

816.831  
C 64

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
NICOLAE TESTEMIȚANU

Ludmila CONDRĂȚCHI Inna VENGHER

# ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

(cadru nozologic, epidemiologie, clasificare, diagnostic)

Elaborare metodică pentru studenți

CHIȘINĂU  
2016

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
NICOLAE TESTEMIȚANU

Ludmila CONDRĂȚCHI Inna VENGHER

# ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

(cadru nozologic, epidemiologie, clasificare, diagnostic)

Elaborare metodică pentru studenți

739142

Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

CHIȘINĂU

SL. 2

Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*  
2016

CZU 616.36:616.831-036(076.5)

C 64

Aprobat de Consiliul Metodic Central al USMF *Nicolae Testemițanu*,  
proces-verbal nr. 2 din 01.02.2016

**Autori:**

*Ludmila Condrațchi*, doctor în medicină, conferențiar la Disciplina Medicină Internă - Semiologie, Departamentul Medicină Internă al USMF *Nicolae Testemițanu*

*Inna Vengher*, doctor în medicină, conferențiar cercetător, cercetător științific superior în Laboratorul Gastroenterologie al USMF *Nicolae Testemițanu*

**Recenzenți:**

*Valeriu Istrati*, dr. hab. med., profesor universitar

*Ludmila Tofan-Scutaru*, dr. med., conferențiar universitar

**Redactor:** *Silvia Donici*

**Machetare computerizată:** *Iulia Don*

Elaborarea metodică „Encefalopatia hepatică (cadru nozologic, epidemiologie, clasificare, diagnostic)” conține informații despre etiologia, patogenia, tabloul clinic și diagnosticul encefalopatiei hepatice.

Informația teoretică este suplimentată cu întrebări și teste pentru autocontrol.

Recomandarea metodică este destinată studenților anilor III-VI ai Facultății Medicină Generală pentru însușirea temelor respective la disciplinele medicinei interne, inclusiv gastroenterologie.

**DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚI**

**Condrațchi, Ludmila.**

Encefalopatia hepatică: (cadru nozologic, epidemiologie, clasificare diagnostic): Elaborare metodică pentru studenți/ Ludmila Condrațchi, Inna Vengher; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*. – Chișinău: CEP *Medicina*, 2016. – 55 p.

Bibliogr.: p. 43-49 (92 tit.). – 50 ex.

ISBN 978-9975-82-033-2.

616.36:616.831-036(076.5)

C 64

ISBN 978-9975-82-033-2

© CEP *Medicina*, 2016

© Ludmila Condrațchi, Inna Vengher, 2016

## Abrevieri

AASLD – *American Association for the Study of Liver Diseases*

BCDF – boli cronice difuze ale ficatului

CF – coeficientul Fisher

CH – ciroză hepatică

CT – computer tomografie

WCH – *West Haven Criteria*

EASL – *European Association for the Study of the Liver*

EEG – electroencefalografie

EH – encefalopatie hepatică

EHM – encefalopatie hepatică manifestă

EHN – encefalopatie hepatică nemanifestă

EHmin – encefalopatie hepatică minimă

GCS – *Glasgow Coma Scale*

LCR – lichid cefalorahidian

RMN – rezonanță magnetică nucleară



## Motivarea temei

Encefalopatia hepatică (EH) este o complicație frecventă și una dintre cele mai grave ale bolilor hepatice avansate. Progresul în tratamentul acestei afecțiuni este dificil din cauza patogenezei complexe, care încă nu a fost pe deplin elucidată. Obstacolele țin și de lipsa standardelor universale pentru definiția, clasificarea, diagnosticul și tratamentul EH, în special din cauza insuficienței de studii clinice și definiții standardizate [1].

Ciroza hepatică (CH) definește stadiul final comun al diverselor leziuni hepatice cronice și progresive și se caracterizează prin fibroză difuză cu necroze celulare, persistența nodulilor de regenerare cu dezorganizarea arhitecturii normale a parenchimului hepatic, distrugerea și redistribuirea circulației sanguine [2-8]. În gastroenterologie CH este cea mai frecventă cauză de deces, după neoplasme. Conform datelor statisticii oficiale, morbiditatea și mortalitatea prin CH este în permanentă creștere.

Encefalopatia hepatică (EH) și hemoragiile digestive sunt cele mai severe complicații ale CH și cauzele principale de deces ale acestor pacienți. Este un sindrom neuropsihic, de origine multiplă, care se poate instala progresiv sau brusc ca urmare a pierderii totale sau parțiale a funcțiilor hepatice principale (sinteză, inactivare, excreție) în absența unei cauze neurologice directe. Această complicație are ca substrat perturbarea difuză a metabolismului cerebral în urma metabolizării insuficiente (insuficiență hepatică) a produșilor toxici azotați de origine intestinală sau a oclirii de către aceștea a ficatului (șunturi portosistemice). Neurotoxinele endogene și aminoacizii aromatici traversează în cantități sporite bariera hematoencefalică, ceea ce contribuie la dereglarea funcțională a astrocitelor, cu apariția tabloului clinic de EH. Principala substanță endogenă cu acțiune neurotoxică este amoniacul. În CH, hiperamoniemia apare ca rezultat al sintezei insuficiente de uree și glutamină în ficat și al șuntului portosistemic. Printre neurotoxinele endogene se numără și mercaptanii, acizii grași cu lanț scurt și fenolii.

Prezența circulației colaterale în CH contribuie la dezechilibrul de aminoacizi: creșterea nivelului de aminoacizi aromatici (triptofan, tirozină, fenilalanină) și scăderea nivelului celor cu lanț lateral ramificat (leucină, izoleucină, valină), cu sinteza excesivă a neurotransmițătorilor falși. Coeficientul Fisher (raportul dintre aminoacizii cu lanț lateral ramificat și aminoacizii aromatici, norma 3-4,5) se reduce în EH până la 1,0 sau mai puțin. Norma regională a CF pentru Republica Moldova este de  $2,82 \pm 0,35$  [90].

Managementul clinic în EH tinde să utilizeze standardele locale și viziunile personale. Această situație este nefavorabilă pentru pacienți și contrastează cu severitatea criteriilor și nivelul înalt de standardizare utilizat în alte complicații ale cirozei. Lipsa unanimității privind nomenclatura și standardele generale pentru definirea, clasificarea, diagnosticul și tratamentul EH îngreuiază comparațiile între grupele populaționale de studii și împiedică progresul în cercetările clinice ale acestei afecțiuni.

S-au făcut încercări de standardizare a nomenclurii (2002) și au fost înaintate sugestii pentru designul trialurilor (2011) în EH. Din cauza insuficienței de recomandări privind managementul clinic în EH, EASL și AASLD au convenit asupra întocmirii unui ghid practic (2014) [1]. Acest ghid nu a avut ca scop elaborarea teoriilor patogenetice și nici managementul EH, rezultate din insuficiența hepatică acută, ci prezentarea terminologiei și recomandărilor standardizate, focusând atenția pe pacienții cu boli hepatice cronice.

Boala hepatică avansată și șuntul portosistemic (ȘPS), care nu sunt afecțiuni izolate ale ficatului, se răsfrâng asupra întregului corp și, respectiv, asupra funcției cerebrale. Dereglările funcției creierului, care pot produce efecte comportamentale, cognitive și motorii, au fost definite ca encefalopatie portosistemică (EPS) [3] și au fost incluse mai târziu în noțiunea de EH [4].

Lipsa succesului terapeutic în EH este asociat cu o supraviețuire joasă și cu riscuri crescute de recurență [5,6]. Chiar și în forma cea mai blândă a EH scade calitatea vieții și crește riscul de agravare a bolii [7-9].

## **Cunoștințele de bază necesare însușirii temei**

1. Anatomia și fiziologia ficatului.
2. Funcțiile ficatului.
3. Circulația sanguină prin sistemul portal.
4. Clasificarea bolilor ficatului.
5. Factorii etiologici cei mai răspândiți ai bolilor ficatului.
6. Ciroza hepatică ca stadiu evolutiv al bolilor cronice difuze ale ficatului.
7. Patogeneza cirozei hepatice.
8. Tabloul clinic al cirozei hepatice.
9. Complicațiile cirozei hepatice.
10. Diagnosticul cirozei hepatice.
11. Tratamentul cirozei hepatice.

## Definiție

Definiția academică și de lucru a EH este menționată în Protocolul Clinic Național „Encefalopatia hepatică la adult” (2010).

**Encefalopatia hepatică (EH)** întrunește un spectru de tulburări neuropsihice, potențial reversibile, care se dezvoltă în insuficiența hepatică și/sau șuntul portosistemic și care are ca substrat perturbarea difuză a metabolismului cerebral ca urmare a metabolizării insuficiente a produșilor toxici azotați de origine intestinală (insuficiența hepatică) sau a ocolirii de către aceștia a ficatului (șunturi portosistemice) precum și a acțiunii altor substanțe cu efect neurotoxic [2].

În versiunea nouă (2014) a Ghidului practic [1] elaborat în comun de EASL (*European Association for the Study of the Liver*) și AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) se propune următoarea definiție a EH: **encefalopatia hepatică este o disfuncție cerebrală, cauzată de insuficiența hepatică și/sau de șuntul portosistemic; se manifestă printr-un spectru larg de tulburări neuropsihice: de la manifestări subclinice până la comă.**

Această definiție, în acord cu versiunea precedentă [10,11], are la bază conceptul că encefalopatia este „o tulburare difuză a funcției cerebrale” [5], iar adjectivul „hepatică” indică conexiunile cauzale cu insuficiența hepatică și/sau șuntul vascular perihepatic [6].

EH survine în cadrul bolilor severe de ficat, ca o consecință a acestora, în lipsa unor cauze neurologice directe, de origine multifactorială.

Fiind un sindrom neuropsihic complex, EH se poate instala progresiv sau brusc și cuprinde tot spectrul de tulburări neuropsihice, apărute ca urmare a pierderii totale sau parțiale a celor trei funcții hepatice principale (sinteză, inactivare (detoxifiere), excreție), și perturbării difuze a metabolismului cerebral de către produșii toxici azotați de origine intestinală, care sunt metabolizați insuficient în ficat sau care îl ocolesc. EH se caracterizează prin modificări ale stării de conștiință, comportamentului, personalității, prin semne neurologice fluctuante, asterixis („flapping tremor”) și modificări electroencefalografice distincte [1, 2, 22, 35].

## Particularități epidemiologice și clinico-evolutive ale EH

La 70 % dintre pacienții cu CH este prezentă EH, cu grad divers de manifestare, circa 30 % decedând prin EH severă [2,10]. EH dezvoltă și circa 30-53 % dintre pacienții cu șunturi portocavale și 24-39 % cu șunt splenorenal distal [2].

Incidența și prevalența EH depind de severitatea insuficienței hepatice și a șuntului portosistemic (ȘPS) [12-15]. La pacienții cu ciroză, EH manifestată simptomatic (EHM) definește faza decompensării bolii hepatice [7]. Prevalența EH manifeste la acești pacienți este de 10-14 % [16-18], dintre care 16-21 % cu ciroză decompensată [7, 19] și 10-50 % cu TIPS [20-21]. Datele cumulative indică că EH manifestă se va instala în 30-40 % din cazurile de ciroză hepatică la diferite etape evolutive [22]. EHM este raportată și la persoanele fără ciroză, dar cu un ȘPS exprimat [8, 9].

EH minimă (EHmin) sau nemanifestă (EHN) se întâlnește la 20-80 % dintre pacienții cu ciroză [23-27, 81].

În țările industrializate din Europa și America de Nord, CH este a șasea cauză principală de deces [1,7], cea mai frecventă cauză de deces nonneoplazic din sfera digestivă, iar pentru grupa de vârstă 45-65 de ani a treia cauză de deces, după bolile cardiovasculare și cancer [1,7,10].

Riscul primului episod de EH manifestă (EHM) este de 5-25 % timp de 5 ani după diagnosticarea cirozei și depinde de prezența factorilor de risc, cum ar fi alte complicații ale cirozei (EH minimă sau nemanifestă, infecțiile, hemoragiile variceale, ascita) și, probabil, a diabetului zaharat și hepatitei C [28-32]. Persoanele cu EHM precedentă au un risc cumulativ de 40 % pentru recurența EHM pe parcursul primului an [33]. Pentru cei care au suportat o EHM recurentă, riscul cumulativ pentru următoarea recurență timp de 6 luni este de 40 %, indiferent de tratamentul cu Lactuloză. Chiar și persoanele cu ciroză și disfuncție cognitivă ușoară sau cu încetinire moderată a traseului EEG, dezvoltă un episod de EHM după 3 ani de supraviețuire [34, 35].

După TIPS, media cumulativă a incidenței anuale a EHM este de 10-50 % [36, 37], în funcție de criteriile de selectare a pacienților [38]. Date comparabile au fost obținute după chirurgia ȘPS [39].

