

1 Nicola Pugliese, Alessio Aghemo

Encefalopatia epatica: definizione, epidemiologia, eziopatogenesi, classificazione e diagnosi



DEFINIZIONE

L'encefalopatia epatica (EE) è una complicanza grave della malattia epatica in fase terminale. Si manifesta attraverso una sindrome neurologica caratterizzata da un insieme di alterazioni dello stato di coscienza, della personalità e della funzione neuromuscolare. L'EE può avere conseguenze notevolmente negative sulla qualità della vita dei pazienti e costituisce una delle principali cause di morbilità e mortalità associate alla malattia epatica avanzata. Nonostante i progressi degli ultimi decenni nella comprensione dei meccanismi patogenetici dell'EE, la sua fisiopatologia rimane ancora poco chiara. Inoltre, l'assenza di criteri uniformi e riconosciuti a livello internazionale per la diagnosi, la classificazione e il trattamento ha ostacolato la ricerca scientifica e ha portato a una notevole variabilità nell'approccio terapeutico.

Il termine "encefalopatia" si riferisce ad un disturbo cerebrale generalizzato, mentre l'aggettivo "epatica" suggerisce una correlazione causale con l'insufficienza epatica e/o la presenza di uno shunt porto-sistemico. Pertanto, l'EE è definibile come una disfunzione cerebrale causata dall'insufficienza epatica e/o da uno shunt porto-sistemico che può manifestarsi con una vasta gamma di alterazioni neurologiche e psichiatriche, che variano da anomalie subcliniche fino al coma. L'epatopatia avanzata e/o lo shunt porto-sistemico non rappresentano semplicemente un disordine del fegato, ma possono causare anche alterazioni a livello sistemico, in particolare, delle funzioni cerebrali, che si manifestano con effetti comportamentali, cognitivi e motori. Questa condizione, precedentemente nota come "encefalopatia porto-sistemica", è stata poi ribattezzata "encefalopatia epatica". La prognosi dell'encefalopatia epatica è legata alla corretta gestione della malattia epatica sottostante, in quanto essa si associa ad una riduzione della sopravvivenza e ad un elevato rischio di recidiva se la malattia di base non viene trattata adeguatamente. Anche in forma lieve, l'EE può ridurre significativamente la qualità della vita dei pazienti e rappresenta un fattore di rischio per episodi di encefalopatia epatica grave.^{1,2}

■ EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza complessiva e l'incidenza cumulativa dell'EE sono difficili da definire, data la eterogeneità dei sintomi, che possono variare da una lieve disfunzione neuropsicologica al coma profondo, nonché degli strumenti utilizzati per la diagnosi e valutazione. In particolare, l'EE può essere ampiamente sottostimata nella pratica clinica. Tuttavia, una linea guida congiunta del 2014 della *European Association for the Study of the Liver* (EASL) e dell'*American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD), ha stabilito che l'EE minima (MEE) e l'EE covert (CEE) sono spesso presenti già alla diagnosi di epatopatia cronica evoluta con una prevalenza che tende ad aumentare fino al 20-80% nel corso del successivo follow-up. Parallelamente, l'EE overt (OEE) tende a manifestarsi nel 30-40% dei pazienti con cirrosi epatica nell'arco della storia naturale di malattia, con il primo episodio riportato nel 5-25% entro 5 anni dalla diagnosi. Dopo un primo episodio, il rischio di recidiva aumenta, così come la possibilità di sviluppare uno stato di persistente alterazione cognitiva, da lieve a grave, scarsamente responsivo al trattamento. I tassi di prevalenza di EE sono in genere più elevati in presenza di shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS), nonché di shunt spontanei o chirurgici.³

