



Akutno zatajenje jetre i transplantacija

Acute liver failure and transplantation

Mirna Natalija Aničić^{1,2} , Lana Omerza¹, Irena Senečić-Čala^{1,2}, Duška Tješić-Drinković^{1,2}, Jurica Vuković^{1,2}

¹Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu

Ključne riječi

AKUTNO ZATAJENJE JETRE,
DJECA,
TRANSPLANTACIJA JETRE

Key words

ACUTE LIVER FAILURE,
CHILDREN,
LIVER TRANSPLANT

SAŽETAK. Akutno zatajenje jetre progresivan je klinički sindrom obilježen brzim nastankom jetrene disfunkcije s posljedičnom disfunkcijom brojnih drugih organskih sustava. Kriteriji kojima ga definiramo razlikuju se od adultnih jer razvoj jetrene encefalopatije pogotovo u ranim stadijima nije jednostavno prepoznati posebno u novorođenčadi i dojenčadi, a ona i ne mora biti prisutna u početku, stoga nije nužna za postavljanje dijagnoze. Uzroci nastanka akutnog zatajenja jetre brojni su te ovise o dobi djeteta, a u gotovo 50% unatoč iscrpnim dijagnostičkim postupcima uzrok ostaje nerazjašnjen. Klinička slika u djece često je nespecifična (umor, mialgija, bol u trbuhu, mučnina i povraćanje), a žutica može, ali i ne mora biti odmah prisutna. U ranom stadiju nastupa bolesti fizikalni status kao i neurološki mogu biti u potpunosti normalni, no poznavajući nepredvidivost i moguću brzinu pogoršanja stanja, koje može u nekoliko sati rezultirati multiorganskim zatajenjem i komom, ključno je promptno pacijenta transportirati u transplantacijski centar. Zbrinjavanje bolesnika vodi multidisciplinarni tim, a odvija se u Jedinici intenzivnog liječenja zbog mogućnosti kontinuiranog praćenja vitalnih funkcija i neurološkog statusa. Iako se jedan manji dio pacijenata u potpunosti oporavi uz simptomatsko liječenje, većina ipak zahtijeva transplantaciju jetre. Koje je optimalno vrijeme za transplantaciju jetre te je li ona zaista potrebna ili postoji mogućnost spontanog oporavka, vječna su pitanja koja more liječnike koji zbrinjavaju takve pacijente. Dok se ne pronađe dobar prognostički model za utvrđivanje ishoda s ili bez transplantacije jetre preostaje nam individualna procjena svakog slučaja.

SUMMARY. Acute liver failure is a progressive clinical syndrome characterized by the rapid onset of liver dysfunction with consequent dysfunction of other organ systems. The diagnostic criteria differ from adults because the development of liver encephalopathy, especially in the early stages, is not easy to recognize, especially in newborns and infants, and it may not be present initially, so it is not necessary for diagnosis. The causes of acute liver failure are numerous and age dependent, and in almost 50% of cases despite exhaustive diagnostic testing the cause remains unknown. The clinical picture in children is often nonspecific (fatigue, myalgia, abdominal pain, nausea, and vomiting), and jaundice may or may not be present immediately. In the early stages of the disease, physical and neurological status can be completely normal, but knowing the unpredictability of this condition, which can result in multiorgan failure and coma in a few hours, it is crucial to transport the patient promptly to the transplant center. Patient care is led by a multidisciplinary team, and takes place in the Intensive care unit due to the possibility of continuous monitoring of vital functions and neurological status. Although a small proportion of patients achieve full recovery with symptomatic treatment, most still require a liver transplant. What is the optimal time for a liver transplant and whether it is really needed or there is a possibility of spontaneous recovery, are eternal questions for the doctors who care for such patients. Until a good prognostic model for predicting survival with or without transplant is established, we are left with an individual assessment of each case.

