

4. Samuel D. Treatment of patients with hepatic failure: from conservative measures to liver support strategies. IASL-EASL postgraduate course: Prevention and intervention in liver disease. Madrid, Spain, april 17-18, 2002: 8-19
5. Voiculescu M, Tulbure D, Ismail G, Ionescu C. Eficienta terapeutică a substitutiei renale continue. Studiu clinic. Nefrologia 2001; 6 (17): 405-412
6. Mitzner S, Stange J, Klammt S et al. Albumin dialysis using MARS system. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001; 10: 777-783
7. Stange J, Hassanein TI, Mehta R et al. The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis : a summary of preclinical investigations, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers. J Artif Organs 2002; 26 (2): 103-110
8. Heemann U, Treichel U, Looock J et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury leading to severe hyperbilirubinemia. Hepatol 2002; 36: 949-958
9. Voiculescu M, Ioaniteanu S, Rusu E et al. Successful application of MARS therapy in a 7 year-old patient with hepatic chronic rejection and severe cholestatic syndrome. Romanian Journal of Gastroenterology 2002; 11 (2): 135-140
10. Bismuth H, Samuel D, Castaing D et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. Ann Surg 1995; 222: 109-119
11. Kelly DA. Managing liver failure. Postgrad Med J 2002; 78: 660-667
12. Devictor D, Desplanques L, Debray D et al. Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and children. Hepatology 1992; 16: 1156-1162
13. Chenard-Neu MP, Boudjema K, Bernuau J et al. Auxiliary liver transplantation: regeneration of the native liver and outcome in 30 patients with fulminant hepatic failure. A multicenter study. Hepatology 1996; 23: 1119-1127
14. Farmer DG, Anselmo DM, Ghobrial RM et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure: experience with more than 200 patients over a 17-year period. Ann Surg 2003; 237(5): 666-676

Encefalopatia hepatică

Ghid de diagnostic și tratament

Introducere

Encefalopatia hepatică (EH) este una dintre cele mai frecvente și severe complicații ale bolilor hepatice acute sau cronice. Ciroza hepatică este una dintre principalele cauze ale EH.

1. Definiție

Encefalopatia hepatică este un sindrom neuro-psihiatric complex, caracterizat prin tulburări ale conștienței, modificări de comportament, semne neurologice și modificări EEG

distincte, ce apare la un pacient cu boala hepatica acuta sau cronica.(1)

Sinonime:

- coma hepatica
- encefalopatie portosistemica

Se descriu mai multe forme clinice de encefalopatie hepatica:

- Encefalopatia hepatica subclinica
- Encefalopatia hepatica acuta (fulminanta)
- Encefalopatia hepatica cronica

3. Prevalenta

Prin definitie, orice pacient cu insuficienta hepatica fulminanta are un grad de encefalopatie hepatica. La pacientii cirofici, prevalenta bolii este necunoscuta, dar se apreciaza ca intre 50 si 80% din pacientii cirofici dezvoltă encefalopatie hepatica (subclinica sau usoara) si aproximativ 25% dintre ei forma clinica de boala.(2)

4. Etiopatogenie

Encefalopatia hepatica ramane o problema medicala complexa cu etiopatogenie multipla si inca neclar stabilita. Exista o multitudine de factori precipitanti si mai multe teorii etiopatogenice care explica aparitia encefalopatiei

6.2.4 Alte masuri terapeutice:

Colonizarea cu lactobacilli (*Lactobacillus acidophilus*)

6.3 Transplantul hepatic ortotopic este indicat, ca ultima masura terapeutica in encefalopatia hepatica cronica refractara si insuficienta hepatica fulminanta.(10-14)

7. Evolutie

Unele forme de encefalopatie hepatica sunt reversibile, dar de regula aparitia unui episoade de encefalopatie hepatica manifesta clinic denota un prognostic nefavorabil. Ratele de recuperare si recidiva variaza, dar in general supravietuirea la un an a pacientului nu depaseste 40% in absenta transplantarii hepatice. In stadiul 4 (coma profunda) mortalitatea in encefalopatia hepatica este de 80%, atat in forma acuta cat si in forma cronica.

