

Approccio sistematico all'encefalopatia epatica: oltre la variabilità clinica

Vincenza Calvaruso¹, Paolo Caraceni², Stefano Fagioli³, Giacomo Germani⁴, Ignazio Grattagliano⁵,
Alessandra Ana Maria Pagani⁶, Lorenzo Ridola⁷

1. Professore Associato di Gastroenterologia, Dipartimento di Promozione della Salute, Materno Infantile, Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" (PROMISE), Università degli Studi di Palermo

2. Professore Ordinario di Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

3. Professore Ordinario di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca

4. Professore Associato di Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche - DiSCOG, Università degli Studi di Padova

5. Medico di Medicina Generale, Bari

6. Dirigente Farmacista Ospedaliero, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

7. Professore Associato di Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche, "Sapienza" Università di Roma

© 2025 Clinical Practice

Registrazione del Tribunale di Milano

n. 60 del 17.02.2019

BIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO

Anno VII | n. 03 | 2025

Editore

Clinical Network Srl

Via Gallarate, 106

20151 Milano

Tel. +39 02 3669 2890

redazione@clinicalnetwork.it

Sono riservati all'Editore tutti i diritti di divulgazione, traduzione e riproduzione con ogni procedimento (Art. 13 L.d.A.). Copie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo del periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dall'Editore. Tutte le figure e le tabelle sono tratte integralmente dalle fonti bibliografiche citate in didascalia e sono state modificate graficamente, a eccezione di quelle elaborate da dati tratti dalla fonte bibliografica citata. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. L'Editore e il suo organico hanno posto la massima cura nella compilazione del contenuto di questa pubblicazione; tuttavia, declinano la responsabilità per ogni eventuale utilizzo della pubblicazione stessa e per eventuali errori, omissioni o inesattezze e per le conseguenze che da ciò possono derivare. Ogni prodotto menzionato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

ISSN 2785-0897 (Online)

ISSN 2785-3047 (Printed)

Indice

Introduzione	3
Definizione e classificazione HE	3
Patogenesi e Fisiopatologia	4
Quadro clinico, diagnosi differenziale e fattori precipitanti della EE	5
Gestione terapeutica del paziente con EE	6
Nutrizione e prevenzione della sarcopenia	6
Approccio multidisciplinare e continuità assistenziale	7
Conclusioni	8
Bibliografia	9

Approccio sistematico all'encefalopatia epatica: oltre la variabilità clinica

Introduzione

Le malattie epatiche costituiscono l'undicesima causa di morte a livello mondiale, con oltre due milioni di decessi ogni anno dovuti a cirrosi, epatiti virali e carcinoma epatocellulare. Complessivamente, sono responsabili di circa il 4% di tutti i decessi globali, pari a 1 su 25.¹ **L'incidenza delle malattie epatiche croniche è in costante aumento**, trainata soprattutto dalla crescente diffusione della malattia epatica alcol-correlata e della steatosi epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD) oltre alla persistenza dei casi di epatite C non diagnosticata (nonostante il burden globale di HCV sia stato clamorosamente ridotto con la disponibilità dei DAAs). In Italia, gli ultimi dati disponibili riportano circa 17.000 decessi/anno per malattie del fegato; oltre il 70% causati da tumori epatici (in particolare, 23% epatocarcinoma, 26% altri tumori) e da cirrosi epatica (nel 24% dei casi) (Statistiche sociali e welfare ISTAT 2022).

L'encefalopatia epatica (EE, *Hepatic Encephalopathy* - HE), caratterizzata da disfunzione cerebrale con disturbi neuropsichici di variabile gravità, **è tra le più gravi e invalidanti complicanze della cirrosi scompensata e dell'insufficienza epatica avanzata** ed è responsabile di ospedalizzazioni e riammissioni, con esiti spesso sfavorevoli.²⁻⁴ **La prevenzione e il trattamento precoce della EE sono fondamentali** e possono migliorare la prognosi dei pazienti.⁵

Un gruppo multidisciplinare di esperti ha affrontato la gestione e le implicazioni della malattia in un percorso di formazione articolato in tre incontri FAD ECM, parte del Progetto 2025 "HEpatic Lab *Approccio sistematico all'encefalopatia epatica (EE): oltre la variabilità clinica*", realizzato con il contributo non condizionante di Alfasigma. Il presente articolo non intende riprodurre in maniera esaustiva quanto discusso nel corso della FAD, ma offrire un *excursus* sintetico e ragionato sulla malattia, evidenziandone i principali elementi clinici e terapeutici.

