

ENCEFALO-NEURO-MIOPATIE TOSSICHE E DISMETABOLICHE

Prof. Cotrufo – 13/07/07

INTRODUZIONE ALLA LEZIONE CON UN CASO CLINICO:

Signora di 83 anni – pianista ad alto livello, quindi con un buon livello intellettuale, portata in clinica perché in **maniera subacuta**, cioè nel giro di giorni-settimane, era andata incontro ad uno stato crepuscolare cioè un **livello di coscienza diminuito, uno stato di confusione rispetto allo spazio e al tempo abbastanza fluttuante, cioè non era costante né progressivamente ingravescente**, ora meglio ora peggio, ora più confusa ora meno confusa e agitata con un'alterazione grave del ritmo sonno-veglia.

Man mano che cresciamo dalle 20 ore di sonno al giorno distribuite in tutte le fasce d'orario (neonati), un po' alla volta impariamo, o forse la natura ci porta direttamente a scegliere la notte per dormire e il giorno per stare svegli. Questa persona aveva perso questo ritmo così come succede a molte persone malate con sofferenza cerebrale, indipendentemente dal meccanismo; ad es. i malati di Alzheimer tendono ad invertire il ritmo sonno-veglia, cioè a dormire di giorno e star svegli di notte con conseguente agitazione e ripercussioni anche nel contesto socio-familiare del malato.

Questi erano i motivi per cui era venuta in clinica → questa è una presentazione tipica di una encefalopatia diffusa, dismetabolica o tossica.

Successivamente è stata visitata; il prof dice di averla visitata in un momento in cui era in uno stato migliore per cui non era particolarmente confusa, anzi era collaborante e si è stupito della sua appropriatezza del linguaggio per cui si rese conto che non aveva un danno della cognitivtà come accade invece nell'alzheimer o nelle demenze fronto-temporali o in una Creutzfeldt-jacob. Quindi aveva una condizione che si può definire **uno stato demenziale remittente - recidivante o un disturbo della coscienza instabile** (ora meglio ora peggio) che caratterizza le encefalopatie dismetaboliche e tossiche.

È importante porre il sospetto clinico queste patologie perché **se non hanno già portato, attraverso precedenti eventi dei gravi danni al SN possono essere revertite completamente**, inoltre si può prevenire la recidiva attraverso meccanismi che non passano per la cura del cervello (il cervello non va curato in queste patologie se non per riequilibrare qualche piccola cosa) ma bisogna curare la malattia di base che per le encefalopatie tossiche o metaboliche non è mai una malattia del cervello ma dei reni, del fegato, un'intossicazione esogena, patologie broncopolmonari; per cui la salute del cervello dipende dalla salute di altri organi o apparati. Perciò è importante la diagnosi e che sia precoce, perché più veloce è il protocollo dello squilibrio metabolico o di eliminazione del tossico e migliore sarà la prognosi.

Allora questa signora aveva una serie di problemi ma il più grave di tutti erano i piedi gonfi e viola, lo stesso le mani, un respiro superficiale e ad alta frequenza, una dispnea spaventosa → aveva una BPCO (bronco-pneumo-patia cronica ostruttiva) che si era scompensata e a 83 anni basta un niente per scompensarsi: un raffreddore, un'influenza. Era andata incontro a questo stato crepuscolare per via della ipossiemia → quindi in questo caso è una **encefalopatia ipossiémica**.

In questo caso all'esame neurologico a parte i disturbi della coscienza: stato fluttuante della vigilanza, stato di confusione, non metteva altro in evidenza.

In linea di massima non ci sono segni focali, di danno e sulla base della sindrome fai una diagnosi di encefalopatia perché tutto l'encefalo è sofferente senza prevalenza di lato e senza prevalenza di componente circuitale → questo significa ENCEFALOPATIA.

D'avanti ad un quadro simile quindi bisognava compensare la sindrome cardio-respiratoria non quella encefalopatica che si compensa da sola compensando la prima; quindi l'abbiamo trasferita in una divisione di pneumologia. In queste patologie il neurologo è solo

un consulente per la diagnosi ma poi il medico deve andare dallo specialista dell'apparato la cui disfunzione ha provocato l'encefalopatia.