Bibliografie:

1. Blei AT, Cordoba J. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1968-1976.
2. Gitlin N. Subclinical portal-systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 1988; 83:8-11
3. Voiculescu M., Ionescu C. Cap: Insuficienta hepatica acuta *Tratat de Hepatologie* sub redactia M. Grigorescu, Editura Medicala Nationala, 2004, 291-312

carbune activ si rasini schimbatoare de anioni. In acest sistem albumina joaca rolul unei navete care transporta toxinele din ser la coloana absorbanta. Eficienta metodei deriva din faptul ca in cadrul aceleiasi sedinte sunt eliminate atat toxinele hidrosolubile prin dializa, cat si toxinele fixate pe albumina prin absorbtia lor de catre coloanele de carbune si rasini. Studii randomizate cu lot de control au evidentiat cresterea semnificativa a duratei de viata a pacientilor supleati MARS fata de tratamentul clasic. MARS reduce nivelul bilirubinemiei, gradul encefalopatiei si amelioreaza fluxul si perfuzia cerebrala. Totodata, parametrii hemodinamici si functia renala sunt ameliorate in cursul sedintelor MARS: rezistenta vasculara periferica creste, debitul cardiac scade, nivelul ureei si al creatininei scade. Experienta Laboratorului de Dializa a Centrului de Medicina Interna Fundeni este pozitiva si dovedeste ca MARS supleaza cu succes functiile de detoxifiere ale ficatului cu reducerea semnificativa a nivelului bilirubinei, ureei, creatininei si ameliorarea statusului neurologic la pacienti cu insuficienta hepatica acuta sau cronica pe ficat nativ sau grefa hepatica, permitand gasirea unui donor adecvat pentru transplantare sau retransplantare.(9)

Plasmafereza. Metoda Aminoacizi ramificati, Levodopa, Bromocriptina (30mg x 2/zi, per os, la pacientii cu encefalopatie hepatica refractara la alte masuri farmacologice)

6.2.3 Deblocarea receptorilor benzodiazepinici GABA: Flumazenil; date clinice sustin administrarea Flumazenil-ului numai la pacientii cu encefalopatie acuta sau la care se suspicioneaza un supradozaj de benzodiazepine.

hepatice: acumularea produsilor toxici nemetabolizati hepatic, alterarea permeabilitatii membranei hemato – encefalice, alterarea metabolismului cerebral, tulburari ale ATP - azei Na / K de la nivelul membranei neuronale si blocarea receptorilor GABA / benzodiazepine endogene.

Factorii precipitanti ai encefalopatiei hepatice sunt multipli:

1. Cresterea productiei de amoniu:
 - noncomplianta la dieta
 - infectii
 - constipatie
 - hemoragii digestive
 - infectie cu Helicobacter pilory
 - transfuzii
 - insuficienta renala
 - anastomoze digestive
2. Scaderea volumului intravascular, hipoxie hepatica:
 - diureza excesiva
 - paracenteza excesiva
 - varsaturi,
 - diaree
 - hemoragie digestive cu hipovolemie
3. Sedative
4. Tulburari hidro - electrolitice
5. Tulburari acido – bazice
6. Sunturi porto – sistemice. (3)

5. Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv se bazeaza pe date clinice si paraclinice si este un diagnostic de excludere. Simptome neuropsihiatrice similare apar in numeroase boli metabolice (hipo- sau hiperglicemie, hipo- sau hipercalcemie, hipokaliemie, hipoxie, uremie), intoxicatii (alcool, sevraj la alcool, intoxicatia cu monoxid de carbon, medicamente) sau procese intracraniene (AVC ischemic sau hemoragic, meningite, encefalite, abcese, tumori, traumatisme craniene).

