

Nuovi aspetti della Encefalopatia Epatica: influenza dei flussi intracranici e della ipertensione

F. R. Ponziani

Nell'individuo sano il circolo cerebrale è protetto dalle eventuali alterazioni della circolazione sistemica grazie all'autoregolazione¹, che mantiene costante il flusso cerebrale in presenza di variazioni della pressione di perfusione comprese fra 60 e 150 mmHg. Nel cirrotico esiste invece un disturbo dell'autoregolazione cerebrale², particolarmente marcato nei pazienti con encefalopatia epatica e/o ipotensione³, per cui la circolazione cerebrale di questi pazienti risente delle alterazioni dell'emodinamica sistemica.

Guevara⁴ ha misurato mediante Doppler transcranico l'indice di resistenza dell'arteria cerebrale media in un gruppo di pazienti cirrotici senza e con ascite e lo ha confrontato con l'indice di resistenza renale e con il comportamento dei principali fattori vasoattivi endogeni. L'indice di resistenza aumentava progressivamente passando dal gruppo di controllo, ai pazienti senza ascite e a quelli con ascite, raggiungendo i valori più elevati nel sottogruppo con insufficienza renale. Analizzando i dati in relazione al grado di compromissione epatica, l'indice di resistenza cerebrale è risultato normale nei pazienti in classe A di Child e significativamente aumentato in quelli in classe B e C. Il comportamento dell'indice di resistenza cerebrale era analogo a quello dell'indice di resistenza renale e correlato direttamente con i livelli plasmatici di renina e noradrenalina ed inversamente con la pressione arteriosa.

Nel paziente cirrotico con riduzione della funzione epatica ed alterazioni dell'emodinamica sistemica si ha quindi un aumento delle resistenze cerebrovascolari ed una riduzione della perfusione cerebrale. La vasocostrizione cerebrale può essere interpretata come la risposta di questo distretto circolatorio alla riduzione del volume plasmatico efficace che caratterizza la malattia ed alla conseguente attivazione dei principali sistemi vasocostrittori endogeni. Il rilievo di un ulteriore incremento dell'indice di resistenza in risposta all'incremento del flusso splanchnico indotto dal pasto⁵ è in accordo con quest'interpretazione. La riduzione del flusso cerebrale in corso di cirrosi è stata confermata da numerosi Autori, che hanno utilizzato varie metodiche di misura, dirette ed indirette, anche se non mancano risultati contrastanti⁶.

I pazienti cirrotici con encefalopatia epatica subclinica o episodica presentano un'ulteriore riduzione del flusso cerebrale⁷⁻¹⁰, come dimostrato dal confronto con pazienti cirrotici senza encefalopatia e da misurazioni longitudinali nello stesso paziente. Il significato fisiopatologico di questo rilievo non è noto: nell'encefalopatia epatica vi è una riduzione del metabolismo cerebrale sufficiente di per sé a determinare la riduzione del flusso. D'altra parte la possibilità che la riduzione del flusso cerebrale rivesta significato patogenetico non può essere esclusa a priori. La riduzione del flusso cerebrale aumenta peraltro il rischio d'ischemia cerebrale nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato¹¹. Nel paziente con encefalopatia epatica è stato valutato, su casistica peraltro generalmente limitata, anche il

flusso cerebrale distrettuale, in genere utilizzando la PET e la SPECT. Questi studi hanno evidenziato una riduzione dell'apporto ematico alle aree corticali ed in particolare alla regione frontale e prefrontale ed un suo aumento (per alcuni solo relativo) a livello del talamo, del lobo caudato, del cervelletto e soprattutto dei gangli della base¹²⁻¹⁵.

Altri autori¹² hanno osservato come la riduzione del flusso fosse più marcata in corrispondenza del giro cingolato, altri ancora indicano nell'ippocampo la regione cerebrale maggiormente ipoperfusa¹⁶.

La riduzione del flusso cerebrale correla con il deficit neurocognitivo¹⁴;

Lo studio del metabolismo cerebrale effettuato mediante misurazione dell'utilizzo cerebrale di glucosio (Fluoro-Deossiglucosio) tramite PET in soggetti con encefalopatia minima ha fornito rilievi contrastanti in rapporto alla tecnica utilizzata: decremento della utilizzazione del glucosio nelle aree corticali con relativo aumento nelle regioni sottocorticali e cervelletto; successivamente una selettiva diminuzione del flusso cerebrale nelle aree occipitale e inferotemporale¹² e riduzione diffusa dell'utilizzo di glucosio nelle aree corticali e sottocorticali¹⁵.

Alcuni studi presenti in letteratura hanno dimostrato una correlazione negativa tra la presenza di HE e il flusso ematico cerebrale (CBF) valutato con l'utilizzo del ecocolordoppler transcranico (TCD)^{8,9}.

