



---

# Encefalopatia epatica 2018: Linee guida dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF)

---

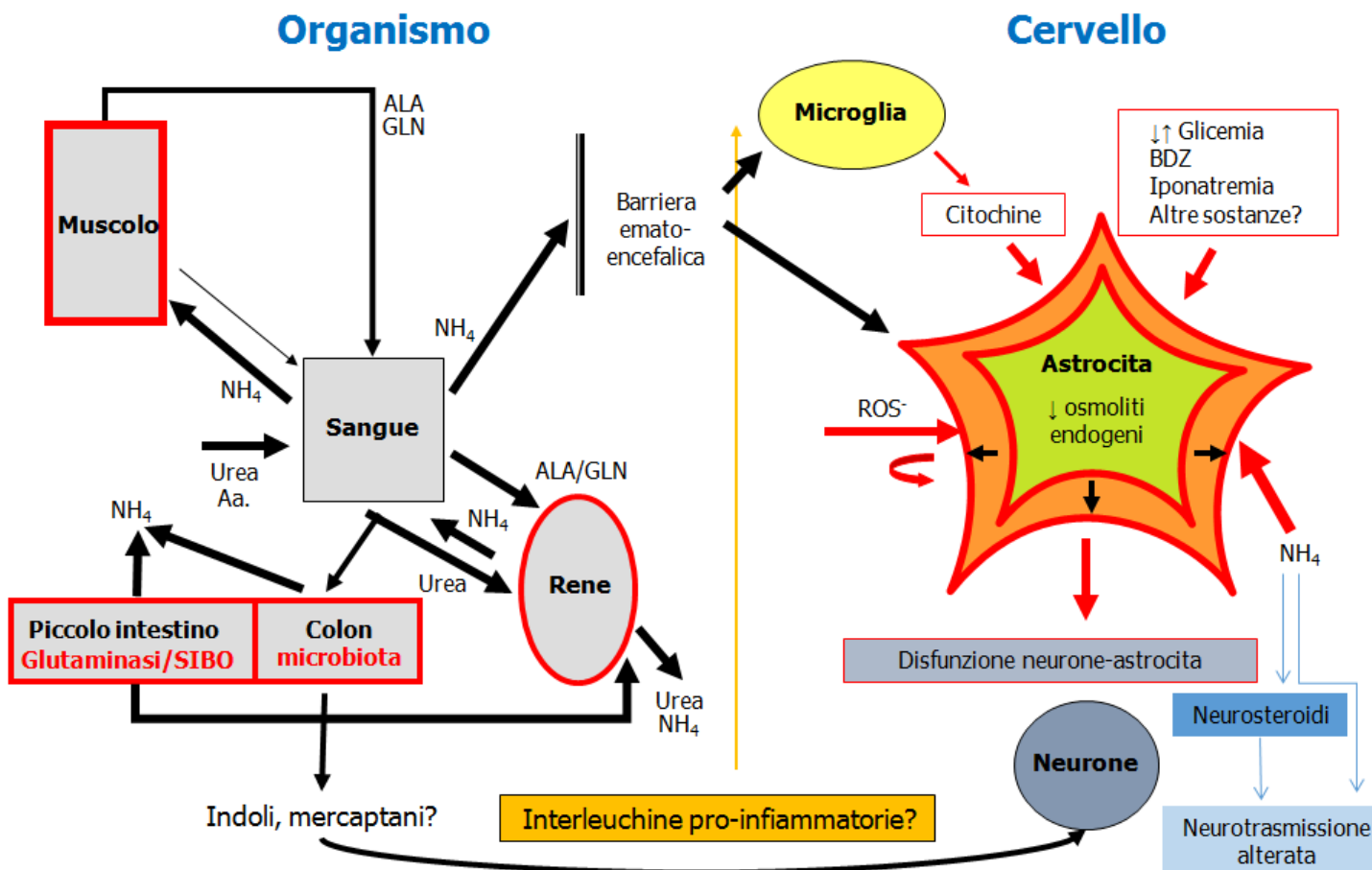
# Definizione

---

L'encefalopatia epatica (EE) è una disfunzione cerebrale causata dall'insufficienza epatica e/o dallo shunt porto-sistemico, caratterizzata da una serie di manifestazioni neurologiche e psichiatriche che variano da alterazioni subcliniche fino al coma.

