

# Encefalopatia epatica

Sara Montagnese, Chiara Formentin

Dipartimento di Medicina (DIMED), Università di Padova

## Introduzione

L'encefalopatia epatica è una manifestazione frequente della cirrosi epatica e rappresenta una delle complicanze più debilitanti e gravose per i pazienti e i loro caregivers. Inoltre, l'alterazione del quadro cognitivo determinato dall'encefalopatia epatica comporta un impiego di risorse sanitarie maggiore rispetto ad altre complicanze della cirrosi.

La complessa patogenesi di questa malattia, non ancora completamente delucidata, e l'assenza di criteri riconosciuti a livello internazionale per la diagnosi, la classificazione e il trattamento dell'encefalopatia epatica, hanno ostacolato per molto tempo il progresso della ricerca scientifica in questo campo. Le associazioni internazionali per lo studio delle malattie epatiche, EASL (*European Association for the Study of the Liver*) e AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*), hanno quindi cercato di soddisfare la necessità di criteri universalmente riconosciuti mediante la stesura di linee guida congiunte per il management clinico dell'encefalopatia epatica, con lo scopo di fornire una terminologia e delle raccomandazioni standardizzate per tutti gli operatori sanitari che si occupino di encefalopatia epatica.

## Definizioni

Il termine "encefalopatia" indica un'alterazione diffusa della funzione cerebrale; l'aggettivo "epatica" implica una connessione causale con l'insufficienza epatica e/o uno shunt porto-sistemico.

L'encefalopatia epatica è, dunque, per definizione, una disfunzione cerebrale causata dall'insufficienza epatica e/o da uno shunt porto-sistemico che si manifesta con un

ampio spettro di alterazioni neurologiche e psichiatriche, la cui entità può variare da anomalie subcliniche fino al coma.

Un'epatopatia avanzata e/o uno shunt porto-sistemico non rappresentano affatto un disordine isolato del fegato, bensì determinano delle alterazioni a livello sistemico e, in particolare, delle funzioni cerebrali, che si possono manifestare con effetti di tipo comportamentale, cognitivo e motorio, configurando quella che un tempo era definita encefalopatia porto-sistemica e che è stata successivamente rinominata encefalopatia epatica.

Dal punto di vista prognostico, se la malattia epatica sottostante non viene correttamente trattata, l'encefalopatia epatica si associa a una riduzione della sopravvivenza e a un alto rischio di ricorrenza. Anche nella sua forma più lieve, l'encefalopatia epatica riduce in maniera significativa la qualità di vita dei pazienti e rappresenta un fattore di rischio per episodi di encefalopatia epatica severa.

## Presentazione clinica

L'encefalopatia epatica determina un ampio spettro di manifestazioni neurologiche e psichiatriche.

Nella sua forma più lieve, l'encefalopatia epatica determina esclusivamente un'alterazione di test psicometrici che misurano l'attenzione, la memoria di lavoro, la velocità psicomotoria e le abilità visuo-spaziali. Con il progredire dell'encefalopatia epatica, i familiari del paziente possono riferire dei cambiamenti di personalità, come ad esempio apatia, euforia, irritabilità e disinibizione. Possono inoltre associarsi alterazioni dello stato cognitivo e delle funzioni motorie.

Disturbi frequenti riguardano anche il ritmo sonno-veglia: una eccessiva sonnolenza diurna è una manifestazione comune, men-

tre un'inversione completa del ciclo sonno-veglia è meno frequente.

I pazienti possono inoltre manifestare un progressivo disorientamento spazio-temporale e uno stato confusionale acuto caratterizzato da agitazione e comportamenti inadeguati, a cui fanno seguito sonnolenza, stupore e infine coma.

Segni neurologici focali, come anche disturbi extra-piramidali e mielopatia epatica, sono rari (può essere osservato il segno di Babinski).

