

Sessão Clínica do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca

09/03/2017

ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE



Mariana Cardoso

Introdução

Acute-on-chronic liver failure é uma síndrome recentemente descrita, caracterizada por:

- ✓ **Descompensação aguda** de cirrose hepática (ascite, EH, hemorragia digestiva, infecção)
- ✓ **Falência de órgão** (renal, cerebral, hepática, respiratória, cardiovascular, hematológica)
- ✓ **Mortalidade elevada** (30-40% aos 28 dias)

Estudo CANONIC

SOFA Score (*Sequential Organ Failure Assessment*)

Organ system	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory: PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Renal: Creatinine (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9; urine output ≤500 ml/day	>5.0; urine output <200 ml/day
Hepatic: Bilirubin (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular: Hypotension	No hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 ^a , dobutamine (any dose)	Dopamine > 5 ^a or epinephrine ≤ 0.1 ^a or norepinephrine ≤ 0.1 ^a	Dopamine > 15 ^a or epinephrine > 0.1 ^a or norepinephrine > 0.1 ^a
Hematologic: Platelet count (10 ³ /mcL)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Neurologic: Glasgow coma scale score	15	13-14	10-12	6-9	<6

^aAdrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in µg/kg/min). FiO₂=Fractional inspired oxygen, MAP=Mean arterial pressure, PaO₂=Arterial oxygen tension, SOFA=Sequential organ failure assessment

Estudo CANONIC

CLIF-SOFA Score

Organ/system	0	1	2	3	4
Liver (TBil, mg/L)	<1.2	≥1.2 to < 2.0	≥2.0 to < 6.0	≥6.0 to < 12.0	≥12.0
Kidney (Cr, mg/dl)	<1.2	≥1.2 to < 2.0	≥2.0 to < 3.5	≥3.5 to < 5.0	≥5.0
			or use of renal replacement therapy		
Cerebral (HE grade)	No HE	I	II	III	IV
Coagulation (INR)	<1.1	≥1.1 to < 1.25	≥1.25 to < 1.5	≥1.5 to < 2.5	≥2.5 or PLT ≤ 20 × 10 ⁹ /L
Circulation (MAP, mmHg)	≥70	< 70	DA ≤ 5 or DOB or Terlipressin	DA > 5 or E ≤ 0.1 or NE ≤ 0.1	DA > 15 or E > 0.1 or NE > 0.1
Lung PaO ₂ /FiO ₂	> 400	> 300 ≤ 400	> 200 to ≤ 300	> 100 to ≤ 200	≤ 100
or SpO ₂ /FiO ₂	> 512	> 357 to ≤ 512	> 214 to ≤ 357	> 89 to ≤ 214	≤ 89



Estudo CANONIC

CLIF- Organ Failure Scoring System/ CLIF-C OF

A

Organ system	Score = 1	Score = 2	Score = 3
Liver, bilirubin (mg/dl)	<6	6-≤12	>12
Kidney, creatinine (mg/dl)	<2	2-<3.5	≥3.5 or renal replacement
Brain, grade (West-Haven)	0	1-2	3-4
Coagulation, INR	<2.0	2.0-<2.5	≥2.5
Circulation, MAP (mmHg)	≥70	<70	Vasopressors
Respiratory PaO ₂ /FiO ₂	>300	≤300 and >200	≤200
or SpO ₂ /FiO ₂	>357	>214 and ≤357	≤214

Disfunção vs ...



Falência de órgão

Estudo CANONIC

CLIF- Organ Failure Scoring System/ CLIF-C OF

B

Number and types of organ failures	No kidney dysfunction and no mild-to-moderate hepatic encephalopathy	Kidney dysfunction and/or mild-to-moderate hepatic encephalopathy
No organ failure	20/562 (3.6)	19/312 (6.2)
Single liver failure	4/68 (5.9)	10/33 (30.3)
Single cerebral failure	2/25 (8.0)	1/5 (20.0)
Single coagulation failure	1/19 (5.3)	2/9 (22.2)
Single circulation or single lung failure	1/15 (6.7)	2/7 (28.6)
Single kidney failure	9/57 (15.8)	7/29 (24.1)
Two organ failures	19/66 (28.8)	12/31 (38.7)
Three organ failures or more	25/59 (86.2)	8/13 (61.5)

Mortalidade aos 28 dias



ACLF (OF e mortalidade > 15%)

Estudo CANONIC

ACLF

- ✓ Descompensação aguda de cirrose hepática (ascite, EH, hemorragia digestiva, infecção)



- ✓ FALÊNCIA renal (isolada) *ou*
- ✓ 1 FALÊNCIA de órgão + DISFUNÇÃO renal e/ou cerebral *ou*
- ✓ 2 ou mais FALÊNCIAS de órgão *ou*