Akutno zatajenje jetre (AZJ) vrlo je složen i brzo progresivan klinički sindrom karakteriziran naglim nastankom jetrene disfunkcije koji nosi značajan morbiditet i mortalitet. Već prvi poznati opis koji datira iz 1616. godine dosta dobro objašnjava složenost tog stanja i naglašava zahvaćenost više organskih sustava: Guillaume de Baillou (Ballonius) spominje dječaka koji je umro nakon 2 tjedna trajanja bolesti koju su karakterizirali vrućica, žutica, delirij i epileptički napadaji¹. Tijekom godina klinička slika nije se puno mijenjala, no dijagnostički kriteriji jesu. Dugo su se za postavljanje dijagnoze AZJ kod djece koristili kriteriji

za odrasle što je između ostalog nužno uključivalo postojanje jetrene encefalopatije. S obzirom na to da prepoznavanje i određivanje točnog stupnja encefalopatije posebice u novorođenčadi i dojenčadi nije jednostavno, a ona i ne mora biti odmah prisutna, PALF (Pediatric Acute Liver Failure) Study Group postavili su ulazne kriterije za svoju longitudinalnu studiju koji

✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Mirna Natalija Aničić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-6789-617X>
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: mirnaanicic@gmail.com

TABLICA 1. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI AKUTNOG ZATAJENJA JETRE U DJECE

TABLE 1. DIAGNOSTIC CRITERIA FOR ACUTE LIVER FAILURE IN CHILDREN

Akutni nastup jetrene bolesti bez postojanja od ranije poznate kronične jetrene bolesti
Biokemijski pokazatelji oštećenja jetre
Koagulopatija koja se ne može korigirati K vitaminom: <ul style="list-style-type: none"> - INR \geq 1,5 uz jetrenu encefalopatiju - INR \geq 2 s ili bez encefalopatije

INR – international normalized ratio

TABLICA 2. UZROCI AKUTNOG ZATAJENJA JETRE U DJECE

TABLE 2. ETIOLOGY OF ACUTE LIVER FAILURE IN CHILDREN

Etiologija	Bolest
Novorođenčad i dojenčad	
Infektivni	Herpesvirusi, adenovirus, echovirus, HBV, sepsa
Metabolički	Galaktozemija, tirozinemija, gestacijska aloimuna jetrena bolest (neonatalna hemokromatoza), mitohondrijske bolesti
Ishemija	Prirodne srčane greške, asfiksija, miokarditis
Starija djeca	
Infektivni	HAV, HBV, HEV, herpesvirusi, sepsa
Lijekovi	Paracetamol, valproat, karbamazepin, izonijazid, tetraciklini, halotan itd.
Toksini	Amanita phalloides, fosfor, ugljikov tetraklorid, otapala
Metabolički	Wilsonova bolest, manjak alfa-1 antitripsina
Autoimuni	Autoimuni hepatitis (češće tip 2)
Ishemija	Prirodne srčane greške, srčana operacija, miokarditis, Budd-Chiari
Ostalo	Leukemija, limfom, hemofagocitna limfohistiocitoza

HBV – virus hepatitisa B, HAV – virus hepatitisa A, HEV – virus hepatitisa E

su kombinacija kliničkih i biokemijskih parametara, a isti su se uvriježili kao radna definicija AZJ u djece te temeljem njih postavljamo dijagnozu (tablica 1).^{1,2}

Incidencija AZJ kod djece nije u potpunosti poznata, procjenjuje se da se u SAD-u godišnje javlja oko 500–600 slučajeva, dok u Hrvatskoj vidimo oko 1–2 bolesnika godišnje.

Uzroci AZJ su brojni i ovise o dobi djeteta, no interesantna je činjenica da unatoč opsežnom dijagnostičkom postupku u gotovo 50% slučajeva uzrok ostaje nerazjašnjen^{2,3}. Kod novorođenčadi i dojenčadi najčešći su uzroci AZJ virusi (HSV je definitivno najčešći) te brojne metaboličke bolesti, dok su to kod starije djece toksično djelovanje lijekova, gljiva ili drugih kemijskih spojeva te autoimuni hepatitis. Za gotovo

75% slučajeva toksičnog djelovanja lijekova zaslužan je paracetamol³. U tablici 2 navedeni su uzroci AZJ po dobi⁴. Važno je spomenuti da prilikom traženja uzroka AZJ naglasak moramo staviti na bolesti za koje postoji po mogućnosti ciljana terapija i bolesti koje su kontraindikacija za transplantaciju jetre. Zbog brze progresije stanja i nepredvidivog kliničkog tijeka često se radi o utrci s vremenom.

