

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

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

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. DR. GHEORGHE LILIANA

Student-doctorand:

LUPESCU IOAN-CRISTIAN

2024

Cuprins

Lista cu lucrări științifice publicate.....	1
INTRODUCERE.....	2
PARTEA GENERALĂ.....	3
1. Encefalopatia hepatică și encefalopatia hepatică minimală	3
1.1. Clasificare	3
1.2. Epidemiologie	4
1.3. Tablou clinic	4
1.4. Evaluare paraclinică	4
1.4.1. Amoniacul seric și alți biomarkeri.....	4
1.4.2. Electroencefalograma (EEG).....	5
1.4.3. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) a creierului.....	5
1.5. Evaluare neuropsihologică.....	6
1.6. Prognostic.....	6
2. Complicații neurologice ale cirozei hepatice și transplantului hepatic.....	7
2.1. Degenerescenta hepato-cerebrală dobândită.....	7
2.2. Mielopatia hepatică.....	7
2.3. Boala polichistică hepatică.....	8
2.4. Complicații neurologice ale transplantului hepatic.....	8
PARTEA ORIGINALĂ (CONTRIBUȚII PERSONALE)	10
3. Ipoteza de lucru și obiectivele cercetării	10
4. Metodologia generală a cercetării.....	11
5. Validarea EncephalApp Stroop test pentru diagnosticarea encefalopatiei hepatice minimale.....	12
5.1. Obiective specifice.....	12
5.2. Materiale și metode.....	12

5.3. Rezultate.....	13
6. Investigarea somnolenței diurne excesive ca posibilă manifestare a encefalopatiei hepatice minimale.....	15
6.2. Obiective specifice.....	15
6.3. Materiale și metode.....	15
6.4. Rezultate.....	16
7. Evoluția pre- și post-transplant a pacienților cu ciroză hepatică – corelații neurogastroenterologice.....	17
7.2. Obiective specifice.....	17
7.3. Materiale și metode.....	17
7.4. Rezultate.....	18
8. Stabilirea prevalenței anevrismelor cerebrale la pacienții cu boală polichistică hepatică.....	22
8.2. Obiective specifice.....	22
8.3. Materiale și metode.....	22
8.4. Rezultate.....	22
9. Concluzii și contribuții personale.....	24
Bibliografie selectivă.....	26

Lista cu lucrări științifice publicate

1. **IC Lupescu, S Iacob, C Pietroreanu, L Gheorghe.** Assessment of excessive daytime sleepiness in cirrhotic patients. *Ro J Neurol.* 2022; 21(4):306-310.
<https://doi.org/10.37897/RJN.2022.4.4> (Capitolul 6).
2. **IC Lupescu, MS Iacob, L Gheorghe.** Is measuring serum ammonia helpful in patients with liver cirrhosis?. *Ro Med J.* 2023; 70(1):39-42.
<https://doi.org/10.37897/RMJ.2023.1.7> (Capitolul 7).
3. **IC LUPESCU, S IACOB, IG LUPESCU, C PIETRAREANU, L GHEORGHE.**
Assessment of Minimal Hepatic Encephalopathy with Brain MRI and EncephalApp Stroop Test. *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine.* 2023; 18(1):4-11.
<https://doi.org/10.26574/maedica.2023.18.4.4> (Capitolul 5).
4. **IC Lupescu, S Iacob, C Pietroreanu, L Gheorghe.** Validation of EncephalApp Stroop Test for diagnosing minimal hepatic encephalopathy in the Romanian population. To be published in *J Gastrointestin Liver Dis.* 2023 Impact factor: 2.1. (Capitolul 5).
5. **IC Lupescu, S Iacob, N Lupascu, IG Lupescu, C Pietroreanu, L Gheorghe.** The Prevalence of Cerebral Aneurysms in Patients with Polycystic Liver Disease. *Rom J Mil Med.* 2023; 126(3):317-321. <https://doi.org/10.55453/rjmm.2023.126.3.12> (Capitolul 8).
6. **IC Lupescu, S Iacob, IG Lupescu, L Gheorghe, AO Dulamea.** From cirrhosis to paraparesis. *Ro J Neurol.* 2019; 18(4):211-214. <https://doi.org/10.37897/RJN.2019.4.9> (Capitolul 7).
7. **IC Lupescu, IG Lupescu, R Cerban, L Gheorghe, D Anghel.** An arachnoid cyst you don't see every day. *Ro J Neurol.* 2021; 20(1):115-117.
<http://doi.org/10.37897/RJN.2021.1.16> (Capitolul 7).

INTRODUCERE

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. Se adaugă bineînțeles și privilegiul de a-mi desfășura activitatea într-un centru de efectuare a transplantului hepatic (primul astfel de centru din România).

Deși complicațiile neurologice ale cirozei hepatice și ale transplantului hepatic nu reprezintă propriu-zis un subiect de cercetare nou, am încercat să ne împărtășim propria experiență din domeniu și în acest fel să contribuim la dezvoltarea cunoașterii. Am abordat câteva subiecte de interes, precum diagnosticul encefalopatiei hepatice minimale, sau asocierea acesteia cu riscul de complicații neurologice post-transplant hepatic.

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.

Dorim ca prin această lucrare să punem bazele unui ghid de bune practici pentru diagnosticul complicațiilor neurologice asociate cirozei hepatice și transplantului hepatic.

Sub denumirea termenului de “complicații neurologice asociate cirozei hepatice” ne referim în primul rând la encefalopatia hepatică. Însă pacienții cu ciroză hepatică sunt predispuși să dezvolte și alte afecțiuni neurologice, din care menționăm degenerescența hepato-cerebrală dobândită, mielopatia hepatică, infecții ale sistemului nervos central și hemoragii intracraniene [1].

Trebuie menționată ca entitate particulară și boala polichistică hepatică, aici punându-se în discuție riscul de asociere cu anevrismele cerebrale, și implicit riscul de hemoragie subarahnoidiană prin ruptura acestora.

I. PARTEA GENERALĂ

1. ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

Partea generală reprezintă o trecere în revistă a principalelor manifestări neurologice întâlnite atât la pacienții cirofici aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic (manifestări neurologice pre-transplant), cât și la pacienții cirofici transplantați hepatic (manifestări neurologice post-transplant).

Am început prin a caracteriza encefalopatia hepatică (EH) și encefalopatia hepatică minimală (EHM), din punctul de vedere al clasificării, epidemiologiei și tabloului clinic. Ulterior, am enumerat și am descris principalele investigații paraclinice pe care le avem la dispoziție pentru evaluarea encefalopatiei hepatice.

1.1. CLASIFICARE

În funcție de severitatea tabloului clinic, cel mai des folosite sunt **criteriile West-Haven**. Merită menționat că scala West Haven a fost revizuită și actualizată pentru a include și formele de EHM înaintea gradului I de EH [2-5].

În funcție de evoluția în timp, putem vorbi despre:

- EH episodică (dacă există un interval mai mare de 6 luni între episoade);
- EH recurentă (dacă intervalul dintre episoade este mai mic de 6 luni);
- EH persistentă (dacă sunt prezente în permanență alterări neuro-psihiatrice, de regulă din sfera gradelor I-II, peste care pot surveni episodice agravări din sfera gradelor III-IV). [3,5].

În funcție de existența factorilor favorizanți, putem vorbi despre:

- EH spontană (atunci când nu sunt identificați factori potențial declanșatori);
- EH precipitată (atunci când este identificat cel puțin un factor ce a contribuit la decompensarea funcției hepatice și la apariția encefalopatiei) [3,4].

1.2. EPIDEMIOLOGIE

Encefalopatia hepatică afectează aproximativ 40% din pacienții cu ciroză [6]. Lucrurile se complică dacă ne referim la encefalopatia hepatică minimală (EHM), întrucât la ora actuală nu există un protocol clar de diagnosticare. Dhiman et al au afirmat că prevalența EHM este cuprinsă între 30 și 84% (fiind mai mare la pacienții cu afectare hepatică severă), și au menționat că EHM se asociază cu scăderea calității vieții legate de sănătate și cu un prognostic general mai puțin favorabil. Recomandarea autorilor a fost ca toți pacienții cu ciroză hepatică să fie evaluați pentru prezența EHM, admițând totodată că diagnosticul acesteia nu este încă standardizat [7].

1.3. TABLOU CLINIC

Encefalopatia hepatică se manifestă printr-un spectru larg de simptome neurologice și psihiatrice (adesea reversibile). Simptomele pot varia ca severitate, de la alterări minore ale ritmului somn-veghe, până la confuzie, lentoare mentală, dezorientare temporo-spațială și tulburări de personalitate, ulterior putând progresa către somnolență, stupor și în final către comă [8-10]. Tulburările de somn au fost raportate cu o prevalență semnificativ mai mare la pacienții cirofici (și mai ales la cei cu EHM) față de populația generală. Cel mai des întâlnite sunt insomniile, somnolența diurnă excesivă și inversarea ritmului somn-veghe, iar prezența acestora s-a asociat cu scăderea calității vieții legate de sănătate [11,12]. Calitatea scăzută a somnului la pacienții transplantați hepatic s-a asociat cu prezența unui nivel ridicat de anxietate și stres, precum și cu prezența EHM [13-15].