În țările în curs de dezvoltare, creșterea morbidității prin CH se explică prin incidența sporită a hepatitelor virale C și consumul abuziv de alcool. Infecțiile mixte și consumul exagerat de alcool sunt factori agravanți majori în evoluția CH [1, 7, 10].

În Republica Moldova, conform datelor statisticii oficiale (Centrul Științifico-Practic de Sănătate Publică și Management Sanitar), morbiditatea și mortalitatea prin CH este în creștere. Mortalitatea prin CH ocupă locul 3 printre cauzele de deces, după afecțiunile cardiovasculare și neoplasme, fiind în creștere de la 79,4 cazuri la 100000 populație în 1999 la 97,2 cazuri în 2006.

Peste 60 % din CH [44] sunt provocate de hepatitele virale cronice B, C și D (25 % cazuri) și afectarea alcoolică a ficatului (15-25 % cazuri) [48, 2, 50, 51, 43, 52].

În prezent pe glob există peste 300 milioane de oameni infectați cu virusul hepatitei B și peste 170 de milioane cu virusul hepatitei C [50]. Prevalența infecției cronice cu virusul hepatitei C variază de la 0,5-1% în Europa de Nord și Belgia până la 4-14% în Africa, Orientul Apropiat, Europa de Est și Asia [26].

Întrucât cronicizarea și evoluția spre ciroză este mai evidentă pentru virusul hepatitei C, numeric predomină pacienții cirofici cu această etiologie: 20-30 % dintre pacienți cu hepatită virală C comparativ cu 10 % dintre cei cu hepatita virală B [1,7,10,11]. Responsabili de supraviețuirea pacientului cu CH sunt durata perioadei de stare și de decompensare a bolii.

În SUA, spitalizările anuale din cauza EH se estimează la aproximativ 110 000 (2005-2009) [40]. Aceleași cifre sunt valabile și pentru Uniunea Europeană. Ca urmare a faptului că răspândirea BCDF și cirozei este în creștere [41, 42], epidemiologia EH de asemenea va fi în ascensiune.

## Clasificarea encefalopatiei hepatice

EH se clasifică în corespundere cu următorii 4 factori [10,2]:

### 1. *În funcție de boala de bază care a dus la dezvoltarea EH*

*Tip A – EH cauzată de insuficiența hepatică acută* indusă de necroze masive ale parenchimului hepatic:

- hepatita acută virală, alcoolică, medicamentoasă
- afectarea acută toxică a ficatului
- infecții generalizate cu afectarea ficatului (sepsis)
- necroza acută hepatică la gravide
- ischemia acută a ficatului
- șoc chirurgical
- sindrom Budd-Chiari acut

**Tip B** – EH cauzată de șuntul sau bypassul portosistemic (spontan sau chirurgical în absența insuficienței hepatice).

**Tip C** – EH în insuficiență hepatică cronică asociată cu ciroză hepatică (cu sau fără șunt portosistemic).

Manifestările clinice ale EH tip B și C sunt similare, iar tipul A se deosebește prin posibilitatea asocierii cu creșterea presiunii intracranienne și riscul hernierii cerebrale. Managementul EH tip A a fost descris în ghidurile recente ale ALF [62, 63] și de aceea nu este abordat în această lucrare.

## 2. În funcție de severitatea manifestărilor

În scopuri clinice și de cercetare se recomandă schema de gradare a EH după *Criteriile West Haven (WHC)* (tab. 1). Această clasificare sporește siguranța de evaluare a EH și trebuie folosită.

Tabelul 1

Criteriile West Haven (WHC) și descrierea clinică

WHC inclusiv EH min	ISHEN*	Descriere	Criterii sugestive	Comentarii
Lipsește		Lipsa encefalopatiei la moment și în anamneză	Rezultate normale ale testelor	
Minimă	<b>EH nemanifestă (EHN)</b>	Testele psihometrice sau neuropsihologice de apreciere a vitezei/funcției psihomotorii modificate sau modificări neurofiziologice fără disfuncție mintală evidentă clinic	Rezultate anormale ale testelor psihometrice sau neuropsihologice fără manifestări clinice	Lipsa criteriilor universale de diagnostic. Se folosesc standardele locale
Grad I		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiența conștientizării triviale</li> <li>• Euforie sau anxietate</li> <li>• Scăderea capacității de concentrare a atenției</li> <li>• Alterarea capacității de efectuare a operațiilor matematice simple (adunare, scădere)</li> <li>• Dereglarea ritmului somnului</li> </ul>	Deși orientarea în timp și spațiu este păstrată, pacienții prezintă unele devieri cognitive/comportamentale	Constatări clinice, de obicei nereproducibile

Grad II	<b>EH manifestă</b> (EHM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Letargie sau apatie</li> <li>• Deorientare în timp</li> <li>• Modificări de personalitate evidente</li> <li>• Comportament inadecvat</li> <li>• Dispraxie</li> <li>• Asterixis</li> </ul>	Deorientare în timp (cel puțin trei din următoarele sunt greșite: ziua săptămânii, data, luna, anotimpul, anul) ± alte simptome	Constatări clinice variabile, dar reproductibile într-o oarecare măsură
Grad III		<ul style="list-style-type: none"> <li>• De la somnolență până la semistupor</li> <li>• Răspund la stimuli</li> <li>• Stare de confuzie</li> <li>• Deorientare brutală</li> <li>• Comportament bizar</li> </ul>	Deorientare și în spațiu (cel puțin trei din următoarele sunt greșite: țara, regiunea, orașul, strada) ± alte simptome	Constatări clinice reproductibile într-o oarecare măsură
Grad IV		Comă	Nu răspunde la stimuli dureroși	Stare comatoasă, de obicei reproductibilă

Toate situațiile trebuie să fie în legătură cu insuficiența hepatică și/sau ȘPS

\*ISHEN (*International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*)

### 3. În funcție de durată:

- *EH episodică*;
- *EH recurentă* – episoade de EH apar la un interval de 6 luni sau mai rar;
- *EH persistentă* – modificări comportamentale permanente alternează cu episoade de EHM.

### 4. În funcție de existența factorilor precipitanți:

- *EH neprecipitată (spontană)* – apărută fără factori precipitanți;
- *EH precipitată* – dezvoltată în urma acțiunii factorilor precipitanți (se specifică factorul precipitant). Factorii precipitanți pot fi identificați în aproape toate cazurile de EH episodică tip C, de aceea trebuie căutați activ și anihilați (tab. 2).



Tabelul 2

**Factorii precipitanți ai EH manifeste în ordinea descreșterii frecvenței**  
 Modificat de Strauss E, da Costa MF. *The importance of bacterial infections as precipitating factors of chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis.*  
*Hepato-gastroenterology 1998;45:900-904.*

<i>EH episodică</i>	<i>EH recurentă</i>
Infecții*	Dezechilibru electrolitic
Hemoragii gastrointestinale	Infecții
Tratament diuretic abuziv	Nedeterminat
Dezechilibru electrolitic	Constipații
Constipații	Tratament diuretic abuziv
Nedeterminat	Hemoragii gastrointestinale

\* Mai multe serii de cazuri recente nepublicate confirmă rolul dominant al infecțiilor

Recent a fost propusă **a cincea clasificare**, în funcție de prezența insuficienței hepatice acute pe fundalul celei cronice (*acute-on-chronic liver failure* – ACLF) [64]. Întrucât managementul, mecanismul și prognosticul diferă, această clasificare este încă în stadiul de cercetare.

EH poate fi clasificată și după **criteriul patogenetic** [2]:

- *Encefalopatie endogenă* – cauzată de insuficiența hepatocelulară acută;
- *Encefalopatie portosistemică* – generată de șunturile portosistemice;
- *Encefalopatie mixtă* (portosistemică și endogenă).

### Elemente de fiziopatologie a EH

Cauza specifică a EH nu este pe deplin elucidată. Factorul, ce determină dezvoltarea EH la bolnavii cu maladii hepatice (acute), este insuficiența hepatocelulară (*encefalopatie endogenă*). La bolnavii cu ciroză rolul determinant revine șunturilor portosistemice (*encefalopatie portosistemică*). În cazurile când de dezvoltarea encefalopatiei sunt incriminați ambii factori, vorbim despre encefalopatie *mixtă (portosistemică și endogenă)*. Ca urmare a acestor procese, diferite substanțe toxice absorbite din intestin, nefiind detoxificate de către ficat, produc alterări metabolice distincte la nivelul sistemului nervos central [2, 3, 6, 9, 13].

Toți factorii patogenetici ai CH afectează profund funcția cerebrală prin periclitarea metabolismului energetic al creierului și a neurotransmiterii intracerebrale, creșterea susceptibilității creierului la noxe [2-4]. Dovadă a periclitării metabolismului energetic al creierului este scăderea consumului de oxigen de către acesta la pacienții cu EH ca urmare a acțiunii amoniacului, mercaptanilor și acizilor grași cu lanț scurt [2-4, 11-13].

Mecanismele moleculare, care stau la baza modificărilor fiziopatologice din EH, nu sunt cunoscute suficient, la moment existând câteva teorii patogenetice ale EH.

### 1. *Teoria toxică – sinergismul factorilor neurotoxici*

**Amoniacul.** Principala substanță endogenă cu acțiune neurotoxică este amoniacul. Amoniacul și alte neurotoxine (mercaptanii, acizii grași cu lanț scurt, fenolii) sunt produse la nivelul tractului gastrointestinal sub acțiunea florei bacteriene asupra unor substanțe exogene. În ciroza hepatică, hiperamoniemia se dezvoltă în urma sintezei insuficiente de uree și glutamină în ficat, dar și a șuntării portosistemice [2-6, 13, 21, 68]. În patologiiile acute și cronice ale ficatului, nivelul amoniacului în sânge de asemenea crește, constituind în insuficiența hepatică acută >200 g/dl în sângele arterial. Argumentele întru susținerea acestei teorii sunt:

- Majoritatea pacienților cu EH au concentrație înaltă de amoniac în circulația sistemică și în lichidul cefalorahidian.
- Măsurile terapeutice de scădere a producției de amoniac în intestin sau de reducere a concentrației acestuia în circulația sistemică au efecte clinice favorabile.

Conceptul intoxicației amoniacale este ipoteza cea mai veche, susținută de concentrațiile crescute de amoniac din sângele arterial la 90 % dintre bolnavii cu EH. Corelația dintre amoniacul arterial total și severitatea EH este însă variabilă.

Amoniacul neionizat traversează bariera hematoencefalică și își manifestă acțiunea neurotoxică asupra creierului prin: defecte astrocitare funcționale cu captare redusă a acidului glutamic, stimulând astfel receptorii benzodiazepinici periferici, și activarea ulterioară a sistemului GABA-ergic; scăderea sintezei de ATP; stimularea transportului aminoacizilor aromatici spre creier și creșterea afinității receptorilor 5-HT<sub>1</sub>-serotonici postsinaptici [21,68,87].

Totuși, toxicitatea amoniacului nu poate explica plenar toate manifestările metabolice cerebrale din encefalopatia hepatică, la 10 % dintre pacienții cu encefalopatie nivelul amoniemiei este normal, chiar și în stare de comă profundă.

**Alte neurotoxine.** Neurotoxine de origine endogenă sunt și *mercaptanii*, care generează „foetor hepaticus”, *acizii grași cu lanț scurt și mediu* [13, 68, 87]. Toate aceste substanțe sunt produșii hidrolizei bacteriene în intestinul gros a aminoacizilor ce conțin sulf și a grăsimilor alimentare. La persoanele sănătoase aceste neurotoxine sunt inactivate în ficat. Efectul neurotoxic principal al acestor substanțe constă în capacitatea lor de a inhiba ATP-aza membranelor celulelor nervoase. Acest tip de acizi grași inhibă, de asemenea, sinteza ureei în ficat, contribuind la hiperamoniemie.

Au fost formulate ipoteze privind rolul sinergic al amoniacului, mercaptanilor, fenolilor și acizilor grași în encefalopatie prin intensificarea transportului aminoacizilor aromatici spre creier.

**2. Tulburarea echilibrului aminoacizilor.** În ciroza hepatică, din cauza accelerării catabolismului hepatic, se produce un dezechilibru între aminoacizi: se acumulează aminoacizii aromatici (fenilalanina, triptofanul, tirozina) și se reduce nivelul celor cu lanț lateral ramificat (leucina, izoleucina, valina). În boala hepatică avansată invers – crește conținutul aminoacizilor aromatici și se reduce al celor cu lanț lateral ramificat [2, 4, 6, 68, 90]. Raportul aminoacizilor este reflectat de **coeficientul Fisher**:

$$CF = (\text{Valină} + \text{Leucină} + \text{Izoleucină}) : (\text{Fenilalanină} + \text{Tirozină} + \text{Triptofan})$$

Coeficientul Fisher normal este de 3-4,5, iar în EH acesta poate fi egal cu 1 și mai mic.

