

TRATAMENTUL ENCEFALOPATIEI HEPATICE

Gabriela Udrea*, V. Stoica*

REZUMAT

Encefalopatia hepatică este un sindrom complex apărut pe fondul reducerii capacității funcționale hepatice și dezvoltării hipertensiunii portale. Diagnosticul se face prin excluderea encefalopatiilor toxice, metabolice, leziunilor intracraniene și a suferințelor neuropsihice. Tratamentul E.H. vizează diminuarea sintezei și absorbției de amoniac prin scăderea aportului proteic alimentar și modificarea mediului intestinal (dizaharide neabsorbabile, antibioterapie, colonizare cu bacterii non-ureazice). Creșterea metabolizării tisulare a amoniacului, scăderea falsilor neuromediatorii și inhibarea receptorilor GABA-benzodiazepinici sunt mijloace terapeutice cu valoare limitată sau controversată. Transplantul ortotopic hepatic reprezintă etapa finală de tratament.

Cuvinte cheie: encefalopatie hepatică, amoniemie, tratament.

ABSTRACT

Hepatic encephalopathy treatment

Hepatic encephalopathy is a complex syndrome appeared on the found of hepatic function capacity reduction and development of portal hypertension. The diagnostic is made by excluding the toxic, metabolic encephalopathies, intracranial injury and neuropsychological sufferings. The H.E. treatment points the synthesis and ammonia absorption decrease by lowering the proteic diet apport and change the intestinal environment (non-absorbed disaccharides, antibiotherapy, colonization with non-ureazic bacterium). The increase of the ammonia tisular metabolism, the lower of false neuromediators and GABA-benzodiazepines receptors inhibition are therapeutical ways with limited value or controversial. The orthotopic hepatic transplant represent the finale treatment stage.

Key words: hepatic encephalopathy, ammoniemia, treatment.

Encefalopatia hepatică (portal-sistemică) reprezintă un sindrom neuropsihiatric caracterizat prin tulburări de conștiință, comportament, de personalitate, semne neurologice fluctuante, asterixis sau „flapping tremor“ și modificări electroencefalografice distincte, ca urmare a bolii hepatice (scăderea numărului de hepatocite funcționale, creșterea presiunii în sistemul port cu deschiderea de colaterale și șunturi).

Diagnosticul de encefalopatie hepatică va fi considerat în următoarele circumstanțe:

- suferință hepatocelulară acută sau cronică și/sau șunturi portosistemice;
- tulburări ale conștiinței cu evoluție spre confuzie, stupor, comă;
- semne neurologice: asterixis, rigiditate, hiperreflexie, convulsii;
- EEG - unde lente, cu voltaj mare, simetrice.

Unii pacienți cu encefalopatie hepatică (EH) pot dezvolta: sindroame extrapiramidale (coreoatetoză), parapareză spastică, degenerare cerebeloasă cu ataxie.

Diagnosticul de EH este obișnuit unul de excludere în care concentrația serică de amoniac (NH₃) este sugestivă pentru diagnostic, deși uneori ea poate fi normală. În acest sens se va avea în vedere faptul că nivelul seric al NH₃ poate fi influențat de exercițiile fizice, că există o corelație slabă între gradul encefalopatiei și valoarea acestuia și presupun existența unui interval de timp între creșterea nivelului seric al NH₃ și apariția simptomelor de encefalopatie hepatică.

Diagnosticul de EH începe prin excluderea în primul rând a unor encefalopatii toxice legate de alcool (intoxicație acută,

sindromul de abțință, encefalopatia Wernicke, psihoza Korsakoff), de droguri psihoactive sau salicilați prin determinarea alcoolemiei, a transketolazei, a răspunsului terapeutic la tiamina și screening toxicologic. Testele biochimice uzuale vor exclude pe de altă parte encefalopatiile metabolice, dezechilibrele electrolitice, anemia, cetoacidoza, hipoglicemia, hipoxia, intoxicația cu CO₂. Prin TC cranian, puncție lombară, arteriografie, electroencefalograma se va încerca eliminarea eventualelor leziuni intracraniene ca: hemoragia subarahnoidiană, intracerebrală, abcese, tumori, infarcte cerebrale; epilepsia. Nu trebuie omise și posibilele suferințe neuropsihiatrice.

Majoritatea episoadelor de encefalopatie hepatică la pacienții cu hepatopatie cronică sunt rezultatul, fie al dezvoltării spontane de șunturi portosistemice, fie apariției unuia sau mai multor factori precipitanți. (tabel. I).