1.4. EVALUARE PARACLINICĂ

1.4.1. AMONIACUL SERIC ȘI ALȚI BIOMARKERI

Se cunoaște că amoniacul joacă un rol central în patogeneza EH, motiv pentru care mulți clinicieni aleg să îl dozeze seric (în vederea diagnosticării, aprecierii severității și monitorizării EH) [16]. La ora actuală, determinarea amoniacului seric nu este recomandată de către Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului pentru diagnosticarea sau excluderea EH [4].

Deși nu la fel de bine studiați ca amoniacul seric, unii markeri inflamatori (în particular interleukina-6 și interleukina-18) par să se coreleze cu prezența EH. 3-Nitrotirozina a fost investigată ca potențial parametru biologic în detecția precoce a EHM. Sensibilitatea și specificitatea obținute pentru detecția EHM au fost de 93%, respectiv 89% [17-19].

1.4.2. ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)

La pacienții cu EH manifestă se întâlnește o încetinire progresivă a activității electrice generale, asociată inițial cu creșterea amplitudinii undelor, iar apoi cu reducerea lor, precum și cu apariția undelor trifazice [8,20,21]. Conform Societății Internaționale de Encefalopatie Hepatică și Metabolism al Azotului, studiile EEG pot fi utilizate în completarea examenului neurologic pentru: (1) a dovedi prezența EH la pacienții cu stare de conștiență normală; (2) a demonstra agravarea sau ameliorarea EH pe timpul perioadei de urmărire; (3) a exclude alte cauze ale alterării stării de conștiență (precum status epilepticus non-convulsiv) [22].

1.4.3. IMAGISTICA PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ (IRM) A CREIERULUI

Imagistica prin rezonanță magnetică cerebrală este modalitatea imagistică de elecție în encefalopatia hepatică. Examenul IRM evidențiază în mod clasic modificări în hipersemnal T1 distribuite simetric la nivelul globus pallidus bilateral, și ocazional la nivelul nucleului caudat sau nucleului subtalamic [8,23]. Uneori se pot extinde și la nivelul mezencefalului [24,25]. Se presupune că aceste modificări se datorează depunerilor de mangan.

Frecvența acestor modificări cerebrale în hipersemnal T1 este ridicată. În ce privește semnificația lor clinică, lucrurile nu sunt pe deplin stabilite. Unii autori (Pujol et al) au evidențiat o corelație pozitivă între intensitatea semnalului de la nivelul globus pallidus pe de o parte, și severitatea cirozei (apreciată prin scorul Child-Pugh) și prezența istoricului de EH pe de altă parte [26]. În schimb, Thuluvath și colaboratorii au afirmat că aceste modificări imagistice nu pot fi considerate indicatori ai EH, întrucât nu s-au corelat nici cu testele psihometrice, și nici cu encefalopatia clinică sau nivelul amoniemiei [27]. Rămâne de stabilit care este semnificația exactă a modificărilor în hipersemnal T1 de la nivelul globus pallidus. Totuși, merită reținut că se pot ameliora în urma efectuării transplantului hepatic [28].

1.5. EVALUARE NEURO-PSIHOLOGICĂ

Testele neuro-psiho-logice (sau psihometrice) joacă un rol important pentru diagnosticarea EHM, întrucât deficit-ele cognitive ale acestor pacienți sunt subtile și dificil de evidențiat la o examinare de rutină. Dintre testele neuro-psiho-logice utilizate în practica curentă, doar Scorul psihometric al Encefalopatiei hepatice și Bateria Repetabilă pentru Evaluarea Statusului neuropsihologic au fost recomandate pentru depistarea EHM [29].

Principalele dezavantaje ale acestor teste sunt timpul ridicat necesar administrării, precum și influența nivelului educațional al pacienților asupra performanțelor.

EncephalApp Stroop Test

În ultima decadă, odată cu apariția pe scară largă a tabletelor și telefoanelor mobile inteligente (de tip “smartphone”), a fost elaborat un nou test psihometric bazat pe efectul Stroop, denumit EncephalApp Stroop Test, care să poată fi utilizat sub forma unei aplicații pe aceste dispozitive (într-un mod rapid și simplu).

Aplicația a fost validată de către Bajaj et al în două lucrări consecutive publicate în 2013, respectiv 2015. Prima lucrare a avut drept scop screeningul EHM utilizând EncephalApp Stroop Test și comparându-l cu testele psihometrice standard. Performanțele obținute la EncephalApp Stroop Test au fost mai slabe la pacienții cu istoric de EH manifestă, sau la cei cu EHM depistată prin testele psihometrice. De asemenea, a existat o corelație pozitivă între rezultate și severitatea cirozei (apreciată prin scorul MELD) [30]. În a doua lucrare au fost demonstrate fiabilitatea la retestare și validitatea externă, și a fost stabilită o valoare-prag de > 190 secunde pentru detecția EHM [31].

1.6. PROGNOSTIC

Prezența EHM se asociază cu scăderea calității vieții și este factor de risc pentru apariția EH manifeste și al mortalității. Din cauza diminuării performanțelor psihomotorii, EHM constituie o cauză majoră de pensionare prematură în rândul ciroticilor, și afectează capacitatea de a conduce autovehicule, existând un risc crescut de accidente rutiere [32-34].

2. COMPLICAȚII NEUROLOGICE ALE CIROZEI HEPATICE ȘI TRANSPLANTULUI HEPATIC

2.1. DEGENERESCENTA HEPATO-CEREBRALĂ DOBÂNDITĂ (DHC)

DHC este un sindrom neurologic rar întâlnit, cu evoluție progresivă, și în mare parte ireversibil (deosebindu-se astfel de encefalopatia hepatică episodică) [35]. DHC a fost descrisă la pacienții cu boală hepatică cronică și sunt porto-sistemic (fie spontan, fie indus chirurgical). Prevalența DHC în rândul pacienților cirofici este cuprinsă între 0.8 - 2%, iar bărbații par să fie mai frecvent afectați [36,37]. Nu există o asocieră clară între DHC și durata/severitatea afectării hepatice. Un rol central în patogeneză pare să îl joace acumularea de mangan de la nivelul globus pallidus. Un alt factor de risc major în apariția DHC îl reprezintă episoadele recurente de comă hepatică sau encefalopatie hepatică [38,39].

Tabloul clinic al DHC este reprezentat de un sindrom neurologic cronic cu debut insidios și evoluție progresivă, ce cuprinde [35,40,41]: manifestări extrapiramidale (parkinsonism, tremor, coreo-atetoză, distonii, mioclonii și/sau asterixis); ataxie; afectare neuro-psihiatrică și/sau declin cognitiv. Pe IRM se evidențiază anomalii în hipersemnal T1 la nivelul globus pallidus bilateral. Se consideră că aceste anomalii reprezintă depuneri locale de mangan [35,36,40,42]. Simpla prezență a acestor modificări la un pacient cirotic nu este suficientă însă pentru stabilirea diagnosticului de DHC în absența manifestărilor clinice.

Nu există tratament specific pentru DHC. Este de menționat că unele cazuri de DHC s-au vindecat în urma transplantului hepatic [43,44]. La alți pacienți însă, efectuarea transplantului hepatic nu a dus la ameliorarea tabloului clinic (posibil din cauza persistenței șuntului porto-sistemic) [36].

2.2. MIELOPATIA HEPATICĂ

Mielopatia hepatică este o altă complicație rară, întâlnită la pacienții cu boală hepatică cronică decompensată sau la care co-există un șunt porto-sistemic [45]. Afecțiunea se manifestă printr-o parapareză spastică progresivă (sau mai rar tetrapareză), însă fără tulburări

de sensibilitate sau disfuncție sfincteriană [46,47]. Diagnosticul mielopatiei hepatice este la ora actuală unul de excludere. Mielopatia hepatică se poate ameliora (măcar parțial) în urma efectuării transplantului hepatic [48].

2.3. BOALA POLICHISTICĂ HEPATICĂ (BPH)

Boala polichistică hepatică (BPH) reprezintă o patologie genetică rară, cu transmitere autozomal-dominantă, în care parenchimul hepatic normal este înlocuit de numeroase chisturi. La bază se află mutații ale genelor care codifică proteine implicate în transportul lichidian și în creșterea celulelor epiteliale din ficat [49]. Cele mai multe forme (80-90%) apar în asociere cu boala polichistică renală (fie autozomal-dominantă, fie autozomal-recesivă) [50].

Prevalența BPH izolate variază în literatură, însă este semnificativ mai mică decât cea a bolii polichistice renale autozomal-dominante (sub 0.01% versus 0.2%) [51]. Pe de altă parte, boala chistică hepatică este una din principalele manifestări extrarenale ale bolii polichistice renale autozomal-dominante (BPR-AD), iar prevalența BPH la pacienții cu BPR-AD este dependentă de vârstă, crescând de la 20% în decada a treia, până la 70% în decada a șaptea [52].

