

# **Gestione delle epatopatie croniche attraverso casi clinici reali: focus sull'encefalopatia epatica e sulle complicanze associate**

Vincenza Calvaruso<sup>1</sup>, Paolo Caraceni<sup>2</sup>, Stefano Fagioli<sup>3</sup>, Giacomo Germani<sup>4</sup>, Lorenzo Ridola<sup>5</sup>

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

# Indice

<b>1. Introduzione</b>	3
<b>2. Materiali e Metodi</b>	3
<b>3. Risultati</b>	4
<b>3.1 Encefalopatia epatica</b>	4
<b>3.2 Altri casi clinici a presentazione epatologica complessa</b>	6
<b>4. Discussione</b>	8
<b>5. Conclusioni</b>	9
<b>Bibliografia</b>	10

© 2025 Clinical Practice

Registrazione del Tribunale di Milano  
n. 60 del 17.02.2019  
BIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO  
Anno VII | n. 04 | 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)

# Gestione delle epatopatie croniche attraverso casi clinici reali: focus sull'encefalopatia epatica e sulle complicanze associate

## 1. Introduzione

L'encefalopatia epatica (EE) è una delle complicanze più comuni della cirrosi che comporta un rilevante peggioramento dello stato di salute e della qualità di vita, non solo per i pazienti ma anche per i loro caregiver.<sup>1,2</sup> Si tratta di una condizione neurologica secondaria all'insufficienza epatica scompensata e/o alla presenza di shunt portosistemici, che può variare per gravità da un lieve e spesso non riconosciuto deficit cognitivo fino al coma.<sup>3,4</sup> Tuttavia, la malattia epatica si manifesta con un ampio spettro di complicanze extraepatiche, metaboliche, neurologiche, infettive e vascolari, che richiedono un inquadramento diagnostico e terapeutico multidisciplinare.<sup>5-7</sup> La distinzione tra EE e altre condizioni caratterizzate da alterazioni cognitive e neuropsichiatriche, come l'abuso alcolico o condizioni carenziali, è spesso complessa e rappresenta una sfida quotidiana per il clinico. Parallelamente, la gestione di pazienti affetti da forme epatiche "non convenzionali" (epatopatia dismetabolica, ipertensione portale non cirrotica, co-infezioni virali, complicanze post-chirurgiche o post-TIPS) richiede competenze integrate e costante aggiornamento. L'estrema variabilità dei fattori precipitanti, la frequente coesistenza di comorbidità e la necessità di una valutazione multidisciplinare rendono spesso difficile un inquadramento univoco dei pazienti.

In questo contesto, all'interno del Progetto 2025 *HEpatic Lab - Approccio sistematico all'encefalopatia epatica: oltre la variabilità clinica*, realizzato con il contributo non condizionante di Alfasigma, è stato organizzato un Clinical Talent Contest a scopo formativo, rivolto a giovani medici specialisti. I contenuti del presente articolo sono stati sviluppati dal Board Scientifico del progetto sulla base dei casi clinici raccolti, valutati e discussi durante le attività formative.

Da questa iniziativa sono scaturiti i casi clinici reali qui presentati, che rappresentano un contributo significativo nell'evidenziare l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche delle epatopatie croniche, in particolare dell'encefalopatia epatica, ma anche di altre complicanze avanzate delle malattie epatiche croniche, arricchendo il valore educativo e multidisciplinare dell'analisi dei casi.

## 2. Materiali e Metodi

Sono stati analizzati undici casi clinici consecutivi forniti da giovani specialisti di differenti centri italiani, selezionati per il loro interesse clinico e didattico nell'ambito delle epatopatie croniche e delle relative complicanze.

Ogni caso è stato descritto secondo uno schema omogeneo comprendente: dati anagrafici, iter diagnostico-strumentale, gestione terapeutica e outcome clinico. Tutti i dati sono stati anonimizzati in conformità al GDPR (Regolamento UE 2016/679).

I casi sono stati successivamente raggruppati in base alla presenza o meno di EE e alla complessità del quadro clinico, distinguendo due principali categorie:

### a. Encefalopatia epatica e fattori precipitanti

(casi n. 1-7): include i casi caratterizzati da episodi acuti o ricorrenti di EE correlati alla presenza di uno o più fattori scatenanti quali infezioni, disidratazione, alterazioni eletrolitiche, stipsi, comorbilità neurologiche e shunt portosistemici spontanei o indotti (TIPS).

