



RETE REGIONALE MALATTIE INFETTIVE
DCA 540/2015
Coordinamento Operativo INMI Spallanzani

Protocollo di gestione dei pazienti adulti affetti da sindrome itterica acuta

Sommario

Definizione	3
Classificazione	3
Necessità di isolamento	4
Valutazione della gravità di sindrome itterica e percorso assistenziale	4
Strumenti operativi	5
Conclusione della valutazione	10
Allegato A. Valutazione encefalopatia acuta	11
Allegato B. Indici prognostici nell'epatite fulminante	11
Allegato C. Valutazione del paziente con ascite	12
Bibliografia essenziale	15

Definizione

Sindrome	Definizione	Definizione operativa
Sindrome itterica acuta	<u>Una delle seguenti manifestazioni:</u> Ittero, Subittero, Epatite, Iperbilirubinemia Escluse: Flogosi Cronica, Flogosi Alcolica Epatite	<u>Uno dei seguenti codici diagnosi:</u> 782.4(Ittero non specificato, non del neonato),283.9(Anemie emolitica acquisita, non specificata),100.0(Leptosirosi ittero-emorragica), 573.8(Altri disturbi epatici specificati),573.1(Epatite in malattie virali classificate altrove),573.3(Epatite, non specificata),070(Epatite virale)(esclusi:070.32,070.33,070.44, 070.54), tutti gli altri codici ICD-9-CM corrispondenti a Epatite

Classificazione

Ittero da emolisi: consulto ematologico, ricovero in Ematologia/Medicina Interna.

Ittero da epatite acuta (ad eziologia definita o da definire): esame d'immagine negativo per ostruzione / dilatazione vie biliari, di solito ALT >1000 IU/L e alterazione GGT / fosfatasi alcalina poco marcata. Il semplice edema / ispessimento delle pareti della colecisti senza segni di ostruzione biliare né colecistite è un reperto ecografico frequente in corso di epatite virale acuta. Ricovero in Malattie Infettive / Epatologia. Valutazione di INR ed eventuali segni di encefalopatia (West Haven criteria) per l'appropriato livello di intensità di cura (vedi dopo).

Ittero da scompenso epatico in paziente con epatopatia già nota (acute-on-chronic liver failure): consulto epatologico, ricovero in Epatologia / Medicina Interna. Calcolare Chronic Liver Failure – Sequential Assessment of Organ Failure (CLIF-SOFA) per prognosi e indicazione all'appropriato livello di intensità di cura. In caso di epatite acuta alcolica calcolare l'indice di Maddrey (<http://www.lillemodel.com/score.asp>) per eventuale indicazione a terapia con steroidi o pentossifillina.

Ittero nell'ambito di altre sindromi infettive, ad es. Mononucleosi, Febbre Gialla, Febbri Emorragiche, Leptosirosi, Malaria, Tifo, Sepsis (vedi protocolli dedicati).

Ittero ostruttivo ± infezione associata (colangite, colecistite, ascesso pancreatico, ascesso epatico): evidenza di ostruzione / dilatazione vie biliari all'esame d'immagine, di solito ALT < 1000 IU/L e incremento GGT / fosfatasi alcalina. Ricovero in Chirurgia con possibilità di CPRE e/o Radiologia Interventistica. Consulto infettivologico per eventuale terapia antibiotica; Sierologia Ameba / Echinococco se indicato.

Ittero da meccanismo non chiaramente definito, ostruzione vie biliari non esclusa con certezza: ripete esami ematochimici a distanza di 12-24 h, esame d'immagine di 2° livello (TC / RM), eventuali test rapidi per HAV - HBV – HCV - HEV (vedi sopra).

Necessità di isolamento

In caso di sospetta / accertata epatite acuta da HAV o HEV: isolamento da contatto se il paziente non è autosufficiente nelle proprie attività di igiene personale.

Valutazione della gravità di sindrome itterica e percorso assistenziale

Ittero sicuramente ostruttivo: dolore tipico in ipocondrio dx e metodica di immagine con immagine patognomica: da inviare in chirurgia con consulenza infettivologica.

Ittero non sicuramente ostruttivo dolore tipico in ipocondrio dx e immagini non patognomiche di ostacolo al deflusso della bile: rivalutare a distanza di 12-24 hr.