È ampiamente accettato nella pratica clinica che tutte le forme di encefalopatia epatica e le loro manifestazioni siano completamente reversibili sebbene studi su pazienti encefalopatici epatotrapiantati e su pazienti con storia di ripetuti episodi di encefalopatia epatica conclamata mettano in dubbio la completa reversibilità di questa condizione.

## Classificazione

Secondo le linee guida congiunte AASLD ed EASL del 2014, l'encefalopatia epatica viene classificata in base a quattro fattori:

- secondo la *causa* sottostante:
  - tipo A: causata da insufficienza epatica acuta;
  - tipo B: causata da un bypass/shunt porto-sistemico;
  - tipo C: causata da cirrosi;
- secondo la *gravità* delle manifestazioni (criteri di West-Haven, Tab. I):
  - grado I: minima perdita della consapevolezza, euforia o ansia, diminuzione della capacità attentiva e della capacità di fare semplici addizioni e sottrazioni, alterato ritmo sonno-veglia;
  - grado II: letargia o apatia, disorientamento temporale, alterazione della personalità, comportamenti

- inappropriati, disprassia, asterissi;
- grado III: dalla sonnolenza al semistupor, risposta agli stimoli, confusione, disorientamento temporale e spaziale, comportamenti bizzarri;
- grado IV: coma.

L'encefalopatia epatica deve tuttavia essere intesa come un continuum che varia da una funzione cognitiva normale al coma e che viene arbitrariamente suddiviso in diversi gradi di severità a scopi clinici e di ricerca, al fine di aumentare la riproducibilità e l'affidabilità di test clinici. Tali gradi di severità inoltre riflettono il grado di autonomia e la necessità di assistenza del paziente.

- Secondo il *decorso temporale*:
  - episodica;
  - ricorrente: presenta episodi di encefalopatia epatica che si ripetono con un intervallo di tempo < 6 mesi;
  - persistente: presenta un pattern di alterazioni comportamentali che sono costantemente presenti inframmezzate a recidive di encefalopatia conclamata;

- in base all'esistenza di un *fattore precipitante*:
  - senza fattore precipitante;
  - con fattore precipitante: il fattore precipitante dovrebbe essere sempre ricercato e specificato, ad esempio infezioni, disturbi elettrolitici, sanguinamento gastrointestinale, sovradosaggio di diuretici, stipsi. Fattori precipitanti possono essere identificati in quasi tutti gli episodi di encefalopatia epatica di tipo C e dovrebbero essere attivamente ricercati e trattati quando individuati, anche per ridurre il rischio di recidive. Una storia di plurimi episodi di encefalopatia epatica, infatti, aumenta il rischio di ricorrenza, specialmente se in precedenza si è resa necessaria l'ospedalizzazione del paziente.

Dal punto di vista operativo, l'encefalopatia epatica si può suddividere in:

- *covert*: le alterazioni secondarie all'encefalopatia epatica non sono clinica-

mente evidenti ma sono dimostrabili con test psicometrici e/o elettrofisiologici eseguiti da personale esperto;

- *overt*: il paziente presenta delle alterazioni clinicamente evidenti; fra queste, il disorientamento e l'asterissi sono considerate le più specifiche per l'encefalopatia epatica, la cui gravità può essere classificata in base ai criteri di West-Haven o alla scala di Glasgow.

## Diagnosi

Per giungere alla diagnosi di encefalopatia epatica, visto l'ampio spettro di alterazioni neurologiche e psichiatriche non specifiche con cui questa condizione si manifesta, è necessario:

- verificare che il grado di insufficienza epatica e/o di shunt porto-sistemico sia abbastanza severo da causare l'encefalopatia;
- escludere altre cause di disfunzione neurologica e psichiatrica.

La diagnosi di encefalopatia epatica con-

## TABELLA I.

Criteri di West-Haven e descrizione clinica (da Vilstrup et al., 2014, mod.).