Questi casi testimoniano l'estrema eterogeneità clinica dell'EE e l'importanza di un riconoscimento tempestivo dei trigger al fine di ottimizzare la prognosi.

### b. Altri casi clinici a presentazione epatologica complessa

(casi n. 8-11): comprendono quadri non correlati direttamente all'EE, ma rappresentativi di scenari gestionali complessi nell'ambito delle epatopatie croniche (es. ipertensione portale idiopatica, hepatocarcinoma infiltrante, complicanze vascolari epatiche).

Questi casi ampliano la prospettiva clinica e sottolineano il ruolo della valutazione multidisciplinare nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata.

### 3. Risultati

L'analisi dei casi ha avuto carattere descrittivo e qualitativo, con l'obiettivo di evidenziare i pattern clinici ricorrenti, le criticità diagnostiche e le strategie gestionali più efficaci. Particolare attenzione è stata dedicata all'identificazione dei fattori precipitanti, alla valutazione dell'efficacia dei trattamenti instaurati e al ruolo dell'approccio multidisciplinare nella gestione delle complicanze epatiche.

#### 3.1 Encefalopatia epatica

Nel presente lavoro vengono descritti sette casi clinici di EE, selezionati nell'ambito del progetto formativo HepaticLab, a cura di giovani gastroenterologi italiani, con l'obiettivo di evidenziare le principali modalità di presentazione della patologia nella pratica clinica e le relative strategie gestionali. (**Tabella 1**) I casi rappresentano scenari frequentemente riscontrabili nella gestione del paziente con cirrosi: episodi acuti con identificazione del fattore precipitante (caso 1-4), forme più complesse con contributo di condizioni neurologiche concomitanti (caso 5-6) e EE ricorrente correlata a derivazione portosistemica (caso 7).

Per ciascun caso sono stati analizzati quadro clinico, fattori scatenanti, percorso diagnostico-terapeutico e outcome, con particolare attenzione all'impatto delle comorbilità e al ruolo cruciale della diagnosi precoce. Tra i trigger più frequentemente riscontrati emergono sepsi, disidratazione, insufficienza renale, stipsi, abuso alcolico e complicanze post-procedurali, in linea con quanto riportato nelle linee guida AASLD/EASL<sup>7</sup> e in ulteriori evidenze cliniche.<sup>8</sup> L'associazione di lattulosio e rifaxamina, insieme alla correzione del fattore precipitante (idratazione, terapia antibiotica, regolazione della terapia diuretica, revisione del TIPS), ha determinato una significativa regressione della sintomatologia neuropsichica nella maggior parte dei casi, in linea con le evidenze disponibili.<sup>9</sup>

L'utilizzo di strumenti di valutazione cognitiva e il monitoraggio clinico ravvicinato si sono rivelati fondamentali per orientare il percorso terapeutico ed evitare sovraccarico o sotto-trattamento dell'EE. Sulla base di questi presupposti, si presentano di seguito gli aspetti clinici più rilevanti di ciascun caso, con particolare attenzione all'identificazione del fattore precipitante, alle modalità diagnostiche adottate e alle strategie terapeutiche che si sono dimostrate efficaci nel modificare l'evoluzione del quadro encefalopatico.

