Atti di Convegni

L'ENCEFALOPATIA EPATICA THE HEPATIC ENCEPHALOPATHY

A. MAZZOCCHI

Unità Operativa di Medicina Interna - Ospedale Civile di Guastalla

INTRODUZIONE

L'Encefalopatia Epatica (HE) è una sindrome neuropsichiatrica che si osserva in pazienti con gravi alterazioni delle funzioni del fegato.

Si può manifestare sia in corso di epatopatia cronica che acuta, con una variabilità clinica che spazia da lievi alterazioni dello stato mentale, individuabili solo tramite test specifici, sino al coma.

La ricerca sulla HE è stata a lungo ostacolata da differenze tra i diversi Autori nella definizione, metodiche di diagnosi e tipologia di pazienti studiati.

L'Organisation Mondiale de Gastroentérologie ha incaricato un gruppo di esperti di pervenire ad un consensus in questo ambito: il lavoro della commissione ha portato ad una nuova classificazione della diagnosi clinica ed all'individuazione di linee guida per futuri trials sulla HE, che permetteranno una valutazione metodologicamente corretta della terapia (1).

Per un approccio razionale al trattamento ci si può avvalere delle Linee Guida emesse dall'American College of Gastroenterology che ha fornito una rivisitazione critica dei dati disponibili in letteratura(2).

Atti del corso di aggiornamento "Management della cirrosi epatica e delle sue complicanze" - 21 ottobre 2003 - Correggio.

CLASSIFICAZIONE DELLA ENCEFALOPATIA EPATICA

Secondo il gruppo di esperti della Organisation Mondiale de Gastroenterologie (1) la HE può essere distinta in:

Tipo A: HE associata ad insufficienza epatica fulminante

Tipo B: HE associata a shunt porto sistemici, in assenza di malattie intrinseche epatiche

Tipo C: HE associata a cirrosi epatica ed ipertensione portale o anastomosi porto-sistemiche.

La HE tipo C, a seconda della durata e caratteristiche delle manifestazioni neurologiche, può presentarsi come:

- *HE Episodica:* a) da fattori precipitanti, b) spontanea, c) ricorrente (si ripete almeno 2 volte /anno)
- *HE Persistente:* a) lieve, b) severa, c) trattamento dipendente
- *HE minima* (un tempo detta subclinica).

L'HE Episodica corrisponde al delirio, si sviluppa in breve tempo ed è fluttuante per severità; può ripetersi lasciando intervalli di benessere. Se si ripete almeno 2 volte l'anno è detta ricorrente; se si escludono fattori precipitanti è detta spontanea.

La HE da fattori precipitanti riconosce come causa scatenante squilibri idro-elettrolitici, sanguinamento gastro-intestinale, farmaci, infezioni, stipsi, sovraccarico proteico dietetico (tabella 1) (3).

TABELLA 1 - Fattori Precipitanti l'HE in pazienti cirrotici (3)

Squilibrio idroelettrolitico	
●	Diuretici
●	Vomito
●	Diarrea
Sanguinamento gastrointestinale	
●	Varici esofagee e gastriche
●	Erosioni gastroduodenali
Farmaci	
●	Benzodiazepine
●	Interrotta assunzione di alcool
●	Barbiturici (*)
●	Analgesici (*)
●	Altri sedativi (*)
Infezioni	
●	Peritonite batterica spontanea
●	Urinarie
●	Polmonari
Stipsi	
●	Eccessivo contenuto proteico della dieta
(*) questi farmaci possono causare HE	

IPOTESI FISIOPATOLOGICHE

L'HE è una encefalopatia metabolica che sembra essere legata principalmente ad alterazioni della neurotrasmissione. Tutto sommato la sua fisiopatologia è ancora mal spiegata ed è probabilmente multifattoriale. E' importante conoscere le varie ipotesi poiché ne derivano i diversi trattamenti proposti.

Sono espote in sintesi le principali; per un approfondimento si rimanda alla bibliografia.

Teoria neurotossica: l'ammoniaca, ma anche i mercaptani e gli acidi grassi a catena corta originati nel lume intestinale, deprimono le funzioni cerebrali sinergicamente. Il loro tasso ematico è elevato per l'insufficienza epato cellulare e per la presenza di shunt porto sistemici. Vi sono segnalazioni non conclusive sul ruolo dell'*Helicobacter Pylori* nella genesi di HE: può produrre ammoniaca nello stomaco attraverso idrolisi dell'urea (4-6).

Teoria dei falsi neurotrasmettitori: Nel cirrotico vi è uno squilibrio plasmatico aminoacidico: diminuzione

degli aminoacidi a catena ramificata-BCAA (valina, leucina, isoleucina) ed aumento degli aminoacidi aromatici-AAA (fenilalanina, tirosina).

