

Encefalopatia epatica

DAVIDE FESTI¹, GIOVANNI MARASCO¹, FEDERICO RAVAIOLI¹, ANTONIO COLECCHIA¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Policlinico Sant'Orsola, Università di Bologna.

Pervenuto su invito il 3 maggio 2016.

Riassunto. L'encefalopatia epatica (EE) costituisce una frequente complicanza della malattia cronica del fegato, che si può manifestare con un ampio spettro di anomalie neurologiche/psichiatriche che vanno da alterazioni subcliniche al coma. In accordo con le più recenti linee-guida, l'EE può essere classificata in differenti tipi, a seconda della severità dell'insufficienza epatica, della presenza di shunt porto-sistemici e del numero di episodi pregressi o della persistenza del quadro clinico. Da un punto di vista clinico, i quadri di EE possono essere definiti come non alterato, nascosto (che comprende due condizioni, l'EE minima e quella di grado 1, secondo la classificazione che valuta il grado di coinvolgimento mentale) e quello manifesto (che presenta tre gradi di impegno mentale). I meccanismi patogenetici alla base delle differenti forme di EE sono complessi e numerosi, per es. il ruolo dell'ammonio, di citochine pro-infiammatorie, di composti simil-benzodiazepine e l'accumulo di manganese. Nel tempo sono state proposte e attuate differenti strategie terapeutiche per l'EE, in particolare per la forma manifesta, dal momento che la gestione dell'EE nascosta richiede una valutazione caso per caso. Momento fondamentale della gestione del paziente con EE è rappresentato dalla ricerca e dall'eventuale riconoscimento con conseguente trattamento dei fattori scatenanti. I trattamenti più efficaci, che possono essere effettuati singolarmente o in combinazione, sono rappresentati dai disaccaridi lattulosio e lattitolo e dall'antibiotico topico rifaximina. Ulteriori composti utilizzati nel trattamento della EE, in particolare nei casi non responsivi, sono rappresentati dagli aminoacidi ramificati e da composti in grado di favorire l'eliminazione dell'ammonio.

Parole chiave. Cirrosi epatica, encefalopatia epatica manifesta, encefalopatia epatica nascosta, lattulosio, microbiota intestinale, rifaximina.

Hepatic encephalopathy.

Summary. Hepatic encephalopathy (HE) is a common complication of liver cirrhosis and it can manifest with a broad spectrum of neuropsychiatric abnormalities of varying severity, acuity and time course with important clinical implications. According to recent guidelines, HE has been classified into different types, depending on the severity of hepatic dysfunction, the presence of porto-systemic shunts and the number of previous episodes or persistent manifestations. From a clinical point of view, HE can be recognized as unimpaired, covert (that deals with minimal and grade 1 according to the grading of mental state), and overt (that is categorized from grade 2 to grade 4). Different and only partially known pathogenic mechanisms have been identified, comprising ammonia, inflammatory cytokines, benzodiazepine-like compounds and manganese deposition. Different therapeutic strategies are available for treating HE, in particular the overt HE, since covert HE needs to be managed case by case. Recognition and treatment of precipitating factors represent fundamental part of the management. The more effective treatments, which can be performed separately or combined, are represented by non-absorbable disaccharides (lactulose and lactitol) and the topic antibiotic rifaximin; other possible therapies, mainly used in patients non responders to previous treatments, are represented by branched chain amino acids and metabolic ammonia scavengers.

Key words. Covert hepatic encephalopathy, gut microbiota, lactulose, liver cirrhosis, overt hepatic encephalopathy, rifaximin.

Introduzione

Secondo le nuove linee-guida dell'Associazione Americana per lo Studio delle Malattie del Fegato (AASLD) e dell'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL), l'encefalopatia epatica (EE) viene definita come una «disfunzione cerebrale causata da una insufficienza del fegato e/o da uno shunt porto-sistemico, e si manifesta come un ampio spettro di anomalie neurologiche/psichiatriche che vanno da alterazioni subcliniche al coma»¹. Questa definizione, in linea con le versioni precedenti^{2,3}, si basa sul concetto che le encefalopatie siano «disturbi diffusi della funzione del cervello»⁴. Anche nella sua forma più lieve, l'EE ha un importante impatto negativo sulla qualità della vita del paziente e può condizionare la prognosi dell'epatopatia di base a causa dell'elevata probabilità di ricadute⁵.

