

REZUMAT

“Rolul prognostic al complicațiilor cardio-pulmonare în evoluția pacienților cu ciroză hepatică”

Doctorand: Andrei Mihai Voiosu

Îndrumător de doctorat: Prof. Dr. Mihai Mircea Diculescu

Introducere

Ciroza reprezintă stadiul final al bolii cronice hepatice și este marcată de apariția complicațiilor care determină scăderea calității vieții, creșterea riscului de deces precum și un consum important de resurse medicale și economice. Deși conceptul de ciroză ca sindrom multi-organic a fost formulat recent, existența unei tulburări profunde a mediului intern cu consecințe severe asupra mai multor organe sau sisteme este descrisă de mult.

Alterarea hemodinamicii este un fenomen comun des întâlnit în ciroza decompensată, hipoperfuzia unor teritorii putând să determine apariția complicațiilor specifice teritoriului, unele precum sindromul hepatorenal sau encefalopatia hepatică reprezentând un risc vital. Deși mecanismele nu sunt încă pe deplin elucidate, studii clinice și experimentale au demonstrat implicarea aceluiași molecule și căi patogenice în apariția a două complicații rar investigate și evaluate în practica clinică curentă: sindromul hepatopulmonar (SHP) și cardiomiopatia cirotică (CMC).

În timp ce sindromul hepatopulmonar beneficiază de un algoritm de screening și diagnostic aplicat de rutină în contextul transplantului hepatic, cardiomiopatia cirotică suferă prin lipsa unor criterii diagnostice pertinente unanim acceptate. Prin urmare, în literatură există date foarte diferite în ceea ce privește prevalența, incidența și semnificația clinică a SHP și CMC.

Deoarece căutarea activă a SHP și CMC nu este rutinieră, majoritatea datelor de care dispunem provine din registre de pacienți aflați în așteptarea transplantului hepatic, pacienți care sunt investigați amănunțit și sistematic din punct de vedere cardiovascular și pulmonar pre-operator. Sindromul hepatopulmonar moderat sau sever este astăzi o indicație de transplant, fiind demonstrată îmbunătățirea substanțială a supraviețuirii post-transplant. Prezența cardiomiopatiei cirotice se corelează în multiple studii cu riscul de decompensare cardiacă post-operator, probabil din cauza sarcinii volumice suplimentare la care este supus cordul în timpul procedurii. Cu toate acestea impactul prognostic al celor două entități la pacienții cu ciroză compensată sau decompensată netransplantați

este insuficient cunoscut și necesită studii observaționale prospective de lungă durată. De asemenea, în absența unor criterii diagnostice unanim acceptate, există o nevoie acută de caracterizare suplimentară a cardiomiopatiei cirotice prin biomarkeri fideli și algoritmi ușor de implementat.

Design

Teza de doctorat a fost elaborată cu scopul determinării prevalenței sindromului hepatopulmonar și a cardiomiopatiei cirotice și corelării acestor complicații cu evoluția naturală a pacientului cirotic. Pentru a răspunde la aceste neclarități am inițiat un studiu unicentric prospectiv observațional prin care pacienți cirolici consecutivi fără comorbidități semnificative au fost evaluați și urmăriți periodic din punct de vedere al funcției hepatice, cardiace și pulmonare.

Obiectivul principal al studiului a fost determinarea impactului asupra morbidității și mortalității al sindromului hepatopulmonar și, respectiv, al cardiomiopatiei cirotice într-o cohortă de pacienți cirolici urmărită prospectiv. Analiza rolului acestor complicații în evoluția cirozei a fost realizată după documentarea tuturor complicațiilor legate de boala hepatică apărute în perioada de urmărire.

Obiectivele secundare au inclus determinarea prevalenței sindromului hepatopulmonar și a cardiomiopatiei cirotice într-o populație de pacienți cirolici consecutivi neselectați precum și investigarea relațiilor dintre aceste 2 entități. Au fost de asemenea evaluate valoarea biomarkerului seric Endocan în diagnosticul și prognosticul cardiomiopatiei cirotice precum și rolul pulsoximetriei și a determinărilor seriate ale gazometriei în depistarea hipoxemiei și a sindromului hepatopulmonar.

