

# Dal Fegato al Cervello

**Dott. Giorgio Bellati**

*Direttore U.O. di Medicina*

*Ospedale Sant'Anna*

*Como.*

COMO 12 Ottobre 2009

# Encefalopatia epatica (EE) : che cos'è?

- **Complessa sindrome neuropsichiatrica in pazienti con malattia epatica +/- o shunt PS**
  - **Ampio range di alterazioni neuropsichiche :**
    - Sfera intellettuale e cognitiva
    - Funzione neuromuscolare
  - **Diagnosi prevalentemente clinica**
  - **Presente nella insufficienza epatica acuta e cronica**
    - > 20% dei cirrotici
    - > incidenza in shunt-PC
  - **Sindrome potenzialmente reversibile**
-

# EE in corso di malattia epatica

## Malattia Epatica

	Acuta	Cronica
Mortalità	80%	10-20%
Edema cerebrale	Comune	Molto raro
Convulsioni	20-30%	<5%
Evento precipitante	Assente	Presente
Risposta Tx	Scarsa	Buona

---

# EE: classificazione

## Tipo

## Contesto

## Espressione

## Forma

A – insuff. epatica acuta

B – shunt ps <danno epatico

C – cirrosi epatica

minima

conclamata

occasionale

ricorrente

persistente

+/- shunt PS

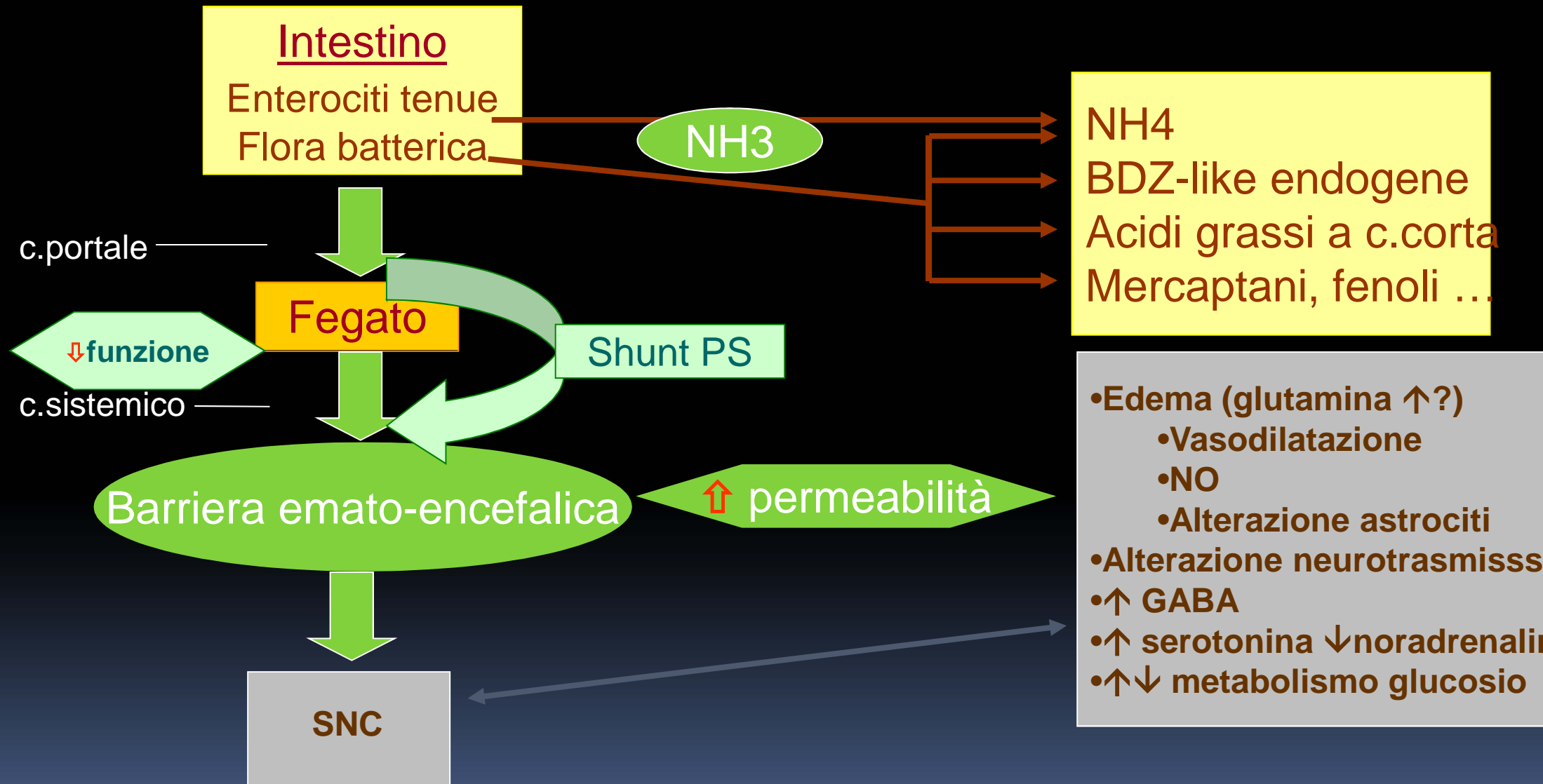
# EE: patogenesi

- Non ancora completamente definiti i meccanismi patogenetici
  - **Meccanismi noti**
    - Accumulo di tossine (ammonio, mercaptani, fenoli ...)
    - Aumentata sensibilità GABA ergica e recettori BDZ
    - Accumulo di falsi neurotrasmettitori (octopamina, feniletanolamina ...)
    - >rapporto plasmatico amino acidi aromatici / catena ramificata (>triptofano, serotonina)