Criteri di West-Haven (inclusa encefalopatia epatica minima)	ISHEN	Descrizione	Criteri operativi	Commento
Minima	Covert	Alterazioni di test psicometrici o neuropsicologici che esplorano velocità psicomotoria/ funzioni esecutive o alterazioni neurofisiologiche senza evidenza clinica di alterazioni cognitive	Risultati alterati di test psicometrici o neuropsicologici senza manifestazioni cliniche	Assenza di criteri diagnostici universali. Necessità di standard locali e personale esperto per la diagnosi.
Grado I		Disinibizione e perdita di consapevolezza, euforia o ansia, diminuzione della capacità attentiva e della capacità di fare semplici addizioni e sottrazioni, alterato ritmo sonno-veglia	Sebbene orientato nel tempo e nello spazio, il paziente presenta un decadimento cognitivo/comportamentale riferito dal caregiver o clinicamente evidente	Reperti clinici usualmente non riproducibili
Grado II	Overt	Letargia o apatia, disorientamento temporale, alterazione della personalità, comportamenti inappropriati, disprassia, asterissi	Disorientato nel tempo (almeno 3 dei seguenti sono errati: giorno del mese, giorno della settimana, mese, stagione, anno) ± gli altri sintomi menzionati	Reperti clinici variabili ma in una certa misura riproducibili
Grado III		Dalla sonnolenza al semistupor, risposta agli stimoli, confusione, disorientamento temporale e spaziale, comportamenti bizzarri	Disorientato anche nello spazio (almeno 3 dei seguenti sono errati: paese, stato (o regione), città, luogo) ± gli altri sintomi menzionati	Reperti clinici riproducibili in una certa misura
Grado IV		Coma	Non responsivo allo stimolo doloroso	Stato comatoso usualmente riproducibile

clamata, infatti, rappresenta una diagnosi di esclusione in quanto i pazienti cirrotici vanno spesso incontro ad alterazioni dello stato mentale secondarie a farmaci, abuso di alcol, droghe, iponatriemia e malattie psichiatriche. Di conseguenza, approfondimenti di tipo laboratoristico e radiologico sono necessari per escludere altre eziologie in un paziente cirrotico con alterazione dello stato mentale.

### Test di laboratorio

Un pannello completo di test di laboratorio dovrebbe includere: emocromo, funzionalità renale ed epatica, elettroliti, ammonio, glicemia, TSH, PCR, vitamina B12 ed esame urine.

L'assenza di iperammoniemia rende la diagnosi di encefalopatia epatica estremamente improbabile ed è poco verosimile che le alterazioni neuropsichiatriche osservate nel paziente siano secondarie all'encefalopatia epatica. Di conseguenza, il riscontro di normali livelli di ammonio in un paziente cirrotico confuso, disorientato o comatoso dovrebbe prontamente indirizzare verso la ricerca di una diagnosi alternativa, visto l'elevato valore predittivo negativo di questo esame.

Nel caso di farmaci che riducono i livelli di ammonio, ripetute misurazioni di ammonio possono essere utili per testare la loro efficacia.

### Esami radiologici

L'imaging cerebrale (tomografia computerizzata o risonanza magnetica) non fornisce informazioni utili ai fini della diagnosi o della stadiazione ma è mandatorio se il profilo clinico è inusuale, se la comparsa dei sintomi è improvvisa, se sono presenti segni neurologici focali e se non vi è una risposta al trattamento del fattore precipitante o alla terapia volta a ridurre i livelli di ammonio. Nella maggior parte dei casi è sufficiente una TC cerebrale diretta, in modo tale da poter diagnosticare/escludere un'emorragia cerebrale o subdurale, evenienza che nei paziente cirrotici presenta un rischio aumentato di almeno 5 volte rispetto alla popolazione generale. Uno studio RMN è probabilmente più appropriato per approfondire una quadro di demenza, uno stato confusionale prolungato e per diagnosticare/escludere un'encefalite o una sindrome di Wernicke.