Prevalența anevrismelor cerebrale la pacienții cu BPR-AD este mai mare decât în populația generală [53-55]. Având în vedere că frecvența anevrismelor cerebrale crește odată cu înaintarea în vârstă (atât în populația generală, cât și la pacienții cu BPR-AD), este nevoie de studii prospective care să evalueze prevalența reală a acestora la pacienții cu BPH izolată.

2.4. COMPLICAȚII NEUROLOGICE ASOCIATE TRANSPLANTULUI HEPATIC

Complicațiile neurologice asociate transplantului hepatic survin la aproximativ 15 - 30% din pacienții primitori, de regulă în prima lună de la efectuarea transplantului [56,57].

Riscul de a dezvolta complicații neurologice este mai mare la pacienții transplantați de la donator în moarte cerebrală decât la cei transplantați cu grefă de la donator viu. Aceasta se

datorează probabil timpului mai scurt de ischemie rece, precum și calității mai bune a grefei în cazul donatorilor vii [58]. O serie de factori se asociază cu apariția post-operatorie a complicațiilor neurologice: insuficiența renală, sindromul hepato-renal, dializa pre- și intraoperatorie, encefalopatia preoperatorie, ventilația mecanică preoperatorie și infecțiile [59].

De asemenea, complicațiile neurologice au fost raportate mai frecvent la pacienții transplantați pentru ciroză toxic-nutrițională sau colangită biliară primitivă [60].

Bineînțeles, utilizarea tratamentului imunosupresor cronic predispune la infecții oportuniste (inclusiv ale sistemului nervos central), iar imunosupresoarele pot prezenta și efecte neurotoxice directe [56]. Frecvența complicațiilor neurologice pare să fie similară între pacienții tratați cu tacrolimus și cei tratați cu ciclosporină [58].

O clasificare a principalelor manifestări neurologice (și a cauzelor acestora) este prezentată în cele ce urmează [56, 61-66].

1. *Encefalopatia post-transplant*
2. *Convulsiile*
3. *Infecțiile oportuniste ale sistemului nervos central*
4. *Sindromul demielinizării osmotice*
5. *Cefaleea*
6. *Toxicitatea imunosupresoarelor (inhibitorilor de calcineurină)*
7. *Evenimente cerebrovasculare ischemice sau hemoragice.*
8. *Miopatia și neuropatia de boală critică*
9. *Tulburări neuro-cognitive post-transplant*

La ora actuală în România, toți pacienții care urmează să fie incluși pe lista de așteptare pentru transplant hepatic sunt supuși unei examinări neurologice standard, precum și unei evaluări electroencefalografice. Însă e posibil ca acest protocol aflat în vigoare să nu acopere toate nevoile pacienților cirofici din punct de vedere neurologic.

Îmi doresc ca prin direcțiile abordate în această lucrare să îmbunătățesc rolul neurologului în evaluarea pre- și post-transplant hepatic.

II. PARTEA ORIGINALĂ

3. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII

3.1. 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.

3.2. 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 asocieră 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).

3.3. 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.

3.4. 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.

4. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

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.

Toți pacienții și-au exprimat în prealabil consimțământul informat pentru participarea la aceste studii. Au fost respectate confidențialitatea și protecția datelor cu caracter personal ale fiecărui pacient. Studiile au primit aprobarea Comisiei de Etică. Au fost incluși doar pacienții care au respectat criteriile de includere și de excludere aferente fiecărui studiu. Menționăm că în perioada pandemiei cu COVID-19 au fost respectate măsurile de distanțare socială și igienizare, pentru prevenirea răspândirii coronavirusului.

Toți pacienții au beneficiat de o examinare neurologică standard și de o evaluare electroencefalografică anterior includerii pe lista de așteptare pentru transplant hepatic. Examinările de tip imagistică prin rezonanță magnetică au fost efectuate pe un aparat RM de 1.5 Tesla, și au cuprins următoarele secvențe: T1, T2, T1SE, FLAIR, SWI, DWI, ADC, 2D-TOF, 3D-TOF și spectroscopie-RM.

Datele medicale ale pacienților au fost obținute fie prin anamneză, fie prin consultarea foii de observație și/sau a medicului curant. Rezultatele investigațiilor imagistice și ale analizelor de laborator, precum și biletele de externare au fost accesate utilizând sistemul informatic al spitalului (Hipocrate).

Procesul de colectare și prelucrare a datelor s-a realizat utilizând Microsoft Office Professional Plus 2021. Datele personale ale pacienților au fost introduse într-o bază de date digitală și securizată. Pentru analiza statistică a fost folosit programul MedCalc Statistical Software versiunea 20.221. Rezultatele statistice au fost prezentate sub formă de grafice. Pentru redactarea lucrării a fost folosit Microsoft Office Word. Rezultatele parțiale ale studiilor au fost prezentate sub formă de articole în reviste de specialitate indexate BDI și ISI. O parte din rezultate au fost prezentate și sub formă de postere la congrese naționale și internaționale.

5. VALIDAREA ENCEPHALAPP STROOP TEST PENTRU DIAGNOSTICAREA ENCEFALOPATIEI HEPATICE MINIMALE

5.1. OBIECTIVE SPECIFICE

În primul rând, ne-am propus să evaluăm prevalența EHM în rândul pacienților cirofici, utilizând aplicația EncephalApp Stroop Test.

De asemenea, ne interesează dacă performanțele pacienților se corelează cu severitatea afectării hepatice, cu durata bolii, etiologia cirozei, istoricul de EH manifestă, nivelul seric al amoniacului, precum și cu alți parametri relevanți biologici sau imagistici.

Nu în ultimul rând, dorim să stabilim dacă performanțele pacienților sunt influențate și de alți factori, precum vârsta, sexul, nivelul educațional sau mediul de proveniență (urban/rural).

5.2. MATERIALE ȘI METODE

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.

Au fost înrolați numai pacienții care au respectat criteriile de includere și de excludere, și care au semnat în prealabil consimțământul informat. Au fost excluși pacienții cu comorbidități neuro-psihiatrice semnificative, cei diagnosticați cu boala Wilson, sau pacienții cu afectare cognitivă pre-existentă (definită printr-un MMSE < 25 puncte). Utilizarea medicamentelor psihoactive (care ar putea influența concentrarea sau viteza de reacție a pacientului) a reprezentat un alt criteriu de excludere. Totodată, au fost excluși pacienții cu daltonism, vicii de refracție necorectate sau care nu știu să citească, întrucât testarea nu s-ar fi putut efectua la aceștia în condiții optime.

Testarea a avut loc pe o tabletă Apple iPad Mini 4, utilizând o versiune tradusă în limba română a aplicației EncephalApp Stroop Test. Fiecare pacient a fost evaluat pe timpul zilei (în cursul dimineții), într-o cameră luminată natural, aerisită și ferită de zgomote, cu pacientul așezat la masă.

Severitatea cirozei hepatice a fost măsurată utilizând scorurile MELD și Child-Pugh. Au fost colectate date cu privire la nivelul educațional al pacienților, mediul de proveniență, durata cirozei și prezența episoadelor de encefalopatie hepatică în trecut.

În paralel, au fost recrutați 45 de subiecți adulți fără ciroză hepatică, care au respectat aceleași criterii de excludere, și care au semnat consimțământul informat în vederea participării. Pregătirea și testarea lotului control s-au desfășurat în aceleași condiții ca în cazul pacienților cu ciroză.

5.3. REZULTATE

Vârsta medie a pacienților a fost 50 ± 9 ani (interval: 28-62 de ani). 70% au fost de sex masculin. 73% din pacienți au provenit din mediul urban, iar 50% au fost absolvenți de studii superioare. În cazul lotului control, vârsta medie a fost de 51 ± 13 ani (interval: 22-73 de ani). În lotul control, 76% din participanți au fost de sex feminin (n=34). 93% din subiecții lotului control au provenit din mediul urban (n=42), iar 82% au fost absolvenți de studii superioare (n=36). 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).

Cea mai frecventă etiologie a fost hepatita virală, întâlnită la 67% din pacienți. Boala hepatică etanolică a fost descrisă ca etiologie principală la 20% din pacienți. Durata medie a cirozei a fost de 5 ± 5 ani (interval: 0 – 22 ani). Un istoric de encefalopatie hepatică manifestă a fost raportat la 23% din pacienți. Tromboza venei porte a fost observată în 25% din cazuri.

Scorul MELD a fost de 16 ± 6 puncte, în timp ce Scorul Child-Pugh a avut o valoare medie de 8 ± 2 puncte. A existat o corelație puternică între cele două scoruri (R=0.79, p<0.0001). Menționăm că 24% din pacienți au fost diagnosticați cu diabet zaharat de tip II.

