature search and review, manuscript composition, manuscript revision and editing. S.A.: literature search and review, manuscript composition. R.W. and B.B.L.: provided methodology expertise and reviewed the evidence for GRADE assignments. A.M.L.: original content development, literature search and review, manuscript composition, manuscript revision and editing. L.G.: original content development, literature search and review, manuscript composition, manuscript revision and editing.

Financial Support: None to report.

Potential competing interests: None to report.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383–94.
- Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):401–6.
- Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013;66(7):726–35.
- O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: Redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342(8866):273–5.
- Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970;3:282–98.
- Bernuau J, Benhamou JP. Classifying acute liver failure. *Lancet* 1993;342(8866):252–3.
- Arshad MA, Murphy N, Bangash MN. Acute liver failure. *Clin Med* 2020;20(5):505–8.
- Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet* 2019;394(10201):869–81.

- Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, et al. Acute liver failure. *Lancet* 2010;376(9736):190–201.
- Chalasi N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1924–34, 1934.e1–4.
- Koch DG, Tillman H, Durkalski V, et al. Development of a model to predict transplant-free survival of patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(8):1199–206.e2.
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137(12):947–54.
- Brennan PN, Donnelly MC, Simpson KJ. Systematic review: Non A-E, seronegative or indeterminate hepatitis; what is this deadly disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(8):1079–91.
- Ganger DR, Rule J, Rakela J, et al. Acute liver failure of indeterminate etiology: A comprehensive systematic approach by an expert committee to establish causality. *Am J Gastroenterol* 2018;113(9):1319.
- Thanapirom K, Treeprasertsuk S, Soonthornworasiri N, et al. The incidence, etiologies, outcomes, and predictors of mortality of acute liver failure in Thailand: A population-base study. *BMC Gastroenterol* 2019;19(1):18.
- Manka P, Verheyen J, Gerken G, et al. Liver failure due to acute viral hepatitis (A-E). *Visc Med* 2016;32(2):80–5.
- Wong NZ, Reddy KR, Bittermann T. Acute liver failure etiology is an independent predictor of waitlist outcome but not posttransplantation survival in a national cohort. *Liver Transpl* 2022;28(1):39–50.
- Bernal W, Lee WM, Wendon J, et al. Acute liver failure: A curable disease by 2024? *J Hepatol* 2015;62(1 Suppl 1):S112–20.
- Ginès P, Krag A, Abraldes JG, et al. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021;398(10308):1359–76.
- Moreau R, Jalan R, Ginès P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144(7):1426–37, 1437.e1–9.
- Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, et al. Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL): An update. *Hepatol Int* 2019;13(4):353–90.
- Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure. *N Engl J Med* 2020;382(22):2137–45.
- Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: Pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif* 2002;20(3):252–61.
- Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013;369(26):2525–34.
- Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, et al. Fulminant hepatic failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 1995;21(1):240–52.
- Lee WM. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008;28(2):142–52.
- Wijdicks EFM. Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2016;375(17):1660–70.
- McPhail MJW, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of Kings's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010;53(3):492–9.
- Brethrick AD, Craig DGN, Masterton G, et al. Acute liver failure in Scotland between 1992 and 2009: incidence, aetiology and outcome. *QJM* 2011;104(11):945–56.
- Canbay A, Tacke F, Hadem J, et al. Acute liver failure: A life-threatening disease. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(42):714–20.
- Weiler N, Schlotmann A, Schnitzbauer AA, et al. The epidemiology of acute liver failure. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117(4):43–50.
- Goldberg DS, Forde KA, Carbonari DM, et al. Population-representative incidence of drug-induced acute liver failure based on an analysis of an integrated health care system. *Gastroenterology* 2015;148(7):1353–61.e3.
- Ho CM, Lee CH, Wang JY, et al. Nationwide longitudinal analysis of acute liver failure in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(4):e35.
- Ordys BB, Robinson O. Acute liver failure. *Anaesth Intensive Care Med* 2021;22(2):113–20.
- Bajaj JS, Lauridsen M, Tapper EB, et al. Important unresolved questions in the management of Hepatic Encephalopathy: An ISHEN consensus. *Am J Gastroenterol* 2020;115(7):989–1002.
- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the study of liver diseases and the European Association for the study of the liver. *Hepatology* 2014;60(2):715–35.

37. Sundaram V, Jalan R, Wu T, et al. Factors associated with survival of patients with severe acute-on-chronic liver failure before and after liver transplantation. *Gastroenterology* 2019;156(5):1381–91.e3.