Definizione e classificazione HE

La EE è definita come una **disfunzione cerebrale causata da insufficienza epatica e/o da shunt porto-siste-**

mico, caratterizzata da un ampio spettro di alterazioni neurologiche e psichiatriche, con manifestazioni che possono variare da forme subcliniche fino al coma.^{6,7}

Sono stati riportati casi di EE anche in pazienti con estesi *shunt* portosistemici nonostante l'assenza di cirrosi.⁸ La EE rappresenta una delle complicanze più frequenti della malattia epatica scompensata e comporta un marcato peggioramento della salute e della qualità della vita non solo dei pazienti, ma anche per i caregiver.⁹⁻¹¹ È stato dimostrato che **la EE è associata ad elevati tassi di mortalità** indipendentemente dalla gravità della malattia epatica. Ciò suggerisce che essa non costituisce soltanto un sintomo dello scompenso epatico, ma possiede autonome implicazioni fisiopatologiche e prognostiche.² La reale incidenza e prevalenza della EE non sono facilmente determinabili, poiché esse dipendono dalla variabilità dei sintomi, dagli strumenti diagnostici impiegati e dalla disomogeneità dei dati disponibili in letteratura.¹² In uno studio di popolazione condotto negli Stati Uniti, l'incidenza è stata stimata pari a 11,6 casi per 100 pazienti-anno, con un incremento fino al 40% a cinque anni.¹³ I tassi di prevalenza di EE possono risultare significativamente più elevati nei pazienti sottoposti a *shunt* portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS), così come nei portatori di *shunt* spontanei o chirurgici.¹⁴⁻¹⁶ La prevalenza dell'EE conclamata al momento della diagnosi di cirrosi è del 10-14%, sale al 16-21% nei pazienti con cirrosi scompensata e raggiunge il 10-50% nei pazienti sottoposti a TIPS.² È importante sottolineare che **la EE può manifestarsi in qualsiasi stadio della cirrosi** e che la sua **prevalenza tende ad aumentare con il progredire della gravità della malattia epatica**.⁶

La classificazione attualmente raccomandata della EE si basa sul tipo, sul grado di severità della manifestazione clinica, sull'andamento temporale e sui fattori precipitanti, quando identificabili.

La EE viene classificata in tre tipi:

- **Tipo A**, associato ad insufficienza epatica acuta, spesso dovuta a sovradosaggio da paracetamolo, epatite virale acuta o cause vascolari;
- **Tipo B**, determinata da *shunt* portosistemici in assenza di malattia epatica sottostante;

- **Tipo C**, è la forma più comune, riscontrata in circa il 30-40% dei pazienti con cirrosi e caratterizzata da diversi gradi di severità.^{7,12,17}

Dal punto di vista clinico, la classificazione più immediata distingue due stadi: *covert* e *overt*. Storicamente, tuttavia, la valutazione si è basata sui criteri di West Haven, che articolano l'EE in quattro gradi di gravità.^{7,18} L'encefalopatia epatica di tipo C è una sindrome neurologica complessa, tipica dei pazienti con malattia epatica avanzata, che si manifesta con un ampio spettro di alterazioni neurologiche e psichiatriche aspecifiche, variabili da una forma subclinica, l'**encefalopatia epatica minima** (MHE, *Minimal Hepatic Encephalopathy*), fino alla forma più grave, caratterizzata da un'alterazione dello stato di coscienza, ossia l'encefalopatia epatica conclamata (OHE, *Overt Hepatic Encephalopathy*).¹²

La MHE è frequente, con una prevalenza stimata tra il 20% e l'80% dei pazienti, in funzione degli strumenti diagnostici utilizzati. Nonostante la natura subclinica, la MHE ha un impatto clinico rilevante, poiché aumenta il rischio di cadute, riduce l'idoneità alla guida e la capacità lavorativa, si associa a sarcopenia e influisce negativamente sulla prognosi. Inoltre, peggiora la qualità di vita dei pazienti e dei caregiver, incidendo anche sullo stato socioeconomico.¹⁹⁻²¹

Recentemente è stato introdotto il termine "*covert*" per unificare la MHE e la EE di grado I, al fine di indicare una condizione non clinicamente evidente, ma neppure manifesta. Sia la MHE sia la EE *covert* sono considerate rilevanti fattori di rischio per lo sviluppo di OHE: il 5-25% dei pazienti sviluppa infatti OHE entro 5 anni dalla diagnosi di cirrosi.^{22,23} (Figura 1)