Klinička slika

Klinička slika često je u početku nespecifična, javlja ju se umor, mialgija, bol u trbuhu, mučnina i povraćanje, a povremeno i vrućica u dotad najčešće potpuno zdravog djeteta. Žutica može, ali i ne mora biti odmah prisutna. Važno je notirati kada se pojavila. Suptilne promjene u ponašanju, kao i kvalitativni i kvantitativni poremećaj svijesti različitog stupnja znak su nastupa jetrene encefalopatije. Fetor hepaticus razvija se u uznapredovalom stadiju.

Iznimno je važno uzeti detaljan fizikalni status uključujući neurološki pregled. Osim žutice koja može biti tek suptilna i eventualno znakova krvarenja (petehije, hematomi) pregledom kože moramo ciljano tražiti postoje li znakovi dotad neprepoznate jetrene bolesti koja se tek sad manifestirala, stoga tražimo ksantom, pojačan venski crtež, palmarni eritem, spider angiome. Pregledom trbušne stijenke utvrđujemo postojanje hepatomegalije, splenomegalije i ascitesa. Važno je i uočiti dismorfična obilježja ili smanjeni rast kao i postojanje batićastih prstiju te perifernih edema.

U ranom stadiju AZJ pacijent može imati i potpuno normalan fizikalni status, uključujući i neurološki, no to nas ne smije odvesti na krivi trag razmišljanja da će to tako i ostati, jer iskustvo nas uči da je nastup kliničkog pogoršanja ponekad toliko rapidan da može doći do smrtnog ishoda u svega nekoliko sati.

S obzirom na to da je etiologija vrlo široka dobrom i detaljnom anamnezom ponekad možemo postaviti sumnju na određeni uzrok. Uvijek moramo ciljano pitati uzima li pacijent redovito lijekove te koje je lijekove uzimao unazad nekoliko mjeseci ako se radilo o sporadičnom uzimanju. Osim lijekova važno je ispitati i uzimanje biljnih i ostalih suplemenata koji se prodaju i uzimaju bez ikakve kontrole, doimaju se bezopasni, a mnogi od njih su toksični. Također zloropaba droge u adolescenata važan je anamnestički podatak, kao i kontakt s raznim kemikalijama te ingestija gljiva. Moramo saznati podatke o postojanju jetrene bolesti u drugih članova obitelji (npr. autoimune, infektivne ili nasljedne), kao i o konsangvinitetu roditelja, nerazjašnjenju smrti djeteta u obitelji, učestalim pobačajima majke. Epidemiološki podaci o nedavnim putovanjima ili poznatim oboljelim kontaktima također su važni posebno u svjetlu virusne etiologije.

Dijagnostički testovi i postupci

Dijagnozu AZJ postavljamo temeljem kliničke slike, biokemijskih markera i specifičnih dijagnostičkih testova. Za procjenu jetrenog oštećenja i funkcije moramo učiniti sljedeće laboratorijske testove: ukupni i direktni bilirubin, AST, ALT, GGT, AF, GUK, albumin, PV (INR), fibrinogen, amonijak. Važno je procijeniti i funkciju drugih organskih sustava, stoga moramo uključiti i sljedeće pretrage: KKS, CRP, ureja, kreatinin, acidobazni status, ionogram koji uključuje Mg i P. Ove pretrage dat će nam dodatan uvid u stanje pacijenta, no neće nam pomoći oko utvrđivanja etiologije. Stoga je potrebno učiniti daljnje pretrage kojima možemo ciljano potvrditi ili isključiti pojedini uzrok: serologiju na hepatotropne viruse (hepatitis virus A, B, C, E, EBV, CMV, HSV) kao i druge viruse (adeno, entero, parvo B19 itd.), bakar u serumu, bakar u 24h urinu i ceruloplazmin (kod djece starije od 3 godine), autoantitijela (ANA, AGLM, LKM-1, SLA), tTg, feritin, lipidogram, imunoglobuline, alfa 1 antitripsin, urin toksikološki, aminokiseline u serumu i urinu, organske kiseline u urinu, urin na reduktivne tvari, omjer laktat/piruvat iz seruma. Potrebno je uzeti mikrobiološke briseve i hemokulture posebice ako je pacijent febrilan s obzirom na to da su bolesnici s AZJ podložniji infekcijama^{1,2,4}. Od slikovnih pretraga nužno je učiniti ultrazvuk abdomena i kolor doppler za procjenu veličine jetre, prisutnost lezija te procjenu prohodnosti portalne i hepatalnih vena. Pregled oftalmologa može nam pomoći kod sumnje na specifična stanja npr. Wilsonove bolesti (Keiser Fleischerov prsten prisutan je u 50% pacijenata), nekih metaboličkih bolesti (cherry red spot kod lizosomskih bolesti).