Epidemiologia

L'incidenza e la prevalenza della EE dipendono in larga misura dalla gravità dell'insufficienza epatica e dalla presenza di shunt porto-sistemici^{6,7}. Nel paziente cirrotico l'EE sintomatica (manifesta o "overt") si associa frequentemente ad altre complicanze della malattia epatica, come il sanguinamento da varici esofagee o lo scompenso ascitico, le quali, a loro volta, possono rappresentare fattori di rischio per lo sviluppo della EE stessa⁵. Più difficile è definire le caratteristiche epidemiologiche della EE minima ("covert"), dal momento che la sua diagnosi, come si vedrà successivamente, è spesso difficoltosa e ciò influenza le stime di incidenza e prevalenza della stessa, che vengono riportate variare dal 20 all'80% dei pazienti con cirrosi^{8,9}. Più agevole è invece la va-

lutazione della prevalenza delle forme sintomatiche: al momento della diagnosi di cirrosi è del 10-14%¹⁰, del 16-21% nel paziente con cirrosi scompensata^{5,11}, e del 10-50% in quello con shunt porto-sistemico intraepatico transgiugulare (TIPS)¹²; la prevalenza complessiva è stimata essere del 30-40% durante la vita del paziente cirrotico¹³. Il rischio di recidiva a un anno di EE dopo il primo episodio è del 40% e di recidiva a sei mesi dopo il secondo episodio del 40%, nonostante adeguato trattamento¹⁴.

Classificazione

La classificazione della EE continua a evolversi in funzione del miglioramento delle conoscenze sulla sua patofisiologia. In accordo con quanto raccomandato dalle recenti linee-guida AASLD-EASL^{1,15} e dalle indicazioni della Società Internazionale per la Encefalopatia Epatica e per il metabolismo dell'azoto (International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism - ISHEN) del 2011, la classificazione si basa su eziologia, gravità clinica, decorso temporale e presenza di fattori precipitanti (tabella 1).

L'identificazione di questi quattro fattori dovrebbe favorire la categorizzazione della diagnosi, portare più uniformità in ambito di ricerca e sperimentazione clinica, migliorare la qualità delle cure e della prognosi tra i pazienti con EE.

Il primo fattore prende in considerazione tre categorie eziologiche: tipo A, EE causata da insufficienza epatica acuta; tipo B, prevalentemente da bypass o shunt porto-sistemici; tipo C, da cirrosi. Il secondo fattore considera la severità clinica dell'EE che può essere distinta in inalterata, minima e quindi manifesta secondo i quattro gradi della classificazione West Haven delle anomalie dello stato mentale⁴: questi ultimi sono stati oggetti di critica per la soggettività ed estrema variabilità intra- e inter-osservatore, in particolare per l'identificazione dei pazienti di grado 1^{3,16}. La nuova proposta identifica una forma inalterata, una nascosta (che comprende sia quella minima sia quella di grado 1) e una manifesta (gradi 2-4). L'EE minima si caratterizza per difficoltà nell'eseguire lavori complessi^{17,18} e per questo motivo ha un forte impatto sulla vita sociale e lavorativa del paziente. La presenza di anomalie psicometriche e neuropsicologiche in assenza di asterixi e disorientamento tem-

Tabella 1. Definizione clinica di EE sec. Linee Guida AASLD-EASL 2014¹.

Criteria di West Haven	ISHEN	Descrizione	Criteria operativi suggeriti	Commenti
Inalterato		No EE, non storia di EE	Testato e provato di essere normale	
Minimo	Nascosto	Alterazioni psicometriche o neuropsicologiche ai test che valutano la velocità psicomotoria/ funzioni cognitive o alterazioni neuropsicologiche senza evidenze cliniche di cambiamento mentale	Risultati anormali ai test neuropsicologici e psicometrici senza manifestazioni cliniche	Non criteri universali di diagnosi. Sono necessarie norme e competenze locali
Grado I°		<ul style="list-style-type: none"> ■ Mancanza di consapevolezza ■ Euforia o ansia ■ Ridotta capacità di attenzione ■ Alterazione per addizione o sottrazione ■ Alterato ritmo del sonno 	Nonostante l'orientamento nel tempo e nello spazio (vedi sotto), il paziente sembra avere un po' di decadimento cognitivo/comportamentale rispetto al suo esame obiettivo clinico o rispetto al riscontro dei caregiver	Risultati clinici non riproducibili
Grado II°	Evidente	<ul style="list-style-type: none"> ■ Letargia o apatia ■ Disorientamento nel tempo ■ Oggettivo cambiamento di personalità ■ Disprassia ■ Asterixi 	Disorientamento nel tempo (per almeno tre dei seguenti errori: giorno della settimana, mese, stagione o anno) +/- altri sintomi già menzionati	I risultati clinici sono variabili, ma riproducibili in qualche misura
Grado III°		<ul style="list-style-type: none"> ■ Da sonnolenza a semi-stupor ■ Responsività agli stimoli ■ Confusione ■ Disorientamento grossolano ■ Comportamento bizzarro 	Disorientamento anche nello spazio (per almeno tre dei seguenti errori: regione in cui si trova, stato, città, luogo) +/- altri sintomi già menzionati	Risultati clinici riproducibili in qualche maniera
Grado IV°		Coma	Nessuna risposta neanche allo stimolo dolorifico	Stato comatoso riproducibile

porale caratterizza il grado I. Al contrario, l'EE sintomatica o "evidente" si caratterizza per la presenza di anomalie neuropsichiatriche che possono insorgere nel giro di ore e giorni e persistere nel tempo. Il terzo criterio prende in considerazione l'andamento nel tempo dell'EE ed è utile per definire la prognosi e la strategia terapeutica a lungo termine; può essere classificata in: episodica, qualora tra gli attacchi intercorrano più di sei mesi; ricorrente, se meno di sei mesi; persistente, nel caso i sintomi siano sempre presenti. Il quarto criterio valuta la modalità di insorgenza dei sintomi, se spontanea o provocata da eventi episodici o ricorrenti come infezioni, sanguinamento gastroenterico, abuso di diuretici, alterazioni idro-elettrolitiche, stipsi.

