



LA GESTIONE DELL'ENCEFALOPATIA EPATICA IN URGENZA

Alessio Aghemo, MD, PhD
Antonio Voza, MD

Guendalina De Nadai, MD
Nicola Pugliese, MD

Humanitas Research Hospital



S.C. UOMO, 74 AA

Anamnesi patologica remota:

- Ipertensione arteriosa in terapia (dal 2012);
- Gastrite cronica atrofica in follow-up (diagnosi nel 2009);
- Colectomia per litiasi biliare sintomatica (nel 2010).

Anamnesi fisiologica:

- Nega consumo di alcolici;
- Nega abitudine tabagica;
- Non IVDU.

Terapia domiciliare:

- Enalapril 5 mg/die;
- Amlodipina 10 mg/die.

S.C. UOMO, 74 AA

Anamnesi patologica prossima:

- Da alcuni giorni il paziente viene descritto dai familiari come apatico, rallentato da un punto di vista ideo-motorio e facilmente irascibile;
- I conviventi riferiscono inoltre tendenza all'inversione del ritmo sonno-veglia;
- Da circa 24 ore ulteriore peggioramento neurologico con disorientamento spazio-temporale e tendenza al sopore.

ACCESSO IN PS

GLASGOW COMA SCORE		
Apertura degli occhi	spontaneamente	4
	alla parola	3
	al dolore	2
	non apre gli occhi	1
Risposte verbali	orientata, cioè il paziente relaziona con l'ambiente, capisce e risponde	5
	confusa	4
	parole non appropriate, parole a casaccio, urla, bestemmia, cose insensate, anche se pronunciate bene	3
	suoni incomprensibili, per esempio farfuglia	2
	nessuna	1
Risposte motorie	obbedisce ai comandi	6
	localizza il dolore, se non vi è risposta ai comandi si applica uno stimolo doloroso che viene mantenuto finché non si abbia il massimo della risposta: inizialmente si applica la pressione al letto ungueale con il risultato di estensione o flessione del gomito; se vi è una di queste risposte allora lo stimolo viene effettuato al collo o al tronco per ricercare la "localizzazione" che si intende effettuata quando gli arti si muovono per tentare di rimuovere lo stimolo doloroso.	5
	si retrae, flette normalmente ma non localizza il dolore.	4
	Anormale flessione allo stimolo doloroso (decorticazione)	3
	Estensione allo stimolo doloroso, si ha quando la risposta è in adduzione delle braccia, rotazione interna e pronazione dell'avambraccio nel modello stereotipato della decerebrazione. (decerebrazione)	2
	nessuna	1
RISULTATO		
Grave, con GCS ≤ 8 Moderata, GCS 9-13 Minore, GCS ≥ 14.		

All'arrivo in triage:

- FC 80 bpm (R), PA 100/60 mmHg, SpO2 97% in AA, FR 23 atti/min, TC 37 °C;
- Glasgow Coma Score 11;
- Pupille isocoriche, isocicliche, normoreagenti alla luce.

S.C. UOMO, 74 AA

Esame obiettivo in PS:

- Non rigidità nucale, non segni di trauma, non morsus;
- Obiettività cardio-polmonare nei limiti;
- Addome piano, trattabile, non dolorabile, peristalsi presente, organi ipocondriaci palpabili alle arcate costali, evidenza di alcuni circoli collaterali superficiali, non ascite;
- Cute e mucose pallide, subittero;
- Alcuni spider naevi al torace posteriore;
- Eritema palmare.



S.C. UOMO, 74 AA

Stick glicemico:

- DTX 75 mg/dl.

Emogasanalisi arteriosa:

- pH 7.49, pO₂ 70 mmHg, pCO₂ 23 mmHg, HCO₃⁻ 17 mEq/l, lat 0.6 mmol/l, Na²⁺ 137 mEq/l, K⁺ 3.6 mEq/l, Hb 9 g/dl, CO nei limiti, Ca²⁺ 1.12.