Od ostalih pretraga preporuča se inicijalni EEG, čak i ako je pacijent potpuno urednog neurološkog statusa s obzirom na to da se neke promjene manifestiraju tek subklinički; primjerice Hussain i sur. su u svojoj studiji na 19 pacijenata s AZJ u njih 5% evidentirali subkliničke epileptičke napade⁵. CT i MR mozga potrebni su ako pacijentovo neurološko stanje deteriorira za procjenu proširenosti edema mozga, nastanka hernijacije itd.

U laboratorijskim nalazima bolesnika s AZJ nalazimo:

- koagulopatiju koja se očituje patološkom vrijednosti PV-a koja se ne korigira davanjem K-vitamina, produženim INR-om i sniženom razinom fibrinogena
- trombocitopeniju koja je posljedica smanjene proizvodnje trombocita (zbog manjka trombopetina kojeg proizvodi jetra) kao i povećane potrošnje, no i njihove poremećene funkcije (zbog povećane proizvodnje prostaciklina i dušičnog oksida)
- značajno povišenje aminotransferaza – 100 – 1000 X N
- konjugiranu hiperbilirubinemiju
- povišenje amonijaka
- hipoglikemiju koja katkad zahtijeva visoke koncentracije glukoze za korekciju
- poremećaje u acidobaznom statusu (od respiratorne alkalozije do miješane respiratorne i metaboličke acidoze obično uz hipoksemiju)
- poremećaje elektrolita (hipo ili hipernatremija, hipokalemija, hipomagnezemija i hipofosfatemija), povišen kreatinin kao znak pojave bubrežnih komplikacija, ureja može biti visoka (dehidracija, bubrežna disfunkcija) ili snižena (nemogućnost sinteze u jetri)

Biopsija jetre kao dijagnostička metoda u AZJ dvojbena je s jedne strane zbog povećanog rizika za krvarenje, a s druge strane zbog toga što je dobiveni nalaz često neinformativan (npr. masivna nekroza hepatocita kojom se ne može utvrditi etiologija bolesti). Ukoliko se odlučimo za biopsiju jetre, jedna od mogućnosti za koju se veže manje komplikacija u smislu krvarenja je transjugularna biopsija jetre^{1,4}.

Zbrinjavanje pacijenta s AZJ

Prvi korak u zbrinjavanju pacijenta s AZJ je rani premještaj u centar koji se bavi transplantacijom jetre⁶. Osim hepatologa u liječenje pacijenta s AZJ uključen je multidisciplinarni tim koji se sastoji od intenzivista, specijalista za metaboličke bolesti, neurologa, nefrologa, transplantacijskog kirurga i anesteziologa. Zbrinjavanje se provodi u jedinici intenzivnog liječenja gdje je moguće kontinuirano praćenje bolesnikovih vitalnih funkcija i neurološkog statusa. Učestalost ponavljanja laboratorijskih nalaza prije svega ovisi o kliničkom stanju pacijenta te može varirati od jednom, u blažim slučajevima do četiri puta dnevno. Nalazi koje moramo često kontrolirati su KKS, aminotransferaze, bilirubin, PV, amonijak, kreatinin, elektroliti i acidobazni status. Početno zbrinjavanje uvijek je simptomatsko i ciljevi su univerzalni – pokušati spriječiti progresiju oštećenja drugih organa minucioznim praćenjem pacijenta i titriranjem terapije. Potrebno je održati ravnotežu tekućine da se postigne adekvatna hidracija i perfuzija organa, a pritom ne provocira edem mozga, periferni edemi i ascites, stoga ograničavamo unos tekućine na 80% dnevnih potreba. Izbor je 10% glukoza s dodatkom elektrolita, a ponekad su potrebne i visoke koncentracije glukoze (10–15 mg/kg/min) da bi se korigirala hipoglikemija, što onda zahtijeva primjenu putem centralnog venskog katetera. Teška i refraktorna hipoglikemija loš je prognostički znak. U svakom AZJ preporuča se odmah primijeniti K-vitamin (5–10 mg i.v.) iako je učinkovitost najčešće slaba, no služi za diskriminaciju niskog PV-a zbog manjka K-vitami-