A fost calculat scorul Stroop mediu pentru ambele loturi de participanți. 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). Pe baza valorii-prag aflate în vigoare (> 190 secunde), encefalopatia hepatică minimală a fost diagnosticată la 25% din pacienți.

S-a observat o corelație semnificativă între performanțele pacienților și vârstă ($R=0.45$, $p<0.0001$). O stratificare ulterioară pe grupe de vârstă a evidențiat o diferență semnificativă între rezultatele pacienților cu vârsta ≤ 50 ani și cele ale pacienților cu vârsta > 50 ani ($p=0.0001$). Corelația cu vârsta a fost și mai importantă în cazul lotului control ($R=0.75$, $p<0.0001$) [67].

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 [68].

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) ($p=0.02$). Performanțele obținute de pacienți la EncephalApp Stroop test nu s-au corelat cu durata cirozei ($R= -0.08$, $p=0.4$). De asemenea, nu au existat diferențe semnificative între pacienții cu istoric de EH manifestă și pacienții fără istoric de EH ($p=0.24$).

Timpii obținuți la EncephalApp Stroop test nu s-au corelat cu nivelul amoniacului seric ($R= -0.1$, $p=0.5$). A existat însă o corelație inversă între rezultatele obținute la EncephalApp Stroop test și nivelul glicemiei ($R=0.25$, $p=0.01$). Totodată, performanțele pacienților diabetici au fost mai slabe comparativ cu cele ale pacienților non-diabetici ($p=0.003$).

Hiposodemia, anemia și prezența unui nivel scăzut al colesterolului seric s-au asociat cu rezultate mai slabe ale pacienților. Nu au existat diferențe semnificative ale scorurilor obținute la EncephalApp Stroop test între pacienții care au decedat (mediană: 173.1 secunde, IQR: 157.0 – 199.2 secunde) și pacienții (netransplantați) care au supraviețuit la un an (mediană: 157.7 secunde, IQR: 146.3 – 172.2 secunde) ($p=0.1$). Scorul mediu al pacienților care au dezvoltat complicații neurologice post-transplant a fost de 183.1 ± 25.5 secunde, în timp ce scorul mediu al pacienților care nu au dezvoltat complicații neurologice a fost de 172.0 ± 33.4 secunde. Diferența nu a fost semnificativă statistic ($p=0.3$), însă a existat tendința ca scorul Stroop să fie mai mare în rândul pacienților care au dezvoltat complicații neurologice post-operatorii.

6. INVESTIGAREA SOMNOLENȚEI DIURNE EXCESIVE CA POSIBILĂ MANIFESTARE A ENCEFALOPATIEI HEPATICE MINIMALE

6.1. OBIECTIVE SPECIFICE

Ne-am propus să evaluăm prevalența somnolenței diurne excesive la pacienții cirofici, și să o corelăm cu gradul de afectare hepatică, respectiv cu alți parametri clinico-biologici și demografici relevanți.

Dorim să vedem dacă scorurile obținute de pacienți se corelează cu performanțele obținute la EncephalApp Stroop test. Nu în ultimul rând, dorim să vedem dacă performanțele pacienților s-au asociat cu un risc de a dezvolta EH pe parcursul perioadei de urmărire de un an.

6.2. MATERIALE ȘI METODE

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. Au fost excluși: pacienții cirofici cu EH manifestă; cei cunoscuți cu patologii ale somnului (de tip narcolepsie, sindrom de apnee în somn, sau sindromul picioarelor neliniștite); pacienții aflați pe medicamente cu efecte sedative; precum și pacienții cu comorbidități neuro-psihiatrice care ar putea altera ritmul somn-veghe (de exemplu: demență sau sevraj etanolic).

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). Procurarea și utilizarea versiunii au fost realizate cu acordul MAPI Research Trust. Punctarea s-a făcut conform protocolului curent, un scor ≥ 11 puncte sugerând existența somnolenței diurne

excesive. Pacienții au fost ulterior monitorizați în dinamică timp de un an pentru apariția episoadelor de encefalopatie hepatică și pentru aprecierea riscului de deces.

6.3. REZULTATE

Vârsta medie a pacienților a fost de 53 ± 12 ani (interval: 30-70 ani). 60% din pacienți au fost de sex masculin (n=24). Etiologia virală a fost întâlnită la 57.5% din pacienți (n=23), infecția cu virusul hepatitic B±D fiind prezentă la 37.5% (n=15), iar cea cu virusul hepatitic C la 20% (n=8). 22.5% din pacienți au acuzat insomnii (n=9), iar 20% au acuzat episoade recurente de somnolență diurnă (n=8). Valoarea medie a ESS a fost 5 ± 4 puncte (95% CI: 4–7 puncte, $p < 0.0001$) (interval: 0-19 puncte; mediană: 4.5 puncte).

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 ($p=0.002$) [69].

Rezultatele obținute la ESS nu s-au corelat nici cu scorul Child-Pugh ($R=0.15$, $p=0.4$), și nici cu scorul MELD ($R=0.13$, $p=0.4$). A existat însă o corelație inversă între punctajele obținute la ESS și nivelul seric al fibrinogenului ($R= -0.32$, $p=0.04$). Ciroza de etiologie VHB±VHD s-a asociat cu scoruri semnificativ mai mari (mediana: 6 puncte, IQR: 4 – 10.75 puncte) față de celelalte etiologii (mediana: 3 puncte, IQR: 1 – 7 puncte) ($p=0.02$). 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) ($p=0.046$). Pacienții au fost urmăriți în dinamică timp de un an. Dintre aceștia, 12.5% au dezvoltat EH manifestă pe parcursul perioadei de urmărire (n=5). Scorul median al pacienților care au dezvoltat ulterior EH a fost de 6 puncte (IQR: 4.25 – 12 puncte), în timp ce scorul median al celorlalți pacienți a fost de 4 puncte (IQR: 2 – 7.75 puncte), însă diferența nu a fost semnificativă ($p=0.2$).

7. EVOLUȚIA PRE- ȘI POST-TRANSPLANT A PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ – CORELAȚII NEURO- GASTROENTEROLOGICE

7.1. OBIECTIVE SPECIFICE

Ne-am propus să urmărim apariția complicațiilor neurologice la pacienții cu ciroză hepatică aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic, punând accent pe frecvență, tablou clinic, prognostic, respectiv asocierea acestora cu severitatea și tipul cirozei. O problemă particulară a reprezentat-o analiza modificărilor caracteristice descrise la acești pacienți pe IRM cerebral, și corelarea acestora cu patologia hepatică.

Pacienții care au fost transplantați hepatic au fost urmăriți în continuare pentru apariția complicațiilor neurologice post-transplant.

7.2. MATERIALE ȘI METODE

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, aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic.

Au fost incluși numai pacienții care au semnat în prealabil consimțământul informat. Selecția pacienților s-a realizat pe baza unor criterii de includere și de excludere. Au fost excluși pacienții cu diagnosticul de boală Wilson, întrucât aceasta reprezintă o entitate clinică separată cu afectare neurologică proprie. Pacienții internați doar cu foaie de zi nu au putut fi investigați corespunzător din punct de vedere paraclinic, și nu au fost nici ei incluși în studiu.

Pacienții au fost monitorizați periodic din punct de vedere biologic, endoscopic și imagistic. Anterior includerii pe lista de așteptare pentru transplant hepatic, toți pacienții au fost supuși unei examinări neurologice standard și unei evaluări electroencefalografice (EEG). În cazul apariției unei simptomatologii neurologice acute, pacienții au beneficiat de imagistică cerebrală de tip tomografie computerizată.

7.3. REZULTATE

Vârsta medie a pacienților a fost de 53 ± 10 ani (interval: 25-74 ani). Persoanele de sex masculin au reprezentat 66% (n=130). 77% din pacienți au provenit din mediul urban (n=150). Cea mai frecventă etiologie a cirozei a fost hepatita virală, aceasta fiind întâlnită la 59% din pacienți (n=115). Boala hepatică etanolică izolată a fost prezentă la 26% din pacienți (n=51).

Durata medie a cirozei a fost de 5 ± 5 ani (interval: 0-22 ani; mediană: 4 ani). Prevalența trombozei la nivelul sistemului venei porte a fost de 21% (n=42), în timp ce un istoric de EH manifestă a fost prezent la 32% din pacienți (n=63). Scorul MELD mediu a fost de 17 ± 7 puncte (interval: 7–40 puncte). Scorul Child-Pugh mediu a fost de 8 ± 2 puncte (interval: 5–13 puncte).

Nivelul seric mediu al amoniacului venos a fost de 52 ± 34 $\mu\text{mol/L}$ (interval: 2–163 $\mu\text{mol/L}$; mediană: 45 $\mu\text{mol/L}$). Amoniacul seric nu s-a corelat nici cu scorul MELD ($R = -0.02$, $p=0.9$), și nici cu scorul Child-Pugh ($R=0.03$, $p=0.8$) [70].