---

# Fisiopatologia



## Siti/condizioni che contribuiscono ai livelli plasmatici di ammoniemia o sensibilizzano al suo effetto



<b>Siti/Condizioni</b>	<b>Meccanismi</b>
<b>Reni</b>	Proprietà ammoniogeniche e regolazione del livello sierico di urea (substrato utilizzato dall'ureasi del microbiota intestinale per produrre ammoniaca)
<b>Tratto urinario</b>	Rilascio di ammoniaca dall'urea per azione di batteri contenenti ureasi
<b>Muscolo</b>	Utilizzo di ammoniaca per la sintesi di glutamina
<b>Digiuno</b>	Degradazione proteica e conseguente ossidazione di aminoacidi
<b>Aumento citochine pro-infiammatorie</b>	Sensibilizzazione all'azione dell'ammoniaca
<b>Iponatremia</b>	Sensibilizzazione all'azione dell'ammoniaca
<b>Alcalosi</b>	Sensibilizzazione all'azione dell'ammoniaca

## Disordini che possono mimare o essere associati a EE e che dovrebbero essere considerati ai fini della diagnosi differenziale

---



- Astinenza da alcolici/oppioidi
  - Crisi epilettiche non convulsive
  - Deficit di vitamine o sindromi secondarie a malnutrizione
  - Encefalopatia correlata a disturbi elettrolitici (es. iposodiemia, iper/ipocalcemia ecc.)
  - Encefalopatia di origine endocrina (es. ipotiroidismo e ipocorticism)
  - Encefalopatia di Wernicke
  - Encefalopatia ipercapnica
  - Encefalopatia iperosmotica
  - Encefalopatia ipo/iperglicemica
  - Encefalopatia settica
  - Encefalopatia uremica
  - Intossicazione da alcol o altre sostanze stupefacenti
  - Intossicazione da benzodiazepine o altri farmaci psicoattivi (es. antiepilettici, sedativi ipnotici, oppioidi, fluorochinoloni)
  - Lesione intracranica (es. emorragia subaracnoidea, stroke ischemico o emorragico, neoplasie cerebrali)
  - Meningoencefalite
  - Simulazione
-

# Raccomandazioni: classificazione

---



L'EE dovrebbe essere definita secondo questi criteri:

- Condizioni che portano all'EE (tipo A, B o C)
  - Gravità delle alterazioni mentali (conclamata, covert)
  - Decorso temporale delle alterazioni mentali (episodica, ricorrente, persistente)
  - Presenza di eventi precipitanti e facilitanti [sì (e se sì, quali), no]
-

# Fattori precipitanti l'EE conclamata, per frequenza decrescente




---

<b>EE Episodica</b>	<b>EE Ricorrente</b>
Infezioni	Disordini elettrolitici
Sanguinamento gastrointestinale	Infezioni
Sovradosaggio di diuretici	Non identificato
Disordini elettrolitici	Costipazione
Costipazione	Sovradosaggio di diuretici
Non identificato	Sanguinamento gastrointestinale