38. Puri P, Lee WM, Fontana RJ, et al. Alcohol consumption is associated with the severity and outcome of acute liver injury/failure. *Liver Int* 2020;40(2):360–7.
39. Neuberger J, Patel J, Caldwell H, et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut* 2020;69(8):1382–403.
40. Herrine SK, Moayyedi P, Brown RS Jr, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on initial testing and management of acute liver disease. *Gastroenterology* 2017;152(3):648–64.e5.
41. Miraglia R, Luca A, Gruttadauria S, et al. Contribution of transjugular liver biopsy in patients with the clinical presentation of acute liver failure. *Cardiovasc Radiol* 2006;29(6):1008–10.
42. Dechêne A, Sowa JP, Schlattjan M, et al. Mini-laparoscopy guided liver biopsy increases diagnostic accuracy in acute liver failure. *Digestion* 2014;90(4):240–7.
43. Beckmann MG, Bahr MJ, Hadem J, et al. Clinical relevance of transjugular liver biopsy in comparison with percutaneous and laparoscopic liver biopsy. *Gastroenterol Res Pract* 2009;2009:947014.
44. Hunyady P, Herrmann E, Bojunga J, et al. Diagnostic value of a liver biopsy in patients with an acute liver failure or acute liver injury. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022;34(7):801–6.
45. Donaldson BW, Gopinath R, Wanless IR, et al. The role of transjugular liver biopsy in fulminant liver failure: Relation to other prognostic indicators. *Hepatology* 1993;18(6):1370–6.
46. Chapin CA, Mohammad S, Bass LM, et al. Liver biopsy can be safely performed in pediatric acute liver failure to aid in diagnosis and management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67(4):441–5.
47. Mohan BP, Shakhathreh M, Garg R, et al. Efficacy and safety of EUS-guided liver biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2019;89(2):238–46.e3.
48. Olivo R, Guarrera JV, Pyrsopoulos NT. Liver transplantation for acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2018;22(2):409–17.
49. McPhail MJW, Farne H, Senvar N, et al. Ability of King's college criteria and model for end-stage liver disease scores to predict mortality of patients with acute liver failure: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(4):516–25. e5; quiz e43–e45.
50. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, et al. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999;29(3):648–53.
51. Slack AJ, Auzinger G, Willars C, et al. Ammonia clearance with haemofiltration in adults with liver disease. *Liver Int* 2014;34(1):42–8.
52. Cardoso FS, Gottfried M, Tujios S, et al. US Acute Liver Failure Study Group. Continuous renal replacement therapy is associated with reduced serum ammonia levels and mortality in acute liver failure. *Hepatology* 2018;67(2):711–20.
53. MacDonald AJ, Speiser JL, Ganger DR, et al. Clinical and neurologic outcomes in acetaminophen-induced acute liver failure: A 21-year multicenter cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(12):2615–25.e3.
54. Davies NA, Wright G, Ytrebø LM, et al. L-ornithine and phenylacetate synergistically produce sustained reduction in ammonia and brain water in cirrhotic rats. *Hepatology* 2009;50(1):155–64.
55. Jalan R, Wright G, Davies NA, et al. L-ornithine phenylacetate (OP): A novel treatment for hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2007;69(5):1064–9.
56. Rahimi RS, Safadi R, Thabut D, et al. Efficacy and safety of ornithine phenylacetate for treating overt hepatic encephalopathy in a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(12):2626–35.e7.
57. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362(12):1071–81.
58. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013;108(9):1458–63.
59. Halstead MR, Geocadin RG. The medical management of cerebral edema: Past, present, and future therapies. *Neurotherapeutics* 2019;16(4):1133–48.
60. Qureshi AI, Suarez JI. Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med* 2000;28(9):3301–13.
61. Qureshi AI, Suarez JI, Bhardwaj A, et al. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema. *Crit Care Med* 1998;26(3):440–6.
62. Stevens RD, Huff JS, Duckworth J, et al. Emergency neurological life support: Intracranial hypertension and herniation. *Neurocrit Care* 2012;17(Suppl 1):S60–5.
63. Porteous J, Cioccarri L, Ancona P, et al. Outcome of acetaminophen-induced acute liver failure managed without intracranial pressure monitoring or transplantation. *Liver Transpl* 2019;25(1):35–44.
64. Kok B, Karvellas CJ. Management of cerebral edema in acute liver failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38(6):821–9.
65. Ribaud J, McLernon S, Auzinger G. Targeted temperature management in acute liver failure: A systematic review. *Nurs Crit Care* 2022;27(6):784–95.