Imagistica cerebrală la pacienții cirofici

36% din pacienți (n=70) au efectuat și imagistică cerebrală de tip IRM. Modificările caracteristice în hipersemnal T1 distribuite simetric “în oglindă” la nivelul nucleilor globus pallidus au fost decelate la 83% din pacienți (n=58). În 21% din cazuri (n=15), hipersemnalul T1 s-a extins și la pedunculii cerebrali. Unul din pacienți a fost depistat imagistic cu un chist arahnoidian gigant la nivelul emisferului cerebral stâng, a cărui prezență nu a constituit o contraindicație pentru efectuarea transplantului hepatic [71].

Prezența modificărilor în hipersemnal T1 de la nivelul globus pallidus s-a asociat cu un scor MELD mediu de 17 ± 7 puncte, respectiv cu un scor Child-Pugh median de 8 puncte (IQR: 7 – 10 puncte), în timp ce absența lor s-a asociat cu un scor MELD mediu de 20 ± 7 puncte, respectiv cu un scor Child-Pugh median de 9 puncte (IQR: 7.25 – 10.5 puncte). Diferențele nu au fost semnificative ($p=0.2$ pentru scorurile MELD și $p=0.8$ pentru scorurile Child-Pugh).

Vârsta mediană a pacienților cu modificări cerebrale în hipersemnal T1 a fost de 51.5 ani (IQR: 44 – 60 ani), iar a celor fără modificări imagistice a fost de 53.5 ani (IQR: 47 – 60 ani) ($p=0.4$). Durata mediană a bolii hepatice la pacienții cu modificări cerebrale în hipersemnal T1 a fost de 4 ani (IQR: 1 – 7 ani), iar a celor fără modificări imagistice a fost de 3 ani (IQR: 2 – 8 ani) ($p=0.9$).

Bărbații au fost mai predispuși să prezinte modificări cerebrale în hipersemnal T1 decât femeile: $X^2(1, N=70) = 6.2, p=0.01$.

De menționat că nivelul hemoglobinei serice a fost mai mic la pacienții fără modificări cerebrale imagistice (9.8 ± 2.2 g/dL), comparativ cu pacienții la care au fost prezente modificările în hipersemnal T1 (11.4 ± 2.1 g/dL) ($p=0.04$). Valoarea mediană a amoniacului seric a fost de $57 \mu\text{mol/L}$ (IQR: $25.25 - 81 \mu\text{mol/L}$) în cazul pacienților cu modificări T1 la nivel cerebral, respectiv de $32 \mu\text{mol/L}$ (IQR: $21.5 - 58.5 \mu\text{mol/L}$) în cazul pacienților fără modificări imagistice. Însă diferența nu a fost semnificativă statistic ($p=0.2$).

Grade variate de atrofie cerebrală au fost descrise la 44% din pacienți ($n=31$). Pacienții la care s-a descris atrofie cerebrală au fost mai în vârstă (56 ± 8 ani) decât ceilalți pacienți (47 ± 10 ani) ($p=0.0002$). Pacienții cu modificări atrofice au prezentat mai multe episoade de EH în antecedente (mediană: 1 episod, IQR: 0 – 2 episoade) comparativ cu ceilalți pacienți (mediană: 0 episoade, IQR: 0 – 1 episod) ($p=0.0005$). Scorul Child-Pugh a fost mai mare la pacienții cu atrofie cerebrală (mediană: 9 puncte, IQR: 8 – 11 puncte) față de ceilalți pacienți (mediană: 8 puncte, IQR: 7 – 9 puncte) ($p=0.03$).

7.3.1. Degenerescenta hepato-cerebrală dobândită

Pe baza tabloului clinic, s-a ridicat suspiciunea de degenerescentă hepato-cerebrală dobândită (DHC) la 3.5% din pacienți ($n=7$), toți de sex masculin. Principalele etiologii au fost hepatita virală cu VHB+VHD în 3 cazuri, boala hepatică etanolică în 2 cazuri și infecția cu VHC în alte 2 cazuri. 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 ($p=0.03$). Durata mediană a cirozei în rândul pacienților cu DHC a fost de 7.5 ani (IQR: 3 – 12 ani), în timp ce a celorlalți pacienți de sex masculin a fost de 4 ani (IQR: 1 – 7 ani), însă diferența nu a atins semnificație statistică ($p=0.09$). Toți pacienții cu DHC au prezentat clinic un sindrom parkinsonian de tip rigid-akinetik cu debut insidios și evoluție lent-progresivă. În 3 cazuri s-a asociat și parapareză ataxică [72].

Un istoric de EH a fost raportat la toți pacienții diagnosticați cu DHC, față de doar 31% la ceilalți pacienți de sex masculin ($n=38$), $X^2(1, N=130) = 13.9, p=0.0002$.

Scorul MELD al pacienților diagnosticați cu DHC (mediană: 22 puncte, IQR: 15.25 – 24.75 puncte) nu s-a diferențiat semnificativ de scorul MELD al celorlalți pacienți de sex masculin (mediană: 18 puncte, IQR: 13 – 22 puncte) ($p=0.2$). Toți pacienții cu DHC au prezentat hipersemnal T1 la nivelul globus pallidus, însă aceste modificări imagistice au fost descrise și în absența diagnosticului clinic de DHC, astfel încât nu a putut fi stabilită o asocieră clară între cele două: $X^2(1, N=70) = 1.6, p=.2$.

7.3.2. Hemoragii cerebrale

Pe perioada de urmărire au fost depistate hemoragii cerebrale la 2.5% din pacienți ($n=5$). Acestea s-au asociat cu o rată mare a mortalității (80%). Vârsta medie a pacienților la momentul dezvoltării hemoragiei cerebrale a fost de 53 ± 14 ani (interval: 36-66 ani) (mediană: 61 ani, IQR: 51 – 63.75 ani). 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) ($p=0.008$). Scorul Child-Pugh a fost de asemenea mai mare la pacienții cu hemoragie cerebrală (mediană: 12 puncte, IQR: 10 – 13 puncte) comparativ cu ceilalți pacienți (mediană: 8 puncte, IQR: 7 – 10 puncte) ($p=0.01$).

7.3.3. Complicații neurologice ale transplantului hepatic

Din totalul pacienților, 34% au fost transplantați hepatic pe parcursul perioadei de urmărire ($n=66$). Vârsta medie la momentul efectuării transplantului a fost de 51 ± 11 ani (interval: 30-70 ani). 70% din pacienți au fost de sex masculin ($n=46$).

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 ($n=7$).

Rata de supraviețuire la un an a fost calculată așadar la 89% (fiind similară cu cea raportată de alte țări). Rata de supraviețuire la 5 ani a fost de 70% ($n=21$), cu mențiunea că nu au putut fi

incluși în analiză decât 30 de pacienți. Ceilalți fie au fost pierduți din urmărire, fie încă nu împliniseră 5 ani de la efectuarea transplantului hepatic.

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. Alte complicații neurologice raportate au mai fost: tremor (2 cazuri), cefalee (un caz), dizartrie (un caz), tulburări de somn (un caz) și mielinoliză pontină (un caz).

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: $X^2(1, N=63) = 0.03, p=.8$.

De asemenea, apariția complicațiilor neurologice nu a fost influențată nici de severitatea afectării hepatice. Pacienții transplantați care au dezvoltat complicații neurologice au avut o valoare mediană a scorului MELD de 18.5 puncte (IQR: 11 – 21 puncte), în timp ce pacienții fără complicații neurologice au avut o valoare mediană a scorului MELD de 16 puncte (IQR: 11 – 21.25 puncte) (p=0.8).

Durata mediană a cirozei hepatice a fost de 5 ani (IQR: 2.75 – 7 ani) în cazul pacienților care au asociat complicații neurologice, respectiv de 3 ani (IQR: 1 – 6 ani) în cazul celorlalți pacienți, diferența nefiind semnificativă statistic (p=0.09). Totodată, prezența episoadelor de EH în antecedente nu a predispus la apariția complicațiilor neurologice: $X^2(1, N=47) = 0.99, p=.3$. Prezența cirozei hepatice toxic-nutriționale nu a constituit un factor predispozant pentru apariția complicațiilor neurologice precoce post-transplant: $X^2(1, N=59) = 0.84, p=.35$.

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: $X^2(1, N=59) = 4.05, p=.044$.

Prezența modificărilor în hipersemnal T1 la nivelul globus pallidus nu s-a asociat cu un risc mai mare de apariție a complicațiilor neurologice post-transplant: $X^2(1, N=20) = 1.4, p=.2$.

8. STABILIREA PREVALENȚEI ANEVRISELOR CEREBRALE LA PACIENȚII CU BOALĂ POLICHISTICĂ HEPATICĂ

8.1. OBIECTIVE SPECIFICE

Ne-am propus să evaluăm prevalența anevrismelor cerebrale la pacienții cu boală polichistică hepatică izolată (BPH), aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic. De asemenea, ne-am propus să evaluăm riscul de ruptură a acestora prin urmărirea în dinamică a pacienților.