Estudo CANONIC

ACLF

1 falência de órgão



Grau I

Mortalidade aos 28d: 22%

2 falências de órgão



Grau II

Mortalidade aos 28d: 32%

3-6 falências de órgão



Grau III

Mortalidade aos 28d: 73%

Sem ACLF



Mortalidade aos 28d: 1.9%

Estudo CANONIC

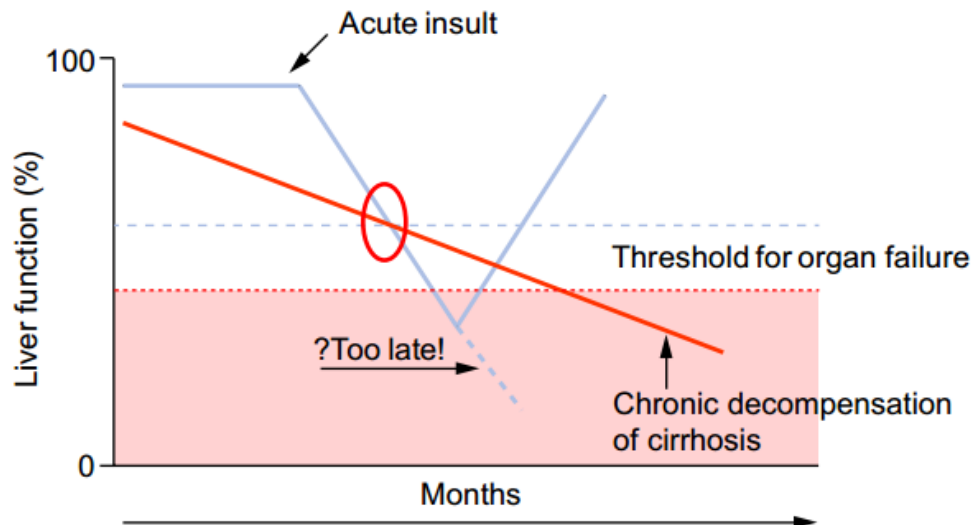
Table 1. Characteristics of patients with or without ACLF.

Characteristic	No ACLF ^a (N = 871)	ACLF (N = 417)	<i>p</i> value
Age (yr)	58.1 ± 12.3	55.8 ± 11.7	0.0011
Male sex	551 (63.3)	267 (64.0)	0.7887
Ascites	533 (61.4)	289 (80.7)	<0.001
Mean arterial pressure (mmHg)	84.8 ± 11.9	78.4 ± 13.1	<0.001
Cause of cirrhosis			
Alcohol	398 (48.5)	233 (58.4)	0.0011
Hepatitis C virus	182 (22.2)	59 (14.8)	0.0024
Alcohol plus hepatitis C virus	76 (9.3)	37 (9.3)	0.9927
Potential precipitating events of ACLF			
Bacterial infection	218 (25.2)	160 (39.1)	<0.001
Gastrointestinal hemorrhage	99 (15.6)	74 (17.8)	0.3505
Active alcoholism within the last 3 months ^b	115 (13.9)	89 (22.9)	<0.001
Other precipitating event ^c	31 (3.8)	38 (9.6)	<0.001
No precipitating event ^d	483 (64.8)	124 (43.1)	<0.001
More than one precipitating event ^e	41 (28.7)	25 (29.8)	0.8613

Estudo CANONIC

Table 1. Characteristics of patients with or without ACLF.

Characteristic	No ACLF ^a (N = 871)	ACLF (N = 417)	p value
Time from first previous decompensation			
No previous decompensation	237 (29.8)	98 (26.4)	0.2419
Less than 3 months	85 (10.7)	58 (15.6)	0.0967
From 3 to 12 months	139 (17.5)	62 (16.7)	
More than 12 months	334 (42.0)	153 (41.2)	



✓ Doentes sem história prévia de descompensação com formas mais graves de ACLF (mortalidade 28d 42% vs 29%)

Estudo CANONIC

- ✓ Falência de órgão mais frequente foi a **renal (56%)**, seguida de hepática, coagulação, circulatória e respiratória (44%, 28%, 24%, 17%, 9%) - estas 2 últimas sobretudo em doentes com ACLF 3
- ✓ Doentes com ACLF com valores **PCR** e contagem de **leucócitos** mais elevados, de forma **independente da presença de infecção bacteriana**
- ✓ **Mortalidade** é independente da presença ou tipo de factor precipitante
- ✓ **ACLF** é uma entidade dinâmica. Pode ocorrer melhoria (50%) ou agravamento (20%) num período curto - reavaliar

Fisiopatologia - inflamação sistémica

Translocação bacteriana

- Disfunção do tecido linfóide associado à mucosa do tracto GI
- Menor produção de bÍlis (acção detergente e neutralizadora de endotoxinas)
- Menor produção de IgA secretora
- Deficiência das *tight junctions* (penetração paracelular de bactÉrias)

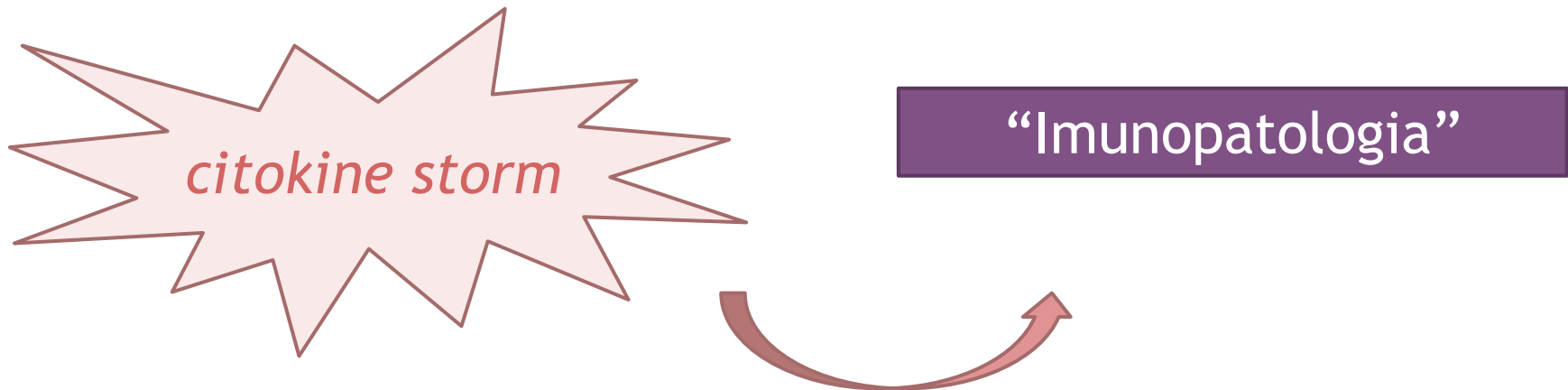


PAMPs

Pathogen-associated molecular patterns

Fisiopatologia - inflamação sistêmica

- Maior translocação de bactérias e produtos bacterianos → **activação imune** com produção de **citocinas pro-inflamatórias** (TNF- α , IL-6, IL-1 β)
- A sobre-expressão de citocinas inflamatórias pode ser também explicada por uma deficiência dos mecanismos de **tolerância imune** (ex: subexpressão de IL-10)