Presentazione clinica

Il quadro clinico della EE è caratterizzato da un ampio spettro di manifestazioni neurologiche e psichiatriche aspecifiche². L'EE nascosta può essere definita come un disordine delle funzioni cognitive, spesso non evidente o riconoscibile, anche se largamente presente (fino all'80% dei pazienti cirrotici)¹⁹. I pazienti presentano alterazioni ai test psicometrici: deficit nella vigilanza, nelle risposte inibitorie, nella memoria di lavoro e nell'orientamento; presentano, inoltre, un'alterata soglia dell'attenzione, un'alterazione nella qualità di vita, una diminuzione della produttività al lavoro, un'alterata abilità alla guida (dovuta soprattutto a deficit visuo-spaziali, di orientamento e vigilanza), deficit nella memoria e nell'apprendimento; non sono in genere presenti deficit verbali²⁰. Con l'aggravarsi della patologia si presentano cambiamenti di personalità come apatia, irritabilità e disinibizione insieme ad alternanze nello stato mentale e nelle funzioni motorie²¹; può peggiorare il disorientamento e possono comparire comportamenti inadeguati, alterazioni della memoria, ridotta durata dell'attenzione, confusione; l'evoluzione può essere verso il coma²². I disturbi del sonno, come la sonnolenza diurna e l'alternanza del ritmo sonno-veglia, sono tra i primi sintomi a comparire²³. I comportamenti inadeguati e i cambiamenti di personalità possono essere più frequenti rispetto a quelli presenti in patologie squisitamente psichiatriche. La presenza di asterixi (o "flapping tremor") caratterizza il secondo stadio della EE, anche se questo sintomo non è specifico della patologia epatica, potendo essere presente in altre condizioni patologiche, quali per esempio l'uremia²²; l'asterixi consta in perdite temporanee del tono muscolare con rilasciamento del polso che provoca un movimento a battito di farfalla della mano, e scompare nello stadio quarto di EE. Altri sintomi neurologici possono essere rappresentati da rare crisi epilettiche transitorie focali²⁴, alterazioni motorie comprendenti il segno di Babinski, sintomi parkinsoniani come bradicinesia e tremore (nel 4% dei casi di cirrosi)²⁵. L'iporefflessia e l'atassia portano nel tempo all'iperreflessia, clono, rigidità e infine all'opistotono e al coma.

Patogenesi

La patogenesi dell'EE coinvolge più organi e apparati tanto che questa può essere definita come una sindrome complessa dell'apparato gastrointestinale, renale, nervoso e del sistema immunitario. Le ipotesi patogenetiche più recenti, che ampliano le vecchie teorie in cui era previsto un ruolo centrale solo per l'alterazione del metabolismo dell'ammonio, sono elencate in tabella 2.

L'ammonio è stato storicamente associato all'EE sin dai primi studi condotti nel 1890 da Pavlov e Nencki. Agli inizi degli anni '50 vennero effettuati i primi studi sull'uomo che evidenziarono come i pazienti con EE presentassero elevati livelli di ammonio, non in grado però di predire la severità dell'EE²⁶. Una relazione tra livelli ematici di ammonio e severità della sintomatologia è invece presente nel paziente con insufficienza epatica acuta²⁷. La mancanza di una relazione tra severità della EE e livelli di ammonio è stata alla base degli studi condotti per indagare sull'esistenza di altri fattori patogenetici. L'ammonio è un metabolita azotato proveniente dal tratto gastroenterico e prodotto grazie all'azione della glutaminasi enterocitaria e da batteri produttori di ureasi. Tramite il circolo portale arriva al fegato dove viene metabolizzato a opera del ciclo dell'urea e della glutamina sintetasi degli epatociti periportalitici²⁸. Alla base dell'iperammoniemia vi è la sua mancata conversione in urea a causa della presenza di shunt porto-sistemici che bypassano il fegato o per una insufficienza funzionale dell'epatocita. In pazienti con malattia epatica cronica ed elevati livelli di ammonio è stata dimostrata un'aumentata permeabilità della barriera emato-encefalica causata da una disfunzione degli astrociti che possono portare a un accumulo extracellulare di glutammato che determina una diminuita attività neuroeccitatoria²⁹.