L'accumulo cerebrale di fenilalanina e tirosina, abitualmente precursori di dopamina e noradrenalina, determina la sintesi di octopamina e feniletanolamina (detti falsi neurotrasmettitori) che ridurrebbero il tono eccitatorio adrenergico perché agonisti parziali delle catecolamine (7-9).

Teoria dell'attivazione del complesso recettoriale GABA-benzodiazepine: l'acido gamma-amino-butyrico (GABA) è il principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale. Si è ipotizzato che:

- Un aumento di GABA proveniente dal tubo digerente possa modulare la trasmissione centrale in senso inibitorio;
- Vi siano alterazioni della trasmissione GABA-ergica per alterazione del complesso recettoriale cui si legano sia il GABA che le benzodiazepine;
- Vi sia un aumento di molecole benzodiazepine-like di incerta provenienza (introdotte con la dieta o derivate dall'azione di batteri o sintetizzate nel cervello);
- La GABA ipotesi è supportata dalla osservazione clinica che il flumazenil, un antagonista delle benzodiazepine, può migliorare l'HE nei cirrotici (2,4).

Sempre più numerosi studi mostrano che **l'ammoniaca è un fattore chiave nella patogenesi della HE.**

L'iperammoniemia si traduce in livelli liquorali e cerebrali di ammonio di circa 4 volte superiori a quelli ematici. Negli astrociti l'ammoniaca attiva la glutammina sintetasi con produzione di glutammina che, avendo grande potere osmotico, determina in acuto edema cerebrale, mentre in cronico causa deterioramento degli astrociti (astrocitosi tipo II di Alzheimer); l'aumento intracerebrale di ammoniaca induce inoltre alterazioni della neurotrasmissione (2,4).

STADIAZIONE

La stadiazione della HE si fonda principalmente sui diversi gradi di alterazione della coscienza come espressi nella classificazione di West Haven (1) (tabella 2).

La HE manifesta è stadiata anche mediante la scala del coma di Glasgow che valuta l'apertura degli occhi, la risposta verbale e motoria spontanea o dopo stimolo; questa scala si presta ad una migliore ripetibilità inter ed intra osservatore (1).

TABELLA 2 - Stadiazione della HE secondo i criteri di West-Haven (1)

Grado 1.	Lieve mancanza di consapevolezza Euforia o ansietà Ridotte capacità attentive Ridotte capacità di calcolo (addizione)
Grado 2.	Apatia, sonnolenza Lieve disorientamento temporo-spaziale Lievi cambiamenti di personalità Comportamento inadeguato Ridotte capacità di calcolo (sottrazione)
Grado 3.	Grave disorientamento Stato confusionale Sopore o semistupor (rimane la risposta agli stimoli verbali)
Grado 4.	Coma (non responsivo a stimoli verbali o dolorifici)

DIAGNOSI DI HE

La diagnosi di encefalopatia epatica è una diagnosi di esclusione; occorre infatti porre diagnosi differenziale con altre cause di malattie cerebrali: encefalopatie metaboliche, tossiche, lesioni intracraniche, disturbi neuropsichiatrici (5).

Per diagnosticare e stadiare la malattia ci si avvale delle consuete indagini (anamnesi, esame obiettivo, esami biochimici, compresi i tossicologici, ecc). Un cenno particolare meritano:

Test psicometrici: necessari in special modo per la diagnosi di HE minima che si caratterizza per l'assenza di segni conclamati di encefalopatia. Le alterazioni della funzionalità cerebrale sono evidenziate in questa forma solo con tecniche psicometriche (ad es Test di connessione numerica ed altri) (1,10).

Dosaggio della ammoniemia. E' spesso impiegato a scopo diagnostico e per monitorare l'evoluzione della HE. In realtà dalla letteratura si evince che l'Ammoniemia è un indice diagnostico limitato:

- I valori di ammoniemia infatti non correlano con la presenza ed il grado di encefalopatia.
- Elevati valori di ammoniemia non consentono di porre diagnosi di HE se non vi sono associate alterazioni neuropsichiatriche.
- E' peraltro errato escludere HE se i valori di ammonie-

mia sono nella norma.

- Non è un indice utile per il follow-up di pazienti ai quali sia stata posta correttamente diagnosi di HE.
- E' un test laboratoristico delicato: dovrebbe essere dosata il più rapidamente possibile, su sangue arterioso, conservato in ghiaccio (1,2,11).

TERAPIA DELLA HE

Pazienti trattati con placebo hanno mostrato, in studi randomizzati controllati, tassi di recupero compresi tra il 22% e 90%; se si escludono gli instabili, la mortalità a breve termine dei pazienti affetti da HE è abbastanza bassa.