Un obiectiv secundar l-a reprezentat stabilirea unor posibile corelații între severitatea bolii polichistice și gradul de afectare hepatică și neurologică. Au fost incluși în studiu și pacienți cu BPH asociată bolii polichistice renale autozomal-dominante (BPR-AD), scopul fiind acela de a evalua comparativ cele două loturi de pacienți.

8.2. MATERIALE ȘI METODE

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.

Evaluarea imagistică cerebrală s-a efectuat pe un aparat IRM de 1.5 Tesla. Gradul disfuncției hepatice a fost apreciat utilizând scorul MELD, iar disfuncția renală (acolo unde a fost prezentă) a fost evaluată prin nivelul creatininei serice și prin calcularea clearance-ului creatininei (formula Cockcroft-Gault).

8.3. REZULTATE

În total au fost înrolați 18 pacienți cu vârsta medie de 52 ± 5 ani (interval: 45-60 ani). Vârsta medie la momentul diagnosticării BPH a fost de 37 ± 12 ani. A existat o predominanță clară a pacienților de sex feminin ($n=16$). 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. Nu au

existat diferențe semnificative între vârsta pacienților cu BPH izolată (52 ± 5 ani) și a celor cu afectare hepato-renală (51 ± 4 ani) ($p=0.7$). Distribuția pe sexe a fost de asemenea identică între cele două grupuri.

Un istoric familial pozitiv a fost depistat în 39% din cazuri ($n=7$), cele mai multe cazuri fiind înregistrate la pacienții cu BPH izolată ($n=5$).

Prezența statusului post-transplant a fost notată la 3 pacienți (toți cu forme mixte hepato-renale): primul pacient fusese transplantat renal (în 2013), al doilea a primit transplant hepatic (în 2013), iar al treilea a primit atât transplant renal (în 2004), cât și transplant hepatic (în 2014).

Scorul MELD mediu a fost de 8 ± 2 puncte (interval: 6-12 puncte). Nu au existat diferențe între scorurile MELD ale pacienților cu BPH izolată (8 ± 2 puncte) și scorurile MELD ale pacienților cu afectare mixtă hepato-renală (9 ± 2 puncte) ($p=0.3$).

Au fost descrise aneurisme cerebrale la o singură pacientă (diagnosticată cu BPR-AD), ceea ce a corespuns unei prevalențe totale de 5.55%. Această pacientă a prezentat trei aneurisme:

- Fusiform, cu diametru de 5.5 mm, extins pe o distanță de 7 mm la nivelul arterei vertebrale drepte, netrombozat;
- Sacciform, cu diametru de 9.7 mm, pe segmentul M1 al arterei cerebrale medii drepte, netrombozat;
- Sacciform, cu diametru de 3.0 mm, pe segmentul M1 al arterei cerebrale medii stângi, netrombozat.

Nici unul dintre pacienții cu boală polichistică hepatică izolată nu a fost decelat cu aneurisme cerebrale [73].

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

9. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

9.1. Diagnosticul encefalopatiei hepatice minimale

EncephalApp Stroop test s-a dovedit a fi o metodă rapidă și intuitivă pentru diagnosticarea EHM.

Performanțele participanților au fost influențate în primul rând de vârstă. Din acest motiv, considerăm că o singură valoare-prag pentru diagnosticarea EHM nu este suficientă, și ar trebui implementate valori-prag dependente de vârstă. În studiul nostru a existat o diferență semnificativă între rezultatele pacienților cu vârsta ≤ 50 ani și ale pacienților cu vârsta > 50 ani, așa că s-ar justifica implementarea unei valori-prag pentru fiecare din aceste grupe de vârstă.

Nivelul educațional și mediul de proveniență al participanților (urban versus rural) nu au avut impact asupra testării, ceea ce constituie un avantaj al acestei aplicații față de alte tipuri de evaluări psihometrice. Performanța pacienților a fost influențată și de severitatea afectării hepatice, precum și de prezența altor comorbidități, precum hiperglicemia/diabetul zaharat, etilismul cronic, anemia, hiponatremia și nivelul scăzut al colesterolului seric.

Având în vedere cele menționate mai sus, considerăm că EncephalApp Stroop test este o metodă eficientă care ar trebui implementată în practica clinică pentru detecția rapidă a EHM.

9.2. Somnolența diurnă excesivă la pacienții cirofici

Scala Epworth a somnolenței reprezintă o metodă rapidă și ușor de aplicat în practica clinică pentru a identifica somnolența diurnă excesivă la subiecții cirofici. Scorurile pacienților nu s-au corelat cu severitatea afectării hepatice în studiul nostru. Dar a existat o corelație inversă cu nivelul seric al fibrinogenului. Pacienții cu infecție VHB±VHD au obținut scoruri mai mari comparativ cu celelalte etiologii.

Pacienții cu istoric de EH manifestă au obținut scoruri mai mari față de cei fără istoric de EH. În schimb, prezența unui scor mai mare nu a avut valoare prognostică pentru apariția ulterioară a EH manifeste. A existat o corelație (neseemnificativă statistic) între scorurile obținute la ESS și rezultatele pacienților la EncephalApp Stroop test. Rămâne de stabilit care este impactul exact al somnolenței diurne asupra performanțelor cognitive ale pacienților.

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

Modificările în hipersemnal T1 de la nivelul globus pallidus au fost descrise la 83% din pacienți, însă prezența lor nu s-a asociat cu severitatea bolii hepatice.

Apariția degenerescenței hepato-cerebrale dobândite s-a corelat cu vârsta, sexul masculin și istoricul de EH, însă nu și cu severitatea sau durata afectării hepatice.

Apariția hemoragiilor cerebrale la pacienții cirofici s-a asociat cu o rată mare a mortalității (80%). Pacienții care au dezvoltat hemoragie cerebrală au avut scoruri Child-Pugh și MELD mai mari, iar valoarea mediană a INR-ului a fost de asemenea mai mare.

Complicațiile neurologice precoce au fost descrise la 27% din pacienți, iar apariția lor s-a asociat cu un risc crescut de deces. Severitatea afectării hepatice, durata cirozei și istoricul de EH nu au predispus la apariția complicațiilor neurologice. Cea mai frecventă complicație neurologică precoce a fost encefalopatia post-transplant.

În mod surprinzător, transplantul cu ficat de la donator viu s-a asociat mai des cu complicații neurologice în studiul nostru, ceea ce nu coincide cu datele din literatură. Lotul acestor pacienți a fost însă mic, așa încât rezultatele vor trebui confirmate printr-un studiu mai amplu.

9.4. Riscul de aneurisme cerebrale la pacienții cu boală polichistică hepatică

În studiul efectuat de noi, nu au fost decelate aneurisme cerebrale la pacienții cu boală polichistică hepatică izolată, ci doar la o singură pacientă cu boală polichistică renală autozomal-dominantă cu afectare hepatică. Dimensiunea mică a lotului de pacienți constituie însă o limitare a acestui studiu. Având în vedere datele prezente în literatură, precum și rezultatele acestui studiu, nu putem preciza cu certitudine dacă boala polichistică hepatică izolată se asociază sau nu cu un risc crescut de aneurisme cerebrale.

Bibliografie selectivă:

1. Sureka B, Bansal K, Patidar Y, Rajesh S, Mukund A, Arora A. Neurologic Manifestations of Chronic Liver Disease and Liver Cirrhosis. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2015 Sep-Oct;44(5):449-61. doi: 10.1067/j.cpradiol.2015.03.004. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25908229.
2. Conn H.O. Hepatic encephalopathy. In: Schiff L., Schiff E.R., editors. *Diseases of the Liver.* 7th ed. Lippicott; Philadelphia: 1993. pp. 1036–1060.
3. Dharel N, Bajaj JS. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol.* 2015 Mar;5(Suppl 1):S37-41. doi: 10.1016/j.jceh.2014.10.001. Epub 2014 Nov 28. PMID: 26041955; PMCID: PMC4442858.
4. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014 Aug;60(2):715-35. doi: 10.1002/hep.27210. Epub 2014 Jul 8. PMID: 25042402.
5. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs.* 2019 Feb;79(Suppl 1):5-9. doi: 10.1007/s40265-018-1018-z. PMID: 30706420; PMCID: PMC6416238.
6. Louissaint J, Deutsch-Link S, Tapper EB. Changing Epidemiology of Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Aug;20(8S):S1-S8. doi: 10.1016/j.cgh.2022.04.036. PMID: 35940729; PMCID: PMC9531320.
7. Dhiman RK, Chawla YK. Minimal hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol.* 2009 Jan-Feb;28(1):5-16. doi: 10.1007/s12664-009-0003-6. PMID: 19529896.
8. Allan HR, Martin AS, Joshua PK, Sashank P. Hepatic Stupor and Coma (Hepatic, or Portal-Systemic Encephalopathy). In: Allan HR, Martin AS, Joshua PK, Sashank P. *Adams and Victor's Principles of Neurology.* Eleventh edition. McGraw-Hill Educational, 2019:1166-1169.
9. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2017 May;5(2):138-147. doi: 10.1093/gastro/gox013. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28533911; PMCID: PMC5421503.