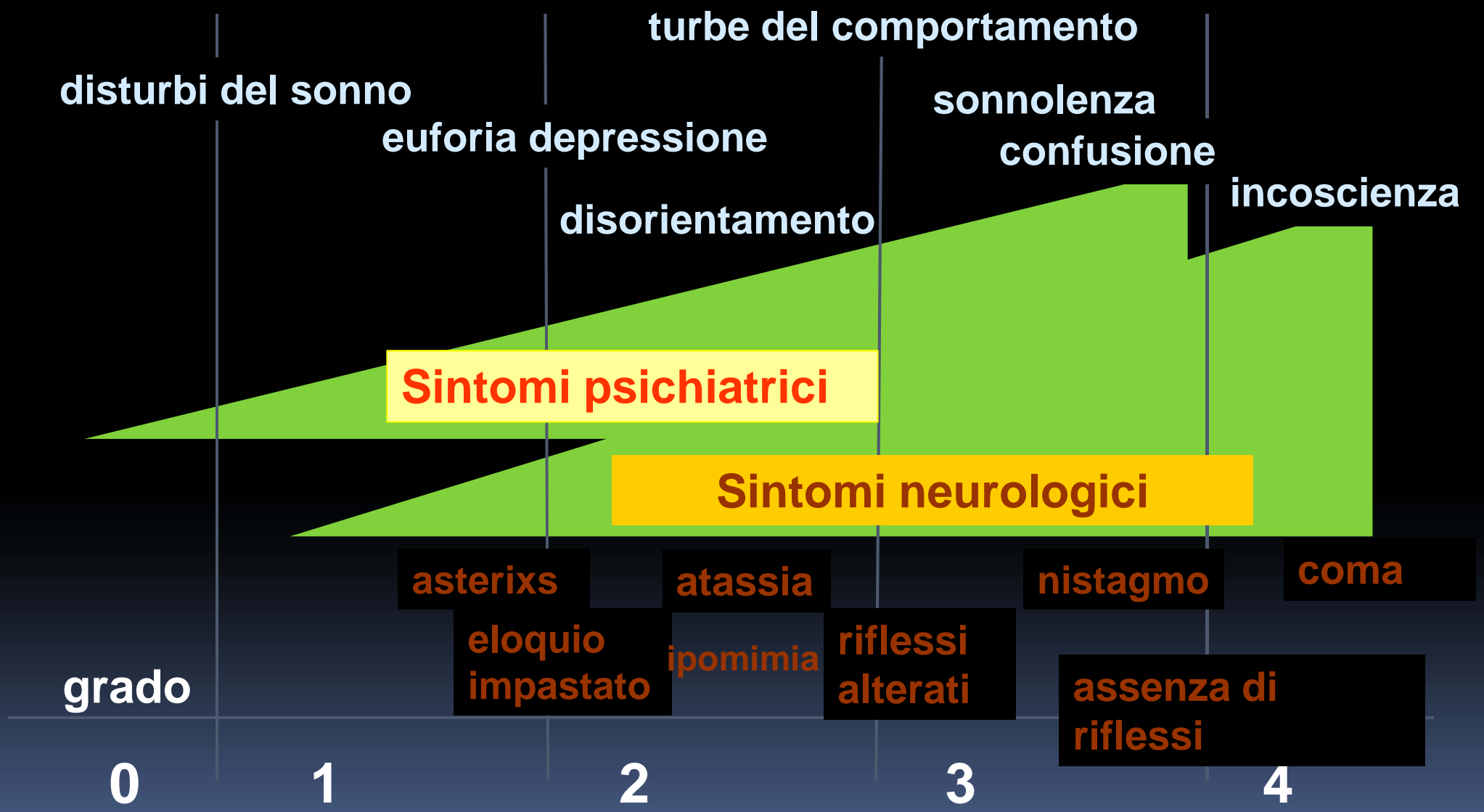
---

**Incremento NH<sub>4</sub> alla base delle alterazioni cerebrali in EE**

# EE: Patogenesi



# EE: stadi clinici – segni e sintomi



# EE: prevalenza in pazienti cirrotici

Non esistono studi specifici sulla prevalenza di EE.

## EE. CONCLAMATA

- Grado insufficienza epatica e/o shunt PS
  - Child A 8%; B 25%; C 39% (Merli 1994)

## EE. MINIMA (grado 0)

- Criteri e tecniche diagnostiche
    - 20-80 % dei pazienti (Hartmann 2000)
    - Correla con la severità della malattia epatica (Li 2003)
-



# EE: diagnosi

- Raccolta anamnesi dai familiari
    - Modalità d'esordio dei sintomi psichiatrici
    - Sintomi d'accompagnamento
    - Episodi analoghi in precedenza
  - Fattori scatenanti:
    - Altre patologie – insuff. renale, diarrea, vomito, Alimentazione – proteine
    - Stipsi
    - ETOH
    - Farmaci – sedativi, benzodiazepine
    - Infezioni
    - Anemia – non solo emorragia digestiva
    - Ipossia
-

## EE: incidenza fattori precipitanti

Fattore precipitante	EE occasionale	EE ricorrente
Nessuno evidente %	2	25
Infezioni batteriche %	33	26
Emorragia gastro-intest %	30- 60	3,5
Disturbi elettrolitici %	11	33
Stipsi %	0	7
Terapia diuretica %	24	5

---

(mod.Strauss , da Costa 1998)

# EE: criteri di diagnosi

- Cirrosi e/o shunt PS
  - Quadro neuro – psichico compatibile
  - Esclusione di altre cause di alterazioni neuro-psichiche
-

# EE: tests psicometrici

- **Number connection test (NCT)**
- **Digit symbol test (DST)**
- **Questionario per Quality of Life**
  - Più sensibili nella EE minima
  - Poco pratici
  - Non specifici (NCT inizialmente sviluppato per etilisti)
  - Effetto apprendimento
  - Valori di riferimento personalizzati

# EE: diagnosi differenziale

- **Encefalopatie metaboliche**
    - Ipoglicemia, iposodiemia, chetoacidosi, uremia, ipercapnia
  - **Encefalopatie tossiche**
    - ETOH, salicilati, farmaci, metalli pesanti
  - **Lesioni endocraniche**
    - Emorragia, ischemia, ascessi, neoplasie, infezioni,
    - epilessia
  - **Sindromi neuropsichiatriche**
-

# EE diagnosi: il laboratorio

- Emocromo (infezioni, emorragia, ...)
- Glicemia
- Azotemia e creatinina (IR vs emorragia)
- Elettroliti
- PT INR
- Esame urine
- Emogasanalisi
- Esame liquido ascitico – se presente
  - **Ammoniemia**

Indagini strumentali (TC, RM, RMS, PET; EEG)

Utili nella diagnosi differenziale e negli studi clinici

---

# EE.Diagnosi : Ammoniemia

- Non sensibile e non specifica
  - Soglia e tolleranza differenti nei diversi soggetti
  - Variazioni molto ampie in tempo breve
  - Elevata in svariate situazioni cliniche (emorragia gastroent., nefropatie, infezioni urinarie, esercizio muscolare intenso, fumo, farmaci, alcol, salicilati)
  - Utile nel coma – se normale molto dubbia EE

---

- Non predittiva

(Ong JP, 2003)