Dati recenti dimostrano l'impatto significativo dell'EE sui sistemi sanitari nazionali. Un recente studio ha mostrato che, durante un follow-up di 5 anni, l'82% dei pazienti con diagnosi di cirrosi epatica scompensata ha richiesto un ricovero ospedaliero, mentre il 50% di essi ha fatto rientro in ospedale in modo precoce, spesso a causa dell'EE. Tale rientro precoce in ospedale è risultato essere un fattore predittivo indipendente di mortalità entro un anno dalla prima ospedalizzazione. Inoltre, un'ampia analisi su pazienti cirrotici ospedalizzati in centri di cura terziari ha evidenziato che la gravità dell'EE è significativamente associata alla mortalità in ospedale a 30 giorni, nonché alla mortalità in lista d'attesa per trapianto di fegato a 90 giorni, indipendentemente dal Model for End-stage Liver Disease (MELD).⁴⁻⁶

Tuttavia, gli effetti dell'EE si estendono ben oltre la morbilità e la mortalità. In particolare, negli Stati Uniti, i costi totali dell'ospedalizzazione per i pazienti dimessi con una diagnosi di EE, sono aumentati da 4,5 a oltre 7 miliardi di dollari tra il 2004 e il 2009, comprendendo anche i costi indiretti per i pazienti, le famiglie ed i caregiver. Va inoltre considerato il danno economico per i pazienti, che spesso non possono lavorare a causa della malattia subendo una conseguente perdita di salario. La scarsa qualità della vita che affligge i pazienti con EE riguarda anche la loro compromissione sociale, la mobilità, il ritmo sonno/veglia, la gestione del lavoro e della casa, nonché la loro inidoneità alla guida. Infine, l'impatto dell'EE si estende inevitabilmente alle famiglie e ai caregiver, considerando la necessità di assistenza continua e la conseguente perdita di salario per i familiari, nonché ansia e depressione.⁷



■ EZIOPATOGENESI

La compromissione neurologica ed il deterioramento cognitivo causati dalla disfunzione epatica sono il risultato dell'azione di molecole che influenzano la permeabilità e/o alterano l'integrità della barriera emato-encefalica (BEE). Nei pazienti affetti da cirrosi epatica, il cervello è infatti esposto a componenti ematiche che normalmente non possono attraversare la BEE, così come a molecole come l'ammoniaca, che possono invece naturalmente passare attraverso la stessa. Queste molecole giungono al cervello alterando i normali processi fisiologici con conseguenti effetti negativi.

Fattori sistemici

Ammoniaca

Sebbene la fisiopatologia dell'EE non sia completamente compresa, l'accumulo di ammoniaca neurotossica nel cervello è una delle sue caratteristiche principali. L'ammoniaca è prodotta principalmente nell'intestino come prodotto finale della digestione delle proteine, della deaminazione degli aminoacidi e dell'attività dell'ureasi batterica. In condizioni fisiologiche, un fegato sano e con un ciclo dell'urea funzionante, regola i livelli di ammoniaca nel sangue mantenendoli nell'intervallo 35-50 μM . Tuttavia, l'ammoniaca è anche generata ed utilizzata in una serie di processi biochimici, quali l'amidazione del glutammato e la deamidazione della glutammina attraverso la glutammina sintetasi (GS) e la glutaminasi, che sono attive in diversi organi, tra cui il cervello, i muscoli ed i reni.⁸

L'ammoniaca presente nelle soluzioni acquose esiste sia come gas disciolto (NH_3) sia come ione (NH_4^+), e il primo è in grado di diffondersi liberamente attraverso le membrane plasmatiche. L' NH_4^+ viene invece trasportato all'interno delle cellule attraverso diversi meccanismi, tra cui acquaporine, trasportatori di ammoniaca, canali K^+ e cotrasportatori. L'ammoniaca è in grado di causare effetti dannosi attraverso molteplici vie, tra cui quella cellulare, che può causare gonfiore, infiammazione, stress ossidativo, alterazione delle funzioni mitocondriali, variazioni del pH e alterazioni del potenziale di membrana. Nonostante non sia stata ancora confermata una correlazione diretta tra il grado di iperammoniemia e la gravità dell'EE, è evidente che la diagnosi di EE non sia compatibile con livelli di ammoniaca normali. Ciò potrebbe dipendere dal fatto che diversi pazienti possano avere sensibilità diverse agli stessi livelli di ammoniaca. Inoltre, gli effetti deleteri dell'ammoniaca elevata possono interessare altri organi, come il fegato, il sistema immunitario e i muscoli.⁸