Aportul excesiv de aminoacizi aromatici în creier induce sinteza de neuromediatorii falși.

**3. Teoria neuromediatorilor falși.** Conform unor opinii, neuromediatorii falși (feniletanolamina, octopamina) și conceptul de intoxicație amoniacală ocupă poziția dominantă în explicarea dezvoltării EH.

Fluxul exagerat de aminoacizi aromatici spre creier și dezechilibrul lor calitativ contribuie la sinteza de neuromediatorii falși, care se aseamănă, ca structură, cu noradrenalina și dopamina, dar nu sunt la fel de

activi. Creșterea concentrației de neuromedatori falși dereglează transmiterea nervoasă prin sinapsele sistemului nervos central [2, 68].

4. *Tulburări de neurotransmisie.* Tulburarea neurotransmisiei intracerebrale determină în mare măsură simptomatologia psihică și comportamentală în EH. Această tulburare este indusă de dezechilibrul dintre neurotransmițătorii excitatori și cei inhibitori. Astfel, în EH creșterea activitatea neurotransmițătorilor inhibitori și se reduce, până la depleție, a celor excitatori [2, 68].

În patologia EH crește concentrația plasmatică de serotonină (neurotransmițător inhibitor) și numărul de receptori 5-HT<sub>1</sub> ai acesteia, care răspund de reglarea somnului și comportamentului, și concentrația GABA, de asemenea neurotransmițător inhibitor, și numărul receptorilor GABA-ergici [8, 9]. Receptorii GABA-ergici pot fi activați de benzodiazepinele endogene și exogene, fapt care explică amplificarea simptomelor EH la administrarea tranchilizantelor [2, 61, 64, 68].

La dezvoltarea EH contribuie și creșterea concentrației benzodiazepinelor endogene și a numărului de receptori benzodiazepinici.

5. *Tulburările echilibrului hidroelectrolitic.* În encefalopatia hepatică endogenă se dezvoltă acidoza metabolică ca urmare a acumulării în sânge a acidului lactic. În acidoză crește permeabilitatea celulelor sistemului nervos central pentru toxine, se declanșează hiperventilația, care face posibilă dezvoltarea alcalozei respiratorii, care, la rândul său, favorizează pătrunderea amoniacului în creier [2, 68].

Tulburările electrolitice în encefalopatia hepatică și coma hepatică sunt reprezentate de *hipokaliemie* (hipotasienie). Deficitul de potasiu extracelular induce ieșirea acestuia din celulă, cu dezvoltarea alcalozei extracelulare, și pătrunderea în celulă a ionilor de sodiu și de hidrogen, ceea ce duce la acidoză intracelulară. În condițiile alcalozei extracelulare, amoniacul penetrează ușor celulele creierului, manifestând acțiune neurotoxică. Acumularea amoniacului în creier duce la hiperventilație prin stimularea centrului respirator.

Conform datelor din literatura de specialitate, depunerea *manganului* în creier este responsabilă de unele din simptomele neuropsihice depistate la pacienții cu EH [2, 68, 86].

*Zincul* este necesar pentru creșterea, reproducerea și funcționarea sistemului imun, fiind unul dintre cofactorii multor fermenți, inclusiv a

celor implicați în sinteza ureei. Sediul zincului în creier sunt neuronii glutamatergici. Deficitului de zinc, observat adesea la cirofici, i se atribuie un rol precipitant în declanșarea CH prin dezordinile pe care le induce în enzimele ciclului ureei [2, 68, 86]. Suplimentarea cu zinc a bolnavilor cu EH contribuie la normalizarea metabolizării amoniacului, manifestată prin scăderea conținutului seric de ornitintrascarbomilază și sporirea activității acestuia în ficat. Astăzi preparatele de zinc sunt utilizate în tratamentul complex al EH.

**6. Tulburările funcției renale.** La progresarea encefalopatiei hepatice și dezvoltarea comei contribuie dereglarea funcției renale, cauzată de intoxicație, SCID, reducerea perfuziei în substanța corticală renală [2, 68, 86].

**7. Ipoteze integrative.** Majoritatea cercetătorilor susțin că cunoștințele acumulate despre patogenia EH sunt reflectate cel mai bine de ipoteza, conform căreia neurotoxinele endogene și dezechilibrul aminoacidic (ca rezultat al insuficienței hepatocelulare și/sau a șuntării portosistemice) duc la *edemul astroglii*, urmat de creșterea permeabilității barierei hematoencefalice, de modificarea activității canalelor ionice, de tulburări ale transmisiei nervoase și ale asigurării neuronilor cu compuși macroergici [89].

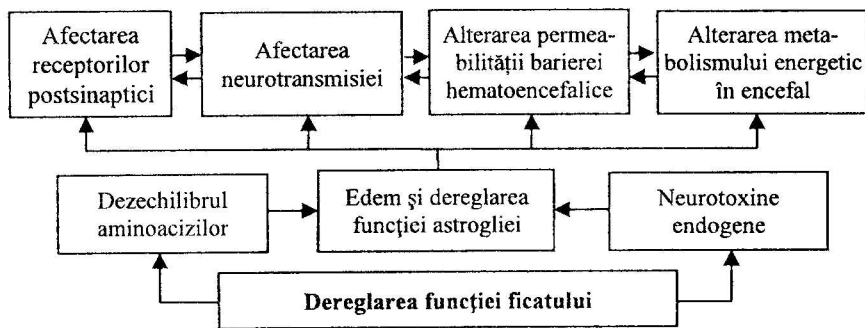


Figura 1. Conexiunile patogenetice în EH (from Haussiger D and Maier KP. Hepatische Enzephalopathie, G.Thieme Verlag, 1996 [89])

Prin urmare, EH este rezultatul acțiunii complexe și amplificării reciproce a următorilor factori: neurotoxinele endogene, printre care rolul

principal i se atribuie amoniacului, dezechilibrul aminoacizilor, afectării neurotransmisiei și a receptorilor postsinaptici.

## Elemente de morfopatologie a EH

Modificările structurale ale encefalului în EH depind de durata și severitatea acesteia. În stadiile inițiale ale EH nu există anomalii morfologice specifice. Edemul cerebral însoțește, mai ales, necroza hepatică masivă și coma hepatică avansată și/sau prelungită. El poate fi cauza decesului îndeosebi la persoanele tinere și la cele care au făcut perfuzii endovenoase, fiind rezistent la tratamentul uzual al edemului cerebral [2, 68, 86, 89].

CH, stadiul final comun al diverselor leziuni hepatice cronice și progresive, morfologic se caracterizează prin fibroză difuză și dezorganizarea arhitectonicii ficatului ca urmare a dezvoltării nodulilor de regenerare.

## Tabloul clinic al EH

Tabloul clinic al EH este determinat de severitatea CH, de expresivitatea hipertensiunii portale și de calitatea funcției hepatice [1, 2]. EH se caracterizează prin variabilitate și reversibilitate spontană, uneori postterapeutică, caracterul recidivant al manifestărilor clinice. În urma observării pacienților cu EH după transplant și a celor cu episoade repetate de EHM, **reversibilitatea completă a manifestărilor EH a fost pusă la îndoială**. Este posibilă persistența unui deficit mintal, înregistrat după transplant [1,91].

În tabloul clinic al EH se asociază 3 sindroame principale:

- 1) sindromul de tulburări neuropsihice (EH propriu);
- 2) sindromul insuficienței hepatocelulare (acute sau cronice);
- 3) sindromul de hipertensiune portală.

În EH, **sindromul de tulburări neuropsihice** întrunește simptome nespecifice. Deși sunt prezente în numeroase tulburări metabolice (alterarea performanțelor intelectuale, tulburări de conștiință, comportament, neuromusculare) [1, 2, 43-51], apariția lor la pacienții cu CH poate fi suficientă pentru stabilirea diagnosticului de EH.

*Simptomele neuropsihice* în cazul EH au grade diferite de severitate (de la gradul I – EH ușoară, până la gradul IV – comă profundă) (Anexa 1). În EH cel mai puțin exprimată [43, 44] sunt alterate doar testele psihometrice, axate pe atenție, memoria de lucru, viteza psihomotorie și abilitatea vizual-spațială, precum și măsurările electrofiziologice și funcționale ale creierului [45, 46].

Odată cu progresarea EH, rudele pot observa apariția la pacient a modificărilor de personalitate (apatie, iritabilitate, inhibiție) [47], a dereglărilor de conștiință și motorii. Sunt frecvente tulburările ciclului veghe-somn, cu somnolență ziua [48], inversarea completă a ciclului fiind observată rar [49,50]. Pacienții pot dezvolta dezorientare progresivă în spațiu și timp, comportament inadecvat, stare confuzională acută cu agitație sau somnolență, stupor și, în final, comă [51]. ISHEN (*International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*) apreciază *dezorientarea sau asterixisul ca debut al EHM* [65].

Simptomele neuropsihice pot fi evaluate clinic și includ tulburări de conștiință, de intelect, atenție, memorie, comportament și neuromusculare:

- *Tulburări de conștiință*: inversarea ritmului de somn, somnolență, semistupor, stupor, comă. Tulburările discrete de conștiință și asterixisul anticipează coma [1, 2, 10-17, 68, 89]. În absența hemoragiei digestive ca factor precipitant, tulburările de conștiință și de personalitate se instalează, în general, insidios. Inițial, acestea constau în somnolență, care progresează spre inversarea ritmului de somn [48-50]. Dacă encefalopatia nu regresează, se instalează coma profundă – pacientul nu mai răspunde la stimuli, nu mai controlează sfincterele [1,2]. Tulburările de personalitate se rezumă la un comportament neordinar, pacientul devenind o fire dezordonată, irascibilă, instabilă fizic, uneori euforia alternând cu apatia, alteori este cuprins de o stare de agitație nejustificată, mai mult sau mai puțin agresivă, pierde interesul pentru familie, devine vulgar, apropiatii constantând o schimbare fundamentală a felului de a fi. Criteriul de bază pentru aprecierea stadiului EH este starea de conștiință, celelalte semne având valoare secundară.
- *Tulburări de intelect*: sunt complexe și progresive, de la tulburări minime până la imposibilitatea de a executa operații aritmetice simple, de a desena sau de a construi din chibrituri figuri

simple (un romb, o stea), dezorientare în timp și spațiu, tulburări de atenție și de memorie [1, 2, 65, 85, 135].

- *Tulburări de comportament*: apatie, agitație, agresiune, excitabilitate, iritabilitate, anxietate, euforie sau depresie, comportament neadecvat, bizar, excentric.
- *Tulburări neuromusculare*: tremor, tulburări de coordonare, ataxie, apraxie, tulburări de scris, tulburări de mers, asterixis (*flapping tremor*), dizartrie, vorbire monotonă, hipo- sau hiperreflexie, reflexe patologice (Gordon, Jukovski etc.), mioclonie, rigiditate musculară, hiperventilație, rigiditate de decerebrare (membre în extensie), fenomene oculocefalice, dispariția răspunsurilor motorii la excitanții dureroși. În faza terminală: midriază (dilatarea pupilelor), lipsa reacției pupilei la lumină, lipsa reflexelor corneene, mioclonie generalizată, plegia sfincterelor, stop respirator.
- *Tulburările motorii* (hipertonie, hiperreflexie, Babinski pozitiv) pot fi observate la pacienții cu EH noncomatoși. Reflexele tendinoase profunde se pot atenua până la dispariție (în comă) [52], deși semnele piramidale se pot păstra. Rareori este posibil un deficit neurologic de focar tranzitor [53]. Disfuncția extrapiramidală (hipomimie, rigiditate musculară, bradikinezie, monotonie, lentoare verbală, tremor parkinsonian, diskinezie cu diminuarea mișcărilor voluntare) este frecventă în EH, spre deosebire de mișcările involuntare de tip choree sau ticuri [52, 57], și convulsii [54-56].
- *Mielopatia hepatică* [58], caracterizată prin anomalii motorii mai severe decât disfuncția mintală, reprezintă o situație particulară a EH, determinată, posibil, de un șunt portocaval marcat și de durată. Cazurile de paraplegie cu spasticitate progresivă și slăbiciune în membrele inferioare, cu hiperreflexie și alterare mintală moderată, persistentă sau recurentă, s-au dovedit a fi rezistente la tratamentul standard, inclusiv la preparatele ce scad amonemia, regresarea fiind posibilă după transplantul de ficat [59].

EH persistentă se poate asocia cu simptome extrapiramidale și/sau piramidale exprimate, existând o asemănare cu mielopatia hepatică. La examinarea postmortem a acestor pacienți s-a constatat atrofia creierului [60]. În trecut aceste cazuri se defineau ca degenerescență hepatolenticulară dobândită, astăzi acest termen este considerat învechit. Acest



parkinsonism asociat cu ciroză nu răspunde la terapia anti-amoniemie și poate fi mai frecvent decât se credea inițial, constituind aproximativ 4 % din pacienții cu maladie hepatică avansată [61].

