



MANIFESTĂRI NEUROLOGICE PERI-TRANSPLANT HEPATIC: INCIDENȚĂ, ÎNCADRARE, FACTORI DE RISC, EVALUARE DIAGNOSTICĂ ȘI PROGNOSTIC

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA” BUCUREȘTI ȘCOALA
DOCTORALĂ DOMENIUL GASTROENTEROLOGIE**

Conducator de doctorat: PROF. UNIV. DR. LILIANA GHEORGHE

Student Doctorand: IONUȚ LUPESCU

Bucuresti, 2024

Tema de cercetare a acestei lucrări are la bază două motivații. Pe de-o parte, caracterul interdisciplinar al subiectului (fiind vorba despre impactul patologiei hepatice asupra sistemului nervos), și pe de altă parte, colaborarea excelentă pe care am avut-o cu colectivul Clinicii de Gastroenterologie și Hepatologie. Principalul avantaj al acestei lucrări îl reprezintă abordarea interdisciplinară a subiectului, întrucât fenomenele clinice și paraclinice au fost studiate atât din punct de vedere neurologic, cât și din punct de vedere gastroenterologic, iar datele gastroenterologice au fost corelate cu cele neurologice.

OBIECTIVE ȘI IPOTEZE DE LUCRU:

1. Diagnosticul encefalopatiei hepatice minimale.

Prin această lucrare ne-am propus în primul rând să implementăm în practica clinică o metodă de diagnosticare a encefalopatiei hepatice minimale. Am ales să utilizăm și să studiem aplicația EncephalApp Stroop test pentru atingerea acestui obiectiv. Ne-a interesat dacă performanțele pacienților au fost influențate de severitatea bolii hepatice sau de alți factori clinici, demografici și biologici.

2. Somnolența diurnă excesivă la pacienții cirofici.

O altă abordare a reprezentat-o evaluarea somnolenței diurne excesive, dată fiind prevalența ridicată a acesteia în rândul pacienților cirofici. Am cercetat dacă există o asocierie cu severitatea bolii hepatice sau cu encefalopatia hepatică minimală (diagnosticată prin EncephalApp Stroop test). Pentru atingerea acestor obiective, am apelat la o versiune tradusă în limba română a scalei de somnolență Epworth (ESS).

3. Manifestări neurologice în pre- și post-transplant hepatic – corelații neurogastroenterologice.

În continuare, am efectuat un studiu prospectiv în care pacienții cirofici au fost monitorizați în dinamică, atât pentru depistarea unor eventuale complicații neurologice, cât și pentru corelarea acestora cu gradul de afectare hepatică, sau cu alți parametri relevanți. Pacienții transplantați hepatic pe parcursul studiului au fost urmăriți pentru depistarea complicațiilor neurologice secundare transplantului hepatic și terapiei imunosupresoare.

4. Riscul de anevrisme cerebrale la pacienții cu boală polichistică hepatică.

Nu în ultimul rând, ne-am propus să evaluăm prevalența anevrismelor cerebrale sacciforme la pacienții cu boală polichistică hepatică izolată, întrucât aceasta a fost mai puțin studiată din punctul de vedere al asocierii cu anevrismele cerebrale.

Studiile prezentate în această lucrare s-au desfășurat în perioada 2016-2024 în Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie a Institutului Clinic Fundeni din București. Studiile efectuate au fost de tip prospectiv observațional. În fiecare studiu se regăsește și o componentă descriptivă a populației studiate.

REZULTATE ȘI CONCLUZII:

1. Validarea encephalapp stroop test pentru diagnosticarea encefalopatiei hepatice minimale.

Am efectuat un studiu transversal observațional, în care 100 de pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică au fost evaluați pentru prezența EHM utilizând EncephalApp Stroop Test. În paralel, au fost recrutați 45 de subiecți adulți fără ciroză hepatică. Vârsta participanților din lotul control (mediană: 53 de ani, IQR: 41 – 62.25 ani) a fost similară cu cea a pacienților (mediană: 52 de ani, IQR: 45.5 – 57 de ani) ($p=0.4$).

Au fost înrolați numai pacienții și subiecții-control care au respectat criteriile de includere și de excludere, și care au semnat în prealabil consimțământul informat. Testarea a avut loc pe o tabletă Apple iPad Mini 4, utilizând o versiune tradusă în limba română a aplicației EncephalApp Stroop Test.