Il trattamento della HE si basa su numerose opzioni che non si escludono vicendevolmente.

L'identificazione e rimozione di fattori precipitanti (elencati nella tabella 1) è la più importante misura terapeutica ed è generalmente associata ad un immediato e permanente miglioramento della HE (12).

TERAPIA DELLA HE ACUTA IN CIRROSI

Misure generali: Nei soggetti in stato di coma occorre prendere in considerazione la necessità di procedere ad intubazione tracheale, al posizionamento di un sondino naso gastrico ed evitare, se possibile, la somministrazione di sedativi (2).

Nutrizione: Pietra miliare della terapia dell'HE è stata a lungo la restrizione proteica della dieta.

- Nella HE acuta la introduzione di proteine deve essere sospesa per il primo giorno, in seguito se ne forniranno 0.5-0.6 g/Kg/die per un periodo transitorio, reintroducendo poi progressivamente un regime normoproteico. In pratica è consigliata l'infusione e.v., in parallelo, di glucosata al 10% 1000 ml, addizionata di 60-80 mmol di NaCl (per evitare l'induzione di iponatremia che aggrava l'HE) e di 500 ml di una soluzione di BCCA all'8% (40 g di aminoacidi);
- Una protratta restrizione proteica può portare a malnutrizione e peggiorare la prognosi; viceversa un bilancio azotato positivo avrà effetti positivi sulla encefalopatia promuovendo la rigenerazione epatica e aumentando la capacità dei muscoli di rimuovere l'ammonio.

Obiettivo: 1.5 g di proteine/Kg/die; Cal 30-35/Kg/die (8,13).

Lattulosio:

- Lattulosio in clistere: 300 ml in 1 l di acqua, a paziente in Trendelenburg per permettere l'accesso al colon dx, è la prima terapia per la cura della HE. Clisteri con acqua non sono efficaci, il che fa supporre che l'acidificazione del colon e non la sua pulizia determini il beneficio (14).
- Lattulosio per os o per SNG: 45 ml, seguito da una dose ogni ora sino ad evacuazione. In seguito si aggiusta il dosaggio in modo tale da avere 2 o 3 evacuazioni/die (generalmente 15-45 ml ogni 8-12 ore) (2).

Flumazenil: è indicato per i pazienti con sospetta assunzione di benzodiazepine (15).

TERAPIA DELLA HE CRONICA IN CIRROSI

Nutrizione: è consigliato un incremento progressivo della quota proteica per stimare la tolleranza clinica. L'obiettivo è un apporto proteico contenuto tra 0.5-1.2 g/Kg die mantenendo un apporto calorico di 25-35 Kcal/Kg/die

- Un aumento della tolleranza alle proteine può essere ottenuto associando altri provvedimenti terapeutici, quali disaccaridi non assorbibili.
- Proteine di origine animale dovrebbero essere sostituite da proteine vegetali o latte che hanno un miglior rapporto Kcal/N ed inducono un calo del pH intestinale ad opera della fibra.
- Supplementazioni con BCAA orali possono essere una fonte di proteine meglio tollerate nei soggetti con HE cronica intolleranti alle proteine della dieta (2,5,13).
- Lo Zinco, un cofattore degli enzimi del ciclo dell'urea, può mancare nei cirrotici, specie se malnutriti. L'aggiunta di zinco migliora l'attività del ciclo dell'urea in modelli sperimentali di cirrosi. Può essere somministrato zinco acetato. (220 mg b.i.d) (2,5).
- La Levocarnitina, proteina che trasporta gli ac. grassi nei mitocondri, può migliorare il quadro nutrizionale in soggetti malnutriti con HE. Vi è una sindrome in cui il deficit genetico di carnitina determina encefalopatia epatica (16).

Lattulosio: Il dosaggio quotidiano di lattulosio o di lattitolo (equivalente per effetto terapeutico, meglio tollerato a livello digestivo) deve essere tale da indurre 2 o 3 evacuazioni al di.

Antibiotici:

- neomicina, metronidazolo sono una alternativa terapeutica ai disaccaridi non assorbibili per il trattamento

della HE acuta e cronica. Il loro uso, specie se protratto, richiede il monitoraggio della funzionalità renale, neurologica ed otoiatica (2).

- La rifaximina, derivato della rifamicina, è meno assorbita della neomicina ed ha probabilmente minori effetti collaterali di quelli segnalati con gli aminoglicosidi. Al confronto con il lattulosio, la rifaximina mostra pari efficacia nel ridurre l'ammoniemia e nel migliorare le prestazioni psicometriche (17).

Ornitina-Aspartato: sono substrati per la conversione dell'ammoniaca rispettivamente in urea e glutammina. Ornitina-aspartato è disponibile in forma orale ed in vena (2,18).