66. Kim A, Niu B, Woreta T, et al. Clinical considerations of coagulopathy in acute liver failure. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8(4):407–13.
67. Lisman T, Bakhtiari K, Adelmeijer J, et al. Intact thrombin generation and decreased fibrinolytic capacity in patients with acute liver injury or acute liver failure. *J Thromb Haemost* 2012;10(7):1312–9.
68. Lisman T, Stravitz RT. Rebalanced hemostasis in patients with acute liver failure. *Semin Thromb Hemost* 2015;41(5):468–73.
69. Stravitz RT, Ellerbe C, Durkalski V, et al. Bleeding complications in acute liver failure. *Hepatology* 2018;67(5):1931–42.
70. Driever EG, Stravitz RT, Zhang J, et al. VWF/ADAMTS13 imbalance, but not global coagulation or fibrinolysis, is associated with outcome and bleeding in acute liver failure. *Hepatology* 2021;73(5):1882–91.
71. Bulut Y, Sapru A, Roach GD. Hemostatic balance in pediatric Acute Liver Failure: Epidemiology of bleeding and thrombosis, physiology, and current strategies. *Front Pediatr* 2020;8:618119.
72. Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol* 2012;56(1):129–36.
73. Nanchal R, Subramanian R, Karvellas CJ, et al. Guidelines for the management of adult acute and acute-on-chronic liver failure in the ICU: Cardiovascular, endocrine, hematologic, pulmonary, and renal considerations. *Crit Care Med* 2020;48(3):e173–e191.
74. Jinadasa SP, Ruan QZ, Bayoumi AB, et al. Hemorrhagic complications of invasive intracranial pressure monitor placement in acute liver failure: Outcomes of a single-center protocol and comprehensive literature review. *Neurocrit Care* 2021;35(1):87–102.
75. Karvellas CJ, Tillman H, Leung AA, et al. Acute liver injury and acute liver failure from mushroom poisoning in North America. *Liver Int* 2016;36(7):1043–50.
76. 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(1):49–53.
77. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16(4):389–402.
78. Rule JA, Hynan LS, Attar N, et al. Procalcitonin identifies cell injury, not bacterial infection, in acute liver failure. *PLoS One* 2015;10(9):e0138566.
79. Siniscalchi A, Dante A, Spedicato S, et al. Hyperdynamic circulation in acute liver failure: Reperfusion syndrome and outcome following liver transplantation. *Transpl Proc* 2010;42(4):1197–9.
80. Audimoolam VK, McPhail MJW, Willars C, et al. Predicting fluid responsiveness in acute liver failure. *Anesth Analg* 2017;124(2):480–6.
81. Avni T, Lador A, Lev S, et al. Vasopressors for the treatment of septic shock: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(8):e0129305.
82. Lin CY, Chen YC. Acute kidney injury classification: AKIN and RIFLE criteria in critical patients. *World J Crit Care Med* 2012;1(2):40–5.
83. Tujios SR, Hynan LS, Vazquez MA, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(2):352–9.
84. Hadem J, Kielstein JT, Manns MP, et al. Outcomes of renal dysfunction in patients with acute liver failure. *United Eur Gastroenterol J* 2019;7(3):388–96.
85. Urrunaga NH, Magder LS, Weir MR, et al. Prevalence, severity, and impact of renal dysfunction in acute liver failure on the US liver transplant waiting list. *Dig Dis Sci* 2016;61(1):309–16.
86. Rabinowich L, Wendon J, Bernal W, et al. Clinical management of acute liver failure: Results of an international multi-center survey. *World J Gastroenterol* 2016;22(33):7595–603.

87. Davenport A. Is there a role for continuous renal replacement therapies in patients with liver and renal failure? *Kidney Int Suppl* 1999;72(S62-6).
88. Davenport A. Continuous renal replacement therapies in patients with liver disease. *Semin Dial* 2009;22(2):169-72.
89. Warrillow S, Fisher C, Tibballs H, et al. Continuous renal replacement therapy and its impact on hyperammonaemia in acute liver failure. *Crit Care Resusc* 2020;22(2):158-65.
90. Schneeweiss B, Pammer J, Ratheiser K, et al. Energy metabolism in acute hepatic failure. *Gastroenterology* 1993;105(5):1515-21.
91. Walsh TS, Wigmore SJ, Hopton P, et al. Energy expenditure in acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 2000;28(3):649-54.
92. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2020;39(12):3533-62.