5.1. Datele clinice de diagnostic pozitiv in encefalopatia hepatica sunt urmatoarele:

5.1.1 Semne neurologice: asterixis, ROT exagerate, clonus, rigiditate in lama de briceag

5.1.2 Tulburari psihice: tulburari de comportament, tulburari de constienta, tulburari intelectuale, tulburari de vorbire

5.1.3 Foetor hepaticus

5.1.4 Semne nespecifice: hiperpirexie, hiperventilatie

5.2. Date paraclinice de diagnostic pozitiv in encefalopatia hepatica sunt:

5.2.1. Metode electroneurofiziologice:

EEG:

- Incetinirea activitatii cerebrale
- aparitia ritmului delta (4 c/s)
- generalizarea undelor teta (4-7 c/s)

Hemoperfuzia. Epurarea toxinelor hepatice se realizeaza cu substante cu putere absorbanta ridicata. Sunt folosite ca absorbanti diverse rasini sau carbunele activ. Hemoperfuzia pe carbune activ s-a bucurat de o larga raspandire fiind cel mai frecvent SSHE folosit. Din cele 278 cazuri raportate in literatura de specialitate 73/278 (26%) au inregistrat ameliorari neurologice, iar 116/278 (42%) au supravietuit.

Dializa hepatica sau dializa extracorporeala cu albumina. Unul dintre cele mai raspandite sisteme de dializa extracorporeala cu albumina este sistemul MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System). Metoda a fost introdusa in 1993 de Stange J. si Mitzner S. (MARS; Teraklin AG, Rostock, Germany). (6) Peste 1000 de pacienti au fost tratati, pana in prezent. Sistemul are la baza principiul dializei extracorporeale cu albumina. (6-8) Albumina serica fixeaza toxinele pana la saturatie cu ajutorul situsurilor de fixare. De aici toxinele sunt preluate de albumina din reseaua membranei de polisulfona a dializorului. Prin contactul cu polimerii membranei albumina dobandeste o capacitate sporita de fixare a toxinelor. Intrucat de partea opusa membranei se afla o solutie concentrata de albumina, toxinele parasesc membrana dializorului si se fixeaza pe albumina dializantului. Dializantul se regenereaza prin treceri succesive prin filtre de carbune si de rasini anionice. Toxinele hidrosolubile sunt eliminate in faza dializa/filtrare in timp ce toxinele fixate pe albumine sunt preluate de coloanele de

6.2.2 Îmbunătățirea neurotransmiterii:

a) Metode farmacologice:

Ornitin - aspartat po / parenteral
Benzoat de sodiu po 5 g x 2 / zi
Suplimentare cu Zn 600 mg / zi
Ketoanalogi ai aminoacizilor
Acid fenilacetic

b) Tehnici de epurare sangvină: hemoperfuzia, plasmafereza, hemodiafiltrarea, hemofiltrarea, dializa cu albumina tip MARS, dializa hepatică tip PROMETHEUS(4)

Hemodializa. Primele cazuri au fost raportate în 1955. Metoda preia din hemodializa renală ideea epurării prin difuziune a moleculelor ipotetic incriminate în patogeniza encefalopatiei hepatice, printre care și amoniul. Deși în cazurile hemodializate s-au obținut ameliorări neurologice în 33/65 (51%) din cazuri, mortalitatea a rămas ridicată, 48/65 (74%).

Hemofiltrarea. Metoda se bazează pe principiul epurării prin convecție care, spre deosebire de difuziune, permite epurarea inclusiv a moleculelor cu greutate moleculară medie și mare.(5) Din cele 15 cazuri raportate, 10 (67%) au înregistrat ameliorări neurologice, iar 8 (53%) au supraviețuit.

