



Encefalopatia hepática

Gonçalo Alexandrino – IFE Gastreenterologia 1º ano

Medicina III

Tutora: Dr^a Cristina Duarte; Chefe Serviço: Dr. Nuno Bragança

12 Dezembro 2016

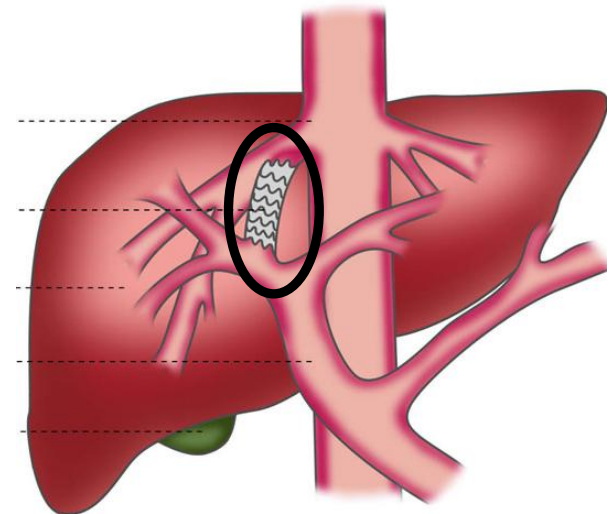
Introdução

→ Encefalopatia Hepática (EH) = Encefalopatia portossistêmica (EPS)

- **Definição:** espectro de alterações neurológicas e psiquiátricas, habitualmente reversível, causado por insuficiência hepática e/ou *shunt* portossistêmico, após exclusão de outras causas
 - . EH manifesta na cirrose → cirrose descompensada (= ascite e hemorragia varicosa)
 - . Manifestação **frequente** e **incapacitante** de doença hepática
 - . **2ª principal causa de internamento** no doente cirrótico, depois da ascite
 - . A menos que a doença hepática seja tratada:
 - **baixa sobrevida**
 - **alto risco de recorrência**

Epidemiologia

- Incidência e prevalência relacionadas com a gravidade da doença hepática
- Doente cirrótico:
 - Risco 1º episódio nos 5 anos após diagnóstico: **5-25%**
 - EH manifesta em **30-40%** ao longo da vida (maioria das vezes recorrente)
 - EH oculta: **20-80%**
- Após colocação de TIPS: **10-50%** no **1º ano**



Epidemiologia

. Doentes com episódio prévio de EH manifesta:

- risco de recorrência: **40%** em **1 ano**

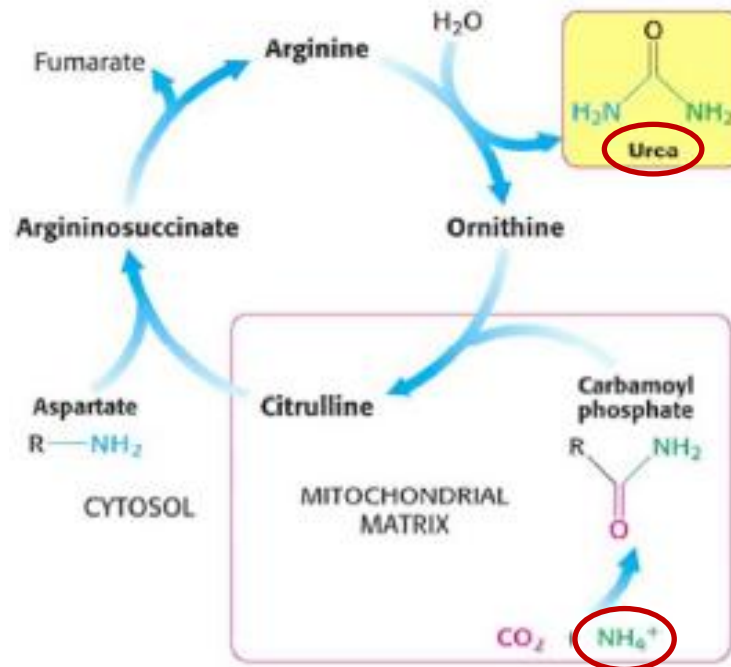
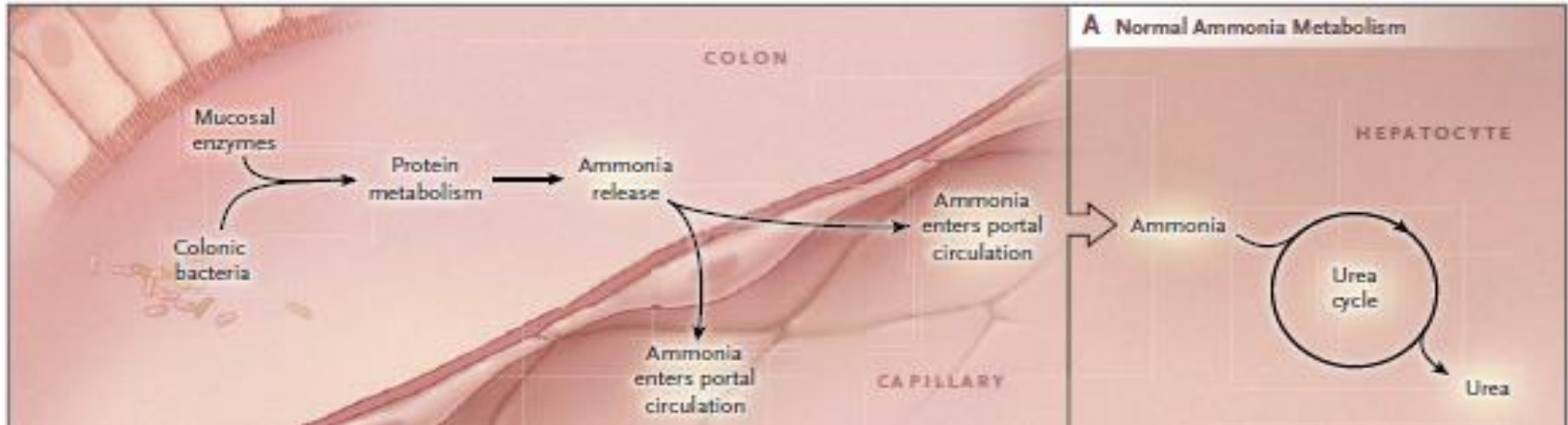
. Sobrevivência mediana após o desenvolvimento de EH: **1-2 anos**

. EH grave em doente cirrótico:

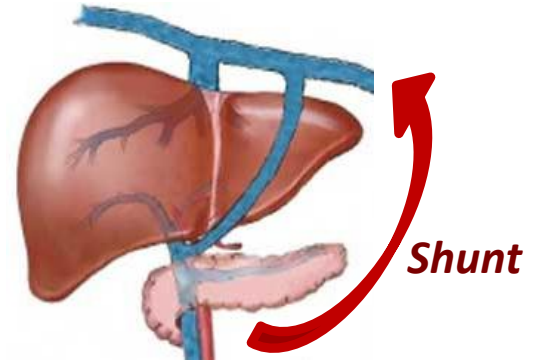
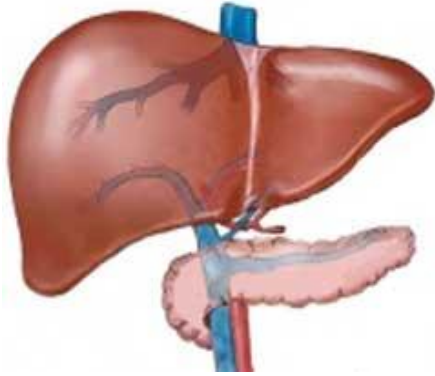
- sobrevida **<50%** em **1 ano**

→ Indicador de **forma avançada** de doença hepática

Fisiopatologia



Fisiopatologia



Shunt portossistêmico }
↓ função hepatócitos } **Hiperamonémia:** neurotóxica - ↓ excitação neurotransmissora

- . Os tratamentos da EH são dirigidos à ↓ níveis de amónia
- . Aumentos a longo prazo não conduzem necessariamente a EH
 - Diuréticos e insuficiência renal podem ter um papel

Fisiopatologia

→ Correlação níveis amónia – clínica

- A concentração sérica de amónia sérica **não se relaciona diretamente** com a clínica
 - . Relação não é linear nem exponencial
- Correlação mais forte nos doentes com Insuficiência Hepática fulminante
 - . Risco edema cerebral ↑ com níveis de amónia **>200 umol/L (340 ug/dL)**

→ Papel dos recetores das benzodiazepinas

- Terapêuticas experimentais com **Flumazenil**

Flumazenil. This drug is not frequently used. It transiently improves mental status in OHE without improvement on recovery or survival. The effect may be of importance in marginal situations to avoid assisted ventilation. Likewise, the effect may be helpful in difficult differential diagnostic situations by confirming reversibility (e.g., when standard therapy unexpectedly fails or when benzodiazepine toxicity is suspected).