Tabelul I

Factori precipitanți ai encefalopatiei hepatice la pacienții cu hepatopatie cronică

- | |
|--|
| <p>I. Producția crescută de amoniac</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. exces alimentar proteic 2. sângerările gastrointestinale 3. azotemia 4. constipația 5. infecția |
|--|

*Dr. Gabriela Udrea, Prof. Dr. Victor Stoica - Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino“

6. alcaloza
7. hipokaliemia
8. Helocobacter pilori

II. Metabolizare redusă a toxinelor indusă prin hipoxemie hepatică

1. hipoxemia
2. anemia
3. hipotensiunea arterială (hemoragie gastrointestinală)
4. deshidratare:
 - a) aport hidric redus
 - b) diaree-laxative osmotice
 - c) diuretice
 - d) paracenteze evacuatorii repetate

III. Metabolizare scăzută hepatică a toxinelor prin sunturi portosistemice:

- a) spontane
 - b) anastomoze portosistemice chirurgicale
 - c) sunturi portosistemice transjugulare (TIPS)
- analgetice opioide

IV. Activarea receptorilor centrali complexi pentru acid γ aminobutiric (GABAa)/ benzodiazepine/ barbiturice:

1. benzodiazepinele
2. barbiturice sedative.

Odată identificați acești factori precipitanți se impune corectarea lor de urgență prin:

- scăderea aportului proteic
- corectarea eventualului dezechilibru hidroelectrolitic și metabolic
- restabilirea unui tranzit intestinal adecvat
- eliminarea laxativelor, diureticelor în exces, a tranchilizantelor, sedativelor sau a altor medicamente psihoactive
- embolizarea transhepatică sau legătura chirurgicală a sunturilor portosistemice (2).

Terapia secvențială a encefalopatiei hepatice din hepatopatia cronică vizează principalele verigi patogenice:

- scăderea sintezei și absorbției de NH_3
- creșterea metabolizării în țesuturi a NH_3
- scăderea concentrației falșilor neuromediatorii
- inhibiția complexului de receptori benzodiazepinici ai acidului γ aminobutiric (GABA-a-benzodiazepine)
- chelarea manganului
- transplantul hepatic ortotopic

1. Scăderea sintezei și absorbției de NH_3

Mecanismele responsabile de creșterea concentrației sanguine de NH_3 la pacienții cu ciroză sunt următoarele:

- a) Sângerarea gastrointestinală sau aportul exogen proteic, furnizează intestinului cantități mari de aminoacizi care vor fi dezactivați de bacteriile intestinale, producând astfel cantități semnificative de NH_3 . Tranzitul intestinal încetinit (constipația), va amplifica producția de NH_3 la nivelul intestinului prin creșterea timpului de expunere al proteinelor și aminoacizilor intraluminali la acțiunea bacteriilor intestinale. Descuamarea epitelului intestinal furnizează și ea

proteine care vor fi transformate în NH_3 de către bacteriile intestinale.

- b) Scăderea funcției renale, (azotemia cum se întâmplă în sindromul hepatorenal) urmată de creșterea ureei serice, determină o difuziune crescută a acesteia în lumenul intestinal unde este transformată în NH_3 sub acțiunea bacteriilor intestinale ce posedă ureaza.
- c) Afectarea hepatică severă se însoțește de o deprimare semnificativă a sintezei hepatice a ureei și acumulare a NH_3 .
- d) Alcaloza, prin hiperventilație centrală și hipokaliemia, determină o scădere în disponibilitatea renală de ioni de H^+ și în consecință, NH_3 care rezultă sub acțiunea glutaminazei renale din glutamină în loc să fie excretat ca NH_4^+ , intră în vena renală și crește concentrația sangvină de NH_3 .
- e) Existența sunturilor portosistemice permite NH_3 intestinal să suneze ficatul pentru detoxifiere hepatică, crescând concentrația serică a NH_3 .

Un factor esențial în determinarea efectelor toxice asupra SNC ale NH_3 îl constituie pH-ul sangvin. Deoarece NH_3 neionizat traversează membranele mult mai ușor decât NH_4^+ , alcaloza favorizează intrarea NH_3 în țesutul nervos. În acest fel, alcaloza pe lângă faptul că, sporește amoniemia prin mecanisme renale, influențează și difuziunea NH_3 prin membrane. Același lucru se întâmplă și la nivelul lumenului intestinal (lumen intestinal alcalin = absorbție crescută de amoniac).