10. Dellatore P, Cheung M, Mahpour NY, Tawadros A, Rustgi VK. Clinical Manifestations of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2020 May;24(2):189-196. doi: 10.1016/j.cld.2020.01.010. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32245526.
11. Bruyneel M, Sersté T. Sleep disturbances in patients with liver cirrhosis: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep*. 2018 Nov 2;10:369-375. doi: 10.2147/NSS.S186665. PMID: 30464664; PMCID: PMC6220431.
12. Singh J, Sharma BC, Puri V, Sachdeva S, Srivastava S. Sleep disturbances in patients of liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy. *Metab Brain Dis*. 2017 Apr;32(2):595-605. doi: 10.1007/s11011-016-9944-5. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28070704.
13. Shah NM, Malhotra AM, Kaltsakas G. Sleep disorder in patients with chronic liver disease: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2020 Oct;12(Suppl 2):S248-S260. doi: 10.21037/jtd-cus-2020-012. PMID: 33214928; PMCID: PMC7642630.
14. Mendes KD, Lopes AR, Martins TA, Lopes GF, Ziviani LC, Rossin FM, Castro-e-Silva O, Galvão CM. Relevance of anxiety and stress levels on sleep quality after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2014 Jul-Aug;46(6):1822-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.05.051. PMID: 25131046.
15. Akahoshi M, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Yamaguchi T, Yoshimura E, Takahara I, Soyama A, Takatsuki M, Kondo H, Eguchi S, Nakao K. Sleep disturbances and quality of life in patients after living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2014 Dec;46(10):3515-22. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.08.041. PMID: 25498083.
16. Ninan J, Feldman L. Ammonia Levels and Hepatic Encephalopathy in Patients with Known Chronic Liver Disease. *J Hosp Med*. 2017 Aug;12(8):659-661. doi: 10.12788/jhm.2794. PMID: 28786433.
17. Genesca J, Gonzalez A, Segura R, Catalan R, Marti R, Varela E, Cadelina G, Martinez M, Lopez-Talavera JC, Esteban R, Groszmann RJ, Guardia J. Interleukin-6, nitric oxide, and the clinical and hemodynamic alterations of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1999 Jan;94(1):169-77. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.00790.x. PMID: 9934750.
18. Montoliu C, Piedrafita B, Serra MA, del Olmo JA, Urios A, Rodrigo JM, Felipe V. IL-6 and IL-18 in blood may discriminate cirrhotic patients with and without minimal

- hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Mar;43(3):272-9. doi: 10.1097/MCG.0b013e31815e7f58. PMID: 18562979.
19. Montoliu C, Cauli O, Urios A, ElMlili N, Serra MA, Giner-Duran R, González-Lopez O, Del Olmo JA, Wassel A, Rodrigo JM, Felipe V. 3-nitro-tyrosine as a peripheral biomarker of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Sep;106(9):1629-37. doi: 10.1038/ajg.2011.123. Epub 2011 Apr 12. PMID: 21483460.
 20. Marcuse LV, Fields MC, Yoo J. Origin and technical aspects of the EEG. In: Marcuse LV, Fields MC, Yoo J. Rowan's PRIMER of EEG. Second edition. Elsevier, 2016:1-3.
 21. Ridola L, Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O. Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *J Transl Int Med*. 2020 Dec 31;8(4):210-219. doi: 10.2478/jtim-2020-0034. PMID: 33511048; PMCID: PMC7805282.
 22. Guerit JM, Amantini A, Fischer C, Kaplan PW, Mecarelli O, Schnitzler A, Ubiali E, Amodio P; members of the ISHEN commission on Neurophysiological Investigations. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int*. 2009 Jul;29(6):789-96. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02030.x. PMID: 19638107.
 23. Haehnel S. Hepatic Encephalopathy. In: Sartor K, Haehnel S, Kress B. Direct Diagnosis in Radiology. Brain Imaging. Thieme, 2008:236-237.
 24. Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Oct;29(9):1612-21. doi: 10.3174/ajnr.A1139. Epub 2008 Jun 26. PMID: 18583413; PMCID: PMC8118773.
 25. Burkhard PR, Delavelle J, Du Pasquier R, Spahr L. Chronic parkinsonism associated with cirrhosis: a distinct subset of acquired hepatocerebral degeneration. *Arch Neurol*. 2003 Apr;60(4):521-8. doi: 10.1001/archneur.60.4.521. PMID: 12707065.
 26. Pujol A, Pujol J, Graus F, Rimola A, Peri J, Mercader JM, García-Pagan JC, Bosch J, Rodés J, Tolosa E. Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MRI in cirrhotic patients is associated with severity of liver failure. *Neurology*. 1993 Jan;43(1):65-9. doi: 10.1212/wnl.43.1_part_1.65. PMID: 8423913.
 27. Thuluvath PJ, Edwin D, Yue NC, deVilliers C, Hochman S, Klein A. Increased signals seen in globus pallidus in T1-weighted magnetic resonance imaging in cirrhotics are

- not suggestive of chronic hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 1995 Feb;21(2):440-2. PMID: 7843718.
28. Weissenborn K, Ehrenheim C, Hori A, Kubicka S, Manns MP. Pallidal lesions in patients with liver cirrhosis: clinical and MRI evaluation. *Metab Brain Dis*. 1995 Sep;10(3):219-31. doi: 10.1007/BF02081027. PMID: 8830282.
 29. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, Ravdin LD, Romero-Gomez M, Stracciari A, Weissenborn K; International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN). Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int*. 2009 May;29(5):629-35. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02009.x. Epub 2009 Mar 19. PMID: 19302444.
 30. Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM, Fuchs M, Sterling RK, Sanyal AJ, Puri P, Siddiqui MS, Stravitz RT, Bouneva I, Luketic V, Noble N, White MB, Monteith P, Unser A, Wade JB. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2013 Sep;58(3):1122-32. doi: 10.1002/hep.26309. Epub 2013 May 23. PMID: 23389962; PMCID: PMC3657327.
 31. Bajaj JS, Heuman DM, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui M, Matherly S, Luketic V, Stravitz RT, Fuchs M, Thacker LR, Gilles H, White MB, Unser A, Hovermale J, Gavis E, Noble NA, Wade JB. Validation of EncephalApp, Smartphone-Based Stroop Test, for the Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct;13(10):1828-1835.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.05.011. Epub 2014 May 17. PMID: 24846278; PMCID: PMC4234700.
 32. Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Gibson DP, Hoffmann RG, Stravitz RT, Heuman DM, Sterling RK, Shiffman M, Topaz A, Boyett S, Bell D, Sanyal AJ. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology*. 2009 Oct;50(4):1175-83. doi: 10.1002/hep.23128. PMID: 19670416; PMCID: PMC2757520.
 33. Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2001 Jun;16(1-2):37-41. doi: 10.1023/a:1011610427843. PMID: 11726087.
 34. Agrawal S, Umapathy S, Dhiman RK. Minimal hepatic encephalopathy impairs quality of life. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Mar;5(Suppl 1):S42-8. doi:

- 10.1016/j.jceh.2014.11.006. Epub 2014 Dec 4. PMID: 26041957; PMCID: PMC4442849.
35. Yalcin D, Oguz-Akarsu E, Sokmen M. Acquired hepatocerebral degeneration. *Neurosciences (Riyadh)*. 2016 Apr;21(2):164-7. doi: 10.17712/nsj.2016.2.20150164. PMID: 27094529; PMCID: PMC5107273.
 36. Fernández-Rodríguez R, Contreras A, De Villoria JG, Grandas F. Acquired hepatocerebral degeneration: clinical characteristics and MRI findings. *Eur J Neurol*. 2010 Dec;17(12):1463-70. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03076.x. PMID: 20491897.
 37. Pinarbasi B, Kaymakoglu S, Matur Z, Akyuz F, Demir K, Besisik F, Ozdil S, Boztas G, Cakaloglu Y, Mungan Z, Okten A. Are acquired hepatocerebral degeneration and hepatic myelopathy reversible? *J Clin Gastroenterol*. 2009 Feb;43(2):176-81. doi: 10.1097/MCG.0b013e318150d399. PMID: 18698265.
 38. Allan HR, Martin AS, Joshua PK, Sashank P. Chronic Acquired (Non-Wilsonian) Hepatocerebral Degeneration. In: Allan HR, Martin AS, Joshua PK, Sashank P. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Eleventh edition. McGraw-Hill Educational, 2019:1175-1176.
 39. Renjen PN, Khanna L, Rastogi R, Khan NI. Acquired hepatocerebral degeneration. *BMJ Case Rep*. 2013 Jun 18;2013:bcr2013009387. doi: 10.1136/bcr-2013-009387. PMID: 23780767; PMCID: PMC3702979.
 40. Shin HW, Park HK. Recent Updates on Acquired Hepatocerebral Degeneration. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2017 Sep 5;7:463. doi: 10.7916/D8TB1K44. PMID: 28975044; PMCID: PMC5623760.
 41. Ferrara J, Jankovic J. Acquired hepatocerebral degeneration. *J Neurol*. 2009 Mar;256(3):320-32. doi: 10.1007/s00415-009-0144-7. Epub 2009 Feb 17. PMID: 19224314.
 42. Meissner W, Tison F. Acquired hepatocerebral degeneration. *Handb Clin Neurol*. 2011;100:193-7. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00011-2. PMID: 21496578.
 43. Stracciari A, Guarino M, Pazzaglia P, Marchesini G, Pisi P. Acquired hepatocerebral degeneration: full recovery after liver transplantation. *J Neurol Neurosurg*