93. Plank LD, Gane EJ, Peng S, et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: A randomized 12-month trial. *Hepatology* 2008;48(2):557-66.
94. Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16(5):R203.
95. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol* 2016;64(1):69-78.
96. Kim JE, Chun S, Sinn DH, et al. Initial experience with high-volume plasma exchange in patients with acute liver failure. *J Clin Apher* 2021;36(3):379-89.
97. Garcia Martinez JJ, Bendjelid K. Artificial liver support systems: What is new over the last decade? *Ann Intensive Care* 2018;8(1):109.
98. Saliba F, Camus C, Durand F, et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2013;159(8):522-31.
99. Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007;11(3):525-48.vi.
100. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42(6):1364-72.
101. James LP, Alonso EM, Hynan LS, et al. Detection of acetaminophen protein adducts in children with acute liver failure of indeterminate cause. *Pediatrics* 2006;118(3):e676-81.
102. Roberts DW, Lee WM, Hinson JA, et al. An immunoassay to rapidly measure acetaminophen protein adducts accurately identifies patients with acute liver injury or failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(4):555-62.e3.
103. Blieden M, Paramore LC, Shah D, et al. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7(3):341-8.
104. Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, et al. Activated charcoal reduces the need for N-acetylcysteine treatment after acetaminophen (paracetamol) overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37(6):753-7.
105. Spiller HA, Sawyer TS. Impact of activated charcoal after acute acetaminophen overdoses treated with N-acetylcysteine. *J Emerg Med* 2007;33(2):141-4.
106. Spiller HA, Winter ML, Klein-Schwartz W, et al. Efficacy of activated charcoal administered more than four hours after acetaminophen overdose. *J Emerg Med* 2006;30(1):1-5.
107. Rumack BH, Bateman DN. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: Past, present and future. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50(2):91-8.
108. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: A prospective controlled trial. *BMJ* 1991;303(6809):1026-9.
109. Dart RC, Rumack BH. Patient-tailored acetylcysteine administration. *Ann Emerg Med* 2007;50(3):280-1.
110. Fontana RJ. Acute liver failure including acetaminophen overdose. *Med Clin North Am* 2008;92(4):761-94.viii.
111. Harrison PM, Keays R, Bray GP, et al. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990;335(8705):1572-3.
112. White SJ, Rumack BH. The acetaminophen toxicity equations: "solutions" for acetaminophen toxicity based on the Rumack-Matthew nomogram. *Ann Emerg Med* 2005;45(5):563-4.
113. Jaeschke H, Akakpo JY, Umbaugh DS, et al. Novel therapeutic approaches against acetaminophen-induced liver injury and acute liver failure. *Toxicol Sci* 2020;174(2):159-67.
114. Morrison EE, Oatey K, Gallagher B, et al. Principal results of a randomised open label exploratory, safety and tolerability study with calmagofodipir in patients treated with a 12 h regimen of N-acetylcysteine for paracetamol overdose (POP trial). *EBioMedicine* 2019;46:423-30.
115. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013;144(7):1419-25; 1425.e1-3; quiz e19-20.
116. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. *Hepatology* 2002;36(2):451-5.
117. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Acute liver failure study group. Drug-induced acute liver failure: Results of a U.S. Multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010;52(6):2065-76.
118. Rao A, Rule JA, Hameed B, et al. Secular trends in severe idiosyncratic drug-induced liver injury in North America: An update from the acute liver failure Study Group registry. *Am J Gastroenterol* 2022;117(4):617-26.
119. Ghabril M, Ma J, Patidar KR, et al. Eight-fold increase in dietary supplement-related liver failure leading to transplant waitlisting over the last quarter century in the United States. *Liver Transpl* 2022;28(2):169-79.
120. Hillman L, Gottfried M, Whitsett M, et al. Clinical features and outcomes of complementary and alternative medicine induced acute liver failure and injury. *Am J Gastroenterol* 2016;111(7):958-65.
121. 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(3):856-64; 864.e1.
122. Walayat S, Shoaib H, Asghar M, et al. Role of N-acetylcysteine in non-acetaminophen-related acute liver failure: An updated meta-analysis and systematic review. *Ann Gastroenterol* 2021;34(2):235-40.
123. Björnsson ES, Bergmann O, Jonasson JG, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: Response to corticosteroids and lack of relapse after cessation of steroids. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(10):1635-6.
124. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: Clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010;51(6):2040-8.
125. Hu PF, Wang PQ, Chen H, et al. Beneficial effect of corticosteroids for patients with severe drug-induced liver injury. *J Dig Dis* 2016;17(9):618-27.