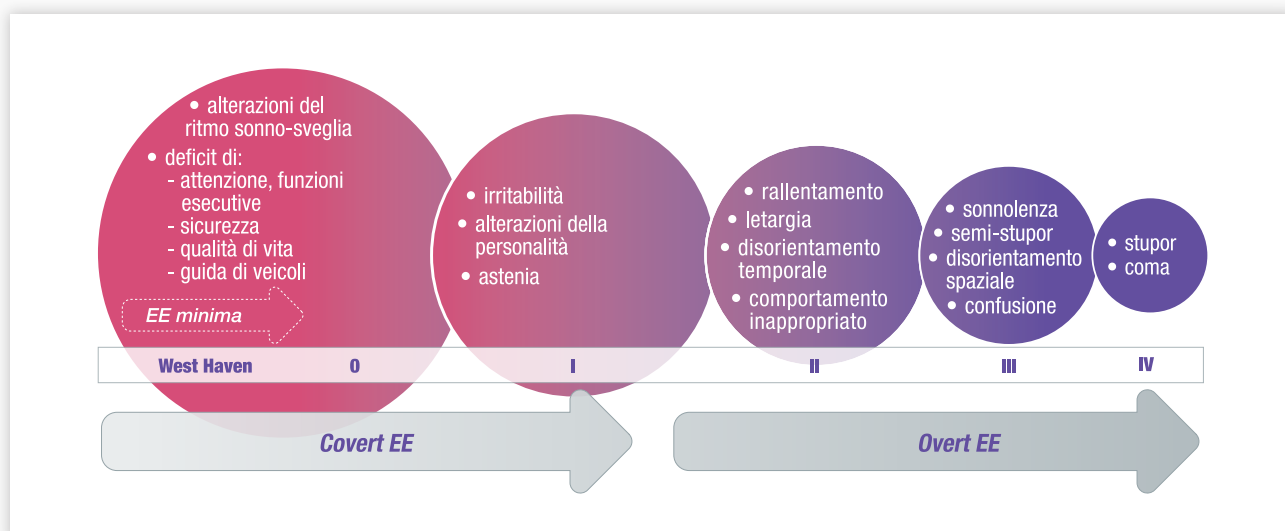


Figura 1. Classificazione della EE in base al peggioramento della funzione cognitiva

In relazione all'andamento temporale, la EE può essere ulteriormente classificata come:

- ➔ **episodica**, se insorge in presenza di un fattore precipitante identificabile;
- ➔ **ricorrente**, quando gli episodi si verificano a distanza di ≤ 6 mesi;
- ➔ **persistente**, se i sintomi sono costanti, con eventuali riacutizzazioni di EE conclamata.¹² (Figura 2)

Patogenesi e Fisiopatologia

La EE presenta una fisiopatologia complessa e ancora non del tutto chiarita.²⁵ L'**iperammoniemia rappresenta il principale fattore responsabile**, ma non esclusivo poiché

infiammazione sistemica e neuroinfiammazione, stress ossidativo e senescenza cellulare concorrono in maniera sinergica allo sviluppo della malattia.^{2,18} In particolare, infezione e infiammazione sono influenzati dall'interazione tra il microbiota intestinale e la barriera epiteliale intestinale, la cui disfunzione determina un passaggio continuo di materiale patogeno dal lume intestinale, innescando una risposta infiammatoria sistemica.¹⁸ Risultano, inoltre compromessi la permeabilità e la funzione della barriera emato-encefalica, la composizione del liquido cerebrospinale, il flusso glinfatico, il metabolismo energetico cerebrale, la neurotrasmissione e la comunicazione intercellulare, determinando conseguenti deficit neurologici e identificando potenziali bersagli terapeutici.²

Tipo	Severità	Timing
A Insufficienza epatica acuta	Da valutare in ICU	
B Shunt porto-sistemico in assenza di danno epatico	Covert • EE minima • Grado 1 secondo WH Overt • Grado 2 secondo WH • Grado 3 secondo WH • Grado 4 secondo WH	Episodica Ricorrente (almeno due episodi in 6 mesi) Persistente
C Cirrosi epatica		

ICU: Intensive Care Unit (Unità di Terapia Intensiva); WH: West Haven (Classificazione di West Haven, utilizzata per definire il grado di EE)

Figura 2. Classificazione della EE in base al tipo, alla severità e al timing

In condizioni fisiologiche l'ammoniaca, prodotta dal microbiota intestinale, viene convertita in glutammina a livello epatico prevenendone così la diffusione nella circolazione sistemica. Gli epatociti periportal la convertono, attraverso il ciclo dell'urea, in urea che viene successivamente eliminata con le urine o a livello intestinale.²⁴ Nella cirrosi, sostanze normalmente escluse dal passaggio attraverso la barriera penetrano nel cervello, mentre altre, come l'ammoniaca, si accumulano in eccesso stimolando vie fisiopatologiche con effetti deleteri. L'ammoniaca esercita effetti neurotossici diretti (eccitatori e inibitori), sinergici con altre neurotossine che aumentano per ridotta detossificazione epatica (mercaptani, fenoli, acidi grassi a catena corta).² Gli shunt portosistemici riducono la pressione portale ma bypassano il fegato, impedendo la detossificazione delle sostanze tossiche. L'ammoniaca in eccesso attraversa la barriera ematoencefalica, viene metabolizzata dagli astrociti a glutammina con aumento dell'osmolarità e rigonfiamento cellulare fino all'edema cerebrale. Inoltre, altera la neurotrasmissione, compromettendo metabolismo energetico e degli amminoacidi. Sono stati descritti anche squilibri della neurotrasmissione (ridotta attività glutamatergica, iperattività GABAergica, interferenze con serotonina e dopamina), la produzione di neurosteroidi in condizioni di iperammoniemia e l'accumulo di manganese nei gangli della base, che contribuisce al deficit cognitivo.² Studi recenti hanno messo in evidenza il ruolo di altri meccanismi coinvolti nella fisiopatologia dell'encefalopatia epatica (EE), quali l'infiammazione sistemica e la disbiosi del microbiota intestinale.^{25, 26} Queste alterazioni determinano la produzione di elevate concentrazioni di citochine pro-infiammatorie che, agendo in sinergia con