Recentemente uno stato di infiammazione sistemica o una condizione di sepsi sono stati associati, quali fattori patogenetici, al peggioramento o alla riacacerbazione della EE³⁰. L'infiammazione esercita il suo effetto producendo alterazioni del flusso ematico cerebrale, alla base di un aumento della pressione in-

Tabella 2. Ipotesi patogenetiche proposte per l'EE.

Tipo di alterazione
Azione di neurotossine derivanti dal tratto gastroenterico (ammonio, acidi grassi a catena media e corta, alterazioni aminoacidiche, GABA).
Neurotrasmissione cerebrale (azione del glutammato).
Metabolismo energetico cerebrale (alterazioni nel flusso ematico e nel metabolismo del glucosio).
Alterazioni della barriera emato-encefalica.
Edema cerebrale per alterazioni astrocitarie.

tracranica³¹; inoltre, può modulare l'effetto cerebrale dell'ammonio³².

I pazienti con cirrosi e ipertensione portale presentano una maggiore permeabilità della barriera mucosa intestinale³³, processo noto con il termine di traslocazione batterica, la quale può essere alla base sia di infezioni manifeste sia del passaggio di endotossine batteriche in grado di determinare una risposta immunitaria e uno stato di infiammazione a basso grado³⁴. In pazienti con EE sono stati riscontrati elevati livelli sierici di alcuni metaboliti batterici, come gli acidi grassi a catena corta e media³⁵, che possono portare fino al coma³⁶. Un'ulteriore ipotesi patogenetica riguarda le diminuite concentrazioni di aminoacidi ramificati, composti usati come fonte energetica alternativa al glucosio³⁷. Un'ulteriore azione è esercitata dal GABA (acido gamma-aminobutirrico), un neurotrasmettitore inibitorio sintetizzato dal microbiota intestinale: in condizioni normali, questo composto viene metabolizzato dal fegato, in caso di cirrosi non viene metabolizzato ed entra nel circolo sistemico³⁸.

Diagnosi

La diagnosi di EE si basa sul riconoscimento delle condizioni che possono causarla come l'insufficienza epatica o la presenza di shunt porto-sistemici e sulla contemporanea esclusione di altre cause di alterazione funzionale cerebrale. Il riconoscimento della presenza di fattori precipitanti (infezioni, emorragie digestive, eccessivo impiego di diuretici, alterazioni idro-elettrolitiche, stipsi) rafforza la diagnosi di EE, mentre è sempre necessario effettuare una diagnosi differenziale verso condizioni non fegato-correlate in grado di determinare alterazioni nello stato di coscienza¹. La diagnosi di EE "nascosta" o minima si avvale di test neuropsicologici e psicometrici e idealmente dovrebbe essere ricercata in tutti i pazienti con malattia epatica cronica, a causa della sua elevata prevalenza³⁹. Non esistendo un test specifico, nella pratica clinica è necessario somministrarne almeno due⁴⁰ (di cui uno deve essere il test con carta e penna); in caso di normalità ai test e di sospetto clinico è indicata la ripetizione dei test a 6 mesi.

I test validati raccomandati dalle recenti linee-guida europee¹ e statunitensi¹⁵ sono rappresentati dal PSE (EE porto-sistemica) sindrome test, dal critical flicker frequency, continuous reaction time.

L'elettroencefalogramma può individuare cambiamenti nell'attività corticale cerebrale indipendentemente dalla collaborazione del paziente⁴¹; rappresenta un'indagine utile, ma non specifica e influenzata da condizioni quali disturbi metabolici come l'iponatremia o l'assunzione di farmaci. La diagnosi delle forme sintomatiche di EE si basa sulla presenza di segni clinici, come quelli presenti nella classificazione West Haven, (considerata oggi quella di riferimento) o, nel paziente in coma, utilizzando la Scala di Glasgow. Dei segni clinici presenti nella classificazione, quelli che hanno dimostrato una miglio-

re riproducibilità sono il disorientamento e l'asterixi, che pertanto vengono considerati sintomi specifici delle forme sintomatiche¹. Per quanto riguarda i test sierologici, vi è accordo nel ritenere che le concentrazioni ematiche di ammonio non aggiungano alcun elemento utile per la diagnosi, la stadiazione e la prognosi della EE nel paziente con epatopatia cronica. Una possibile utilità clinica della determinazione è nel caso di trattamenti con farmaci che abbassano le concentrazioni sieriche di ammonio, per valutarne l'efficacia nel tempo. Nel paziente con EE sintomatica e normali livelli sierici di ammonio è necessario riconfermare la diagnosi⁴². Anche se l'esecuzione di una tomografia computerizzata o di una risonanza magnetica non apporta in genere utili elementi diagnostici, la loro esecuzione può essere consigliata al primo riscontro di EE⁴³, alla luce della osservazione di un aumentato rischio di emorragia cerebrale nei pazienti con EE. Dati meno rilevanti sono disponibili sul ruolo diagnostico dei potenziali evocati da stimoli sensitivi, motori e cognitivi: questi sono una misura dei collegamenti neuronali tra encefalo e periferia; nel paziente con EE questi test possono essere alterati, anche se è presente, nell'ambito degli studi disponibili, una significativa variabilità⁴⁴. Non ci sono sufficienti dati in letteratura relativamente all'impiego diagnostico della PET¹.