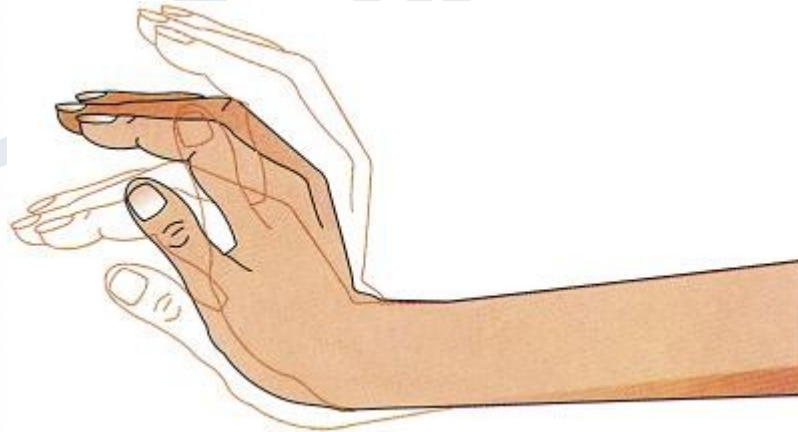
Imaging cerebrale:

- TC encefalo: negativa
- *N.B.: TC ed RM encefalo non forniscono informazioni diagnostiche o di classificazione, tuttavia, l'imaging cerebrale fa solitamente parte del work-up diagnostico del primo episodio di encefalopatia epatica*

S.C. UOMO, 74 AA

Valutazione neurologica:

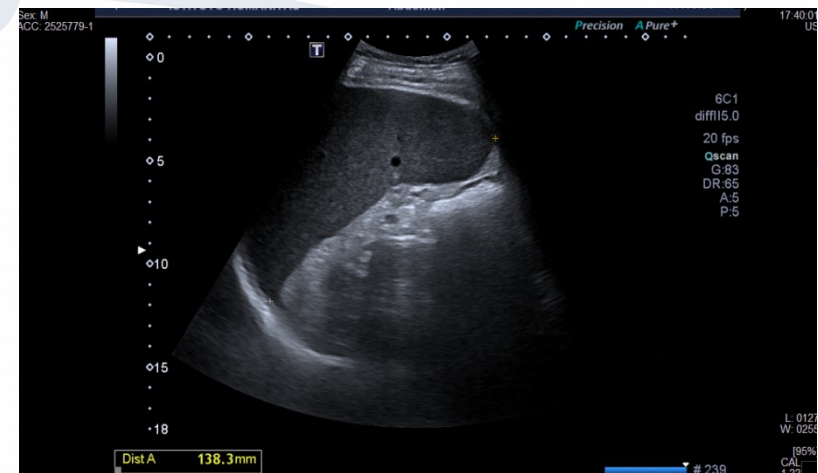
- Non acuzie neurologiche in atto;
- Negativi i segni di Kernig e Brudzinski;
- Si segnala la presenza di **asterixis**.



S.C. UOMO, 74 AA

Ecografia addome superiore bedside in PS:

- Fegato di dimensioni aumentate, in particolare a sinistra, margini irregolari, ecostruttura disomogenea di aspetto nodulare.
- Vene sovraepatiche sottili e tortuose.
- Vena porta dilatata.
- Milza 14 cm.
- Non ascite.



S.C. UOMO, 74 AA

Esito esami ematochimici richiesti all'ingresso:

- Anemia microcitica (Hb 9 g/dl, MCV 84.3 fl);
- Piastrinopenia (plt $103 \times 10^3/\mu\text{l}$) e INR 1.40;
- Indici di funzionalità epatica: AST 120 UI/l, ALT 80 UI/l, γGT 42 U/l, fosfatasi alcalina 144 U/l, bilirubina totale 4 mg/dl (diretta 2.1 mg/dl), albumina 3 g/dl;
- Funzionalità renale: creatinina 0.8 mg/dl, urea 23 mg/dl;
- Elettroliti nella norma: Na^+ 136 mEq/l, K^+ 3.6 mEq/l;
- Glicemia: 80 mg/dl;
- PCR 1 mg/dl, PCT negativa;
- TSH nei limiti;
- Ammoniemia: 123 mmol/l.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Astinenza da alcolici/oppioidi
- Crisi epilettiche non convulsive
- Deficit di vitamine o sindromi secondarie a malnutrizione
- Encefalopatia correlata a disordini elettrolitici (es. iposodiemia, iper/ipocalcemia ecc.)
- Encefalopatia di origine endocrina (es. ipotiroidismo e ipocorticismo)
- Encefalopatia di Wernicke
- Encefalopatia ipercapnica
- Encefalopatia iperosmotica
- Encefalopatia ipo/iperglicemica
- Encefalopatia settica
- Encefalopatia uremica
- Intossicazione da alcol o altre sostanze stupefacenti
- Intossicazione da benzodiazepine o altri farmaci psicoattivi (es. antiepilettici, sedativi ipnotici, oppioidi, fluorochinoloni)
- Lesione intracranica (es. emorragia subaracnoidea, stroke ischemico o emorragico, neoplasie cerebrali)
- Meningoencefalite
- Simulazione