FINE CASO CLINICO

CONCETTI GENERALI CHE VALGONO PER TUTTE LE ENCEFALOPATIE DISMETABOLICHE

1. **Causano disturbi aspecifici del comportamento**, questo perché non sono patognomonici che ti permettono di dire che si tratta di encefalopatia dismetabolica né di quale dismetabolismo si tratta. È una persona che in modo subacuto comincia a comportarsi in modo non appropriato alla sua storia (ricercate sempre il fatto che tutto deve essere riportato e com'era quella persona).
2. **Inducono una disfunzione di varia gravità della sostanza reticolare ascendente attivante** ed è questo il motivo per cui la vigilanza si modifica, per cui il ritmo sonno-veglia si modifica, per cui si può avere la tendenza all'addormentamento ma anche l'incapacità di mantenere o di raggiungere il sonno profondo;
 inoltre **si hanno alterazioni di vario grado della corteccia cerebrale** quindi alterazioni dei contenuti di coscienza perché la vigilanza è una proprietà della SRA invece i suoi contenuti sono di pertinenza della corteccia cerebrale. Nell'Alzheimer la SRA persiste per cui la persona è vigile ma i contenuti della coscienza sono sempre più poveri fino ad azzerarsi → è sveglio ma non sa chi è.
3. Causano altri disturbi del SN e qui ci sono delle differenze, alcune di più alcune di meno e **la caratteristica è che puoi trovare contemporaneamente disturbi in senso inibitorio ed eccitatorio** ad esempio puoi avere diminuzione dei riflessi e crisi epilettiche insieme.
4. **Causano disfunzioni reversibili** → è un punto centrale, cioè la storia di queste persone vi dice che non si sono come per le crisi epilettiche, attacchi ipercutiti di brevissima durata ma giorni in cui le persone sono confuse e poi settimane magari in cui non lo sono; quindi la reversibilità è una caratteristica fondamentale.
5. **Sono instabili perché possono rimettere e recidivare in relazione a fattori precipitanti** → non è facile far capire agli specialisti questo punto, cioè che *tu puoi avere una encefalopatia dismetabolica in una persona che non ha avuto un aggravamento della sua patologia di fondo*. Se l'epatologo è convinto che la cirrosi non può essere la causa dell'encefalopatia solo perché le transaminasi non si sono modificate contestualmente allo stato confusionale non riesci a comunicare con lui e a fargli capire che *è indipendente dalle transaminasi ma è interamente legata alla concentrazione di tossine nel sangue che spesso sono indipendenti dalla sofferenza epatocellulare di cui le transaminasi sono un indicatore*. Quindi dobbiamo considerare anche i fattori precipitanti oltre alla patologia di fondo per fare la diagnosi di encefalopatia dismetabolica o tossica.
6. Altra cosa importante è che **esiste un fattore soglia che varia con le ricadute di encefalopatia**. Questo significa che se io ho una epatopatia minima con piccole elevazioni delle transaminasi, piccole riduzioni della sintesi proteica etc, e questa persona viene considerata non a rischio di avere un'encefalopatia per cui non vengono presi provvedimenti quali tenere sgombro l'intestino e ridurre la componente proteica nella sua dieta etc, questa persona avrà un certo livello di ammoniemia e di altri tossici che sono all'inizio relativamente bassi, cioè non tali da rientrare nel range di scatenamento di una encefalopatia; però se uno non se ne

occupa questo cervello diventerà progressivamente sempre più sensibile a questi tossici, cioè la soglia si abbassa per cui per ammoniemie che sono relativamente basse, cioè senza arrivare a 200 di ammoniemia per es. ma a 100 di ammoniemia arteriosa già si ha la disfunzione del SN. Il consiglio allora è quello di occuparsene precocemente perché più passa il tempo e più queste persone diventano suscettibili per minime elevazioni di intossicazione a fare un'encefalopatia e poi *con il passare del tempo ogni evento encefalopatico determina danno sempre meno reversibile del SN.*

ELEMENTI PER SOSPETTARE ENCEFALOPATIE DISMETABOLICHE E TOSSICHE

Non sono elementi patognomonicici ma sono caratteristici e quindi utili per la diagnosi.

NEUROLOGICI

- Alterazione del ritmo sonno-veglia
- Disturbi del comportamento
- Deficit cognitivi un po' specifici → infatti in queste persone è molto importante valutare la cognitività perché soprattutto nelle encefalopatie minime, quelle che si vogliono diagnosticare precocemente è importante l'esame delle *funzioni cognitive specifiche* perché questi pz tendono ad avere **disturbi dell'attenzione selettiva e disturbi dell'abilità di processare informazioni** → come avviene nell'alcolista che ha bevuto e se gli chiediamo di memorizzare una sequenza o fare dei calcoli non ci riesce → calo di queste capacità.
- Disturbi della coscienza → dal delirio, cioè produzione acritica, al coma cioè la perdita di coscienza e di funzioni relazionali del SN.

NEURO-OFTALMOLOGICI

- Il riflesso fotomotore e oculovestibolare sono conservati anche se c'è una compromissione della coscienza fino al coma (questo è utile per escludere coma di altra natura); questo accade in tutte le encefalopatie dismetaboliche e tossiche **tranne in quella ipossiémica** che tutto sommato somiglia sul piano fisiopatologico ad un'ischemia globale dell'encefalo perché sostanzialmente azzerata la capacità di produzione di ATP e quindi ha lo stesso effetto di un'ischemia focale.

ESAME NEUROLOGICO

A cosa serve in queste situazioni?

- ✓ È indicativo di patologia diffusa, cioè non troviamo segni focali e se li troviamo non è sufficiente ad escludere questo tipo di patologia → ed esempio un epatopatico può anche avere contemporaneamente all'encefalopatia dismetabolica un'emorragia focale cerebri per via dei disturbi della coagulazione che caratterizzano le epatopatie gravi.
- ✓ Utile per la valutazione della gravità e di conseguenza della prognosi perché non c'è dubbio che se hai solo una stato crepuscolare la prognosi è migliore rispetto ad una situazione in cui il pz è in coma profondo.