Fatores precipitantes

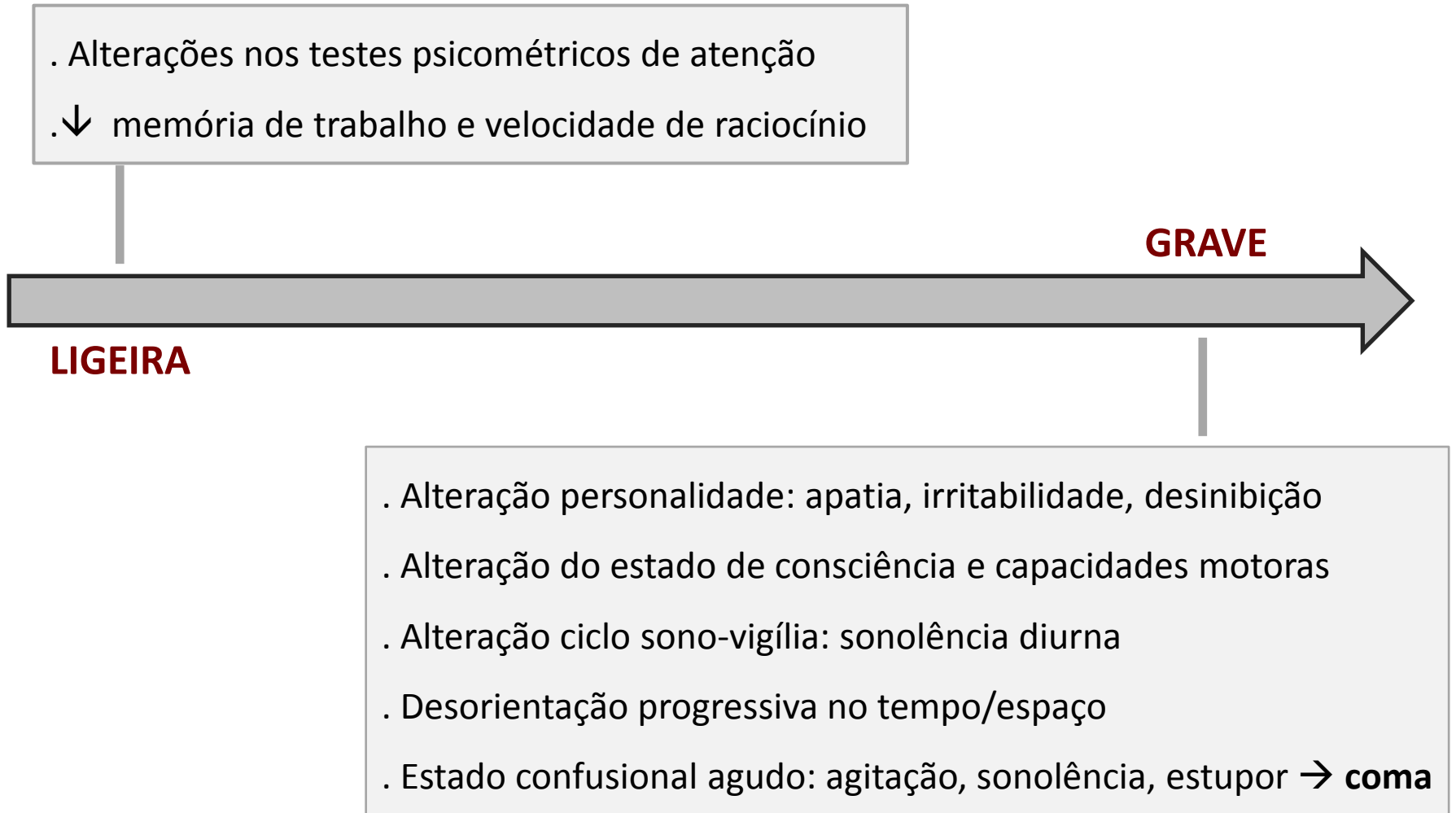
→ Presentes em quase todos os episódios de EH manifesta por cirrose (tipo C)

