

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ LA ADULT

1. Conduita pacientului cu encefalopatie hepatică

Pași obligatorii în conduita pacientului cu encefalopatie hepatică

1. Stabilirea diagnosticului în stadiile inițiale ale encefalopatiei hepatice.
2. Investigarea obligatorie pentru confirmarea encefalopatiei hepatice, evaluarea stadiului encefalopatiei hepatice.
3. Stabilirea programului de tratament (individualizat) în funcție de stadiul encefalopatiei hepatice și factorii precipitanți.
4. Monitorizarea evoluției bolii, complianței la tratament, eficacității tratamentului.

2. Diagnosticul

2.1. Anamneza

Momente cheie în evaluarea antecedentelor personale

- cunoașterea existenței patologiei ficatului acute sau cronice
- anamnezic de encefalopatie suportată în trecut
- prezența factorilor precipitanți:
- Hemoragie gastrointestinală;
- Infecții;
- Paracenteza cu evacuarea lichidului ascitic în cantități mari
- Tratament diuretic agresiv;
- Administrare de preparate psihotrope (efect neurosupresiv direct);
- Consum de alcool (efect neurosupresiv direct);
- Abuz de proteine (crește producția de amoniac în intestinul gros);
- Constipație (favorizează creșterea florei intestinale amoniogene);
- Operația de anastomoză portocavală (înlăturarea ficatului din proces de dezintoxicare);
- Intervenții chirurgicale (pot condiționa dezvoltarea EH prin sporirea catabolismului proteic și prin acțiunea neuro-supresivă a preparatelor de narcoză)

2.2. Examenul clinic

Tulburări neuropsihice în cadrul EH

- **Tulburări de conștiință:** inversarea ritmului de somn, somnolență, semistupor, stupor, comă.
- **Tulburări de intelect:** de la tulburări minime până la imposibilitatea de executat operații aritmetice simple, de desenat sau de construit din bețe de chibrit figuri simple (un romb, o stea etc.), dezorientare în timp și spațiu, tulburări de atenție și memorie.
- **Tulburări de comportament:** apatie, agitație, agresiune, excitabilitate, iritabilitate, anxietate, euforie sau depresie, comportament neadecvat, bizar, excentric.
- **Tulburări neurologice:** tremor, tulburări de coordonare, ataxie, apraxie, tulburări de scris, tulburări de mers, asterixis (*flapping tremor*), dizartrie, vorbire monotonă, hipo- sau hiperreflexie, reflexe patologice (Gordon, Jucovski etc.), mioclonie, rigiditate musculară, hiperventilație, rigiditate de decerebrare (membrele în extensie), fenomene oculocefalice, dispariția răspunsurilor motorii la excitații dureroși, în faza terminală: midriază (dilatarea pupilelor), lipsa reacției pupilei la lumina, lipsa reflexelor corneale, mioclonie generalizată, plegia sfincterelor, stop respirator.

Stadiul EH se evaluează în funcție de expresivitatea tulburărilor neuropsihice (vezi tabelul 1).

Sindromul insuficienței hepatocelulare

- **Mirosul hepatic (foetor hepaticus)** se simte la respirația pacientului. La fel miroase și transpirația, urina, masele vomitive ale bolnavului.
- **Stigme hepatice:**
Steluțele vasculare (angioame vasculare.
Eritemul palmar și plantar.
Unghiile albe deseori se combină cu **pielea „de pergament”**,
Limba netedă și roșie și **helioza angulară** (fisuri ale comisurii labiale).

- **Ginecomastia** la bărbați, combinată cu **atrofia testiculară** reflectă dereglările endocrine, cauzate de tulburarea metabolismului estrogenilor în ficatul afectat sau de reducerea sintezei de testosteron; la femei – **atrofia glandelor mamare, dereglări ale ciclului menstrual**.
- **Sindrom hemoragic:** epistaxis, gingivoragii, erupții peteșiale, echimoze, hematoame subcutanate, hemoragii gastrointestinale, hemoroidale.
- **Ictericitatea** sclerelor, a mucoaselor, a pielii.
- **Sindrom edematos-ascitic** este o manifestare vizibilă a hipertensiunii portale și a lezării parenchimului hepatic.

