

ENCEFALOPATIA EPATICA

Evento Formativo ECM

Dr. Alberto Frosi

Epatologia-Gastroenterologia
Ospedale di Sesto S. Giovanni
(Milano)

DEFINIZIONE di ENCEFALOPATIA EPATICA (EE)

Alterazioni neuropsichiche
conseguenti ad insufficienza
epatica acuta o cronica, allo
shunt porto-sistemico o ad
entrambi

Tipi di EE

A: associata a insufficienza epatica acuta

B: associata a shunt PS in assenza di danno epatico
(rara)

C: **associata a cirrosi epatica**

Nella B e nella C, 2 modalità di espressione:

- Minima (la ex subclinica) – *solo test psicometrici e/o EEG+, mai $\geq 1^\circ$*
- Conclamata, nella seguenti forme:
 1. occasionale
 2. ricorrente
 3. persistente

FORME DI EE conclamata, nella cirrosi (EE tipo C: LA SOLA QUI TRATTATA)

1. **Occasionale** (DSM IV: delirium)
Episodio singolo isolato, eventuali recidive molto distanziate, SEMPRE con evento scatenante; fuori dall'episodio: test PM e EEG normali
2. **Ricorrente** (DSM IV:delirium)
Episodi multipli, senza evento scatenante in ¼ dei casi o modesto evento precipitante; fuori dall'episodio: test PM e EEG possibilmente alterati
3. **Persistente** (è una forma di demenza secondaria)
Alterazioni neuropsichiche evidenti e continue, ancorchè di intensità variabile

EPIDEMIOLOGIA DELL'EE nella cirrosi

Prevalenza: correlata alla gravità dello scompenso della cirrosi!

conclamata: (presente o pregressa):

classe A di Child: 8% - classe B: 25% - classe C: 39%

minima: nel 20% circa dei cirrotici ospedalizzati

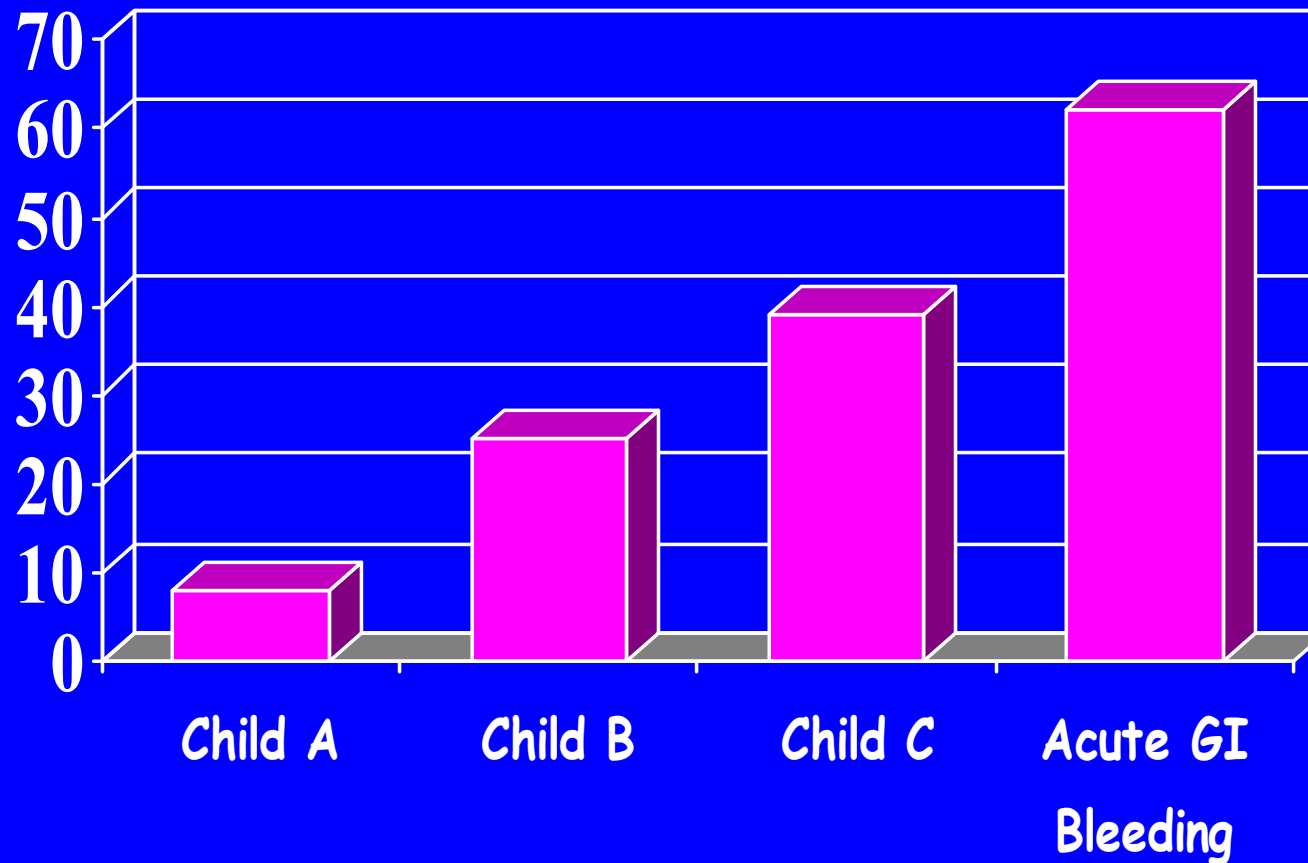
Incidenza (nuovi casi/anno):