- **Intossicazione da sostanze voluttuarie**
- **Simulazione**

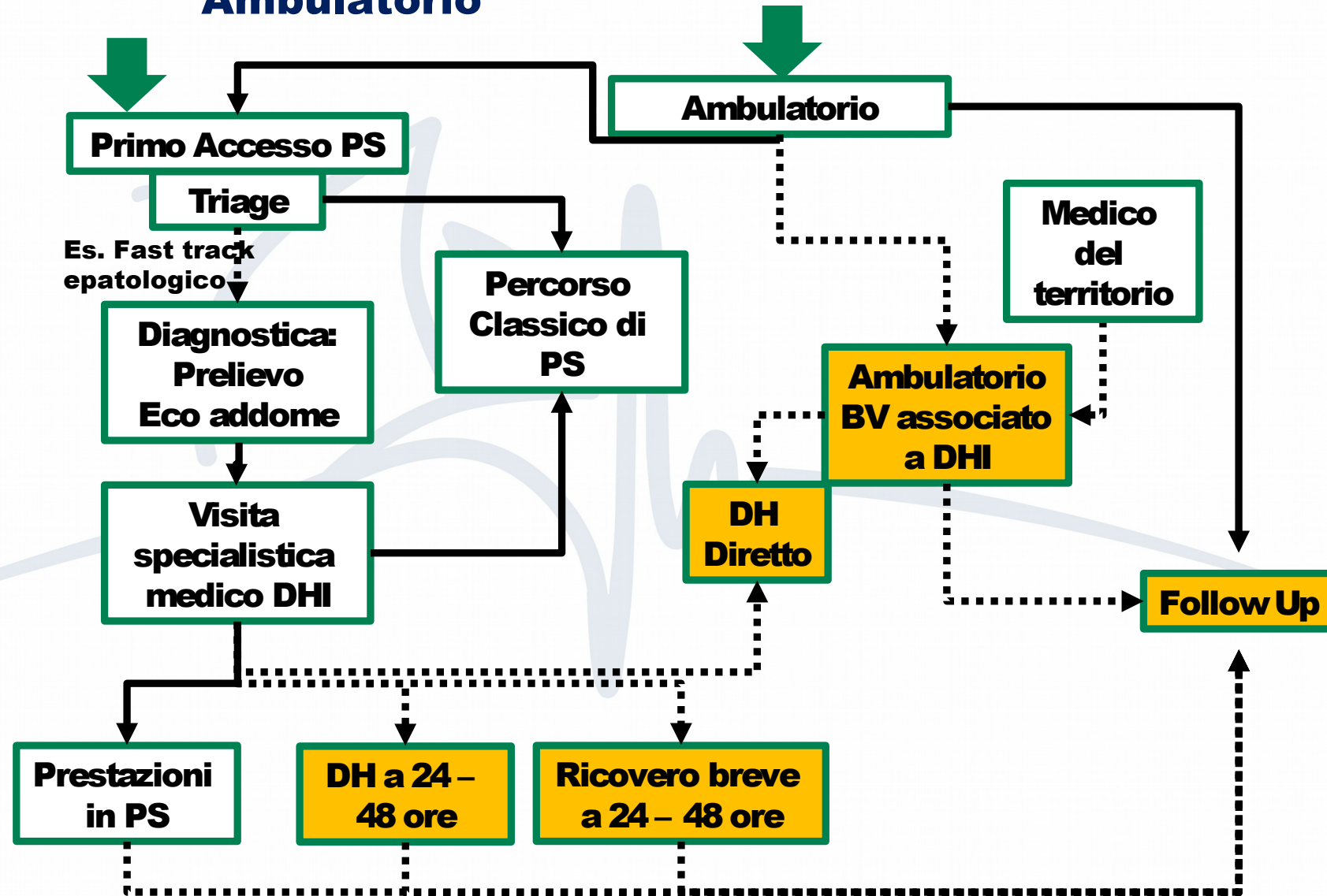


- Uomo, 74 anni
- Giunto in PS per tendenza al sopore (GCS 11)
- Riferite alterazioni comportamentali nei giorni precedenti
- Evidenza obiettiva di subittero, eritema palmare, spider naevi
- EGA nei limiti
- TC encefalo negativa
- Valutazione neurologica negativa (segnalato flapping tremor)
- Eco bedside con fegato a margini irregolari, milza 14 cm, vena porta 13 mm
- Ammoniemia 123 mmol/L

TIPOLOGIE DI PAZIENTI E PATOLOGIE

Patologia / tipologia pazienti	Accessi PS 2019	Invii 118	Rate di Ricovero	DMD	Azione/i Ipotizzate
Ittero/Ascite	311	11%	73%	11	- Fast track epatologico in PS - Gestione estemporanea dei casi riscontrati in Ambulatorio - Programmazione urgente delle asciti non differibili
					Gestione di differita degli itteri da PS
Pazienti con anemia	488	20%	23%	9,3	- Il 22% rimane ricoverato 2 notti >60% dei pazienti è dimessi in meno di una settimana - Alcuni di questi possono essere trasfusi rapidamente DHI
Diabete Scompensato	107	32%	29%	6	52 dei 74 dimessi potevano essere gestiti direttamente dal DH senza passaggio da PS - Il 70% è dimesso entro 5 notti
Disordini idro- elettrolitici	103	43%	37%	11,7	
TOTALE	1.009	210	408		*Giorni in attesa di procedura (es. Ecoendo, ERCP, drenaggio percutaneo)
% totale PS	2%	3%	5%		

Percorso Paziente da PS o da Ambulatorio





CONSULENZA EPATOLOGICA IN PS

Da linee-guida AISF: il dosaggio dell'ammonio su sangue dovrebbe far parte dell'inquadramento diagnostico di tutte le forme di delirium di nuova insorgenza e ad eziologia non nota.

Ulteriori possibili cause di iperammoniemia:

- Sindrome di Reye;
- IVU da batteri produttori di ureasi (Proteus);
- Nefropatie croniche;
- Farmaci (valproato, barbiturici, narcotici, diuretici, alcol);
- Intossicazione da salicilati;
- Difetti genetici del metabolismo azotato.

La presenza esclusiva di alti livelli di ammonio non aggiunge alcuna informazione diagnostica, prognostica o di classificazione, tuttavia nel caso in cui i livelli di ammonio in un paziente con sospetta HE risultino normali, la diagnosi può essere messa in discussione (**elevato valore predittivo negativo**).

- Il campione andrebbe processato immediatamente per ottenere un valore attendibile;
- Il dosaggio andrebbe effettuato su sangue arterioso e non venoso;
- Non va utilizzato come target terapeutico nei pazienti con HE.