Sindromul de hipertensiune portală

- **Venele dilatate** ale peretelui abdominal anterior reprezintă anastomoze între sistemul venos portal și cel al venelor cave inferioară și superioară.
- **Ascita** este o manifestare vizibilă a hipertensiunii portale și a lezării parenchimului hepatic. În cazurile de compresiune a venei cave inferioare, de rînd cu ascita, se observă și edemul membrelor inferioare și al scrotului.

2.3. Investigații paraclinice

Intervenții și proceduri diagnostice	Frecvența
Intervenții și proceduri diagnostice pentru confirmarea CH și monitorizarea insuficienței hepatice conform Protocolului clinic național „Ciroza hepatică compensată la adult” plus	
EH latentă, stadiul I, II:	
Evaluarea encefalopatiei prin metode clinice și teste psihometrice	1 în 3-4 zile
Potasiul, Sodiul	o dată (repetată – după indicații)
Ureea, Creatinina	o dată (repetată – după indicații)

EH stadiul III- IV	
Evaluarea encefalopatiei prin metode clinice și teste psihometrice	1 în zi
Potasiul, Sodiul	o dată în 2-3 zile
Ureea, Creatinina	o dată în 2-3 zile

Lista intervențiilor și procedurilor diagnostice recomandate

Intervenții și proceduri diagnostice	Indicații
Intervenții și proceduri diagnostice pentru confirmarea CH și monitorizarea insuficienței hepatice conform Protocolului clinic național „Ciroza hepatică compensată la adult” plus	
Alte testări psihometrice (testul de scris etc.)	Depistarea precoce a EH
Valoarea punctajului după scara de apreciere a conștienței Glasgow	Aprecierea gradului de inhibare a conștienței în EH stadiul III și IV
EEG	Confirmarea și aprecierea gradului de encefalopatie
EcoEG	Diagnostic diferențial al genezei encefalopatiei
Tomografia computerizată cerebrală	Diagnostic diferențial al genezei encefalopatiei
Rezonanța magnetică nucleară cerebrală	Diagnostic diferențial al genezei encefalopatiei
Consultația medicului neurolog	Diagnostic diferențial al genezei encefalopatiei
Dozarea amoniemiei	Diagnostic diferențial al genezei encefalopatiei
Teste psihometrice de evaluare a tulburărilor neuropsihice (sunt caracteristice encefalopatiei de diversă geneză)	
Test de unire a cifrelor (testul Reitan) – test de conectare mecanică a primelor 25 de numere care trebuie efectuat în maximum 40 secunde. Orice depășire caracterizează encefalopatie (vezi anexa 1).	
Test de conturare a figurilor punctate	

Test de construire din bețe de chibrit a figurilor simple geometrice

Proba de scris

Modificările esențiale de scris, imposibilitatea de a desena sau a construi figuri simple geometrice apar în stadiile tardive ale EH (stadiile II-III) concomitent cu apariția „flapping tremorului”.

Metodele de laborator

Parametrii biochimici în EH

- **Aprecierea amoniemiei** în sângele venos poate fi utilă când nu a fost confirmată patologia hepatică și în lipsa altor cauze de dereglare a conștiința. Însă această analiză necesită efectuarea imediată după colectarea sângelui în laborator specializat. La 90% dintre bolnavii cu EH este crescut nivelul amoniacului în sânge. Depistarea concentrației normale de amoniac nu exclude diagnosticul.
- **Coeficientul Fisher** – raportul dintre aminoacizii aromatici și ramificați.
- **Teste biochimice care vizează afectarea funcției hepatice:**
 - *alterarea funcției de sinteză* (reducerea indicelui protrombinic, a fibrinogenului; hipoalbuminemie etc.)
 - *reducerea funcției de dezintoxicare* (vezi Protocolul clinic național „Ciroza hepatică compensată la adult”).

3. Diagnosticul diferențial

Encefalopatia hepatică este un diagnostic de excludere.