- *Asterixis (flapping tremor)* – mișcări de flexiune-extensiune în articulații, mai ales în cele carpiene și metacarpiene, asociate cu mișcări laterale ale falangelor, asemănătoare cu bătăile aripilor unui fluture în timpul zborului. Se poate manifesta prin fixarea antebrațului și hiperflexia dorsală a mâinii, hiperflexia piciorului pe gambă, imposibilitatea menținerii buzelor în poziția de fluierat sau prin imposibilitatea menținerii ochilor închiși. Asterixisul este anomalia neurologică cea mai caracteristică pentru EH, semnul neurologic major prezent în peste 90 % din cazurile de EH. În absența acestuia diagnosticul clinic de EH este dificil.

Asterixisul însoțește deseori stadiile precoce și medii ale EH, care preced stuporul sau coma, și reprezintă un mioclonus negativ (insuficiența tonusului postural). Depistarea asterixisului este simplă, prin acțiuni care solicită tonusul postural – hiperextensie dorsală a palmei cu degetele separate sau strângerea ritmică a degetelor examinătorului. Poate fi observat și în alte zone, precum picioarele, gambele, brațele, limba, pleoapele. Asterixisul nu este patognomonic pentru EH, fiind întâlnit și în alte maladii [57].

Simptomele mintale (cognitive sau comportamentale) și cele motorii pot să nu fie exprimate sau să nu progreseze în paralel (de la caz la caz), ceea ce îngreuiază evaluarea severității (stadiului) EH.

- *Apraxie* – incapacitatea de a realiza gesturi adecvate unui scop, în absența oricăror tulburări neurologice elementare (deficit motor, de coordonare, tulburări de sensibilitate, mișcări involuntare). Pacientul cu apraxie întâmpină dificultăți în reproducerea figurilor simple cu ajutorul chibriturilor, cuburilor sau a desenului. Pentru a estima evoluția sindromului se practică testul Reitan – un test psihometric simplu care constă în așezarea în ordine a unor cifre aranjate la întâmplare. În normă acesta este efectuat în 60 sec. Uneori testul este pozitiv înaintea apariției oricăror altor semne neuropsihice, constituind manifestarea principală a EH subclinice [1, 2].

- *Ataxie* – tulburare a coordonării mișcărilor voluntare (mai ales ale membrelor). Se manifestă prin mișcări nesigure, mers instabil. Se pune în discuție *după* (!) excluderea unui deficit motor, a tulburărilor de tonus și a diskineziilor.
- Tulburările de vorbire se instalează lent și progresiv, dar pot fi și reversibile.

Foarte multe tulburări psihice apar concomitent cu cele neurologice. La aproximativ 30 % dintre pacienții cu EH ele pot însă preceda simptomatologia neurologică, rămânând simptome dominante [45,46].

În afară de aceste manifestări, în practica clinică este pe larg acceptată (pentru toate formele de EH) reversibilitatea completă a manifestărilor. Astfel se argumentează necesitatea aplicării strategiilor de tratament. Totuși, cercetările pacienților cu EH după transplant și a cazurilor cu rezoluție a episoadelor repetate de EHM *pun la îndoială reversibilitatea completă*. Este posibilă persistența unui deficit mental care a fost menționat după transplant [1, 91]. De asemenea, episoadele de EHM pot fi asociate cu deficit cumulativ persistent al memoriei de lucru și de învățare [14].

În EH, manifestările clinice depind de expresivitatea *sindromului de insuficiență hepatocelulară* cronică sau acută (sindrom hemoragipar, tulburări endocrine, miros hepatic etc.) și a *sindromului de hipertensiune portală* (ascită, „capul meduzei” etc.).

### *Sindromul insuficienței hepatocelulare*

- *Mirosul hepatic (foetor hepaticus)* se simte la respirația pacientului. La fel miroase transpirația, urina, masele vomitive ale acestuia. Cauza mirosului hepatic este dezechilibrul aminoacizilor în patologia hepatică severă, cu acumularea aminoacizilor aromatici și a produsului metabolismului proteic – metilmercaptanului. În caz de comă hepatică endogenă, mirosul poate fi comparat cu cel al ficatului proaspăt, iar în caz de comă hepatică exogenă – cu mirosul de sulf sau de fructe răskoapte.
- *Stigmele hepatice:*
  - ✓ *Steluțele vasculare* (angioame vasculare) pot fi unice sau multiple cu dimensiuni de la câțiva milimetri până la 2 cm și mai mult. La compresiune dispar ramificațiile radiale și se observă pulsația centrală, care dispare și ea la o compresiune

mai îndelungată. Steluțele vasculare se situează pe gât, față, umeri, mâini, torace, spate. Pot fi și pe mucoasa palatului dur, a faringelui, mai rar pe cea nazală. Odată cu ameliorarea stării bolnavului, se reduc și angioamele vasculare, care pot să și dispară. Apariția acestora este declanșată de creșterea conținutului de hormoni estrogeni în sânge sau activarea substanțelor vasoactive (histamină, bradikinină) și modificarea sensibilității receptorilor vasculari ai acestor substanțe.

- ✓ *Eritemul palmar și plantar* se înregistrează la 75 % dintre bolnavii cu ciroză hepatică. Reprezintă o hiperemie simetrică, în pete, a palmelor și a plantelor în regiunile tenară și hipotenară. Este posibilă și hiperemia vârfurilor degetelor. La compresiune, eritemul devine mai pal. Acest simptom se explică prin anevrismele arteriovenoase.
- ✓ *Unghiile albe* se combină deseori cu *pielea de pergament*, care este zbârcită, uscată, atrofică, de culoare gălbuie. Aspectul tegumentelor este mai reprezentativ pe torace, pe obraji, după urechi, pe mâini, pe degete și mai exprimat la expunerea la soare.
- ✓ *Limba netedă și roșie, helioza angulară* (fisuri ale comisurii labiale) sunt caracteristice cirozei hepatice. Limba este puțin tumefiată, cu amprente dentare, brăzdată de fisuri. Aceste manifestări pot fi condiționate de staza venoasă și de avitaminoză. Deseori limba hepatică se asociază cu *buze caracteristice – roșii, netede, de lac*.
- *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*.
- *Sindromul hemoragic*: epistaxis, gingivoragii, erupții peteșiale, echimoze, hematoame subcutanate, hemoragii gastrointestinale, hemoroidale.
- *Ictericitatea sclerelor, mucoaselor, pielii*.
- *Sindromul edematos-ascitic* este o manifestare vizibilă a hipertensiunii portale și a lezării parenchimului hepatic. În cazurile de compresiune a venei cave inferioare, de rând cu ascita, se observă edemul membrelor inferioare și al scrotului.

### **Sindromul de hipertensiune portală**

- *Venele dilatate* ale peretelui abdominal anterior reprezintă anastomoze între sistemul venos portal și cel al venelor cave inferioare și superioare. Anastomozele din jurul ombilicului au denumirea de *capul meduzei*. Prin colateralele situate cranian de ombilic, sângele portal pătrunde în vena cavă superioară, iar prin colateralele situate mai jos de ombilic – în vena cavă inferioară. În caz de blocare a circulației la nivelul venei cave inferioare, se dezvoltă colaterale între venele cavă inferioară și cea superioară, situate în regiunile laterale ale peretelui abdominal anterior.
- *Ascita* este o manifestare vizibilă a hipertensiunii portale și a lezării parenchimului hepatic.

### **Factorii precipitanți ai EH**

În majoritatea cazurilor, apariția sau evoluția EH, în special în bolile hepatice cronice, este cauzată de diverși factori exogeni – factori precipitanți ai EH [1, 2]:

- *infecțiile* (are importanță endotoxemia, creșterea catabolismului proteic, hiperamoniemia, acidoza metabolică, care inhibă dezintegrarea amoniacului în ciclul ornitinic);
- *hemoragia gastrointestinală* (hipovolemia, hipoxia, hipotensiunea reduc perfuzia hepatică și dezintegrarea amoniacului, a cărui sinteză capătă amploare în intestinul gros în urma hidrolizei sângelui de către microflora intestinală);
- *tratamentul diuretic agresiv* (se produc aceleași procese ca și în cazul paracentezei. În plus, unele diuretice (mai ales tiazidele) inhibă dezintegrarea amoniacului în ciclul ornitinic);
- *paracenteza cu evacuarea lichidului ascitic în cantități mari* (hipovolemia apărută reduce perfuzia hepatică și, ca urmare, inactivarea hepatică a amoniacului. Acestui mecanism se adaugă *hipokaliemia*, care comportă și mecanismul renal al hiperamoniemiei);
- *constipațiile*;
- *consumul de alcool* (efect neurosupresiv direct) și *administrarea de preparate sedative* (interacționează cu receptorii GABA-ergici din encefal și astfel se manifestă acțiunea lor neurosupresivă);

- **abuzul de proteine** (ingestia de proteine mai mult de 2 g/kg masă corporală crește producția de amoniac în intestinul gros);
- **intervențiile chirurgicale** (pot condiționa dezvoltarea EH prin sporirea catabolismului proteic și prin acțiunea neurosupresivă a preparatelor de narcoză);
- **operația de anastomoză portocavală**.

Factorii declanșatori/precipitanți pentru EH sunt prezenți foarte des și joacă rolul de factori etiologici adiacenți, având variate mecanisme de acțiune patogenetică: hemoragia gastrointestinală (19-26 %), infecțiile, inclusiv peritonita bacteriană spontană (9-15 %), administrarea preparatelor sedative și tranchilizante (6-14 %), consumul de alcool (5-11 %), tratamentul diuretic agresiv (4-8 %), dezordinile electrolitice și aportul alimentar exagerat de proteine (3-7 %), realizarea chirurgicală a unui șunt portocaval (6-8 %), intervențiile chirurgicale pentru alte maladii (2-6 %), paracenteza cu evacuarea lichidului ascitic în cantități mari (2-5 %).

## **Diagnosticul encefalopatiei hepatice**

Diagnosticul EH necesită detectarea semnelor sugestive ale acesteia la pacienții cu insuficiență hepatică severă și/sau ȘPS în lipsa cauzelor alternative, specifice pentru disfuncția cerebrală. Recunoașterea factorilor precipitanți (infecții, hemoragii, constipații etc.) favorizează diagnosticarea EH. Diagnosticul de EHM se stabilește în baza examenului clinic.

Encefalopatia hepatică este un **diagnostic de excludere** [1, 2, 89] și necesită mai multe **etape** succesive: recunoașterea sindromului de EH, aprecierea tipului evolutiv, precizarea stadiului EH și stabilirea etiologiei.

### **I. Anamneza** include [2]:

- prezența patologiilor ficatului (acute sau cronice);
- prezența factorilor declanșatori;
- anamnezic de EH suportată în trecut și/sau TIPS.

### **II. Clinica:**

1. **Statut neuropsihic afectat** [1, 2,]: dereglări de conștiință, motrii, intelectuale, de comportament. Scorurile clinice se folosesc pentru aprecierea severității dereglărilor. Sunt utile și testele specifice cantitative, standardul de aur fiind WHC (**West Haven Criteria**, inclusiv descrierea clinică, tab. 1). Aceste instrumente sunt subiective, întrucât de-

pind de examinator, în special pentru EH de gradul I din cauza hipokineziei ușoare, încetării psihomotorii și scăderii atenției, care pot fi omise în timpul examinării clinice. Dezorientarea și asterixisul sunt acceptate ca markeri simptomatici ai EHM [67]. Orientarea servește la aprecierea severității EH [68, 69]. La pacienții cu conștiința semnificativ alterată se folosește *Glasgow Coma Scale* (GCS, tab. 3).

Tabelul 3

*Glasgow Coma Scale* (GCS) [92]

Valori	1	2	3	4	5	6
Deschiderea ochilor	Nu deschide ochii	Deschide ochii ca răspuns la stimuli dureroși	Deschide ochii ca răspuns la adresare verbală	Deschide ochii în mod spontan	Nu este aplicabil	Nu este aplicabil
Funcții verbale	Nu produce sunete	Produce sunete care nu pot fi înțelese	Rostește cuvinte nepotrivite	Confuz, dezorientat	Orientat, conversează normal	Nu este aplicabil
Funcții motorii	Nu efectuează mișcări	Reacție extensorie la stimuli dureroși (răspuns tip decerebrare)	Flexie anormală la stimuli dureroși (răspuns tip decorticare)	Flexie/rettragere la stimuli dureroși	Localizează stimulii dureroși	Execută instrucțiunile

*Scorul conține trei grupe de criterii: deschiderea ochilor, răspunsul verbal și motor. Aprecierea scorului se face după suma valorilor la fiecare categorie. Cea mai mică sumă posibilă a GCS este 3 (comă profundă sau deces), iar punctajul maximal – 15.*

Diagnosticul disfuncției cognitive nu este dificil și poate fi stabilit prin observație clinică și prin teste neuropsihologice și neurofiziologice, mai complicat este de a le atribui encefalopatiei hepatice. Din aceste considerente, EHM rămâne un diagnostic de excludere în afectarea statutului mintal de pe urma medicamentelor, abuzului de alcool, hiponatremiei, bolilor psihice (tab. 5). În astfel de cazuri, se recomandă excluderea altor etiologii prin investigații de laborator și imagistice.

