

1 – Cos'è l'Encefalopatia Epatica

L'Encefalopatia Epatica (EE) è una delle complicanze della malattia epatica acuta o cronica. È una patologia neuropsichiatrica che incide pesantemente sulla qualità e aspettativa di vita del paziente. È determinata da edema e danni cerebrali che si verificano quando il fegato non è più in grado di ripulire dalle tossine il sangue trasportato dalla vena porta (cioè il sangue che affluisce dal tratto digerente, dal pancreas e dalla milza).

La classificazione

In base alla patologia cui è associata, la EE si distingue in quattro “tipi”.

Tipo A: associata all'insufficienza epatica fulminante;

Tipo B: associata a bypass porto-sistemici o comunque non direttamente a una malattia epatocellulare;

Tipo C: associata alla cirrosi;

Tipo D: associata a disfunzioni del ciclo dell'urea.

Il tipo di EE più diffusa è il tipo C. I pazienti con cirrosi possono soffrire di epatite virale (causata da virus HCV e HBV), di disfunzioni metaboliche (steatosi epatica), oppure avere una storia di alcolismo.

I sintomi

La EE presenta una grande varietà di sintomi neuropsichiatrici, a seconda dello stadio della malattia. Cali dell'attenzione, difficoltà di concentrazione e deficit delle abilità spaziali sono i primi segnali. I segni più eclatanti sono deficit cognitivi, confusione, difficoltà a svolgere lavori manuali di precisione, asterixis (movimento tipico di questa malattia, consiste in un'oscillazione involontaria e aritmica delle mani), e clonie (serie di contrazioni muscolari involontarie e ritmiche degli arti inferiori). Nei casi più gravi si hanno neuropatie periferiche, difficoltà a parlare e a comunicare, il segno di Babinski (un caratteristico movimento riflesso delle dita dei piedi, che indica lesioni del sistema cortico-spinale)), posture tipiche della decerebrazione o della decorticazione cerebrale, altri disturbi del movimento dovuti ad alterazioni del sistema extrapiramidale (per esempio della postura e dell'andatura), fino ad arrivare al coma.

L'Encefalopatia Epatica Minima

Quando la malattia non presenta ancora segni clinici, ma è in fase sub-clinica, viene definita EE minima. In questo stadio iniziale si possono verificare episodi di deficit di attenzione e di memoria, difficoltà nelle abilità spaziali e a eseguire movimenti di precisione, mentre non si hanno ancora disturbi del linguaggio. È molto importante riconoscere la patologia già in questa fase, sia perché può incidere sulla qualità di vita – compromettendo in molti casi il rendimento lavorativo e rappresentando un fattore di rischio per gli incidenti stradali – sia perché i sintomi potrebbero peggiorare rapidamente. I danni a livello cerebrale cominciano infatti in questo stadio e progrediscono fino al manifestarsi dei sintomi clinici.

Gli stadi di gravità della fase conclamata

Quando sono già presenti i sintomi clinici si è nella fase conclamata della malattia. Purtroppo, vista la tipologia e la varietà dei sintomi, per i medici non è sempre semplice stabilire in maniera oggettiva lo stadio di gravità. Esistono, a livello internazionale, alcune scale a cui si può fare

riferimento: le più utilizzate sono il West-Haven Grading System e la Glasgow Coma Scale, nel caso di pazienti in coma.

West-Haven Grading System

Stadio	Consapevolezza	Intelletto e Comportamento	Segni neurologici
0	Normale	Normale	Normale
1	Leggera mancanza di consapevolezza	Soglia di attenzione più bassa del normale; difficoltà a fare addizioni e sottrazioni	Lieve asterixi o tremore
2	Letargia	Lieve disorientamento Comportamento inappropriato	Forte asterixi, difficoltà a parlare
3	Stato di sonnolenza, stato confusionale di stupore	Forte disorientamento; comportamento bizzarro	Rigidità muscolare e clonie, iperreflessia
4	Coma	Coma	Postura tipica da decerebrazione

Glasgow Coma Scale

Stadio	Apertura degli occhi	Risposta motoria	Risposta verbale
6	--	Obbedisce ai comandi	--
5	--	Localizza lo stimolo doloroso	Conduce una conversazione sensata e appropriata
4	Spontanea	--	Parla con frasi sconnesse
3		Flessione allo stimolo doloroso	Pronuncia parole incoerenti
2	Allo stimolo doloroso	Estensione allo stimolo doloroso	Emette suoni indistinti
1	No	Nessuna	Nessuna

Perché si sviluppa

La patogenesi della EE non è stata ancora del tutto compresa. Vi sono però alcune tossine che giocano un ruolo chiave. In particolare l'ammoniaca, che quando non viene più metabolizzata in maniera sufficiente dal fegato raggiunge il cervello, dove provoca dei danni.