10-35% a 5 anni, in cirrotici compensati all'inizio dell'osservazione

fino al 50% dopo shunt chirurgico o TIPS

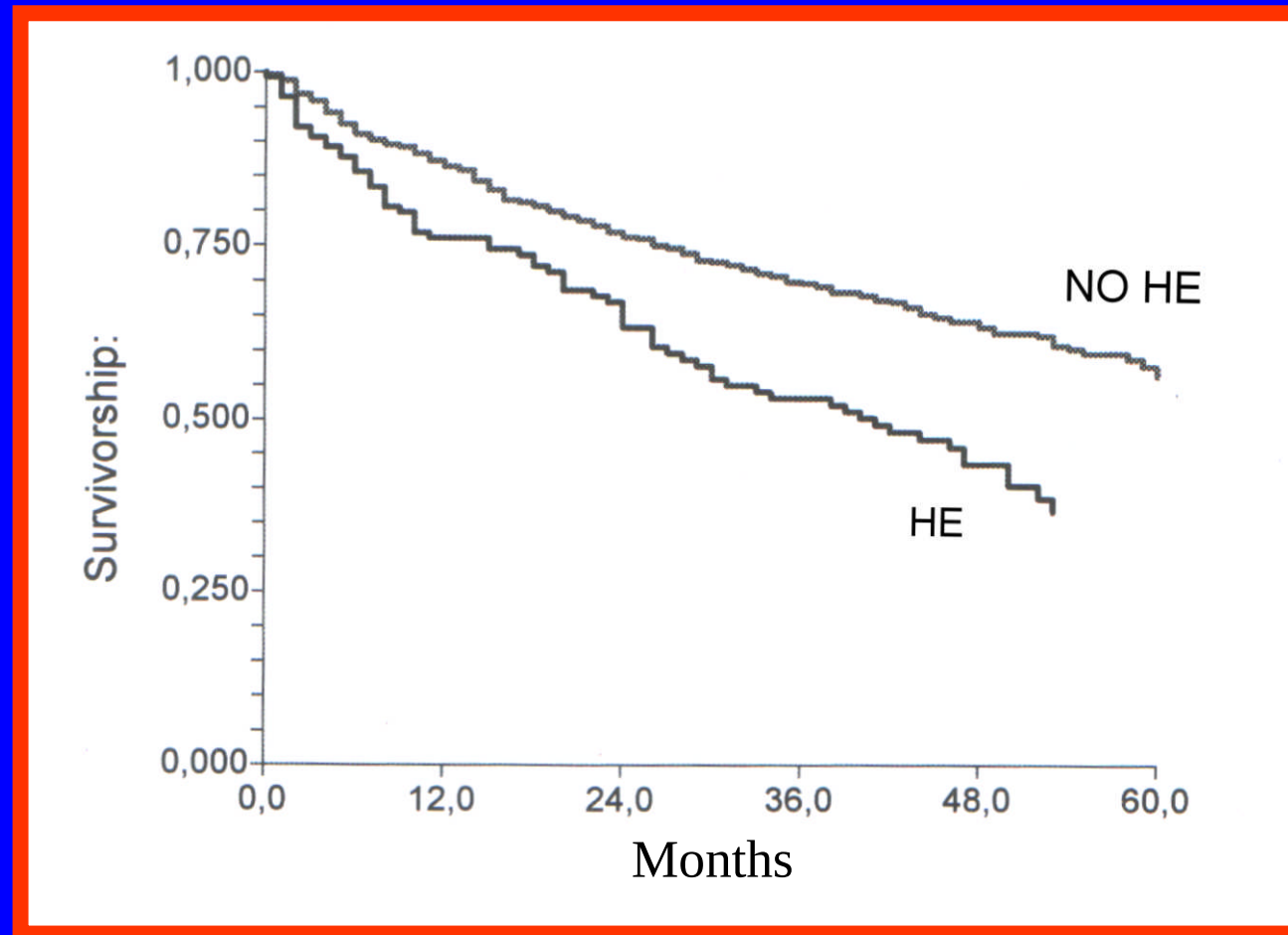
(FF predittivi: episodi pregressi di EE - >65 a. – gravità dell'epatopatia: Child>11 – “buon esito” emodinamico della TIPS!: gradiente porto/epatico < 10 mmHg)

Prevalence of Hepatic Encephalopathy in liver cirrhosis:



Merli M J Hep 1994 and Christensen E Scand J Gastroenterol 1989

Impact of Hepatic Encephalopathy on survival in 1402 cirrhotic patients



FATTORI PRECIPITANTI (scatenanti) dell'EE nella cirrosi (1)

1. Per aumento dell'ammonio circolante

a. aumentata produzione intestinale:

- **ALIMENTAZIONE
IPERPROTEICA**
- **STIPSI (solo forma
ricorrente)**
- **EMORRAGIA
DIGESTIVA**

b. insufficienza renale (>urea)

c. aumentata produzione muscolare:

- **INFEZIONI, SEPSI**
- **FEBBRE**
- **SFORZO FISICO**

d. Ridotta eliminazione:

- **AGGRAVAMENTO
DELL'INSUFFICIENZA
EPATICA (trombosi
portale, farmaci, ep. acuta)**
- **IPOPOTASSIEMIA (spesso
iatrogena)**

FATTORI PRECIPITANTI dell'EE nella cirrosi (2)

2. Sedazione SNC

a. tranquillanti, analgesici, oppioidi:

- DIMINUITA ELIMINAZIONE EPATICA
- IPERSENSIBILITA' PER IPERTONO DEL SISTEMA RECETTORIALE GABA

b. benzodiazepine endogene (diminuita eliminazione epatica)

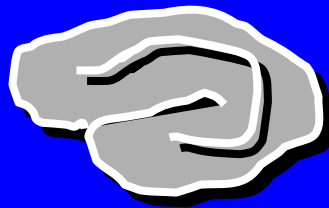
L'EE può sovrapporsi ad altre condizioni:

- a. ipovolemia (emorragia, paracentesi, vomito, diarrea)
- b. ipossia
- c. ipoglicemia
- d. alterazioni dell'equilibrio acido-basico ed elettrolitico (iposodiemia!) (DIURETICI!!!), *determinando:*

ENCEFALOPATIA METABOLICA MULTIFATTORIALE

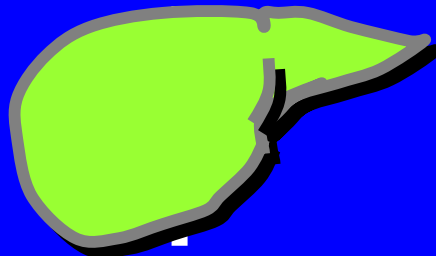
Common mechanism in the pathogenesis of Hepatic Encephalopathy

BRAIN



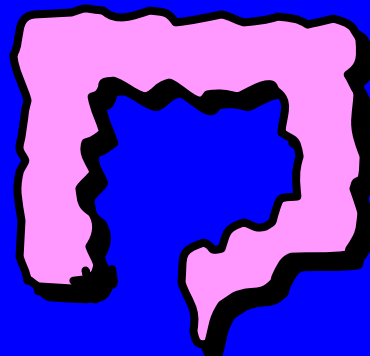
Accumulation of one or more neurotoxins

LIVER



Reduced hepatic function and shunts = low hepatic clearance

GUT



Gut-derived substances harmful for brain function

PATOGENESI DELL'EE (1)