---

# Classificazione dell'EE

Tipo	Severità	Decorso temporale	Fattori precipitanti/facilitanti
<b>A</b> Insufficienza epatica acuta	Quantificazione/monitoraggio dipendono dall' <i>expertise</i> dell'unità operativa che ha in carico il paziente		
<b>B</b> Shunt porto-sistemico  (senza significativa malattia epatica)	Covert { <ul style="list-style-type: none"> <li>EE minima</li> <li>Grado 1 (WH)</li> </ul>		Sì/No  Individuare e riportare il fattore precipitante
<b>C</b> Cirrosi epatica  (insufficienza epatica e shunt post-sistemico)	Conclamata { <ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 2 (WH)</li> <li>Grado 3 (WH)</li> <li>Grado 4 (coma)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Episodica</li> <li>Ricorrente <i>≥2 episodi in 6 mesi</i></li> <li>Persistente <i>Demenza o simil-demenza</i></li> </ul>	



# Raccomandazioni: diagnosi - tipo A

---



- La diagnosi dell'EE di tipo A, ovvero quella legata all'insufficienza epatica acuta, richiede la sistematica ed attenta esclusione di altre cause di alterazione mentale (**II-3, A, 1**)
  - In pazienti in coma severo, è necessario riconoscere eventuali danni cerebrali irreversibili, idealmente tramite una combinazione di criteri clinici e di imaging esaminati da un team multidisciplinare, allo scopo di evitare trapianti futili (**III, B, 1**)
-

# Raccomandazioni: diagnosi - tipo B

---



- Il dosaggio dell'ammonio su sangue venoso dovrebbe far parte dell'inquadramento diagnostico di tutte le forme di delirium di nuova insorgenza e ad eziologia non nota **(II-3, B, 1)**
  - In caso di iperammoniemia in assenza di danno epatico significativo, è indicata un'angio-TC addominale allo scopo di identificare un'ipertensione portale di origine non cirrotica o uno shunt porto-sistemico non noto **(II-3, B, 1)**
-

# Raccomandazioni: diagnosi - tipo C

---



- In caso di EE conclamata di tipo C (ovvero legata alla cirrosi con o senza shunt significativo) è importante identificare i fattori facilitanti e precipitanti **(III, A, 1)**
  - La gravità dell'EE conclamata di tipo C può essere definita mediante la combinazione dei criteri di West Haven, la presenza/assenza di asterissi e la Glasgow Coma Scale **(III, A, 1)**
-

# Algoritmo di quantificazione dell'EE

## 1. Animal Naming Test (ANT)

Numero di animali/min \_\_\_\_\_

*Se gli anni di scolarità sono < 8, aggiungere 3 animali*

*Se gli anni di scolarità sono < 8 e l'età > 80, aggiungere 6 animali*

> 15 animali (ANT nella norma) = No EE

< 15 animali (ANT al di sotto della norma), andare al punto numero 2

## 2. Orientamento nel tempo

Corretto      Errato

- In che anno siamo?
- In che stagione siamo?
- In che mese siamo?
- Che giorno del mese è oggi?
- Che giorno della settimana è oggi?

Almeno 3 risposte non corrette = disorientamento temporale, andare al punto numero 3

## 3. Orientamento nello spazio

Corretto      Errato

- In che nazione siamo?
- In che regione siamo?
- In che città siamo?
- In che edificio ci troviamo?

Almeno 3 risposte non corrette = disorientamento spaziale, andare al punto numero 4

## 4. Glasgow Coma Scale

### • Risposta di apertura degli occhi

PUNTEGGIO

Il paziente non apre gli occhi	1
Il paziente apre gli occhi in risposta a stimoli dolorosi	2
Il paziente apre gli occhi in risposta a stimoli verbali	3
Il paziente apre gli occhi spontaneamente	4

### • Risposta verbale

Il paziente non emette nessun suono	1
Il paziente emette suoni non comprensibili	2
Il paziente pronuncia parole non appropriate	3
La conversazione è confusa, non coerente	4

### • Risposta motoria

Il paziente non compie nessun movimento	1
Estensione allo stimolo doloroso (risposta decerebrata)	2
Anormale flessione allo stimolo doloroso (risposta decorticata)	3
Flessione/retrazione allo stimolo doloroso	4
Il paziente localizza lo stimolo doloroso	5