Trattamento

Nella pratica clinica, il trattamento dell'EE deve essere effettuato in tutte le forme sintomatiche, mentre nelle forme nascoste è lo specifico quadro clinico che deve indirizzare il trattamento. Infatti, le forme minime vengono trattate quando i sintomi provocano una ridotta qualità della vita, difficoltà nella guida o nelle attività lavorative, ecc. La strategia terapeutica del paziente con EE nascosta deve considerare la sicurezza del paziente, ricercando accuratamente fattori precipitanti ed escludendo diagnosi alternative (infezioni, abuso di sostanze, alterazioni metaboliche, stipsi, emorragia digestiva, altre alterazioni encefaliche). La gestione terapeutica della EE sintomatica si può articolare in quattro direzioni: il trattamento attivo del paziente con alterazione dello stato di coscienza; la valutazione, e quindi l'eventuale trattamento, di cause differenti dalla EE dell'alterato stato mentale; la tempestiva identificazione e correzione dei fattori precipitanti; l'inizio di un trattamento empirico. Le raccomandazioni proposte dalle recenti linee-guida¹ prevedono che dovrebbe essere trattato anche il singolo episodio di EE sintomatica, che venga effettuata una profilassi secondaria dopo un primo episodio, mentre viene raccomandata una profilassi primaria solo nei pazienti ad alto rischio. La presenza di una EE sintomatica ricorrente, associata a insufficienza epatica, rappresenta un'indicazione al trapianto di fegato. L'efficacia di molti dei farmaci utilizzati nel trattamento dell'EE non nasce dai risultati di studi clinici controllati, ma frequentemente sulla base di osserva-

zioni cliniche, anche se di lunga durata. Schematicamente, il disaccaride lattulosio rappresenta la prima scelta nel trattamento della EE episodica; l'antibiotico topico rifaximina costituisce una valida alternativa o aggiunta nel trattamento della forma sintomatica e nella prevenzione delle sue recidive. Gli amminoacidi ramificati e i composti a base di ornitina e aspartato possono essere utilizzati in alternativa, o in aggiunta, al lattulosio e alla rifaximina nella gestione dei pazienti non responsivi a precedenti trattamenti. Gli antibiotici neomicina e metronidazolo sono farmaci alternativi per il trattamento delle forme sintomatiche, con però scarse evidenze scientifiche di efficacia.

Disaccaridi non assorbibili: l'uso del lattulosio è supportato principalmente da studi clinici in aperto, i quali non sono stati però inclusi in una recente meta-analisi che non supporta completamente il loro utilizzo⁴⁵. In alcuni centri è preferito il lattitolo sulla base di piccole meta-analisi e piccoli trial^{46,47}. Il razionale alla base dell'utilizzo dei disaccaridi è duplice: viene sfruttata sia la loro azione lassativa che quella di acidificare il pH endoluminale con conseguente cambiamento del microbiota intestinale e del metabolismo dell'ammonio⁴⁸. Uno studio clinico controllato randomizzato (RCT)⁴⁹, che ha confrontato l'utilizzo del lattulosio vs placebo in pazienti con EE nascosta, ha evidenziato un significativo miglioramento dei test psicometrici nel gruppo con trattamento attivo. Questi risultati sono stati confermati da altri autori⁵⁰. A favore dell'utilizzo del farmaco, un trial osservazionale comprendente pazienti con EE di grado 2 o 3 ha dimostrato una risposta al lattulosio entro 10 giorni dal ricovero⁵¹. Recentemente è stata testata l'efficacia clinica di preparazioni a base di polietilen-glicole (PEG)⁵². A oggi non esistono RCT con placebo riguardanti l'utilizzo del lattulosio nel mantenimento della remissione dell'EE, sebbene un recente studio abbia dimostrato una percentuale di riospedalizzazione del 20% in pazienti che assumevano lattulosio in confronto al 47% nei pazienti che non lo assumevano¹⁴; un ulteriore RCT supporta il suo utilizzo nella prevenzione dell'EE post-sanguinamento da varici⁵³. Una recente revisione sistematica e meta-analisi⁵⁴, che ha incluso 38 RCT, ha smentito i dati della precedente revisione⁵⁵; ne è emerso che i disaccaridi non assorbibili hanno un effetto benefico nei confronti dell'EE e delle complicanze della malattia epatica oltre che nella sua prevenzione. L'aggiunta di rifaximina sembra essere la migliore combinazione nel mantenere la remissione dopo il primo episodio di EE¹.