126. Wan YM, Wu JF, Li YH, et al. Prednisone is not beneficial for the treatment of severe drug-induced liver injury: An observational study (STROBE compliant). *Medicine (Baltimore)* 2019;98(26):e15886.
127. Remash D, Prince DS, McKenzie C, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: A review. *World J Gastroenterol* 2021;27(32):5376-91.
128. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 1-4):iv119-42.
129. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714-68.
130. Peeraphatdit TB, Wang J, Odenwald MA, et al. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: A systematic review and management recommendation. *Hepatology* 2020;72(1):315-29.
131. Lin IC, Yang HC, Strong C, et al. Liver injury in patients with DRESS: A clinical study of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(6):984-91.
132. Ichai P, Laurent-Bellue A, Saliba F, et al. Acute liver failure/injury related to drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Transplantation* 2017;101(8):1830-7.
133. Sedhom D, D'Souza M, John E, et al. Viral hepatitis and acute liver failure: Still a problem. *Clin Liver Dis* 2018;22(2):289-300.
134. Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47(4):1401-15.
135. Taylor RM, Davern T, Munoz S, et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology* 2006;44(6):1589-97.
136. Ajmera V, Xia G, Vaughan G, et al. What factors determine the severity of hepatitis A-related acute liver failure? *J Viral Hepat* 2011;18(7):e167-74.

137. Xie C, Halegoua-Demarzio FJ, Civan DL, et al. Acute liver failure requiring liver transplantation due to acute hepatitis A infection: A case series. *Am Transpl Conf* 2020.
138. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. *Hepatology* 2009;49(S5): S13–S21.
139. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: An update. *Liver Int* 2011;31(1): 7–21.
140. Yu JW, Sun LJ, Yan BZ, et al. Lamivudine treatment is associated with improved survival in fulminant hepatitis B. *Liver Int* 2011;31(4): 499–506.
141. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, et al. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2010;55(3):775–83.
142. Dao DY, Seremba E, Ajmera V, et al. Use of nucleoside (tide) analogues in patients with hepatitis B-related acute liver failure. *Dig Dis Sci* 2012; 57(5):1349–57.
143. Cui YL, Yan F, Wang YB, et al. Nucleoside analogue can improve the long-term prognosis of patients with hepatitis B virus infection-associated acute on chronic liver failure. *Dig Dis Sci* 2010;55(8):2373–80.
144. Garg H, Sarin SK, Kumar M, et al. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2011;53(3):774–80.
145. Cheng D, Han B, Zhang W, et al. Clinical effects of NTCP-inhibitor myrcludex B. *J Viral Hepat* 2021;28(6):852–8.
146. Manka P, Bechmann LP, Coombes JD, et al. Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(10):1836–42.e2; quiz e157–8.
147. Arends JE, Ghisetti V, Irving W, et al. Hepatitis E: An emerging infection in high income countries. *J Clin Virol* 2014;59(2):81–8.
148. Donnelly MC, Scobie L, Crossan CL, et al. Review article: Hepatitis E—a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46(2):126–41.
149. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J Viral Hepat* 2003;10(3):224–31.
150. Sharma S, Kumar A, Kar P, et al. Risk factors for vertical transmission of hepatitis E virus infection. *J Viral Hepat* 2017;24(11):1067–75.
151. Alric L, Bonnet D, Laurent G, et al. Chronic hepatitis E virus infection: Successful virologic response to pegylated interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med* 2010;153(2):135–6.
152. Kamar N, Izopet J, Tripson S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med* 2014;370(12):1111–20.
153. Navaneethan U, Lancaster E, Venkatesh PGK, et al. Herpes simplex virus hepatitis—it's high time we consider empiric treatment. *J Gastrointest Liver Dis* 2011;20(1):93–6.
154. Riediger C, Sauer P, Matevosian E, et al. Herpes simplex virus sepsis and acute liver failure. *Clin Transpl* 2009;23(Suppl 21):37–41.
155. Levitsky J, Duddempudi AT, Lakeman FD, et al. Detection and diagnosis of herpes simplex virus infection in adults with acute liver failure. *Liver Transpl* 2008;14(10):1498–504.
156. Jiang YC, Feng H, Lin YC, et al. New strategies against drug resistance to herpes simplex virus. *Int J Oral Sci* 2016;8(1):1–6.
157. Norvell JP, Blei AT, Jovanovic BD, et al. Herpes simplex virus hepatitis: An analysis of the published literature and institutional cases. *Liver Transpl* 2007;13(10):1428–34.