Rezultatul median în cazul subiecților-control a fost de 140.0 secunde (IQR: 128.2 – 154.2 secunde), în timp ce rezultatul median obținut de pacienți a fost de 166.0 secunde (IQR: 150.4 – 192.0 secunde) ($p<0.0001$). S-a observat o corelație semnificativă între performanțele pacienților și vârstă ($R=0.45$, $p<0.0001$). Corelația cu vârsta a fost și mai importantă în cazul lotului control ($R=0.75$, $p<0.0001$).

Nu au existat diferențe semnificative ale timpilor obținuți între persoanele de sex masculin și cele de sex feminin, respectiv între persoanele provenite din mediul rural și cele provenite din mediul urban, în nici unul din cele două loturi. Timpii obținuți la EncephalApp Stroop test nu au fost influențați de nivelul educațional al participanților.

Performanțele pacienților s-au corelat cu severitatea afectării hepatice, apreciată atât prin scorul MELD ($R=0.28$, $p=0.005$), cât și prin scorul Child-Pugh ($R=0.2$, $p=0.04$). Pacienții cu ciroză hepatică toxic-nutrițională (în context de etilism cronic) au obținut rezultate mai slabe (mediană: 177.5 secunde, IQR: 159.1 – 208.4 secunde) comparativ cu celelalte etiologii (mediană: 162.1 secunde, IQR: 146.3 – 181.7 secunde) ($p=0.02$).

Durata cirozei, istoricul de encefalopatie hepatică, precum și nivelul seric al amoniacului nu s-au corelat cu performanțele pacienților. În schimb, hiposodemia, anemia și prezența unui nivel scăzut al colesterolului seric s-au asociat cu rezultate mai slabe ale pacienților.

2. Investigarea somnolenței diurne excesive ca posibilă manifestare a encefalopatiei hepatice minimale.

Am efectuat un studiu prospectiv observațional, în care am recrutat 40 de pacienți adulți diagnosticați cu ciroză hepatică și aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic. Au fost înrolați numai pacienții care au respectat criteriile de includere și de excludere.

Toți pacienții au fost evaluați inițial din punct de vedere neurologic și au fost întrebați dacă prezintă insomnii sau episoade de somnolență diurnă. Ulterior, pacienților li s-a administrat un chestionar pentru evaluarea somnolenței diurne. Am ales să folosim o versiune tradusă în limba română a scalei de somnolență Epworth (ESS) (versiunea 22 Jan 2018). Punctarea s-a făcut

conform protocolului curent, un scor ≥ 11 puncte sugerând existența somnolenței diurne 16 excesive. Procurarea și utilizarea versiunii au fost realizate cu acordul MAPI Research Trust.

Pacienții cu insomnii au obținut un punctaj median de 7 (IQR: 3.75 – 10 puncte), în timp ce pacienții fără insomnii au obținut un punctaj median de 4 (IQR: 1.25 – 7 puncte), însă diferența nu a atins semnificație statistică ($p=0.06$). În schimb, pacienții care au acuzat somnolență diurnă, au obținut un scor median de 10 puncte (IQR: 7.5 – 11 puncte), semnificativ mai mare ca scorul median de 3.5 puncte (IQR: 1.5 – 6.5 puncte) obținut de pacienții care nu au acuzat somnolență diurnă ($p=0.002$).

Rezultatele de la ESS au fost comparate cu cele obținute de pacienți la EncephalApp Stroop test, și deși a existat o corelație pozitivă între cele două, aceasta nu a atins semnificație statistică ($R=0.35$, $p=0.06$). Pacienții cu istoric de EH au obținut un scor ESS mai mare (mediană: 6 puncte, IQR: 4 – 9 puncte) față de ceilalți pacienți (mediană: 2.5 puncte, IQR: 1 – 6.5 puncte) ($p=0.046$).

3. Evoluția pre- și post-transplant a pacienților cu ciroză hepatică – corelații neurogastroenterologice.

Am efectuat un studiu prospectiv de tip observațional, care s-a desfășurat pe o perioadă de 8 ani (2016 – 2024), și în care au fost înrolați 196 de pacienți adulți cirofici, aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic. Au fost excluși pacienții cu diagnosticul de boală Wilson, întrucât aceasta reprezintă o entitate clinică separată cu afectare neurologică proprie.

Pe baza tabloului clinic, s-a ridicat suspiciunea de degenerescență hepato-cerebrală dobândită (DHC) la 3.5% din pacienți ($n=7$), toți de sex masculin. Toți pacienții cu DHC au prezentat clinic un sindrom parkinsonian de tip rigid-akinetic cu debut insidios și evoluție lent-progresivă. În 3 cazuri s-a asociat și parapareză ataxică. Vârsta mediană a pacienților cu DHC a fost de 62 ani (IQR: 56.5 – 63.75 ani). Prin comparație, vârsta mediană a celorlalți pacienți cirofici de sex masculin a fost de 53 ani (IQR: 46.25 – 60 ani), diferența fiind semnificativă statistic ($p=0.03$).