SEVERITA' ENCEFALOPATIA EPATICA

1. Animal Naming Test (ANT)

Numero di animali/min _____

Se gli anni di scolarità sono < 8, aggiungere 3 animali

Se gli anni di scolarità sono < 8 e l'età > 80, aggiungere 6 animali

> 15 animali (ANT nella norma) = No EE

< 15 animali (ANT al di sotto della norma), andare al punto numero 2

2. Orientamento nel tempo

Corretto Errato

- In che anno siamo?
- In che stagione siamo?
- In che mese siamo?
- Che giorno del mese è oggi?
- Che giorno della settimana è oggi?

Almeno 3 risposte non corrette = disorientamento temporale, andare al punto numero 3

3. Orientamento nello spazio

Corretto Errato

- In che nazione siamo?
- In che regione siamo?
- In che città siamo?
- In che edificio ci troviamo?

Almeno 3 risposte non corrette = disorientamento spaziale, andare al punto numero 4

4. Glasgow Coma Scale

• Risposta di apertura degli occhi

PUNTEGGIO

Il paziente non apre gli occhi	1
Il paziente apre gli occhi in risposta a stimoli dolorosi	2
Il paziente apre gli occhi in risposta a stimoli verbali	3
Il paziente apre gli occhi spontaneamente	4

• Risposta verbale

Il paziente non emette nessun suono	1
Il paziente emette suoni non comprensibili	2
Il paziente pronuncia parole non appropriate	3
La conversazione è confusa, non coerente	4

• Risposta motoria

Il paziente non compie nessun movimento	1
Estensione allo stimolo doloroso (risposta decerebrata)	2
Anormale flessione allo stimolo doloroso (risposta decorticata)	3
Flessione/retrazione allo stimolo doloroso	4
Il paziente localizza lo stimolo doloroso	5

CLASSIFICAZIONE

No EE (grado 0)	ANT > 15 animali
EE covert	Orientato nel tempo Orientato nello spazio ANT < 15 animali
EE conclamata di grado 1	Orientato nello spazio Disorientato nel tempo o asterissi
EE conclamata di grado 3	Disorientato nel tempo Disorientato nello spazio GCS ≥ 8
EE conclamata di grado 4 (coma)	Disorientato nel tempo Disorientato nello spazio GCS < 8



XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022



CONCLUSIONI CONSULENZA

- Quadro di encefalopatia epatica conclamata di grado 3, tipo C;
- Cirrosi epatica scompensata, CPT C10, MELD 15, MELD-Na 18;
- Ricovero;
- Terapia?

LATTULOSIO

IDRATAZIONE

ANTIBIOTICO

QUALE TERAPIA PENSATE SIA PIÙ ADEGUATA?

- A. LATTULOSIO + IDRATAZIONE EV
- B. LATTULOSIO + ANTIBIOTICO
- C. LATTULOSIO + IDRATAZIONE EV + ANTIBIOTICO

LATTULOSIO -> nelle prime 24 ore somministrato mediante enteroclistmi (paziente con alterato stato di coscienza incapace di adeguata assunzione per os), successivamente **da 15 a 20 mL per os da 2 a 4 volte al dì**

Ricovero in Epatologia



Alla visita della mattina seguente si osserva peggioramento dello stato di coscienza (GCS 8)
rispetto alla visita in PS