TABLICA 3. JETRENA ENCEFALOPATIJA – STUPNJEVI (MODIFICIRANO PREMA (1))

TABLE 3. STAGES OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Stupanj	Raspoloženje/mentalni status	Refleksi	Neurološki znakovi	EEG
I	Razdoblja letargije i euforije, zbunjenost, poremećaj ciklusa spavanja i budnosti	Normalni ili hiperrefleksija	Teškoće pri crtanju likova i izvođenju intelektualnih zadaća, tremor	Normalan ili difuzno usporen
II	Zbunjenost, dezorijentiranost, letargija, neprimjereno ponašanje, nemogućnost kontrole sfinktera	Hiperrefleksija	Ataksija, disartrija	Generalizirano sporiji, pojava theta valova
III	Somnolencija, sopor, inkoherentan govor govor	Hiperrefleksija	Rigidnost	Generalizirano sporiji, trifazički valovi
IV	Koma	Odsutni	Dekortikacija ili decerebracija	Vrlo spor, delta valovi ili elektrokortikalna tišina

na. Svim pacijentima uvodimo i gastroprotekciju stres ulkusa H₂ antagonistima ili inhibitorima protonske pumpe. Kako je AZJ kataboličko stanje i kalorijske potrebe pacijenata su povećane, kad god je to moguće provodi se enteralna prehrana, a ako nije moguće, parenteralna. Preporuča se restrikcija proteina na 0,5–1 g/kg/dan u prisutnosti hiperamonijemije i oprez prilikom upotrebe lipida ako se sumnja na mitohondrijske bolesti ili poremećaje u oksidaciji masnih kiselina. Primjena NAC-a (N-acetil cisteina) kao potencijalno detoksificirajućeg lijeka nema mjesta u AZJ osim onom izazvanom trovanjem paracetamolom.

Zbrinjavanje koagulopatije

Koagulopatija je univerzalno prisutna u AZJ, a posljedica je narušene sintetske funkcije jetre. Zabrinjavajuća je zbog rizika od krvarenja. Unatoč često dramatično niskim vrijednostima PV-a (INR-a) klinički značajna krvarenja susrećemo u <5% bolesnika, a spontano intrakranijalno krvarenje u <1%, s tim da rizik krvarenja ne korelira s vrijednostima INR-a (7). Značajna krvarenja obično su potaknuta sepsom.

Ono što često zaboravljamo kada vidimo niske vrijednosti PV-a jest da ono mjeri isključivo razinu prokoagulantnih faktora, a ne uzima u obzir i antikoagulantne faktore (protein C i S, antitrombin) koji su u AZJ također sniženi, a važni su za hemostatsku ravnotežu.

S obzirom na to da je prisutan manjak i antigkoagulantnih i prokoagulantnih faktora postignuta je nova hemostatska ravnoteža koja ponekad može prevagnuti u smjeru hiperkoagulabilnosti te izazvati trombozu (npr. portalne vene)⁷. Sve to moramo imati na umu kod postavljanja indikacije za nadoknadu svježih smrznute plazme, krioprecipitata, protrombinskog kompleksa ili aktiviranog F VII.