Le osservazioni più comuni che si fanno nelle encefalopatie tossiche e dismetaboliche sono:

- Disturbi del tono muscolare
- Stato di prostrazione
- Cefalea
- Tremori
- Flapping → che sostanzialmente è la stessa cosa dell'**asterixis** che è il flapping tremor delle dita ed ha alla base un disturbo del tono muscolare per cui queste persone non riescono a mantenere una postura perché cedono continuamente nel mantenimento del tono posturale → questa è la fisiopatologia dell'**asterixis** e del flapping tremor.
- Crampi
- Mioclonie

Sono tutte cose che si possono ritrovare ma non orientano in modo particolare, così come l'epilessia non è una sindrome che ci orienta in modo preciso verso un'encefalopatia tossica o dismetabolica.

Però se viene da noi un soggetto con stato crepuscolare, disturbi della coscienza, nella sua storia non ci sono crisi epilettiche e questo pz invece ha manifestazioni epilettiche che possono essere crisi generalizzate, epilessie focali continue, mioclonie multifocali possiamo utilizzare quest'ulteriore sindromica per iniziare ad orientarci anche se questa è relativamente importante.

In presenza di una crisi generalizzata possiamo pensare ad un'intossicazione da acqua, ipossia, uremia ed ipoglicemia.

Non c'è specificità ma è importante sapere che nel corso di queste patologie si può avere epilessia, non da sola ma associata a questo stato encefalopatico di disturbi della coscienza e dei suoi contenuti.

EEG

È utile non perché è patognomonico di una patologia specifica ma è contributivo alla diagnosi ed è ancora più contributivo dell'esame neurologico per la gravità e la prognosi → l'EEG misura semiquantitativa del danno.

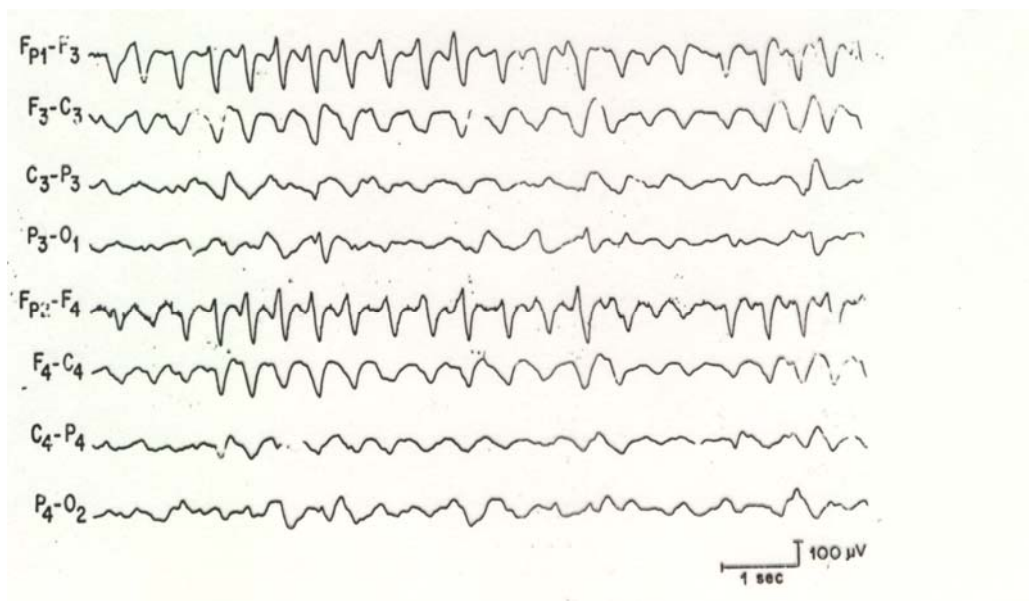
Inoltre una volta fatta la diagnosi in corso di trattamento posso monitorare i miglioramenti dell'attività del SN attraverso l'inversione delle alterazioni che avevi osservato precedentemente che erano un rallentamento progressivo:

- a) da alfa lento, cioè una frequenza ridotta ad un
- b) teta, (meno frequente di alfa) ad un
- c) delta
- d) fino all'inattivazione elettrica.

Tutto questo non ha alcuna specificità ma è utile per la diagnosi differenziale con le altre condizioni. Ad esempio se hai uno stato crepuscolare, l'esame neurologico è negativo per altri segni a parte lo stato crepuscolare e l'EEG è negativo per patologia c'è un forte sospetto che quella persona ha uno stato crepuscolare isterico o psicotico.

Caratteristici gruppi di onde lente delta generalizzate più ampie nelle regioni frontali di aspetto trifasico.

Utile anche per documentare epilessia in corso di encefalopatia dismetabolica o tossica.



pz di 53 anni globalmente rallentato con onde trifasiche che tendono a generalizzarsi, più si generalizzano e più grave è l'encefalopatia.