Pe perioada de urmărire au fost depistate hemoragiile cerebrale la 2.5% din pacienți ($n=5$). Acestea s-au asociat cu o rată mare a mortalității (80%). Valoarea INR-ului a fost semnificativ mai mare la pacienții cu hemoragie cerebrală (mediană: 2.55, IQR: 1.9 – 3.7) comparativ cu ceilalți pacienți (mediană: 1.5, IQR: 1.3 – 1.7) ($p=0.02$). Scorul MELD al pacienților cu hemoragie cerebrală a avut o valoare mediană de 31 puncte (IQR: 22.5 – 35.25 puncte), în timp ce scorul MELD al celorlalți pacienți a avut o valoare mediană de 16 puncte (IQR: 11 – 22 puncte) ($p=0.008$).

Din totalul pacienților, 34% au fost transplantați hepatic pe parcursul perioadei de urmărire ($n=66$). Cele mai multe intervenții de transplant s-au efectuat cu ficat de la donator aflat în moarte cerebrală (95%). În 8% din cazuri, ficatul a fost perfuzat și oxigenat în prealabil cu aparatul liver assist. În 5% din cazuri, transplantul a fost realizat cu hemificat drept de la donator viu. Rata de supraviețuire a pacienților transplantați a fost de 77%. Rata deceselor a fost de 14% ($n=9$), iar cele mai multe (11%) au survenit în primul an post-transplant ($n=7$).

Prevalența complicațiilor neurologice precoce a fost de 27% (n=18). Dintre acestea, cea mai des întâlnită a fost encefalopatia post-transplant, care a afectat 18% din pacienți (n=12). În 8% din cazuri (n=5) au fost raportate crize epileptice.

Nu au existat diferențe de vârstă între pacienții transplantați care au dezvoltat complicații neurologice și ceilalți pacienți transplantați (p=0.1). Riscul de apariție a complicațiilor neurologice a fost similar la bărbați și la femei: $X^2(1, N=63) = 0.03, p=.8$. Apariția complicațiilor neurologice nu a fost influențată nici de severitatea afectării hepatice, și nici de durata cirozei sau de tipul acesteia.

Riscul de apariție a complicațiilor neurologice a fost mai mare la pacienții transplantați cu ficat perfuzat prin dispozitivul liver assist decât la ceilalți pacienți transplantați cu ficat de la donator în moarte cerebrală: $X^2(1, N=57) = 9.9, p=.0016$. Riscul de apariție a complicațiilor neurologice a fost mai mare și la pacienții transplantați cu ficat de la donator viu față de cei transplantați cu ficat de la donator aflat în moarte cerebrală: $X^2(1, N=59) = 4.3, p=.038$.

Prezența complicațiilor neurologice s-a asociat cu un risc mai mare de deces: $X^2(1, N=59) = 4.05, p=.044$.

4. Stabilirea prevalenței anevrismelor cerebrale la pacienții cu boală polichistică hepatică.

Am efectuat un studiu prospectiv de tip observațional, care s-a desfășurat pe o perioadă de 6 ani (între 2017-2022). Am urmărit pacienții cu boală polichistică hepatică (izolată sau asociată BPR-AD), atât din punct de vedere clinic, cât mai ales imagistic, în vederea depistării unor potențiale anevrisme cerebrale și evenimente cerebro-vasculare.

În total au fost înrolați 18 pacienți cu vârsta medie de 52 ± 5 ani (interval: 45-60 ani). Formele mixte cu afectare hepato-renală (BPH asociată BPR-AD) au fost întâlnite în 9 cazuri, iar cele cu BPH izolată în alte 9 cazuri. Au fost descrise anevrisme cerebrale la o singură pacientă (diagnosticată cu BPR-AD), ceea ce a corespuns unei prevalențe totale de 5.55%. Nici unul dintre pacienții cu boală polichistică hepatică izolată nu a fost decelat cu anevrisme cerebrale.

Pe parcursul perioadei de urmărire nu au fost înregistrate evenimente cerebrovasculare sau hemoragii subarahnoidiene. În schimb, una din pacientele cu boală polichistică hepato-renală a fost transplantată hepatic, fără evenimente peri- sau post-procedurale remarcabile.