În EH, amoniacul este probabil responsabil de lezarea astrocitelor și a neuronilor iar efectul său toxic este urmarea sintezei intracerebrale de glutamină. În final, leziunea celulară cerebrală este consecința directă sau indirectă a deficitului energetic celular.

Producția intestinală de NH_3 poate fi redusă prin **limitarea aportului proteic** și prin **inhibarea bacteriilor colonice** producătoare de urează.

În privința aportului proteic, el va acoperi un minim necesar de 0,8 - 1 g/kgc/zi pe o perioadă limitată de timp (6) odată ce toleranța pacienților la proteine se restabilește. Acest aport va fi crescut cu 10 g la fiecare 3 - 4 zile, sunt preferate proteinele vegetale care produc o ameliorare evidentă a echilibrului azotat fără a precipita sau agrava encefalopatia hepatică (3). Efectul favorabil al acestora este amplificat și de conținutul bogat în fibre al dietei vegetariene care micșorează timpul de tranzit intestinal și scade pH-ul intestinal (9).

Scăderea cantității de NH_3 produse la nivelul intestinului se realizează prin intermediul dizaharidelor neabsorbabile de genul lactulozei (β galactozidofrucoza) și lactitolului (β galactozidosorbitol).

Lactuloza, a cărei eficiență în tratamentul EH este susținută de numeroase studii, se administrează în doze zilnice de cca. 30 - 60 g, încât să producă 2 - 4 scaune moi pe zi, cu un pH sub 6.

La nivel intestinal, lactuloza crește incorporarea bacteriană a azotului intraluminal și eliminarea acestuia prin fecale. Cea mai mare cantitate de azot va fi conținută în bacteriile fecale și fracțiile solubile ale fecalelor. În mediul acid generat de formarea acidului lactic din lactuloza sub acțiunea florei bacteriene, se reduce și degradarea altor compuși care conțin azot până la nivel de NH_3 sau alte toxine cu acțiune asupra SNC. Diminuarea producției de uree este asociată cu reducerea intrării de NH_3 în sângele portal dar, se pare, fără

inhibarea directă a degradării ureei. Există dovezi care arată că asocierea de neomicină la lactuloza, pacienților care nu răspund numai de aceasta, are un efect aditiv (12). În ciuda unor efecte nedorite (crampe abdominale, diaree apoasă, flatulență, gustul dulce uneori dezagreabil), lactuloza se impune ca un mijloc terapeutic principal al EH, inclusiv în scop profilactic la cei cu hipertensiune portală (11).

Lactilolul, în doza de 30 - 45 g/zi, este la fel de eficient ca și lactuloza în tratamentul EH dar este mai bine tolerat și are efecte secundare mai reduse. La cei cu deficit de lactază intestinală administrarea orală de lactoză în doza de 100 g/zi constituie o alternativă terapeutică reală.

Recent, s-a propus ca mijloc terapeutic produsul **AO-128**, derivat N substituit de valeolamina, un aminoclitol cu rol de inhibitor selectiv de dizaharidază. Administrat în doză de 6 mg - 3/zi timp de 2 săptămâni la cirofici cu EH a produs ameliorări în indexul EH de 83% versus 35% în lotul placebo (p 0,05), dar fără a modifica balanța azotată sau EEG.

Studiul suplimentare sunt necesare pentru a determina dozele adecvate și a confirma beneficiul scontat (10).

Tot în sensul scăderii NH₃ intestinal, prin acțiune asupra bacteriilor producătoare de urează, acționează și antibiotice de tipul **neomicinei**, **metronidazolului** și mai nou **rifaximinului**. În doza de 6g/zi neomicina are o eficiență asemănătoare lactulozei dar efectele sale adverse nefrotoxice și ototoxice impun utilizarea sa cu prudență sau chiar evitarea la cei cu risc crescut a unor asemenea leziuni. Metronidazolul în doza de 3 - 4 tablete a 250 mg/zi, timp de 7 zile este la fel de eficient dar se vor avea în vedere reacțiile adverse care pot fi supărătoare: vărsături, diaree, vertij, parestezii, cefalee (13).

Rifaximul, derivat de rifamicina și care nu se absoarbe la nivelul tubului digestiv, se administrează în doza zilnică de 1200 mg/zi (4).

Produce ameliorări ale tulburărilor de vorbire, memorie, comportament, mers, scris, ale asterixisului, testului de cinci stele și scade amoniemia. El este considerat un antibiotic de primă linie, în particular la pacienții cu intoleranță la neomicina și funcție renală alterată.