### Test neurofisiologici

L'EEG, sebbene non sia un esame specifico per l'encefalopatia epatica, può essere registrato a ogni stadio dell'evoluzione dell'epatopatia, fornisce informazioni relative alla severità dell'encefalopatia e rappresenta uno strumento utile per il monitoraggio oggettivo della severità di tale patologia nel corso del tempo e della risposta al trattamento, indipendentemente dalla compliance del paziente.

Bisogna tuttavia tenere presente che farmaci psicoattivi possono produrre delle alterazioni all'EEG non dissimili da quelle secondarie all'encefalopatia epatica.

### Risposta al trattamento

Se non controindicato, l'utilizzo di farmaci che riducono i livelli ematici di ammonio e la terapia catartica possono essere considerati parte dell'inquadramento diagnostico. Una sindrome neuropsichiatrica che risponde a un trattamento volto a ridurre l'ammoniemia è infatti inquadrabile come encefalopatia epatica.

### Diagnosi differenziale

Pazienti con cirrosi avanzata presentano un rischio elevato di sviluppare diversi tipi di encefalopatia metabolica (ad es. encefalopatia uremica), oltre che una disfunzione neuropsichiatrica di origine non metabolica (ad es. demenza alcol-correlata e malattia cerebrovascolare). Questo deve essere tenuto in considerazione nell'iter diagnostico dell'encefalopatia epatica, sebbene alcune condizioni patologiche possano coesistere.

È stato inoltre dimostrato che due comuni complicanze della malattia epatica avanzata, l'iponatriemia e l'infiammazione/infezione, agiscono in maniera sinergica con le neurotossine di origine intestinale nel determinare una disfunzione neuropsichiatrica.

Di conseguenza, il distinguo fra encefalopatia epatica e un'alterazione dello stato cognitivo secondaria alla sepsi o all'iponatriemia risulta talvolta difficile nei pazienti cirrotici.

D'altro canto, alterazioni neuropsichiatriche dovute a ipoglicemia, ipotiroidismo, ipossia, farmaci oppioidi o benzodiazepine dovrebbero essere chiaramente riconosciute come tali e non correlate all'encefalopatia epatica, anche nei paziente cirrotici.

I multipli meccanismi che possono concorrere nel determinare un'alterazione dello stato mentale nei pazienti cirrotici dovrebbero quindi essere ricercati, identificati e trattati individualmente.

## Trattamento

### Trattamento dell'encefalopatia epatica overt

Un episodio di encefalopatia epatica conclamata (spontaneo o secondario a un fattore precipitante) dovrebbe essere attivamente trattato.

Mentre le linee guida raccomandano la profilassi secondaria dopo un episodio di encefalopatia epatica conclamata, la profilassi primaria è consigliata soltanto nei pazienti cirrotici con un elevato rischio di sviluppare encefalopatia epatica.

Ricorrenti episodi di encefalopatia epatica, scarsamente responsivi al trattamento, in presenza di insufficienza epatica, rappresentano un'indicazione per il trapianto di fegato.

Il management dell'encefalopatia epatica prevede quattro fronti di intervento:

- assistenza ai pazienti con alterato stato mentale (in particolare pazienti con encefalopatia severa, che presentano un elevato rischio di inalazione in relazione allo stato comatoso, necessitano di uno stretto monitoraggio in terapia intensiva);
- ricerca e trattamento di possibili cause alternative di alterazione dello stato mentale;
- identificazione dei fattori precipitanti e loro trattamento (circa il 90% dei pazienti possono presentare una risoluzione dei sintomi soltanto con la correzione del fattore precipitante);
- inizio di una terapia empirica per l'encefalopatia epatica.

La terapia farmacologica specifica per l'encefalopatia epatica include disaccaridi non assorbibili, come il lattulosio, e antibiotici, come la rifaximina.

Sono in fase di studio anche altre terapie, come aminoacidi a catena ramificata (BCAAs), L-ornitina L-aspartato (LOLA), probiotici e altri antibiotici.