Stress ossidativo

L'infiammazione epatica, associata alla traslocazione batterica nonché ad un'eventuale infezione intercorrente, può peggiorare lo stato di infiammazione sistemica, causando una disfunzione della BEE e contribuendo alla neuroinfiammazione. Lo stress ossidati-

vo, spesso presente nella cirrosi, può compromettere ulteriormente la BEE in quanto le specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto sono altamente reattive con i lipidi, le proteine ed il DNA. Nei pazienti affetti da EE, si sono riscontrati segni di stress ossidativo cerebrale, sebbene vi sia una discrepanza tra il livello di stress ossidativo sistemico e quello cerebrale. Ciò potrebbe essere dovuto all'effetto dell'iperammoniemia, che induce la disfunzione dei neutrofili e il rilascio di specie reattive dell'ossigeno, innescando così lo stress ossidativo e l'infiammazione sistemica che aggravano gli effetti dannosi dell'iperammoniemia sul cervello.⁹

Metalli

I metalli sono importanti per il corretto funzionamento di molte reazioni enzimatiche come cofattori. In particolare, il manganese è un cofattore per l'enzima che rimuove l'ammoniaca dall'organismo. Normalmente, il manganese viene escreto attraverso la bile, ma nelle malattie epatiche in fase avanzata, questo processo viene compromesso ed esso si accumula nei gangli della base del cervello. Questo deposito è ritenuto responsabile della compromissione psicomotoria che può verificarsi nell'encefalopatia epatica (EE). Tuttavia, non è ancora stato chiarito il motivo per cui il manganese si accumula in specifiche aree del cervello.¹⁰ Invece, lo zinco è un cofattore per un enzima antiossidante chiamato superossido dismutasi. La carenza di zinco è stata riscontrata in pazienti con EE. Integrare lo zinco tramite la somministrazione di vitamine è stato dimostrato in grado di migliorare la funzione neurocognitiva dei pazienti con EE.¹

Squilibrio elettrolitico

I pazienti affetti da cirrosi epatica spesso manifestano una condizione di iponatriemia da diluizione, che può interferire con i meccanismi patogenetici della EE, soprattutto con quelli legati agli effetti osmotici dell'ammoniaca. Uno studio ha evidenziato che esiste una relazione lineare tra i bassi livelli plasmatici di sodio ed il rischio di sviluppare EE.¹¹ Risolvere l'iponatremia in pazienti affetti da cirrosi senza EE sembrerebbe utile per migliorare la loro capacità di elaborare informazioni complesse.¹² Inoltre, sebbene gli antagonisti del recettore della vasopressina non sembrano ridurre la frequenza di EE, uno studio di piccole dimensioni ha dimostrato che l'utilizzo del tolvaptan migliora lo stato cognitivo e la qualità della vita.¹³ Pertanto, la gestione dell'iponatriemia nei pazienti affetti da EE rappresenta un aspetto importante.

Neurofisiopatologia

Nell'EE si verifica un aumento dell'acqua a livello del cervello determinato principalmente dal rigonfiamento degli astrociti. Le cause sottostanti sono principalmente legate all'accumulo eccessivo di glutammina e/o lattato all'interno delle cellule cerebrali, dovuto all'iperammoniemia. Il rigonfiamento degli astrociti può influire negativamente sulla loro funzione, interrompendo la comunicazione tra le cellule cerebrali, alterando



il metabolismo e la trasmissione delle informazioni. Recenti analisi del liquido cerebrospinale di pazienti con EE hanno dimostrato specifici e significativi aumenti nei livelli di alcuni metaboliti, il che potrebbe indicare un disturbo dell'omeostasi del lattato, con possibile esaurimento delle riserve energetiche cerebrali dovuto a problemi di trasporto e metabolismo dello stesso.¹⁴