ALTRI TEST DIAGNOSTICI

1. TEST NEUROPSICOLOGICI → utili nelle encefalopatie minime, inutili in quelle gravi perché il deterioramento cognitivo è importante.
2. POTENZIALI EVOCATI VISIVI E ACUSTICI (PEV e PEA) → possono essere utili soprattutto nelle encefalopatie minime, cioè quando il neuropsicologo ha dei dubbi che vi siano delle riduzioni funzionali; si possono riscontrare delle alterazioni del pz.
3. IMAGING → principessa nella valutazione di alcune patologie (la regina è sempre la clinica) → nelle encefalopatie poco contributive serve per escludere altre patologie ad esempio il caso di prima delle emorragie e disturbi cognitivi nel cirrotico → tu prendi che il tuo malato è cirrotico e ha dei disturbi neurologici di una certa rilevanza, tu non puoi immediatamente attribuire all'encefalopatia questo stato di malessere perché potrebbe essere un'emorragia legata a disturbi della coagulazione; quindi sbaglieresti anche terapia → invece di correggere il disturbo della coagulazione e vedere se quel sanguinamento deve essere aspirato perché ha un effetto massa tu ti metti a correggere l'ammoniemia e non risolvi il problema.

In alcuni casi tu puoi trovare edema cerebrale negli squilibri idroelettrici → quando diminuisce l'osmolarità ematica cioè all'iponatremia hai edema perché l'acqua non viene ceduta ai parenchimi e il cervello in risonanza si gonfia ed appare edematoso oppure nelle encefalopatie ipossiche o ipercapniche → si ha edema citotossico perché il sodio rimane nei neuroni trasportando con sé acqua.

L'imaging è l'unica che ti mette in evidenza la **mielinolisi centrale del ponte** che è una condizione caratteristica delle correzioni troppo rapide di iponatremia; se ad un iponatremico con una natremia ad esempio di 115-120 nel giro di poche ore cerchi di

portarlo a 135 hai un effetto di disidratazione dei parenchimi perché questo rapido aumento del sodio ti tira fuori acqua troppo rapidamente e questa disidratazione può portare a questa condizione che i fasci lunghi che decorrono nel ponte, il fascio piramidale, spinotalamico, e bulbotalamico etc possono andare incontro a mielinolisi cioè demielinizzazione per cui si perdono le funzioni sottese da quei fasci.

PRINCIPALI ENCEFALOPATIE DA TOSSICI ENDOGENI, DISMETABOLICHE, CARENZIALI

Vediamo adesso quali sono queste encefalopatie che hanno queste caratteristiche generali.

ENCEFALOPATIE TOSSICHE

- **epatica**: Se voi ci pensate la diagnosi poi non è difficile perché in realtà l'encefalopatia epatica si può diagnosticare con analisi di routine in un ospedale; però mi raccomando non date tanto valore alle transaminasi o farete un sacco di errori, queste vi possono aiutare per capire se quella encefalopatia è più legata alla patologia epatocellulare cioè alla citolisi o all'anastomosi porta cava → ma non è che ci possono dire se una encefalopatia è o non è epatica.

- **renale**: Allo stesso modo l'encefalopatia renale, io la chiamo così e non uremica perché non è dimostrato che sia l'urea ad essere nefrotossica come è invece dimostrato per l'ammoniaca; allora evidentemente c'è nell'insufficienza renale grave dove aumenta la creatinina, l'azoto uremico ci sono altre sostanze diffusibili presenti nel sangue che sono nefrotossiche e che noi riusciamo ad eliminare con la dialisi. Quindi l'unico punto fermo è che qualsiasi sia il nefrotossico, questo è dializzabile, cioè è una sostanza di basso peso molecolare che riesce a passare attraverso la membrana della dialisi.

Se inondate un animale da esperimento di urea, creatinina il suo cervello non soffre e quindi non è dimostrato che sia giusto chiamarla encefalopatia uremica, allora meglio chiamarla encefalopatia renale.

- **ipercapnica**: Quella ipercapnica è legata ad intossicazione da CO₂ e nella persona presentata all'inizio giocava un grande ruolo; la CO₂ ha un effetto vasodilatatore, vi ho fatto vedere la curva in relazione tra l'aumento di CO₂ e il flusso sanguigno cerebrale, è una curva di tipo parabolico (secondo me è asintotico) cioè comincia con un'iperbole e poi dopo tende ad appiattirsi; la vasodilatazione favorisce l'edema oltre a determinare una acidosi con tutti i danni connessi, questo perché nell'ipercapnia il pH si abbassa.

ENCEFALOPATIE DISMETABOLICHE

- **da alterato metabolismo glucidico** → è più frequente quella ipoglicemica da errore nella valutazione comparativa insulina-dieta → può essere mortale.

L'encefalopatia ipoglicemica ha alla base il meccanismo del flop del metabolismo energetico → ricorda che il glucosio in assenza di ossigeno è più tossico che un substrato energetico ma in presenza di ossigeno; la mancanza di glucosio ha lo stesso effetto che ha la mancanza di ossigeno → una persona in ipoglicemia va incontro a crollo della capacità energetica del cervello con perdita della funzione come nell'ischemia, nell'ipossiemia.