**Table 3. Precipitating Factors for OHE
by Decreasing Frequency**

Episodic	Recurrent
Infections*	Electrolyte disorder
GI bleeding	Infections
Diuretic overdose	Unidentified
Electrolyte disorder	Constipation
Constipation	Diuretic overdose
Unidentified	GI bleeding

Manifestações clínicas

- Espectro variado de manifestações neuropsiquiátricas **não específicas**



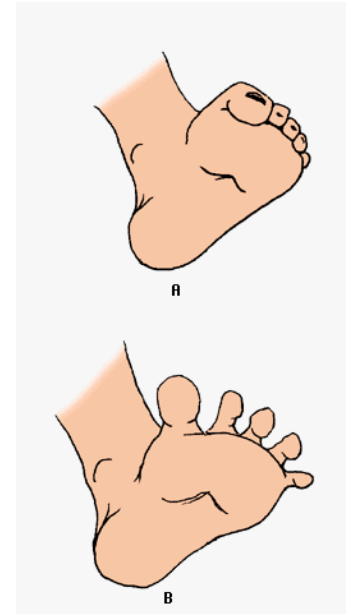
Manifestações Clínicas

. Doentes não comatosos: alterações sistema motor

- **Hipertonia, hiperreflexia, sinal Babinski positivo**

. Doentes comatosos

- Reflexos osteotendinosos podem diminuir ou desaparecer
- Sinais piramidais permanecem



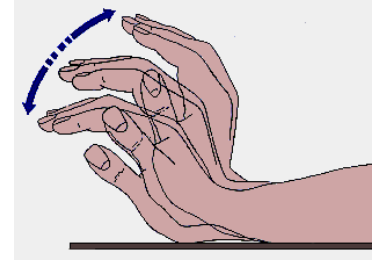
. Disfunção extrapiramidal: comum

- rigidez muscular, hipo/bradicinésia, monotonia/lentificação do discurso, tremor parkinsoniano e discinésia com ↓ movimentos voluntários

Manifestações Clínicas

. Asterixis / flapping: Observação chave

- *sterixis* (grego) – posição fixa
- incapacidade de manter braços e mãos parados em abdução



- International Society for Hepatic Encephalopathy:
 - **asterixis** e/ou **desorientação** = EH manifesta

. Mielopatia hepática

- . EH grau III e IV: reflexos pupilares tornam-se **lentos** (edema cerebral difuso) e podem desaparecer devido à lesão progressiva do tronco cerebral: **midríase**

Diagnóstico diferencial

Table 4. Differential Diagnosis of HE

Overt HE or acute confusional state

Diabetic (hypoglycemia, ketoacidosis, hyperosmolar, lactate acidosis)

Alcohol (intoxication, withdrawal, Wernicke)

Drugs (benzodiazepines, neuroleptics, opioids)

Neuroinfections

Electrolyte disorders (hyponatremia and hypercalcemia)

Nonconvulsive epilepsy

Psychiatric disorders

Intracranial bleeding and stroke

Severe medical stress (organ failure and inflammation)

Other presentations

Dementia (primary and secondary)

Brain lesions (traumatic, neoplasms, normal pressure hydrocephalus)

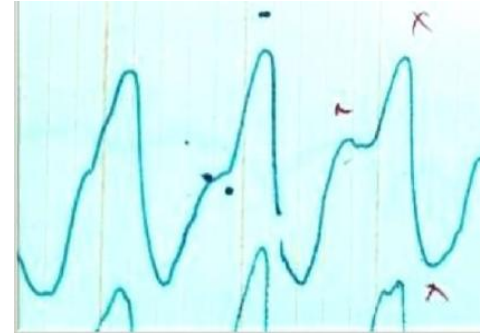
Obstructive sleep apnea

Hyponatremia and sepsis can both produce encephalopathy *per se* and precipitate HE by interactions with the pathophysiological mechanisms. In end-stage liver disease, uremic encephalopathy and HE may overlap.