Primjena svježih smrznute plazme radi korekcije vrijednosti PV-a indicirana je prije invazivnih zahvata (biopsija jetre, postavljanje centralnog venskog katetera itd.) te kod krvarenja. Profilaktičko davanje se više

ne prakticira zbog brojnih štetnih učinaka poput preopterećenja tekućinom, TRALI-a (Transfusion Related Acute Lung Injury) i TRIM-a (Transfusion Related Immunomodulation).

Indikacije za primjenu krioprecipitata, protrombinskog kompleksa i aktiviranog faktora VII su također invazivni postupci ili krvarenje, njihova prednost je manji volumen pripravka, a nedostatak visoka cijena te sadržaj isključivo izoliranih komponenti koagulacijskog sustava (npr. protrombinski kompleks sadrži faktore II, VII, IX i X, a nedostaju mu antikoagulantni faktori što može provocirati trombozu).

Osim INR-a puno osjetljiviji dijagnostički testovi hemostatske ravnoteže su tromboelastografija (TEG) i rotacijska tromboelastometrija (ROTEM) koji nam daju informacije o vremenu potrebnom za stvaranje ugruška, jačini ugruška i njegovoj stabilnosti te lizi. Adekvatni su za primjenu u djece starije od 6 mjeseci obzirom na dinamiku koagulacijskih procesa koja je u ranijoj dobi ponešto drugačija od odraslih (7). Sve više su u primjeni te temeljem njih možemo preciznije donijeti odluku o titriranju terapije koagulacijskim faktorima.

Nadoknada trombocita preporuča se također prije invazivnih zahvata i kod krvarenja, a preporuka je da se anemija korigira održavajući vrijednost hemoglobina oko 100 g/L da bi se omogućila adekvatna dostava kisika svim tkivima⁴.

Zbrinjavanje encefalopatije

Jetrena encefalopatija progresivan je, ali potencijalno reverzibilan neuropsihijatrijski sindrom koji se javlja kao komplikacija AZJ. Ne mora biti odmah prisutna, a nekad ostaje neprepoznata jer klinička slika varira od suptilnih kognitivnih ili motoričkih ispada, poremećaja spavanja do iritabilnosti, stupora i u konačnici kome (tablica 3). Patofiziologija nastanka je složena i uključuje faktore poput hiperamonijemije, porasta proupalnih citokina u cirkulaciji (IL-1, IL-6 i TNF alfa) koji uzrokuju povećanu propusnost endo-

tela i promjene u moždanom protoku što doprinosi razvoju edema mozga, a drugi faktori su još toksični učinci žučnih kiselina i oksidativni stres. Iako se hiperamonijemija smatra glavnim čimbenikom nastanka encefalopatije, koncentracija amonijaka u plazmi ne korelira uvijek s kliničkom manifestacijom, odnosno jednim mjerenjem amonijaka ne možemo utvrditi ili isključiti postojanje iste². Zato se preporučuju serijska mjerenja vrijednosti amonijaka uz kontinuirano praćenje neurološkog statusa. Edem mozga koji rezultira povećanim intrakranijskim tlakom životno je ugrožavajuća komplikacija AZJ. Zbrinjavanje pacijenata s jetrenom encefalopatijom uključuje smanjenje stimulacije izbjegavanjem svih nepotrebnih intervencija, podizanje glave u povišeni položaj (30°) zbog bolje venske drenaže, održavanje normotermije i izbjegavanje hipertermije, upotreba laktuloze ili rifaximina za kontrolu hiperamonijemije, a ako učinak nije zadovoljavajući, intravenska upotreba natrijeva benzoata ili dijaliza. L-ornitin-L aspartat pokazao je obećavajuće učinke u primjeni kod AZJ u odraslih, no njegova učinkovitost još nije ispitana kod djece osim u sporadičnim slučajevima². Ukoliko dođe do razvoja edema mozga, hipertonična otopina NaCl i 20% manitol terapija su izbora, iako je njihov učinak privremen. Kontrolirana hiperventilacija provodi se kod pacijenata čije stanje svijesti zahtijeva mehaničku ventilaciju. Nema podataka koji bi preporučili terapijsku hipotermiju kao neuroprotektivnu strategiju u zbrinjavanju pedijatrijskih pacijenata s AZJ². U praćenju bolesnika serijski EEG-ovi korisna su metoda praćenja neurološkog stanja. Invazivno monitoriranje intrakranijskog tlaka nosi značajan rizik od krvarenja, a ne poboljšava konačni ishod stoga je njegova uporaba u djece kontroverzna. Druge metode praćenja poput transkranijskog doplera i mjerenja promjera optičkog živca nisu još u svakodnevnoj uporabi iako daju obećavajuće rezultate. Kod upotrebe sedativa u pacijenata s jetrenom encefalopatijom moramo biti oprezni uzimajući u obzir korist sedacije i rizik od maskiranja neurološkog pogoršanja².