Inoltre, nella patogenesi della EE, l'attenzione è stata principalmente focalizzata sull'accumulo di sostanze tossiche nel cervello, ma ci sono crescenti prove che la morte delle cellule cerebrali svolga un ruolo importante. In particolare, essa sembra essere associata a danni cerebrali permanenti nonché ad anomalie neurocognitive persistenti. La neurodegenerazione sembra essere il meccanismo chiave, come dimostrato anche in un modello animale di EE. Inoltre, l'ammoniaca sembra indurre la morte delle cellule neuronali attraverso la senescenza degli astrociti. Tuttavia, per chiarire i meccanismi sottostanti alla morte delle cellule cerebrali sono necessarie ulteriori ricerche.¹⁴

Microbiota

L'ambiente intestinale ha un grande impatto sulla funzione cerebrale dei pazienti con EE. L'esperienza clinica ha dimostrato che alcuni farmaci che modificano il microbiota possono migliorare la funzione cerebrale. Il microbiota intestinale è composto da batteri, funghi, virus e batteriofagi. Questi elementi interagiscono tra loro, con l'ospite, gli alimenti e i farmaci che l'ospite assume. Grazie a nuove tecniche di studio del microbiota intestinale, abbiamo una migliore comprensione del meccanismo d'azione di alcuni farmaci comunemente usati per l'EE. Alcune famiglie batteriche appartenenti al phylum *Proteobacteria*, come *Enterobacteriaceae*, producono endotossine potenzialmente dannose. Al contrario, alcune famiglie di gram-positivi, come i Clostridi (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*), sono considerate benefiche perché producono acidi grassi a catena corta e hanno la capacità di convertire gli acidi biliari.^{15, 16} Nella cirrosi, l'eziologia della malattia modula la capacità del fegato di produrre acidi biliari e di eliminare quelli prodotti. Questo può causare un aumento dei Proteobatteri patogeni, che possono produrre tossine come l'ammoniaca e le citochine infiammatorie. Questi elementi possono accedere alla circolazione e causare l'EE. I profili batterici possono predire i ricoveri, la morte e l'insufficienza d'organo nella cirrosi e possono essere di utilità clinica. Inoltre, la disbiosi fungina può anche avere un ruolo nella progressione della cirrosi. Pertanto, la composizione e la funzionalità del microbioma intestinale possono influenzare il decorso clinico della malattia, la funzione cerebrale e gli interventi terapeutici.^{15, 16}

Sarcopenia

La sarcopenia, ovvero la deplezione della massa muscolare, è presente in quasi tutti i pazienti affetti da cirrosi epatica. Questa condizione consiste in un deterioramento qualitativo e quantitativo dei muscoli, ed è associata ad una riduzione della loro capacità

funzionale. La sarcopenia costituisce notoriamente un fattore prognostico negativo per la sopravvivenza dei pazienti affetti da cirrosi.¹⁷ Inoltre, essa si associa ad un significativo aumento del rischio di sviluppare EE.¹⁸ Il muscolo, in quanto sede del GS, ha un ruolo fondamentale nello smaltimento dell'ammoniaca nei soggetti con malattia epatica. Infatti, i pazienti affetti da cirrosi e sarcopenici mostrano livelli di ammoniaca più elevati e pertanto un maggior rischio di sviluppare l'EE.¹⁸ Inoltre, il catabolismo muscolare scheletrico può portare ad un incremento della glutammina, dai cui attraverso la glutaminasi può generarsi ammoniaca, contribuendo all'iperammoniemia. Alcuni studi preclinici suggeriscono che i trattamenti per ridurre l'ammoniaca dovrebbero essere testati per prevenire e trattare la sarcopenia, al fine di ridurre così il rischio di sviluppare EE.^{18, 19}