Rifaximina: questo antibiotico non assorbibile esercita il suo effetto modulando il microbiota intestinale e in modo riflesso anche la sua funzione^{56,57}. Alcuni studi hanno documentato la sua efficacia in forme di EE nascoste⁵⁸, con una risoluzione della sintomatologia⁵⁹. Una recente meta-analisi⁶⁰, comprendente 19 studi che hanno valutato pazienti con EE minima o nascosta, ha evidenziato un ruolo positivo del farmaco nella prevenzione secondaria, nella guarigione da episodi di EE e nella riduzione della mortalità. Un'ulteriore meta-analisi, che ha confron-

tato l'utilità della rifaximina con quella dei disaccaridi non assorbibili nel trattamento dell'EE sintomatica, ha evidenziato un'efficacia simile dei due farmaci, sebbene nel gruppo dei pazienti trattati con rifaximina fosse presente una minore frequenza di episodi di dolore addominale⁵⁹. La maggior parte degli studi ha utilizzato la rifaximina in formulazioni da 200 mg con una dose totale di 1200 mg/die⁶¹, sebbene negli ultimi studi venga utilizzata una dose totale di 1100 mg di rifaximina, vista la disponibilità della nuova formulazione da 550 mg; quest'ultimo dosaggio è riportato nelle linee-guida americane per il mantenimento della remissione da EE¹⁵. Ulteriori dati indicano come la rifaximina in aggiunta al lattulosio abbia un'efficacia superiore rispetto al solo lattulosio in termini di riduzione di mortalità e tempi di ospedalizzazione⁶². Bass et al.⁶³ hanno invece valutato il ruolo della rifaximina in aggiunta al lattulosio nella riduzione dei tempi di ospedalizzazione e nella prevenzione delle ricadute di EE, evidenziando un NNT (number needed to treat) di 3. Infine, i risultati derivanti da un recente RCT condotto da Bajaj et al.⁵⁶ hanno confermato la sicurezza e l'efficacia della rifaximina (550 mg due volte al giorno) nel ridurre il rischio di recidiva di episodi di EE. La terapia profilattica con rifaximina e lattulosio può essere eseguita in modo discontinuo da parte del paziente nel caso in cui i fattori precipitanti siano ben controllati o la funzione epatica e lo stato nutrizionale siano in miglioramento¹.

Altri farmaci si sono dimostrati utili nel trattamento dell'EE, sebbene i dati a favore degli stessi siano limitati.

Aminoacidi ramificati (branch-chain aminoacids - BCAA): una recente meta-analisi comprendente 8 RCT ha evidenziato un loro ruolo nel miglioramento dell'EE sia sintomatica che minima⁶⁴. Gli amminoacidi ramificati sono ridotti nel paziente con EE poiché il glutammato prodotto a partire dagli stessi nel muscolo scheletrico viene condensato con l'ammonio per formare glutamina. Il paziente cirrotico con EE è spesso sarcopenico e quindi viene ridotta la riserva funzionale per la produzione di glutammato.

L-ornitina L-aspartato (LOLA): sia l'ornitina che l'aspartato sono substrati che partecipano al ciclo dell'urea e il loro utilizzo sembra stimolare l'attività enzimatica negli epatociti aumentando la produzione di urea e stimolando la produzione di glutamina⁶⁵. Una meta-analisi comprendente 8 RCT ha evidenziato un ruolo di questi composti nel trattamento dell'EE sintomatica e minima mediante una rapida riduzione dell'ammonio⁶⁶; nell'EE minima però i risultati sono contrastanti⁶⁷.

Probiotici: non esistono dati definitivi relativi alla loro efficacia. Bajaj et al.⁶⁸ hanno evidenziato un possibile ruolo dei probiotici nel trattamento delle forme di EE nascoste: il 70% dei trattati avevano una riduzione, o scomparsa, dei sintomi in confronto allo 0% dei controlli; nessuno dei pazienti del gruppo trattato ha sviluppato forme di EE sintomatica in confronto al 25% del gruppo con placebo. Uno studio sulla prevenzione primaria ha dimostrato una ridotta frequenza

di EE nel gruppo dei trattati⁶⁹. In un recente studio in aperto, la combinazione lattulosio-probiotici ha ridotto la frequenza di episodi di EE⁷⁰.

Scavenger metabolici dell'ammonio: utilizzati per lo più in disturbi del ciclo dell'urea, agiscono stimolando l'escrezione renale dell'azoto sotto forma di fenil-acetil-glutammina; negli USA il loro utilizzo non è approvato per l'EE. Tra questi abbiamo l'ornitina fenil-acetato⁷¹ o il suo precursore cioè il sodio fenil-butirrato e il glicerolo fenil-butirrato⁷².

Sodio benzoato: aumenta l'escrezione di ammonio attraverso la coniugazione della glicina e la combinazione con il sodio fenil-acetato; approvato per i disturbi del ciclo dell'urea, non risulta utile in caso di EE a causa dell'alto contenuto di sodio⁷³.