**Tabella 1. Casi clinici di EE: caratteristiche cliniche, fattori precipitanti e outcome**

Caso	Sesso/età	Diagnosi principale	Fattori precipitanti	Trattamento e outcome
<b>1</b>	Uomo, 55 anni	EE ricorrente su cirrosi epatica alcol-correlata con epatocarcinoma segmentario S4 trattato con TAE.	Sepsi da <i>Klebsiella pneumoniae</i> , insufficienza renale acuta, assunzione di acamprosato.	Lattulosio e rifaxamina in profilassi secondaria, clisteri evacuativi, albumina EV, sospensione diuretici, antibiotici mirati → miglioramento clinico e successivo trapianto di fegato.
<b>2</b>	Uomo, 82 anni	EE episodica (grado II WH, tipo C) in cirrosi dismetabolica anti-HBc positiva (Child-Pugh B7, MELD 14), con comorbidità (ipertensione, pregresso IMA, MGUS)	Incremento terapia diuretica, disidratazione, alterazioni elettrolitiche.	Riduzione/sospensione diuretici, correzione idro-elettrolitica, lattulosio e rifaxamina → miglioramento e stabilità clinica.
<b>3</b>	Uomo, 78 anni	EE acuta in cirrosi HCV-correlata misconosciuta, precipitata da sepsi in erisipela della gamba sinistra.	Sepsi batterica, scompenso epatico acuto.	Piperacillina/tazobactam, lattulosio e rifaxamina → miglioramento clinico significativo; persistenza di deficit cognitivi (GSC 10 al follow-up).
<b>4</b>	Donna, 81 anni	EE acuta (covert I grado) in cirrosi MASLD con storia di epatocarcinoma trattato con termoablazione.	Disidratazione severa; uso continuato di diuretici; stipsi.	Lattulosio, rifaxamina, clistere evacuativo, idratazione EV → recupero completo e assenza di recidive al follow-up.
<b>5</b>	Uomo, 76 anni	EE ricorrente post-TIPS in cirrosi criptogenetica con insufficienza renale cronica.	Iper-shunt porto-sistemico post-TIPS; insufficienza renale cronica.	Lattulosio e rifaxamina, modifiche dietetiche, revisione calibrata del TIPS → risoluzione degli episodi e stabilità clinica.
<b>6</b>	Uomo, 71 anni	EE conclamata in cirrosi HBV/HCV-correlata con coesistenti deficit cognitivi da pregressa emorragia cerebrale intraventricolare.	Stipsi; dieta ipoproteica/ipocalorica; errori posologici di rifaxamina/lattulosio.	Ottimizzazione lattulosio e rifaxamina, correzione dieta → buon controllo dell'EE; persistenza disturbi cognitivi da esiti emorragici.
<b>7</b>	Uomo, 29 anni	EE ricorrente (grado III WH) in paziente con cirrosi post-Kasai e TIPS.	Ipershunt porto-sistemico post-TIPS.	Lattulosio tramite SNG e clisteri, idratazione EV, sospensione diuretici → risoluzione dell'EE; successivo trapianto epatico.

### Caso 1.

**R. Mizzi, S. Gammino, G. Genova**

Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Digerente, UOC di Gastroenterologia ed Epatologia, Università degli Studi di Palermo

Il caso evidenzia come **episodi ricorrenti di EE possano insorgere in un contesto clinico complesso**, caratterizzato da **cirrosi alcol-correlata** complicata da epatocarcinoma e da sepsi severa. L'infezione da *Klebsiella pneumoniae* e l'insufficienza renale acuta hanno rappresentato i principali fattori precipitanti, determinando un peggioramento dello stato di coscienza. La gestione integrata, con terapia ipoammoniemizzante, clisteri evacuativi, sospensione dei diuretici, infusione di albumina e antibiotici mirati, ha permesso un recupero neurologico significativo; il trapianto di fegato ha risolto definitivamente la cirrosi alla base delle recidive, confermando l'importanza di un **riconoscimento tempestivo** dei fattori precipitanti nella gestione dell'EE nei pazienti con **cirrosi avanzata**.

### Caso 2.

**M. Baldini**

Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva, Ospedale S. Giuseppe di Empoli

Questo caso mostra come la EE possa manifestarsi in un **paziente anziano e fragile**, con cirrosi di recente diagnosi e comorbilità multiple. Il peggioramento neurologico era legato a fattori precipitanti comuni ma spesso sottovalutati, come la **disidratazione associata all'incremento della terapia diuretica**. L'esperienza evidenzia la necessità di un **monitoraggio** ravvicinato nei pazienti anziani e fragili e la **centralità della collaborazione tra specialista e Medico di Medicina Generale** per garantire continuità assistenziale e prevenzione delle recidive, in accordo con quanto raccomandato dalle più recenti linee guida nazionali e internazionali per la gestione della EE.<sup>10,11</sup>

### Caso 3.

**M. Noviello**

Medicina Interna Ospedaliera, Policlinico di Bari

In questo episodio, l'EE ha rappresentato la prima **manifestazione clinica di una cirrosi HCV-correlata** non precedentemente diagnosticata. La **sepsi da erisipela** ha agito come fattore precipitante determinante, come riportato anche nelle principali linee guida per la gestione della EE, rendendo necessaria una diagnosi differenziale rapida e l'avvio immediato di un trattamento.<sup>10</sup>

La combinazione di terapia antibiotica e gestione ipoammoniemizzante ha portato a un miglioramento significativo del livello di coscienza, in accordo con le evidenze disponibili.<sup>11</sup> Il caso sottolinea l'importanza di **considerare l'EE come possibile esordio di malattia epatica cronica misconosciuta**.