EEG cuantificată

Potenziale evocate: vizuale, auditive, somatosenzoriale

Determinarea potențialelor cognitive

5.2.2 Teste psihometrice de evaluare a tulburărilor neuropsihice:

Modificări de scris

Testul Reitan

Testul conexiunii literelor și cifrelor

5.2.3 Metode imagistice:

TC: aspect normal

RMN: depozit cerebral de mangan

Tomografia cu emisie de protoni

5.2.4 Determinări biochimice:

- Hiperamoniemie > 40 mmoli/l
- Determinarea metanetiol
- Examen LCR:
 - creșterea nivelului glutaminei
 - creșterea nivelului - cetoglutaramat
- Hiponatremie
- Hipokaliemie
- Hipofosfatemie

5.3 Dignosticul pozitiv al formelor clinice de encefalopatie hepatica

5.3.1 Encefalopatia hepatica subclinica

- examen neurologic normal
- activitate desfasurata normala
- deficite neurofiziologice cuantificabile prin explorari paraclinice:
 - Metode electroneurofiziologice:
 - EEG cuantificata
 - potentiale evocate
 - determinarea potentialelor cognitive
 - Teste psihometrice: testul Reitan

5.3.2 Encefalopatia hepatica fulminanta

- debut rapid
- clinic: stare de agitatie, confuzie, comportament violent, coma profunda, flapping tremor, faetor hepaticus

Stadiul 0:

constienta: normala
personalitate si intelect: normale
anomalii neurologice: absente
anomalii EEG: absente

absorbabile de tipul rifaximina, neomicina, metronidazol, (rifaximin 1200mg/zi, po, neomicina 3-6g/zi, po in encefalopatia acuta si 1-2g/zi in encefalopatia cronica, metronidazol 750mg/zi, po, 5-7 zile). Administrarea de antibiotice nonabsorbabile constituie a 2-a linie de tratament in encefalopatia hepatica. La pacientii cu peritonita bacteriana spontana sau care beneficiaza de tratamnet profilactic pentru peritonita bacteriana spontana cu norfloxacin sau cotrimoxazol se va evita asocierea altor antibiotic in tratamnetul encefalopatiei hepatice. Nu exista date care sa sustina utilizarea a doua sau mai multe antibiotice in treatmentul encefalopatiei hepatice, existand in plus si riscul castigarii multirezistentei la antibiotic.

d. evacuarea continutului intestinal prin clisme evacuatorii (cu lactoza, lactuloza, fosfat de sodium) si administrarea de purgative reprezinta o metoda rapida de indepartare a florei amoniogene.

6.2.1.2 Epurarea amoniului tisular se realizeaza prin metode farmacologice sau de epurare sangvina

Metoda separa si inlocuieste plasma pacientului cu plasma proaspata lipsita de toxine, capitalul hematologic al pacientului fiind recuperat si reciclat integral. Din cele 32 cazuri, comunicate in literatura, 15/32 (47%) au inregistrat ameliorari neurologice, iar 7/32 (22%) au supravietuit.

nutritionala trebuie stabilita la 1500-2000 de calorii/zi, prin alimentatie orala, pe sonda nazo-gastrica sau parenterala. La bolnavii cu stare generala grava sau comatosi se va recurge la alimentatie pe sonda nazo-gastrica sau parenteral (glucoza 10%, aminoacizi esentiali, albumina 20%, vitamine). Imediat ce situatia se imbunatateste, pacientul trebuie sa primeasca un minimum de 0,8-1g proteine/kgc/zi. Ulterior alimentatia proteica se introduce progresiv incepand cu 20g/zi si se creste progresiv cu 10g la 3-5 zile pana la 1gr/kgc/zi. Sunt preferate proteinele vegetale care contin mai putin aminoacizi aromatici si sunt mai putin amoniogenice.