158. Bonacini M, Shetler K, Yu I, et al. Features of patients with severe hepatitis due to mushroom poisoning and factors associated with outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(5): 776–9.
159. Escudé L, Francoz C, Vinel JP, et al. Amanita phalloides poisoning: Reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *J Hepatol* 2007;46(3):466–73.
160. Kim YJ, Lee HJ, Ryoo SM, et al. Prognostic value of decision criteria for emergency liver transplantation in patients with wild mushroom induced acute liver injury. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018;17(3): 210–3.
161. Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soule J, et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2022; 40(6):715–57.
162. Koppel C. Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicol* 1993;31(12):1513–40.
163. Ye Y, Liu Z. Management of Amanita phalloides poisoning: A literature review and update. *J Crit Care* 2018;46:17–22.
164. Hruby K, Csomos G, Fuhrmann M, et al. Chemotherapy of Amanita phalloides poisoning with intravenous silibinin. *Hum Toxicol* 1983;2(2): 183–95.
165. Vo KT, Montgomery ME, Mitchell ST, et al. Amanita phalloides mushroom poisonings—Northern California, December 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66(21):549–53.
166. Godeau D, Petit A, Richard I, et al. Return-to-work, disabilities and occupational health in the age of COVID-19. *Scand J Work Environ Health* 2021;47(5):408–9.
167. Karimi G, Vahabzadeh M, Lari P, et al. “Silymarin”, a promising pharmacological agent for treatment of diseases. *Iran J Basic Med Sci* 2011;14(4):308–17.
168. Karvellas CJ, Fix OK, Battenhouse H, et al. Outcomes and complications of intracranial pressure monitoring in acute liver failure: A retrospective cohort study. *Crit Care Med* 2014;42(5):1157–67.
169. Brown SA, Axenfeld E, Stonesifer EG, et al. Current and prospective therapies for acute liver failure. *Dis Mon* 2018;64(12):493–522.
170. Poucheret P, Fons F, Doré JC, et al. Amatoxin poisoning treatment decision-making: Pharmacotherapeutic clinical strategy assessment using multidimensional multivariate statistical analysis. *Toxicol* 2010; 55(7):1338–45.
171. Wittebole X, Hantson P. Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the management of acute poisoning with or without liver failure. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49(9):782–93.
172. Kieslichova E, Frankova S, Protus M, et al. Acute liver failure due to Amanita phalloides poisoning: Therapeutic approach and outcome. *Transplant Proc* 2018;50(1):192–7.
173. Roberts EA, Schilsky ML, American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology* 2008;47(6):2089–111.
174. Stankiewicz R, Lewandowski Z, Kotulski M, et al. Effectiveness of fractionated plasma separation and adsorption as a treatment for Amanita phalloides poisoning. *Ann Transplant* 2016;21:428–432.
175. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, et al. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11(4):441–8.
176. Arnon R, Annunziato R, Schilsky M, et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: Comparison of outcomes between children and adults. *Clin Transpl* 2011;25(1):E52–60.
177. Moenne-Loccoz R, Severac F, Baumert TF, et al. Usefulness of corticosteroids as first-line therapy in patients with acute severe autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2016;65(2):444–6.
178. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): The role of corticosteroids in modifying outcome. *J Hepatol* 2014;61(4):876–82.
179. Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, et al. Autoimmune acute liver failure: Proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011; 53(2):517–26.
180. Czaja AJ. Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013;58(4):897–914.
181. de Boer YS, Gerussi A, van den Brand FF, et al. Association between black race and presentation and liver-related outcomes of patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(8): 1616–24.e2.
182. Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2007;46(6): 1828–35.
183. Rahim MN, Liberal R, Miquel R, et al. Acute severe autoimmune hepatitis: Corticosteroids or liver transplantation? *Liver Transpl* 2019; 25(6):946–59.
184. Abe K, Kanno Y, Okai K, et al. Centrilobular necrosis in acute presentation of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *World J Hepatol* 2012;4(9):262–7.
185. Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F, et al. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: A histological feature associated with acute clinical presentation. *J Clin Pathol* 2006;59(3):246–9.
186. Fujiwara K, Yasui S, Tawada A, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute-onset autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2011;31(7):1013–20.
187. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology* 2009; 50(2):538–45.
188. Ichai P, Samuel D. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. *Liver Transpl*. 2008;14(Suppl 2):S67–79.

189. Zheng L, Liu Y, Shang Y, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of acute severe autoimmune hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2021;21(1):93.