L'**ammonio** ha un ruolo chiave nella patogenesi della sindrome EE

- Origine di NH_4 :
 1. *** intestino tenue e colon ($\rightarrow$ flora batterica: metab.batterico, attività ureasica batterica; degradazione delle proteine alimentari)
 2. ** nel muscolo scheletrico
 3. * nel rene
 4. ° in tutti gli altri organi e tessuti

PATOGENESI DELL'EE (2)

- L'ammoniaca è trasformata in **urea** nel fegato (CICLO DELL'UREA) e in **glutamina** nel fegato, cervello, muscolo scheletrico. L'urea viene escreta nelle feci e nelle urine
- Nella cirrosi, l'ammoniaca aumenta sia a causa della disfunzione epatica sia in conseguenza degli shunt PS: il risultato è un insufficiente metabolismo dell'ammonio
- L'ammoniaca supera facilmente la barriera emato-encefalica determinando, un effetto neurotossico, sia eccitatorio che inibitorio, sinergico con altre neurotossine aumentate nella cirrosi per diminuita detossificazione da parte del fegato (mercaptani, fenoli, acidi grassi a catena corta)

PATOGENESI DELL'EE (3)

- L'ammonio causa anche rilevanti alterazioni della trasmissione **GABA-ergica**.
I recettori del GABA diventano ipersensibili e si instaura un ipertono GABAergico con effetto inibitorio del SNC.
- Il complesso recettoriale GABA comprende anche i recettori per le benzodiazepine (esogene ed endogene): --→ ipersensibilità alle benzodiazepine
- Il cervello tenta di eliminare la **GLUTAMINA** in eccesso scambiandola con **AMINOACIDI AROMATICI**, tiroxina e triptofano, che così aumentano nel SNC.
Tiroxina → “falsi neurotrasmettitori” (octopamina, feniletanolamina) → con effetto neurotossico-sedativo
Triptofano-metaboliti → eccitatori/inibitori
- L'esposizione degli astrociti ad un eccesso di ammonio e glutamina comporta una modificazione caratteristica della loro struttura: **l'astrocitosi di tipo II di Alzheimer**

DIAGNOSI DI EE (1)

“La EE appartiene alla categoria sindromica dei **disturbi dello stato di coscienza**, in particolare di **tipo metabolico**”:

QUADRO NEUROPSICHICO COMPATIBILE

- a. alterazione del ritmo sonno-veglia (invertito)
- b. rallentamento psico-motorio, ridotta accuratezza
- c. rallentamento dell'eloquio, acalculia, (*disegni, firma*)
- d. confusione, disorientamento t→s
- e. sopore → coma

DIAGNOSI DI EE (2)

Anamnesi:

→ dal paziente e/o dai familiari

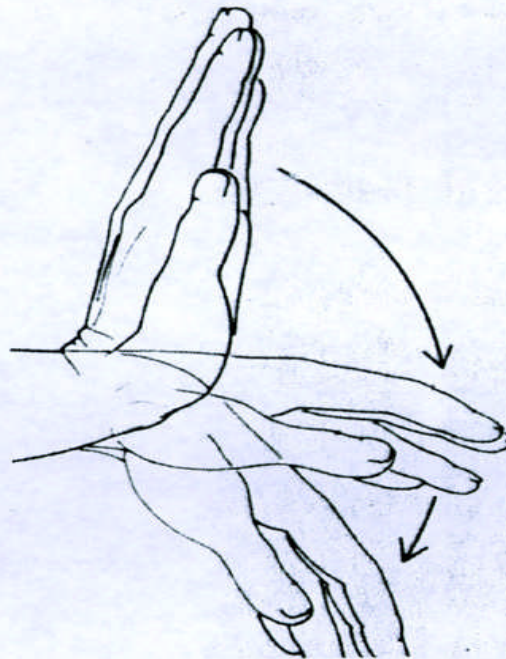
- Modalità di esordio (improvviso o graduale)
- Sintomi di accompagnamento
- Possibili fattori scatenanti
- Patologie preesistenti
(epatopatia nota, pregressi episodi di EE)
- Assunzione di farmaci e tossici

DIAGNOSI DI EE (3)

Esame obiettivo:

- Reattività pupillare conservata
- Non deficit motori di lato agli arti e ai NC
- Foetor hepaticus
- Segni di epatopatia (ittero, spider noevi, epatomegalia, ascite, ecc.)
- Esclusione di altri segni (loro assenza):
rigidità nucale, vomito a getto, edema
papillare
- Flapping

DIAGNOSI DI EE: FLAPPING (ASTERIXIS)



*Dr. A. Frosi, Epatologia-Gastroenterologia
Ospedale di Sesto S. Giovanni (MI)*

DIAGNOSI DI EE (4)

Riassumendo, tre criteri di diagnosi:

- 1. QUADRO NEUROPSICHICO
COMPATIBILE**
- 2. DATI ANAMNESTICI E/O OBIETTIVI DI
CIRROSI**
- 3. ESCLUSIONE DI ALTRE CAUSE**

GRADUAZIONE DELL'EE

RAPPORTO DELLA COMMISSIONE SCIENTIFICA A.I.S.F. "ENCEFALOPATIA EPATICA"