■ CLASSIFICAZIONE

La classificazione dell'EE sta evolvendo continuamente grazie al miglioramento delle conoscenze sulla sua patofisiologia. Le recenti linee-guida AASLD-EASL e le indicazioni della Società Internazionale per l'Encefalopatia Epatica e per il metabolismo dell'azoto (*International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*, ISHEN) del 2011 raccomandano una classificazione basata su quattro fattori:

1. eziologia (condizione di base che conduce alla comparsa di EE)
2. gravità dell'alterazione mentale
3. decorso temporale dell'alterazione mentale
4. fattori precipitanti e/o facilitanti.

Questo approccio dovrebbe favorire una categorizzazione uniforme della diagnosi, migliorare la ricerca e la sperimentazione clinica, nonché la qualità delle cure e della prognosi dei pazienti con EE^{1, 3, 20} (Tabella 1.I).

Tabella 1.I Classificazione EE secondo eziologia, gravità e timing.

Tipo	Severità	Timing
A Insufficienza epatica acuta	Da valutare in ICU	
B Shunt porto-sistemico in assenza di danno epatico	Covert	Episodica
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EE minima ▪ Grado 1 secondo WH 	Ricorrente (almeno due episodi in 6 mesi)
C Cirrosi epatica	Overt	Persistente
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grado 2 secondo WH ▪ Grado 3 secondo WH ▪ Grado 4 secondo WH 	



1. La tipologia di malattia di base riveste un ruolo fondamentale sia in termini di fisiopatologia che di opzioni terapeutiche nell'EE. In particolare, nell'EE di "tipo A", l'insufficienza epatica acuta (ALF) rappresenta il contesto clinico di insorgenza dell'alterazione neurologica. Le alterazioni emodinamiche intracraniche che possono comparire in tale circostanza, insieme a quelle della barriera cerebrale e all'incremento volumetrico degli astrociti, possono causare un significativo incremento della pressione intracranica, che nei casi più gravi può essere letale per il coinvolgimento delle tonsille cerebellari.²¹

Nell'EE di "tipo B", invece, lo shunt portale-sistemico rappresenta l'unica causa di sviluppo dell'EE e la chiusura del shunt può portare alla risoluzione del quadro clinico.

Nell'EE di "tipo C", invece, sia lo shunt portale-sistemico che l'insufficienza epatica contribuiscono alla comparsa dell'EE. Inoltre, recentemente, è stata identificata una distinzione tra i pazienti con e senza *acute-on-chronic liver failure* (ACLF).²² L'EE nei pazienti con ACLF ha un valore prognostico più grave e l'edema cerebrale interstiziale appare proporzionale alla gravità dei sintomi. Nei pazienti con ACLF, inoltre, può verificarsi un'inflammazione sistemica massiva che tende a danneggiare la BEE nonché possono comparire alterazioni cerebrali derivanti dall'insufficienza multiorgano e dai trattamenti farmacologici a cui il paziente è sottoposto.²² Tutto ciò può determinare la comparsa di una forma mista di encefalopatia metabolica, per la quale sarebbe da preferire un trattamento personalizzato. Alcuni autori hanno suggerito di definire l'EE nei pazienti con ACLF come "tipo D", ma questa proposta è ancora oggetto di dibattito ed ulteriori ricerche sono necessarie per definire le specificità di questa entità in termini di meccanismi, gestione e impatto prognostico.