- Psychiatry. 2001 Jan;70(1):136-7. doi: 10.1136/jnnp.70.1.136. PMID: 11118272; PMCID: PMC1763458.
44. Maffeo E, Montuschi A, Stura G, Giordana MT. Chronic acquired hepatocerebral degeneration, pallidal T1 MRI hyperintensity and manganese in a series of cirrhotic patients. *Neurol Sci*. 2014 Apr;35(4):523-30. doi: 10.1007/s10072-013-1458-x. Epub 2013 May 28. PMID: 23712371.
 45. Kori P, Sahu R, Jaiswal A, Shukla R. Hepatic myelopathy: an unusual neurological complication of chronic liver disease presenting as quadriparesis. *BMJ Case Rep*. 2013 Jun 7;2013:bcr2013009078. doi: 10.1136/bcr-2013-009078. PMID: 23749858; PMCID: PMC3702798.
 46. Koo JE, Lim YS, Myung SJ, Suh KS, Kim KM, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Hepatic myelopathy as a presenting neurological complication in patients with cirrhosis and spontaneous splenorenal shunt. *Korean J Hepatol*. 2008 Mar;14(1):89-96. doi: 10.3350/kjhep.2008.14.1.89. PMID: 18367861.
 47. Yengue P, Adler M, Bouhdid H, Mavroudakis N, Gelin M, Bourgeois N. Hepatic myelopathy after splenorenal shunting: report of one case and review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg*. 2001 Apr-Jun;64(2):231-3. PMID: 11475143.
 48. Weissenborn K, Tietge UJ, Bokemeyer M, Mohammadi B, Bode U, Manns MP, Caselitz M. Liver transplantation improves hepatic myelopathy: evidence by three cases. *Gastroenterology*. 2003 Feb;124(2):346-51. doi: 10.1053/gast.2003.50062. PMID: 12557140.
 49. Kothadia JP, Kreitman K, Shah JM. Polycystic Liver Disease. 2023 Feb 6. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31751072.
 50. Everson GT. Polycystic liver disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2008 Mar;4(3):179-81. PMID: 21904493; PMCID: PMC3088294.
 51. Abu-Wasel B, Walsh C, Keough V, Molinari M. Pathophysiology, epidemiology, classification and treatment options for polycystic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2013 Sep 21;19(35):5775-86. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5775. PMID: 24124322; PMCID: PMC3793132.

52. Chauveau D, Fakhouri F, Grünfeld JP. Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Sep;11(9):1767-1775. doi: 10.1681/ASN.V1191767. PMID: 10966503.
53. Perrone RD, Malek AM, Watnick T. Vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2015 Oct;11(10):589-98. doi: 10.1038/nrneph.2015.128. Epub 2015 Aug 11. PMID: 26260542; PMCID: PMC4904833.
54. Sanchis IM, Shukoor S, Irazabal MV, Madsen CD, Chebib FT, Hogan MC, El-Zoghby Z, Harris PC, Huston J, Brown RD, Torres VE. Presymptomatic Screening for Intracranial Aneurysms in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Aug 7;14(8):1151-1160. doi: 10.2215/CJN.14691218. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31362991; PMCID: PMC6682820.
55. Xu HW, Yu SQ, Mei CL, Li MH. Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Stroke*. 2011 Jan;42(1):204-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.578740. Epub 2010 Dec 16. PMID: 21164130.
56. Zivković SA. Neurologic complications after liver transplantation. *World J Hepatol*. 2013 Aug 27;5(8):409-16. doi: 10.4254/wjh.v5.i8.409. PMID: 24023979; PMCID: PMC3767839.
57. Stracciari A, Guarino M. Neuropsychiatric complications of liver transplantation. *Metab Brain Dis*. 2001 Jun;16(1-2):3-11. doi: 10.1023/a:1011698526025. PMID: 11726086.
58. Saner F, Gu Y, Minouchehr S, Ilker K, Fruhauf NR, Paul A, Radtke A, Dammann M, Katsarava Z, Koeppen S, Malagó M, Broelsch CE. Neurological complications after cadaveric and living donor liver transplantation. *J Neurol*. 2006 May;253(5):612-7. doi: 10.1007/s00415-006-0069-3. Epub 2006 Mar 6. PMID: 16511638.
59. Fu KA, DiNorcia J, Sher L, Velani SA, Akhtar S, Kalayjian LA, Sanossian N. Predictive factors of neurological complications and one-month mortality after liver transplantation. *Front Neurol*. 2014 Dec 17;5:275. doi: 10.3389/fneur.2014.00275. PMID: 25566180; PMCID: PMC4269112.

60. Lewis MB, Howdle PD. Neurologic complications of liver transplantation in adults. *Neurology*. 2003 Nov 11;61(9):1174-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000089487.42870.c6. PMID: 14610116.
61. Weiss N, Thabut D. Neurological Complications Occurring After Liver Transplantation: Role of Risk Factors, Hepatic Encephalopathy, and Acute (on Chronic) Brain Injury. *Liver Transpl*. 2019 Mar;25(3):469-487. doi: 10.1002/lt.25420. PMID: 30697911.
62. Dhar R. Neurologic Complications of Transplantation. *Neurocrit Care*. 2018 Feb;28(1):4-11. doi: 10.1007/s12028-017-0387-6. PMID: 28251577; PMCID: PMC5581289.
63. Wijndicks EF. Neurotoxicity of immunosuppressive drugs. *Liver Transpl*. 2001 Nov;7(11):937-42. doi: 10.1053/jlts.2001.27475. PMID: 11699028.
64. Yilmaz M, Cengiz M, Sanli S, Yegin A, Mesci A, Dinckan A, Hadimioglu N, Dosemeci L, Ramazanoglu A. Neurological complications after liver transplantation. *J Int Med Res*. 2011;39(4):1483-9. doi: 10.1177/147323001103900437. PMID: 21986151.
65. Junna MR, Rabinstein AA. Tacrolimus induced leukoencephalopathy presenting with status epilepticus and prolonged coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Dec;78(12):1410-1. doi: 10.1136/jnnp.2007.121806. PMID: 18024699; PMCID: PMC2095620.
66. Campellone JV, Lacomis D, Kramer DJ, Van Cott AC, Giuliani MJ. Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology*. 1998 Jan;50(1):46-53. doi: 10.1212/wnl.50.1.46. PMID: 9443456.
67. Lupescu IC, Iacob S, Lupescu IG, Pietroreanu C, Gheorghe L. Assessment of Minimal Hepatic Encephalopathy with Brain MRI and EncephalApp Stroop Test. *Maedica (Bucur)*. 2023 Mar;18(1):4-11. doi: 10.26574/maedica.2023.18.1.4. PMID: 37266463; PMCID: PMC10231161.
68. IC Lupescu, S Iacob, C Pietroreanu, L Gheorghe. Validation of EncephalApp Stroop Test for diagnosing minimal hepatic encephalopathy in the Romanian population. To be published in *J Gastrointestin Liver Dis*. 2024.

69. Lupescu IC, Iacob S, Pietroreanu C, Gheorghe L. Assessment of excessive daytime sleepiness in cirrhotic patients. *Ro J Neurol*. 2022;21(4): 306-310. doi:10.37897/RJN.2022.4.4.
70. Lupescu IC, Iacob MS, Gheorghe L. Is measuring serum ammonia helpful in patients with liver cirrhosis?. *Ro Med J*. 2023;70(1):39-42. doi:10.37897/RMJ.2023.1.7.
71. Lupescu IC, Lupescu IG, Cerban R, Gheorghe L, Anghel D. An arachnoid cyst you don't see every day. *Ro J Neurol*. 2021;20(1):115-117.
72. IC Lupescu, S Iacob, IG Lupescu, L Gheorghe, AO Dulamea. From cirrhosis to paraparesis. *Ro J Neurol*. 2019; 18(4):211-214. <https://doi.org/10.37897/RJN.2019.4.9>.
73. IC Lupescu, S Iacob, N Lupescu, IG Lupescu, C Pietroreanu, L Gheorghe. The Prevalence of Cerebral Aneurysms in Patients with Polycystic Liver Disease. *Rom J Mil Med*. 2023; 126(3):317-321. <https://doi.org/10.55453/rjmm.2023.126.3.12>.