Durante la notte, episodio di **agitazione psicomotoria**



Somministrazione di **Diazepam ev**

BZD POSSONO ESSERE CONSIDERATE DEI FATTORI PRECIPITANTI L'HE



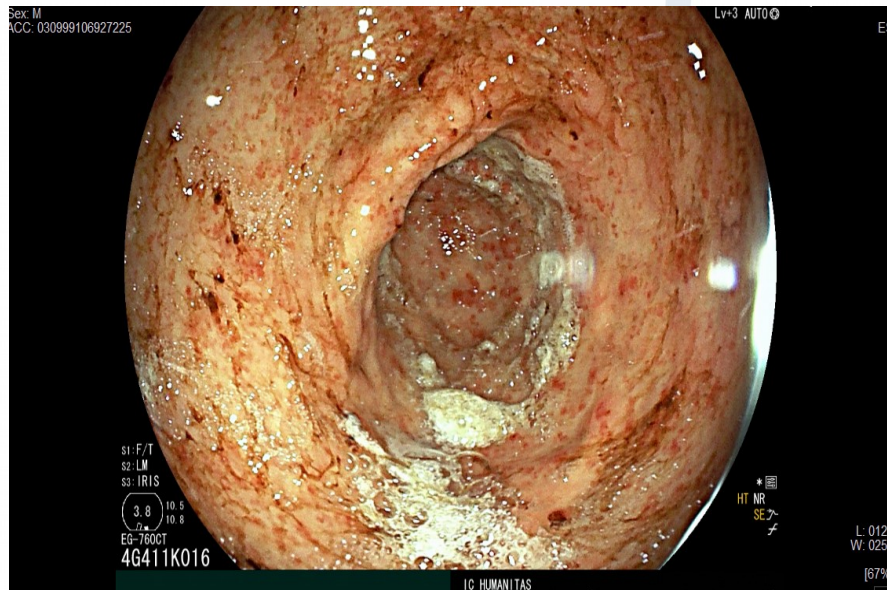
Somministrazione di **Flumazenil ev** ottenendo rapido miglioramento dello stato di coscienza pur permanendo rallentato da un punto di vista ideo-motorio

IDENTIFICAZIONE E CORREZIONE DEI FATTORI PRECIPITANTI

EE Episodica	EE Ricorrente
Infezioni	Disordini elettrolitici
Sanguinamento gastrointestinale	Infezioni
Sovradosaggio di diuretici	Non identificato
Disordini elettrolitici	Costipazione
Costipazione	Sovradosaggio di diuretici
Non identificato	Sanguinamento gastrointestinale

Al fine di indagare l'anemia:

EGDS: “varici esofagee di grado F1; ectasia vascolare gastrica antrale (GAVE)”.



In corso di ricovero effettuava n°2 sedute di Argon-Plasma-Coagulation (APC)



Approccio terapeutico in corso di ricovero

INIZIALI PUNTI CARDINE:

- Adeguato supporto nutrizionale;
- Evitare la disidratazione;
- Evitare le disionie;
- Correzione di eventuali deficit vitaminici.

TARGET -> - energy intake 35-40 kcal/Kg/day
- protein intake 1.2-1.5 g/Kg/day

Prosegue **LATTULOSIO** -> nelle prime 24 ore somministrato mediante enteroclismi (paziente con alterato stato di coscienza incapace di adeguata assunzione per os), successivamente **da 15 a 20 mL per os da 2 a 4 volte al dì.**

TARGET -> 2-3 evacuazioni di feci morbide/die

Prestare attenzione ad eventuale comparsa di diarrea o vomito -> disturbi elettrolitici -> peggioramento HE

NEI GIORNI SUCCESSIVI...

**PROGRESSIVO MIGLIORAMENTO DELLO STATO DI COSCIENZA
E DEL FLAPPING TREMOR**

AGLI EE DI CONTROLLO -> Hb 10.2 g/dL

**Dimesso con terapia con Lattulosio, EGDS di controllo e
rivalutazione ambulatoriale a 4 settimane**

RIFAXIMINA?

RACCOMANDAZIONI DIETETICHE?

- La rifaximina può essere utilizzata come farmaco di prima linea per la profilassi secondaria dell'EE conclamata (550 mg due volte al giorno o, se questa non fosse disponibile e l'iperammoniemia documentata, 400 mg tre volte al giorno) nei pazienti effettivamente intolleranti ai disaccaridi non assorbibili, nei quali sia stata dimostrata l'inefficacia di questi ultimi, anche dopo adeguato aggiustamento della dose (**I, B, 1**)
- La rifaximina (550 mg due volte al giorno o, se questa non fosse disponibile e l'iperammoniemia documentata, 400 mg tre volte al giorno) dovrebbe essere aggiunta alla terapia con disaccaridi non assorbibili nei pazienti con EE conclamata ricorrente, ovvero quelli che hanno sviluppato un secondo episodio di EE conclamata entro 6 mesi dal primo (**I, A, 1**)

A DISTANZA DI CIRCA DUE SETTIMANE...