Metode

La vizita de înrolare au fost colectate datele de contact, s-a efectuat anamneză amănunțită cu interogare ținută despre dispnee (ortopnee/ platipnee/ dispnee de efort), tabagism, istoric de episoade confuzionale/tulburare de somn. La examinare clinică de rutină a pacientului cirotic, ținută pe semne de boală cronică hepatică, s-a acordat atenție suplimentară cianozei distale, prezenței degetelor “în băț de toboșar” și steluțelor vasculare, corelate în unele studii cu sindromul hepatopulmonar. Au fost măsurați parametrii morfometrici cu calcularea indexului de masă corporală, pulsul și presiunea arterială în decubit dorsal. În cazul pacienților cu ascită masivă, măsurătorile au fost efectuate la cel puțin 48 ore de la paracenteză pentru a permite atingerea unei stări de echilibru.

Ulterior au fost determinate hemograma, albumina, creatinina, bilirubina totală, timpii de coagulare. Pe baza examenului clinic și a rezultatelor de laborator au fost calculate scorurile Child-Pugh și MELD. Nivelul seric de NT-proBNP a fost determinat printr-un test disponibil comercial (Eleclys®).

proBNP II, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim). Suplimentar a fost recoltată o eprubetă de sânge venos care a fost centrifugată 10 minute la 5000 rotații pentru separarea serului care a fost depozitat în biobancă la -80 C pentru determinare ulterioară de markeri serici. S-au realizat de asemenea înregistrări ale traseului electrocardiografic, valorilor pulsoximetriei și gazometriei arteriale.

Evaluările ecocardiografice au fost realizate de același observator experimentat cu un ultrasonograf model iE33 (Philips Medical Systems, Best, Olanda), conform ghidurilor și recomandărilor internaționale. La momentul examinării pacienții aveau de cel puțin 2 săptămâni doze stabile de diuretice sau betablocante neselective. La începutul examinării ecocardiografice s-au injectat 9 mL de soluție salină 0.9% agitată cu 1 mL aer printr-o branulă montată la nivelul venei antecubitale pentru a se evidenția existența unui șunt dreapta-stânga. Măsurătorile ecocardiografice au fost realizate în vederea înregistrării parametrilor cel mai frecvent citați în literatură în domeniul cardiomiopatiei cirotice și sindromului hepatopulmonar. De asemenea s-a evaluat cinetica pereților pentru excluderea, pe cât posibil, a unei patologii ischemice.

În **etapa de urmărire** pacienții au fost contactați din 3 în 3 luni și invitați la vizite de monitorizare la 1 și 2 ani de la înrolare. Orice decompensare acută a bolii hepatice (în speță apariția ascitei, hemoragia digestivă, encefalopatia hepatică, infecția bacteriană documentată) dar și diagnosticarea hepatocarcinomului în perioada de urmărire au fost interpretate drept evenimente adverse conform protocolului și analizate în consecință. În toate cazurile în care evenimentul înregistrat a fost investigat în alt centru s-a încercat obținerea documentelor medicale relevante și o descriere amănunțită a evenimentului de la pacient/ aparținători.

Populația de studiu

Înrolarea și examinarea periodică s-au desfășurat în cadrul Secției de Gastroenterologie și Hepatologie a Spitalului Clinic Colentina în perioada noiembrie 2013-noiembrie 2016. În studiu au fost incluși pacienții diagnosticați cu ciroză hepatică documentată prin elemente anamnestice, clinice, biologice, imagistice și/sau histopatologice, în vârstă de > 18 ani, după semnarea consimțământului informat. Au fost excluși pacienții cu tulburări de ventilație semnificative, patologie cardiovascular preexistentă semnificativă, instabilitate hemodinamică, carcinom hepatocelular sau alte neoplazii documentate, index de masă corporal > 2 deviații standard față de normal, inflamație sau infecție activă sau cei în incapacitate de a oferi consimțământ informat (inclusiv encefalopatie grad>3 West Haven).

În studiu au fost incluși 87 pacienți: 36 de femei și 51 de bărbați, cu vârsta medie 59 ± 10 ani (vârste cuprinse între 34-85 ani). Indicele de masă corporală mediu al cohortei a fost 26.7 ± 4.6 kg/m² în timp ce aria suprafeței corporale medie a fost de 1.9 ± 0.2 m². 29 (33 %) din pacienți erau fumători și 56 nefumători sau sevrăți de cel puțin 10 ani.

