

## Fulminant Hepatic Failure (ภาวะตับวายเฉียบพลัน)

สมชาย เหลืองจารุ, พ.บ., วท.ม.\*

Fulminant hepatic failure เป็นภาวะตับวายเฉียบพลัน ถือเป็นภาวะฉุกเฉินสำคัญอีกอย่างหนึ่งของโรคตับ ซึ่งมีโอกาสเสียชีวิตได้สูง หากได้รับการรักษาที่ไม่ถูกต้องไม่เหมาะสมและไม่ทัน่วงที โดยกลไกการเกิดโรคเกิดจากเซลล์ตับสูญเสียหน้าที่ไป (hepatocyte failure) ซึ่งไม่เหมือนกับผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองในโรคตับแข็งอยู่ก่อนหน้าแล้ว (hepatic encephalopathy) อันเกิดจาก porto-systemic shunting

### ขอบเขตของเนื้อหา

1. นิยามและการวินิจฉัยภาวะ fulminant hepatic failure
2. อุบัติการณ์และสาเหตุ
3. อาการและอาการแสดงทางคลินิก (clinical features)
4. การดูแลรักษา

### นิยามและการวินิจฉัยภาวะ fulminant hepatic failure

ภาวะ fulminant hepatic failure เป็นคำกว้าง ๆ ที่เกี่ยวกับกลุ่มอาการการทำงานของตับล้มเหลวแบบเฉียบพลัน ภายใน 6 เดือนหลังมีอาการนำ โดยอาการประกอบด้วย encephalopathy, coagulopathy และ jaundice โดยต้องไม่มีพื้นฐานเป็นโรคตับมาก่อน

### อุบัติการณ์และสาเหตุ

พบได้ร้อยละ 1 ของตับอักเสบชนิดเฉียบพลัน หากอาการของผู้ป่วยดีขึ้นและไม่เสียชีวิต สภาพของตับและการทำงานจะกลับมาเป็นปกติ ไม่มีพังผืดหรือเป็นตับแข็ง ซึ่งหากเกิดจากไวรัสตับอักเสบชนิดเอ จะมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่าจากสาเหตุอื่น ๆ โดยพบว่าประมาณร้อยละ 60 จะหายโดยไม่ต้องปลูกถ่ายตับ

ชนิดของตับวายเฉียบพลัน สามารถแบ่งตามอาการทางคลินิกเพื่อประโยชน์ในการพยากรณ์โรค

\* กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

ตลอดจนผลการรักษา โดยเฉพาะหากมีการดำเนินโรคที่เร็วจะมีการพยากรณ์โรคดี ซึ่งแบ่งได้ดังนี้ (ดังตารางที่ 1)

**1. Hyperacute type** เป็นชนิดที่เกิดอาการของตับวายเฉียบพลันแบบรวดเร็วมาก โดยระยะเวลาจากตาเหลือง ตัวเหลือง จนมีอาการทางสมองภายใน 1 สัปดาห์ ซึ่งจะมีปัญหาสมองบวม (cerebral edema) ได้บ่อยถึงร้อยละ 70 ร่วมกับมีปัญหาการแข็งตัวของเลือด โดยระดับอาการเหลืองไม่มากนัก กลุ่มนี้จะมีพยากรณ์ไม่แน่นอน อัตราการรอดชีวิตเพียงร้อยละ 36 ซึ่งดีกว่าแบบอื่น โดยเฉพาะสาเหตุเกิดจากยาพาราเซตามอล

**2. Acute type** เป็นชนิดที่เกิดอาการของตับวายเฉียบพลันแบบรวดเร็ว โดยระยะเวลาจากตาเหลืองตัวเหลืองจนมีอาการทางสมองภายใน 1-4 สัปดาห์ ซึ่งจะมีปัญหาสมองบวมได้ร้อยละ 60 ร่วมกับมีปัญหาการแข็งตัวของเลือดและระดับอาการเหลืองสูง กลุ่มนี้จะมีพยากรณ์แย่อัตราการรอดชีวิตเพียงร้อยละ 7 ซึ่งแย่มากที่สุด