### Disaccaridi non riassorbibili

Il lattulosio rappresenta il trattamento iniziale per l'encefalopatia epatica. L'assenza di risposta al lattulosio dovrebbe orientare verso la ricerca di fattori precipitanti misconosciuti e cause concomitanti di alterazione dello stato mentale. Il lattulosio ha un effetto probiotico (essendo una sostanza non digeribile che promuove la crescita di microrganismi benefici nell'intestino) e acidificante, oltre che lassativo. La dose iniziale di lattulosio dovrebbe essere di 25 ml ogni 1-2 ore, finché non si ottengono almeno due scariche alvine di feci poco formate al giorno. In seguito, la dose viene titolata in modo da mantenere 2-3 evacuazioni al giorno. È importante non assumere dosi eccessive di lattulosio in quanto vi è il rischio di complicanze quali l'aspirazione, la disidratazione, l'ipernatriemia e un'irritazione della cute perianale. L'abuso di lattulosio può inoltre precipitare l'encefalopatia epatica.

### Rifaximina

La rifaximina è un antibiotico non assorbibile ad ampio spettro, attivo verso batteri intestinali gram-positivi e gram-negativi aerobi e anaerobi, con un basso rischio di indurre resistenze. Questo farmaco svolge un ruolo importante nel trattamento dell'encefalopatia epatica, in associazione con il lattulosio. L'associazione di lattulosio e rifaximina rappresenta la terapia di prima linea per la prevenzione di recidive nei pazienti che hanno già presentato uno o più episodi di encefalopatia epatica conclamata in corso di monoterapia con lattulosio. Diversi trial hanno infatti validato l'utilizzo di tale farmaco nella profilassi secondaria, in particolare nel mantenimento della remissione dopo uno o più episodi di encefalopatia epatica. Grazie alla sua limitata biodisponibilità sistemica, infatti, la rifaximina risulta più indicata per il trattamento a lungo termine rispetto ad altri antibiotici con una maggiore biodisponibilità e quindi con effetti avversi più rilevanti. È stato dimostrato che pazienti con cirrosi ed episodi ricorrenti di encefalopatia epatica trattati con rifaximina ottengono una performance migliore ai test psicometrici e presentano una qualità di vita significativamente migliore.

### Altre terapie

Molti farmaci sono stati impiegati nel trattamento dell'encefalopatia epatica, sebbene

i dati che supportano il loro utilizzo siano limitati, preliminari o incompleti. Tuttavia, molti di questi farmaci possono essere utilizzati con sicurezza, nonostante la loro efficacia non sia pienamente verificata.

- Aminoacidi a catena ramificata (*branched-chain aminoacids*, BCAAs): l'utilizzo di formulazioni orali arricchite con aminoacidi a catena ramificata può essere utile nel trattamento di episodi di encefalopatia epatica minima e conclamata. Non vi sono invece evidenze dell'efficacia delle formulazioni di BCAAs per via endovenosa.
- Sostanze neutralizzanti l'ammonio: questi agenti (ornitina fenilacetato, gliceril-fenilbutirrato, ecc.), tramite il loro metabolismo, agiscono come surrogati dell'urea e vengono escreti nelle urine. Diverse formulazioni sono disponibili e rappresentano l'oggetto di promettenti studi.
- L-ornitina L-aspartato (LOLA): è stato dimostrato che la somministrazione di LOLA per via endovenosa determina un miglioramento dei risultati dei test psicometrici e una riduzione dei livelli post-prandiali di ammonio.
- Altri farmaci in fase di studio: probiotici, inibitori di glutaminasi, neomicina, metronidazolo, flumazenil, lassativi, albumina.