Fisiopatologia - inflamação sistémica

- ACLF não associada a infecção em 70% dos casos
- Infecção subdiagnosticada? SIRS vs infecção

Inflamação “estéril”

- Destruição celular → DAMPs → activação imune
- Exemplos: lesão celular induzida pelo álcool; reactivação de hepatite B

PAMPs

Pathogen-associated molecular patterns

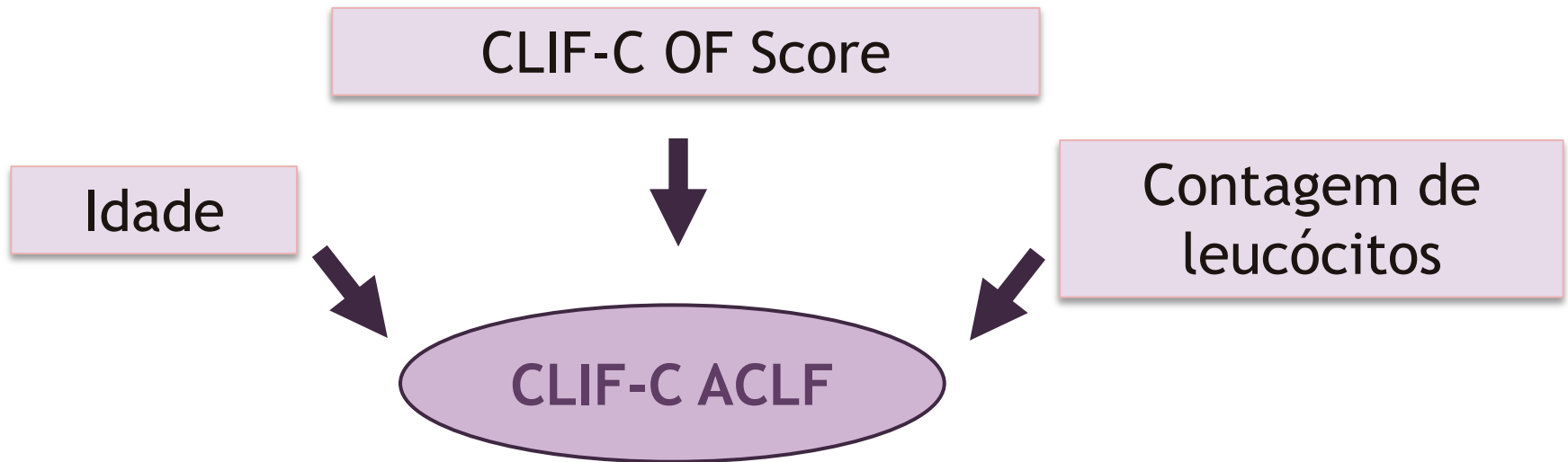
DAMPs

Damage-associated molecular patterns

Prognóstico

O score *CLIF-C ACLF* surgiu com o objectivo de acrescentar valor prognóstico que permita **estratificação** dos doentes e decisão sobre:

- ✓ internamento em UCI
- ✓ referenciação a TH
- ✓ futilidade de medidas invasivas




$$\text{CLIF-C ACLF} = 10 \times (0.33 \times \text{CLIF-Ofs} + 0.04 \times \text{idade} + 0.63 \times \ln(\text{leucócitos}) - 2)$$

Prognóstico

<http://www.clifresearch.com/>

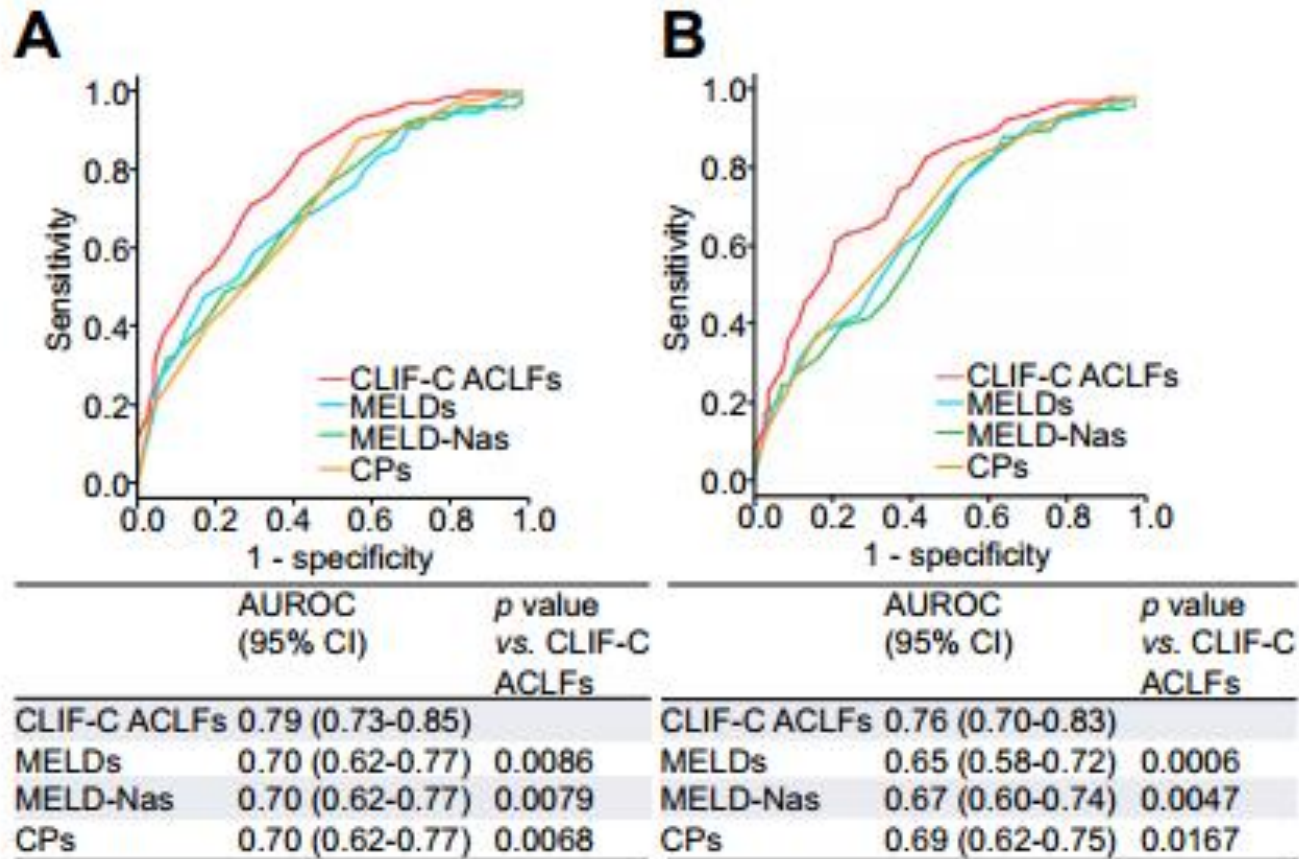
CLIF-C ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure) score and expected mortality rates