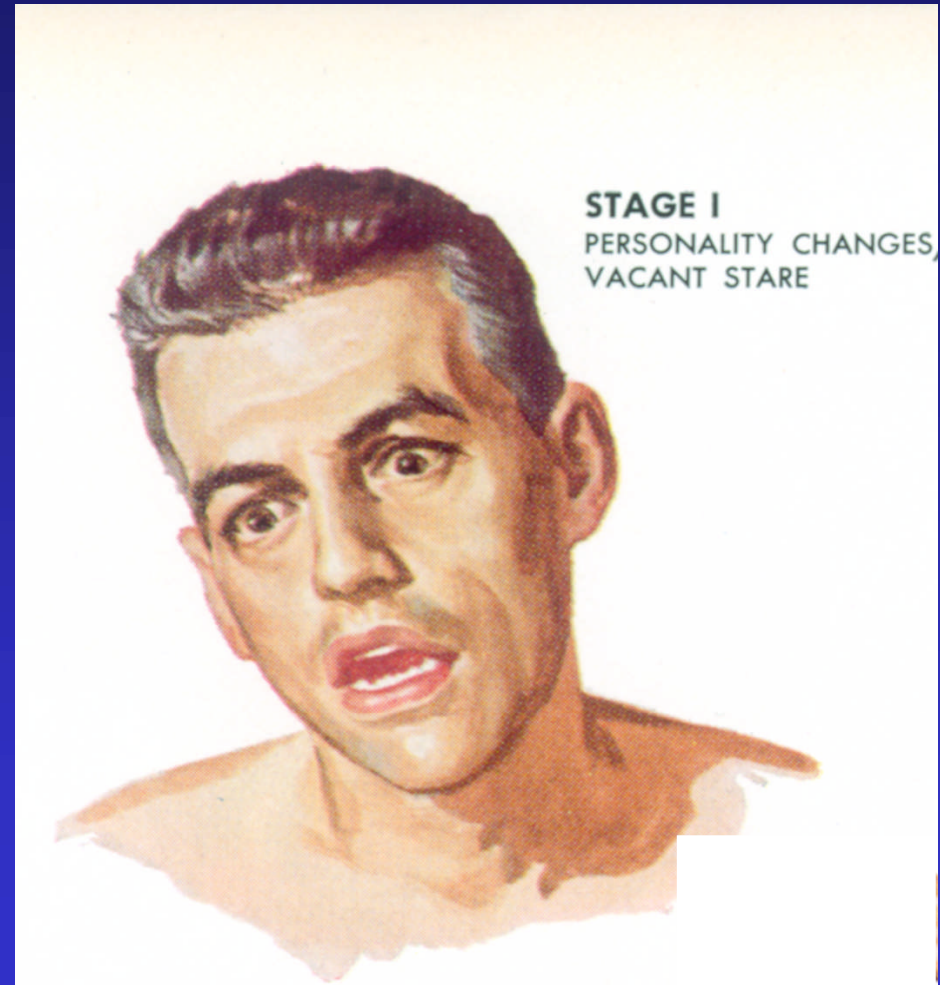
Dr. A. Frosi, Epatologia-Gastroenterologia
Ospedale di Sesto S. Giovanni (MI)

CLASSIFICAZIONE DI WEST HAVEN PER LA STADIAZIONE DELL'ENCEFALOPATIA EPATICA (Conn <i>et al</i> , 1977)		
Grado	Descrizione	Definizioni operative proposte
0	Nessuna anomalia	Alterazioni assenti, od opinabili, che non raggiungono i criteri per il grado 1
1	- Lieve riduzione di consapevolezza - Euforia o ansia - Riduzione della capacità attentiva - Inadeguatezza nell'esecuzione di addizioni e sottrazioni	- Orientato nel tempo e nello spazio ma: → Incapace di completare il TMT-A in 2 min (per soggetti aventi almeno la licenza elementare) o → Incapace di elencare 7 animali in 2 min
2	- Letargia o apatia - Disorientamento temporale - Palese cambiamento di personalità - Comportamento inappropriato	- Orientato nello spazio ma - Disorientato nel tempo (sbaglia almeno 3 delle seguenti domande: numero del giorno, nome del giorno, nome del mese, anno)
3	- Dalla sonnolenza al semistupor - Responsivo agli stimoli - Confuso - Grossolanamente disorientato - Comportamento bizzarro	- Disorientato nello spazio (sbaglia almeno tre delle seguenti domande: stato, regione, città, luogo, piano dello stabile) e - Disorientato nel tempo (come sopra). - Lieve riduzione del punteggio di Glasgow (8-14).
4	Coma	Marcata riduzione del punteggio di Glasgow (<8)

GRADI DELL'EE (1)

GRADO 1

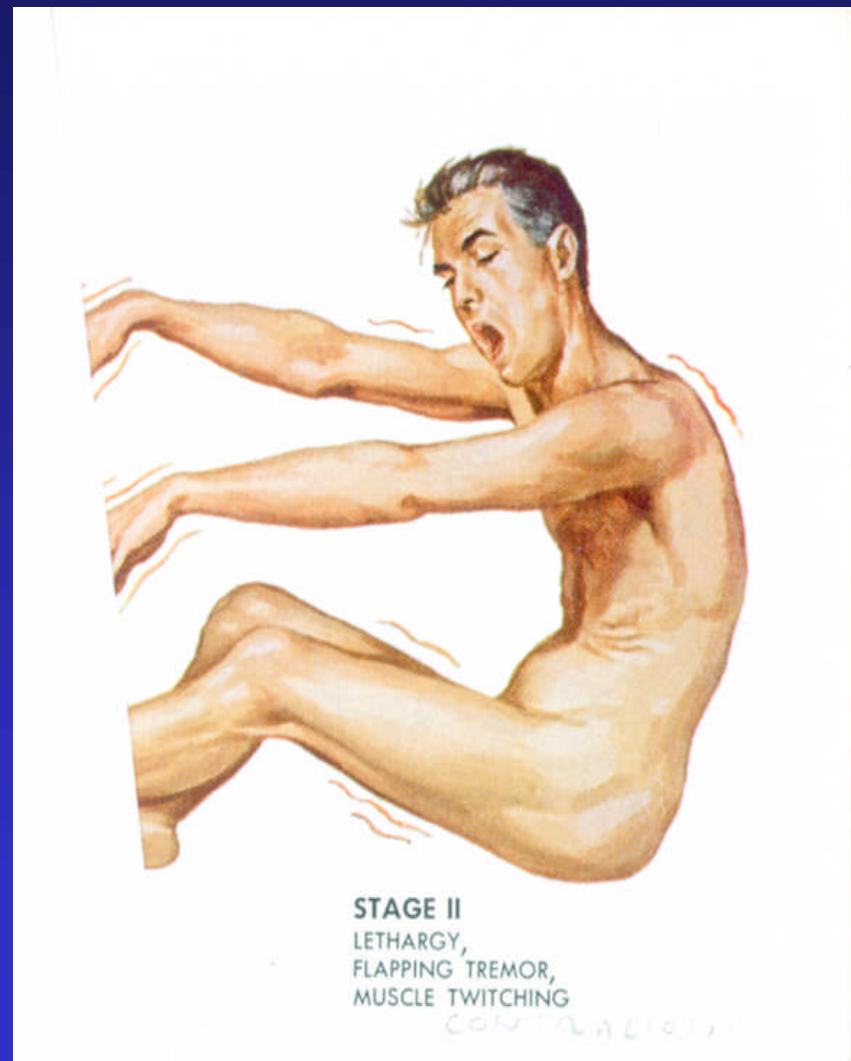
- Lieve riduzione di consapevolezza
- Euforia
- Riduzione dell'attenzione
- Inadeguatezza nell'esecuzione di addizioni e sottrazioni