Simptomatologia neuropsihică a EH necesită excluderea altor cauze de encefalopatie:

- **Tulburări metabolice**
 - Hipoglicemie
 - Dezechilibru electrolitic
 - Uremie
 - Hipercapnie de diferite etiologii
 - Cetoacidoză diabetică sau de alte etiologii
 - Hiperamoniemie nonhepatică (tulburare congenitală a ciclului ureogenetic, sindrom Rey
 - În endocrinopatii: hipotiroidism, boala Addison etc.
- **Encefalopatii toxico-medicamentoase**
 - Alcoolice: intoxicații acute, sindrom de servaj, sindrom Wernicke-Korsakoff
 - Intoxicații medicamentoase: anxiolitice, barbiturice etc.
 - Intoxicații cu droguri psihoactive
 - Intoxicații cu metale grele etc.
- **Leziuni neurologice intracraniene:**
 - Accidente cerebrale vasculare
 - Formațiuni de volum (tumori, abcese)
 - Encefalite, meningite etc.
- **Dereglările neuropsihiatrice**

Diferențierea EH de alte cauze de dereglare a conștiința poate fi dificilă la pacienții cu CH, cu atât mai mult cu cât CH poate coexista cu alte afecțiuni neuropsihice. Prezența semnelor neurologice de focar nu sunt caracteristice EH. În favoarea diagnosticului pozitiv de EH este ameliorarea disfuncției cerebrale, după procedurile de evacuare colonică, administrare de lactuloză

Diagnosticul diferențial al encefalopatiei hepatice

Semne clinice	Encefalopatie hepatică	Sindromul Wernicke	Deliriul alcoolic	Hematom subdural
Semn tipic	Asterixis	Nistagm	Halucinații	Dureri la percuția craniului
Anamneză	Factori precipitanți	Alcoolism+alimentație insuficientă	Abstenență îndelungată	Traumă (poate fi amnezic)
Dezorientare în spațiu și timp	Apare la sfârșitul stadiului II	Deseori apare la debut	Pronunțată	Diferită
Comportament	Liniștit, în stadiul III – agresiv	Liniștit-apatic	Agitație pronunțată	Diferit
Halucinații	Foarte rar	-	++++	-
Fobie	-	-	+++	-
Motorică	Încetinită	Necoordonată, mai ales în timpul mersului	Agitație motorie pronunțată	Depinde de localizare Sindrom de leziune în focar
Tremor	Asterixis	-	De amplitudine mică și medie	
Vorbire	Încetinită	Fără modificări	Rapidă	
Semne oculare	-	Nistagm, pareză oculară	-	Pupila schimbată în funcție de gradul de compresiune
Convulsii	-	-	++++	+

4. Criterii de spitalizare

- EH stadiul II-IV
 - Progresarea continuă a semnelor de EH pe fundalul terapiei adecvate
 - EH apărută după hemoragie gastrointestinală
 - EH apărută după intervenții chirurgicale
- EH apărută pe fundalul infecțiilor

5. Tratamentul encefalopatiei hepatice

5.1. Modificări de comportament

Măsuri generale și dietetice

- **Modificări de comportament** recomandate pentru pacienți cu CH (vezi Protocolul clinic național „Ciroza hepatică compensată la adult”)
- **Regim la pat.**
- **Regim dietetic**
 - **Restricție proteică alimentară.** În EH avansată conținutul de proteine în alimentație nu trebuie să depășească 20-30 g/zi. După ameliorarea simptomatologiei, la fiecare 3 zile se adaugă câte 10 g proteine, până la nivelul de 1-1,5 g proteine/1kg masă corp. Sunt de preferat proteinele vegetale și din lactate. Abținerea îndelungată de la proteine nu este acceptată, deoarece astfel se induce catabolismul proteinelor endogene și creșterea nivelului de compuși azotați în sânge. Excepție fac persoanele cu intoleranța proteică (care se stabilește clinic și psihometric după mîncarea proteică).
 - **Recomandări dietetice pentru pacienți cu CH** (vezi Protocolul clinic național „Ciroza hepatică compensată la adult”).
- **Alimentație specială în caz de EH stadiul III, IV.** Pentru prevenirea catabolismului proteic endogen rația calorică trebuie să fie 1500-2000 de kcal/zi prin alimentație orală, prin sonda nazogastrală sau parenterală.

Alimentație prin sondă nazogastrală cu amestecuri speciale asigură necesarul energetic, proteic, glucidic, lipidic și de minerale. Se

începe alimentația cu doze mici 30 ml/oră, crescînd cu 10 ml la fiecare 6 ore, pînă la 125 ml/oră. Se cunosc următoarele amestecuri pentru bolnavii hepatici: Nutrihep (Nestle), Frezubip-hepa (Frezenius-Cabi, Germania), cu conținut minim, doar 2% de aminoacizi aromatici și conținut majorat (pînă la 50%) aminoacizi cu lanț ramificat, care sunt recomandate pacienților cu insuficiență hepatică și encefalopatie hepatică.