ACLF Grade, CLIF-C ACLF Score (ACLF patients) and CLIF-C AD Score (non-ACLF patients with Acute Decompensation)

 See score formula

	DATA	SCORES
Bilirubin	<input type="text"/> mg/dl	Liver score <input type="text"/> Liver failure <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Creatinine	<input type="text"/> mg/dl	Kidney score <input type="text"/> Renal failure <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Renal replacement therapy	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	
Use of vasopressors (Hepatorenal syndrome indication)	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	
West-Haven grade for HE	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4	Brain score <input type="text"/> Cerebral failure <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
INR	<input type="text"/>	Coagulation score <input type="text"/> Coagulation failure <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
MAP	<input type="text"/> mm/Hg	Circulation score <input type="text"/>

Prognóstico: CLIF-C ACLF

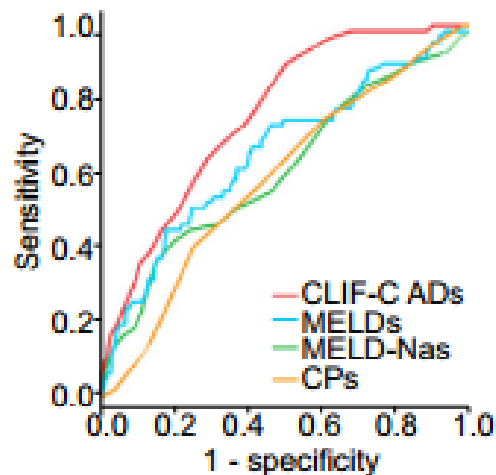


Mortalidade aos 28 dias

Mortalidade aos 90 dias

Prognóstico: CLIF-C AD

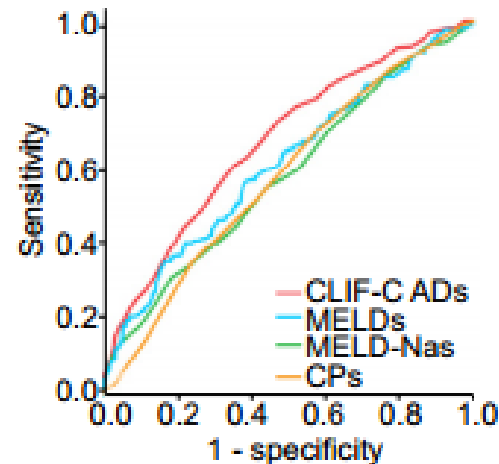
C



	AUROC (95% CI)	<i>p</i> value vs. CLIF-C ADs
CLIF-C ADs	0.76 (0.71-0.81)	
MELDs	0.61 (0.53-0.68)	<0.0001
MELD-Nas	0.66 (0.58-0.73)	0.0007
CPs	0.59 (0.52-0.66)	<0.0001

Mortalidade aos 90 dias

D



	AUROC (95% CI)	<i>p</i> value vs. CLIF-C ADs
CLIF-C ADs	0.68 (0.63-0.72)	
MELDs	0.59 (0.54-0.63)	0.0001
MELD-Nas	0.62 (0.57-0.66)	0.0107
CPs	0.58 (0.54-0.63)	0.0001

Mortalidade aos 1 ano

Abordagem da ACLF

Medidas gerais

- ✓ Diagnóstico precoce da síndrome: “*golden window*”
- ✓ Identificação e tratamento de factores precipitantes (ex: PBE)
- ✓ Internamento em **Unidade de Cuidados Intermédios ou Intensivos**
- ✓ **Transferência para Centro de Transplante**, caso o doente seja candidato
- ✓ Suporte de órgão (ressuscitação com fluidos: *fluid challenge* com albumina ou cristalóides; EOT em caso de insuficiência respiratória ou EH III/VI; etc)

Abordagem da ACLF

Abumina



EASL Guidelines 2010 [4]

- Paracentese de grande volume **A1**
- Peritonite Bacteriana Espontânea **A1**
- Síndrome Hepato-renal **A1** (pressupõe expansão plasmática nas 48h prévias, por LRA)

(Recomendação A1: Grau de evidência elevada; recomendação forte)

Na ACLF?...

Efeitos não-osmóticos da albumina: A eficácia na prevenção e tratamento do SHR (forma particular de ACLF) poderá ser em parte explicada pela capacidade de ligação a PAMPs, vasodilatadores (NO, prostaglandinas) e espécies reactivas de oxigénio (ERO)

Abordagem da ACLF

Medidas específicas - Transplante hepático

- ✓ Estudos recentes têm mostrado bons resultados em doentes submetidos a TH (mortalidade semelhante a doentes sem ACLF)
- ✓ Mas... contra-indicações: idade, alcoolismo activo, comorbilidades, presença de múltiplas falências de órgão - adiar TH até resolução das disfunções?