Normalmente, infatti, l'ammoniaca assorbita a livello dell'intestino viene trasportata tramite la

vena porta al fegato, dove è, per la maggior parte, trasformata in urea; solo una piccola parte viene metabolizzata nei muscoli, nel cuore, nei reni e nel cervello. Nei pazienti con cirrosi, però, questo meccanismo è meno efficiente e una quantità maggiore di ammoniaca riesce a raggiungere il cervello, dove si accumula all'interno di alcune cellule, chiamate astrociti. Qui viene trasformato in glutamina (un aminoacido) che comincia a richiamare acqua all'interno della cellula. È questo processo che causa un rigonfiamento degli astrociti e provoca l'edema (che nei pazienti con EE è tipicamente lieve). Ma non è la sola conseguenza: lo squilibrio innesca infatti una serie di altri processi che portano a un forte stress ossidativo e al rilascio di molecole mediatrici dell'infiammazione, come le interleuchine 1 e 6 e il fattore di necrosi tumorale. I cambiamenti nella permeabilità della barriera emato-encefalica causano anche un accumulo dello zinco – fondamentale per la corretta neurotrasmissione dei segnali – all'interno degli astrociti, rendendolo meno disponibile nell'ambiente extracellulare e compromettendo, di conseguenza, il corretto funzionamento delle sinapsi. In alcuni pazienti con EE sono stati anche osservati accumuli di manganese in alcune aree del cervello, e una concentrazione di sodio nel plasma più bassa della norma (<130 mmol/L).

Fattori che possono scatenare EE

Nei pazienti epatici cronici sono diversi gli eventi che possono scatenare la comparsa di uno o più sintomi della EE. I fattori scatenanti più comuni sono: stipsi, acidosi/alcalosi, uso di diuretici/disidratazione, carenza di sodio e di zinco, infezioni, eccesso di proteine (per esempio per un pasto iperproteico), emorragie da varici esofagee, reazione a farmaci, disfunzioni renali. Di solito, se si agisce sul fattore scatenante, i sintomi regrediscono.

Da evitare nei pazienti con EE l'uso di benzodiazepine, sedativi usati contro l'insonnia. Spesso, infatti, nei pazienti con cirrosi si ha l'alterazione del ritmo sonno-veglia, e questi farmaci possono essere prescritti per risolvere il problema. Non è ancora chiaro se questi disturbi possano essere un primo segnale della EE, è però noto che l'uso di questi farmaci può scatenare episodi della malattia.

Impatto sulla speranza di vita

Ogni paziente con cirrosi è a rischio di sviluppare EE, ed è stato osservato che dopo il primo episodio di EE conclamata la prognosi peggiora rapidamente: chi non viene trattato con un trapianto di fegato nel 56% dei casi non sopravvive oltre un anno dal primo evento, e ha un tasso di sopravvivenza a tre anni di appena il 23%. Per questo l'American Association for the Study of Liver Diseases raccomanda che i pazienti con cirrosi già alla prima manifestazione di EE debbano essere inseriti in lista di attesa per il trapianto di fegato.

Purtroppo l'EE è una condizione recidivante: una volta che si verifica il primo evento, è molto probabile che ne seguano altri, e che lo facciano a intervalli di tempo sempre minori. Per questo è importante prevenire la recidiva della malattia, impostando una terapia adeguata nei pazienti in remissione clinica.

2 - Come si diagnostica

La difficoltà di cogliere i primi segnali

Fatta eccezione per l'asterixis, i sintomi della EE non sono specifici, e quindi non è semplice ricondurli a questa sindrome. Nella forma minima, poi, i segnali sono ancora più difficili da cogliere: non emergono dai normali controlli, ma possono essere evidenziati solo da test neuropsichiatrici e neurofisiologici. Soltanto chi conosce il paziente, e lo segue da vicino per tempi prolungati, può ravvisare cambiamenti nella personalità, una maggiore facilità a distrarsi, e avere anche l'occasione di chiedere ai famigliari se hanno ravvisato eventuali difficoltà nella guida e sul lavoro, o su disturbi psicomotori. Non a caso, nella maggior parte dei casi è il medico di base ad accorgersi per primo dei segnali della EE e a suggerire al paziente di sottoporsi ai test appropriati.