# EE: Basi del trattamento

- “terapie” di supporto appropriate ad ogni grado
  - Informazione paziente e parenti
  - Cambiamenti del quadro sintomatico anche molto rapidi
  - Prevenzione di traumi accidentali
  - Idoneità alle attività (guida, lavoro, sport)
  - Identificazione e correzione dei fattori precipitanti
  - Profilassi primaria e secondaria
  - Riduzione del carico azotato dall'intestino
  - Valutazione dell'utilità di terapie croniche



# EE: Profilassi.

- Identificabili i soggetti a rischio (**cirrotici avanzati, shunt PS ed EE minima**)
  - **Primaria** in soggetti senza precedenti episodi di EE
    - Esperienza solo clinica
    - Prevenzione fattori scatenanti ad es farmaci
    - Dieta – contenuto proteico -1,2 gr die/ kg
    - Farmaci (?) – shunt PS e EE minima
  - **Secondaria** – prevenzione della recidiva
    - Regolazione dell'alvo – 2 evacuazioni die
    - Disaccaridi non assorbibili: lattulosio e lattitolo
    - Restrizione apporto proteico
    - Aminoacidi ramificati
    - Evitare benzodiazepine
-

# EE conclamata: trattamento

- Largamente empirico
- Ricerca e correzione dei fattori favorenti
- Riduzione del carico d'ammonio dall'intestino
  - Dieta aproteica – ipoproteica
  - Catarsi intestinale – standard terapeutico
  - Antibiotici non assorbibili – neomicina (6 gr/die), rifaximina (1,2 gr/die), paramomicina (4 gr/die)
  - Disaccaridi non assorbibili – lattulosio, lattitolo
  - L-ornitina-L-aspartato (LOLA) aumenta metabolismo  $\text{NH}_4$  – non disponibile in Italia
  - Farmaci attivi sul SNC: flumazenil (Anexate®)
  - Amino acidi a catena ramificata: ev efficaci nella fase acuta, os dati contrastanti

**Non effetto additivo**

---

(Riordan SM 1997; Mas A, 2003; Naylor CD, 1989; Als-Nielsen B, 2007)



# EE: note conclusive

- Terapie a lungo termine e/o cicliche (?)
  - EE minima: lattulosio migliora funzioni cognitive e LQ (Prasad S, Hepatol 2007)
  - Supporto sanitario adeguato
  - Idoneità alla guida: dati inconclusivi per EE minima – solo percorsi brevi e di giorno
-

# EE: criteri West Haven per valutare lo stato mentale

## ■ Grado 0

- Nessuna anomalia

## ■ Grado 1

- Riduzione dell'attenzione
- Euforia o ansia
- Lieve riduzione di consapevolezza
- Difficoltà al calcolo

## ■ Grado 2

- Letargia o apatia
- Minimo disorientamento spazio temporale
- Evidente cambio di personalità