Ittero non ostruttivo con epatite acuta:

1.1 Epatite acuta non grave: INR \leq 1.5 senza segni di encefalopatia.

Ricovero in loco o Malattie Infettive / Epatologia di riferimento per definizione eziologica, eventuale necessità di isolamento, terapia sintomatica e di supporto (nutrizione / idratazione ev), supporto per eventuale insufficienza d'organo non epatica.

Monitoraggio clinico e di funzione epatica per eventuale ulteriore trasferimento in centro HUB (epatite grave o fulminante) o successiva dimissione e invio in Ambulatorio per monitoraggio.

1.2 Epatite acuta grave non fulminante: INR $>$ 1.5 senza segni di encefalopatia.

Paziente potenzialmente a rischio di evoluzione in epatite fulminante: ricovero in Reparto Malattie Infettive / Epatologia HUB con Centro Trapianti per terapia di supporto ed eventuale terapia eziologica.

Monitoraggio clinico e di funzione epatica per eventuale ulteriore trasferimento in Terapia Intensiva con Centro Trapianti (epatite fulminante).

Aggiungere agli esami di base per sindrome itterica acuta: Emogruppo, Fattore V, antitrombina III, albumina, pH arterioso e lattati (EGA), ammonio arterioso, test HIV urgente.

Definire il prima possibile l'eziologia se non ancora disponibile: test Anti-HAV IgM, HBsAg, antiHBcIgM, HBeAg, anti-HCV, HCV Ag, anti-HEV IgM (Virologia Spallanzani h24 se non disponibili in loco); Esami eziologici di 2° livello in caso di epatite grave non da HAV-HBV-HCV-HEV né da sostanze esotossiche (virus erpetici, epatite autoimmune, morbo di Wilson, sindrome HELLP, etc.)

3.3 Epatite acuta fulminante: INR $>$ 1.5 + sviluppo di encefalopatia epatica di qualsiasi grado (West Haven criteria) + assenza di cirrosi preesistente + malattia insorta $<$ 26 settimane.

Ricovero in Terapia Intensiva con Centro Trapianti. Inizia terapia generale per epatite fulminante (N-acetil-cisteina, prevenzione ulcere da stress, rifaximina, lattulosio, supporto metabolico ed emodinamico, terapia eventuali sovrainfezioni batteriche) ed eventuale terapia eziologica.

In caso di Epatite Fulminante in paziente NON candidabile a trapianto è comunque indicato il ricovero in Terapia Intensiva per massimizzare le possibilità di sopravvivenza.

Strumenti operativi

Al fine di valutare l'indicazione del paziente all'ingresso nella Rete di Malattie Infettive e la sua appropriata collocazione per gravità e contagiosità vengono utilizzati i seguenti strumenti:

- 1. Classificazione con Score di gravità della Sindrome Itterica per allocazione del paziente per intensità di cura.** Una valutazione più completa è fornita dal Medical Early Warning Score (MEWS) strumento appropriato che tende ad uniformare la decisione clinica sulla corretta destinazione del paziente con ittero. La scheda del MEWS sarà compilata in ogni sua parte ed inviata, quale parte integrante della richiesta di teleconsulto, da parte del medico del PS/DEA al medico INMI.

Inoltre quest'ultimo per una migliore definizione del paziente critico potrà completare la valutazione impiegando una scheda opportunamente predisposta per la rilevazione dei parametri sentinella per la definizione del paziente critico (allegato A e B).

Scheda valutazione paziente (MEWS modificato da Subbe CP et al QJM 2001)

Data |__|__|__|__|__|__| Ora |__|__|__|__|

Paziente

Data nascita |__|__|__|__|__|__| Età |__|__|__| Sesso: M F

DATI DEL PAZIENTE

1. Malattie croniche:

- respiratorie ed in particolare asma in trattamento cardiache renali epatiche
- tumori diabete mellito abuso cronico di alcool malnutrizione
- malattie cerebrovascolari postsplenectomia ospedalizzazione nell'ultimo anno
- infezione da HIV immunodepressione

malattia psichiatrica

età> 65 isolamento sociale (vive solo, e/o senza fissa dimora) donna in gravidanza obesità(BMI > 30)

performance status > 2

Performance Status (legenda)

- attività normale senza restrizioni = 1
- limitate le attività intense, può svolgere quelle lievi = 2
- attività limitata, ma autosufficiente = 3
- attività limitata, limitata autosufficienza = 4
- confinato a letto/sedia, non autosufficiente = 5