190. Zachou K, Arvaniti P, Azariadis K, et al. Prompt initiation of high-dose i.v. corticosteroids seems to prevent progression to liver failure in patients with original acute severe autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* 2019;49(1):96–104.
191. Biewenga M, Inderson A, Tushuizen ME, et al. Early predictors of short-term prognosis in acute and acute severe autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2020;26(12):1573–81.
192. De Martin E, Coilly A, Chazouillères O, et al. Early liver transplantation for corticosteroid non-responders with acute severe autoimmune hepatitis: The SURFASA score. *J Hepatol* 2021;74(6):1325–34.
193. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014;59(2):612–21.
194. Anastasiou OE, Dogan-Cavus B, Kucukoglu O, et al. Corticosteroid therapy improves the outcome of autoimmune hepatitis-induced acute liver failure. *Digestion* 2018;98(2):104–11.
195. Mendizabal M, Marciano S, Videla MG, et al. Fulminant presentation of autoimmune hepatitis: Clinical features and early predictors of corticosteroid treatment failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27(6):644–8.
196. Casey LC, Fontana RJ, Aday A, et al. Acute liver failure (ALF) in pregnancy: How much is pregnancy related? *Hepatology* 2020;72(4):1366–77.
197. Westbrook RH, Yeoman AD, Joshi D, et al. Outcomes of severe pregnancy-related liver disease: Refining the role of transplantation. *Am J Transpl* 2010;10(11):2520–6.
198. Murali AR, Devarbhavi H, Venkatachala PR, et al. Factors that predict 1-month mortality in patients with pregnancy-specific liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(1):109–13.
199. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, et al. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002;51(6):876–80.
200. Luo M, Gao L, Niu J, et al. Liver failure in pregnancy: A review of 25 cases. *J Obstet Gynaecol* 2021;41(7):1036–41.
201. Kushner T, Tholey D, Dodge J, et al. Outcomes of liver transplantation for acute fatty liver disease of pregnancy. *Am J Transpl* 2019;19(7):2101–7.
202. Parekh J, Matei VM, Canas-Coto A, et al. Acute liver failure study group. Budd-Chiari syndrome causing acute liver failure: A multicenter case series. *Liver Transpl* 2017;23(2):135–42.
203. Plessier A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome. *Semin Liver Dis* 2008;28(3):259–69.
204. Zhang Q, Xu H, Zu M, et al. Catheter-directed thrombolytic therapy combined with angioplasty for hepatic vein obstruction in Budd-Chiari syndrome complicated by thrombosis. *Exp Ther Med* 2013;6(4):1015–21.
205. Bi Y, Chen H, Ding P, et al. Excellent long-term outcomes of endovascular treatment in Budd-Chiari syndrome with hepatic veins involvement. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(43):e12944.
206. Inchingolo R, Posa A, Mariappan M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Budd-Chiari syndrome: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2020;26(34):5060–73.
207. Qi X, Yang M, Fan D, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of Budd-Chiari syndrome: A critical review of literature. *Scand J Gastroenterol* 2013;48(7):771–84.
208. Alukal JJ, Zhang T, Thuluvath PJ. Outcomes of status 1 liver transplantation for Budd-Chiari Syndrome with fulminant hepatic failure. *Am J Transpl* 2021;21(6):2211–9.
209. Segev DL, Nguyen GC, Locke JE, et al. Twenty years of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A national registry analysis. *Liver Transpl* 2007;13(9):1285–94.
210. Mentha G, Giustra E, Majno PE, et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A European study on 248 patients from 51 centres. *J Hepatol* 2006;44(3):520–8.
211. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, et al. Impact of hypoxic hepatitis on mortality in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2011;37(8):1302–10.
212. Will JS, Snyder CJ, Westerfield KL. N-acetylcysteine (NAC) for the prevention of liver failure in Heat Injury-mediated ischemic hepatitis. *Mil Med* 2019;184(9-10):565–7.
213. Wong NZ, Schaubel DE, Reddy KR, et al. Transplant center experience influences spontaneous survival and waitlist mortality in acute liver failure: An analysis of the UNOS database. *Am J Transpl* 2021;21(3):1092–9.
214. Taylor RM, Tujios S, Jinjuvadia K, et al. Short and long-term outcomes in patients with acute liver failure due to ischemic hepatitis. *Dig Dis Sci* 2012;57(3):777–85.
215. Rich NE, Sanders C, Hughes RS, et al. Malignant infiltration of the liver presenting as acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(5):1025–8.