*Riassumendo*, le linee guida suggeriscono le seguenti raccomandazioni in merito alla diagnosi e al trattamento dell'encefalopatia epatica:

- i fattori precipitanti devono essere prontamente identificati e trattati;
- il lattulosio rappresenta la prima linea di trattamento per l'encefalopatia epatica conclamata episodica;
- la rifaximina è un farmaco efficace nella prevenzione delle recidive di encefalopatia epatica conclamata, in aggiunta al lattulosio (add-on therapy);
- aminoacidi a catena ramificata (BCAAs) e altri farmaci in fase di studio possono essere utilizzati come terapia alternativa o addizionale per trattare i pazienti non responsivi alle terapie convenzionali.

### Durata del trattamento

Generalmente, dopo un primo episodio di encefalopatia epatica, la terapia di profilassi

viene mantenuta in maniera continuativa, dal momento che i pazienti che hanno già presentato un episodio di encefalopatia epatica sono ad alto rischio di ricorrenza. Il rischio, inoltre, sembra aumentare con il deteriorarsi della funzionalità epatica.

Tuttavia, gli episodi ricorrenti di encefalopatia epatica sono spesso secondari a fattori precipitanti ben definiti. Se un determinato fattore precipitante può essere corretto o controllato, come ad esempio le emorragie da varici o le infezioni ricorrenti, allora potrebbe non sussistere il rischio di encefalopatia epatica e la terapia di profilassi potrebbe essere sospesa.

Ancora più determinanti a tale proposito risultano essere la funzionalità epatica e lo stato nutrizionale del paziente. Se infatti i pazienti andassero incontro a un significativo miglioramento della funzionalità epatica e a un incremento cospicuo della massa muscolare, si potrebbe considerare di sospendere la terapia profilattica per l'encefalopatia epatica, sebbene siano disponibili pochi dati in merito.

### Encefalopatia epatica dopo TIPS

Gli episodi di encefalopatia epatica nei pazienti che sono stati sottoposti al posizionamento di TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) per il trattamento dell'ipertensione portale, sono stati inizialmente trattati con la terapia standard per l'encefalopatia epatica.

Tuttavia, è stato dimostrato che né la rifaximina né il lattulosio sono efficaci nella prevenzione dell'encefalopatia epatica post-TIPS e il loro impiego non è quindi raccomandato dalle linee guida.

Un'attenta selezione dei pazienti candidati al posizionamento della TIPS ha permesso di ridurre l'incidenza di encefalopatia epatica severa post-TIPS.

Inoltre, bisogna considerare che, in caso di encefalopatia epatica, una riduzione del diametro dello shunt può risolvere l'encefalopatia, sebbene ciò comporti un aumento della pressione portale, interferendo quindi con l'effetto terapeutico della TIPS stessa.

### Trattamento dell'encefalopatia epatica covert

Sebbene non ci sia indicazione a un trattamento specifico per l'encefalopatia epatica covert, alcuni studi hanno evidenziato un

miglioramento dello stato cognitivo, della qualità di vita e della capacità di guidare veicoli in pazienti trattati con lattulosio, rifaximina e probiotici.

Si tratta tuttavia di studi preliminari, condotti su piccoli gruppi di pazienti e con criteri e metodi differenti, per cui al momento non è raccomandato un trattamento di routine per l'encefalopatia epatica minima.

## Nutrizione

La modulazione del metabolismo azotato è di fondamentale importanza nel trattamento dell'encefalopatia epatica. La malnutrizione, infatti, viene spesso sottodiagnosticata e approssimativamente il 75% dei pazienti encefalopatici presentano una malnutrizione calorico-proteica di grado da moderato a severo, con perdita di massa muscolare e di riserve energetiche.

La restrizione cronica di proteine è dannosa perché il fabbisogno proteico dei pazienti encefalopatici è relativamente maggiore rispetto ai soggetti sani. Inoltre la malnutrizione e la perdita di massa muscolare è un fattore di rischio per lo sviluppo di encefalopatia epatica e altre complicanze della cirrosi. La sarcopenia è infatti un indicatore prognostico negativo molto rilevante nei pazienti cirrotici.