GRADI DELL'EE (2)

GRADO 2

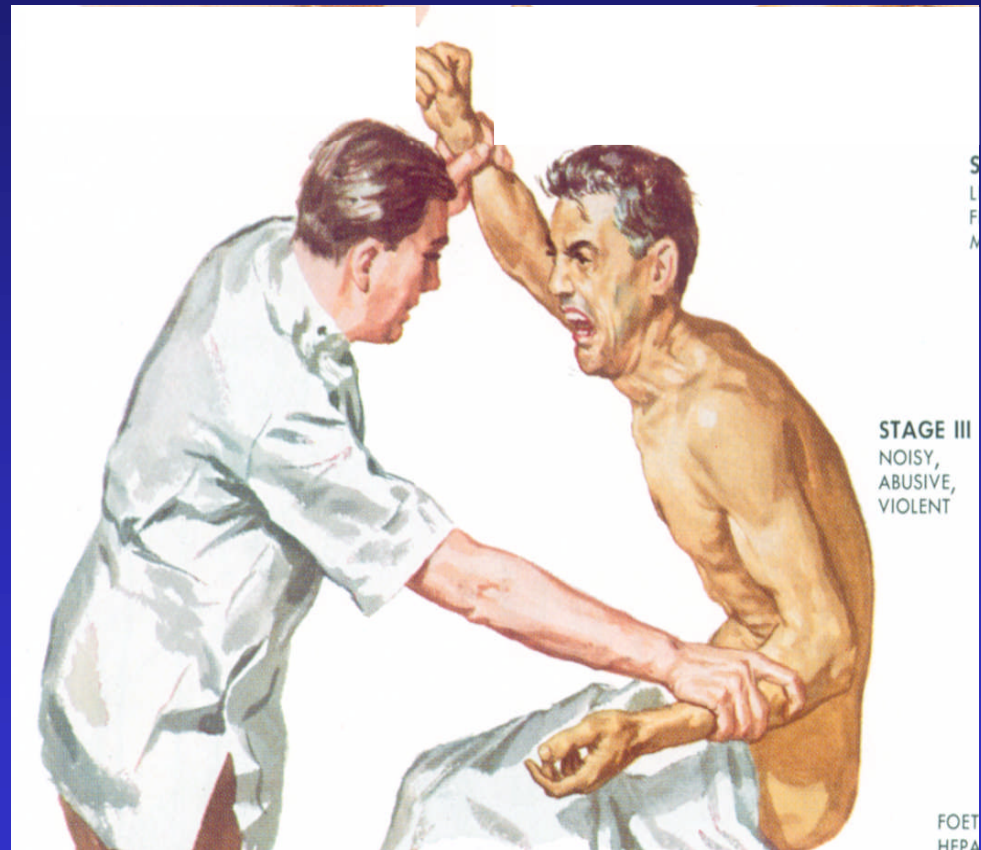
- Letargia o apatia
- Disorientamento temporale
- Cambiamento di personalità
- Comportamento inappropriato



GRADI DELL' EE (3)

GRADO 3

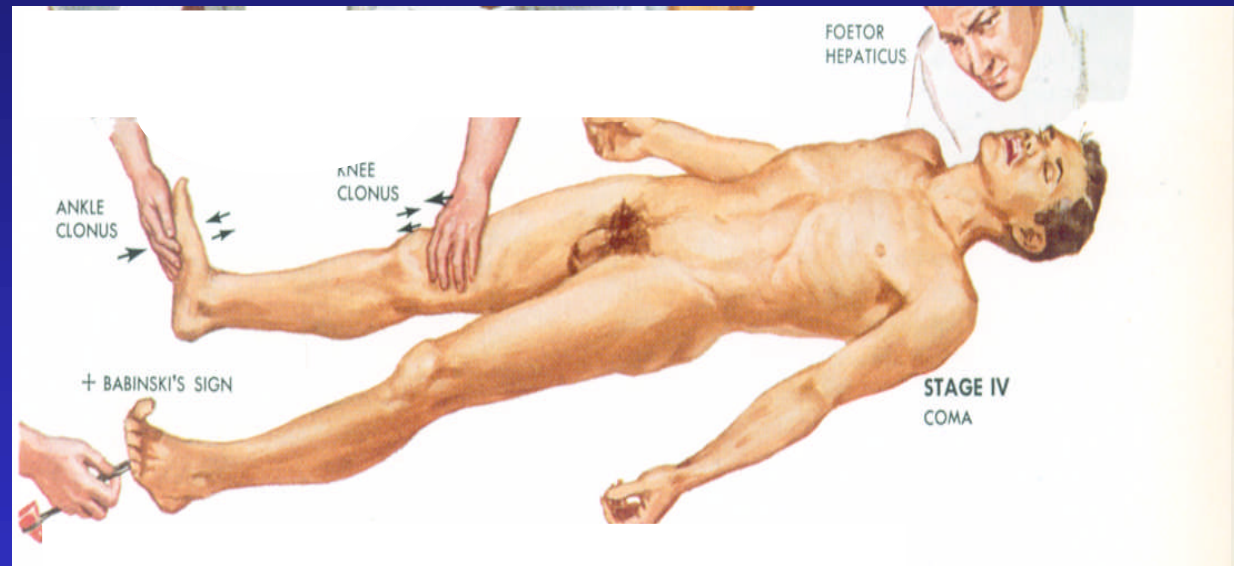
- Sonnolenza → stupor
- Responsivo a stimoli
- Confuso
- Disorientato + + +
- Bizzarro



GRADI DELL' EE (4)

GRADO 4

- coma



DIAGNOSI DI EE (5)

ESAMI

Ematochimici:

- Emocromo, azotemia, glicemia, Na, K, Ca, EGA, AP, es urine, **ammoniemia** (**non è né sensibile nelle fasi iniziali, né specifica, né correlata alla gravità dell'EE**)