**3. Subacute type** เป็นชนิดที่เกิดอาการของตับวายเฉียบพลันแบบค่อยเป็นค่อยไป โดยระยะเวลาจากตาเหลืองตัวเหลืองจนมีอาการทางสมองภายใน 29-72 วัน ซึ่งจะมีปัญหาสมองบวมไม่บ่อยเพียงร้อยละ 14 และมีปัญหาการแข็งตัวของเลือดน้อย โดยระดับอาการ

เหลืองจะสูงมาก กลุ่มนี้จะมีพยากรณ์ไม่ดี อัตราการรอดชีวิตเพียงร้อยละ 14

### อาการและอาการแสดงทางคลินิก

ภาวะตับวายเฉียบพลันจะเกิดกลไกการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ภายในร่างกายซึ่งเป็นวงจรเลวร้ายดังนี้ (ดังภาพที่ 1)

1. เกิดการหลั่งสาร cytokines และไนตริกออกไซด์ ส่งผลให้มีการขยายตัวของระบบหลอดเลือด ก่อให้เกิดภาวะความดันต่ำชนิด high cardiac output ทำให้เกิดภาวะความดันต่ำชนิด high cardiac output ทำให้เกิดภาวะความดันต่ำชนิด high cardiac output ทำให้เกิดภาวะความดันต่ำชนิด high cardiac output ทำให้เกิดภาวะความดันต่ำชนิด high cardiac output

2. เกิดการสร้างแลคเตสมากในเลือด ส่งผลให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด

3. มีผลทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่าย เนื่องจากการสูญเสียระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ส่งผลให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด

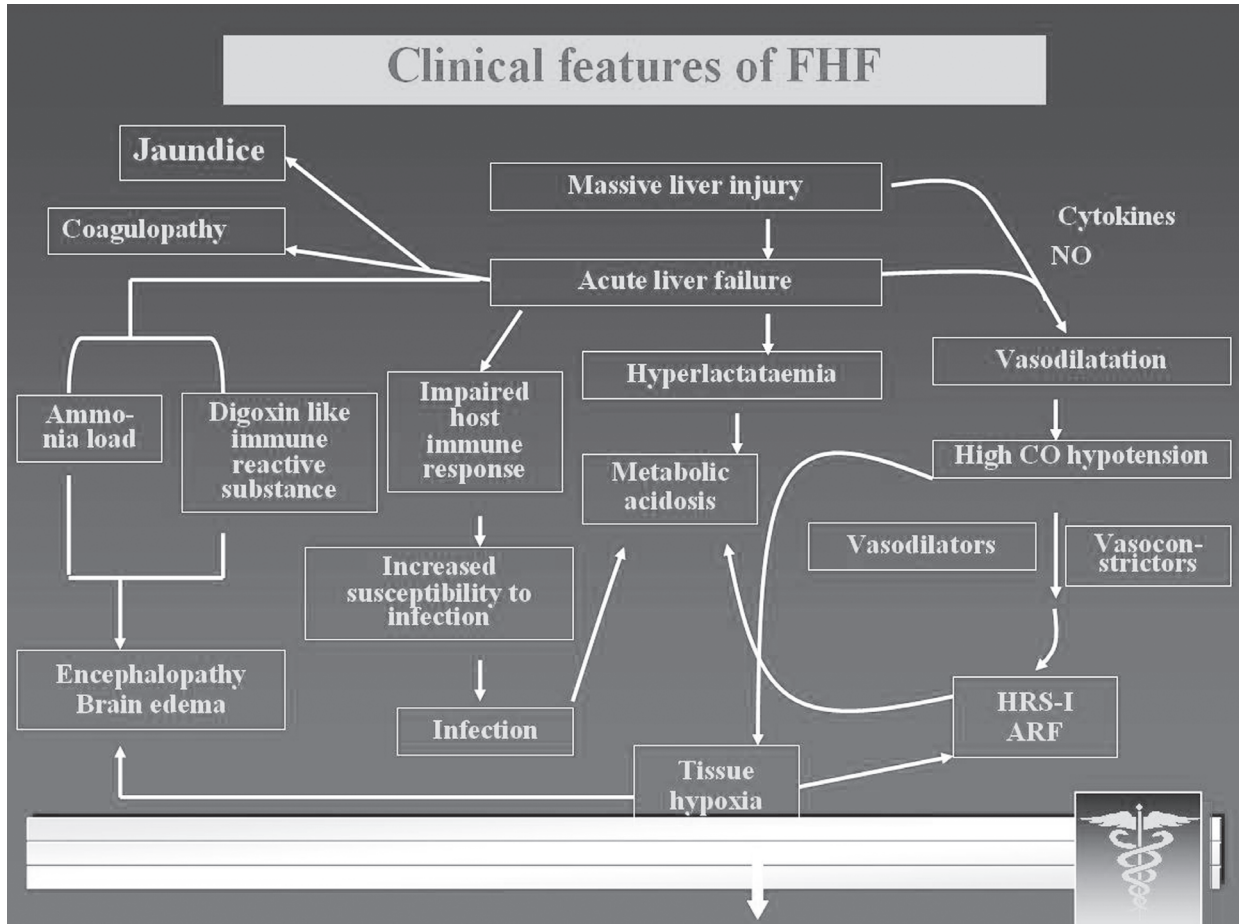
4. มีการหลั่งสาร digoxin like immune reactive และการคั่งของแอมโมเนีย มีผลให้เกิดอาการทางสมองและสมองบวม