Gli esami neuropsichiatrici: il PSE Syndrome Test

Il test neuropsichiatrico oggi più utilizzato in Europa per diagnosticare l'Encefalopatia epatica è il PSE Syndrome Test (Portosystemic Encephalopathy Syndrome Test), validato nel 1999 dal Working Group on Hepatic Encephalopathy, e attualmente utilizzato come standard in Italia, Germania, Spagna e Regno Unito¹. Consiste in cinque prove che ricordano alcuni giochi della Settimana Enigmistica o i test psicoattitudinali, in cui è richiesto di tracciare – con una matita su di un foglio – linee in tempi prestabiliti, unire in sequenza dei numeri e disegnare simboli e serie di punti. Un risultato considerato troppo basso in tre o quattro di queste prove indica la presenza dei sintomi della EE.

Altri test psicometrici usati in Italia sono TMT-A e il TMT-B (Trail Making Test, consistono nell'unire in sequenza numeri e lettere, tenendo conto anche del tempo di esecuzione) e il Test di associazione simboli-numeri. Questi esami sono considerati sufficienti per diagnosticare la EE minima.

Gli esami neurofisiologici

Per quanto riguarda gli esami neurofisiologici, che possono fornire una misura quantitativa e seguire l'evoluzione della EE minima nel tempo, i più utilizzati sono l'elettroencefalogramma e l'analisi dei potenziali sensitivi evocati, che misurano la risposta del sistema nervoso a uno stimolo uditivo e visivo.

I test di laboratorio e le tecniche di imaging

Le classiche analisi di laboratorio (emocromo, glicemia, azotemia, natremia, urine ecc.) possono aiutare a identificare disfunzioni del metabolismo e contribuire indirettamente alla diagnosi. Spesso, per esempio, viene misurato il livello di ammoniaca nel sangue, sebbene non sia un indicatore affidabile dal momento che sono diverse le condizioni che possono innalzare il livello di questa molecola.

Le tecniche di imaging, in particolare la RMN (risonanza magnetica nucleare) e la TAC (tomografia assiale computerizzata), possono essere utili per escludere la presenza di altre patologie come ictus, tumori cerebrali, ematomi. Possono inoltre identificare cambiamenti della sostanza bianca e i

¹Questo test è identico a un altro, il Psychometric Hepatic Encephalopathy Score test: quello che cambia è il metodo di valutazione, che viene testato e validato per ciascuna popolazione.

depositi di manganese nei gangli basali, una regione del cervello coinvolta nella coordinazione dei movimenti. Non sono però in grado di rivelare la presenza di edemi lievi, tipici della EE nelle persone con cirrosi.

Altre tecniche, come la spettroscopia di risonanza magnetica, stanno aiutando gli scienziati a comprendere meglio i meccanismi coinvolti nella patogenesi della EE, ma non sono usati in fase diagnostica.

3 - Epidemiologia dell'encefalopatia epatica

La malattia epatica cronica può essere conseguenza dell'infezione del virus dell'epatite C, dell'epatite B, dell'abuso di alcol e della steatosi epatica, cioè dell'accumulo di grassi nel tessuto epatico. In tutti questi casi il fegato perde progressivamente le sue funzionalità fino ad arrivare allo stadio cirrotico, quando la struttura dell'organo è compromessa. Ogni paziente con cirrosi epatica cronica è a rischio di sviluppare encefalopatia epatica: si stima che il 50% dei pazienti cirrotici sviluppi questa condizione, soprattutto persone anziane e affette anche da altre complicanze.

Si tratta però di una condizione poco riconosciuta poiché può non essere inquadrata bene dal punto di vista diagnostico. Un recente studio su un campione di quasi 3 milioni di abitanti ha permesso di stimare che in Italia circa 9.000 persone l'anno vengono ospedalizzate per un attacco di EE conclamata.

Si tratta tuttavia di dati sottostimati: l'encefalopatia epatica raramente viene riconosciuta e quindi riportata sulla cartella clinica come diagnosi primaria. Raccogliere i dati sulla sua prevalenza è quindi piuttosto difficile.

La sottostima è ancora più marcata se si considera l'encefalopatia epatica minima, la forma iniziale del disturbo caratterizzata da sintomi lievi che spesso passano inosservati.