l'iperammoniemia, attraversano la barriera emato-encefalica e inducono edema cellulare.²⁵⁻²⁸

Quadro clinico, diagnosi differenziale e fattori precipitanti della EE

La diagnosi di EE non è sempre immediata, poiché può sovrapporsi ad altre condizioni mediche, neurologiche e psichiatriche in grado di determinare disfunzione cerebrale.³ È fondamentale raccogliere un'anamnesi accurata, anche con l'aiuto di familiari o caregiver, per individuare episodi precedenti di EE o una malattia epatica nota o sospetta. L'esame clinico rappresenta un elemento centrale nella diagnosi di EE (tremore a battito d'ali, disorientamento spazio-temporale, alterazioni della personalità, sonnolenza, confusione, coma). **Cruciale è la diagnosi differenziale** che deve includere patologie in grado di simulare l'EE, tra cui alterazioni elettrolitiche, ipercapnia, psicosi, demenza, meningoencefalite, intossicazioni da alcol o farmaci, masse cerebrali, malattia di Wilson.³ Nella maggior parte dei casi, i pazienti con cirrosi ed EE presentano un **quadro tipico con iperammoniemia, segni di scompenso (es. ascite) e/o presenza di shunt porto-sistemici**. In assenza di questi elementi, il clinico deve considerare in modo sistematico altri fattori o co-fattori di delirium subsindromico e coma. Tra questi rientrano: infezioni (es. sepsi), infiammazione non infettiva (es. vasculite), carenze nutrizionali (es. tiamina), fattori di rischio per altre encefalopatie metaboliche (es. uremia, ipoglicemia, tossicità da farmaci), ipossia o ipotensione (es. insufficienza cardiaca o sindrome epatopolmonare grave), traumi o patologie cerebrovascolari (es. ematoma subdurale).²⁹ **Il primo episodio di OHE viene**

riportato nel 25% dei pazienti entro 5 anni dalla diagnosi, in relazione alla presenza di fattori precipitanti quali infezioni, sanguinamento gastrointestinale, uso eccessivo di diuretici, disordini elettrolitici, costipazione, *shunt* porto-sistemici, TIPS o farmaci ad azione sul sistema nervoso centrale (es. oppiacei, benzodiazepine).^{12,30} La MHE è caratterizzata da deficit neurocognitivi sfumati, quali lievi compromissioni dell'attenzione, della velocità psicomotoria e delle funzioni esecutive. Queste alterazioni cognitive possono essere rilevate mediante test neuropsicologici specifici, ma non risultano generalmente evidenti all'esame clinico routinario. Nonostante l'assenza di sintomi manifesti, la MHE può comunque compromettere le attività quotidiane e la qualità di vita del paziente.³ Il *work-up* diagnostico può includere i seguenti esami: emocromo completo, elettroliti, glicemia, *markers* di infiammazione (ad esempio proteina C-reattiva o VES), alcolemia e screening per sostanze psicoattive e dosaggio dell'ormone tireotropo (TSH).³ Il dosaggio dell'ammoniemia, pur non correlando sempre con la gravità clinica, resta un parametro utile se integrato con l'osservazione clinica, soprattutto nei casi sospetti. Non esistono segni radiologici specifici di EE, ma la TC o la RM possono essere eseguite in caso di dubbi diagnostici e per escludere altre cause di disfunzione cerebrale acuta. Il tracciato elettroencefalografico (EEG) evidenzia solitamente un'attività diffusa a onde lente, riscontrabile anche nelle forme lievi di encefalopatia. Tale reperto risulta sensibile, ma non specifico, nelle fasi iniziali della malattia. La diagnosi precoce e il trattamento consentono di migliorare la vita quotidiana dei pazienti e di prevenire i ricoveri correlati all'EE.³¹

Gestione terapeutica del paziente con EE

Le strategie attuali di gestione della EE comprendono l'identificazione, la prevenzione e la correzione dei fattori precipitanti, l'impiego di lattulosio e rifaximina sia a fini terapeutici sia di profilassi, e, nei pazienti con malattia epatica allo stadio terminale e con EE ricorrente o persistente non responsiva al trattamento, il trapianto di fegato.⁷

La **correzione dei fattori precipitanti** deve sempre precedere la terapia specifica e, nella maggior parte dei casi, è sufficiente a determinare la risoluzione dell'episodio di EE conclamata.⁷ Contestualmente, deve essere avviata la **terapia con disaccaridi non assorbibili**, in particolare lattulosio, un catartico osmotico in grado di ridurre la produzione e l'assorbimento intestinale di ammonio. Dopo un primo episodio di EE, è indispensabile avviare tempestivamente la **profilassi secondaria** durante il ricovero, al fine di prevenire ulteriori recidive. Il lattulosio è raccomandato come profilassi secondaria e deve essere titolato per ottenere 2-3 evacuazioni al giorno.