### Caso 4.

**V. Funari**

UOC Medicina Interna, AO Annunziata, Cosenza

La paziente presentava un episodio di **EE acuta secondaria a disidratazione severa**, fattore precipitante comune ma spesso sottovalutato nella pratica clinica.<sup>7,8</sup> Il ripristino dell'idratazione, associato alla terapia con lattulosio e rifaximina, ha consentito un rapido recupero dello stato mentale, in accordo con le evidenze sull'efficacia della terapia combinata.<sup>9</sup> Il caso ribadisce il ruolo cruciale dei fattori precipitanti funzionali, come disidratazione e stipsi, insieme all'**importanza dell'educazione del paziente** al mantenimento di una **corretta idratazione e regolarità dell'alvo**, per ridurre il rischio di recidive.

### Caso 5.

**C. De Benedittis**

Ambulatorio Epatologico, Medicina 1, AOU Maggiore della Carità, Novara

Nel paziente in esame, la EE si è manifestata come complicanza ricorrente dopo TIPS eseguito per ascite refrattaria, in un contesto clinico aggravato da insufficienza renale cronica.<sup>3,13</sup> Nonostante il trattamento medico ottimale, la sintomatologia è risultata refrattaria, richiedendo la revisione dello shunt, in accordo con le linee guida e con l'evidenza disponibile nei casi di iper-shunting.<sup>14-16</sup> L'esperienza conferma l'importanza di **bilanciare efficacemente il controllo dell'ipertensione portale** con il rischio di encefalopatia, in special modo se il paziente è anziano e fragile, e di adottare un **approccio personalizzato che integri la valutazione epatica, renale e metabolica nella gestione post-TIPS**.<sup>3</sup>

### Caso 6.

**D. Erminelli, C. Mangini**

Dipartimento di Medicina, Università di Padova

Questo caso evidenzia la **rilevanza della diagnosi differenziale** nel paziente cirrotico che presenta disturbi cognitivi persistenti. Il quadro neurocognitivo risultava infatti multifattoriale, con una componente encefalopa-

tica lieve ma non predominante e un ruolo significativo degli esiti neurochirurgici legati a pregressa emorragia intraventricolare. L'ottimizzazione della terapia ipoammoniemicante ha migliorato la quota correlabile all'EE, mentre i deficit residui erano riferibili alla lesione strutturale. Il caso sottolinea l'*importanza dell'anamnesi e dei test quantitativi* [scala MMSE (*Mini Mental State Examination*); PHES (*Psychometric epatic encephalopathy score*); ANT (*Animal Naming Test*)] **nel distinguere le varie componenti del deterioramento cognitivo nel paziente con epatopatia cronica**.<sup>17,18</sup>

### Caso 7.

#### C. Agnolon

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Questo caso illustra una forma di **EE ricorrente inserita dopo TIPS** in un paziente sottoposto in età pediatrica ad intervento di Kasai per atresia delle vie biliari, e complicata da colangiti ricorrenti. Nonostante

l'impiego di profilassi farmacologica, gli episodi encefalopatici si sono ripresentati a distanza di tre anni dalla procedura, sottolineando come il rischio di EE post-TIPS possa emergere anche tardivamente.<sup>19,20</sup> La presenza di una malattia cronica delle vie biliari e di un microbiota profondamente alterato rappresenta un ulteriore elemento predisponente.<sup>21</sup> Il caso conferma la necessità di **bilanciare attentamente il beneficio emodinamico del TIPS con il rischio di EE** e indica il **trapianto di fegato come soluzione risolutiva nelle forme avanzate o refrattarie**.<sup>22</sup>

### 3.2 Altri casi clinici a presentazione epatologica complessa

Sono inoltre stati selezionati quattro ulteriori casi clinici di interesse epatologico e di gestione complessa, non direttamente correlati a quadri encefalopatici, che contribuiscono a rappresentare l'eterogeneità delle complicanze e dei percorsi diagnostico-terapeutici nei pazienti con malattia epatica cronica. (**Tavella 2**)