Alimentație parenterală:

Glucosa (soluție de 20-60%) se utilizează cu scop energetic (4 kcal/g);

Aminoacizii asigură 4 kcal/g. O particularitate a soluțiilor de aminoacizi pentru bolnavii cu EH este cantitatea redusă de aminoacizi aromatici (fenilalanina, tirozina) și a metioninei, dar cu creșterea conținutului de arginină (6-10 g/l) și a aminoacizilor esențiali cu lanț ramificat (valina, leucina, izoleucina – 43,2 g/l): Aminoplasma- Hepa, Hepasol Neo etc.

Emulsiile lipidice de asemenea reprezintă substraturi energetice. Trigliceridele cu lanț mediu duc la restabilirea funcției hepatocitelor, măresc viteza de utilizare a trigliceridelor, asigurînd eliminarea energiei.

• **Evacuarea conținutului intestinal**

- **Clisme evacuatoare** (obligatorie în EH după hemoragii gastrointestinale) constituie măsura rapidă de îndepărtare a florei amoniogene, pot fi făcute cu lactuloză sau fosfat de sodiu

Laxative. Dizaharide neabsorbabile (Lactuloză, Lactitol) sunt preferabile deoarece nu provoacă pierderi mari de electroliți

5.2. Terapie medicamentoasă a EH

Metode terapeutice	Indicații	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
Tratament de bază		
Dizaharide neabsorbabile Lactuloza sau Lactitol*	EHL	5-30 ml/zi
	EH stadiul I	30-60 ml/zi (scopul 2 scaune semisolide/zi)
	EH stadiul II	30-60-90 ml/zi

		(scopul 2 scaune semisolide/zi)
Antibiotice neabsorbabile sau mai puțin absorbabile	EH stadiul II	
Rifaximină sau		400 mg 2-3 ori/zi, 5-7 zile
Metronidazol		250 mg 2-3 ori/zi, 7 zile
Tratament recomandat		
Aminoacizi:	EHL, EH stadiul I, II	Intern:
• L-ornitină-L-aspartat sau		5 g 2-3 ori/zi, 2 săptămîni
• Ademetionina sau		400-1600 mg/zi, 2 săptămîni
• Arginină aspartat sau		1-2 g/zi (1-2 fiole buvabile)
• Sol. aminoacizi parenteral:	EH stadiul I, II	
○ Acidul aspartic, arginina		Hepasol Neo* 500 ml perfuzii i/v
○ Aminoplasma Hepa 10%		500 ml perfuzii i/v
○ Ademetionina		400-800 mg/zi i/v sau i/m
○ L-ornitină-L-aspartat		perfuzii i/v 20-40g/zi, 5g/oră sau per os 10-15 g/zi
○ Ornitin- α -cetoglutarat*		perfuzii i/v 15-25 g/zi sau i/m 2-6g/zi
○ Acidul glutamic		Sol. 1% 300-500ml perfuzii i/v
Flumazenil	EH provocată de	0,4-1 mg/zi i/v

	administrarea benzodiazepinelor și a sedativelor	
Enterosorbenți	EHL, EH stadiul I,II	Cărbune activat, Enterodez, Enterosgel, Polifepan în doze standarde

* - preparat compus

** - nu este înregistrat în RM

Lista intervențiilor și serviciilor pentru tratamentul în secțiile de terapie intensivă al EH stadiul III și IV

Etape principale	Conținutul etapei
Măsurile generale	<ul style="list-style-type: none"> • Repaus la pat în poziție „head-up” (30-40°) • Monitoring al tensiunii arteriale, pulsului, diurezei etc. • Cateterizarea venei centrale • Sonda nazogastrală • Clisme evacuatoare
Alimentație <ul style="list-style-type: none"> • prin sonda nazogastrală sau/și 	<ul style="list-style-type: none"> • Regim fără proteine • Amestecuri pentru bolnavii hepatici: Nutrihep, Frezubip-hepa
<ul style="list-style-type: none"> • parenterală 	<ul style="list-style-type: none"> • Perfuzii i/v sol. 5% de glucoză • Aminoacizi cu cantitatea redusă de aminoacizi aromatici (sol. Aminoplasmal-Hepa* 10%, Hepasol Neo*) • Emulsii lipidice
Identificarea și combaterea factorilor precipitanți (caseta 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendarea benzodiazepinelor • Suspendarea diureticelor • Corectarea hipovolemiei (după hemoragie digestivă, administrarea excesivă a diureticelor) • Combaterea hemoragiei digestive, infecției etc.