### ตารางที่ 1 ชนิดของตับวายเฉียบพลัน

	Hyperacute	Acute	Subacute
ระยะเวลาจากเหลืองจนมีอาการทางสมอง (วัน)	0-7	8-28	29-72
อาการทางสมอง encephalopathy	+	+	+
ปัญหาสมองบวม (ร้อยละ)	บ่อย (69.0)	บ่อย (56.0)	ไม่บ่อย (14.0)
ปัญหา coagulopathy	มาก	มาก	น้อย
ระดับบิลิรูบิน	ต่ำ	สูง	สูง
พยากรณ์โรค (โอกาสรอดชีวิต-ร้อยละ)	ปานกลาง (36.0)	แย่ (7.0)	แย่ (14.0)

หมายเหตุ ต้องตัดภาวะเหล่านี้ออกไปก่อนได้แก่ sepsis, toxic/metabolic และภาวะน้ำตาลต่ำ

ภาพที่ 1 กลไกการเปลี่ยนแปลงของตับวายเฉียบพลัน



5. เกิดการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ และตาเหลือง ตัวเหลืองเกิดขึ้น

#### สาเหตุ

เกิดได้จากหลายสาเหตุ และที่พบบ่อยได้แก่ เชื้อไวรัสตับอักเสบทั้งชนิด hepatotropic (A, B, D, E) และ non-hepatotropic (CMV, DHF), ยาต่าง ๆ, autoimmune hepatitis, ischemic hepatitis, เห็ดพิษ (*Amanita phalloides*) หรือภาวะ acute Wilson's disease โดยไม่ทราบเหตุที่แน่ชัดพบได้ร้อยละ 20

ยาที่พบได้บ่อยได้แก่ยาพาราเซตามอล, ยาปฏิชีวนะ (โดยเฉพาะ กลุ่มซัลฟา, INH, dapsone), NSAIDs, disulfiram และยากันชัก (sodium valproate, phenytoin)

#### การวินิจฉัย

ไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะในการวินิจฉัยภาวะนี้ อาศัยเพียงอาการและอาการแสดงทางคลินิกเท่านั้นในการวินิจฉัยโรค

#### สิ่งควรรู้เพิ่มเติม ในการวินิจฉัย

การตรวจร่างกายต้องมองหา signs of chronic

liver disease ซึ่งหากตรวจพบจะบ่งว่าผู้ป่วยไม่ใช่ภาวะ  
ตับวายชนิดเฉียบพลันที่กำลังพูดถึง