Cauzele cirozei în cohortă au fost reprezentate de: consumul cronic de alcool la 33 pacienți (38%), infecția cronică VHC la 32 pacienți (37%), infecția cronică VHB la 12 pacienți (14%), coinfecția VHB+VHD sau VHB+VHC la 7 pacienți (8%), alta sau necunoscută în 3 cazuri (3%)

Din cei 87 pacienți 48 (55%) pacienți îndeplineau criteriile pentru clasa Child A (scor 5-6), 17 (20%) erau în clasa Child B (scor 7-9) și 22 (25%) erau în clasa Child C (scor 10-12) (figura). Considerând un scor Child peste 6 drept indicator al formei decompensate, cohorta a fost echilibrat constituită din pacienți cu boală hepatică compensată și, respectiv, decompensată (48 vs. 39 pacienți). 56 (64%) din pacienți nu aveau ascită la momentul includerii în timp ce doar 6 aveau ascită masivă sau în tensiune la luarea în evidență. Având în vedere criteriile de includere în studiu este explicabil faptul că doar 4 (5%) din pacienți aveau encefalopatie (ușoară) la momentul înrolării.

Severitatea cirozei a fost apreciată suplimentar prin scorul MELD original iar mediana pentru cohortă la includere era de 11 (6-27). 52 (62%) din pacienți aveau scorul MELD>10 la înrolare dar doar un pacient a fost transplantat în perioada de urmărire. 61 (70%) de pacienți erau în tratament cu propranolol la momentul înrolării și 48 (55%) erau în tratament cu spironolactonă.

Rezultate

27 (31%) de pacienți din cohortă aveau hipoxemie arterială, definită ca $\text{PaO}_2 < 80$ mmHg, la înrolare. Din aceștia doar unul avea hipoxemie severă, în timp ce restul aveau valori ale PaO_2 de peste 60 mmHg. Pacienții hipoxemici aveau scor MELD mai mare (mediana 13 vs 11, $p=0.03$), presiunea parțială a oxigenului mai mică (mediana 72 vs 90.4 mmHg, $p<0.001$) și gradientul alveolo-arterial mai mare (34.6 vs. 17.6 mmHg, $p<0.001$) precum și saturația în oxigen determinată pulsoximetric mai mică decât pacienții normoxemici (SpO_2 clinostatism: 96% vs 97%, $p=0.032$ *Mann Whitney U*; SpO_2 ortostatism: 97 vs 98%, $p=0.046$ *Mann Whitney U*). Nu au existat diferențe între grupuri în ceea ce privește vârsta, sexul, etiologia alcoolică/nonalcoolică, istoricul de fumător, clasa Child.

Toți cei 87 de pacienți înrolați au fost examinați ecocardiografic în condiții de echilibru, sub dietă hiposodată stabilă și, în cazul celor cu ascită în tensiune, la cel puțin 48 ore de la paracenteză evacuatorie. Niciun pacient nu a fost diagnosticat cu valvulopatie semnificativă sau diskinezie regională. Toți pacienții au fost evaluați pentru prezența vasodilatațiilor intrapulmonare și unul a prezentat aspect sugestiv de șunt intracardiac cu trecerea microbulelor în atriul stâng în < 3 cicluri cardiace. Opt pacienți nu aveau jet de regurgitație tricuspidiană vizualizabil și, în aceste cazuri, presiunea în artera pulmonară nu a putut fi calculată. 10 pacienți aveau o valoare a PAPS de peste 36 mmHg, 3 având peste 50 mmHg.

Cardiomiopatia cirotică

Evaluarea ecocardiografică a cel mult unui parametru de disfuncție diastolică nu a putut fi realizată în condiții corespunzătoare sau nu a rezultat în măsurători reproductibile la 4 pacienți. 32 pacienți (38%) au îndeplinit criteriile Montreal de cardiomiopatie cirotică. Disfuncția diastolică a fost evidențiată la 12 pacienți în timp ce 26 prezentau disfuncție sistolică ($FEVS \leq 55\%$). Doar 11 din cei 26 de pacienți cu disfuncție sistolică aveau o fracție de ejeție $< 50\%$. Prezența cardiomiopatiei cirotice nu s-a asociat cu vârsta, sexul, istoricul de fumător, prezența hipoxemiei, etiologia alcoolică sau severitatea cirozei evaluată prin scorul MELD și clasificarea Child. Nu s-a observat nicio diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește valorile NT-proBNP sau ale intervalului QTc. Creatininemia serică a fost singura variabilă statistic semnificativ diferită între grupuri, cu o valoare mediană de 0.85 mg/dL la pacienții cu CMC față de 0.69 mg/dL la cei fără CMC.