Monitoring și corectare a echilibrului electrolitic	Perfuzii i/v sol. Clorură de potasiu 4%, sol. Clorură de sodiu 0,9% etc.
Monitoring și corectare a glicemiei	Perfuzii i/v sol. de Glucoză în hipoglicemie Insulină - în hiperglicemie
Corectarea hipoalbuminemiei	Perfuzii i/v a albuminei, Sol. de aminoacizi cu cantitatea redusă de aminoacizi aromatici (sol. Aminoplasmal-Hepa* 10%, Hepasol Neo*)
Reducerea hiperamoniemiei <ul style="list-style-type: none"> • Diminuarea producerii de amoniac în tubul digestiv 	<ul style="list-style-type: none"> • Lactuloză 30-120 ml/zi prin sonda nazogastrală sau în clisme • Rifaximină 400 mg 2-3 ori/zi prin sonda nazogastrală sau Metronidazol 250-750 mg/zi peroral sau parenteral și/sau Ciprofloxacina 200-400mg/zi în perfuzii i/v • Irigarea ortogradă a intestinului cu soluție de Manitol (2000 ml-10%/zi prin sonda nazogastrală pînă la dispariția sîngelui în masele fecale).
<ul style="list-style-type: none"> • Stimularea metabolizării tisulare a amoniacului 	<ul style="list-style-type: none"> • L-ornitina-L-aspartat perfuzii i/v 20-40 g/zi, 5g/oră, apoi per os 15g/zi • Ornitin-α-cetoglutareat** perfuzii i/v 15-25 g/zi sau i/m 2-6g/zi • Hepasol Neo* 500ml perfuzii i/v • Ademetionină 400-800 mg/zi i/v sau i/m • Sol. Acid glutamic 1% 300-500ml în perfuzii i/v

Îmbunătățirea neurotransmiterii	<ul style="list-style-type: none"> Flumazenil 0,4-1 mg/zi i/v (în caz de EH provocată de administrarea benzodiazepinelor) Bromocriptină 30 mg/zi (în caz de EH necontrolată cu alte medicamente)
Profilaxia hemoragiilor din leziunile eroziv-ulceroase ale mucoasei tubului digestiv	<ul style="list-style-type: none"> Antagoniștii receptorilor H₂-histaminici (Famotidină i/v sau intern) Inhibitorii pompei protonice (Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol peroral)
Corectarea coagulopatiei	Plasmă proaspăt congelată
Tratamentul antibacterian în caz de infecție concomitentă (pneumonie, peritonită etc.) sau risc înalt de infecție	Ampicilină, Amoxicilină+Acid clavulonic, Cefalosporine generațiile II-III, Metronidazol în doze terapeutice medii
Corectarea hipertensiunii portale	Vezi Protocolul clinic național „Ciroza hepatică compensată la adult”

* - preparat compus; ** - nu este înregistrat în RM

6. Supravegherea pacienților

Intervenții și proceduri diagnostice	Indicații	Frecvența
Intervenții și proceduri diagnostice conform Protocolului clinic național „Ciroza hepatică compensată la adult”		
Obligatoriu		
Control medical	EHL, EH stadiul I - III	2 ori/an Plus după indicații (în caz de progresare a EH)
Evaluarea encefalopatiei clinic și prin teste		

psihometrice (testul de unire a cifrelor)		
Potasiul, Sodiul, Ureea, Creatinina		
Recomandat		
Alte testări psihometrice		După indicații
Valoarea punctajului după scara de apreciere a conștienței Glasgow	EH stadiul III	
EEG	Pentru diagnostic diferențial	
EcoEG		
Tomografia computerizată cerebrală		
Rezonanța magnetică nucleară cerebrală		
Consultația medicului neurolog		

Tabelul 1. Clasificarea EH după stadiul evolutiv (West Haven criteria, 10)