Osim neurološkog sustava AZJ ima devastirajući učinak i na ostale organske sustave poput kardiovaskularnog (periferna vazodilatacija, niska sistemna rezistencija, hipotenzija, smanjena periferna opskrba tkiva kisikom), respiratornog (plućni edem, hemoragija, ARDS), urološkog (bubrežno zatajenje, hepatorenalni sindrom), endokrinološkog (relativna adrenalna insuficijencija), hematološkog (aplastična anemija), gastrointestinalnog (krvarenje, pankreatitis- kod trovanja valproatom), imunološkog (infekcije, SIRS).

Liječenje

Kod liječenja pacijenata s AZJ postavljaju se važna pitanja: je li uzrok jetrene insuficijencije lječiv, je li

moguć potpun oporavak bez transplantacije jetre, koje je optimalno vrijeme za transplantaciju jetre u takvog bolesnika, jesu li povezane komplikacije drugih organ-skih sustava reverzibilne ili ireverzibilne?

Brza dinamika progresije kliničkog stanja zahtijeva veliku angažiranost cijelog tima te spremnost na promptnu reakciju u svakom trenutku.

Simptomatsko liječenje započinjemo odmah, ukoliko je uzrok lječiv uključujemo i ciljanu terapiju (npr. N-acetil cistein kod trovanja paracetamolom, aciklovir kod HSV, kelatore bakra kod Wilsonove bolesti, kortikosteroide kod autoimunog hepatitisa itd.).

Artificijelni uređaji koji bi preuzeli sve jetrene funkcije do potencijalnog potpunog oporavka poput dijalize albuminima, plazmafereze, MARS-a (Molecular Adsorbent Recirculating System), ELAD-a (Extracorporeal Liver Assist Device), HepatAssist-a nisu pokazali učinkovitost u smislu ishoda, već samo kao sredstvo stabilizacije do transplantacije^{1,2}.

S obzirom na to da je u gotovo 50% slučajeva uzrok nepoznat, a i kod manjeg broja onih kod kojih primijenimo ciljanu terapiju učinak nije zadovoljavajući jedina kurativna opcija je transplantacija jetre. Oko 10% svih transplantacija jetre kod djece u SAD-u provodi se uslijed AZJ².

Ishod pacijenata transplantiranih uslijed AZJ lošiji je od onih kojima je učinjena transplantacija zbog kroničnih bolesti jetre pa SPLIT baza podataka navodi jednogodišnje preživljenje nakon transplantacije jetre u AZJ 74% u usporedbi s 88,2% za ostale indikacije⁸.

Transplantacija jetre u dječjoj dobi može biti transplantacija cijele ili dijela jetre ukoliko je donor odrasla osoba jer je limitirajući faktor veličina organa odnosno težina donora. Donor može biti kadaver ili živa osoba, najčešće srodnik. Presadak se stavlja na mjesto izvađene bolesne jetre i zato se naziva ortotopična. Potrebno je provoditi dugotrajnu imunosupresiju uz doživotno praćenje.