Invece **l'iperglicemia** producendo un'iperosmolarità tende a portare disidratazione → perciò si ha poliuria perché tendono ad eliminare glucosio con acqua nelle urine.

DOMANDA: quanto deve durare l'ipoglicemia per determinare un'encefalopatia?

Dipende dal livello dell'ipoglicemia e non dalla durata, quindi il fattore principale è l'entità ipoglicemica è chiaro che se hai un'ipoglicemia di 40 per ore e non la correggi hai danno così come un'ipoglicemia di 20 dà danno in pochi secondi; il fattore tempo è comunque trascurabile e si deve tenere presente che c'è una grande variabilità interindividuale.

Il prof ricorda un malato con Distrofia miotonia (condizione accompagnata da insulino-resistenza, queste persone hanno iperinsulinemia dopo un pasto) che venne per dei prelievi nel corso della diagnosi in Day Hospital un gg ed era deambulante pur avendo 20mg/dl di glicemia, laddove invece io non mi sentirei nemmeno di alzarmi dal letto se ne avessi 50. Probabilmente questo dipende dalla stessa Distrofia, che verosimilmente è una patologia di canali legata al gene codificante una proteina cinese, questo gene è mutato per triplette CTG ripetute, pz che hanno insulino resistenza perché vi è una alterazione della sensibilità recettoriale all'insulina, in questo modo sviluppano una tolleranza così elevata all'ipoglicemia, questo può essere un esempio per spiegare la tollerabilità individuale alla glicemia.

- **da alterato equilibrio idro-elettrolitico:** Un esempio è l'IPONATRIEMIA, diverse condizioni si accompagnano ad iponatremia come ad esempio il diabete insipido, con poliuria e polidipsia.

La terapia in questi casi è con ADH oltre ad infusione di Na, l'infusione di Na deve essere lenta altrimenti ci possono essere notevoli conseguenze come la **mielinolisi del ponte**.

- **da ipossiemia:** È stato osservato che l'ipossiemia determina una riduzione globale della sintesi di neurotrasmettitore indipendente dalla sintesi dell'ATP. Questo perché diversi NT in cui il metabolismo energetico interviene per la sintesi di questi è indipendente dall'ATP cioè dallo stato energetico della cellula.

Ad es. l'Ach si sintetizza attraverso l'acetilcolina-acetil transferasi utilizzando come substrati la colina e l'acetil-co A che è un intermedio del metabolismo energetico che viene prima del ciclo di Krebs e della fosforilazione ossidativa, quindi si può avere riduzione della sintesi di Ach indipendentemente e anche più precocemente rispetto al crollo di ATP. Questo vale anche per le monoammine, in particolare le catecolammine che utilizzano O₂ nativo per la loro sintesi.

La fisiopatologia dell'encefalopatia ipossiémica non è legata solo al deficit energetico per crollo di ATP, ma direttamente per la caduta della capacità sintetica di neurotrasmettitore.

ENCEFALOPATIE CARENZIALI

- Da deficit di tiamina (vit B1)
- Da deficit di piridossina (vit B6)
- Da deficit di cobalamina (vit B12)
- Da deficit di tocoferolo (vit E)

- **Da deficit di tiamina (vit B1):** Date per scontato che un alcolista con la sindrome di Wernicke Korsakoff ha questa sindrome per via di un deficit di tiamina ed interveniamo con la somministrazione di tiamina nella terapia, dobbiamo utilizzare la tiamina ma sempre associata ad infusione di glucosio e potassio perché interviene nel metabolismo dell'acido α -chetoglutarato che è uno dei metaboliti intermedi del metabolismo del glucosio, poiché nell'alcolista la glicemia non è corretta perché tende a non alimentarsi correttamente, per cui importanti sono le infusioni di glucosio!
- **Da deficit di piridossina (vit B6):** La vit B 6 è importante per il metabolismo del piridossalfosfato.
- **Da deficit di cobalamina (vit B12):** La vit B12 se è carente dà patologia dei nervi periferici ma può dare anche demenza.
- **Da deficit di tocoferolo (vit E):** La vit E è antiossidante, se è carente dà vita a d atassia cerebellare.

ENCEFALOPATIA DA TOSSICI ESOGENI E MEDICAMENTI

Tossici esogeni non voluttuari:

metalli pesanti (piombo, mercurio, arsenico, tallio, manganese)
 composti organici (idrocarburi, derivati alogeni, organofosfati, alcoli)
 monossido di carbonio

Tossici esogeni voluttuari: alcol etilico, cocaina

Medicamenti:

acido valproico, anticolinesterasici, anticolinergici, antidepressivi, baclofen, barbiturici, benzodiazepine, carbamazepina, L-DOPA e dopaminoagonisti, neurolettici, fenitoina, morfina, disulfiram, anfetamine, corticosteroidi, betabloccanti, digossina, teofillina, cimetidina, betalattamine, isoniazide, tetracicline, metotrexate, litio, alluminio

E' inutile sapere la lista dei farmaci. Quando una persona in corso di terapia anche se noi abbiamo la consapevolezza che i medicinali che sta prendendo possono essere tossici da soli o a certe posologie o in associazione con altri o in relazione ad un dismetabolismo date sempre per verosimile, probabile che il malessere riferito possa essere legato ad quel farmaco anche se non ci è mai capitato o non ne siamo a conoscenza.