Inibitori della glutamminaasi: riducono la produzione intestinale di ammonio, tra questi la neomicina. Trial con somministrazioni cicliche a lungo termine hanno mostrato una uguale efficacia tra i disaccaridi non assorbibili e la neomicina⁶³.

Metronidazolo: la possibilità di severi effetti collaterali ne controindica l'uso a lungo termine.

Flumazenil: costituisce una strategia terapeutica da utilizzare in specifiche condizioni e in assenza di efficacia dei trattamenti standard.

Supplementazione di zinco: sebbene non menzionata dalle linee-guida¹, una recente meta-analisi ha evidenziato un possibile miglioramento in alcuni test psicometrici in seguito alla sua somministrazione⁷⁴.

Alimentazione: l'apporto calorico e i valori nutrizionali rappresentano un cardine della terapia dell'EE: l'apporto calorico dovrebbe essere tra le 35-40 kcal/kg e l'apporto proteico di 1,2-1,5 g/kg/al giorno. Dovrebbe essere evitato il digiuno prolungato e fornito un corretto apporto di liquidi.

In caso di forme di EE da TIPS, è indicata la riduzione del diametro dello shunt¹. In caso di forme da shunt porto-sistemici è indicata l'embolizzazione dello shunt con rapida risoluzione dell'EE, sebbene aumenti il rischio di sanguinamento da varici¹. Il trapianto epatico rimane l'unica opzione terapeutica per il trattamento dell'EE che non migliora con altri trattamenti¹.

Prospettive

Nonostante i significativi avanzamenti conoscitivi effettuati negli ultimi anni su patofisiologia, diagnosi e trattamento della EE, numerose sono le domande alle quali la ricerca di base e quella clinica dovranno cercare di rispondere nel prossimo futuro. La classificazione proposta recentemente dalle società scientifiche^{1,15} dovrà essere validata nella pratica clinica e negli studi clinici controllati. Dal punto di vista patofisiologico, sarà necessario meglio definire il ruolo dell'asse fegato-intestino-cervello e in particolare quali siano le attività metaboliche epatiche che maggiormente condizionano il mantenimento di un'ottimale funzionalità cerebrale, quale sia il reale ruolo del microbiota intestinale, e quindi di

una sua alterazione quali/quantitativa, nel mantenimento di una condizione di salute e viceversa di alterazione della funzionalità cerebrale, quale sia il significato patogenetico della condizione di infiammazione cronica presente nel paziente con epatopatia cronica. Per il raggiungimento di questi obiettivi sarà necessaria la messa a punto di metodiche accurate in grado di quantizzare la disbiosi e la traslocazione batterica. Un punto particolarmente rilevante riguarda la migliore definizione del rapporto tra EE e insufficienza epatica acuta su cronica⁷¹, per le implicazioni gestionali che questa condizione richiede. Saranno necessari studi finalizzati a identificare marcatori (sierici, nuovi test psicometrici, metodiche per immagine, ecc.) in grado di riconoscere il paziente con EE nascosta, per instaurare il più precocemente possibile il trattamento opportuno. Sono necessari studi clinici controllati con ampie casistiche, utilizzando obiettivi forti (sopravvivenza, mortalità totale e fegato-correlata, tassi di ospedalizzazione, impatto sulla qualità della vita, valutazioni costo-efficacia, ecc.) per le differenti strategie terapeutiche disponibili, sia in termini di confronto tra farmaci, ma anche di associazioni terapeutiche, come indicato recentemente dalla ISHEN¹⁶.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014; 61: 642-59.
2. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-21.
3. Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011; 54: 1030-40.
4. Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol* 2011; 28: 233-51.
5. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 468-75.
6. Del Piccolo F, Sacerdoti D, Amodio P, et al. Central nervous system alterations in liver cirrhosis: the role of portal-systemic shunt and portal hypoperfusion. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 347-58.
7. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010; 138: 2332-40.
8. Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Tandon RK. Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 322-7.
9. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007; 47: 67-73.
10. Romero-Gómez M. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2718-23.