Necessidade de *bridging* até ao TH

Abordagem da ACLF

Medidas específicas - Sistemas de suporte hepático artificial

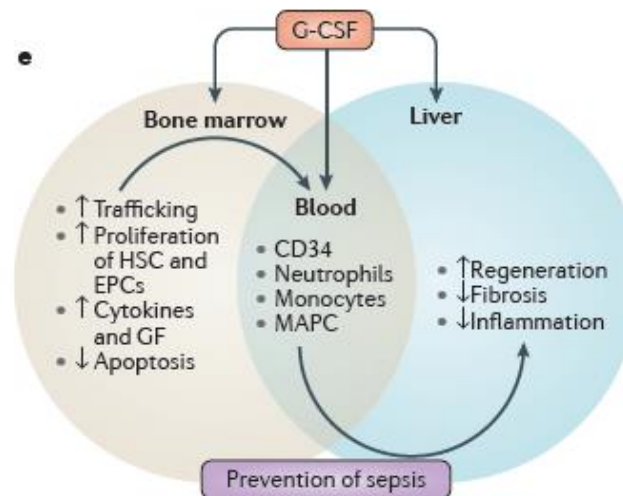
- ✓ MARS/ Prometheus
- ✓ Mecanismo: remoção de substâncias implicadas na patogénese de ACLF (ON, prostaglandinas, PAMPs, EROs)
- ✓ **MARS (estudo RELIEF)**: redução dos níveis de bilirrubina e creatinina e melhoria da EH, mas sem efeito na sobrevida
- ✓ **Prometheus (estudo HELIOS)**: redução da bilirrubina; melhoria da sobrevida em doentes com SHR tipo 1 e MELD > 30
- ✓ Parece haver benefício na utilização destes sistemas na redução do MELD para < 30 como ponte para TH

Abordagem da ACLF

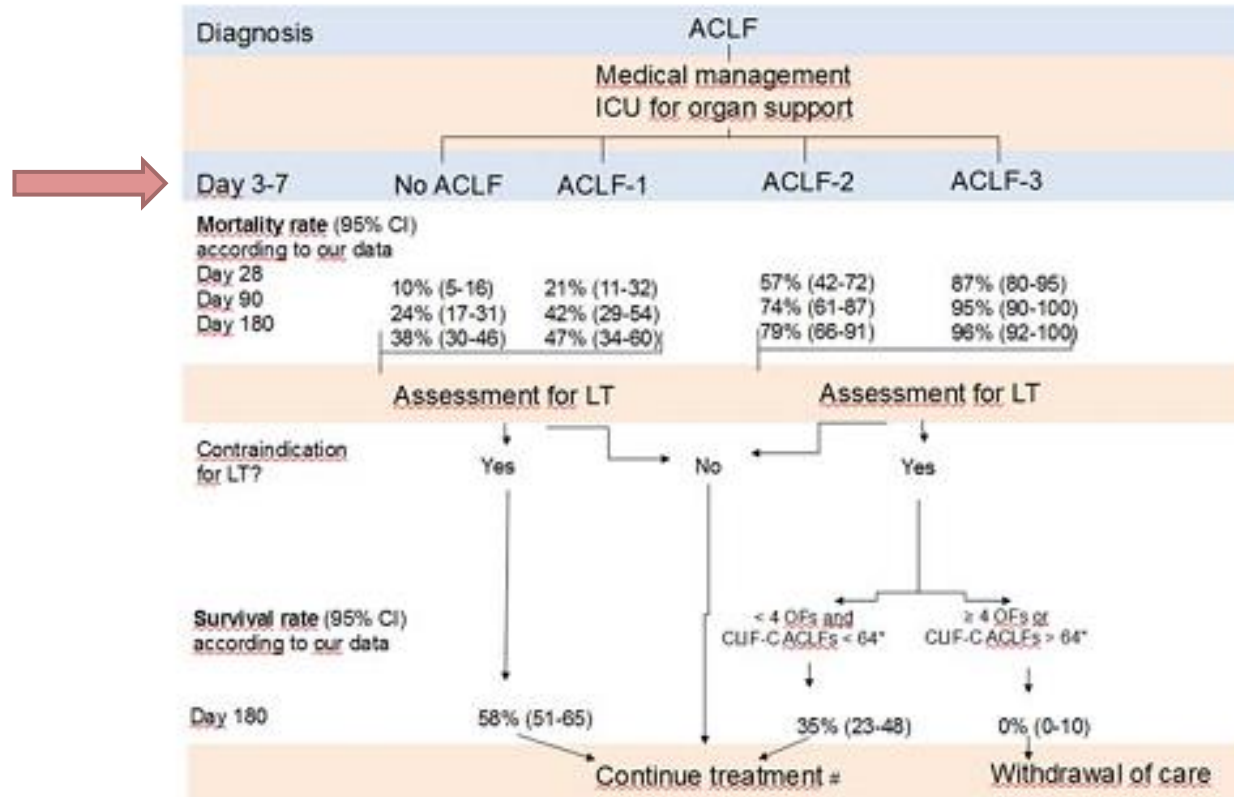
Medidas específicas - outros métodos

G-CSF

Transplante de células estaminais



ACLF e futilidade terapêutica



? . . .