Mai dare per scontato che tutte le medicine sono terapeutiche in quanto sono tutte potenzialmente tossiche. Consigliare al pz di cambiare terapia. Ad esempio l'acido valproico che il prof usa da tanti anni e non ha dato nessun problema, se telefona una pz e dice che il suo malessere potrebbe essere legato al Depachin per esempio, dobbiamo sempre rispondere: "A me non è mai capitato, ma potrebbe essere".

ENCEFALOPATIA EPATICA

Causa maggiore di morbilità e mortalità nei malati di fegato il decorso per recrudescenze e remissioni nel cirrotico

Fattori precipitanti:

iatrogeni 25% (sedativi)

emorragie g-i 20%

iperazotemie 15%

eccessi proteici nella dieta 10%

riduzione di K, costipazione, infezioni, altro 30%

Progressiva ipersensibilità alle neurotossine e sempre più frequenti recrudescenze di encefalopatia

In Campania è molto importante perché di encefalopatie ce ne sono tantissime .Se i malati di fegato sono una grossa fetta di malati in Campania l'encefalopatia è la causa maggiore di morbilità e mortalità in questi malati di fegato.

Per cui non basta pensare a proteggere il fegato da un processo patologico ma proteggere fin dall'inizio il cervello dai rischi dell'encefalopatia perché se compare ,vi è un aumento di morbilità e mortalità in modo drammatico.

Riconosce 2 meccanismi:

1. **insufficienza epato-cellulare** che poi è quella caratteristica dell'epatite fulminante ,ovvero elevazione improvvisa delle transaminasi col danno epatocellulare che spiega l'encefalite
2. **anastomosi porta-cava**, anastomosi chirurgica o malformativa (congenita) responsabile dell'encefalite
3. **combinati**, come nella cirrosi dove insieme al danno epatocellulare c'è anche un anastomosi porto cavale per cui non c'è funzione detossicante sufficiente del fegato su tutta l'ammoniaca proveniente dal tubo intestinale

Ha un decorso tipico per recrudescenze e remissioni come nel cirrotico ma questo è tipico anche delle encefalopatie in generale.

Sono noti i fattori precipitanti e su questi bisogna porre attenzione :

un cirrotico il più delle volte va incontro ad encefalopatia per uno dei questi motivi :

- **Sedativi**

Se prende sedativi non del tipo neurolettico ma benzodiazepine cioè ansiolitici che hanno un meccanismo d'azione sinergico del Gaba .Perché questo?

Perché il cirrotico già di per se non riesce a detossicare le cosiddette benzodiazepine endogene e quelle che provengono dalla dieta ,perché noi abbiamo le benzodiazepine che sono farmaci,ma sono,come gli oppioidi ,anche sostanze prodotte in natura sia nel nostro cervello per un meccanismo di ansiolisi fisiologica (come per il meccanismo di gratificazione fisiologica tramite la liberazione di endorfine ,cioè oppioidi endogeni), ma anche in natura ,infatti le patate sono piene di benzodiazepine ,per cui se carichi la dieta del cirrotico di patate aumenta la quota di benzodiazepine che vanno al circolo portale ed il fegato non è capace di metabolizzarle;la benzodiazepine con il sangue arrivano al cervello e questo può determinare lo stato crepuscolare,sonnolenza ,confusione ect. Quindi figuratevi se date le benzodiazepine come terapia al cirrotico!!!!

- **Emorragia gastrointestinale**

sapete che i cirrotici hanno una predisposizione alle emorragie esofagee ,voi perché l'ipertensione portale determina varici esofagee,voi perché la protombina è una proteina di sintesi epatica e nel cirrotico si ha una riduzione di questa sintesi e quindi l'attività protombinica scende ed il sangue è ipocoagulante .Un

sanguinamento gastrointestinale è alla base dell'encefalopatia nel 20% dei casi con quale meccanismo?

Lo stesso di un pasto iperproteico perché il sangue equivale ad un pasto iperproteico nel tubo digerente e quindi produce una grande quantità di ammonio nel suo metabolismo ,cioè nella sua digestione .

- **L'iperazotemia**
Nel 15% dei casi e voi sapete che non infrequentemente i cirrotici diventano anche insufficienti renali.
- **Eccessi proteici**
della dieta nel 10% dei casi
- **Riduzione di potassio,costipazione,infezioni ed altro**
nel 30% dei casi

Quindi come singolo meccanismo il più frequente fattore precipitante è IATROGENO (sedativi) nel 25% dei casi.