b. administrarea de dizaharide nonabsorbabile: lactuloza (administrare per os, per sonda nazo-gastrica sau in clisma; per os sau per sonda nazo-gastrica in encefalopatia acuta: 45 ml doza initiala si ulterior la 2h pana la aparitia primului scaun, ulterior 15-45 ml la 6-12h cu aparitia a trei scaune/zi; in clisma in encefalopatia cronica: 300ml/1l apa) si lactilolul (per os: 20ml de trei ori pe zi). Ambele dizaharide determina accelerarea transportului intestinal, diaree osmotica si golirea colonului de flora bacteriana, scaderea pH-ului luminal cu inhibarea florei amoniogene si impiedicarea transformarii NH_4 nonabsorbabil in NH_3 absorbabil si usor difuzibil. Tratamentul cu lactuloza reprezinta prima alegere terapeutica in encefalopatia hepatica.

c. reducerea florei bacteriene amoniogene se realizeaza prin administrarea de antibiotice nonabsorbabile sau mai putin

5.3.3 Encefalopatie subclinica:

constienta: normala

personalitate si intelect: normale

anomalii neurologice: teste psihometrice modificate

anomalii EEG: absente

Stadiul 1:

constienta: inversarea ritmului de somn, neliniste
personalitate si intelect: tulburari de memorie, confuzie moderata, agitatie, iritabilitate

anomalii neurologice: tremor, apraxie, necoordonare

anomalii EEG: ritm 5 c/s

Stadiul 2:

constienta: raspunde cu dificultate, letargie

personalitate si intelect: dezorientare in timp, amnezie, scaderea inhibitiilor

anomalii neurologice: asterixis, dizartrie, hiporeactivitate

anomalii EEG: ritm 3-5 c/s

Stadiul 3:

constienta: somnolent, confuz

personalitate si intelect: dezorientare in spatiu, agresiv

anomalii neurologice: asterixis, hipereactivitate,
Babinski present, rigiditate musculara
anomalii EEG: ritm 3-5 c/s

Stadiul 4:

constienta: coma
personalitate si intelect: absente
anomalii neurologice: decerebrat
anomalii EEG: ritm delta 2-3 c/s

5.3.4 Encefalopatia cronica (persistenta) se caracterizeaza prin persistenta simptomelor neuropsihiatrice in conditiile unui regim dietetic si a unui tratament medical agresiv.

6. Tratament

Obiectivele tratamentului encefalopatiei hepatice sunt: identificarea factorilor precipitanti si eliminarea sau corectarea lor, asigurarea tratamentului suportiv si de supleere hepatica, combaterea hiperamoniemiei si optimizarea ingrijirii pe termen lung.

Tratamentul pacientilor cu encefalopatie hepatica se va efectua in spital pentru siguranta pacientului si monitorizarea statusului mental. Ingrijirea pacientilor in coma se va face in servicii de terapie intensiva, cu posibilitate de ventilatie mecanica.

Metode de tratament:

6.1 Tratamentul factorilor favorizanti prin masuri farmacologice si nonfarmacologice:

- respectarea regimului dietetic:
- tratamentul peritonitei bacteriene spontane
- tratamentul infectiilor urinare, pulmonare
- eradicarea infectiei cu H. pilory
- corectarea diselectrolitemiilor prin tratament adecvat cu diuretice
- prevenirea hemoragiilor digestive
- combaterea constipatiei
- administrarea cu prudenta a barbituricelor
- corectarea anemiei, hipoxiei

6.2 Tratamentul patogenic al encefalopatiei hepatice presupune combaterea hiperamoniemiei si epurarea amoniului tisular.

6.2.1 Combaterea hiperamoniemiei

6.2.1.1. Reducerea amoniogenezei si a absorbtiei enterale de amoniu

a. regimul dietetic se bazeaza pe indepartarea totala a proteinelor din alimentatie pentru a stopa productia de NH₄, asigurandu-se un aport de 2000 de calorii pe zi. Pentru prevenirea catabolismului proteic endogen ratia calorica si