Negli ultimi dieci anni la gestione della EE si è evoluta con l'**inclusione della rifaximina nelle linee guida internazionali**.⁷

Questo antibiotico non assorbibile ad ampio spettro, appartenente alla classe delle rifamicine, è raccomandato in associazione al lattulosio come profilassi secondaria dopo uno o più ulteriori episodi di OHE entro 6 mesi dal primo, al dosaggio di 550 mg due volte al giorno.

L'azione della rifaximina è multifattoriale: riduce la popolazione di batteri intestinali produttori di ammoniaca, esercita un effetto antinfiammatorio attenuando la neuroinfiammazione e contribuisce al ripristino della barriera intestinale, limitando la traslocazione batterica ed endotossinica nel circolo sistemico. Un RCT recente³² ha dimostrato che tali meccanismi favoriscono non solo la risoluzione degli episodi di EE, ma anche la prevenzione delle recidive, riducendo il rischio di infezioni e di infiammazione sistemica. Ad oggi non esistono raccomandazioni per la profilassi primaria della EE nei pazienti con malattia epatica avanzata. Tuttavia, studi recenti hanno suggerito l'importanza in casi selezionati, come in presenza di sanguinamento gastrointestinale o prima di un TIPS non urgente in pazienti con cirrosi e pregressi episodi di OHE. In caso di ricorrenti episodi di EE, scarsamente responsivi al trattamento, in presenza di insufficienza epatica, l'indicazione è il trapianto di fegato. Parallelamente alla terapia specifica, devono essere adottate tutte le misure utili a controllare la progressione della EE.

Nutrizione e prevenzione della sarcopenia

La **gestione nutrizionale rappresenta un elemento cruciale** nella cura del paziente con cirrosi e, in particolare, nei soggetti affetti da EE. **Nei pazienti malnutriti l'incidenza di EE è significativamente più elevata**, poiché la riduzione della massa muscolare (sarcopenia) compromette la capacità di rimozione periferica dell'ammoniaca.^{33,34} Il muscolo scheletrico, infatti, contribuisce alla detossificazione dell'ammoniaca attraverso la sintesi di glutammina mediata dalla glutammina sintetasi. L'iperammoniemia può a sua volta compromettere la funzione muscolare e favorire la perdita di massa, instaurando un circolo vizioso tra sarcopenia e EE.³⁵ (Figura. 3)

La **malnutrizione proteico-energetica e la sarcopenia sono estremamente frequenti** nei pazienti con EE, con una prevalenza che può superare il **75% per la malnutrizione** e oscillare tra il **40% e il 70% per la sarcopenia**, a seconda dei criteri diagnostici e della gravità della malattia. Entrambe le condizioni si associano a una prognosi sfavorevole, a una ridotta risposta terapeutica e a un rischio più elevato di recidiva di EE.^{36,37} La sarcopenia e la miosteatosi (infiltrazione del tessuto muscolare da parte di grasso inter- e intramuscolare) sono oggi riconosciute come **fattori precipitanti indipendenti di EE**, e in particolare, la **sarcopenia aumenta di due-tre volte il rischio di sepsi e mortalità**.^{35,37} Data la **stretta relazione tra EE, malnutrizione e sarcopenia**, è raccomandata una **valutazione nutrizionale precoce** nei pazienti con malattia epatica avanzata, con l'obiettivo