Stadiul	Tulburări psihice	Tulburări neurologice
0 sau EH latentă sau minimă	Lipsa modificărilor de personalitate sau de comportament la un examen clinic obișnuit. Se relevă la îndeplinirea testelor psihometrice standardizate (ex.: test de unire a cifrelor)	Asterixis absent.
I	Atenția și concentrarea diminuate, apatie ușoară, excitabilitate, iritabilitate, anxietate, euforie sau depresie, dereglări de somn	Tremor ușor, tulburări de coordonare, apraxie ușoară, tulburări de scris, asterixis (<i>flapping</i>)

	(hipersomnie, insomnie sau inversie de somn), amnezie	<i>tremor</i>) poate fi prezent
II	Somnolență, apatie, dezorientare spațială și temporală, comportament neadecvat	Asterixis, dizartrie, vorbire monotonă, ataxie
III	Dezorientare gravă, comportament bizar, neadecvat-excentric, agresiune, semistupor-stupor	Hipo- sau hiperreflexie, reflexe patologice (Gordon, Jucovski), mioclonie, rigiditate musculară, hiperventilație, asterixis dispare
IV	Comă cu sau fără răspuns la stimuli dureroși	Rigiditate de decerebrare (membrile în extensie), fenomene oculocefalice Dispariția răspunsului la excitanții dureroși În faza terminală: midriază (dilatarea pupililor), lipsa reacției pupilei la lumina, lipsa reflexelor corneale, mioclonie generalizată, plegia sfincterelor, stop respirator

TEST DE UNIRE A CIFRELOR

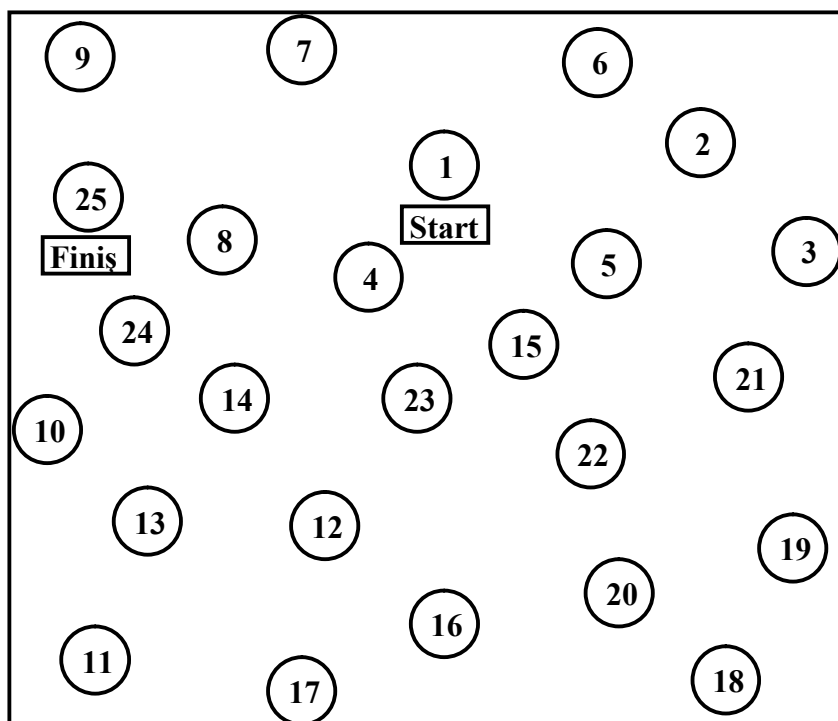
Numele, prenumele _____

Data _____ Timpul efectuării testului (sec.) _____

Proba de scriere _____
(Numele, prenumele)

Timp, sec.	Stadiul encefalopatiei
< 40	EH nu este
40-60	EH latentă
61-90	I, I-II
91-120	II
121-150	II-III
> 150	III

Varianta I



TEST DE UNIRE A CIFRELOR

Numele, prenumele _____

Data _____ Timpul efectuării testului (sec.) _____

Proba de scriere _____
(Numele, prenumele)

Timp, sec.	Stadiul encefalopatiei
< 40	EH nu este
40-60	EH latentă
61-90	I, I-II
91-120	II
121-150	II-III
> 150	III

Varianta II