Colonizarea intestinului cu bacterii non-ureazice recurge la administrarea singulară de **Lactobacillus acidophilus** sau **Enterococcus faecium**. Se fac trei cure a 4 săptămâni fiecare, separate de câte un interval liber a câte 2 săptămâni, cu scăderea nivelului amoniacului seric inclusiv în intervalele libere (5), rezultate înregistrate mai ales cu enterococcus.

Tratamentul infecției cu Helicobacter pilori la pacienții cu ciroza hepatică este întrevăzut în context patogen, cunoscută fiind capacitatea ureazică a germenului și creșterea potențială a riscului de EH prin accentuarea producției de amoniac la nivel gastric. Se recurge la schemele terapeutice specifice cu antisecretori și antibiotice, care se aplică și în ulcerul gastric și duodenal.

2. Creșterea metabolizării tisulare a NH₃

Aspartatul și ornitina constituie substraturi pentru conversia metabolică a NH₃ la uree și glutamină, astfel încât administrarea lor în EH reduce concentrația serică a NH₃.

Tratamentul cu **benzoat de sodiu** (10 g x 2/zi) și **fenilacetat**, care reacționează cu glicina rezultând hipurat și cu glutamina cu formarea de fenilcetilglutamină, au o eficiență similară cu a lactulozei.

În ultima perioadă se acordă o importanță deosebită **Zn** în tratamentul encefalopatiei hepatice. Este cunoscut faptul că pacienții cu ciroza hepatică au un deficit de Zn și în plus, enzime aparținând ciclului ureei sunt dependente de Zn. Totodată, acesta este un oligoelement cu importanță în sinteza ADN-ului, a proteinelor și în funcționalitatea metaloenzimelor. Administrarea de Zn la acești pacienți pe o perioadă de 2 - 3 luni (600 mg/zi), a dus la o scădere semnificativă a NH₃ seric și la o ameliorare a testelor psihometrice.

3. Scăderea falșilor neuromediatori

Cei mai mulți aminoacizi care ajung prin vena portă la ficat sunt catabolizați în uree (excepțând aminoacizii ramificați ca leucina, izoleucina, valina). O mică cantitate este eliberată în circulația generală ca aminoacizi liberi și ei vor juca un rol important în ciclul glucoza-alanina. În plus, o serie de aminoacizi sunt utilizați pentru sinteza intracelulară hepatică. Alterarea metabolismului aminoacizilor este reflectată de concentrația modificată a acestora, cei ramificați având o concentrație scăzută ca urmare a utilizării lor de musculatura striată. Creșterea în schimb a nivelului aminoacizilor aromatici apare ca inductor al apariției EH și producerea de falși neurotransmițători.

Tratamentul cu formule bogate în aminoacizi ramificați (**leucina, izoleucina, valina**) și scăzute în aminoacizi aromatici (fenilalanina, tirozina, triptofan) ar avea efecte favorabile în ameliorarea EH, dar rezultatele studiilor efectuate sunt controversate.

Într-un studiu dublu orb controlat placebo **L ornitina-L aspartat** administrată oral 18 g - 3/zi timp de 14 zile la pacienții cu EH a ameliorat gradul statusului mental (p<0,05) și indexul de encefalopatie portosistemică (p<0,01) față de grupul placebo. Tratamentul este ușor de efectuat, bine tolerat, cu o complianță bună și apare cu efect benefic terapeutic la pacienții cu EH cronică, stabilă (15).

Se pare că sărurile ornitinei cu cetoacizi ramificați sunt mai eficiente decât aminoacizii ramificați propriu-ziși.

Deși s-a sugerat rolul scăderii activității dopaminergice în patogeneza EH, nu s-a demonstrat un efect favorabil al tratamentului cu levodopa sau bromcriptina.

4. Inhibiția receptorilor complecși GABA-benzodiazepinici

Benzodiazepinele își exercită efectele supresive asupra SNC legându-se la receptorul complex GABA-benzodiazepinic. Se crede că în EH ar exista un ligand like-benzodiazepinic care s-ar lega la acest receptor, ligand care nu exista în creierul normal.

Studiile făcute cu **flumazenil**, antagonist al receptorului benzodiazepinic, oferă date neconcludente în privința ameliorării EH. Astfel un studiu italian multicentric, dublu orb, controlat placebo privind eficiența flumazenilului în tratamentul EH stadiul 4A a constatat o ameliorare a scorului neurologic de 23% în grupul cu flumazenil versus 1,5% la placebo. Și ameliorarea traseelor EEG a fost observat la 33,3% în grupul cu flumazenil față de 3,8% în grupul placebo, de unde și concluzia că acesta este benefic numai la un subset selectat de pacienți cirofici, cu EH severă (8). Prețul de cost ridicat și eficiența nu totdeauna dovedită rezervă flumazenilul unor cazuri selectate - fără factori precipitanți sau după eșecul tratamentului de primă linie (14).