Questi studi hanno mostrato che la velocità media di flusso cerebrale, indicatore di CBF, è ridotta in pazienti con epatopatia cronica^{8,9}. In particolare, Dillon ha riportato che la velocità media di flusso cerebrale è ridotta nei pazienti cirrotici avanzati senza encefalopatia rispetto ai controlli normali¹⁶. In contrasto, Lagi non ha dimostrato alcuna differenza nella velocità media di flusso tra pazienti cirrotici con ascite e controlli sani². Katz et al. hanno dimostrato che i pazienti con epatopatia cronica avevano punteggi più bassi ai test psicometrici e velocità media di flusso dell'arteria cerebrale media inferiore a confronto con controlli sani⁹. Altri autori suggerivano che in pazienti cirrotici gli indici di resistenza cerebrali vascolari (indice di resistenza, RI e l'indice di pulsatilità, PI) sono i migliori indicatori di alterazioni emodinamiche cerebrali e strettamente correlati con la gravità della cirrosi, l'encefalopatia epatica⁸ e l'ascite⁴ soprattutto a causa della scarsa riproducibilità della misurazione della velocità del flusso cerebrale che è influenzata dall'angolo di insonazione⁸. Inoltre, in questa popolazione, PI e RI cerebrale sembrano essere correlati ad ammoniemia e albuminemia⁸.

La fisiopatologia riguardante l'aumentata resistenza vascolare cerebrale nell'encefalopatia epatica non è stata chiarita. Non è noto se l'encefalopatia epatica provoca un aumento della resistenza vascolare cerebrale, o è l'alterazione dell'emodinamica vascolare cerebrale a contribuire all'encefalopatia epatica. È stato ipotizzato che l'ammoniaca svolge un ruolo importante nella scomparsa dell'autoregolazione del CBF, nell'aumento della pressione endocranica e nella comparsa dell'edema cerebrale¹⁷. Quest'ultimo può contribuire a un'aumentata resistenza vascolare cerebrale⁸.

Alcuni studi dimostrano che RI e PI sono più attendibili della velocità media di flusso nel rilevare alterazioni di flusso ematico cerebrale, soprattutto a causa della scarsa riproducibilità della misurazione della velocità del flusso cerebrale che è influenzata

dall'angolo di insonazione⁸. Allo stato attuale non ci sono dati in letteratura riguardanti la variazione dei parametri emodinamici cerebrali dopo il trattamento dell'EE. Non ci sono inoltre studi sulla prevalenza di disfunzione endoteliale in pazienti con e senza MHE e dopo trattamento con rifaximina.

BIBLIOGRAFIA

1. Fog M. Cerebral circulation. The reaction of the pial arteries to a fall in blood pressure. *Arch Neurol Psychiatry* 1937; 37: 351-64.
2. Lagi A, La Villa G, Barletta G, et al. Cerebral autoregulation in patients with cirrhosis and ascites. A transcranial Doppler study. *J Hepatol* 1997; 27: 114-20.
3. Strauss GI, Hansen BA, Herzog T, Larsen FS. Cerebral autoregulation in patients with end-stage liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 767-71.
4. Guevara M, Bru C, Gines P, et al. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998; 28: 39-44.
5. Sugano S, Yamamoto K, Atobe T, et al. Postprandial middle cerebral arterial vasoconstriction in cirrhotic patients. A placebo, controlled evaluation. *J Hepatol* 2001; 34: 373-7.
6. Larsen FS. Cerebral circulation in liver failure: Ohm's law in force. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 281-92.
7. Testa R, Rodriguez G, Arvigo F, et al. Cerebral blood flow and plasma free tryptophan in cirrhotics with and without hepatic encephalopathy. *Ital J Neurol Sci* 1989; 10: 415-21.
8. Kawakami M, Koda M, Murawaki Y, Kawasaki H, Ikawa S. Cerebral vascular resistance assessed by transcranial color Doppler ultrasonography in patients with chronic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 890-7.
9. Katz JJ, Mandell MS, House RM, Bilir BM, Barton B, Zamudio S. Cerebral blood flow velocity in patients with subclinical portal-systemic encephalopathy. *Anesth Analg* 1998; 86: 1005-9.
10. Almdal T, Schroeder T, Ranek L. Cerebral blood flow and liver function in patients with encephalopathy due to acute and chronic liver diseases. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 299-303.
11. Philips BJ, Armstrong IR, Pollock A, Lee A. Cerebral blood flow and metabolism in patients with chronic liver disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1998; 27: 369-76.
12. Lockwood AH, Yap EW, Rhoades HM, Wong WH. Altered cerebral blood flow and glucose metabolism in patients with liver disease and minimal encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 331-6.
13. Lockwood AH, Murphy BW, Donnelly KZ, Mahl TC, Perini S. Positron-emission tomographic localization of abnormalities of brain metabolism in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1993; 18: 1061-8.

14. Trzepacz PT, Tarter RE, Shah A, Tringali R, Faett DG, Van Thiel DH. SPECT scan and cognitive findings in subclinical hepatic encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6 : 170-5.
15. Burra P, Dam M, Chierichetti F, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study of brain metabolism in cirrhosis: effect of liver transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 418-20.
16. Dillon JF, Plevris JN, Wong FC, et al. Middle cerebral artery blood flow velocity in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 1087–91.
17. Blei AT, Olafsson S, Therrien G, Butterworth RF. Ammonia-induced brain edema and intracranial hypertension in rats after portacaval anastomosis. *Hepatology* 1994; 19:1437-44.

Dott.ssa Francesca Romana Ponziani, Istituto di Medicina Interna e Gastroenterologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza: francesca.ponziani@gmail.com