**2. Semnele insuficienței hepatice** [1, 2] (sunt informative, dar non-specifice – absența lor nu exclude diagnosticul de EH):

- stigme hepatice (stelute vasculare, eritroză palmară, buze roșietice, unghii albe);

- *foetor hepaticus*;
- sindrom hemoragic (hemoragii nazale, gingivale, echimoze cutanate);
- icter;
- sindrom edematos-ascitic.

**3. Prezența semnelor de hipertensiune portală** [1, 2]: rețeaua venoasă a peretelui abdominal dilatăată, varice esofagiene, ascită.

**III. Investigații paraclinice.** 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):**

- *Amoniemia* în sângele venos poate fi utilă când nu se confirmă patologia hepatică și în lipsa altor cauze de dereglare a conștiinței. Acest test trebuie efectuat imediat după colectarea sângelui, într-un laborator bine dotat [1]. Deși la 90 % dintre bolnavii cu EH este crescut nivelul amoniacului în sânge, concentrația normală a acestuia nu exclude diagnosticul de EH [1].

Hiperamoniemia separat nu are valoare diagnostică, stadializatoare și prognostică la pacienții cu EH și BCDF [87]. Totuși, valorile normale ale amoniemiei la un pacient cu EHM pun la îndoială diagnosticul de EH. Testările repetate ale amoniemiei sunt necesare la efectuarea tratamentului de reducere a acesteia pentru a-i evalua eficacitatea. Sunt posibile probleme logistice la estimarea cu precizie a amoniemiei, care trebuie luate în considerare. Sunt necesare norme relevante pentru concentrația amoniacului în sângele venos, arterial și în plasmă. Există mai multe metode de măsurare a amoniemiei, recomandabile sunt analizele cu respectarea standardelor de laborator sigure:

- ✓ *α-cetoglutaratul în lichidul cefalorahidian*;
- ✓ *Teste psihometrice* de evaluare a tulburărilor neuropsihice sunt caracteristice encefalopatiei de diversă genă (valoroase, în special, în EH latentă) [65-83]. Testele pot fi divizate în două grupuri: grupul I – aprecierea vitezei de cunoaștere obiectivă (testul de unire a cifrelor și testul număr-simbol); grupul II – aprecierea tulburărilor de motorică fină (conturarea figurilor punctate):
  - Testul de unire a cifrelor (testul Reitan) – test de conectare mecanică a primelor 25 de numere. Trebuie efectuat maximum în 40 de secunde. Orice depășire indică la encefalopatie (Anexa 3).

- Testul de conturare a figurilor punctate.
- Testul de construire din chibrituri a figurilor geometrice simple.
- Proba de scris. Tulburările esențiale de scris, imposibilitatea de a desena sau de a construi figuri geometrice simple apar în stadiile tardive ale EH (stadiile II-III), concomitent cu apariția flapping tremorului.

În practică se utilizează testul Reitan al interconexiunii numerice A și B cu factori de corecție, care țin cont de vârstă și de gradul de instruire al pacientului. Testul de unire a cifrelor este o metodă sensibilă de apreciere a gradului EH, însă nu este unul specific, deoarece poate fi influențat de alte patologii ale sistemului nervos central și somatice.

- *Traseul EEG* corelează bine cu severitatea EH. În funcție de stadiul EH, se depistează încetinirea activității ritmului alfa și apariția activității gama și omega. Sensibilitatea EEG pentru aprecierea EHL este joasă – circa 30 % [1, 2, 5]. Modificările EEG survin precoce în dezvoltarea EH, chiar înainte de instalarea unui tablou clinic bine conturat. Prezența lor sugerează diagnosticul de EH, dar nu sunt specifice, întrucât pot fi decelate în uremie, hipercapnie, deficitul de vitamină B<sub>12</sub> și în hipoglicemie.

#### *Gradarea anomaliilor EEG în EH:*

- A. Suprimarea generală a ritmului alfa.
- B. Ritmul alfa instabil, pe fundalul acestuia apar episoade de 5-7 cicluri/secundă.
- C. Undele de 5-6 cicluri/secundă bilateral, ritm alfa ocazional.
- D. Ritmul constant de 5-6 cicluri/secundă în tot creierul.
- E. Undele de 2-3 cicluri/secundă bilateral, de la lobii frontali, cu răspândire ulterioară în regiunea occipitală.

Astfel, EEG evidențiază în primele stadii ale EH o scădere sincronă, bilaterală a frecvenței undelor și o creștere a amplitudinii, cu tendință la supresia undelor alfa normale. În stadiile avansate ale EH se depistează încetinirea ritmului alfa, generalizarea undelor teta și apariția ritmului delta. Sensibilitatea EEG în depistarea EH latente nu depășește 30 %. De altfel, evaluarea EEG nu este suficientă pentru diagnosticul de EH, dar poate fi utilă când traseele EEG sunt urmărite în dinamică. EEG cuantificată, realizată cu ajutorul computerelor, asigură o analiză spectrală a amplitudinii diferitor ritmuri electrice cerebrale cu determinarea prezenței EH subclinice.



- *Potențiale encefalice evocate.* Este o metodă mai sensibilă decât EEG în diagnosticarea EHL. Rezultatele studiilor demonstrează că cea mai sensibilă pentru depistarea EHL 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.*
- *Coeficientul Fisher* (raportul dintre suma aminoacizilor cu lanț lateral ramificat și suma celor aromatici, norma 3-4,5) în EH se reduce până la 1,0 sau mai puțin [17, 5, 25, 20]. Cu toate că nivelul aminoacizilor liberi la persoanele cu trai permanent în Republica Moldova este în limitele normelor generale, coeficientul Fisher este puțin scăzut (norma regională constituie  $2,82 \pm 0,35$ ), comparativ cu cel cunoscut din literatură. Acest fapt poate fi explicat prin particularitățile ecologice ale regiunii (alimentația, conținutul mineral al apei, nitrații etc.) ce acționează asupra activității biochimice a hepatocitelor.
- Tomografia computerizată (TC), rezonanța magnetică (RM) sau alte modalități imagistice nu facilitează stabilirea diagnosticului de EH și nu oferă informații despre stadiul bolii. Întrucât riscul hemoragiilor intracraniene este de 5 ori mai crescut la acest grup de pacienți [88], iar simptomele pot fi imperceptibile, scanarea cerebrală este utilă la primul episod de EH și în cazurile de suspecție clinică a altei patologii.
- *Tomografia computerizată cerebrală* în EH evidențiază întotdeauna un edem cerebral generalizat sau localizat, atrofia cerebrală, chiar în condițiile unei ciroze bine compensate.
- *Rezonanța magnetică nucleară* este superioară tomografiei computerizate cerebrală în evidențierea edemului cerebral și evaluarea conținutului de apă în substanța cerebrală.
- *Spectroscopia cu rezonanță magnetică.* Este o metodă foarte sensibilă în depistarea EH și utilă în aprecierea stadiului acesteia: creșterea intensității semnalului  $T_1$  al ganglionilor bazali și a concentrației substanței albe din encefal, de asemenea reducerea raportului mioinozitol/creatină și creșterea picului de glutamină în substanța albă și cea cenușie [1, 2, 10, 35].

Aceste metode sunt sensibile și pentru EH subclinică sau minimă. Metodele imagistice sunt recomandate pentru diagnosticul diferențial al EH cu patologia cerebrală vasculară sau cu formațiunile de volum etc. (mai ales la pacienții în precomă și comă). Un aspect normal al tomo-

grafiei computerizate pledează pentru encefalopatia metabolică, inclusiv hepatică, deoarece exclude leziunile organice.

2. **Teste nespecifice** (decelează modificări asociate EH și pot fi sugestive pentru afectarea funcției de sinteză și/sau de dezintoxicare a ficatului):

- Albumina
- Teste de coagulare
- Echilibrul acido-bazic
- Aminotransferazele
- Ionograma serică (K, Na, Mg, Ca, P)
- Enzimele de colestază
- Bilirubina
- Hemograma

Din punct de vedere clinic și pentru selectarea metodelor terapeutice este necesară stadializarea clinică a EH, care se bazează pe criteriile de evaluare stabilite de Asociația Internațională în Studiarea Maladiilor Hepatice, 1992 (de la gradul I – EH ușoară, până la gradul IV – comă profundă) (tab. 1) [1, 2]. *Criteriul de bază pentru aprecierea gradului EH este starea conștiinței. Celelalte semne au valoare secundară.*

Pe lângă clasificarea stadiilor West-Haven ale encefalopatiei hepatice, se utilizează și **scorul Glasgow**, care apreciază gradul de inhibare a conștiinței (tab. 3). Pentru determinarea acestuia se sumează scorurile obținute la fiecare compartiment, iar rezultatul se exprimă în puncte. Suma de 15 puncte reflectă lipsa dereglărilor de conștiință; în precomă – 14-11 puncte; stupor – 10-9 puncte; coma profundă – 8-4 puncte.

Stadiul subclinic al EH poate fi diagnosticat numai prin teste psihometrice și, eventual, prin analiza computerizată a EEG. Combinarea testelor psihometrice cu EEG este eficientă în diagnosticarea EH minime.

În cazul acestor teste, depistarea doar a modificărilor EEG indică la dezvoltarea encefalopatiei manifeste. Prin metode matematice s-a stabilit și valoarea prognostică a testelor psihometrice în supraviețuirea pacienților cu EH subclinică. Cu ajutorul acestor teste, stadiul subclinic este diagnosticat la 70 % dintre pacienții cu EH cu comportament normal, dacă rezultatele corelează cu vârsta. EH latentă are o mare importanță clinică, deoarece se constată frecvent (30-70 %) la pacienții cu CH compensată [23-27].

Fiecare caz și episod de EH trebuie descris și clasificat în funcție de toți **patru factori** (vezi clasificarea EH), cu repetarea procedurii la

intervale de timp relevante în funcție de situația clinică. Recomandările sunt expuse în tabelul 4.

Tabelul 4

Descrierea EH și exemplu clinic

Tipul	Gradul		Durata	Spontană sau precipitată
Tip A	EH min	EHN (nemanifestă)	Episodică Recurentă Persistentă	Spontană Precipitată (de specificat)
Tip B	Grad I			
Tip C	Grad II	EHM (manifestă)		
	Grad III			
	Grad IV			

*Notă:* pacientul cu EH trebuie caracterizat după criteriile din cele 4 coloane. Exemplu de diagnostic clinic de EH: „EH, Tip C, Gradul 3, Recurentă, Precipitată de infecție a tractului urinar”. Descrierea poate fi suplimentată cu clasificarea operativă, de exemplu după *Glasgow Coma Score*

Diagnosticul de EH este pozitiv la prezența factorilor declanșatori, a tabloului clinic de encefalopatie (tulburări psihice și tulburări neurologice) și a diagnosticului de ciroză hepatică sau de șunturi portosistemice, stabilit în timpul examenului clinic obiectiv și a investigațiilor minimale. Până în prezent nu există semne clinice și de laborator specifice pentru EH, de aceea diagnosticul final de EH se stabilește numai în urma unui diagnostic diferențial minuțios, care va elimina alte cauze de encefalopatie – metabolice, endocrine, neurologice.

**Testări pentru EH minimă (EHmin)  
și EH nemanifestă (EHN)**

EHmin și EHN se definesc prin prezența semnelor test-dependente sau clinice de disfuncție cerebrală la pacienții cu BCDF în lipsa dezorientării și asterixisului. Termenul „minimă” exprimă lipsa semnelor clinice, cognitive ș.a. ale EH. Termenul „nemanifestă” (în engl. „covert”) include EH minimă și EH de gradul I.

Strategiile de testare pot fi divizate în 2 categorii principale: psihometrice și neurofiziologice [70,71]. Din cauza că diferite componente ale funcției cognitive se afectează neuniform, ISHEN sugerează folo-

sirea cel puțin a două teste, în funcție de normele locale și de disponibilitate, unul dintre care să servească ca control.

Testarea pentru EHmin și EHN este importantă, deoarece poate prognoza evoluția EHM, indică scăderea calității vieții și reducerea potențialului socioeconomic, ajută la consilierea pacienților și a rudelor.