Acordarea unui rol neglijabil liganzilor de receptor benzodiazepinic în fiziologia modificărilor cognitive sau neurofiziologice la pacienții cirofici, este evidențiată și de un alt studiu privind efectele flumazenilului asupra modificărilor psihometrice și neurofiziologice subclinice la acești pacienți. Produsul nu influențează răspunsurile cerebrale auditive evocate sau testul number connection (16).

5. Chelarea manganului

Identificarea unor concentrații crescute de mangan în ganglionii bazali ai pacienților cu EH și existența unei hiperintensități T1 la rezonanța magnetică nucleară în globul palid au sugerat contribuția acestuia la patogeneza EH. Această ipoteză este susținută și de clinica asemănătoare a encefalopatiei hepatice cronice și intoxicației cu mangan.

Verificarea efectelor terapeutice ale chelatorilor de mangan în EH cu EDTA și acidul paraaminosalicilic este în studiu.

6. Transplantul ortotopic de ficat

Apare ca ultimă etapă terapeutică și este indicat în EH din faza terminală a CH (chiar la vârstnici) și în EH refractară, severă în care se exclud sindroame ca demența, parapareza spastică, degenerare cerebeloasă, tulburări extrapiramidale (1).

BIBLIOGRAFIE

- 1 **Stephen Riordan:** Treatment of hepatic encephalopathy, *New Eng. J. of Medicine* 1997, 337, 473 - 479
- 2 **Dagenais Mh.:** Surgical treatment of severe postshunt hepatic encephalopathy, *World J. Surg.* 15: 109 - 113
- 3 **Bianchi GP, Marchesini G.:** Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy: a randomized cross-over comparison, *J. Intern. Med.* 1993; 233: 385 - 392
- 4 **Bucci L., Palmieri G.C.:** Double blind, double dummy comparison between treatment with refaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy, *Curr. Med. Res. Opin.* 1993; 13: 109 - 118
- 5 **Saguercio C., Asbiati R.:** Long-term effects of Enterococcus faecium SF 68 versus lactulose in the treatment of patients with cirrhosis and grade 1-2 hepatic encephalopathy, *J. Hepatol.* 1995; 23: 39 - 46
- 6 **Mizock BA:** Nutritional support in hepatic encephalopathy, *Nutrition* 15 (3): 220; 228, 1998
- 7 **Amaral OB:** Flumazenil and hepatic encephalopathy, *Hepatology* 1999; 29 (3): 1338 - 1339
- 8 **Barsaro G., Di Lorenzo G.:** Flumazenil for hepatic coma in patients with liver cirrhosis, *European J. of Emergency Medicine* 1998, 5(2) 213 - 218
- 9 **Soulsby CT:** Dietary management of patient with hepatic encephalopathy in hospitals in the United Kingdom, *Nutrition* 1998; 14 (9) 714 - 715
- 10 **Unibe M., Moran S.:** Beneficial effect of carbohydrate maldigestion induced by a disaccharidase inhibitor (10 - 128) in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy, *Scand. J. of Gastroenter.* 1998; 33 (10): 1099 - 1106
- 11 **Conn HO:** A clinical hepatologist's predictions about non-absorbed carbohydrates for the early twenty-first century, *Scand. J. of Gastroenter.* 1997; 222: 88: 92
- 12 **Weber FL Jr.:** Effects of lactulose on nitrogen metabolism, *Scand J. of Gastroenter.* 1997; 222: 83 - 87
- 13 **Uhl MD:** Metronidazole in treating portosystemic encephalopathy, *Annals of Intern. Med.* 1996; 124 (4): 455
- 14 **Peroux JL:** Chronic hepatic encephalopathy treated by long-term intravenous administration of flumazenil in ambulatory care, *Gastroent. Cl. et Biol* 1996: 20 (1) 106 - 108
- 15 **Stauch S. and all.:** Oral L-ornitine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study, *J. of Hepat.* 1998, 28 (5) 856 - 864
- 16 **Amodio P. and all:** The effect of flumazenil on subclinical psychometric or neurophysiological alterations in cirrhotic patients: a double blind placebo controlled study, *Cl. Physiol.* 1997; 17 (5) 533 - 539.