Astfel, pacienții cu CMC au avut un volum mai mic (26.2 ± 11.7 vs. 32.3 ± 11.3 mL/m²), un timp redus al ejeției VD (188 ± 51.4 vs. 232.5 ± 72.2 ms), viteza e' septal mai mică (8.2 ± 2.2 vs. 9.7 ± 3.1 cm/s) și MAPSE redus (15.5 ± 1.9 vs. 17.3 ± 3.4 mm) comparativ cu pacienții care nu îndeplineau criteriile ecocardiografice clasice de CMC. Descoperirea că pacienții cu CMC nu au VAS semnificativ crescut față de un grup control vine în susținerea observațiilor recente care contrazic rolul diagnostic al volumului atrial stâng crescut în cazul unui sindrom hiperkinetic cum e cel din ciroză.

Sindromul hepatopulmonar

Evaluarea cu substanță de contrast nu s-a putut realiza la un pacient, astfel că, în final, 86 de pacienți au fost investigați pentru prezența sindromului hepatopulmonar. Dintre aceștia 38 (44%) prezentau dilatații vasculare intrapulmonare la ecocardiografie, dar doar 19 (22%) asociau un gradient alveolo-arterial compatibil cu diagnosticul de sindrom hepatopulmonar.

În cohorta analizată nu a existat nicio asociere statistic semnificativă între prezența cardiomiopatiei cirotice și a sindromului hepatopulmonar ($p=0.1$, χ^2). Proporții similare din pacienții cu și, respectiv, fără criterii de CMC prezentau dilatații vasculare intrapulmonare la ecocardiografia cu contrast (56.2 vs. $\% 55.7$ %) în timp ce gradientul alveolo-arterial și presiunile parțiale ale oxigenului și dioxidului de carbon în sângele arterial au fost nesemnificativ diferite.

Endocanul seric

Au fost analizate 85 de probe (2 probe nerecuperabile) și comparate cu valorile de endocan ale unui grup-control de voluntari sănătoși, probe obținute în prealabil pentru un alt studiu în cadrul Centrului de Cercetare. Distribuția valorilor endocanului seric a fost non-normală, cu o valoare mediană de 6.72 ng/mL (3.98-9.54) pentru întreaga cohortă. Valorile determinate în grupul-control s-au situat

între 0.44-2 ng/mL cu o mediană de 0.79 ng/mL. Prin urmare s-a observat o diferență semnificativă între grupul-control și populația studiată.

Comparând grupurile cu și fără cardiomiopatie cirotică prin testul nonparametric Mann Whitney U s-a observat o diferență statistic semnificativă în valorile endocanului. Astfel, pacienții cu CMC au avut valori semnificativ mai mici ale endocanului: 5.64 (13) vs. 7.12 (22) ng/mL ($U=572.5$, $p=0.03$). După aplicarea regresiei logistice lineare în metoda stepwise introducând ca parametri: vârsta, scorul MELD, NT-proBNP, QTc au rămas asocierile endocanului cu QTc ($p=0.008$) și scorul MELD ($p=0.03$).

Valorile mai mari ale endocanului s-au asociat slab dar semnificativ statistic cu dezvoltarea de evenimente adverse în perioada de urmărire, dar nu cu mortalitatea. Astfel, aria de sub curba ROC a fost de 0.645 (CI 95% 0.520-0.769, $p=0.02$).

Evoluția pacienților în perioada de urmărire

Pacienții din cohortă au fost urmăriți o perioadă mediană de 18 luni, cumulând 121.6 ani-pacient. În acest interval au fost pierduți studiului 6 (6.8%) pacienți și datele lor au fost cenzurate la ultimul contact înregistrat în baza de date. 56 (64.5%) dintre pacienți au înregistrat cel puțin un eveniment advers conform definiției studiului, în timp ce 22 (25.3%) au decedat din cauza complicațiilor legate de boala hepatică.