### CLASSIFICAZIONE

No EE (grado 0)	ANT > 15 animali
EE covert	Orientato nel tempo Orientato nello spazio ANT < 15 animali
EE conclamata di grado 2	Orientato nello spazio Disorientato nel tempo o asterissi
EE conclamata di grado 3	Disorientato nel tempo Disorientato nello spazio GCS ≥ 8
EE conclamata di grado 4 (coma)	Disorientato nel tempo Disorientato nello spazio GCS < 8

# Raccomandazioni: diagnosi - minima/covert

---



- In ogni paziente con cirrosi, la presenza di EE covert dovrebbe essere esclusa mediante l'Animal Naming Test (ovvero il numero di animali elencati in 60 secondi) **(II-3, B, 1)**
  - Nei pazienti con livello di istruzione molto elevato o stili di vita impegnativi da un punto di vista mentale, la diagnosi di EE minima dovrebbe essere formulata mediante l'impiego combinato di test neuropsicologici e neurofisiologici **(III, B, 1)**
-

# Raccomandazioni: diagnosi - brain imaging

---



L'inquadramento diagnostico dei pazienti ospedalizzati per un episodio di EE conclamata può essere generalmente formulato sulla base dei dati clinici e bioumorali. L'imaging è indicato per escludere cause alternative o concomitanti di danno cerebrale, in particolare quando:

- i. il profilo clinico è inusuale,
- ii. la comparsa dei sintomi è improvvisa/severa,
- iii. vi sono segni neurologici focali,
- iv. la risposta al trattamento del precipitante e/o alla terapia ipoammoniemizzante nell'arco delle prime 12-24 ore è assente o scarsa

**(III, A, 1)**

---

# Raccomandazioni: trattamento - tipo A

---



- In pazienti con EE di grado III-IV dovrebbe essere considerata l'intubazione (**III, A, 1**)
  - La presenza di segni di ipertensione intracranica dovrebbe essere controllata ad intervalli regolari e la pressione intracranica monitorata e gestita in base alle linee guida disponibili (**III, A, 1**)
  - I dispositivi di supporto epatico non sono indicati per il trattamento dell'EE di tipo A nell'insufficienza epatica acuta; dovrebbero essere utilizzati solamente nei trial randomizzati controllati (**Grado II-1, B, 1**)
-

# Raccomandazioni: trattamento - tipo B

---



- Da un punto di vista farmacologico, l'EE di tipo B deve essere trattata come l'EE di tipo C (**III, A, 1**)
  - La fattibilità ed i pro e contro della chiusura di uno shunt porto-sistemico devono essere valutati attentamente, visto che tale intervento dà la possibilità di curare completamente la malattia (**III, A, 1**)
-



# Raccomandazioni: trattamento - tipo C

---

- Ove possibile, evitare un peggioramento/scompenso della patologia epatica contribuisce alla prevenzione di episodi di EE conclamata (**II-3, A, 1**)
  - Analogamente, la prevenzione e/o il rapido ed efficace trattamento dei fattori precipitanti come infezioni, stipsi, disidratazione, etc. contribuisce a prevenire episodi di EE conclamata (**II-3, A, 1**)
  - I pazienti con forme di EE conclamata severa, che sono ad alto rischio o incapaci di proteggere le vie aeree in maniera efficace, dovrebbero essere gestiti in terapia intensiva (**III, A, 1**)
  - Considerato che l'EE conclamata è un predittore di mortalità e che lo sviluppo di episodi di EE conclamata generalmente indica un peggioramento della funzione epatica e della prognosi, dopo il primo episodio di EE conclamata il paziente dovrebbe essere indirizzato ad un centro trapianti di fegato (**III, A, 1**)
  - La profilassi primaria per la prevenzione dell'EE conclamata non è indicata, ad eccezione della rapida rimozione del sangue dal tratto gastrointestinale dopo un sanguinamento dalle vie digestive superiori (**II-3, B, 2**)
-