Pomoćna parcijalna ortotopična transplantacija jetre – APOLT (Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation) – postupak je kojim se uklanja samo dio nativne (bolesne) jetre, dok ostatak ostaje in situ uz presađivanja dijela donorske jetre pa tako pacijent ima dio „stare” i dio „nove” jetre. Ideja je da presađeni dio jetre pruža privremenu podršku i preuzme funkciju dok se nativna jetra ne regenerira. Imunosupresija se postupno ukida i pritom dolazi do spontane involucije presatka koji se smanjuje i fibrozira dok nativna jetra preuzima funkciju kompenzirajući gubitak u veličini presatka. Ponekad je potrebno kirurški odstraniti presadak u slučaju stvaranja apscesa⁹. Praćenje stupnja regeneracije nativne jetre provodi se CT-om mjereći volumen nativne jetre i presatka te hepatobilijarnom scintigrafijom imidoocetnom kiselinom (HIDA) za procjenu funkcije obiju polovica jetara. Iako je tehnič-

ki zahtjevnija od klasične transplantacije jetre u centru koji su se izvještali u tom postupku pomoćna parcijalna transplantacija smatra se sigurnom opcijom koja ima veliku prednost jer većini preživjelih omogućuje život bez imunosupresije¹⁰.

Iako je transplantacija jetre često jedina kurativna opcija u AZJ, još uvijek nema optimalnog prognostičkog modela koji bi nam pomogao oko odluke kojem pacijentu i u kojem trenutku transplantirati jetru, stoga nam ostaje individualna procjena temeljena na kliničkoj slici, laboratorijskim nalazima, eventualnom poznatom uzroku i kontraindikacijama (nekontrolirana sepsa, ireverzibilni edem mozga s hernijacijom, teška multiorganska mitohondrijska bolest)^{11,12}.

Zaključak

AZJ rijedak je i životno ugrožavajući multiorganski sindrom čije zbrinjavanje je izazovno te zahtijeva pravovremeno prepoznavanje i zbrinjavanje svih očekivanih sekvela.

Jetrena encefalopatija učestala je i devastirajuća neurološka komplikacija koja uvelike utječe na konačan ishod. Rano upućivanje u transplantacijski centar nužnost je u zbrinjavanju takvih bolesnika.

LITERATURA

1. Squires JE, Alonso EM, Ibrahim SH, Kasper V, Kehar M, Martinez M i sur. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Jan 1;74(1):138–158. doi: 10.1097/MPG.0000000000003268.
2. Bhatt H, Rao GS. Management of Acute Liver Failure: A Pediatric Perspective. *Curr Pediatr Rep.* 2018;6(3):246–257. doi: 10.1007/s40124-018-0174-7.
3. Squires RH Jr. Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis.* 2008 May;28(2):153–66. doi: 10.1055/s-2008-1073115.
4. Allonso EM, Squires RH. Acute liver failure. U: Kelly DA, ur. *Diseases of the liver and biliary system in children*, izd. 4. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2017. Str. 271–287.
5. Hussain E, Grimason M, Goldstein J, Smith CM, Alonso E, Whittington PF i sur. EEG abnormalities are associated with increased risk of transplant or poor outcome in children with acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Apr; 58(4):449–56. doi:10.1097/MPG.0000000000000271.
6. Dhawan A. Acute liver failure in children and adolescents. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012 Jun;36(3):278–83. doi: 10.1016/j.clinre.2012.03.022.
7. 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 Dec 23;8:618119. doi: 10.3389/fped.2020.618119.
8. Baliga P, Alvarez S, Lindblad A, Zeng L; *Studies of Pediatric Liver Transplantation Research Group*. Posttransplant survival in pediatric fulminant hepatic failure: the SPLIT experience. *Liver Transpl.* 2004 Nov;10(11):1364–71. doi: 10.1002/lt.20252.
9. Rela M, Kaliamoorthy I, Reddy MS. Current status of auxiliary partial orthotopic liver transplantation for acute liver failure. *Liver Transpl.* 2016 Sep;22(9):1265–74. doi: 10.1002/lt.24509.
10. Quadros J, Piedade C, Lopes MF. Auxiliary liver transplantation for management of acute liver failure in children – Systematic review. *Transplant Rev (Orlando).* 2021 Dec;35(4): 100631. doi: 10.1016/j.trre.2021.100631.
11. Dhawan A. Etiology and prognosis of acute liver failure in children. *Liver Transpl.* 2008 Oct;14 Suppl 2:S80–4. doi: 10.1002/lt.21641.
12. Jain V, Dhawan A. Prognostic modeling in pediatric acute liver failure. *Liver Transpl.* 2016 Oct;22(10):1418–30. doi: 10.1002/lt.24501.