Dezvoltarea EHmin și EHN la pacienții cu BCDF poate să atingă 50 % [72], de aceea, fiecare pacient cu risc trebuie testat. Însă această strategie de diagnostic poate fi costisitoare [73], consecințele nu întotdeauna clare, iar tratamentul nu este indicat în toate cazurile. Din aceste considerente pot fi testați doar pacienții cu probleme de calitate a vieții sau cei care prezintă acuze (ei sau rudele) [74]. Testele pozitive pentru EHmin sau EHN înainte de stoparea tratamentului EH vor identifica pacienții cu risc de recurență [33, 75]. Întrucât nu există un test specific [76], se vor testa doar pacienții fără factori de confuzie precum tulburările neuropsihiatrice, consumul de medicamente psihoactive, alcool.

Testarea trebuie efectuată de un examinator instruit, care să respecte strict scenariul. Dacă rezultatele testului au fost normale (negative pentru EHmin sau EHN), se recomandă repetarea testării peste 6 luni [77]. Diagnosticul de EHmin sau EHN nu înseamnă că persoana este un șofer periculos [78]. Medicii nu evaluează abilitatea de a conduce și nu sunt reprezentanții legii. Totuși, ei vor acționa conform legilor locale [78]. Medicii sunt obligați să informeze pacienții despre consecințele posibile ale conducerii automobilului. Cel mai bun sfat este de a nu-i permite. În cazurile dificile medicul va consulta autoritățile cu drept de expertiză.

Testele cele mai utilizate sunt prezentate în continuare. Alegerea testului depinde de logistică, disponibilitate, normele locale, cost [65, 66, 71].

1. *Testul sindromului de encefalopatie portosistemică (PSE)*. Cuprinde 5 teste care apreciază mobilitatea proceselor cognitive, psihomotorii și coordonarea vizual-motorie. Se efectuează pe hârtie, sunt simple și cu validitate externă bună [76] și stabilesc Scorul Psihometric al EH (PHES). Pot fi obținute la *Hannover Medical School* (Hannover, Germany), care deține drepturile de autor ([Weissenborn.karin@mh-hannover.de](mailto:Weissenborn.karin@mh-hannover.de)). Pentru pacienții analfabeți se folosește testul de unire a figurilor, în calitate de alternativă a testului de unire a cifrelor [79].

2. *Testul de frecvență Flicker (CFF)* este un instrument psihofiziologic care apreciază frecvența licăririlor de lumină (prezentată de la 60 Hz în descreștere). Studiile au arătat înrăutățirea rezultatelor în agra-

vare și îmbunătățirea lor după terapie. Testul CFF necesită mai multe studii, vedere binoculară intactă, absența daltonismului și echipament special [80, 81].

3. *Testul timpului de reacție continuă (CRT)* se bazează pe înregistrări repetate ale timpului de reacții motorii (prin apăsarea butonului) la stimulii auditivi (prin căști). Cel mai important rezultat este indicele CRT care măsoară stabilitatea timpului de reacție. Rezultatul poate diferenția dereglările cerebrale organice de cele metabolice și nu este influențat de vârsta și sexul pacienților, de asemenea, efectul nu poate fi învățat. Dispozitivele sunt însoțite de softuri speciale [82].

4. *Testul de control inhibitor (ICT)* este un test computerizat al răspunsului inhibitor și al memoriei de lucru [83], disponibil la [www.hecme.tv](http://www.hecme.tv). ICT a fost validat și poate fi aplicat la pacienți foarte funcționali. Normele pentru acest test au fost elaborate de mai multe centre care îl utilizează.

5. Stroop-testul evaluează viteza psihomotorie și flexibilitatea cognitivă prin interferența timpului reacției de recunoaștere a câmpului colorat cu scrierea denumirii culorii. Recent a fost demonstrată o aplicație mobilă software („apps” pentru smartfon sau computer-tabletă) în baza testului, care identifică disfuncția cognitivă în ciroză [84]. Sunt necesare cercetări ulterioare pentru evaluarea potențialului de screening al EHmin și EHN.

6. SCAN Test este un instrument computerizat care măsoară viteza de recunoaștere a numerelor de complexitate crescândă. Testul SCAN are valoare prognostică [85].

7. Electroencefalografia (EEG) poate detecta modificările activității corticale în EH fără solicitarea cooperării pacientului și nu depinde de efectul de învățare [70]. Totuși, anomaliile EEG nu sunt specifice și pot fi influențate de tulburările metabolice coexistente, spre exemplu de hiponatriemie și medicamente. Veridicitatea EEG poate fi îmbunătățită prin analiza cantitativă care trebuie să includă frecvența de fundal cu media frecvenței dominante sau analiza spectrală [60]. În majoritatea cazurilor EEG necesită expertiză neurologică și este costisitoare.

Deși testele descrise au fost utilizate la diagnosticarea EHmin și EHN, între ele există o corelație redusă, EH fiind o disfuncție multidimensională [86]. În cazul testelor psihometrice a fost observat efectul de învățare și nu este clar dacă terapia curentă a EH este responsabilă de ameliorarea rezultatelor testelor. Prin urmare, dacă simptomele EH au

fost depistate, interpretarea testelor necesită cunoașterea istoricului pacientului, terapiei curente și efectelor activității cotidiene a pacientului.

În scop de cercetare pentru studiile multicentrice este necesar de a utiliza cel puțin două dintre strategiile validate: pe hârtie (PHES) și unul dintre cele computerizate (CRT, ICT, SCAN sau Stroop) sau neurofiziologice (CFF sau EEG) [66].

În practica clinică sau pentru studii monocentrice se pot utiliza testele de apreciere a severității EH cunoscute de examinator, disponibile și validate pentru folosință [66].

## Diagnosticul diferențial al encefalopatiei hepatice

Diagnosticul diferențial al EH presupune eliminarea altor cauze de alterare a conștiinței – metabolice, endocrine, neurologice [1, 2] (tab. 5).

Tabelul 5

### Diagnosticul diferențial al EH

<i>EHM sau stare confuzională acută</i>	
Diabetică	(hipoglicemie, cetoacidoză, hiperosmolaritate, acidoză lactică)
Alcoolică	(intoxicație, encefalopatia Wernicke)
Medicamentoasă	(benzodiazepine, neuroleptice, opioizi)
Neuroinfecții	
Tulburări electrolitice	(hiponatriemie și hipercalcemie)
Epilepsie nonconvulsivă	
Tulburări psihiatrice	
Accident vascular intracranian	
Stres medical sever	(insuficiență de organe și inflamație)
<i>Alte situații</i>	
Demență	(primară și secundară)
Leziuni cerebrale	(traumatice, neoplasmice, hidrocefalie)
Apnee obstructivă nocturnă	

*Notă: hiponatriemia și sepsisul produc encefalopatie per se și pot precipita EH prin interacțiuni patofiziologice. În stadiile avansate de ciroză hepatică encefalopatia uremică și EH pot coexista*

**Tulburări metabolice** (se apreciază prin analize biochimice și examen clinic):

- Hipoglicemie
- Dezechilibru electrolitic
- Uremie
- Hipercapnie de diverse etiologii
- Cetoacidoză diabetică sau de alte etiologii
- Hiperamoniemie nonhepatică (tulburare congenitală a ciclului ureogenetic, sindrom Reye)
- În endocrinopatii: hipotiroidism, boala Addison etc.

**Encefalopatii toxico-medicamentoase** (prin analize toxicologice și examen clinic):

- Alcoolice: intoxicații acute, sindrom de sevraj, sindrom Wernicke-Korsakoff;
- Intoxicații medicamentoase: anxiolitice, barbiturice etc.
- Intoxicații cu droguri psihoactive
- Intoxicații cu metale grele etc.

**Dereglări neuropsihiatrice și leziuni neurologice intracraniene** (prin metode imagistice și examen clinic):

- Accidente cerebrale vasculare
- Formațiuni de volum (tumori, abcese)
- Encefalite, meningite etc.

În continuare descriem câteva stări, întâlnite frecvent, de care trebuie diferențiată encefalopatia hepatică:

- ***Delirium tremens***. Dezordinile neuropsihice, care însoțesc etilismului cronic, sunt cel mai greu de diferențiat de cele întâlnite în EH. În prim-plan ies dezordinile cu excitații psihomotorii: pacienții sunt agresivi, anxioși, cu conștiința dezorganizată marcat și, cel mai important, acuză însomniile, halucinații polisenzoriale (vizuale, auditive, tactile ș.a.), uneori vise terifiante. Bolnavii sunt agitați, neatenți, superficiali la replici, nu-și găsesc locul, apare frica, tremorul, care este rapid, fin și fără asterixis (lipsește în repaus, dar e supărător și neregulat în timpul activității), sporește activitatea sistemului nervos vegetativ (hiperemia feței, transpirații, respirație superficială), se dezvoltă acidoza, tahicardia, oliguria, anorexia (cantitatea de glucoză în plasmă este normală sau mărită), apar eructații, vărsături (*Atenție* – pot surveni deshidratarea, hipokaliemia, aspirația maselor vomitive și sindromul Mallory-Weiss), scăderea ponderală. Vorbirea devine rapi-

dă, ochii privesc drept înainte, pupilele sunt neîngustate, reacționează la lumină, poate apărea sindromul convulsiv. Simptomele oculare neurologice lipsesc. *Delirium tremens* este provocat de starea de abțință după un abuz de alcool exagerat și îndelungat. La un cirotic cu etiologie mixtă (etică + virală) este mai greu de a diferenția cauza dereglărilor psihice: agravarea EH sau dezvoltarea unui episod de *delirium tremens*.

- **Sindromul Wernicke-Korsakoff.** Apare la bolnavii de etilism denutriți, simptomele tipice fiind nistagmusul, oftalmoplegia, ataxia. De obicei, la asemenea pacienți, dezorientarea în timp și spațiu este permanentă, comportamentul liniștit, apatic, cu o motorică necoordonată, mai ales în timpul mersului. Convulsiile, halucinațiile, frica și tremorul, lipsesc.
- **Hematomul subdural.** Acesta poate fi provocat de o traumă, de care pacientul frecvent nu-și aduce aminte, sau apare ca rezultat al hemoragiilor pahimeningiene la bolnavii de etilism. Simptomul cel mai tipic sunt durerile la percusiă craniului. De obicei, dezorientarea în timp și spațiu alternează cu stările de orientare normală, iar halucinațiile, frica, tremorul sunt absente. Dereglările motorii și de vorbire depind de localizarea hematomului. Schimbările la nivelul pupilei, apariția convulsiilor depind de gradul de compresiune intracerebrală a hematomului. Lichidul cefalorahidian capătă un aspect sanguinolent. Prescrierea diureticelor și preparatelor psihotrope în caz de hematom subdural se va face cu precauție.
- Cele mai mari dificultăți apar la diferențierea EH de **hematomul subdural** la pacienții cu CH alcoolică, care poate să se dezvolte spontan sau ca rezultat al hemoragiilor pahimeningiene. Diagnosticul diferențial în astfel de cazuri se poate face doar pe baza rezultatelor tomografiei computerizate.
- **Coma diabetică sau hipoglicemică.** Apare frecvent în tratamentul antidiabetic incorect al pacienților cirolici. Întrucât la normalizarea glicemiei semnele neuropsihice dispar, în caz de comă diabetică se va corecta regimul de dozare a insulinei.
- **Psihoze reactive de tip depresie sau paranoia.** Asemenea afecțiuni pot apărea și la un cirotic care prezintă schimbări psihice subiective și obiective permanente, de durată, cu agravare trep-



tată. EEG fără schimbări de dinamică, nivelul amoniemiei în limitele normei facilitează diagnosticul de EH.

- **Administrarea benzodiazepinelor la vârstnici** poate provoca dezorientare în timp și spațiu, dereglări de instalare și menținere a somnului. Vorbirea însă nu e afectată, comportamentul liniștit, halucinațiile, frica, tremorul, semnele neurologice oculare, convulsiile lipsesc. Administrarea benzodiazepinelor este invocată doar de anamnesic.
- **Degenerescenta hepatolenticulară.** Se determină la tinerii cu antecedente familiale, la prezența inelului Kayser-Fleischer, a perturbărilor în metabolismul cuprului (micșorarea nivelului ceruloplasminei). Se manifestă prin mișcări coreice și atetozice, tremurături neînsemnate, convulsii și asterixis, mișcărilor sunt mai lente. Tulburările de percepție și afective lipsesc.

Astfel, diferențierea EH de alte cauze de dereglare a conștiinței poate fi dificilă la pacienții cu CH, deoarece aceasta poate coexista cu alte afecțiuni neuropsihice (intoxicație cu alcool, dezechilibru electrolitic etc.). Semnele neurologice de focar nu sunt caracteristice EH. În favoarea diagnosticului pozitiv de EH pledează ameliorarea disfuncției cerebrale după procedurile de evacuare colonică și administrarea de Lactuloză.