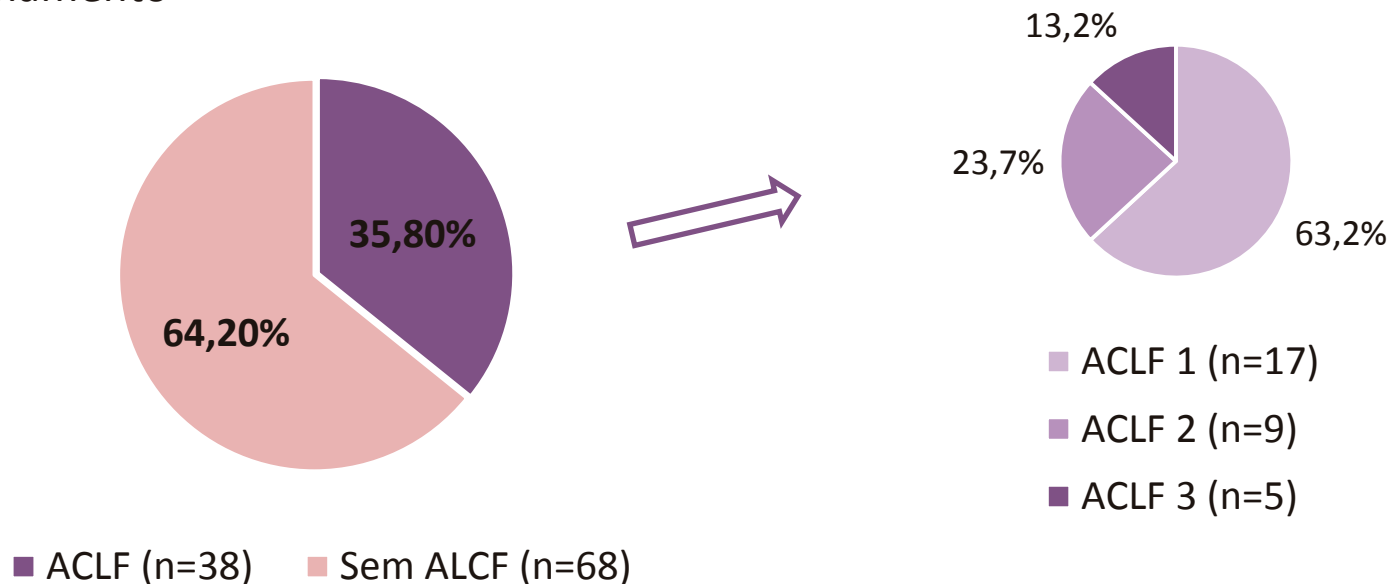
[5] Gustot T, 2015, Hepatology

- Outros autores questionam este algoritmo e sugerem a integração de outros factores na decisão clínica (ex: *frailty index*).

[7] McPhail MJ, 2016, Hepatology
 [8] Cardoso FS, 2017, Hepatology

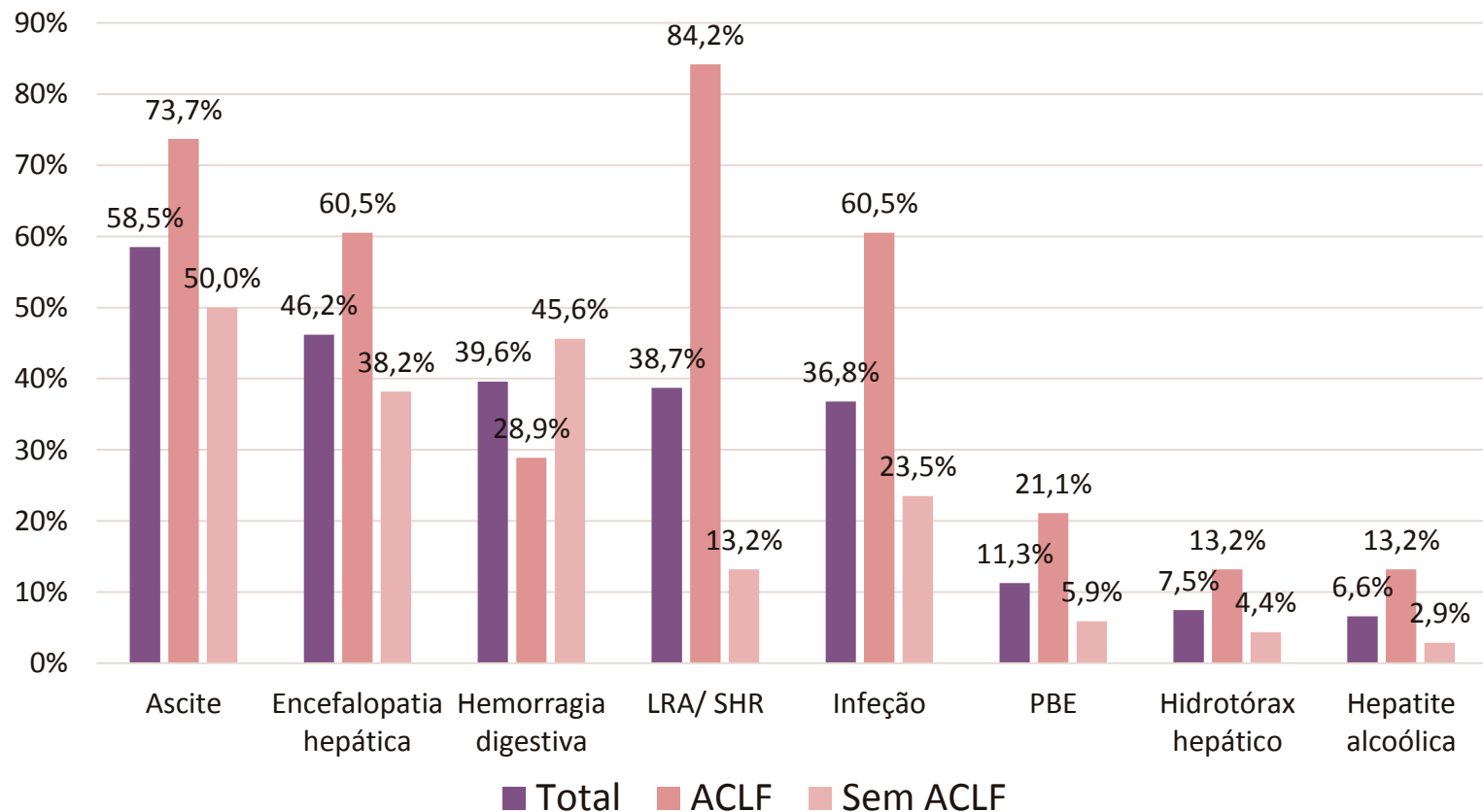
Serviço de Gastrenterologia do HFF

- Entre 2014-2015, foram internados no S. Gastrenterologia (enfermaria + Unidade de Cuidados Intermédios) **106 doentes com cirrose hepática descompensada** (idade média **60,3±10,7 anos**; **87,7%** do **sexo masculino**)
- 38 doentes (**35,8%**) cumpriram critérios de ACLF, à **admissão** (50,0%) ou durante o internamento