Accesso in **PS** per riscontro agli esami ematochimici di
ammnoniemia 90 mmol/L

**NUOVO DOSAGGIO
AMMONIEMIA?**

Alla visita paziente vigile, orientato, tranquillo.
Minimo flapping tremor, ANT < 15 animali/60s.
Non reperti nuovi agli esami ematochimici.

Dall'anamnesi emerge che il paziente ha sospeso l'assunzione
di Rifaximina in autonomia.

ANTIBIOTICI NON ASSORBIBILI (RIFAXIMINA)

- Raccomandato come prima scelta di trattamento per profilassi secondaria di OHE e utilizzato in aggiunta ai disaccaridi non assorbibili per il trattamento dei pazienti con OHE o MHE.
- Vantaggi: pochissimi effetti collaterali (bassissima bio-disponibilità sistemica), somministrazione orale, rapporto costo-efficacia dimostrato.
- Raccomandato long-term use.

ANTIBIOTICI NON ASSORBIBILI (RIFAXIMINA)

Studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 6 mesi, in 299 pazienti con almeno ≥ 2 episodi di encefalopatia epatica conclamata, trattati con rifaximina 550 due volte al giorno o placebo.

Pazienti

140

159

Trattamento

Rifaximina- α
+ Lattulosio

Placebo +
Lattulosio

550 mg x 2

1 cpr x 2

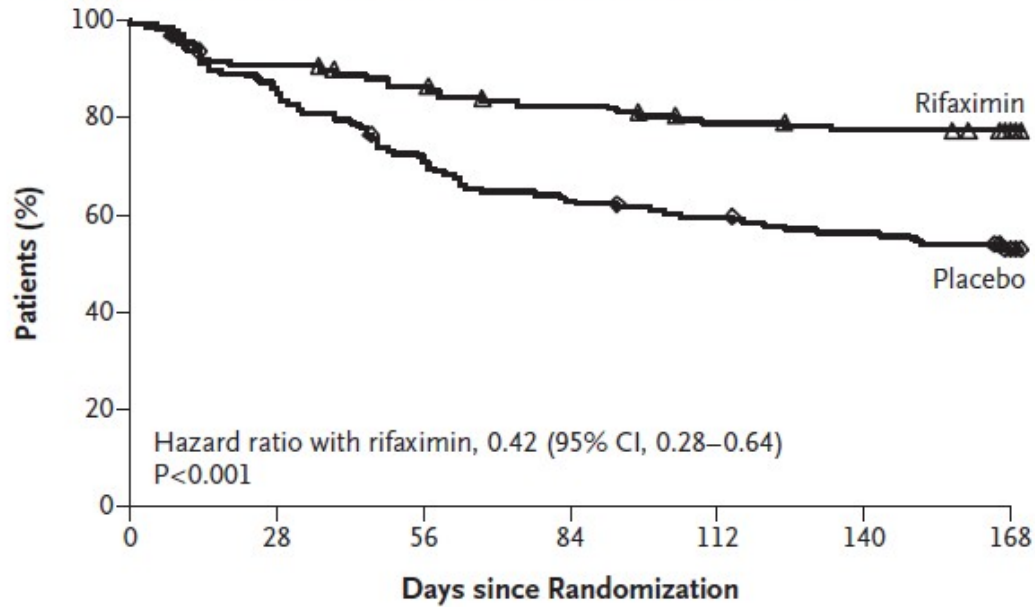
6 mesi

Endpoint

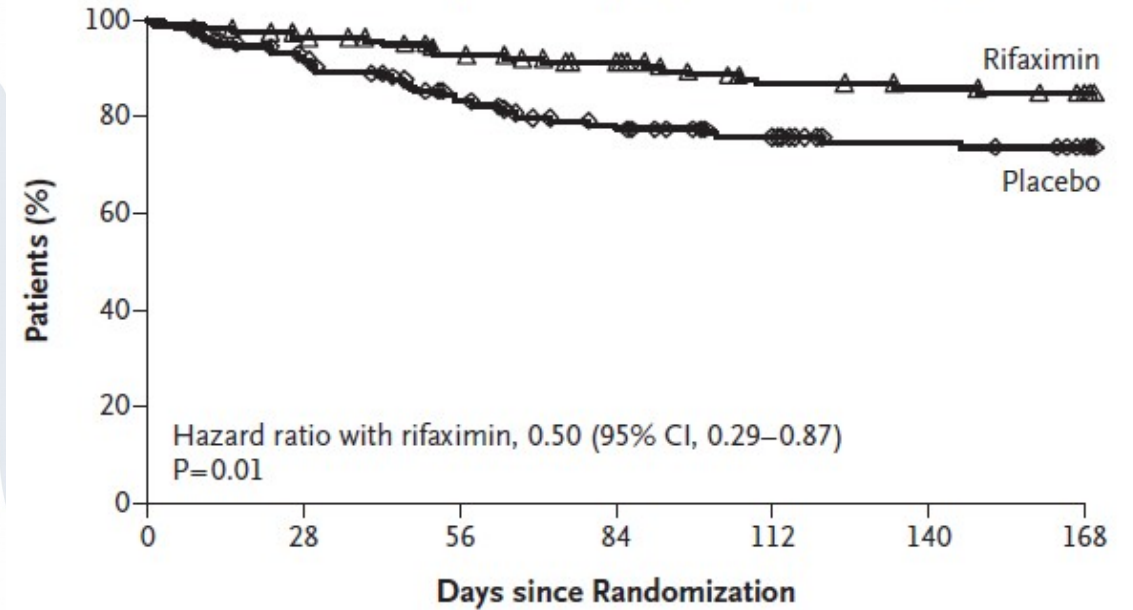
- Endpoint primario:
Tempo alla prima ricorrenza
- Endpoint secondario:
Tempo alla prima
ospedalizzazione per HE

ANTIBIOTICI NON ASSORBIBILI (RIFAXIMINA)

A Time to First Breakthrough HE Episode (Primary End Point)



B Time to First HE-Related Hospitalization (Key Secondary End Point)