# Raccomandazioni: trattamento - tipo C

---

- Un episodio di EE conclamata, spontaneo o secondario ad un fattore precipitante, deve essere trattato prontamente (**II-3, A, 1**)
  - Episodi ricorrenti di EE, essendo frequenti, costosi e potenzialmente prevenibili, devono essere trattati opportunamente (**III, A, 1**)
  - I disaccaridi non riassorbibili rappresentano il trattamento di prima scelta per la profilassi secondaria dell'EE conclamata, ad una dose che garantisca due/tre evacuazioni di feci morbide al giorno (**I, A, 1**)
  - La rifaximina può essere utilizzata come farmaco di prima linea per la profilassi secondaria dell'EE conclamata (550 mg due volte al giorno o, se questa non fosse disponibile e l'iperammoniemia documentata, 400 mg tre volte al giorno) nei pazienti effettivamente intolleranti ai disaccaridi non assorbibili, nei quali sia stata dimostrata l'inefficacia di questi ultimi, anche dopo adeguato aggiustamento della dose (**I, B, 1**)
  - La rifaximina (550 mg due volte al giorno o, se questa non fosse disponibile e l'iperammoniemia documentata, 400 mg tre volte al giorno) dovrebbe essere aggiunta alla terapia con disaccaridi non assorbibili nei pazienti con EE conclamata ricorrente, ovvero quelli che hanno sviluppato un secondo episodio di EE conclamata entro 6 mesi dal primo (**I, A, 1**)
-

# Raccomandazioni: trattamento



- Nei pazienti con EE persistente o altamente ricorrente, dovrebbe essere esclusa la presenza di shunt porto-sistemici spontanei mediante ecocolorDoppler e, se negativo, angio-TC dell'addome (**III, A, 1**)
- La presenza di EE conclamata persistente o altamente ricorrente rappresenta un'indicazione alla riduzione/obliterazione dello shunt spontaneo o chirurgico (**II-3, A, 1**)
- La presenza di EE conclamata persistente o altamente ricorrente, associata a mielopatia epatica, rappresenta un'indicazione al trapianto di fegato (**II-3, A, 1**)
- Nei pazienti con risposta sub-ottimale a lattulosio e rifaximina, gli aminoacidi ramificati, i probiotici, l'L-Ornitina L-Aspartato, i rimotori dell'azoto non ureico (ad esempio sodio benzoato, glicerolo fenilbutirrato e ornitina fenilacetato) e l'albumina possono essere impiegati come terapie complementari (**II-3, A, 1**)

# Raccomandazioni: trattamento

---



- La supplementazione di zinco può essere presa in considerazione nei pazienti cirrotici con EE conclamata e carenza di zinco documentata **(III, B, 2)**
  - I deficit di vitamine e oligoelementi devono essere corretti, dal momento che potrebbero alterare lo stato cognitivo e confondere la diagnosi di EE **(III, A, 1)**
  - La riduzione dell'apporto proteico non è raccomandata **(I, A, 1)**
  - La sostituzione della carne con legumi e/o latticini non è raccomandata, se non nei pazienti con effettiva intolleranza alle proteine della carne **(III, A, 1)**
-

# Raccomandazioni: trattamento

---



- Il trattamento dell'EE minima non è raccomandato di routine, ma può essere valutato caso per caso (**II-3, A, 1**)
  - Il trattamento è indicato nei pazienti con EE covert che si presentino lievemente rallentati, inadeguati o irritabili (grado I secondo i criteri di West Haven) al medico curante o al caregiver abituale (**II-3, A, 1**)
  - In entrambi i casi (EE minima e covert), la mancanza di risposta alla terapia dovrebbe indirizzare verso una diversa ipotesi diagnostica, con particolare attenzione alle forme dementigene (**III, A, 1**)
-