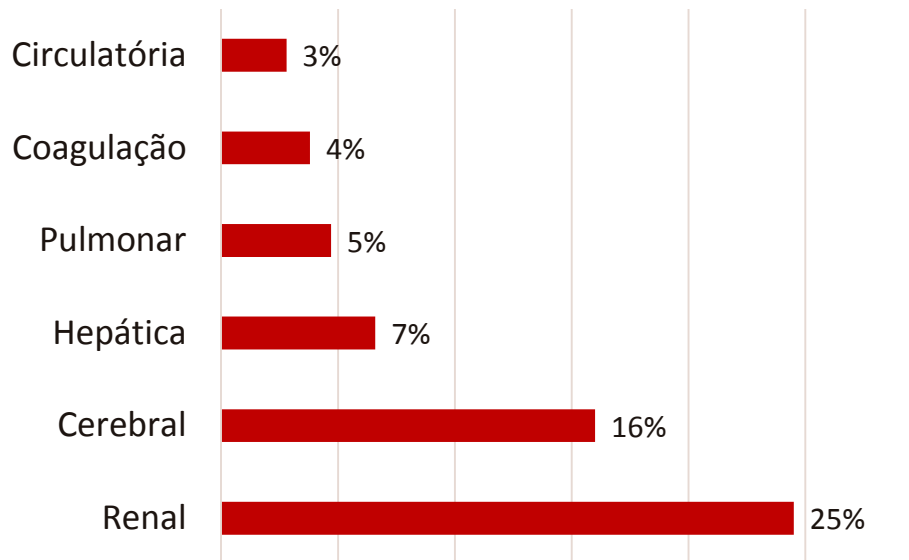
Serviço de Gastrenterologia do HFF

Manifestações clínicas

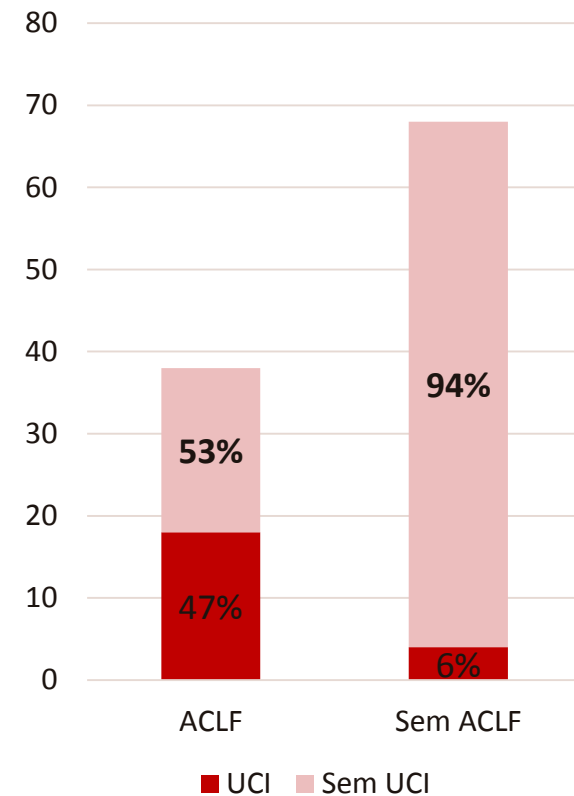


Serviço de Gastrenterologia do HFF

Falências orgânicas

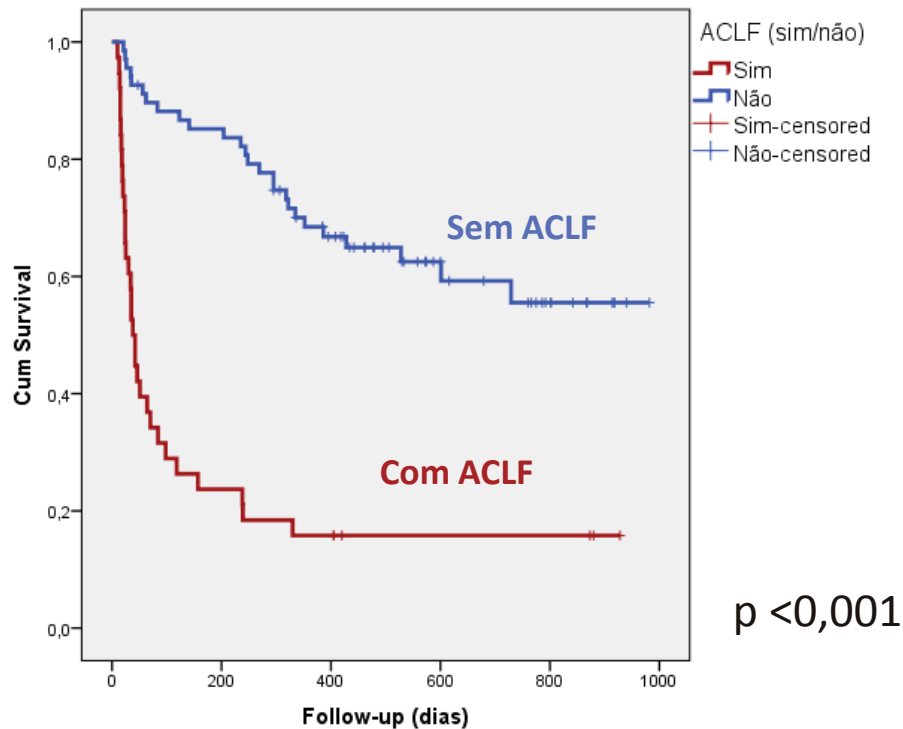


Admissão em UCI



% global de admissão em UCI: **21%**

Serviço de Gastrenterologia do HFF



	Com ACLF	Sem ACLF	Global	valor-p
Mortalidade aos 28 dias	44,7%	5,9%	19,8%	$p < 0,001$
Mortalidade aos 90 dias	68,4%	11,8%	32,1%	$p < 0,001$
Mortalidade a 1 ano	84,2%	29,4%	49,1%	$p < 0,001$