Lo stato nutrizionale di tutti i pazienti con encefalopatia epatica dovrebbe essere accuratamente definito mediante:

1. un'adeguata anamnesi relativa alle abitudini alimentari del paziente;
2. dati antropometrici e misurazioni della forza muscolare (la ritenzione idrica e l'obesità devono essere adeguatamente riconosciute e differenziate).

Il paziente dovrebbe intraprendere un regime dietetico ben definito, preferibilmente strutturato da un dietista o comunque da personale esperto. Il principio su cui si basa la terapia dietetica per i pazienti encefalopatici è una moderata iperalimentazione: sono consigliati piccoli pasti equamente distribuiti durante la giornata e uno snack in tarda serata, evitando il digiuno. L'apporto

energetico giornaliero dovrebbe essere di 35-40 kcal/kg, l'apporto proteico giornaliero dovrebbe essere di 1,2-1,5 g/kg.

Gli aminoacidi a catena ramificata, il cui effetto benefico è da ricondurre al mantenimento della massa muscolare piuttosto che a un effetto diretto sull'encefalopatia, potrebbero soddisfare il fabbisogno azotato nei pazienti che mal tollerano la dieta ricca di proteine.

Il glucosio può essere impiegato come una riserva di calorie a disponibilità immediata, ma non dovrebbe essere considerato come unica fonte energetica.

Nei pazienti che non possono assumere cibo per bocca, è necessario considerare il posizionamento di un sondino naso-gastrico o la nutrizione parenterale.

La terapia nutrizionale dovrebbe essere iniziata il prima possibile e monitorata tramite visite periodiche.

L'utilizzo di un prodotto multivitaminico è generalmente raccomandato, sebbene non vi siano dati certi in merito ai benefici di un'integrazione di vitamine e minerali. La supplementazione di specifici elementi deve infatti essere considerata nel caso di carenze specifiche. Ad esempio, se si sospetta una sindrome di Wernicke in pazienti con potus attivo, questi devono essere considerati carenti di tiamina/vitamina B12 e alte dosi di tiamina devono essere fornite per via parenterale e prima di ogni supplementazione di glucosio.

## Trapianto di fegato

Il trapianto di fegato rimane l'unica opzione terapeutica per i pazienti con encefalopatia epatica che non migliora con nessun'altra terapia.

L'encefalopatia epatica di per sé non è considerata un'indicazione al trapianto, a meno che non si associ a una ridotta funzionalità epatica.

Tuttavia, nei casi in cui l'encefalopatia epatica compromette severamente la qualità di vita del paziente e non può essere controllata nonostante la terapia medica massimale,

può essere preso in considerazione il trapianto epatico. Ampii shunt posto-sistemici possono causare delle alterazioni neurologiche e un quadro di encefalopatia epatica persistente, anche dopo il trapianto. Di conseguenza, gli shunt dovrebbero essere identificati ed embolizzati prima o durante il trapianto.

È inoltre importante distinguere fra encefalopatia epatica e altre cause di deficit cognitivo, come ad esempio la malattia di Alzheimer e una vasculopatia cerebrale, dal momento che l'encefalopatia epatica va incontro a un miglioramento, mentre una malattia neurodegenerativa peggiora dopo il trapianto. Dovrebbe quindi essere eseguito un imaging cerebrale con risonanza magnetica o spettroscopia e una valutazione da parte di un esperto in neuropsicologia e malattie neurodegenerative. Il paziente e il caregiver devono essere consapevoli che il trapianto può provocare un peggioramento del deficit cognitivo e che non tutte le manifestazioni dell'encefalopatia epatica sono completamente reversibili con il trapianto.

## Bibliografia di riferimento

- Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. *Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy*. N Eng J Med 2010;362:1071-81.
- Romero-Gomez 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.
- Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, et al. *Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy – a double-blind placebo-controlled study*. Aliment Pharmacol Ther 2011;34: 853-61.
- Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, et al. *Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (The RIME Trial)*. Am J Gastroenterol 2011;106:307-16.
- 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.