Identikit del paziente

Il paziente con danno epatico cronico è più spesso maschio, ha in media più di 60 anni ed ha alle spalle una lunga storia di malattia. Con il progredire della patologia e delle condizioni di comorbidità aumenta anche il rischio di sviluppare EE.

Si tratta di pazienti spesso malnutriti, con carenze di vitamine, nel caso in cui la cirrosi sia dovuta ad abuso d'alcol. Oppure malati che si devono sottoporre a terapie che hanno diversi effetti collaterali - dalla perdita di libido al nervosismo alla depressione - quando la cirrosi è dovuta a un'epatite virale. In ogni caso si tratta di persone molto provate dal punto di vista psicologico e fisico.

In aggiunta, chi sviluppa EE può soffrire di stati confusionali, deficit cognitivi, parla lentamente, soffre di tremori più o meno gravi, fino ad arrivare a delle convulsioni. E anche se nella maggior parte dei casi si tratta di sintomi reversibili, è esperienza comune di questi pazienti andare incontro a molte ricadute, tipicamente scatenate da un'infezione. I pazienti con EE hanno difficoltà nella guida e subiscono più incidenti stradali della media. Anche la loro capacità lavorativa ne risente, in particolare per i lavori che richiedono vigilanza e coordinazione.

Il medico e il paziente

Il medico di riferimento per un malato epatico cronico è l'epatologo, ma la cronicità della malattia lo porta a riferirsi sovente anche al medico di famiglia. Il medico risulta essere una figura di riferimento per ogni malato cronico e ha a disposizione alcuni strumenti terapeutici per cercare di

evitare al paziente l'insorgenza di episodi di EE. La scarsa conoscenza da parte dei pazienti e dei medici dei sintomi della EE portano a una sottovalutazione della situazione. Tanto che si stima che il 64% dei pazienti non riceva terapie specifiche per il trattamento di questa sindrome.

In assenza di malattie neurologiche conclamate, come ictus o tumore cerebrale, non appena il paziente epatico cronico riporta sintomi neuropsicologici il medico dovrebbe subito sospettare di essere davanti a un caso di EE e inviarlo dallo specialista. L'epatologo, grazie ai test neuropsicologici specifici, può diagnosticare EE anche nelle sue prime manifestazioni e prescrivere la terapia, il cui mantenimento può essere tenuto sotto controllo anche dal medico di medicina generale.

4 - Terapie disponibili per il trattamento e la prevenzione dell'EE

Per evitare che l'HE si manifesti in un paziente con cirrosi epatica, si interviene prima di tutto sui fattori precipitanti, cioè le cause che possono portare alla comparsa della EE, quali la stipsi, l'uso di diuretici, uno stato di acidosi o di alcalosi, o la comparsa di emorragie gastro-intestinali. La maggior parte delle terapie farmacologiche per la prevenzione dell'EE ha l'obiettivo di ridurre la quantità di neurotossine presenti nell'organismo, in particolare di ammoniaca, facendo diminuire la sua produzione da parte dei batteri dell'intestino e facilitando la sua escrezione.

La terapia farmacologica

Il lattulosio

Attualmente il trattamento farmacologico di prima linea è rappresentato dal lattulosio, uno zucchero disaccaride che non viene assorbito dall'organismo e agisce sia sulla flora batterica intestinale sia sul metabolismo dell'ammoniaca. La sua fermentazione a livello del colon crea infatti un micro-ambiente acido che, a sua volta, ha tre effetti: aumenta la quantità di ammoniaca trasformata in ione ammonio nelle feci; ha un effetto lassativo (facilita quindi l'espulsione delle feci e fa diminuire il numero di batteri); riduce la trasformazione dei composti dell'azoto in ammoniaca. Questa terapia ha dimostrato di prevenire l'insorgenza di EE ma presenta degli effetti indesiderati quali la flatulenza, la distensione associata al dolore addominale, la nausea, il vomito e la diarrea, che possono portare ad uno stato di disidratazione del paziente con scompenso idro-elettrolitico. Un'alternativa al lattulosio è il lattitolo, che ha lo stesso meccanismo di azione e gli stessi effetti collaterali.

La rifaximina

Un trattamento più innovativo e che, insieme al lattulosio, rappresenta l'opzione terapeutica attualmente più utilizzata nel mondo, è la rifaximina, l'unico antibiotico registrato nel mondo che si è dimostrato efficace nella prevenzione delle recidive di episodi di EE.