MCDTs - Eletrofisiologia

. **Eletroencefalograma** – alterações clássicas (não específicas):

- **Ondas trifásicas;** Ondas alta amplitude e baixa frequência
- Presentes nos graus II e III
- Desaparecem no estado comatoso: Mau prognóstico



→ Exclusão estado de mal epilético não convulsivo

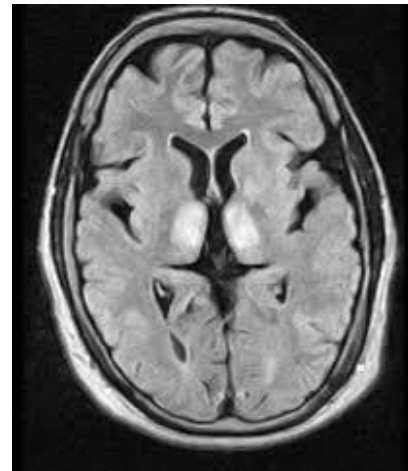
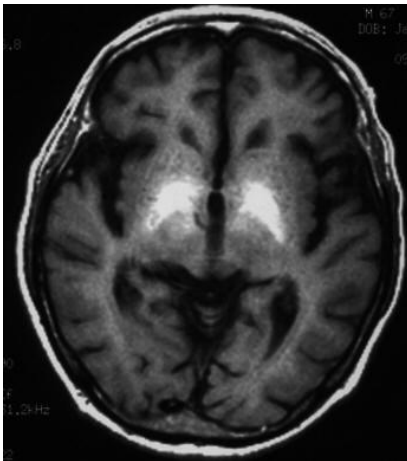
. **Potenciais evocados (PE)**

- Papel para detetar EH manifesta não estabelecido
- PE do tronco cerebral são o teste mais sensível para detetar de EH subclínica

MCDTs - Imagiologia

. Tomografia computadorizada e Ressonância magnética (RMN) CE

- RMN: **hiperintensidade do *globus pallidus* na ponderação T1** – comum

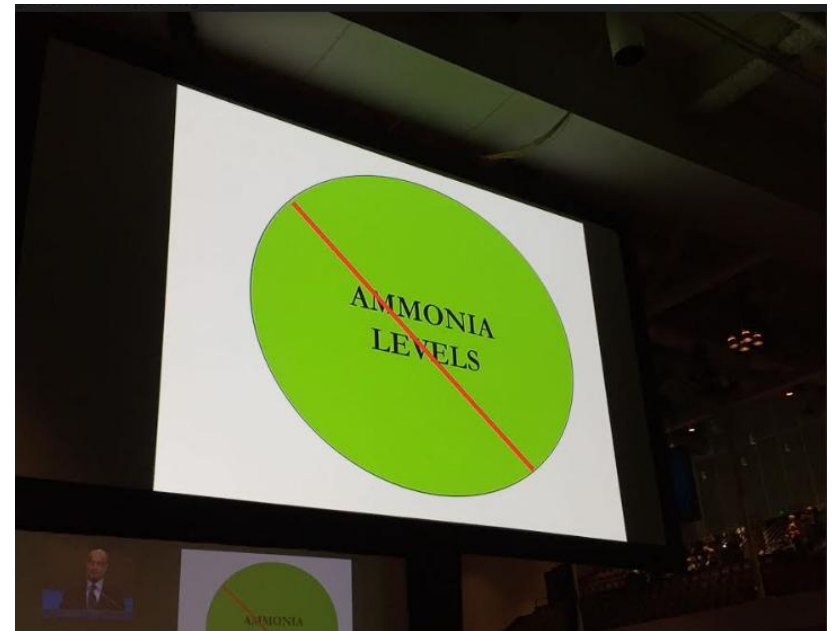


- Abordagem diagnóstica no 1º episódio
- Exclusão lesão estrutural se diagnóstico duvidoso

MCDTs - Laboratório

. Amónia sérica

- **Sem valor** diagnóstico, de estadiamento ou prognóstico em doentes com DHC
- Se normal → diagnóstico improvável



→ Medições repetidas mais **úteis** para testar eficácia do tratamento na IHA

Classificação

Table 5. HE Description and Clinical Example

Type	Grade		Time Course	Spontaneous or Precipitated
A	MHE	Covert	Episodic	Spontaneous
	1		Recurrent	
B	2	Overt	Recurrent	Precipitated (specify)
	3			
C	4		Persistent	

The HE patient should be characterized by one component from each of the four columns. Example of a recommended description of a patient with HE: "The patient has HE, Type C, Grade 3, Recurrent, Precipitated (by urinary tract infection)." The description may be supplemented with operative classifications (e.g., the Glasgow Coma Score or psychometric performance).