QUANDO C'E' STUPOR O COMA, UN'AMMONIEMIA NORMALE RENDE MOLTO DUBBIA LA DIAGNOSI DI EE

- Esami tossico-farmacologici
- Esame del liquido ascitico
- (rachicentesi): *casi particolari*

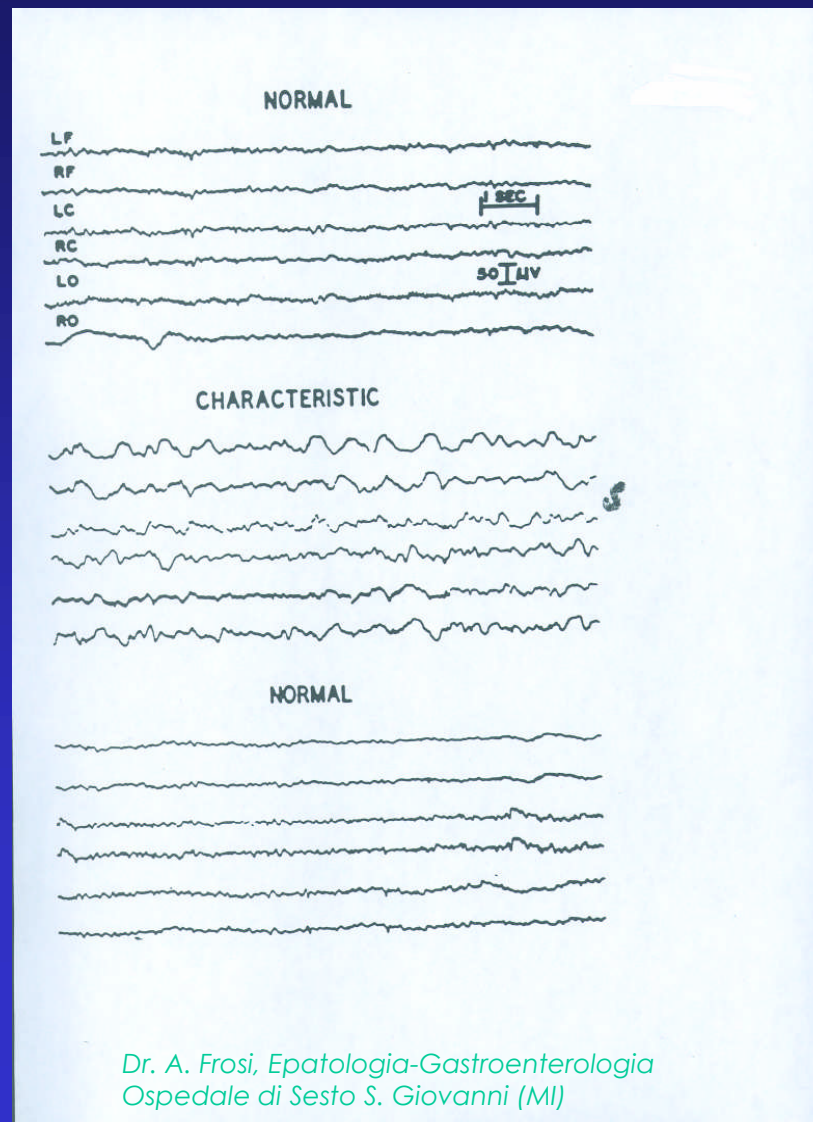
DIAGNOSI DI EE (6)

ESAMI

Strumentali:

- **TAC** cerebrale: da considerare solo in alcuni casi. DD con emorragia cerebrale o altre patologie focali, altre cause di deterioramento cognitivo.
- **EEG**: utile come indicatore sensibile nelle fasi precoci (EE minima), per DD in alcuni casi (es. episodi comiziali non convulsivi, encefalite, ecc.) e per seguirne l'evoluzione

EEG e EE



Dr. A. Frosi, Epatologia-Gastroenterologia
Ospedale di Sesto S. Giovanni (MI)

DIAGNOSI DI EE (7)

ESAMI Strumentali (2)

EE minima: 1 test neuropsicologico alterato (ad esempio il Trail Making test tipo A

Detto “**Test di connessione numerica**”)

TALORA LA DIAGNOSI DI EE E' COSI' EVIDENTE CHE I VARI ESAMI POSSONO ESSERE OMESSI O RIDOTTI AL MINIMO (emocromo, glicemia, elettroliti)

TEST di CONNESSIONE NUMERICA

Test di Connessione Numerica 2.

nome del paziente	
data	
tempo di completamento (in sec.)	
iniziali dell'esaminatore	
n° di cartella clinica	
firma del paziente	

FINE

25 23 24 22

11 12 21

10 8

9 17 20

INIZIO

1 2

6 14 16

7 13 18

5 3 15 19

4

Dr. A. Frosi, Epatologia-Gastroenterologia
Ospedale di Sesto S. Giovanni (MI)

EE: DIAGNOSI DIFFERENZIALE 1

- **Effetti iatrogeni da farmaci**
(benzodiazepine e tutti gli psicofarmaci in generale, barbiturici, oppioidi, anticolinergici, chinolonici)
- **Tossici industriali (solventi, collanti, benzina)**
- **Intossicazioni voluttuarie (alcol, oppioidi, cannabinoidi, ecc)**
- **Intossicazione da CO**
- **Trauma cranico**
- **Lesioni focali intracerebrali (stroke isch/emorr, NPL, ematomi, ascesso)**
- **DISIONIE (ipoNa, iperCa, equilibrio AB)**
- **Ipossia, ipossia-ipercapnia**
- **Uremia**

EE: DIAGNOSI DIFFERENZIALE 2

- Comi diabetici ed ipoglicemia
- Ipotiroidismo, Addison, altri disordini endocrini
- Infezioni (polmoniti, IVU, PBS, sepsi, meningiti, encefaliti)
- Epilessia non convulsiva
- Stati confusionali in demenza
- Encefalopatia carenziale (tiamina, cianocobalamina, niacina)
- Stati astinenziali (benzodiazepine, alcol, barbiturici)

DIAGNOSI DIFFERENZIALE NEGLI ALCOLISTI : EE o D.TREMENS? EE e DT??