La vizita de un an au fost evaluați clinic și biologic 63 pacienți din cei 87 înrolați. 42 % din pacienți erau femei și vârsta medie a cohortei la acel moment era de 58.6 ± 9.6 ani. Analiza valorilor gazometriei arteriale la vizita de un an a fost realizată la 56 de pacienți. Dintre aceștia 11 (19.6%) erau hipoxemici. Din cei 16 pacienți hipoxemici inițial doar 7 au rămas hipoxemici la un an de zile, restul având valori ale tensiunii arteriale a oxigenului peste 80 mmHg la această vizită. Pacienții care au devenit normoxemici la un an au prezentat o reducere semnificativă a valorilor NT-proBNP între cele 2 vizite, cu o scădere mediană de 83 pg/ml față de 0 pg/mL în cazul celor care au rămas hipoxemici ($p=0.023$).

Intervalul median de timp până la dezvoltarea primului eveniment advers în cadrul urmăririi a fost de 12 luni (IQR 6-15). Au fost înregistrate 13 decese în primele 12 luni și, respectiv, 10 decese în următoarele 12 luni. Majoritatea deceselor s-au datorat decompensării bolii hepatice, cauza fiind: hemoragie digestivă în 10 cazuri, insuficiență renală/ sindrom hepatorenal în 4 cazuri, comă hepatică în 3 cazuri, sepsis în 2 cazuri, necunoscută în 2 cazuri.

O valoare a IMC mai mică, hipoalbuminemia, bilirubinemia crescută, NT-proBNP și QTc mai mari s-au asociat semnificativ statistic cu decesul. Am efectuat regresie logistică binomială pentru a evalua efectul indexului de masă corporală, scorului MELD, valorii NT-proBNP și a intervalului QTc. Modelul de regresie logistic a fost semnificativ statistic ($\chi^2=18.575$, $p=0.001$), explicând 28.4% (Nagelkerke R^2) din varianță și clasificând corect 78 % din cazuri. Un IMC mai mic (cu 1 unitate $OR=0.86$ CI 95% 0.75-0.99) și

creșterea valorii scorului MELD (cu 1 unitate OR=1.14 CI 95% 1.02-1.28) sau a NT-proBNP s-au asociat cu un risc mai mare de deces în acest model. Intervalul QTc prelungit nu s-a asociat cu decesul în această cohortă.

Prezența cardiomiopatiei cirotice nu a influențat supraviețuirea pe perioada de urmărire. Testul log rank nu a evidențiat vreo diferență în distribuția supraviețuirii pacienților cu față de cei fără cardiomiopatie pe o perioadă de 24 luni ($\chi^2=0.09$, $p=0.7$, Mantel-Cox). Nicio diferență nu a fost observată nici în ceea ce privește timpul până la dezvoltarea primei decompensări a bolii hepatice în aceeași perioadă ($\chi^2=0.02$, $p=0.8$, Mantel-Cox).

Prezența sindromului hepatopulmonar nu a crescut semnificativ riscul de deces pe perioada urmăririi ($\chi^2=2.4$, $p=0.1$ Mantel-Cox). Cu toate acestea am observat o tendință către supraviețuire redusă a pacienților cu SHP vizibilă în reprezentarea curbei de supraviețuire Kaplan Meier. Apariția unei diferențe între evoluția grupurilor devine mai pronunțată după 16 luni, făcând posibilă apariția unei diferențe statistic semnificative în cazul prelungirii perioadei de urmărire. Analiza statistică nu a relevat nicio diferență în ceea ce privește timpul scurs până la dezvoltarea primei complicații legate de boala hepatică pe perioada urmăririi ($\chi^2=0.2$, $p=0.6$, Mantel-Cox).

Concluzii

Prin studiul de față au fost evaluați prospectiv 87 de pacienți cirofici de-a lungul unei perioade totale de 121.6 ani-pacient. Cohorta a fost echilibrat împărțită între pacienți cu boală compensată și decompensată la înrolare. Acest lucru a permis analiza prevalenței și impactului prognostic al cardiomiopatiei cirotice și a sindromului hepatopulmonar în funcție de severitatea bolii de bază. Prezența celor SHP sau CMC nu s-a asociat semnificativ cu gravitatea cirozei sau existența altor complicații tipice și această observație este în concordanță cu literatura.