Serviço de Gastrenterologia do HFF

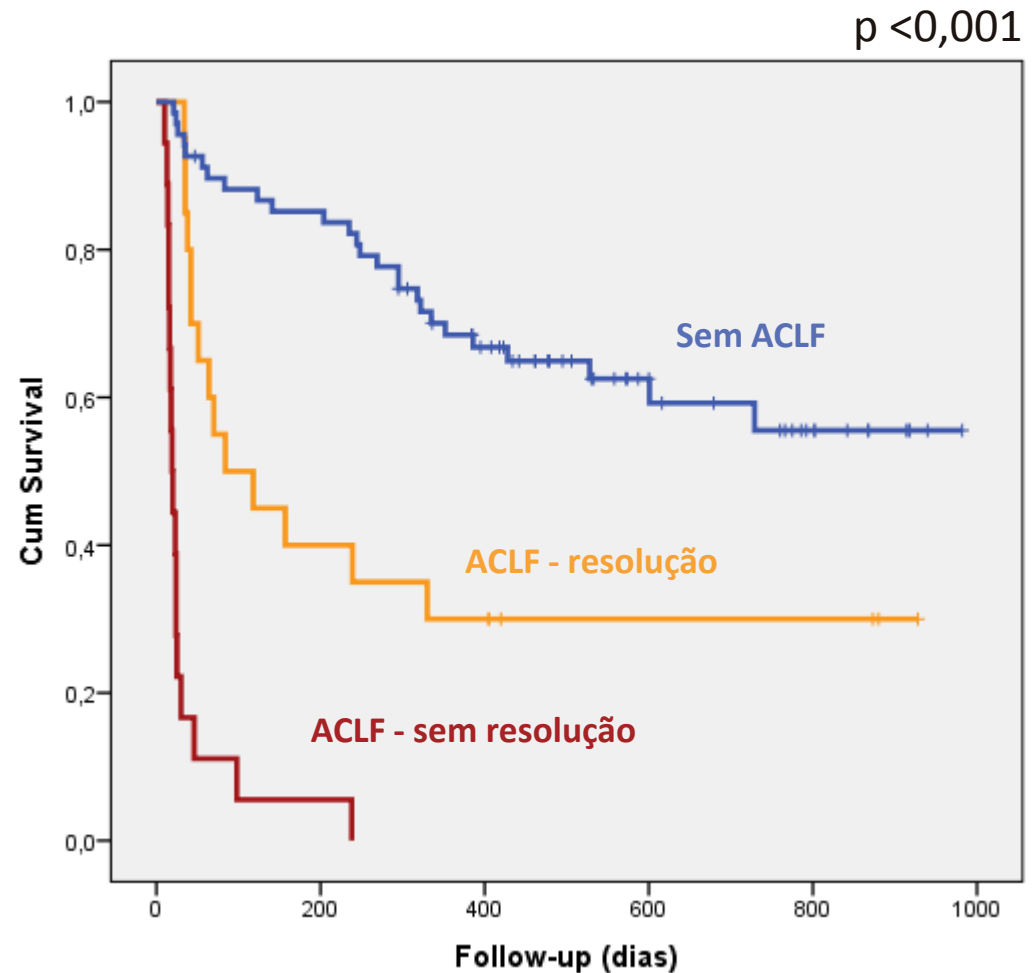
Grau de ACLF

Melhoria (8,1%)/
resolução (54,1%)

Estabilidade/ flutuação
(13,5%)

Agravamento (24,3%)

14/38 (38,9%) dos doentes atingiram
o grau final de ACLF entre os 8 e os
28 dias



Conclusões

- *Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF)* é uma síndrome recentemente definida, caracterizada por **descompensação aguda de cirrose hepática com disfunção orgânica e elevada mortalidade**
- Trata-se de uma entidade dinâmica, devendo ser **reavaliada ao longo do tempo**
- É fundamental a sua **identificação precoce** para correcta abordagem do doente
- Permanece por definir quais os doentes que beneficiam de **transplante hepático urgente** e, por outro lado, quais os critérios de **futilidade terapêutica**.

Bibliografia

1. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; CANINOC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426 -1437
2. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P. EASL-CLIF Consortium CANONIC Study, Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol.* 2015 Apr;62(1 Suppl):S131-43
3. Thierry Gustot, “Why is systemic inflammation related to ACLF? Back to basics”, 2nd Porto Liver Meeting - Acute on Chronic Liver Failure
4. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010 Sep;53(3):397-417
5. Gustot T, Fernandez J. Clinical Course of Acute-on-Chronic Liver Failure Syndrome and Effects on Prognosis. *Hepatology* 2015;62(1):243-252
6. Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 Mar;13(3):131-49.
7. McPhail MJ, Auzinger G, Bernal W, Wendon J. Decisions on futility in patients with cirrhosis and organ failure. *Hepatology* 2016 Sep;64(3):986.
8. Cardoso FS, Pereira R, Alexandrino G, Bagulho L. Futility of care in patients with acute-on-chronic liver failure. *Hepatology.* 2017 Feb 13. doi: 10.1002/hep.29114. [Epub ahead of print]