



Aprob

Director al IMSP SR Călărași

Credely

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
SPITALUL RAIONAL CĂLĂRAȘI

Encefalopatia hepatică la adult

Protocol clinic la locul de lucru

Călărași 2022

1. Confirmarea diagnosticului

Anamneza în EH

Repere în evaluarea antecedentelor personale

- cunoașterea existenței patologiei ficatului, acute sau cronice;
- anamnezicul de EH suportată în trecut;
- prezența factorilor precipitanți (vezi C.2.2.)

Examenul clinic

Sindroamele principale în EH:

În EH tabloul clinic reprezintă asocierea de semne a 3 sindroame principale:

- 1) sindromul de tulburări neuropsihice (EH propriu) (vezi caseta 10);
- 2) sindromul insuficienței hepatocelulare, acute sau cronice (vezi caseta 11);
- 3) sindromul de hipertensiune portală (vezi caseta 12).

Tulburări neuropsihice în EH

- **Tulburări de conștiență:** inversarea ritmului de somn, somnolență, semistupor, stupor, comă.
- **Tulburări de intelect:** de la tulburări minime pînă 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 în spațiu, tulburări de atenție și de 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 extensiune), fenomene oculocefalice, dispariția răspunsurilor motorii la excitanții 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 (tabelul 1,2)

Sindromul insuficienței hepatocelulare

- **Mirosul hepatic**
- **Stigmele hepatice:**
- **Ginecomastia**
- **Sindromul hemoragic:** epistaxis, gingivoragii, erupții peteșiale, echimoze, hematoame subcutanate, hemoragii gastrointestinale, hemoroidale.
- **Ictericitatea sclerelor, a mucoaselor, a pielii.**
- **Sindromul edematos-ascitic.**

Sindromul de hipertensiune portală

Investigații paraclinice

Valoarea diagnostică a testărilor paraclinice pentru EH.

Nu există teste de laborator specifice numai EH. Testele recomandate se împart în două categorii:

1. **Teste relativ specifice:** (se pot modifica și în alte patologii) (caseta 14)
2. **Teste nespecifice** (exprimă modificări asociate EH și pot fi sugestive pentru afectarea funcției hepatice de sinteză și/sau de dezintoxicare) (caseta 16)

Teste paraclinice relativ specifice pentru diagnosticul EH.

- *Hiperamoniemia* în sângele venos, poate fi utilă când nu a fost confirmată patologia hepatică și în lipsa altor cauze de dereglare a conștiinței. Valorile normale ale amoniemiei la un pacient cu EHM pune la îndoială diagnosticul de EH. Hiperamoniemia separat nu are potențial de diagnostic, de stadializare și nu posedă valoare de prognostic la pacienții cu EH și BCDF.
- *Teste psihometrice* apreciază tulburările neuropsihice minimale, la stadiile nemanifeste ale EH, dar se modifică și în encefalopatii de altă genă. (caseta 15).
- *Traseul EEG* se corelează bine cu severitatea EH. În funcție de stadiul EH se depistează încetinirea activității ritmului alfa de diferită intensitate și apariția activității gama și omega. Sensibilitatea EEG pentru aprecierea EHL este joasă – circa 30%. Modificările EEG survin precoce în dezvoltarea EH, chiar înainte de instalarea tabloului clinic bine conturat. Prezența lor sugerează diagnosticul EH, dar nu sunt specifice, întrucât pot fi regăsite în uremie, hipercapnie, în deficitul de vitamină B₁₂ și în hipoglicemie.
- *Potențiale evocate encefalice.* Cea mai sensibilă pentru depistarea EH nemanifeste este metoda potențialelor vizuale provocate P-300 (sensibilitatea circa 80%) [1,10,35].
- *Aprecierea nivelului crescut al ribonucleazelor serice* și al raportului dintre formele acide/alcaline ale acestor enzime.
- *Indicele Fisher* (raportul dintre suma aminoacizilor cu lanț lateral ramificat și suma aminoacizilor aromatici, norma 3-4,5) scade în EH până la 1,0 sau mai puțin.
- *Metodele imagistice cerebrale* se utilizează cu scop de diagnostic diferențial cu patologia cerebrală vasculară sau cu formațiuni de volum etc. (mai ales la pacienții în precoma și coma):
 - *Computer tomografia cerebrală* în EH evidențiază întotdeauna un edem cerebral generalizat sau localizat, un grad de atrofie cerebrală, chiar în condițiile unei ciroze bine compensate.
 - *Rezonanța magnetică nucleară* este superioară computer tomografiei cerebrale pentru evidențierea edemului cerebral și pentru evaluarea conținutului în apă a substanței cerebrale.
 - *Spectroscopia cu rezonanță magnetică.* Metodă foarte sensibilă în depistarea EH nemanifeste și utilă pentru aprecierea gradului de EH.