11. Coltorti M, Del Vecchio-Blanco C, Caporaso N, Gallo C, Castellano L. Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. National Project on Liver Cirrhosis Group. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23: 42-8.
12. Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 30: 612-22.
13. Amodio P, Del Piccolo F, Pettenò E, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001; 35: 37-45.
14. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009; 137: 885-91, 891.e1.
15. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. 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; 60: 715-35.
16. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy: an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 739-47.
17. Kircheis G, Knoche A, Hilger N, et al. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology* 2009; 137: 1706-15.e1-9.
18. Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology* 2009; 50: 1175-83.
19. Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3609-15.
20. Bianchi G, Giovagnoli M, Sasdelli AS, Marchesini G. Hepatic encephalopathy and health-related quality of life. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 159-70.
21. Wiltfang J, Nolte W, Weissenborn K, Kornhuber J, Rütther E. Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998; 13: 379-89.
22. Weissenborn K. Diagnosis of encephalopathy. *Digestion* 1998; 59 Suppl 2: 22-4.
23. Montagnese S, Middleton B, Skene DJ, Morgan MY. Night-time sleep disturbance does not correlate with neuropsychiatric impairment in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009; 29: 1372-82.
24. Delanty N, French JA, Labar DR, Pedley TA, Rowan AJ. Status epilepticus arising de novo in hospitalized patients: an analysis of 41 patients. *Seizure* 2001; 10: 116-9.
25. Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, et al. Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol* 2013; 58: 698-705.
26. Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J Hepatol* 2011; 54: 640-9.
27. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999; 29: 648-53.
28. Liaw SH, Kuo I, Eisenberg D. Discovery of the ammonium substrate site on glutamine synthetase, a third cation binding site. *Protein Sci* 1995; 4: 2358-65.
29. Moroni F, Lombardi G, Moneti G, Cortesini C. The release and neosynthesis of glutamic acid are increased in experimental models of hepatic encephalopathy. *J Neurochem* 1983; 40: 850-4.
30. Vaquero J, Polson J, Chung C, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 2003; 125: 755-64.
31. Jalan R, Olde Damink SWM, Hayes PC, Deutz NEP, Lee A. Pathogenesis of intracranial hypertension in acute liver failure: inflammation, ammonia and cerebral blood flow. *J Hepatol* 2004; 41: 613-20.
32. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 247-54.
33. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 34: 32-7.
34. Pérez del Pulgar S, Pizcueta P, Engel P, Bosch J. Enhanced monocyte activation and hepatotoxicity in response to endotoxin in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 32: 25-31.
35. Chen S, Mahadevan V, Zieve L. Volatile fatty acids in the breath of patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med* 1970; 75: 622-7.
36. Zieve L, Doizaki WM, Zieve J. Synergism between mercaptans and ammonia or fatty acids in the production of coma: a possible role for mercaptans in the pathogenesis of hepatic coma. *J Lab Clin Med* 1974; 83: 16-28.
37. Fischer JE, Yoshimura N, Aguirre A, et al. Plasma amino acids in patients with hepatic encephalopathy. Effects of amino acid infusions. *Am J Surg* 1974; 127: 40-7.
38. Levy LJ, Leek J, Losowsky MS. Evidence for gamma-aminobutyric acid as the inhibitor of gamma-aminobutyric acid binding in the plasma of humans with liver disease and hepatic encephalopathy. *Clin Sci (Lond)* 1987; 73: 531-4.
39. Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab. Brain Dis* 2011; 26: 135-9.
40. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34: 768-73.
41. Guerit J-M, Amantini A, Fischer C, et al. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009; 29: 789-96.
42. Lockwood AH. Blood Ammonia Levels and Hepatic Encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 345-9.
43. Grønbaek H, Johnsen SP, Jepsen P, et al. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 16.
44. Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 281-312.
45. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004; 328: 1046.
46. Morgan MY, Hawley KE, Stambuk D. Lactitol versus lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1987; 4: 236-44.
47. Cammà C, Fiorello F, Tinè F, et al. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 916-22.
48. Romero-Gómez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015; 62: 437-47.
49. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, et al. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45: 549-59.

50. Sharma P, Sharma BC. Lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Saudi J Gastroenterol* 18: 168-72.
51. Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 526-31.
52. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DC. Lactulose vs polyethylene glycol 3350: electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1727-33.
53. Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 996-1003.
54. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016 Apr 15. doi: 10.1002/hep.28598. [Epub ahead of print].
55. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane database Syst Rev* 2004; (2): CD003044.
56. Bajaj JS, Barrett AC, Bortey E, Paterson C, Forbes WP. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 39-45.
57. Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, et al. Modulation of the microbiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2013; 8: e60042.
58. Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011; 140: 478-487.e1.
59. Jiang Q, Jiang X-H, Zheng M-H, et al. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 1064-70.
60. Kimer N, Krag A, Møller S, Bendtsen F, Gluud LL. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 123-32.
61. Bajaj JS. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of hepatic encephalopathy and other complications of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43 Suppl 1: 11-26.
62. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1458-63.
63. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-81.
64. Gluud LL, Dam G, Borre M, et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis* 2013; 28: 221-5.
65. Jover-Cobos M, Khetan V, Jalan R. Treatment of hyperammonemia in liver failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 105-10.
66. Bai M, Yang Z, Qi X, Fan D, Han G. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 783-92.
67. Alvares-da-Silva MR, de Araujo A, Vicenzi JR, et al. Oral L-ornithine-L-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res* 2014; 44: 956-63.
68. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1707-15.
69. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1003-8.e1.
70. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1043-50.
71. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2014; 60: 275-81.
72. Rockey DC, Vierling JM, Mantry P, et al. Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2014; 59: 1073-83.
73. Misel ML, Gish RG, Patton H, Mendler M. Sodium benzoate for treatment of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2013; 9: 219-27.
74. Chavez-Tapia NC, Cesar-Arce A, Barrientos-Gutiérrez T, et al. A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy. *Nutr J* 2013; 12: 74.