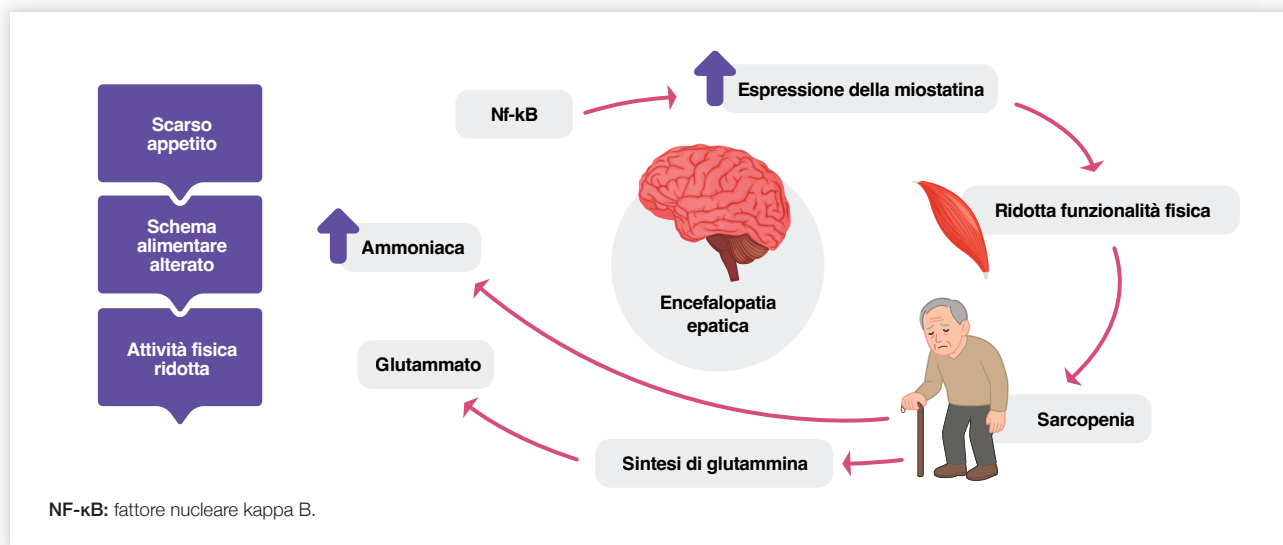


Figura 3. Relazione reciproca tra EE, sarcopenia, riduzione dello stato funzionale e alterato apporto nutrizionale

di garantire un **adeguato apporto calorico e proteico** per prevenire il peggioramento delle condizioni metaboliche e funzionali.³⁷ Le linee guida EASL (2019) raccomandano, nei pazienti non obesi con cirrosi, un apporto calorico giornaliero di **30-40 kcal/kg/die**, con un introito proteico di **1-1,5 g/kg/die**, privilegiando **proteine di origine vegetale e lattiero-casearia**.³⁸ I pazienti dovrebbero evitare **lunghi periodi di digiuno** e suddividere l'apporto calorico e proteico in **pasti piccoli e frequenti**; la **colazione e lo spuntino serale dovrebbero sempre includere una quota proteica**, al fine di mantenere un bilancio azotato adeguato e **ridurre il rischio di catabolismo muscolare**.³⁸ Oltre alla supplementazione nutrizionale, l'**aumento dell'attività fisica e dell'esercizio** rappresenta anch'esso uno stimolo anabolico in grado di migliorare la massa e la funzionalità muscolare.³⁸ Nonostante l'impatto dimostrato della nutrizione sulla prognosi e sull'evoluzione clinica, **questo aspetto è spesso affrontato tardivamente**, quando la malnutrizione è già conclamata. È quindi **fondamentale un approccio multidisciplinare**, che includa la consulenza nutrizionale fin dalle fasi iniziali della malattia, al fine di prevenire la comparsa di sarcopenia e di altre complicanze correlate alla cirrosi, tra cui la stessa encefalopatia epatica.³⁷

Approccio multidisciplinare e continuità assistenziale

I pazienti con malattie croniche complesse, come la EE, necessitano di una **presa in carico precoce, continuativa ed efficiente**, che garantisca appropriatezza terapeutica,

equità di accesso e sostenibilità economica. Per raggiungere questi obiettivi sono fondamentali il **coordinamento dell'assistenza**, lo **sviluppo di sistemi di sanità pubblica** e di **medicina personalizzata** per ridurre le disuguaglianze, nonché l'accesso tempestivo ai farmaci più efficaci per evitare un aggravio dei costi di gestione. (Figura 4)

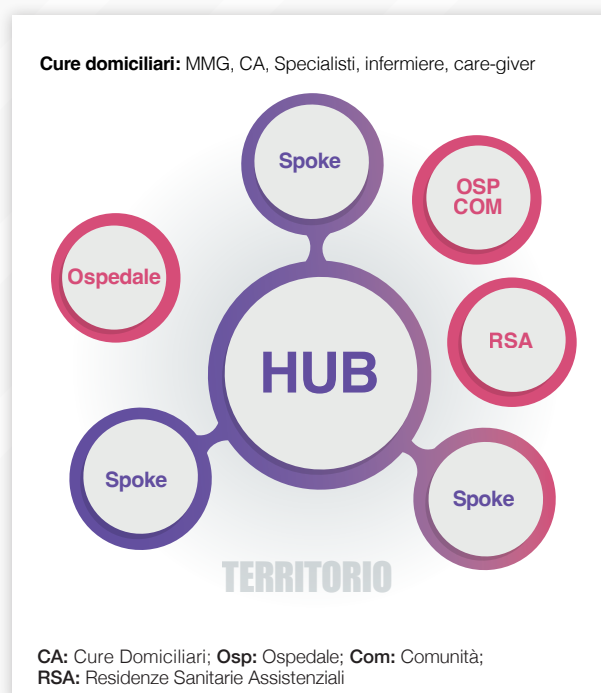


Figura 4. Organizzazione della rete dei percorsi di assistenza.