Classificação

- 1) Etiologia
 - **Tipo A:** Insuficiência hepática **A**guda
 - **Tipo B:** **B**ypass ou *shunt* portossistémico
 - **Tipo C:** **C**irrose
- 2) Evolução temporal
 - **Episódica**
 - **Recorrente:** episódios espaçados ≤ 6 meses
 - **Persistente**
- 3) Gravidade: **Cr**itérios *West-Haven*

Classificação

3) Gravidade: Critérios West-Haven

Table 2. WHC and Clinical Description

WHC Including MHE	ISHEN	Description	Suggested Operative Criteria	Comment
Unimpaired		No encephalopathy at all, no history of HE	Tested and proved to be normal	
Minimal	Covert	Psychometric or neuropsychological alterations of tests exploring psychomotor speed/executive functions or neurophysiological alterations without clinical evidence of mental change	Abnormal results of established psychometric or neuropsychological tests without clinical manifestations	No universal criteria for diagnosis Local standards and expertise required
Grade I		<ul style="list-style-type: none"> • Trivial lack of awareness • Euphoria or anxiety • Shortened attention span • Impairment of addition or subtraction • Altered sleep rhythm 	Despite oriented in time and space (see below), the patient appears to have some cognitive/behavioral decay with respect to his or her standard on clinical examination or to the caregivers	Clinical findings usually not reproducible
Grade II		<ul style="list-style-type: none"> • Lethargy or apathy • Disorientation for time • Obvious personality change • Inappropriate behavior • Dyspraxia • Asterixis 	Disoriented for time (at least three of the followings are wrong: day of the month, day of the week, month, season, or year) \pm the other mentioned symptoms	Clinical findings variable, but reproducible to some extent
Grade III		Overt <ul style="list-style-type: none"> • Somnolence to semistupor • Responsive to stimuli • Confused • Gross disorientation • Bizarre behavior 	Disoriented also for space (at least three of the following wrongly reported: country, state [or region], city, or place) \pm the other mentioned symptoms	Clinical findings reproducible to some extent
Grade IV		Coma	Does not respond even to painful stimuli	Comatose state usually reproducible

All conditions are required to be related to liver insufficiency and/or PSS.

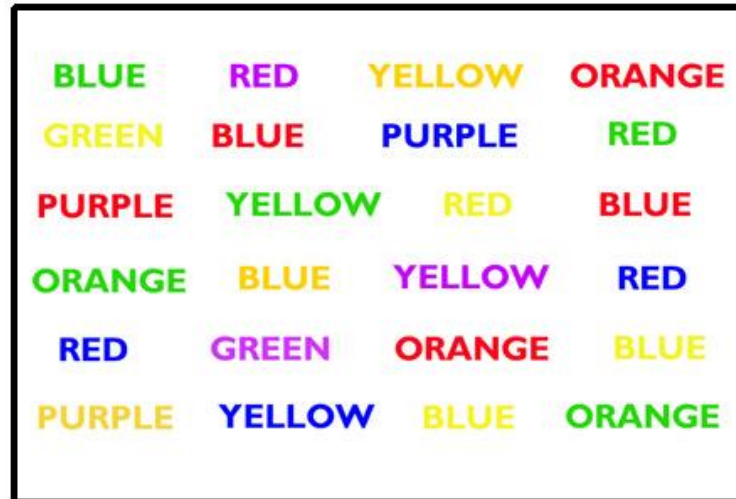
Diagnóstico

. **Diagnóstico de exclusão** - outras causas de disfunção cerebral

- Encefalopatia hepática manifesta → diagnóstico **clínico**
- Encefalopatia hepática mínima/oculta

→ **testes neuropsicológicos e psicométricos**

- Portosystemic encephalopathy (PSE) syndrome test; The Critical Flicker Frequency (CFF); The Continuous Reaction Time (CRT) test; The Inhibitory Control Test (ICT); Paper-pencil (PHES); **The Stroop test**; The SCAN Test; Electroencephalography examination



Diagnóstico



ENCEPHALAPP
Stroop Test

A convenient method to test for cognitive dysfunction.

Download for
Apple iOS

ENCEPHALAPP
Stroop Test

New Test

Test Results

Quick Play

WHAT IS THE STROOP EFFECT?

This is a test of mental speed and flexibility that was first described in 1929 in Germany and then published in English by Stroop in 1935.