216. Emile JF, Azoulay D, Gornet JM, et al. Primary non-Hodgkin's lymphomas of the liver with nodular and diffuse infiltration patterns have different prognoses. *Ann Oncol* 2001;12(7):1005–10.
217. Rajvanshi P, Kowdley KV, Hirota WK, et al. Fulminant hepatic failure secondary to neoplastic infiltration of the liver. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(4):339–43.
218. Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol* 2020;73(4):807–16.
219. Wijarnpreecha K, Ungprasert P, Panjawanatana P, et al. COVID-19 and liver injury: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021;33(7):990–5.
220. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, et al. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int* 2021;41(1):20–32.
221. The American Society of Transplantation. FAQs for Organ Transplantation (<https://www.myst.org/faqs-organ-transplantation>) (2023). Accessed December 2, 2022.
222. Nabi T, Nabi S, Rafiq N, et al. Role of N-acetylcysteine treatment in non-acetaminophen-induced acute liver failure: A prospective study. *Saudi J Gastroenterol* 2017;23(3):169–75.
223. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: Definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6(2):97–106.
224. 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(2):288–96.
225. Nephew LD, Zia Z, Ghabril M, et al. Sex disparities in waitlisting and liver transplant for acute liver failure. *JHEP Rep* 2021;3(1):100200.
226. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97(2):439–45.
227. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, et al. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: A cohort study. *Lancet* 2002;359(9306):558–63.
228. Craig DGN, Ford AC, Hayes PC, et al. Systematic review: Prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(10):1064–76.
229. Katoonizadeh A, Decaestecker J, Wilmer A, et al. MELD score to predict outcome in adult patients with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Int* 2007;27(3):329–34.
230. Schmidt LE, Larsen FS. MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2007;45(3):789–96.
231. Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, et al. MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2007;13(6):822–8.
232. Russell JA, Epstein LG, Greer DM, et al. Brain death, the determination of brain death, and member guidance for brain death accommodation requests: AAN position statement. *Neurology* 2019;92(5):228–32.
233. Wong P, Gaszynki R, Farooque Y. N-Acetylcysteine therapy for ischaemic hepatic failure: A successful antidote. *Int Surg J* 2021;8(5):1586.
234. Shingina A, Ziogas IA, Vutien P, et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation in acute liver failure. *Transpl Rev (Orlando)* 2022;36(2):100691.
235. Thorsen T, Dahlgren US, Aandahl EM, et al. Liver transplantation with deceased ABO-incompatible donors is life-saving but associated with increased risk of rejection and post-transplant complications. *Transpl Int* 2015;28(7):800–12.
236. Zhou J, Ju W, Yuan X, et al. ABO-incompatible liver transplantation for severe hepatitis B patients. *Transpl Int* 2015;28(7):793–9.
237. Montalti R, Busani S, Masetti M, et al. Two-stage liver transplantation: An effective procedure in urgent conditions. *Clin Transpl* 2010;24(1):122–6.
238. Photi E, Crawford M, Pulitano C. Long-term survival after 66 hours of anhepatic time with no neurological deficit. *Ann Transpl* 2014;19:93–5.
239. Ringe B, Lübke N, Kuse E, et al. Total hepatectomy and liver transplantation as two-stage procedure. *Ann Surg* 1993;218(1):3–9.

240. Sanabria Mateos R, Hogan NM, Dorcaratto D, et al. Total hepatectomy and liver transplantation as a two-stage procedure for fulminant hepatic failure: A safe procedure in exceptional circumstances. *World J Hepatol* 2016;8(4):226–30.
241. Yanaga K, Eguchi S, Takatsuki M, et al. Two-staged living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatogastroenterology* 2010;57(97):146–8.
242. Arora H, Thekkekandam J, Tesche L, et al. Long-term survival after 67 hours of anhepatic state due to primary liver allograft nonfunction. *Liver Transpl* 2010;16(12):1428–33.
243. Chenard-Neu MP, Boudjema K, Bernuau J, et al. Auxiliary liver transplantation: Regeneration of the native liver and outcome in 30 patients with fulminant hepatic failure: A multicenter European study. *Hepatology* 1996;23(5):1119–27.
244. van Hoek B, Boer Jde, Boudjema K, et al. Auxiliary versus orthotopic liver transplantation for acute liver failure. *J Hepatol* 1999;30(4):699–705.
245. Kobayashi T, Sato Y, Yamamoto S, et al. Feasibility of auxiliary partial living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure as an aid for small-for-size graft: Single center experience. *Transpl Proc* 2009; 41(1):262–4.