Questi meccanismi potenziali vanno tenuti costantemente sottocontrollo perché come dicevo prima per l'abbassamento del fattore soglia ,è sempre più facile che un fattore precipitante possa anche per minore concentrazione del fattore,determinare un quadro encefalopatico.

Quindi c'è una progressiva ipersensibilità alle neurotossine e sempre più frequenti recrudescenze di encefalopatia

DIAGNOSI :

Non è tanto facile se tu non sai che quella persona è malata di fegato ,se ti trovi di fronte alle caratteristiche di una encefalopatia diffusa, sospetto una encefalopatia tossica o dismetabolica ma non sai il meccanismo .

Se si sa dalla stessa persona che è un cirrotico scompensato e se ha già avuto episodi encefalopatici in precedenza ,la diagnosi è più facile ma in un certo senso è anche facile cadere in errore perché tendi a dare per scontato che sia epatica e di conseguenze ti occupi solo dei fattori neurotossici epatici e casomai quello è disidratato.Ha una iponatremia oppure c'è un altro meccanismo o ha un emorragia cerebrale.

Quindi è più facile pensarlo ma devi sempre seguire il protocollo diagnostico;

ESAMI DI LABORATORIO

- **Laboratorio:** aumento Bilirubinemia, aumento Trans, aumento tempo protombina (PT) che significa riduzione attività protombinica.
Ma l'analisi più importante di tutte è la concentrazione di NH3 nel sangue arterioso
Il prelievo dell'ammoniaca è un prelievo che bisogna saper fare perché l'ammoniaca è volatile, per cui nel momento in cui prelevate il sangue a contatto con l'aria l'ammoniaca se ne va nell'aria e non la trovate nel sangue, bisogna saperlo fare e prevenire la volatilizzazione dell'ammoniaca del nostro prelievo. Di per sé è l'analisi più importante di tutte per fare diagnosi di encefalopatia epatica.
- **EEG:** per confortarvi nella diagnosi di encefalopatia dismetabolica, per valutare il grado di gravità dell'encefalopatia e di conseguenza per la prognosi.

- **RM** : direi che serve soprattutto come detto prima per dimostrare che non ci sono altri meccanismi alla base
- **TEST NEUROPSICOLOGICI** : nei cirrotici in generale sono utili quando soprattutto nelle encefalopatie MINIME c'è riduzione dell'attenzione, della concentrazione, e della percezione visospaziale e cioè in assenza di chiari segni di encefalopatia perché quando c'è un chiaro disturbo della coscienza è inutile fare il test.
E' importante seguire le funzioni cognitive nel cirrotico, specie in quello post alcolismo perché c'è il rischio di andare incontro a demenza alcolica che non è reversibile. Se ha una demenza tipo Wernicke Korsakoff che è tipica dell'alcolista non c'è possibilità di ritorno
- **POTENZIALI EVOCATI PEV e PEA**: in particolare la componente P300 dei potenziali evocati acustici e visivi è utile soprattutto nelle encefalopatie minime quando clinicamente non riusciamo ad evidenziare nessun segno di encefalopatia .

FISIOPATOLOGIA

- E' stata studiata essenzialmente non solo utilizzando i nostri malati (per quello che un malato può essere studiato) ma anche i modelli sperimentali perché il modello sperimentale di intossicazione da ammonio riproduce tutte le caratteristiche dell'encefalopatie spontanee dell'uomo. E allora si è visto che nell'encefalopatia epatica si ha una riduzione del flusso sanguigno cerebrale e del metabolismo del glucosio nelle cellule .
- La riduzione di flusso nel giro cingolato sembra essere responsabile di quella riduzione dell'attenzione che abbiamo visto essere uno dei markers caratteristici di questa encefalopatia.
- Aumenta invece il flusso nella corteccia visiva associativa, nei casi con minimi segni neuropsicologici di compromissione
- Se l'encefalopatia è grave si ha riduzione diffusa del flusso ematico cerebrale e del metabolismo del glucosio
- L'iperammoniemia è capace di produrre una ipertrofia e iperplasia degli astrociti protoplasmatici, dato anatomopatologico fondamentale del cirrotico encefalopatico. Questa iperplasia e ipertrofia ha come conseguenza una alterazione della barriera ematoencefalica, quindi la rottura di questa perché gli astrociti protoplasmatici partecipano insieme all'endotelio alla costruzione di questa barriera.

INCISO :

Ovviamente l'iperammoniemia determina un aumento del pH. L'ammoniaca è alcalina e arriva costantemente nel SN ma viene utilizzata per trasformazione dell'acido glutammico in glutamina, e questo è il sistema biochimico, soprattutto a livello degli astrociti, di tamponamento dell'ammoniaca, (infatti questa viene utilizzata anche a livello muscolare per produrre altri metabolici): quando però entra in eccesso nel sistema nervoso questo sistema di tamponamento non è più sufficiente, si avranno allora effetti nocivi perché l'ammoniaca è inutilizzata e quindi si ha pH alcalino etc..