WHAT IS THE ENCEPHALAPP STROOP?

EncephalApp is a series of applications designed to evaluate patients with liver disease; the first of which is a Stroop task. It has neutral and incongruent stimuli only.

Liver

The American Journal of Gastroenterology **111**, 78-86 (January 2016) | doi

Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy Using Stroop EncephalApp: A Multicenter US-Based, Norm-Based Study

In this multicenter study, EncephalApp, using adjusted population norms or in the context of existing gold standard tests, had good sensitivity for MHE diagnosis and predictive capability for OHE development.

WHERE HAS IT BEEN USED?

It has been found in selected patients to be predictive of minimal hepatic encephalopathy (MHE) in two study centers.

Tratamento

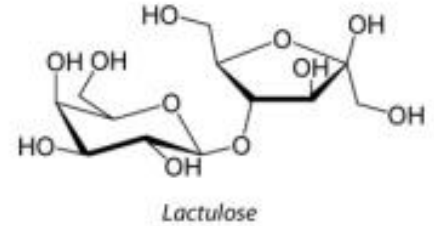
- . Maioria das manifestações de EH são **totalmente reversíveis**
- . Tratar fatores precipitantes: sucesso de **~90%**
- . Doentes em risco ou incapazes de proteger via aérea → UCI
- **Encefalopatia hepática manifesta: tratar sempre**
- **Encefalopatia hepática mínima/ligeira: tratar em circunstâncias específicas:**
 - . Incapacidade de conduzir
 - . ↓ da capacidade de trabalhar / capacidade intelectual
 - . ↓ qualidade de vida

Tratamento

. Tratamento 1ª linha:

→ Dissacáridos não absorvíveis – Lactulose / Lactitol

- . Efeito laxante e pré-biótico
- . **25 mL** cada **12 horas** até produzir **≥2 dejeções** de fezes pastosas/dia
- . Titular dose para **2-3 dejeções** diárias



. Alternativas:

→ BCCA (AA cadeia ramificada) oral

→ LOLA (L-Ornitina L- Aspartato) endovenoso

- . Substrato alternativo para o ciclo da ureia: ↓ níveis de amónia

→ Neomicina

→ Metronidazol

Tratamento

. Restrição proteica – **Não recomendado**

- ~75% dos doentes: malnutrição proteico-calórica moderada-grave com perda de massa muscular e dos depósitos energéticos – subdiagnosticado
- Ingestão proteica não agrava a EH
- Malnutrição + perda massa muscular → fator de risco para EH e outras complicações da cirrose

➤ Tratamento da agitação

- Evitar depressores do SNC (++) benzodiazepinas)
- Haloperidol

Tratamento

Transplante Hepático

- Única opção terapêutica para a EH totalmente refratária
- EH só é indicação se associada a insuficiência hepática
 - Exceção: diminuição acentuada da qualidade de vida



→ EH manifesta refratária + insuficiência hepática: indicação para transplante

Profilaxia

→ Rifaximina (550 mg 2x/dia) - Derivado não absorvível da rifampicina

- Em Portugal: 400 mg (2 cp) 3x/dia
- Altera o microbioma intestinal
- Terapêutica adjuvante da lactulose: previne recorrência de EH manifesta e ↓ frequência de internamento

. Profilaxia EH manifesta:

→ Profilaxia primária: **Não recomendado**, exceto: cirrose + alto risco EH

→ Profilaxia secundária após 1 episódio de EH manifesta → **Recomendado**

- **Lactulose** – após o 1º episódio

- **Lactulose + Rifaximina** – após o 2º episódio

. Se fatores precipitantes controlados ou melhoria função hepática e estado nutricional → profilaxia pode ser descontinuada

EH na Insuficiência hepática aguda

. Insuficiência hepática aguda:

- EH rapidamente progressiva
- **Edema cerebral** (risco de herniação) paralelo ao ↑ rápido níveis de amónia
- Amónia venosa **150-200 umol/L (255-340 ug/dL)**: fator de risco muito importante para ↑ da PIC em doentes com IHA
- Choque distributivo/hipovolémico, LRA, coagulopatia e trombocitopénia