L'inquadramento iniziale ed in itinere del paziente richiede la valutazione della complessità della malattia, l'individuazione dei livelli assistenziali più appropriati e una stratificazione dinamica che tenga conto dello stato di salute generale e del carico assistenziale. Il Medico di Medicina Generale ha un ruolo centrale nella gestione condivisa con gli specialisti: prende in carico il paziente in trattamento, quello differibile, il non candidabile, il paziente con complicanze, il candidato al trapianto e il trapiantato. La rete assistenziale deve garantire trasparenza delle procedure diagnostiche e la tracciabilità delle decisioni terapeutiche, attraverso criteri di priorità per l'accesso alle cure e un follow-up adeguato.

La gestione del paziente con EE deve prevedere un **approccio multidisciplinare** che coinvolga epatologi, nutrizionisti, fisioterapisti, infermieri e caregiver, poiché l'aderenza al piano terapeutico resta una delle principali criticità nei pazienti con cirrosi avanzata. Un aspetto rilevante riguarda inoltre l'impatto dell'ospedalizzazione: i costi per la gestione di un paziente con EE possono superare i 14.000 euro l'anno. Le infezioni, spesso acquisite in ambiente ospedaliero, rappresentano una complicanza quasi "strutturale" della cirrosi e possono innescare l'insorgenza di *acute-on-chronic liver failure* (ACLF), con coinvolgimento multiorgano e alta mortalità; anche infezioni apparentemente minori, come quelle urinarie, possono accelerare il declino clinico. È quindi fondamentale rafforzare i percorsi di gestione territoriale, ridurre i ricoveri non necessari e garantire una presa in carico precoce ed efficace. In quest'ottica, strumenti semplici come l'*Animal Naming Test*, già validato a livello internazionale, consentono il riconoscimento precoce dei disturbi cognitivi e possono essere utilizzati anche dai Medici di Medicina Generale.

Conclusioni

L'encefalopatia epatica è una sindrome che può insorgere in corso di danno epatico acuto sia cronico. Rappresenta una delle complicanze più rilevanti e una causa importante di mortalità nei pazienti con cirrosi, con un impatto marcato sulla qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari. Negli ultimi decenni si è accumulata un'ampia evidenza a supporto della teoria del sinergismo tra infiammazione e ammoniemia nella sua patogenesi. Parallelamente, è emerso in modo sempre più chiaro il ruolo della malnutrizione e della sarcopenia, condizioni estremamente frequenti nei pazienti con cirrosi, che contribuiscono alla disfunzione metabolica, aumentano il rischio di recidiva di EE e sono associate a una prognosi sfavorevole.

Il mantenimento di uno stato nutrizionale adeguato, con un apporto proteico sufficiente e una distribuzione corretta dei pasti, rappresenta oggi un elemento fondamentale della gestione del paziente con EE. Anche la gestione farmacologica si è evoluta con l'inserimento della rifaximina nelle linee guida terapeutiche. Il riconoscimento precoce e la prevenzione dei fattori precipitanti, insieme alla combinazione rifaximina + lattulosio, rappresentano tuttora il cardine del trattamento. Sebbene, quindi, la comprensione dei meccanismi fisiopatologici sia notevolmente progredita, il trattamento rimane incentrato principalmente sul controllo dell'ammoniemia e dell'infiammazione. La ricerca futura dovrà concentrarsi sull'integrazione di strategie mirate alla neuroinfiammazione, sulla modulazione del microbiota intestinale e sul ruolo della nutrizione nel miglioramento della prognosi complessiva.