O situație particulară sunt șunturile portosistemice postchirurgicale, în special șunturile neselective (portocavale, mezocavale) și mai puțin cele selective (distal splenorenale) sau șuntul portosistemic transjugular intrahepatic (TIPS).

**Recomandări de clasificare, gradare și diagnostic al EH (conform Ghidului de management al encefalopatiei hepatice, elaborat de EASL și AASLD, 2014) [1]:**

1. Encefalopatia hepatică trebuie clasificată în funcție de tipul bolii care a dus la dezvoltarea ei, de severitatea manifestărilor, durată și factorii precipitanți. (Grad III, A, 1)
2. Este necesar un diagnostic diferențial întrucât și alte tulburări pot tulbura activitatea creierului și imita EH. (Grad II-2, A, 1)
3. Encefalopatia hepatică trebuie considerată o stare continuă – de la funcția cognitivă intactă până la comă. (Grad III, A, 1)
4. Diagnosticul de EH este unul de excludere a altor cauze de disfuncție cerebrală. (Grad II-2, A, 1)
5. Encefalopatia hepatică trebuie clasificată în funcție de severitate,

- care reflectă posibilitățile de autoîngrijire și necesitatea în ajutor de îngrijire. (Grad III, B, 1)
6. EH manifestă este diagnosticată în baza criteriilor clinice și poate fi gradată conform WHC și GCS. (Grad II-2, B, 1)
  7. Diagnosticul și gradarea EH minimă și EH nemanifestă pot fi efectuate cu ajutorul testelor psihometrice și neurofiziologice, care trebuie executate de către examinatori experimentați. (Grad II-2, B, 1)
  8. Testările pentru EH minimă și EH nemanifestă pot fi aplicate pacienții care vor avea cel mai mare beneficiu de pe urma acestora, cum ar fi cazurile de scădere semnificativă a calității vieții sau angajarea la un loc de muncă care necesită siguranță publică. (Grad III, B, 2)
  9. Hiperamoniemia separat nu prezintă careva valoare diagnostică, graduală sau prognostică pentru EH la pacienții cu BCDF. Valorile normale ale amoniacului în sânge la pacientul suspectat pentru EH sugerează necesitatea reevaluării diagnosticului. (Grad II-3, A, 1)

## Întrebări de control

1. Definiția encefalopatiei hepatice.
2. Clasificarea encefalopatiei hepatice (etiologică, patogenetică, după variantele clinice, după severitate).
3. Rolul insuficienței hepatice în dezvoltarea encefalopatiei hepatice.
4. Rolul șuntului portosistemic în dezvoltarea encefalopatiei hepatice.
5. Neurotoxinele cu rol patogenetic în dezvoltarea encefalopatiei hepatice. Sursa acestora.
6. Neuromediatorii falși și importanța dezechilibrului aminoacidic în dezvoltarea encefalopatiei hepatice. Coeficientul Fisher.
7. Simptomele care determină stadiul encefalopatiei hepatice.
8. Importanța diagnosticării encefalopatiei hepatice latente. Posibilități de diagnosticare.
9. Simptomele clinice și paraclinice ce caracterizează insuficiența hepatică (decompensarea parenchimotoasă).
10. Manifestările hipertensiunii portale și simptomele decompensării vasculare în bolile hepatice avansate.
11. Factorii precipitanți ai encefalopatiei hepatice.
12. Diagnosticul encefalopatiei hepatice.
13. Rolul testărilor psihometrice în diagnosticul encefalopatiei hepatice.
14. Rolul diagnostic al testării amoniemiei în encefalopatia hepatică.
15. Diagnosticul diferențial al encefalopatiei hepatice.

## Teste pentru autocontrol

### Cu complement simplu

1. Encefalopatia hepatică se definește prin:
  - A. Spectru de tulburări neuropsihice potențial reversibile.
  - B. Se dezvoltă în insuficiența hepatică în urma metabolizării insuficiente a produșilor azotați toxici de origine intestinală.
  - C. Se dezvoltă în caz de șuntare portosistemică, cu ocolirea ficatului de către produșii azotați toxici de origine intestinală.
  - D. Este rezultatul metabolizării insuficiente în ficat a substanțelor cu efect neurotoxic sau a ocolirii ficatului de către acestea.
  - E. Definiția encefalopatiei hepatice include toate răspunsurile.
2. Encefalopatia hepatică cronică se poate dezvolta în:
  - A. Hepatita virală acută.
  - B. Hepatita virală cronică.
  - C. Ciroza hepatică decompensată.
  - D. Steatoza hepatică nonalcoolică fără steatohepatită.
  - E. În toate cazurile enumerate.
3. Encefalopatia hepatică poate evolua sub formă de:
  - A. Encefalopatie hepatică asociată cu insuficiență hepatică acută.
  - B. Encefalopatie hepatică asociată cu șunt portosistemic în lipsa cirozei hepatice.
  - C. Encefalopatie hepatică asociată cu ciroză hepatică cu sau fără șunt portosistemic.
  - D. Sunt valabile răspunsurile A, B, C.
  - E. Sunt valabile răspunsurile B, C.
4. Gradarea encefalopatiei hepatice depinde de:
  - A. Stadiul evolutiv al cirozei hepatice.
  - B. Gradul insuficienței hepatice.
  - C. Severitatea hipertensiunii portale.

- D. Expresivitatea simptomelor neuropsihice.
  - E. Expresivitatea sindromului citolitic.
5. Factori precipitanți ai encefalopatiei hepatice pot fi:
- A. Hemoragia gastrointestinală.
  - B. Paracenteza masivă.
  - C. Tratamentul diuretic agresiv.
  - D. Abuzul de proteine.
  - E. Toate cele enumerate pot servi ca factori declanșatori.
6. Diagnosticul și gradarea EH min/nemanifeste pot fi efectuate cu ajutorul:
- A. Testelor psihometrice și neurofiziologice la un pacient cu ciroză hepatică și/sau șunt portosistemic.
  - B. Depistării hiperamoniemiei.
  - C. Prezenței sindromului citolitic pronunțat.
  - D. Scorului Glasgow.
  - E. Testelor farmacologice.

### **Cu complement multiplu**

7. Hiperamoniemia în encefalopatia hepatică este rezultatul:
- A. Metabolizării insuficiente în ficat a produșilor azotați de origine intestinală.
  - B. Intensificării proceselor de inhibiție în SNC.
  - C. Ocolirii ficatului, prin șunturile portosistemice, de către produșii azotați de origine intestinală.
  - D. Catabolismului crescut al proteinelor.
  - E. Tulburărilor neuropsihice.
8. Tabloul clinic al encefalopatiei hepatice include:
- A. Semnele insuficienței hepatice.
  - B. Simptomele asociate cu hipertensiunea portală.
  - C. Manifestările neuropsihice.
  - D. Colestază exprimată.
  - E. Prezența insuficienței cardiace.
9. Hemoragia gastrointestinală poate declanșa encefalopatia hepatică la pacientul cirotic ca urmare a:
- A. Hipovolemiei.
  - B. Sintezei amoniacului în intestinul gros în urma hidrolizei sângelui de către flora intestinală.

- C. Hipotensiunii.
  - D. Sideropeniei.
  - E. Hipoxiei.
10. Diagnosticul encefalopatiei hepatice include:
- A. Hiperbilirubinemie.
  - B. Statut neuropsihic afectat (criteriile West Haven).
  - C. Testele care reflectă insuficiența hepatică și hipertensiunea portală.
  - D. Prezența hiperamoniemiei.
  - E. Sindrom citolitic sever.
11. Testările psihometrice în encefalopatia hepatică sunt utile pentru:
- A. Diagnosticarea encefalopatiei hepatice nemanifeste/minime.
  - B. Diagnosticarea encefalopatiei hepatice avansate.
  - C. Diagnosticul diferențial al encefalopatiei hepatice de alte tipuri de encefalopatii.
  - D. Selectarea preparatelor diuretice.
  - E. Monitorizarea în dinamică a evoluției (regresiei) encefalopatiei hepatice latente.
12. Valoarea diagnostică a hiperamoniemiei:
- A. Hiperamoniemia separat posedă valoare diagnostică în EH.
  - B. Hiperamoniemia separat posedă valoare prognostică în EH.
  - C. Pe baza rezultatelor hiperamoniemiei poate fi gradată EH.
  - D. Hiperamoniemia separat nu are valoare diagnostică, prognostică și graduală pentru EH.
  - E. Valorile normale ale amoniacului în sânge la un pacient suspect pentru EH sugerează necesitatea reevaluării diagnosticului.

**Răspunsuri corecte:**

- |       |             |                |
|-------|-------------|----------------|
| 1 - E | 5 - E       | 9 - A, B, C, E |
| 2 - C | 6 - A       | 10 - B, C, D.  |
| 3 - D | 7 - A, C, D | 11 - A, E      |
| 4 - D | 8 - A, B, C | 12 - D, E      |

## Bibliografie

1. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>
2. Encefalopatia hepatică la adult. *Protocol Clinic Național*, Chișinău, 2010: 34.
3. Sherlock S, Summerskill WHJ, White LP, Phear EA. Portal-systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. *Lancet* 1954; 264:453–457.
4. Fazekas JE, Tictkin HE, Shea JG. Effects of L-arginine on hepatic encephalopathy. *Am J Med Sci* 1957;234:462–467.
5. Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:233–251.
6. Conn HO. Hepatic encephalopathy. In: Schiff L, Schiff ER, editors. *Diseases of the liver*. Philadelphia, PA: Lippincott; 1993. p. 1036–1060.
7. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468–475.
8. Ding A, Lee A, Callender M, Loughrey M, Quah SP, Dinsmore WW. Hepatic encephalopathy as an unusual late complication of transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion for non-cirrhotic portal hypertension caused by nodular regenerative hyperplasia in an HIV-positive patient on highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2010;21:71–72.
9. Ito T, Ikeda N, Watanabe A, Sue K, Kakio T, Mimura H, et al. Obliteration of portal systemic shunts as therapy for hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension. *Gastroenterol Jpn* 1992;27:759–764.
10. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716–721.
11. Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011; 54:1030–1040.
12. Ridders L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978;75:462–469.

13. Del Piccolo F, Sacerdoti D, Amodio P, Bombonato G, Bolognesi M, Mapelli D, et al. Central nervous system alterations in liver cirrhosis: the role of portal-systemic shunt and portal hypoperfusion. *Metab Brain Dis* 2002;17:347–358.
14. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010;138:2332–2340.
15. Riggio O, Ridola L, Pasquale C, Nardelli S, Pentassuglio I, Moscucci F, et al. Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:181–183.
16. Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ* 1981;282:263–266.
17. Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2718–2723.
18. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675–1682.
19. Coltorti M, Del Vecchio-Blanco C, Caporaso N, Gallo C, Castellano L. Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. National Project on Liver Cirrhosis Group. *Ital J Gastroenterol* 1991;23:42–48.
20. Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;30:612–622.
21. Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Münke H, Unterberg K, Zumhasch U, et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology* 1998;28:1215–1225.
22. Amodio P, Del Piccolo F, Pettenò E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37–45.
23. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:748–753.
24. Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Tandon RK. Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:322–327.



25. Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001;16:37–41.
26. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007;47:67–73.
27. Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:785–790.
28. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890–895.
29. Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2029–2034.
30. Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli RG, Buzzelli G, Casini-Raggi V, et al. Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 1997;92:66–72.
31. Benvegnou L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744–749.
32. Watson H, Jepsen P, Wong F, Gines P, Cordoba J, Vilstrup H. Satavaptan treatment for ascites in patients with cirrhosis: a meta-analysis of effect on hepatic encephalopathy development. *Metab Brain Dis* 2013;28:301–305.
33. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose vs. placebo. *Gastroenterology* 2009;137:885–891, [891.e1].
34. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:549–559.
35. Amodio P, Pellegrini A, Ubiali E, Mathy I, Piccolo FD, Orsato R, et al. The EEG assessment of low-grade hepatic encephalopathy: comparison of an artificial neural network-expert system (ANNES) based evaluation with visual EEG readings and EEG spectral analysis. *Clin Neurophysiol* 2006; 117:2243–2251.
36. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: update 2009. *Hepatology* 2010; 51:306.
37. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De SA, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738–2746.

38. Bai M, Qi X, Yang Z, Yin Z, Nie Y, Yuan S, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26:943–951.
39. Spina G, Santambrogio R. The role of portosystemic shunting in the management of portal hypertension. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992;6:497–515.
40. Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:1034–1041.
41. Kim WR, Brown Jr RS, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002;36:227–242.
42. Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992–2001: a general population-based study. *J Hepatol* 2008;49:732–738.
43. Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of sub-clinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1986;3:75–82.
44. Lockwood AH. “What’s in a name?” Improving the care of cirrhotics. *J Hepatol* 2000;32:859–861.
45. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:253–267.
46. McCrea M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol* 1996;53:758–763.
47. Wiltfang J, Nolte W, Weissenborn K, Kornhuber J, Ruther E. Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;13:379–389.
48. Montagnese S, De Pitta C, De Rui M, Corrias M, Turco M, Merkel C, et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014; 59:705–712.
49. Cordoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei AT. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:339–345.
50. Montagnese S, Middleton B, Skene DJ, Morgan MY. Night-time sleep disturbance does not correlate with neuropsychiatric impairment in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009;29:1372–1382.
51. Weissenborn K. Diagnosis of encephalopathy. *Digestion* 1998;59:22–24.
52. Adams RD, Foley JM. The neurological disorder associated with liver disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1953;32:198–237.