EPS

DIAGNOSI DIFFERENZIALE NEGLI ETILISTI

	S. di Wernicke	PSE	ematoma subdurale	S.da astinenza (d. tremens)
STATO di COSCIENZA	variabile	ridotto	fluttuante	eccitato
TREMORE	NO.->Atassia	flapping	NO	relativ.fine
ANSIETA'	NO	possibile	NO	SI
POLSO	aumentato	normale	ridotto	aumentato
LINGUAGGIO	"impastato"	"impastato"	normale	accelerato
ALLUCINAZ.	SI	possibile	NO	SI

Nota: PSE=EE

Dr. A. Frosi, Epatologia-Gastroenterologia
Ospedale di Sesto S. Giovanni (MI)

EE: PROFILASSI (1)

- **Profilassi Primaria:**

1. In caso di sanguinamento GE: LAVAGGIO GI con soluzione di 500 ml di mannitolo 10% + 500 ml di acqua, in 2 h (x os o sondino NG)
2. Prevenzione di sanguinamento da varici esof., PBS, disionie, terapia diuretica troppo drastica, paracentesi massive senza espansione della volemia
3. Pronto trattamento degli eventi scatenanti
4. Mantenimento di un buon stato nutrizionale

EE: PROFILASSI (2)

- **Profilassi secondaria** (prevenire la recidiva):
 1. regolazione dell'alvo, se necessario con l'aiuto di lattulosio o lattitolo (2 scariche alvine/die)
 2. dieta a contenuto proteico prevalentemente vegetale o dieta latto-vegetariana
 3. eventuale supplemento con AA a catena ramificata x os
 4. evitare benzodiazepine ed ipnotici in generale

EE: TERAPIA

1. EE MINIMA

- DIETA: apporto calorico-proteico adeguato (min.1-1,5 g/Kg di protidi); dieta a contenuto proteico prevalentemente vegetale (o latteo-vegetale)
- AA ramificati se non si riesce con la dieta a raggiungere l'obiettivo di cui sopra
- Lattulosio o lattitolo
- Eventuale supplementazione orale di Zinco e/o di ornitina
- Evitare le benzodiazepine

EE CONCLAMATA-TERAPIA (1)

- **Ospedalizzazione: è giustificata, se non necessaria, d'obbligo dal grado 3**
- **Ricerca, identificazione e rapida rimozione dei fattori precipitanti**
- **CATARSI, modernamente ottenuta con:
DISACCARIDI NON ASSORBIBILI: LATTULOSIO
o LATTITOLO**

(che inoltre favoriscono lo sviluppo di flora batterica saccarolitica a scapito di quella produttrice di ammoniaca). Per os o clisteri (misti ad acqua)

Posologia x os = 2 scariche/die, feci morbide
(lattulosio: 30-60 g/die; lattitolo: 30-45)

EE: TERAPIA (2)

LATTULOSIO versus LATTITOLO

- galattosio+fruttosio
 - EFFICACE !
 - dose media $\geq$
 - dolciastro
 - flatulenza: sì
 - > glicemia:
DIABETICI !
- galattosio+sorbitolo
 - = EFFICACIA
 - dosi mediamente $\leq$
 - palatabilità >
 - flatulenza a dosi >
 - dunque, probabile >
accettazione/adaderenza
 - non iperglicemia

EE – TERAPIA (3)

- **ANTIBIOTICI NON ASSORBIBILI** (neomicina, paromomicina, rifaximina, metronidazolo), SE sia lattulosio che, in alternativa lattitolo falliscono, per
 1. INTOLLERANZA, o
 2. MANCATA ADERENZA, o
 3. RESISTENZA AI DISACCARIDI(nel caso 3, l'antibiotico **si associa** al disaccaride)

DOSI:

- Rifaximina: 1,2 g/die (Normix, Rifacol, cpr 200 mg: 2 c x 3)
- Paromomicina: 4 g/die (Humatin, Gabbroral, Kaman, cps 250: 4 cps x 4/die!)
- Metronidazolo: 800 mg/die (Flagyl, ed altri, 1 c x 3/ x 4) (solo cicli brevi, intolleranza agli altri)

EE – TERAPIA (4)

**Flumazenil (Anexate), f. e.v. da 0,5 e da 1 mg
(farmaco H)**

ANTAGONISTA DELLE BENZODIAZEPINE

- 1. solo in ospedale**
- 2. dal grado III → IV**
- 3. certezza o sospetto di precedente benzodiazepina**
- 4. o anche in assenza di 3):**

paz. non responsivi alle precedenti terapie (cicli brevi),

**SEMPRE IN AGGIUNTA (!) NON IN
SOSTITUZIONE**

EE – TERAPIA (5)

AA a CATENA RAMIFICATA (soluzioni arricchite per via e.v)

- in parallelo con glucosate ipertoniche
- utili a scopo nutrizionale
- probabilmente abbrevia l'episodio di EE

SEMPRE IN AGGIUNTA, NON IN
SOSTITUZIONE DELLA TERAPIA BASILARE
(disaccaridi e/o antibiotici non assorbibili)

EE – TERAPIA (6)

DIETA

- Dieta latto-vegetariana (utile, se ben accetta e tollerata)
- Garantire sempre l'apporto calorico = normocalorica
- Integrare con AA ramificati →
se apporto proteico
insufficiente
(DEVE essere $\geq 1,2$ g/Kg/die)

DIETA VEGETALE e ENCEFALOPATIA EPATICA (1): 8 studi di efficacia (v. anche il nostro) , con risultati difformi

Table IV. Studies comparing vegetable and animal diets in cirrhotic patients.