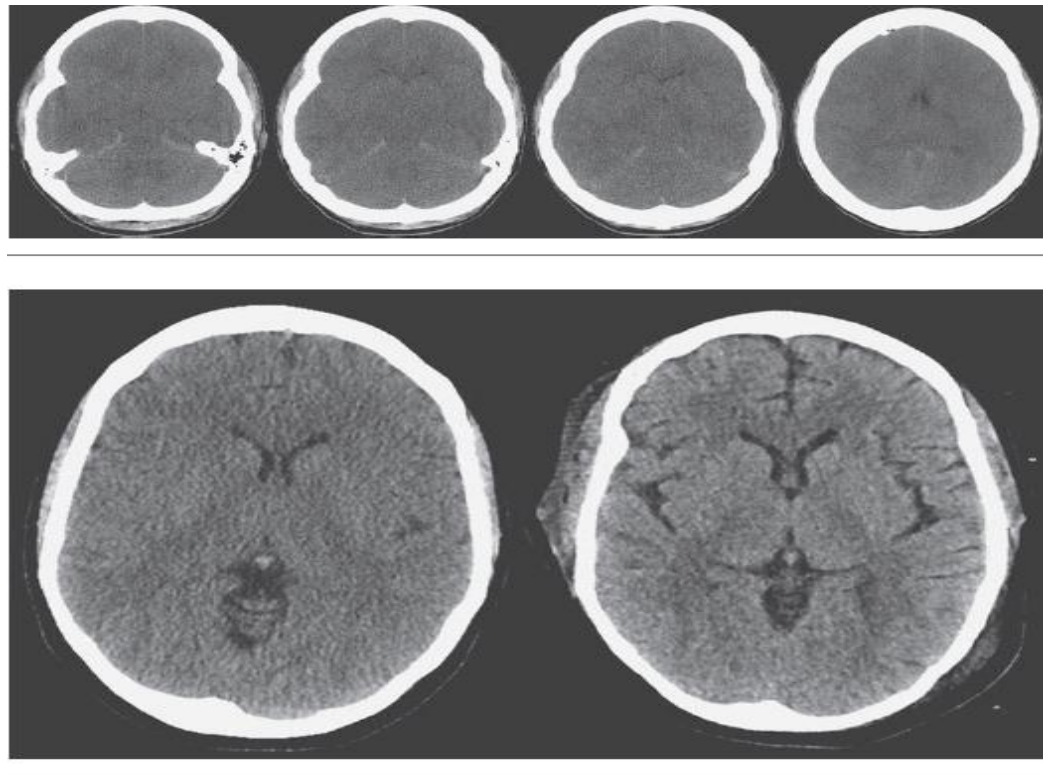


**Unidade Cuidados
Intensivos**

EH na Insuficiência hepática aguda

. Exame neurológico rigoroso + TC

- Edema cerebral inicial: desaparecimento das fissuras sylvicas e dos sulcos
- Tardiamente: estreitamento ou obliteração completa das cisternas basais



EH na Insuficiência hepática aguda

. Edema cerebral difuso:

- Postura extensora ou ausência de resposta motora aos estímulos
- Ausência de resposta pupilar e reflexo corneano – envolvimento tronco cerebral
- Coma

. Abordagem:

- Progressão para edema cerebral: **controle do aumento da PIC**
- Colocação de monitor PIC num doente comatoso com TC com evidência de edema cerebral deve ser fortemente considerado
- Objetivo: PIC **<20 mmHg**; PPC entre **50-70 mmHg**

EH na Insuficiência hepática aguda

. Abordagem:

- . Elevação cabeceira 30°
- . Edema cerebral → diuréticos osmóticos
 - **Manitol** ou **bólus NaCl hipertónico** (10 ou 23%)

. **Hipocápnia induzida:** não consensual

. Transplante hepático

- Sobrevida >70% nos 5 anos após o transplante
- Só 1 em cada 5 são transplantados

Key messages

- . Pesquisar ativamente e tratar **fatores precipitantes**
- . Amónia sérica não tem utilidade no diagnóstico de EH na DHC
- . Tratamento 1ª linha: **Lactulose**
- . Alternativas: BCCAs, LOLA, metronidazol, neomicina
- . Profilaxia secundária é recomendada: **Lactulose ± rifaximina**
- . Considerar e referenciar para **Transplante hepático**
- . Insuficiência hepática aguda:
 - Pesquisar e controlar edema cerebral
 - Unidade Cuidados Intensivos
 - Transplante hepático



**KEEP
CALM
AND
LOVE YOUR
LIVER**