2. La gravità dell'impairment mentale ha implicazioni prognostiche e gestionali. I pazienti in stato comatoso richiedono protezione delle vie aeree e quelli agitati richiedono sedazione. Nonostante i termini "overt" "covert" siano ancora oggi oggetto di dibattito, essi consentono di discriminare tra soggetti indubbiamente sintomatici, che possono avere necessità di ospedalizzazione, e soggetti scarsamente sintomatici o asintomatici, che non necessitano di ospedalizzazione. L'EE overt può essere classificata in base alle definizioni operative dell'AASLD/EASL e ad altre tecniche; l'EE covert, invece, non ha uno strumento di diagnosi universalmente accettato e riconosciuto. L'*Animal Naming Test* (ANT) è un approccio semplice e a basso costo per valutare la funzione mentale in soggetti non-disorientati; inoltre, esso richiede solo 60 secondi.²³ L'ANT pare essere correlato alla prognosi dei pazienti ed ha una buona ripetibilità, utile al fine di monitorare l'andamento dell'EE. Tenuto conto di ciò, l'ANT può essere raccomandato per la pratica clinica quotidiana. Per i centri altamente motivati nello screening per la presenza di EE minima, gli strumenti più precisi e potenzialmente utilizzabili sono lo *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES) e l'elettroencefalogramma (EEG).²⁴

3. Il decorso temporale e in particolare la frequenza delle recidive ha un valore prognostico nei pazienti con EE e costituisce una guida per il trattamento profilattico.
4. Gli eventi precipitanti (come infezioni, emorragie gastrointestinali, sovradosaggio di diuretici, disordini elettrolitici e costipazione) e i fattori facilitanti sono importanti per sostenere la diagnosi di EE. La prevenzione di questi eventi (ad esempio profilassi delle emorragie, prevenzione della stipsi, riduzione del trattamento diuretico, ecc.) è essenziale. Appare inoltre fondamentale, al momento dell'inquadramento del paziente, raccogliere informazioni sulla presenza di shunt porto-sistemici chirurgici o di TIPS.

■ DIAGNOSI

Il quadro clinico dell'EE è caratterizzato da una vasta gamma di disturbi neurologici e psichiatrici non specifici. Per qualificare questi sintomi come EE, è necessario in primis confermare che il paziente abbia un quadro di insufficienza epatica e/o uno shunt porto-sistemico nonché escludere altre potenziali cause di disfunzione neurologica e psichiatrica che potrebbero giustificare il quadro clinico. Per quanto concerne l'identificazione del quadro di insufficienza epatica, la misurazione dei livelli di ammonio a digiuno è un buon punto di partenza, poiché valori sierici normali di ammonio rendono estremamente improbabile una significativa disfunzione epatica e/o uno shunt, e quindi altrettanto improbabile che le anomalie osservate siano dovute all'EE. Tuttavia, è importante sottolineare che i falsi positivi sono comuni e quindi i livelli elevati di ammonio non dovrebbero essere utilizzati come unico elemento nel processo di diagnosi differenziale. Per quanto riguarda invece l'esclusione di altre potenziali cause di disfunzione neurologica e psichiatrica, è opportuno considerare che i pazienti con malattia epatica in fase avanzata possono essere soggetti a diversi tipi di disfunzioni neuropsichiatriche sia metaboliche sia non metaboliche, che possono coesistere con l'EE, complicandone il processo diagnostico differenziale.

L'encefalopatia epatica di tipo A è una delle condizioni incluse nella definizione di insufficienza epatica fulminante (ALF). La sua caratteristica principale è l'alterazione dello stato mentale, che può comparire in modo improvviso, variare in gravità e progredire fino a condurre al coma profondo. Poiché la diagnosi di EE di tipo A si pone in un contesto di ALF, è necessario escludere in maniera accurata altre potenziali cause di alterazione neurologica, che potrebbero necessitare di approcci terapeutici diversi. Tra le diagnosi differenziali da considerare vi sono l'ipercapnia grave, l'ipoglicemia, l'iponatriemia, l'acidosi metabolica, le infezioni batteriche o fungine che coinvolgono il sistema nervoso centrale, i danni cerebrali acuti dovuti ad emorragia o ischemia, la sedazione indotta da farmaci o effetti di sostanze tossiche. Per questo motivo, l'algoritmo diagnostico deve includere la valutazione dei livelli di glucosio, degli elettroliti, dei gas ematici arteriosi, nonché della proteina C reattiva. Appare inoltre fondamentale esegui-