DATI FISIOLGICI (indicare un solo valore per ogni fattore)							
Punteggio	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza respiratoria (atti/minuto)		< 9		9-14	15-20	21-29	≥ 30
Frequenza cardiaca (battiti/minuto)		≤ 40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥ 130
Pressione sistolica (mmHg)	< 70	71-80	81-100	101-199		≥200	
Temperatura corporea (°C)		≤35 °C		35.1-38.4		≥ 38.4°C	
Sintomi neurologici				Vigile	Risponde alla voce	Risponde al dolore	Non risponde (GCS < 9)

PUNTEGGIO TOTALE |__|__| legenda MEWS: 0-2 paziente stabile, 3-4 instabile, ≥5critico

Saturazione O₂ ___ in FiO₂___%GCS___

È raccomandata la consulenza del rianimatore/intensivista in presenza di almeno una delle seguenti condizioni:

- Frequenza respiratoria < 8 opp. > 30/min
- Saturazione O₂ oppure pulsossimetria < 89%
- Frequenza cardiaca < 40 o > 130/min
- Pressione sistolica < 90 mmHg
- Temperatura corporea < 35 °C
- Ipossemia definita da: PaO₂ /FiO₂ (con FiO₂ certa) ≤ 230 (rapporto non condizionato dall'età) oppure PaO₂ < 60 mmHg con 3 L/min O₂ nasale
- Ipercapnia in peggioramento o associata ad una acidemia (pH < 7,30)
- pH < 7,30
- INR > 1.5

In presenza di segni di insufficienza d'organo che complichino l'ittero:

- sviluppo di una oliguria con diuresi < 30 mL/ora;
- alterazione dello stato di coscienza definita (GCS < 11);
- crisi convulsive.

La scheda MEWS di valutazione paziente inviata dal medico di DEA/PS sarà verificata ed eventualmente modificata dal medico di teleconsulto attraverso un'intervista strutturata al medico del DEA/PS che si allega a continuazione.

Anamnesi strutturata/checklist per la valutazione delle sindromi itteriche nell'adulto tramite procedure di telemedicina.

Età: |_|_| AA; Sesso M F; Tipo di occupazione:

Provenienza geografica:Data di arrivo in Italia |_|_|_|_|_|_|_|_|

Esposizione negli ultimi 3-6 mesi

Familiare / convivente affetto da epatite acuta / cronica	SI	NO
Esposizione a soggetto con epatite accertata	SI	NO
Ingestione di frutti di mare	SI	NO
Ingestione di frutti di bosco congelati	SI	NO
Esposizione diretta a carne di maiale/cinghiale poco cotta	SI	NO
Rapporti sessuali occasionali non protetti (anche solo oro-genitali)	SI	NO
Endoscopia	SI	NO
Ospedalizzazione (anche solo 1 giorno)	SI	NO
Intervento chirurgico	SI	NO
Dialisi	SI	NO
Trasfusione	SI	NO
Terapia odontoiatrica	SI	NO
Tatuaggio, piercing, agopuntura, manicure / pedicure, rasoi non monouso	SI	NO
Esposizione ad acque potenzialmente contaminate da roditori	SI	NO;
Soggiorno all'estero (luogo _____ da / / a / /);		
Eventuali vaccinazioni pre-viaggio: HAV	SI	NO; HBV
	SI	NO; Febbre Gialla
	SI	NO
Tossicodipendenza	SI	NO
Etilismo cronico	SI	NO
Vive con animali in casa	SI	NO
Esposizione a sostanze esotossiche	SI	NO

(alcol, farmaci, erbe, funghi, omeopatici, droghe d'abuso, sostanze chimiche industriali, altro)

Se SI specificare sostanza, dose e tempi di assunzione.....

Altri comportamenti a rischio.....

Malattie croniche

- respiratorie (in particolare asma in trattamento) cardiache renali epatite cronica
- tumori diabete mellito malnutrizione
- malattie cerebrovascolari splenectomia infezione da HIV immunodepressione

obesità (BMI > 30)

condizioni psichiatriche

Altre

malattie

.....
Donna in gravidanza SI NO; Età gestazionalesettimane

Allergie a farmaci: SI NO; se si indicare quali:

Data insorgenza ittero

|_|_|_|_|_|_|_|

Febbre SI NO se si durata |_|_| gg

Sanguinamento gengivale/epistassi SI NO se si durata |_|_| gg

Dolore addominale SI NO se si durata |_|_| gg

Nausea SI NO se si durata |_|_| gg

Epigastralgia SI NO se si durata |_|_| gg

Prurito SI NO se si durata |_|_| gg

Vomito SI NO se si durata |_|_| gg

Urine ipercromiche SI NO se si durata |_|_| gg

Feci acoliche SI NO se si durata |_|_| gg

Cefalea SI NO se si durata |_|_| gg

Confusione mentale SI NO se si durata |_|_| gg

Dispnea SI NO se si durata |_|_| gg

Artralgie SI NO se si durata |_|_| gg

Mialgie SI NO se si durata |_|_| gg

Diarrea SI NO se si durata |_|_| gg

Rash SI NO se si durata |_|_| gg

FC :>140 <50/min SI NO;

FR: >28 <8 atti resp./min SI NO;

PAD:<40 >130 mmHg SI NO ;

T°: < 34.7 >39.2 °C. SI NO;

GCS: ≤12 SI NO;

SpO₂ in aria ambiente > 95% (adulto senza co-morbilità): SI NO

Diuresi >0,5ml/Kg/h (> 900 ml die): SI NO

Esami diagnostici:

Ecografia / TC / RMN per litiasi delle vie biliari Altri

esami diagnostici:

Esami comuni + GGT, fosfatasi alcalina, amilasi, lipasi, LDH

Emocolture se T >38 o < 36°C

Eventuali Anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, HBeAg, anti-HCV, HCV Ag, anti-HEV IgM

Conclusione della valutazione

In base alla valutazione della sindrome clinica, dei dati epidemiologici, strumentali e di laboratorio disponibili il medico INMI formulerà per iscritto il suo parere riguardo la destinazione del paziente nell'ambito della rete di MI. In particolare il medico INMI dovrà pronunciarsi e consigliare una fra le seguenti tipologie di ricovero:

- dimissione a domicilio con o senza visita ambulatoriale
- degenza ordinaria non in malattie infettive
- degenza ordinaria in malattie infettive senza necessità di isolamento
- degenza ordinaria in malattie infettive con necessità di isolamento
- degenza in area critica senza necessità di isolamento
- degenza in area critica con necessità di isolamento

Allegato A. Valutazione encefalopatia acuta

West Haven criteria for semiquantitative grading of mental state

Grado	Descrizione	Definizioni operative
1	Lieve riduzione della consapevolezza Euforia o ansia Riduzione capacità attentiva Alterata capacità di calcoli semplici	Orientato nel tempo e spazio ma incapace di elencare 7 animali in 2 minuti, difficoltà ad effettuare sottrazioni e addizioni.
2	Letargia o apatia Minimo disorientamento spazio o tempo Cambiamento di personalità Comportamenti inappropriati	Sbaglia alcune delle seguenti domande: numero del giorno, nome del giorno, mese, anno, stato, regione, città, luogo.
3	Sonnolenza o semi-stupor Responsività agli stimoli verbali Confusione mentale Grave disorientamento spazio-temporale Comportamento bizzarro	Glasgow 8-14
4	Coma (no risposta a stimoli verbali/dolore)	Glasgow < 8

Allegato B. Indici prognostici nell'epatite fulminante (nessun indice può stabilire con certezza quale paziente necessiti di trapianto)

Ammonio arterioso: < 75 raramente sviluppa ipertensione endocranica
> 100 alta probabilità di sviluppare encefalopatia di alto grado
> 200 alta probabilità di sviluppare ipertensione endocranica

Criteri King's College: sensib. 68-69%, specif. 82-92% nell'individuare chi necessita di trapianto:

- Nell'epatite fulminante da paracetamolo inserire il paziente in lista trapianto: 1) se pH < 7.3 o lattati arteriosi > 3 dopo correzione ipovolemia; 2) oppure se in 24 h si hanno encefalopatia di grado 3-4 + INR > 6.5 + Creatinina > 3.4 mg/dl.
- Nell'epatite fulminante non da paracetamolo inserire il paziente in lista trapianto: 1) se INR > 6.5 (con qualsiasi grado di encefalopatia); 2) oppure se si hanno almeno 3 dei seguenti: età < 10 anni o > 40 anni, encefalopatia insorta > 7 gg dopo l'ittero, INR > 3.5, bilirubina > 17 mg/dl, eziologia a prognosi infausta (Wilson, da farmaci, criptogenetica).