## • Grado 3

Letargia o apatia

Confusione

Importante disorientamento

Risposta agli stimoli conservata

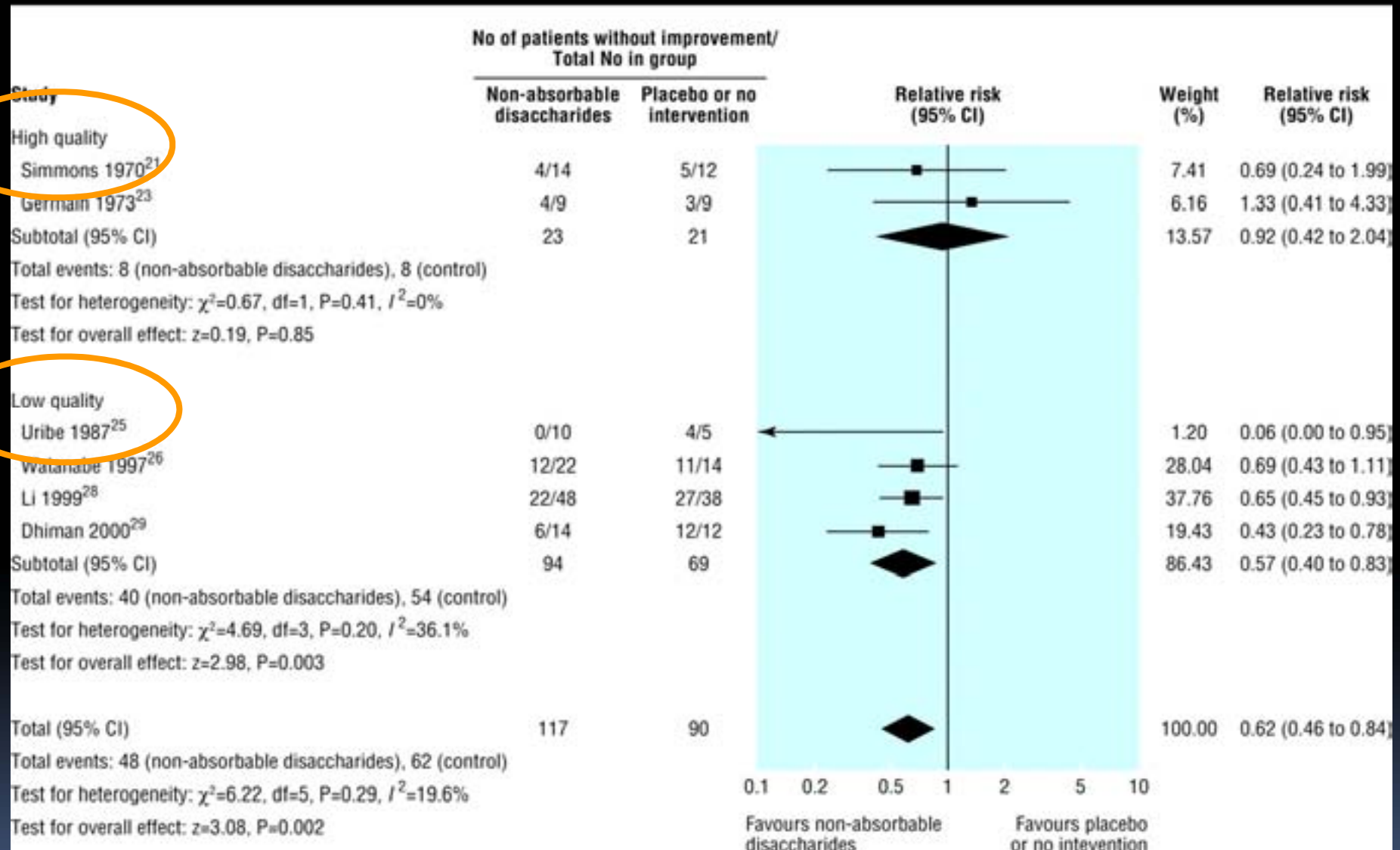
## • Grado 4

Coma

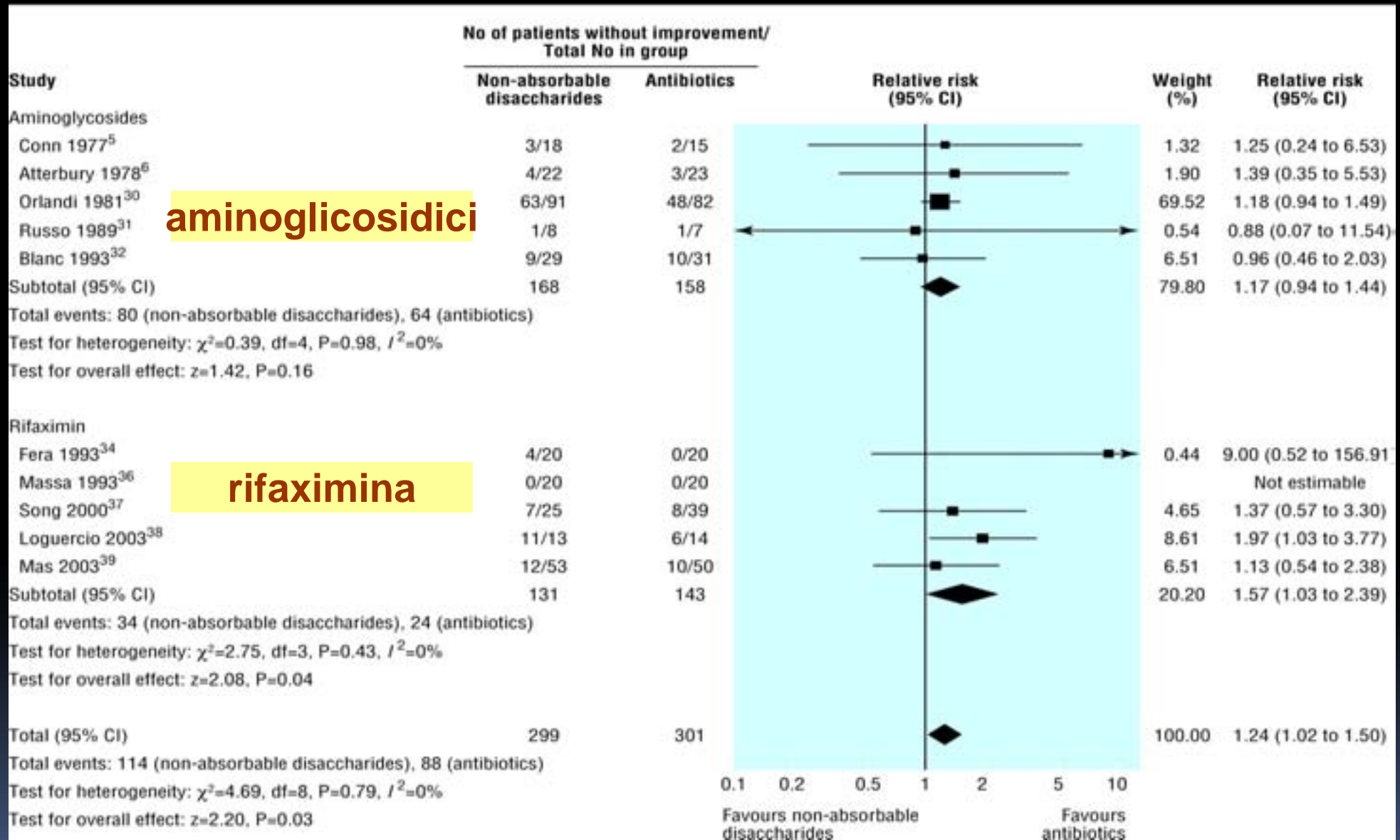
### Rilievo alterazioni neuro-muscolari:

Tremore, incoordinazione muscolare, astrexis, riflessi ...

# EE: metanalisi di 22 trials - disaccharidi non assorbibili versus placebo o non terapia



# EE: metanalisi di 12 trials – disaccharidi non assorbibili versus antibiotici



# Caso 2: GR donna 72 aa - casalinga

- Prima visita ambulatorio EPA inviata dal nuovo MMG perché HCV+ in diabete non id – esami sempre ALT 1,5x
- Episodio febbrile simil influenzale recidivante da 1 m con dolore addominale, stipsi, edemi arti inferiori, rallentamento psichico.
- Esami: Hb 10,8; GB 5,6; N 85%; PLT 70; alb 2,8; INR 1,4; bil 2,8. US: fegato dis. Versamento libero
- EO: asterixis; difficoltà di coordinamento al movimento fine; edemi; addome disteso meteorico, Blumberg +/-

- **Diagnosi? Terapia?**



# Caso clinico 1: LR – maschio

## 62 aa, pensionato

- Diagnosi di cirrosi HCV+ nota da 6 anni, NR alla terapia antivirale, Child A5 (ultimo controllo ambulatoriale 4m prima)
  - Anticipa la visita – da 2 gg sonnolenza e feci “più scure”. 20 gg prima lombalgia trattata con diclofenac 75 mg x2 x4 gg.
  - EO: fine tremore
  - Esami: Hb 10,5 (prec 12,0) azo 52 (prec 37) creat 0,9
  - Diagnosi ? Terapia ?
-

## Caso 2: GR donna 72 aa - casalinga

- Prima visita ambulatorio EPA inviata dal nuovo MMG perché HCV+ in diabete non id – esami sempre ALT 1,5x
  - Episodio febbrile simil influenzale recidivante da 1 m con dolore addominale, stipsi, edemi arti inferiori, rallentamento psichico.
  - **Esami:** Hb 10,8; GB 5,6; N 85%; PLT 70; alb 2,8; INR 1,4; bil 2,8. US: fegato dis. Versamento libero
  - **EO:** asterixis; difficoltà di coordinamento al movimento fine; edemi; addome disteso meteorico, Blumberg +/-
  - **Diagnosi ? Terapia ?**
-

## Caso clinico 1: LR – maschio 62 aa, pensionato

- Diagnosi di cirrosi HCV+ nota da 6 anni, NR alla terapia antivirale, Child A5 (ultimo controllo ambulatoriale 4m prima)
  - Anticipa la visita – da 2 gg sonnolenza e feci “più scure”. 20 gg prima lombalgia trattata con diclofenac 75 mg x2 x4 gg.
  - EO: fine tremore
  - Esami: Hb 10,5 (prec 12,0) azo 52 (prec 37) creat 0,9
  - **Diagnosi ? Terapia ?**
-