Si ha un aumento del GABA come neurotrasmettitore inibitorio, anche per potenziamento delle benzodiazepine endogene o esogene che come voi sapete sono dei cotrasmettitori

del GABA. Poi c'è un aumento degli acidi grassi a catena corta (SCFA), c'è un aumento dei mercaptani, degli alcoli solforati nel sangue e nell'aria espirata. Aumentano nell'encefalopatia epatica: metanethiol (cioè metil mercaptano, prodotto solforato del metabolismo della metionina).

NEUROLOGIA

Evidenza questa patologia astrocitaria che vi ho detto prima, che è secondaria all'aumento dell'ammoniemia verosimilmente essendo gli astrociti le cellule attive nel tamponamento dell'ammoniaca, l'aumento dell'ammoniemia spinge all'iperplasia-ipertrofia degli astrociti che naturalmente ha un limite.

Tra l'altro questa iperplasia e ipertrofia modifica le caratteristiche della barriera ematoencefalica, per cui ancora più ammoniaca può entrare e diventa un circolo vizioso che si automantiene.

TRATTAMENTO

E' EFFICACE, vale la pena di farlo così come alcune cose nel cirrotico che si è scompensato una volta, e vale la pena di farlo nella terapia di mantenimento.

Bisogna identificare e trattare i pz con encefalopatia minima (condizione minore) perché dell'encefalopatia epatica minima prima non se ne sentiva nemmeno parlare, ma l'attenzione incominciava ad esserci quando tu avevi uno scompenso, invece ora ci si è resi conto che l'encefalopatia è una comorbilità grave della cirrosi e per evitare che si stabiliscano danni nell'encefalo è necessario incominciare a correggere i fattori neurotossici quando l'encefalopatia è minima. Soprattutto i neuropsicologi sono intervenuti con dei test cognitivi che possono evidenziare encefalopatia minima cioè minimi segni di disfunzione che possono essere collegati con l'epatopatia.

Quindi gli obiettivi sono :

1. Identificare e trattare le encefalopatie minime
2. Prevenire la progressione, identificando precocemente e curando o evitando fattori precipitanti (quali infezioni, squilibri idroelettrolitici, emorragie G.I., benzodiazepine e sedativi) perché abbiamo parlato del fattore soglia, se tu hai avuto un evento, la soglia per un successivo evento diventa più bassa, di conseguenza diventerà più facile che per minimi fattori precipitanti tu possa avere un quadro encefalopatico.
Difficile è prevenire le infezioni però gli squilibri idroelettrolitici, emorragie, sedativi, diete ricche di benzodiazepine e proteine soprattutto animali sono tutte cose che si possono prevenire.
3. E' importante tenere pulito il colon perché è lì che si produce l'ammoniaca che viene prodotta dai batteri intestinali, presenti soprattutto a livello del colon : questo si fa in parte con il **lattulosio** che è un farmaco per l'intestino e in parte se è necessario sterilizzare la **neomicina solfato**.
4. Ho dei dubbi ma spesso vengono indicati gli amminoacidi a catena ramificata (BCAA) come valina, leucina e isoleucina per infusione in quanto sono amminoacidi di cui il cirrotico è carente.
5. Dieta a basso contenuto proteico con 40 g di proteine animale, più neomicina e lattulosio e da 40 a 80 g al gg di proteine vegetali (dieta molto restrittiva di proteine)

COMPLICAZIONI OSSERVATE NELL'ENCEFALOPATIE EPATICHE :

Degenerazione epatocerebrale non Wilsoniana: voi forse sapete che c'è questa malattia genetica che è il morbo di Wilson che causa degenerazione epato-cerebrale e che è diventata l'indicazione principale per i trapianti di fegato perché il trapianto corregge completamente questa malattia che è interamente legata all'alterazione del metabolismo del rame per deficit o assenza di una proteina che lega il rame che è la ceruloplasmina.

L'alterazione del metabolismo del rame è la causa dell'encefalopatia Wilsoniana per cui se viene fatto un trapianto di fegato ad un malato di Wilson ,corregge anche o previene l'encefalopatia.

Se hai una patologia epatica preesistente, non corretta e scompensata, puoi andare incontro allo sviluppo di una degenerazione anche cerebrale non Wilsoniana ma irreversibile ,ed è quello che tu vuoi evitare.

L'altra condizione che io non ho mai visto è quello della MIELOPATIA EPATICA cioè una degenerazione del midollo spinale nel cirrotico,ma evidentemente qualcuno l'ha osservata e per questo viene riportata.

PROGNOSI

Per migliorare la prognosi in conclusione bisogna prevenire che si stabilisca l'ipersensibilità alle tossine perciò c'è bisogno di un intervento precoce.Bisogna tener presente che un coma profondo legato ad un encefalopatia epatica è una condizione che nell'80-85% dei casi conduce a morte.Quindi da una parte bisogna prevenire la degenerazione e quindi il decadimento cronico delle funzioni encefaliche e dall'altra prevenire una encefalopatia grave perché può essere il meccanismo che porta a morte le persone . Ed è questo il motivo per cui vi ho detto che l'encefalopatia epatica è la causa maggiore dell'aumento della morbilità e mortalità nei pz cirrotici.