Teste psihometrice utilizate în diagnosticul EH nemanifeste/ minimale.

- Testul de unire a cifrelor (testul Reitan) – test de conectare mecanică a primelor 25 de numere care trebuie efectuat în maxim 40 de secunde. Orice depășire caracterizează encefalopatie (Anexa 3)
- Testul de conturare a figurilor punctate.
- Testul de construire din bețe de chibrit a figurilor simple geometrice.

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

Lista de intervenții și de proceduri diagnostice la nivel consultativ specializat

Teste și proceduri diagnostice pentru confirmarea CH și a gradului de insuficiență hepatică (conform protocolului clinic național *Ciroza hepatică compensată la adult*)

Plus

Obligatoriu:

- Evaluarea encefalopatiei clinic.
- Potasiul, Sodiul.
- Ureea, Creatinina
- Amoniac seric
- PCR
- TSH

Recomandabil:

- Testări psihometrice (testul de unire a cifrelor, testul de scris).
- Valoarea punctajului după scara de apreciere a stării de conștiență Glasgow.
- Consultația neurologului (pentru diagnosticul diferențial).

2. Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al encefalopatiei hepatice

Semnele clinice	Encefalopatia hepatică	Sindromul Wernicke	Delirul alcoolic	Hematomul subdural
Semn tipic	Asterixis	Nistagmus	Halucinații	Dureri la percuția
Anamneză	Factori precipitanți	Alcoolism + alimentație insuficientă	Abstenență îndelungată	Traumatism (poate fi amnezie)
Dezorientare în spațiu și în timp	Apare la sfârșitul stadiului II	Deseori apare la debut	Pronunțată	Variat
Comportament	Liniștit, în stadiul III – agresiv	Liniștit-apatic	Agitație pronunțată	Variat
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	
Vorbire	Încetinită	Fără modificări	Rapidă	
Semne oculare	-	Nistagmus, pareză oculară	-	Nistagmus, pareză oculară
Convulsii	-	-	++++	+

Diagnosticul pozitiv de EH

Diagnosticul pozitiv de EH.

Diagnosticul pozitiv de EH se bazează pe asocierea unui context sugestiv de factori declanșatori, existența unui tablou clinic de encefalopatie (tulburări psihice și tulburări neurologice), la care examenul clinic obiectiv și investigațiile minimale permit stabilirea diagnosticului de ciroză sau atestă existența șunturilor porto-sistemice. Până în prezent nu există semne clinice și de laborator specifice pentru EH. Diagnosticul final trebuie acceptat numai în urma unui diagnostic diferențial minuțios, care va elimina alte cauze de encefalopatie - metabolice, endocrine, neurologice.

Fiecare episod de EH trebuie să fie descris incluzând 4 factori obligatorii (vezi tabelul 3).

3. Criteriile de spitalizare

Criterii de spitalizare

EH, stadiile II-IV

EH, stadiile II-IV

EH apărută după hemoragie gastrointestinală

EH apărută după intervenții chirurgicale

EH apărută pe fundalul infecțiilor

4. Tratamentul EH

Principii generale de tratament al EH.

În cele mai multe cazuri EH este un proces potențial reversibil, după o dietă specială și tratament adecvat, semnele EH pot să dispară. Complexul de măsuri curative în EH include:

- identificarea și înlăturarea factorilor declanșatori;

- măsuri generale (dieta corespunzătoare);
- tratament medicamentos.

Măsurile generale de tratament în EH

Măsuri generale în tratamentul EH.