การตรวจร่างกายต้องตรวจขนาดตับ (liver span)  
ทุกวัน และหากพบว่ามี loss of liver dullness บ่งว่ามี  
massive hepatocyte loss

การตรวจพบว่ามีตับโต อาจพบได้ในภาวะ con-  
gestive heart failure, early viral hepatitis, acute Budd-  
Chiari syndrome หรือมี malignant infiltration

ในภาวะตับวายเฉียบพลันจากการติดเชื้อไวรัส  
ตับอักเสบชนิดบี พบผลลบตรงต่อ HBs Ag (false  
negative HBsAg) ได้ร้อยละ 12-55

**ปัญหาและภาวะแทรกซ้อนที่พบในภาวะตับวายเฉียบ  
พลัน**

### 1. Acute Hepatic encephalopathy

- เกิดจากความเสียหายโดยตรงของเซลล์ตับ  
ทำให้มีการสร้าง glutamine เพิ่มขึ้น [เพื่อกำจัดแอม-  
โมเนีย ซึ่งระดับของ glutamine ที่เพิ่มขึ้นจะสัมพันธ์กับ  
ระดับอาการทางสมอง; degree of encephalopathy] ทำ  
ให้ glutamate ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ glutamine ลดลง ส่งผล  
ให้ตัวหลักของ excitatory neurotransmitter ลดลง

- การแบ่งระดับอาการทางสมอง hepatic encephalopathy  
ดังตารางที่ 2

### 2. Cerebral edema

- พบได้ร้อยละ 75-80 ในผู้ป่วยที่มีอาการทาง  
สมองระดับ 4 ซึ่งมักมีแรงดันในสมอง (intracranial

pressure) มากกว่า 30 mmHg และมักเสียชีวิตจาก brain  
herniation

- เกิดได้จาก 2 กลไกคือ vasogenic brain edema  
และ cytotoxic brain edema โดยจะมีอาการนำ (1<sup>st</sup> sign)  
ได้แก่ systolic hypertension (paroxysmal or sustain)  
และ increase muscle tone

### 3. Sepsis

- กลไกที่ทำให้มีความเสี่ยงในการติดเชื้อได้แก่  
การเสีย phagocytic function & opsonisation, การลด  
ลงของ complement level, การเกิด porto-systemic  
shunting และผู้ป่วยมักต้องมีหัตถการแบบ invasive  
procedures

- การติดเชื้อส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย ถึง  
ร้อยละ 80 และตำแหน่งที่มีการติดเชื้อมากที่สุดอยู่ทาง  
เดินหายใจ โดยเฉพาะปอดอักเสบถึงร้อยละ 50

- เชื้อส่วนใหญ่เป็นแกรมบวก โดยเฉพาะ Staphy-  
lococcus

- การติดเชื้อราพบได้ร้อยละ 32 โดยเฉพาะจาก  
เชื้อ candida (ร้อยละ 90)

- การเสียชีวิตจะสัมพันธ์กับการติดเชื้อถึงร้อยละ  
25

- ร้อยละ 30 ของผู้ติดเชื้อจะไม่มีอาการตอบสนอง  
ของร่างกายเช่น ไม่มีไข้และ leukocytosis

### 4. Renal failure

- พบได้ร้อยละ 40-50 โดยกลไกส่วนใหญ่เชื่อ  
ว่าเกิดจาก hepato-renal syndrome ซึ่งถือว่าเป็น func-

**ตารางที่ 2** ระดับอาการทางสมอง hepatic encephalopathy

ระดับอาการทางสมอง	การเปลี่ยนแปลงที่พบ
1	Change in behavior with minimal change level of conscious
2	Gross disorientation, drowsiness, possibly asterixis, inappropriate behavior
3	Marked confusion, incoherent speech, sleeping most of the time but arousable to vocal stimuli
4	Comatose, unresponsive to pain, decorticate or decerebrate posturing

tional renal failure หากตับกลับสู่สภาวะปกติ ไตก็สามารถคืนสู่สภาวะปกติได้

- กลไกการเกิดไตวายสามารถเกิดได้จาก pre-renal azotemia, hepatorenal syndrome (HRS), acute tubular necrosis, interstitial nephritis หรือ glomerular syndromes (IgA nephropathy, cryoglobulinemia, MNPG, membranous nephropathy)