53. Cadranel JF, Lebiez E, Di Martino V, Bernard B, El Koury S, Tourbah A, et al. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? *Am J Gastroenterol* 2001;96:515–518.
54. Delanty N, French JA, Labar DR, Pedley TA, Rowan AJ. Status epilepticus arising de novo in hospitalized patients: an analysis of 41 patients. *Seizure* 2001;10:116–119.
55. Eleftheriadis N, Fourla E, Eleftheriadis D, Karlovasitou A. Status epilepticus as a manifestation of hepatic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2003;107:142–144.
56. Prabhakar S, Bhatia R. Management of agitation and convulsions in hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol* 2003;22:S54–S58.
57. Weissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, Ennen J, Ahl B. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS* 2005;19:S93–S98.
58. Read AE, Sherlock S, Laidlaw J, Walker JG. The neuro-psychiatric syndromes associated with chronic liver disease and an extensive portal-systemic collateral circulation. *Q J Med* 1967;141:135–150.
59. Baccarani U, Zola E, Adani GL, Cavalletti M, Schiff S, Cagnin A, et al. Reversal of hepatic myelopathy after liver transplantation: fifteen plus one. *Liver Transpl* 2010;16:1336–1337.
60. Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired (non Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine* 1965;44:345–396.
61. Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, Rümke S, Afshar K, Shahrezaei GH, et al. Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol* 2013;58:698–705.
62. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012;55:965–967.
63. American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. Full text. Available at: [www.aasld.org/practice-guidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf](http://www.aasld.org/practice-guidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf).
64. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Amorós A, Pavesi M, Vilstrup H, et al. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2014;60:275–281.
65. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009;50:2014–2021.
66. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalo-

- pathy – an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:739–747.
67. Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis* 2004;19:281–312.
  68. Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:515–525.
  69. Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Dig Dis Sci* 2008;53:529–538.
  70. Guerit JM, Amantini A, Fischer C, Kaplan PW, Mecarelli O, Schnitzler A, et al. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009;29:789–796.
  71. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009;29:629–635.
  72. Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis* 2011;26:135–139.
  73. Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2012;55:1164–1171.
  74. Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42: S45–S53.
  75. Bajaj JS, Gillevet PM, Patel NR, Ahluwalia V, Ridlon JM, Kettenmann B, et al. A longitudinal systems biology analysis of lactulose withdrawal in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2012;27:205–215
  76. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34:768–773.
  77. Prakash RK, Brown TA, Mullen KD. Minimal hepatic encephalopathy and driving: is the genie out of the bottle? *Am J Gastroenterol* 2011;106:1415–1416.
  78. Bajaj JS, Stein AC, Dubinsky RM. What is driving the legal interest in hepatic encephalopathy? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:97–98.
  79. Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Figure connection test: a universal test for assessment of mental state. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:14–23.

80. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002;35:357–366.
81. Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879–885.
82. Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N, Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013; 28:231–234.
83. Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG, Knox JF, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008;135:1591–1600.
84. Bajaj JS, Thacker LR, Heumann DM, Fuchs M, Sterling RK, Sanyal AJ, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013;58: 1122–1132.
85. Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemmolo R, Caregaro L, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with sub-clinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999;29:1662–1667.
86. Montagnese S, Biancardi A, Schiff S, Carraro P, Carla V, Mannaioni G, et al. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010;53:558–566.
87. Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:345–349.
88. Grønbaek H, Johnsen SP, Jepsen P, Gislum M, Vilstrup H, Tage-Jensen U, et al. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol* 2008;8:16.
89. Haussinger D and Maier KP. *Hepatische Enzephalopathie*, G.Thieme Verlag, 1996
90. Condrațchi L. Managementul pacientului cu encefalopatie hepatică. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2008, 3(25).
91. Garcia-Martinez R, Rovira A, Alonso J, Jacas C, Simón-Talero M, Chavarria L, et al. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume. *Liver Transpl* 2011;17:38–46.
92. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 1974;2:81–84.

Criteriile West Haven (WHC) și descrierea clinică

WHC inclusiv EH min	ISHEN*	Descriere	Criterii sugestive	Comentarii
Lipsește		Lipsa encefalopatiei la moment și în anamneză	Rezultate normale ale testelor	
Minimă	EH nemanifestă (EHN)	Testele psihometrice sau neuropsihologice de apreciere a vitezei/ funcției psihomotorii modificate sau modificări neurofiziologice fără disfuncție mintală evidentă clinic	Rezultate anormale ale testelor psihometrice sau neuropsihologice fără manifestări clinice	Lipsa criteriilor universale de diagnostic. Se folosesc standardele locale
Grad I		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiența conștientizării triviale</li> <li>• Euforie sau anxietate</li> <li>• Scăderea capacității de concentrare a atenției</li> <li>• Alterarea capacității de efectuare a operațiilor matematice simple (adunare, scădere)</li> <li>• Dereglarea ritmului somnului</li> </ul>	Deși orientarea în timp și spațiu este păstrată, pacienții prezintă unele devieri cognitive/comportamentale	Constatări clinice, de obicei nereproducibile
Grad II	EH manifestă (EHM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Letargie sau apatie</li> <li>• Dezorientare în timp</li> <li>• Modificări de personalitate evidente</li> <li>• Comportament inadecvat</li> <li>• Dispraxie</li> <li>• Asterixis</li> </ul>	Dezorientare în timp (cel puțin trei din următoarele sunt greșite: ziua săptămânii, data, luna, anotimpul, anul) ± alte simptome	Constatări clinice variabile, dar reproductibile într-o oarecare măsură
Grad III		<ul style="list-style-type: none"> <li>• De la somnolență până la semistupor</li> <li>• Răspund la stimuli</li> <li>• Stare de confuzie</li> <li>• Dezorientare brutală</li> <li>• Comportament bizar</li> </ul>	Dezorientare și în spațiu (cel puțin trei din următoarele sunt greșite: țara, regiunea, orașul, strada) ± alte simptome	Constatări clinice reproductibile într-o oarecare măsură

Continuare

Grad IV		Comă	Nu răspunde la stimuli dureroși	Stare comatoasă, de obicei reproductibilă
---------	--	------	---------------------------------	---

Toate situațiile trebuie să fie în legătură cu insuficiența hepatică și/sau ȘPS

\*ISHEN (*International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*)

Anexa2

**Glasgow Coma Scale (GCS) [92]**

Valori	1	2	3	4	5	6
Deschiderea ochilor	Nu deschide ochii	Deschide ochii ca răspuns la stimuli dureroși	Deschide ochii ca răspuns la adresare verbală	Deschide ochii în mod spontan	Nu este aplicabil	Nu este aplicabil
Funcții verbale	Nu produce sunete	Produce sunete care nu pot fi înțelese	Rostește cuvinte nepotrivite	Confuz, dezorientat	Orientat, conversează normal	Nu este aplicabil
Funcții motorii	Nu efectuează mișcări	Reacție extensorie la stimuli dureroși (răspuns tip decerebrare)	Flexie anormală la stimuli dureroși (răspuns tip decorticare)	Flexie/retragere la stimuli dureroși	Localizează stimulii dureroși	Execută instrucțiunile

Scorul conține trei grupuri de criterii: deschiderea ochilor, răspunsul verbal și motor. Evaluarea scorului se face după suma valorilor după fiecare criteriu. Cea mai mică sumă posibilă a GCS este 3 (comă profundă sau deces), punctajul maxim este 15.

Punctajul maxim de 15 puncte reflectă lipsa dereglărilor de conștiință; 14-11 puncte – precomă; 10-9 puncte – stopor; 8-4 puncte – comă profundă.

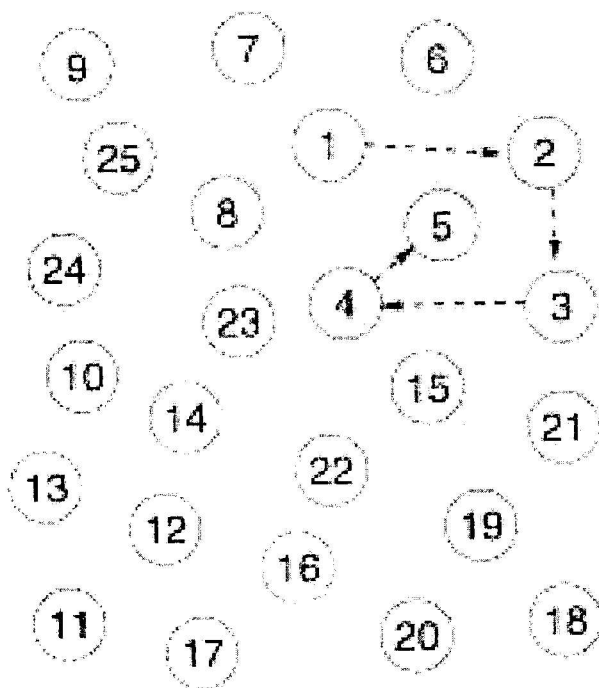
### Testul de unire a cifrelor

Numele pacientului \_\_\_\_\_

Data examinării \_\_\_\_\_

Ora examinării \_\_\_\_\_

Rezultat (sec) \_\_\_\_\_





## Diagnosticul diferențial al EH

<i>EHM sau stare confuzională acută</i>	
Diabetică	(hipoglicemie, cetoacidoză, hiperosmolaritate, acidoză lactică)
Alcoolică	(intoxicație, encefalopatia Wernicke)
Medicamentoasă	(benzodiazepine, neuroleptice, opioizi)
Neuroinfecții	
Tulburări electrolitice	(hiponatriemie și hiper calciemie)
Epilepsie nonconvulsivă	
Tulburări psihiatrice	
Accident vascular intracranian	
Stres medical sever	(insuficiență de organe și inflamație)
<i>Alte situații</i>	
Demență	(primară și secundară)
Leziuni cerebrale	(traumatice, neoplasmice, hidrocefalie)
Apnee obstructivă nocturnă	

*Notă: hiponatriemia și sepsisul pot produce encefalopatie per se și pot precipita EH prin interacțiuni patofiziologice. În stadiile avansate de ciroză hepatică encefalopatia uremică și EH pot coexista*

## Factorii precipitanți ai EH manifeste în ordinea descreșterii frecvenței

*Modificat de Strauss E, da Costa MF. The importance of bacterial infections as precipitating factors of chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis.*

*Hepato-gastroenterology 1998;45:900-904.*

<i>EH episodică</i>	<i>EH recurentă</i>
Infecții*	Dezechilibru electrolitic
Hemoragii gastrointestinale	Infecții
Tratament diuretic abuziv	Nedeterminat
Dezechilibru electrolitic	Constipații
Constipații	Tratament diuretic abuziv
Nedeterminat	Hemoragii gastrointestinale

\* Mai multe serii de cazuri recente nepublicate confirmă rolul dominant al infecțiilor

## Descrierea EH și exemplu clinic

Tipul	Gradul		Durata	Spontană sau precipitată
Tip A	EH min	EHN (nemanifestă)	Episodică	Spontană Precipitată (de specificat)
Tip B	Grad I		Recurentă	
Tip C	Grad II	EHM (manifestă)	Persistentă	
	Grad III			
	Grad IV			

**Notă:** pacientul cu EH trebuie caracterizat după criteriile din cele 4 coloane. Exemplu de diagnostic clinic de EH: „**EH, Tip C, Gradul 3, Recurentă, Precipitată de infecție a tractului urinar**”. Descrierea poate fi suplimentată cu clasificarea operativă, de exemplu după *Glasgow Coma Score*

## Cuprins

Abrevieri .....	3
Motivarea temei .....	5
Cunoștințele de bază necesare însușirii temei .....	7
Definiție.....	8
Particularități epidemiologice și clinico-evolutive ale EH .....	9
Clasificarea encefalopatiei hepatice.....	10
Elemente de fiziopatologie a EH .....	13
Elemente de morfopatologie a EH.....	18
Tabloul clinic al EH .....	18
Factorii precipitanți ai EH.....	24
Diagnosticul EH.....	25
Testări pentru EH minimă și EH nemanifestă .....	31
Diagnosticul diferențial al EH .....	34
Recomandări (EASL, AASLD, 2014) .....	37
Întrebări de control .....	39
Teste pentru autocontrol .....	40
Bibliografie.....	43
Anexe .....	50