Bibliografia

1. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. 2023 Aug;79(2):516-37.
2. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol*. 2020; 73(6):1526-47.
3. Bellafante D, Gioia S, Faccioli J, et al. The Management of Hepatic Encephalopathy from Ward to Domiciliary Care: Current Evidence and Gray Areas. *J Clin Med*. 2024 Dec 27;13(1):166.
4. Hirode G, Vittinghoff E, Wong RJ. Increasing burden of hepatic encephalopathy among hospitalized adults: an analysis of the 2010-2014 National Inpatient Sample. *Dig Dis Sci* 2019; 64:1448-57.
5. Won SM, Oh KK, Gupta H, et al. The Link between Gut Microbiota and Hepatic Encephalopathy. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 12;23(16):8999.
6. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, 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.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2022 Sep;77(3):807-24. Erratum in *J Hepatol*. 2023 Nov; 79 (5), 1340.
8. Ding A, Lee A, Callender M, et al. Hepatic encephalopathy as an unusual late complication of transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion for non-cirrhotic portal hypertension caused by nodular regenerative hyperplasia in an HIV-positive patient on highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*. 2010 Jan;21(1):71-2.
9. Nagel M, Weidner V, Schulz S, et al. Continued alcohol consumption and hepatic encephalopathy determine quality of life and psychosocial burden of caregivers in patients with liver cirrhosis. *Health Qual Life Outcomes* 2022;20(1):23.
10. Bajaj JS, Pompili E, Caraceni P. The burden of hepatic encephalopathy and the use of albumin as a potential treatment. *Ann Hepatol*. 2025 Jan-Jun;30(1):101751.
11. Montagnese S, Bajaj JS. Impact of hepatic encephalopathy in cirrhosis on quality of-life issues. *Drugs* 2019;79(Suppl 1):11 6.
12. Ridola L, Riggio O, Gioia S, et al. Clinical management of type C hepatic encephalopathy. *United European Gastroenterol J*. 2020 Jun;8(5):536-43.
13. Tapper EB, Henderson JB, Parikh ND, Ioannou GN, Lok AS. Incidence of and risk factors for hepatic encephalopathy in a population-based cohort of Americans with cirrhosis. *Hepatol Commun* 2019; 3:1510-9.
14. Bai M, Qi X, Yang Z, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 943-51.
15. Simon-Talero M, Roccarina D, Martinez J, et al. Association between portosystemic shunts and increased complications and mortality in patients with cirrhosis. *Gastroenterol* 2018; 154: 1694-705.
16. Porcheron J and Balique JG. Physiopathology and surgical treatment of hepatic encephalopathy after porto- caval anastomosis. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)* 1995; 31: 287-94.
17. Jalan R, Rose CF. Heretical thoughts into hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2022 Aug;77(2):539-48.
18. Ntuli Y, Shawcross DL. Infection, inflammation and hepatic encephalopathy from a clinical perspective. *Metab Brain Dis*. 2024 Dec;39(8):1689-703.
19. Ridola L, Cardinale V, Riggio O. The burden of minimal hepatic encephalopathy: from diagnosis to therapeutic strategies. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 151-64.
20. Ridola L, Nardelli S, Gioia S, et al. Quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 5446-53.
21. Nardelli S, Gioia S, Faccioli J, et al. Sarcopenia and cognitive impairment in liver cirrhosis: A viewpoint on the clinical impact of minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2019;25: 5257-65.
22. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30: 890-5.
23. Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2029-34.
24. Wierling, C. Bridging the gap between metabolic liver processes and functional tissue structure by integrated spatiotemporal modeling applied to hepatic ammonia detoxification. *Hepatology* 2014, 60, 1823-5.
25. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan, R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J. Hepatol*. 2004, 40, 247-54.
26. Dhiman, R.K. Gut microbiota, inflammation and hepatic encephalopathy: A puzzle with a solution in sight. *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2012, 2, 207-10.
27. Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan, JB, et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J. Hepatol*. 2011, 54, 640-9.

28. Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon, PB, et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012; 302, G168-75.
29. Montagnese S, Duarte-Rojo A. Hepatic Encephalopathy-We are no longer those who believe that reality is what we perceive. *Hepatology.* 2025 Mar12.
30. Poudyal NS, Chaudhary S, Kc S, et al. Precipitating Factors and Treatment Outcomes of Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis. *Cureus.* 2019 Apr 2;11(4): e4363.
31. Hansen MKG, Kjærgaard K, Eriksen LL, et al. Psychometric methods for diagnosing and monitoring minimal hepatic encephalopathy -current validation level and practical use. *Metab Brain Dis.* 2022 Mar;37(3):589-605.
32. Patel VC, Lee S, McPhail MJW, et al. Rifaximin- α reduces gut-derived inflammation and mucin degradation in cirrhosis and encephalopathy: RIFSYS randomised controlled trial. *J. Hepatol.* 2022, 76, 332-42.
33. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol.* 2016 Dec;65(6):1232-44.
34. Merli M, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, Di Gregorio V, Lattanzi B, et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metabolic brain disease* 2013; 28:281-4.
35. Nardelli, S.; Lattanzi, B.; Merli, M.; Farcomeni, A.; Gioia, S.; Ridola, L.; Riggio, O. Muscle Alterations Are Associated with Minimal and Overt Hepatic Encephalopathy in Patients with Liver Cirrhosis. *Hepatology* 2019, 70, 1704-13.
36. Wijarnpreecha K, Werlang M, Panjawatnanan P, et al. Association between sarcopenia and hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2020;19(3):245-50.
37. Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O, Ridola L. Nutrition Assessment and Management in Patients with Cirrhosis and Cognitive Impairment: A Comprehensive Review of Literature. *J Clin Med.* 2022 May 18;11(10):2842.
38. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J. Hepatol.* 2019, 70, 172-93.