Criteri Clichy: inserire il paziente in lista trapianto se: fattore V < 20% ed età < 30 anni; fattore V < 30% ed età > 30 anni o a qualsiasi età se è presente encefalopatia grado 3-4.

Allegato C. Valutazione del paziente con ascite

La valutazione iniziale di un paziente con ascite dovrebbe includere: anamnesi, esame obiettivo, ecografia dell'addome, esami di laboratorio (funzionalità renale ed epatica, elettroliti sierici ed urinari, analisi del liquido ascitico).

Classificazione dell'ascite

Gradi di ascite	Definizione	Trattamento
Grado 1	Ascite lieve, identificabile solo ecograficamente	Nessun trattamento
Grado 2	Ascite moderata con lieve distensione addominale	Vitto iposodico e terapia diuretica
Grado 3	Ascite grave con notevole distensione ed incremento di volume dell'addome	Paracentesi, vitto iposodico e terapia diuretica (solo se il paziente non presenta ascite refrattaria)

Se il paziente è stabile, la prima valutazione può essere eseguita in ambulatorio o DH, mentre se il paziente presenta ascite grave (almeno di grado 3) con complicazioni cliniche (ipotensione, SIRS, emorragia da sanguinamento digestivo, ittero, encefalopatia epatica, febbre, dolore addominale, diarrea, contrazione della diuresi) deve essere ricoverato.

Esami fondamentali: Emocromo con formula, bilirubina totale e diretta, GOT, GPT, fosfatasi alcalina, gamma-GT, amilasi, lipasi, creatinina, azotemia, sodio, potassio, calcio, esame urine, coagulazione e d-Dimero, albuminemia. Marcatori utili la proteina C reattiva e la procalcitonina. Ecografia dell'addome (esclusione di ittero ostruttivo, lesioni focali addominali, neoplasie, emorragie)

Se febbre valutare anche la presenza di peritonite batterica spontanea, di pneumopatia (Rx torace) e di infezione delle vie urinarie. Identificare segni di sepsi (SIRS, ovvero almeno 2 tra TC > 38°C o < 36°C, frequenza cardiaca > 90 battiti/min, frequenza respiratoria > 20/min o PaCO₂ <32 mmHg, conta dei leucociti >12.000/mmc o <4.000/mmc ed infezione presunta o conclamata).

Definizione di peritonite batterica spontanea: presenza di >250 neutrofili/mmc alla paracentesi.

Encefalopatia epatica

È definita come la presenza di alterazioni neuropsichiche conseguenti all'insufficienza epatica acuta e cronica.

Valutazione neurologica e ricerca di segni di infezione/sepsi, di meningoencefalite, di lesioni cerebrali focali e quantificazione dell'alterazione dello stato di coscienza.

Classificazione di West Haven (allegato A).

Fino al grado 1 si può proporre la terapia domiciliare ed accertamenti bioumorali ambulatoriali. Nelle forme moderate e gravi (gradi 2 - 4) è indicato il ricovero. Nel caso dei gradi 3 - 4 va valutato il paziente anche secondo il Glasgow Coma Scale.

Sanguinamento da varici gastro-esofagee

Un sanguinamento da varici gastro-esofagee è una emergenza medica e va gestito in ambiente gastroenterologico, con disponibilità di posto letto in rianimazione, per la necessità di eseguire una endoscopia entro 12 ore dall'evento e per la necessità di supporto cardiocircolatorio. L'endoscopia d'urgenza deve essere eseguita in ambiente con possibilità di monitoraggio dei parametri vitali ed alla presenza del rianimatore. In caso di successo della procedura ed arresto dell'emorragia, il paziente andrà ricoverato in degenza ordinaria o in terapia intensiva in base alla gravità dell'evento emorragico ed alle comorbidità. Critici sono i 5 giorni (120 ore) successivi al tempo 0: la terapia è da considerare fallita se si verifica un nuovo episodio di ematemesi (2 ore dopo la procedura), un calo di Hb di 3g, un aumento di >0,75 dell'ABRI (Adjusted blood requirement index derivante da ematocrito finale meno ematocrito iniziale + 0,01). L'emocromo va valutato ogni 6 ore per i primi 2 giorni, poi ogni 12 ore per i giorni 3-5. Scopo delle trasfusioni è di raggiungere un ematocrito di almeno il 24% o un valore di Hb di 8 g/dl.