Il trapianto di fegato è l'opzione ultima, indicato in soggetti idonei.

Terapie combinate lattulosio-antibiotici-supplementazioni orali di zinco, oppure terapie invasive (occlusione radiologica di anastomosi porto sistemiche spontanee o procurate quali TIPS) sono indicate per encefalopatie non responsive alla terapia.

TERAPIA DELLA HE MINIMA

Il trattamento può essere instaurato in casi selezionati. In pazienti con significativi deficit motori o attentivi, può essere tentato un programma terapeutico basato sulla manipolazione della **dieta e disaccaridi non assorbibili**.

Le benzodiazepine non dovrebbero essere usate in pazienti con difficoltà del sonno.

CONCLUSIONI

La HE è una sindrome neuropsichiatrica le cui manifestazioni cliniche sono potenzialmente reversibili.

Il lavoro di Ferenci et al. (1) ha permesso di definire le linee guida per la classificazione della HE e per futuri trials clinici in pazienti con tale patologia.

Le forme minime di HE necessitano, in special modo, di una migliore definizione diagnostica ed approfonditi studi sulla risposta al trattamento. L'interesse è giustificato dal crescente numero di pazienti affetti da cirrosi post epatite C, che presentano alterazioni di funzioni biologiche (quali il sonno e l'appetito) possibili sintomi di una forma minima di HE, diagnosticabile con accurati test psicometrici.

Dosaggi ripetuti di ammoniemia non sono utili ai fini diagnostici e di stadiazione della HE.

Tra i presidi terapeutici in uso, alcuni non sono stati testati formalmente ed il loro impiego si basa sull'esperienza clinica comune, per altri sono necessari ulteriori studi clinici randomizzati di conferma dell'efficacia.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. *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.
2. Blei AT, Cordoba J; *Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology*. *Hepatic encephalopathy*. Am J Gastroenterol. 2001; 96:1968-76.
3. Krige JE, Beckingham IJ. *ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: portal hypertension-2. Ascites, encephalopathy, and other conditions*. BMJ 2001; 322:416-8.
4. Ong JP, Mullen KD. *Hepatic encephalopathy*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001; 13:325-34.
5. Riordan SM, Williams R. *Treatment of Hepatic Encephalopathy*. N Engl J Med. 1997;337:473-9.
6. Dasani BM, Sigal SH, Lieber CS. *Analysis of risk factors for chronic hepatic encephalopathy: the role of Helicobacter pylori infection*. Am J Gastroenterol. 1998; 93: 726-31.
7. Fischer JE, Baldessarini RJ. *False neurotransmitters and hepatic failure*. Lancet 1971; 2:75-80.
8. Btaiche IF. *Branched-Chain amino acid in patients with hepatic encephalopathy*. Nutrition in Clinical Practice 2003;18:97-100.
9. Morgan MY. *Branched chain amino acids in the management of chronic liver disease. Facts and fantasies*. J Hepatol. 1990; 11:133-41.
10. Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemmolo R, Caregaro L et al. *Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests*. Hepatology 1999; 29: 1662-7.
11. Kramer L, Tribl B, Gendo A, Zauner C, Schneider B, Ferenci P, Madl C. *Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy*. Hepatology 2000; 31:30-4.
12. McDonald JWD, Burroughs AK, Feagan BG. *Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology. L'encefalopatia epatica: terapia*. BMJ Publishing Group 1999. Ed. Italiana Infomedica 2000; 3:163-76.
13. *Linee Guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002. Nutrizione artificiale nella insufficienza epatica*. RINPE 2002;4 (Suppl.) S72-S76.
14. Uribe M, Campollo O, Vargas F, Ravelli GP, Mundo F, Zapata L et al. *Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs. non nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: a double-blind, randomized clinical trial*. Hepatology 1987; 7:639-43.
15. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, Giancaspro G, Bellomo G, Belloni G et al. *Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IV in patients with cirrhosis: an italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study*. Hepatology 1998; 28:374-8.
16. Kolker S, Ramaekers VT, Zschocke J, Hoffmann GF. *Acute encephalopathy despite early therapy in a patient with homozygosity for E365K in the Glutaryl-Coenzyme A Dehydrogenase Gene*. J Pediatr. 2001;138:277-9.
17. Williams R, James OF, Warnes TW, Morgan MY. *Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000; 12:203-8.
18. Stauch S, Kircheis G, Adler G, Beckh K, Ditschuneit H, Gortelmeyer R et al. *Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy. Results of a placebo-controlled double-blind study*. J Hepatol. 1998; 28:856-64.

Corrispondenza:

Dott.ssa A. Mazzocchi
 Ospedale di Guastalla
 Via Donatori di Sangue, 1
 42016 Guastalla (RE)
 e-mail: mazzocchia@ausl.re.it

B