31/140 pazienti (22.1%) nel gruppo Rifa e 73/159 pazienti (45.9%) nel gruppo placebo hanno sviluppato episodi di HE.

19/140 pazienti (13.6%) nel gruppo Rifa e 36/159 pazienti (22.6%) nel gruppo placebo sono stati ospedalizzati per HE.

DIETA

- La malnutrizione, e in particolare la sarcopenia, sono comuni nei pazienti cirrotici e associati ad una aumentata mortalità.
- La perdita di massa muscolare è associata ad un aumento dell'attività del ciclo dell'urea (aumentato rischio EPS).
- Un adeguato supporto nutrizionale ha mostrato miglioramenti sia della performance ai test psicometrici che della qualità della vita.

QUINDI:

- No a dieta ipoproteica!
- Intake proteico raccomandato: 1.2–1.5 g/kg (peso corporeo ideale).
- Incoraggiare pasti piccoli e frequenti, incluso uno snack di carboidrati alla sera (riduzione del catabolismo proteico per digiuno prolungato).

- Spiegazione delle norme igieniche e comportamentali (es. monitoraggio dell'alvo e delle urine; assunzione di terapie sotto stretto controllo medico; dieta ed esercizio fisico).

Aminoacidi ramificati

- La disponibilità dei BCAA è ridotta nei pazienti con cirrosi epatica → la supplementazione potrebbe migliorare i livelli di ammonio.
- Nei pazienti con cirrosi scompensata, la somministrazione orale di BCAAs per più di 6 mesi è risultata essere associata a miglioramento di score MELD e Child Pugh e alle occorrenze di OHE
- Poco palatabili.