În stadiile avansate de EH (EH gr. III-IV) se recomandă repaosul la pat, la respectarea căruia scade producția amoniacului în mușchi. La ameliorarea stării clinice, regimul la pat nu este recomandat, deoarece are loc atrofia musculară și crește catabolismul proteic al mușchilor. În scopul reducerii amoniemiei, în special în EH cauzată de hemoragie digestivă, este indicată evacuarea conținutului colonului și asigurarea tranzitului intestinal.

Evacuarea conținutului intestinal în tratamentul EH.

Evacuarea conținutului intestinal contribuie la reducerea amoniogenezei. Există două modalități de evacuare a conținutului colonic:

- *Clisme evacuatorii* (obligator în EH după hemoragii gastrointestinale)
- *Laxative*. Dizaharidele neabsorbabile (lactuloză/lactitol) sunt preferabile, deoarece nu provoacă pierderi mari de electroliți.

Combaterea constipației și asigurarea unui tranzit intestinal normal este o măsură cu efect profilactic pentru EH.

Recomandări de nutriție (conform ghidurilor EASL, AASLD - 2014, ISHEN – 2013, ESPEN 2020)

- Toți pacienții cu EH trebuie să fie evaluați din punct de vedere al statutului nutrițional prin colectarea anamnezicului alimentar detaliat, al datelor antropometrice și forței musculare.
- Aportul energetic în 24 ore trebuie să fie 35-40 kcal/kg masă corporală ideală.
- Aportul de proteine nu trebuie restricționat la pacienții cirofici cu EH, deoarece acesta crește catabolismul proteic.
- Alimentația hipoproteică trebuie evitată, cu excepția perioadei foarte scurte la pacienții cu hemoragii gastrointestinale până la stabilizare.
- Aportul proteinelor trebuie să fie 1,5 g/kg/zi.
- La pacienții cirofici care prezintă intoleranță la proteine, trebuie administrate proteinele de origine vegetală sau AALR (0,25 g/kg/corp) pentru facilitarea aportului adecvat de proteine.
- Sunt preferabile proteinele vegetale și din lactate.
- Mesele mici sau suplimentele nutriționale lichide se distribuie pe parcursul zilei și seara înainte de somn se recomandă a fi luată o gustare.
- Suplimentarea cu AALR perorali permite aportul recomandat de azot la pacienții cu intoleranță la proteinele dietetice.
- Dieta cu conținut zilnic de fibre 25-45 g trebuie încurajată.
- La pacienții cu EH minima, suplimentele nutriționale orale trebuie utilizate atunci, îndeplinind obiectivele de alimentare nu pot fi ajustate numai prin nutriția orală.
- La pacienții cu EH severă hiperacută și amoniac seric arterial crescut, care prezintă risc de edem cerebral, suportul proteic nutrițional poate fi amânat timp de 24-48 ore până la o hiperamoniemie controlată. La inițierea administrării de proteine, amoniacul seric arterial trebuie monitorizat în scopul asigurării unei creșteri patologice aparente.
- Suplimentele orale pe termen lung, cu AALR (0,25 g/kg) sunt indicate la pacienții cu ciroză hepatică (inițiată la EH grad minim) pentru ameliorarea supraviețuirii și calității vieții.

- La pacienții cu CH, micronutrienții necesită administrați pentru tratamentul deficiențelor confirmate sau suspectate clinic.
- La pacienții cu ascită, este recomandat un aport dietetic moderat de Sodiu (60 mmol/zi), o monitorizare atentă necesită aportul scăzut de Na.

Tratament medicamentos în EH

Tratamentul medicamentos în EH manifestă și EH nemanifestă

Tratamentul EH manifeste este acceptat ca necesar, iar necesitatea tratamentului EH nemanifestate este încă discutabilă.

Tratamentul episodului de EH manifestată. O parte componentă a managementului EH este și tratamentul medicamentos specific. În EH se utilizează întreg complexul de măsuri, orientate spre menținerea funcțiilor vitale. După episodul de EH manifestă este recomandată profilaxia secundară [1].

Transplantul de ficat este unica soluție pentru bolnavii cu EH rezistentă la tratament și pentru insuficiența hepatică fulminantă.