Prevalența celor 2 complicații căutate a fost crescută în cohortă: sindromul hepatopulmonar a fost diagnosticat la 22% din pacienți în timp ce, aplicând definiția de la Montreal, 38 % din pacienții evaluați întruneau criteriile necesare diagnosticului de cardiomiopatie cirotică, 12 având cel puțin disfuncție diastolică și 26 disfuncție sistolică.

Pe parcursul perioadei mediene de urmărire de 18 luni 56 (64.5%) dintre pacienți au suferit cel puțin un eveniment advers în timp ce 22 (25.3%) au decedat din cauza complicațiilor legate de boala hepatică. Prezența sindromului hepatopulmonar sau a cardiomiopatiei cirotice nu a influențat supraviețuirea pe durata studiului. Am observat însă o tendință clară către semnificație statistică în ceea ce privește riscul de deces la pacienții cu sindrom hepatopulmonar la mai mult de 16 luni de urmărire.

Datele obținute nu iluminează însă viziunea curentă asupra semnificației clinice a cardiomiopatiei cirotice. Prezența cardiomiopatiei cirotice definită conform criteriilor diagnostice actuale nu a prezis riscul de decompensare sau deces pe perioada de urmărire a studiului.

Cardiomiopatia cirotică este presupusa cauza a decompensărilor bolii hepatice secundare variațiilor volumice și presionale semnificative ca cele care apar post-transplant, post-paracenteză masivă, după montare de șunt porto-sistemic sau în cazul sepsisului. O explicație posibilă a absenței unui efect asupra supraviețuirii o reprezintă faptul că, în cohorta studiată, doar un pacient a fost transplantat, niciunul nu a suferit montare de TIPS și doar 12 au dezvoltat infecții bacteriene semnificative (2 decedând din cauza sepsisului). Prin urmare, din cauza numărului redus de evenimente nu putem trage concluzii robuste și generalizabile despre importanța cardiomiopatiei cirotice în evoluția pacientului cirotic.

Studiul nostru a investigat de asemenea utilitatea biomarkerului seric Endocan, un proteoglican implicat în inflamație și neoangiogeneză, în diagnosticul cardiomiopatiei cirotice și evaluarea prognosticului acestor pacienți. Pacienții cu cardiomiopatie cirotică au avut valori semnificativ mai mici ale endocanului față de cei care nu îndeplineau criteriile de diagnostic. Valorile mai mari ale endocanului seric la înrolare s-au asociat cu un risc crescut de decompensare a bolii hepatice dar nu cu mortalitatea de-a lungul perioadei de urmărire.

Directii de cercetare viitoare

Rezultatele studiului avansează cunoașterea noastră destul de limitată în ceea ce privește istoria naturală a cardiomiopatiei cirotice și sindromului hepatopulmonar și oferă o nouă perspectivă asupra screening-ului și diagnosticului acestor complicații. Extinderea studiului pe o durată mai lungă de urmărire ar permite observații mai robuste asupra efectelor acestor complicații asupra morbidității și mortalității și în ceea ce privește pacienții cu ciroză compensată la înrolare.

Rezultatele studiului ridică de asemenea problema tehnicii optime de diagnostic a disfuncției cardiace în ciroză. Întrucât nu există un marker cu acuratețe perfectă și ecocardiografia este înalt operator dependentă, identificarea elementelor cu valoare prognostică este cheia alegerii testului diagnostic cel mai relevant. Deși au fost demonstrate corelații între diverși factori (precum NT-proBNP, parametri de disfuncție diastolică a ventriculului stâng) și mortalitate, niciunul nu este suficient de robust pentru a fi folosit singur. Este probabil că, pentru a diagnostica disfuncția cardiacă relevantă clinic și prognostic în ciroză, va fi nevoie de integrarea mai multor tehnici și parametri într-un algoritm aplicabil în rutina clinică.

În acest scop markeri noi precum endocanul reprezintă o posibilă cale către definirea mai riguroasă a unei entități relevante clinic. În ceea ce privește sindromul hepatopulmonar, analiza seriată a valorilor gazometriei arteriale a demonstrat utilitatea repetării acestei analize și merită evaluată suplimentar pentru evitarea clasificării greșite a pacienților aflați pe listele de transplant hepatic.