### 5. Coagulopathy

- เกิดได้จากหลายกลไกเช่น การลดลงของ clotting factors โดยเฉพาะในส่วนของ extrinsic factors, การใช้ clotting factors มากเกินไปซึ่งมักตามหลังภาวะ DIC, การกระตุ้น fibrinolytic pathways และความผิดปกติของเกล็ดเลือด(ทั้งในปริมาณ หน้าที่และรูปร่างของเกล็ดเลือด)

### 6. Metabolic derangement

- ที่พบได้บ่อยได้แก่ ภาวะน้ำตาลต่ำ (ซึ่งเกิดจาก hyperinsulinemia และการลดการสร้างน้ำตาลกลูโคส), โซเดียมต่ำ (hyponatremia) หรือ hypokalemia

### ลักษณะจำเพาะที่อาจพบได้

#### Wilson's disease

- ควรสงสัยในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปี ที่ไม่มีเหตุที่ชัดเจนของตับวายเฉียบพลัน ร่วมกับ ระดับยูริก และ alkaline phosphatase (ALP) ต่ำมาก, total bilirubin (TB)/ALP ratio >2, Coomb's negative hemolysis แบบเฉียบพลันที่ TB สูงมาก (>20 mg%)

- สามารถตรวจพบ KF ring ได้เพียงร้อยละ 50 และสามารถมีระดับ ceruloplasmin ปกติได้ ร้อยละ 15

#### ยาพาราเซตามอล

- ปัญหาต่อเซลล์ตับแปรผันตามขนาดยา ส่วนใหญ่ขนาดยาพาราเซตามอลควรมากกว่า 10 กรัมต่อวัน และพบปัญหาน้อยมาก หากปริมาณยาน้อยกว่า 4 กรัมต่อวัน

- ระดับเอนไซม์ตับจะสูงมากเมื่อแรกเริ่ม ซึ่งมักสูงกว่า 3,500 IU/L และระดับ TB ต่ำ

#### Autoimmune hepatitis

- เป็นภาวะที่ต้องนึกถึงไว้เสมอ แต่ไม่มีลักษณะจำเพาะที่ชัดเจน ตรวจไม่พบ autoimmune antibody ได้ ซึ่งอาจได้วินิจฉัยด้วยการทำ liver biopsy (transjugular route) ซึ่งพบ interface hepatitis, plasma cell infiltration และ hepatocyte rosettes

#### Ischemic hepatitis

- สภาพการณ์ที่ชี้ให้เห็นถึงได้แก่ post-cardiac arrest, hypotension, hypovolemia หรือ ได้ยาชนิดออกฤทธิ์เนิ่นนาน เช่น niacin, cocaine หรือ methamphetamine

- ระดับเอนไซม์ตับจะสูงและเด่นมาก โดยเฉพาะ AST และ LDH สูง

#### Acute Budd-Chiari syndrome

- มักมาด้วยปัญหาปวดท้อง ตับโตและมีท้องมานชนิดเฉียบพลัน

#### Acute fatty liver of pregnancy/HELLP syndrome

- มักพบในช่วงไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์ การวินิจฉัยอาจต้องทำ liver biopsy เพื่อข้อมูไขมันด้วย oil red-O

- อาจพบภาวะแทรกซ้อนได้แก่ intrahepatic hemorrhage, hepatic rupture

#### รายที่ไม่ทราบเหตุ (Indeterminate etiology)

- อาจต้องได้รับการทำ transjugular liver biopsy ซึ่งผลที่ได้จะมีผลต่อเนื่องกับการรักษาที่จะได้รับ

- ภาวะไตวายเฉียบพลัน มักพบร่วมในรายที่ตับวายเฉียบพลันจากยาพาราเซตามอล เห็ดพิษหรือจากยาอื่น ๆ

#### การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ควรเลือกตามความจำเป็น เพื่อใช้ในการวินิจฉัย และการดูแลรักษา ดังตารางที่ 3

### การรักษาโดยทั่วไปและการรักษาตามอาการใน ภาวะตับวายเฉียบพลัน

- ต้องเฝ้าระวังภาวะน้ำตาลต่ำ ควรต้องเฝ้าระวังระดับน้ำตาลในเลือดทุก 2 ชั่วโมง
  - ต้องเฝ้าระวังภาวะสภาวะน้ำและเกลือแร่ผิดปกติ ความดันโลหิตต่ำและ ARDS
  - ต้องเฝ้าระวังไตวายเฉียบพลัน ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม aminoglycoside
  - ต้องเฝ้าระวังภาวะเลือดออกผิดปกติจาก coagulopathy และเกล็ดเลือดต่ำ
  - การช่วยเหลือนผู้ป่วยวิกฤตทางการหายใจ อาจต้องใส่ท่อช่วยหายใจ หากผู้ป่วยเสี่ยงต่อการสำลักหรือมีอาการทางสมองระดับ 3 (grade 3 encephalopathy) ขึ้นไป
  - ควรให้ยาป้องกัน stress ulcer prophylaxis เสมอ
- ### การรักษาภาวะ Encephalopathy
- การให้ยา lactulose ยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจน เนื่องจากยานี้อาจทำให้เกิด hypernatremia และ volume depletion ได้
  - ถ้าผู้ป่วยซึมลง ควรพิจารณาเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง อาจพบก้อนเนื้อ ก้อนเลือดหรือ herniation ซึ่งอาจต้องเปลี่ยนการรักษาหรือ intervention

### การรักษาภาวะ Cerebral edema

- ต้องลดแรงดันในสมอง ด้วยวิธีการต่าง ๆ ได้แก่ ยกหัวผู้ป่วยสูง 20 องศา (หากยกหัวสูงไปจะลด cerebral blood flow), hyperventilation ให้  $PCO_2$  25-35 mmHg หรืออาจให้ osmotic agents
- ควรพิจารณาทำการเฝ้าระวังแรงดันในสมองของผู้ป่วย (ICP monitoring) ซึ่งมีส่วนสำคัญในการพิจารณาการปลูกถ่ายตับที่ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองตาย โดยแนวคิดสำคัญผู้ป่วยจะเริ่มมีปัญหาต่อสมองเมื่อแรงดันในสมองมากกว่า 20 mmHg และร้อยละ 25 ผู้ป่วยจะไม่มีอาการบ่งบอกเลย

### การรักษาภาวะ sepsis

- ต้องพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะแบบ ATB prophylaxis เนื่องจากผู้ป่วยมีอัตราตายสูง โดยเฉพาะสัปดาห์ที่ 2

### การรักษาเฉพาะในภาวะตับวายเฉียบพลัน

1. การให้ยาในบางภาวะ
2. การรักษาทดแทนตับด้วย Bioartificial liver support system
3. การปลูกถ่ายตับ (Liver transplantation)

### การให้ยาในบางภาวะ

ส่วนใหญ่เป็นการหยุดสาเหตุ โดยเฉพาะกรณีที่เกิดจากยาหรือสารเคมีต่าง ๆ หรือเร่งการคลอດในกรณี

### ตารางที่ 3 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Prothrombin time/INR	Chemistries:
Complete blood count	Na, K, Cl, HCO <sub>3</sub> , Ca, Mg, PO <sub>4</sub>
Blood type and screen	Glucose
Acetaminophen level	AST, ALT, alkaline phosphatase, GGT, total bilirubin, albumin
Toxicology screening	BUN, Cr
Ceruloplasmin level	Viral hepatitis serologies:
Pregnancy test (female)	Anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBcIgM, anti-HEV, anti-HCV
Ammonia (arterial if possible)	Autoimmune markers:
HIV status	ANA, ASMA, immunoglobulin levels
Amylase and lipase	