La rifaximina è un antibiotico non assorbibile che inibisce la trascrizione dell'RNA batterico e quindi la crescita della flora intestinale produttrice di ammonio. È ben tollerata dai pazienti (proprio in virtù del fatto che viene assorbita estremamente poco dall'organismo) e ha un basso rischio di selezionare batteri resistenti. Gli effetti collaterali più comuni sono la nausea, le vertigini, il prurito.

Le altre terapie

Altri trattamenti che mirano a ridurre l'eccesso di ammoniaca sono quelli a base di L-ornitina L-aspartato (LOLA); quelle a base di benzoato di sodio e gli integratori di zinco, che aumenta l'eliminazione dell'ammoniaca per via urinaria; quelli a base di antibiotici sistemici come

metronidazolo, vancomicina, neomicina, usati a volte come alternative nei pazienti che non reagiscono al lattulosio. L'uso di queste terapie è però supportato da evidenze meno solide, oppure non è consigliato per periodi prolungati in pazienti con disfunzioni del fegato per via della loro tossicità.

Gli interventi chirurgici

In molti casi, la EE conclamata cronica è associata a uno shunt porto-sistemico e in alcuni pazienti si sviluppa proprio in seguito all'intervento di derivazione porto-sistemica intraepatica transgiugulare (TIPS), una tecnica di radiologia interventistica utilizzata nei casi gravi di ipertensione della vena porta (una conseguenza della cirrosi) ed episodi ricorrenti di sanguinamento da varici esofagee, e che consiste nella creazione di un canale di comunicazione tra la vena porta e la vena cava (tramite il posizionamento di uno stent). In questi casi, e quando la malattia non risponde alle terapie farmacologiche, può essere necessario intervenire chirurgicamente per richiudere il canale artificiale.

Il trapianto di fegato

Attualmente, la presenza di EE cronica non è ancora tra i criteri considerati per l'accesso alle liste per il trapianto di fegato, sebbene l'American Association for the Liver Diseases sostenga che un singolo episodio di EE conclamata debba conferire questa priorità al paziente con cirrosi. Infatti il trapianto, oltre ad aumentare la sopravvivenza delle persone con gravi disfunzioni epatiche e a migliorare la loro qualità di vita, può far regredire la EE.

5 – La rifaximina- α

La rifaximina è un antibiotico del gruppo delle rifamicine che viene somministrato per via orale e che ha un ampio spettro di azione: è attivo contro i batteri Gram-positivi e Gram-negativi, aerobi e anaerobi.

Il meccanismo di azione

Nei batteri, la rifaximina si lega in maniera irreversibile all'enzima RNA polimerasi DNA-dipendente (o semplicemente RNA polimerasi), bloccando la trascrizione dell'RNA messaggero, che trasporta l'informazione per sintetizzare le proteine batteriche, interrompendo quindi il processo che porta alla produzione di tali proteine. Come conseguenza, alcune popolazioni batteriche presenti nell'intestino diminuiscono drasticamente, in particolare quelle che producono ammoniaca.

Il fenomeno della bassa resistenza

L'insorgere della resistenza dei batteri alla rifaximina dipende da una singola mutazione nell'enzima bersaglio (cioè nell'RNA polimerasi). Qualora la mutazione si verifici, essa non può essere trasmessa ad altri tipi di batteri e svanisce poco dopo la sospensione di rifaximina.

Lo scarso assorbimento sistemico

Esistono cinque diverse forme (c.d. polimorfismi, a seconda dell'arrangiamento molecolare) della rifaximina: α , β , γ , δ , ϵ . La forma α è quella a minor assorbimento nell'organismo, inferiore all'1% della quantità assunta oralmente. Questa caratteristica dipende dalla sua struttura fisico-chimica che la rende difficilmente assorbibile dall'organismo per diffusione passiva.

Ciò determina un basso rischio di tossicità epatica e renale, un'assenza di fenomeni di accumulo nell'organismo, una scarsa interazione con altri farmaci somministrati contemporaneamente e il basso rischio di insorgenza di fenomeni di resistenza batterica.

La rifaximina utilizzata nella prevenzione di EE è rifaximina α in compresse da 550 mg, da somministrare due volte al giorno per almeno sei mesi, ed è stata registrata con l'indicazione della prevenzione dell'EE negli USA nel 2010 e in Europa, inclusa l'Italia, nel 2012.