Amodio P
Digestive and Liver Disease 2001; 33: 492-500

First author, ref., year	Fenton ¹⁰ 1966	Greenberger ¹¹ 1977	Uribe ⁷¹ 1982	Shaw ⁸³ 1983	de Bruijn ⁶⁰ 1983	Keshavarzian ⁸¹ 1984	Chiarino ⁸⁴ 1992	Bianchi ⁸² 1993
Design	Series report	Cross-over Single-blind Non-randomized	Cross-over, Single-blind Randomized	Cross-over	Cross-over Non-randomized Non-blind	Cross-over, Randomized, Non-blind	Cross-over, Randomized Single-blind	Cross-over, Randomized Non-blind
Weeks of treatment	Variable	Variable	2	17	5	1.4	3	1
Cases	3	3	10	5	8	6	8	8
HE	Chronic	Chronic, mild	Chronic, mild	Acute	Chronic, mild	Chronic	Chronic, mild	Chronic, grade I-II
PS Shunt	3	2	6	0	8	1	Non-reported	1
Treatments	Neomycin	Lactulose	Neomycin	Lactulose	None	Lactulose	Lactulose	Lactulose
Diets (animal/vegetable protein ratio)	Non isocaloric Non isoproteic	Non isocaloric Non isoproteic	Isocaloric Non isoproteic (1:1 and 1:2)	Isocaloric Isoproteic (1:1)	Isocaloric Isoproteic (1:1)	Isocaloric Non isoproteic (1:2)	Isocaloric Isoproteic Depending on HF severity	Isocaloric Isoproteic (1:1)
HE detection	Clinical findings	Clinical findings NCT EEG	Conn's index	Asterixis Apraxia NCT	Clinical findings NCT EEG	Conn's index	Conn's index	Conn's index
Detection metabolic effects	Ammonia N-balance	Ammonia N-balance Plasma AA	Ammonia Plasma AA	Ammonia N-balance Plasma AA	Ammonia N-balance Plasma AA	Ammonia N-balance Plasma and urinary AA	Ammonia N-balance Body weight	Ammonia N-balance Plasma AA
Vegetarian diet is better	Yes	Yes	Yes	No	Yes	2 out of 6	No	Yes
Comments on vegetarian diet in the paper	Synergistic action with disaccharides	Synergistic action with disaccharides	Hypoglycaemia in 2 patients	Low compliance	Low compliance	Increased BCAA/AAA ratio	Good compliance	Reduction of insulin levels, and glucagon

Dr. A. Frosi, Epato-logia-Gastroenterologia
Ospedale di Sesto S. Giovanni (MI)

DIETA VEGETALE e ENCEFALOPATIA EPATICA (2).

Ancora la nostra esperienza: migliorare il bilancio azotato è importante ma non facile, con entrambe le diete, sia Vegetale che Animale

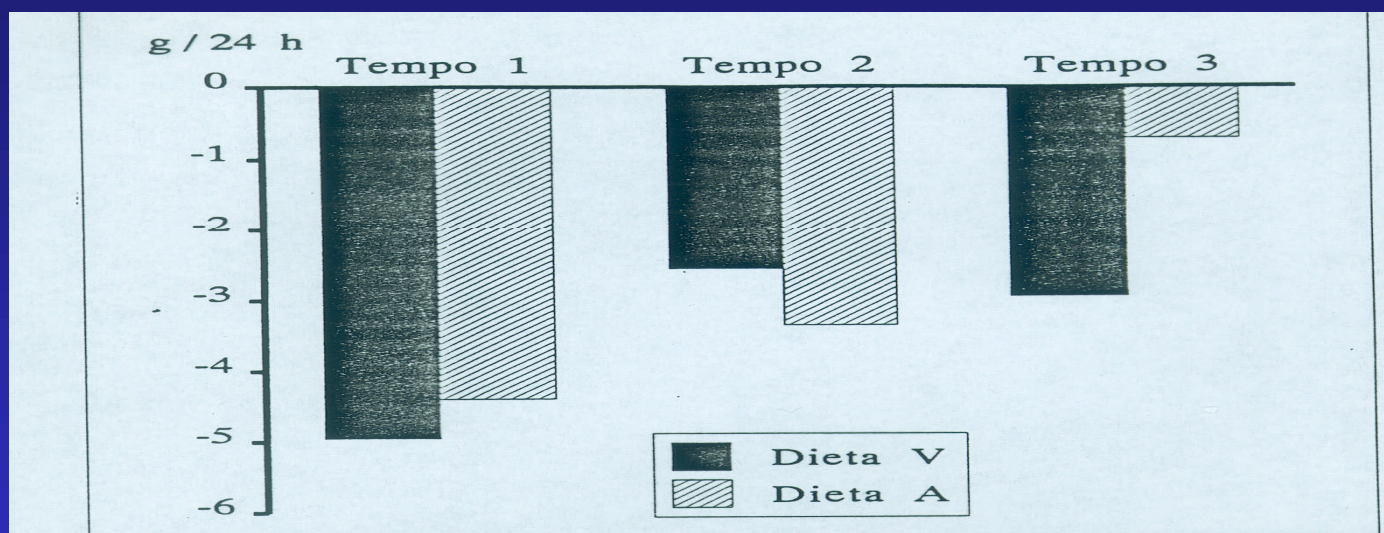


Fig. 1. — Bilancio azotato.

Dr. A. Frosi, Epatologia-Gastroenterologia
Ospedale di Sesto S. Giovanni (MI)

DIETA VEGETALE e ENCEFALOPATIA EPATICA (3): conclusioni

In base alla letteratura e alla nostra esperienza, PROPONIAMO:

“una dieta mista, a contenuto proteico in parte di origine animale, in parte vegetale, che però eviti eccessivi apporti di proteine animali, che incontri il gusto dei pazienti, a contenuto calorico-proteico totale controllato, integrando la dieta con supplementi orali di aminoacidi ramificati, quando sia necessario ridurre il contenuto proteico per intolleranza alle proteine dietetiche”

ENCEFALOPATIA EPATICA: FONTI BIBLIOGRAFICHE

- *Encefalopatia epatica*. A cura dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), 2004.
- *Hepatic encephalopathy*. J. Cordoba, A.T. Blei. In "Schiff's Diseases of the Liver", 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003: 596-623.
- *Hepatic encephalopathy*. C. Loguercio, C. Del Vecchio Blanco. In "Hepatology at Bedside", a cura di Antonio Ascione. Napoli: Arte Tipografica 2003: 221-239.
- *Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy*. R.F. Butterworth.
In "Liver Diseases 2000 and beyond". Journal of Hepatology 2000; 32 S1:171-180.
- *Vegetarian diets in hepatic encephalopathy: facts or fantasies ?*
P. Amodio et al. Digestive and Liver Disease 2001; 33:492-500.

MUSEO PERGAMON di BERLINO

***LO SCOPO
PRINCIPALE DELLA
PRATICA MEDICA
DOVREBBE ESSERE
“LA
STRUTTURAZIONE
DELLA CURA PIU’
ADEGUATA PER IL
SINGOLO MALATO”
(Antica Medicina)***

RINGRAZIAMENTI:

Sig.ra Giovanna Spinelli, Dr. Alessandro Ubbiali



Dr. A. Frosi, Epatologia-Gastroenterologia
Ospedale di Sesto S. Giovanni (MI)