ที่ปัญหาที่เกิดขึ้นสัมพันธ์กับการตั้งครรภ์ ร่วมกับการรักษาประคับประคองตามอาการของผู้ป่วย หากเป็นมากอาจต้องพิจารณาทำการปลูกถ่ายตับ

ไม่มียาด้านไวรัสที่พิสูจน์ว่าได้ประโยชน์ชัดเจน ในกรณีเกิดจาก hepatotropic viral hepatitis

การรักษาเพิ่มเติมอื่น ๆ ขึ้นอยู่กับสาเหตุดังนี้

#### Wilson disease

- รักษาด้วยการทำ hemofiltration, plasmapheresis หรือ plasma exchange

- ไม่ให้ D-penicillamine ขณะมีตับวายเฉียบพลัน เนื่องจากเสี่ยงสูงต่อการแพ้ยาแบบ hypersensitivity

#### ยาพาราเซตามอล

- ควรให้ activated charcoal กรณีหลังทานยาไม่เกิน 3-4 ชั่วโมง และควรให้ก่อนให้ N-acetyl cysteine โดยให้ขนาด 1 กรัมต่อน้ำหนักตัว

- ควรให้ N-acetyl cysteine เร็วที่สุดเท่าที่ทำได้ และถึงแม้ทานยาพาราเซตามอลมานานกว่า 48 ชั่วโมงก็ควรให้

#### เห็ดพิษ (*Amannita phalloides*)

- ยาที่เป็นยาด้านได้แก่ penicillin G ร่วมกับ silymarin แต่ยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized control trial รองรับ โดยยา penicillin G ขนาด 300,000-1,000,000 units/kg/day และ silymarin 30-40 mg/kg/d IV หรือรับประทานทางปาก 3-4 วัน

#### Autoimmune hepatitis

- ควรให้สเตียรอยด์ในรูป prednisolone 40-60 mg/d

#### การรักษาอื่น ๆ

1. ไม่มีข้อมูลการศึกษาว่า L-ornithine and L-aspartate (LOLA) ช่วยให้ผู้ป่วยดีขึ้นในภาวะตับวายเฉียบพลัน

2. หากผู้ป่วยมีอาการชัก สามารถให้ยาในกลุ่ม phenytoin หรือ benzodiazepine ที่ออกฤทธิ์สั้น ในการควบคุมการชัก

3. พิจารณาให้เกล็ดเลือดหรือ fresh frozen plasma ทดแทน ในกรณีที่มีปัญหาเลือดออก, prolong prothrombin time หรือ เกล็ดเลือดต่ำกว่า 70,000 ก่อนจะทำหัตถการชนิด invasive

#### การรักษาทดแทนตับด้วย Bioartificial liver support system

- จุดประสงค์เพื่อการรักษาทดแทนตับชั่วคราว จนกว่าตับผู้ป่วยฟื้นหรือรอจนกว่าจะได้รับอวัยวะในการปลูกถ่ายตับ

#### การปลูกถ่ายตับ

- การปลูกถ่ายตับสามารถทำได้หลายแบบ ได้แก่ Orthotopic liver transplantation (OLT), Auxiliary liver transplantation, Living related liver transplantation และ Hepatocyte transplantation

- ข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายตับในปัจจุบันอ้างอิงตาม King' College criteria

- ข้อห้ามในการปลูกถ่ายตับ ได้แก่ ผู้ที่มีภาวะสมองตาย (ส่วนใหญ่เป็นจากแรงดันในสมองสูงมากเกินไป), การติดเชื้อที่รุนแรงและผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (AIDS; ซึ่งในปัจจุบันบางประเทศถือว่าเป็น relatively contraindication)

#### เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Polson J, Lee WM. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179-97.
2. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American association for the study of liver diseases position paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012; 55: 965-7.

3. Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure: Update 2011. *Hepatology* 2011; 55: 1-22.
4. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 389-402.
5. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Casewell M, et al. Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure. *J Hepatol* 1991; 12: 1-9.
6. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Gimson A, et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990; 11: 49-53.