Valutazione generale del paziente cirrotico

Lo scompenso del cirrotico è un evento acuto (comparsa di ascite, sanguinamento da varici gastroesofagee, encefalopatia ed infezioni batteriche) che insorge su una grave patologia cronica. Questo scompenso può portare ad una insufficienza epatica acuta con scompenso d'organo e con una alta mortalità (> 15% a 28 giorni).

Per valutare la gravità dello scompenso nel paziente cirrotico sono stati proposti dei punteggi, dei quali il più accreditato (sia dall'EASL che dall'AASLD) è il seguente:

CLIF-C OF score

Organo	Punteggio 1	Punteggio 2	Punteggio 3
Fegato, bilirubina (mg/dl)	<6	6-12	>12
Rene, creatinina (mg/dl)	<2	2-3,5	>3,5 o dialisi
Grado di encefalopatia	0	1-2	3-4
Coagulazione (INR)	<2	2-2,5	>2,5
Circolazione (MAP, mmHg)	>70	<70	Uso di farmaci vasoattivi

PaO ₂ /FiO ₂	>300	200-300	<200
------------------------------------	------	---------	------

Lo scompenso d'organo nel caso del fegato corrisponde ad una bilirubinemia >12 mg/dl, nel caso del rene ad una creatinina > 2 mg/dl, nel caso dell'encefalo ad una encefalopatia di grado 3-4 secondo West Haven, nel caso della coagulazione ad un INR superiore a 2,5 o una conta di piastrine <20.000, nel caso della circolazione alla necessità di uso di farmaci vasoattivi (dobutamina, dopamina, terlipressina), nel caso della respirazione ad un rapporto PaO₂/FiO₂<200.

Sulla base di questi parametri si possono identificare quattro gruppi di pazienti:

Pazienti senza insufficienza epatica acuta, ma solo con cirrosi scompensata. Sono pazienti che non hanno nessuno scompenso d'organo secondo il CLIF-C OF o che hanno un singolo scompenso, ovvero uno score di 3 per fegato o coagulazione o circolazione o respirazione ma non hanno disfunzione renale (creatinina < 1,5) né encefalopatia, oppure pazienti con singolo scompenso ovvero score di 3 per encefalopatia ma senza disfunzione renale (creatinina < 1,5). Mortalità a 28 gg 4,97%. Questi sono pazienti gestibili in degenza ordinaria.

Pazienti con insufficienza epatica acuta su cronica di tipo 1 divisi in tre sottogruppi: pazienti con singolo scompenso renale o pazienti che hanno un singolo scompenso, ovvero uno score di 3 per fegato o coagulazione o circolazione o respirazione ma con creatinina tra 1,5 ed 1,9 ed uno score 2 per encefalopatia o pazienti con singolo scompenso per encefalopatia con creatinina tra 1,5 ed 1,9. Mortalità a 28 gg 22%.

Pazienti con insufficienza epatica acuta su cronica di tipo 2 con almeno due scompensi d'organo. Mortalità a 28 gg 32%.

pazienti con insufficienza epatica acuta su cronica di tipo 3 con tre o più scompensi d'organo.
Mortalità a 28 gg 73%.

Bibliografia essenziale

Lee WM, Larson AM, Todd Stravitz R. AASLD Position Paper: the management of acute liver failure: update 2011. *Hepatology* 2011.

Lee WM, et al. Intravenous N-acetylcysteine improve transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137: 856-864.

Bruno R et al. Recommendations for the management of acute hepatitis B: position paper of the Italian Society for the Study of Infectious and Tropical Diseases (SIMIT). *Infection* 2014; 42: 811-815.

Abbas Z, Afzal R. Hepatitis E: when to treat and how to treat. *Antivir Ther* 2014; 19:125-31.
O'Shea R, et al.

Manns MP, et al. AASLD practice guidelines: Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 1-31

Mathurin P, et al. EASL clinical practice guidelines: management of alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology* 2012; 57: 399-420.

Nguyen-Khac E, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *New England Journal Medicine* 2011; 365: 1781-9.

Mathurin P et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *New England Journal Medicine* 2011; 365: 1790-1800.

Roberts EA, Schilsky ML. AASLD practice guidelines: Diagnosis and treatment of Wilson Disease: an update. *Hepatology* 2008; 47: 2089-2111.

Arroyo V et al Acute on chronic liver failure: a new syndrome that will re-classify cirrhosis *Journal of Hepatology* 2015, vol 62 S131-143