Tratamentul EH minimale și EH nemanifestate. Tratamentul EH minimale și nemanifestate, de rutină nu este recomandat, cu excepția unor cazuri speciale. Excepții pot servi unele cazuri de EH nemanifestată (grad I după West Haven criteria) când poate fi aplicat tratamentul aprobat pentru EH manifestă [1].

Recomandări generale pentru tratamentul encefalopatiei hepatice manifestate (EHM) episodice tip C [1]:

1. Episodul EHM (spontan sau precipitat) trebuie tratat în mod activ. (Grad de dovezi: II-2, A, 1)
2. Este recomandată profilaxia secundară după episodul de EHM. (Grad de dovezi I, A,1)
3. Profilaxia primară medicamentoasă de prevenire a episodului de EHM nu este recomandată, cu excepția pacienților cu ciroză cu risc înalt cunoscut de dezvoltare a EH. (Grad de dovezi II-3, C, 2)
4. EHM recurentă rebelă la tratament, asociată cu insuficiența hepatică reprezintă indicație pentru transplantul de ficat. (Grad de dovezi I)

Abordări specifice de tratament al EHM [1]:

Patru piloni de abordare pentru managementul EH (Grad de dovezi II-2, A, 1):

- Inițierea îngrijirii la pacienții cu starea de conștiență alterată. (Grad de dovezi II-2,A,1)
- Trebuie depistate și tratate alte cauze alternative de afectare a statutului mental. (Grad de dovezi II-2, A, 1)
- Identificarea factorilor precipitanți și corecția lor. (Grad de dovezi II-2, A, 1)
- Inițierea tratamentului empiric al EH. (Grad de dovezi II-2, A, 1)

Lista de intervenții și de servicii în tratamentul EH la etapa ambulator

Metode terapeutice	Indicații	Posologie
<i>Tratament de bază</i>		
Identificarea și înlăturarea factorilor declanșatori ai EH	Toate cazurile de EH	

Recomandări de nutriție (vezi caseta 25, 26)	Toate cazurile de EH	
Dizaharide neabsorbabile: Lactulozum	EH nemanifestă	De rutină nu este recomandat. În cazuri speciale 30-60 ml/zi.
	EH manifestă (gr. II-IV)	30-60-90 ml/zi (scopul – 2 scaune semisolide/zi)
Antibiotice neabsorbabile sau puțin absorbabile	EH manifestă (gr. II-IV)	
Rifaximinum*		400 mg – de 3 ori/zi, 7 zile
Neomicinum** sau		1,0 de 3 ori/zi – 5 zile
Metronidazolum**		250 mg – de 2 ori/zi, 7 zile **În prezent nu sunt recomandate din cauza toxicității sistemice
Tratament recomandabil / adițional		
Aminoacizi cu lanț ramificat	Adițional tratamentul de bază la pacienții nonresponsivi	
Argininum aspartatum per os		1-2 g/zi (1-2 fiole buvabile)
Metabolizarea amoniacului:	EH manifestă, adițional tratamentul de bază la pacienții nonresponsivi	
L-ornitină-L-aspartatum sau		18 g/zi – per os, 2 săptămîni. În caz de recurență 18 g/zi – timp de 6 luni
Ademetioninum		400-1600 mg/zi, 2 săptămîni
Enterosorbanți	În EH de orice grad	Doze standard, doar la necesitate.
Vitamine gr. B (în caz de CH alcoolică, sau deficit confirmat de vitamine) 1. Tiaminum 2. Piridoxinum 3. Ciancobalaminum	Carențe de vitamine, EH la pacienții cu consum abuziv de alcool	Doze 1. 2,58-6,45 mg/zi, 2-4 săptămîn, 2-3 ori/an 2. 10-20 mg/zi, 2-4 săptămîni, 2-3 ori/ an 3. 100 mcg/zi, s.c. 7 zile, apoi peste 2 zile 7 doze, apoi cîte o doză la fiecare 3-4 zile, timp de 2-3 săptămîni

Notă: * preparatul nu este înregistrat în RM, dar recomandat de ghidurile internațional bazate pe dovezi