**Tabella 2. Casi clinici epatologici complessi non correlati a EE**

Caso	Sesso/età	Diagnosi principale	Fattori precipitanti	Trattamento e outcome
<b>8</b>	Uomo, 50 anni	Encefalopatia di Wernicke con evoluzione in psicosi di Korsakoff in paziente con epatopatia alcol-correlata.	Abuso alcolico cronico, malnutrizione, tabagismo, deficit di tiamina, sospetta sindrome astinenziale.	Tiamina ev, acido folico, idratazione ev, BCAA ev, lattulosio, diazepam → miglioramento parziale con persistenza di deficit cognitivi e psicosi di Korsakoff.
<b>9</b>	Uomo, 60 anni	Ipertensione portale idiopatica non cirrotica (INCPH) in paziente con infezione cronica da HBV in sospensione viologica.	Ipertensione portale severa non cirrotica; varici F3 episodio emorragico precedente; pregressa ascite.	Terapia antivirale, NSBB e diuretico; legatura endoscopica delle varici → buon compenso clinico e assenza di nuovi episodi di scompenso.
<b>10</b>	Donna, 57 anni	Epatite cronica attiva HBV /HDV in paziente trapiantata di rene con pregressa infezione HCV.	Immunosoppressione cronica; politerapia con rischio di interazioni farmacologiche.	Entecavir + bulevirtide → negativizzazione viologica e normalizzazione transaminasi; buona tollerabilità clinica.
<b>11</b>	Uomo, 71 anni	HCC infiltrante con trombosi portale neoplastica in cirrosi dismetabolica avanzata (Child-Pugh C; BCCL D).	Peritonite batterica spontanea; ascite severa; anemia acuta da rettorragia.	Antibiotici e albumina per peritonite batterica spontanea; paracentesi evacuativa; avvio a cure palliative integrate → miglioramento dello scompenso infettivo, prognosi oncologica infausta.

### Caso 8. Evoluzione da encefalopatia di Wernicke a psicosi di Korsakoff in paziente alcolista

#### F. Salvotti, R. Stupia, F.P. Bonfante, I. Zagni

Medicina Generale, Ospedale Desenzano del Garda (Brescia), ASST Garda

Questo caso clinico descrive un paziente di 50 anni

con lunga storia di **abuso alcolico** che si presentava al Pronto Soccorso in stato confusionale, con segni di tremori e disorientamento. Il quadro neurologico non consentiva una diagnosi immediata e ha richiesto un **approfondito iter diagnostico**, per distinguere fra condizioni a presentazione simile, quali EE, sindrome astinenziale, ictus o encefalopatia di Wernicke.<sup>23,24</sup> Gli

accertamenti clinici e neuroradiologici (TC/RM encefalo) hanno documentato un quadro compatibile con **deficit vitaminico severo**, conducendo alla **diagnosi di encefalopatia di Wernicke, successivamente evoluta in psicosi di Korsakoff**, a causa del ritardo diagnostico-terapeutico.<sup>25,26</sup> La **sommistrazione tempestiva di tiamina** per via endovenosa rappresenta la terapia di riferimento e deve essere avviata senza attendere il dosaggio vitaminico, al fine di prevenire l'aggravamento del danno neurologico.<sup>24</sup> Nonostante il trattamento idratante, vitaminico e di supporto, il paziente ha riportato solo un recupero parziale, con persistenza di atassia, deficit mnesici e confabulazione, configurando un danno cerebrale verosimilmente irreversibile per riconoscimento tardivo della condizione.<sup>26</sup>

→ **Key clinical takeaway**

Il riconoscimento dell'encefalopatia di Wernicke rappresenta una **vera emergenza medica**: anche pochi giorni di ritardo nella supplimentazione con tiamina possono determinare esiti permanenti con un **impatto significativo sulla prognosi neurologica**.

#### Caso 9. Ipertensione portale idiopatica non cirrotica in infezione cronica da HBV

**M. Romeo, C. Basile, M. Izzo, M. Dallio, F. Di Nardo, C. Napolitano, P. Vaia, A. Federico**

Unità di Epatogastroenterologia, Dipartimento di Medicina di Precisione, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Un uomo di 60 anni con **infezione cronica da HBV in soppressione viologica** giungeva al ricovero per rivalutazione dopo un **pregresso episodio di ascite e sanguinamento da varici F2** trattato con legatura endoscopica (EBL).

Gli esami evidenziavano funzione epatica conservata e marcata piastrinopenia, mentre ecografia e Fibroscan escludevano la presenza di cirrosi (LSM 6.7 kPa). L'iter diagnostico, comprensivo di imaging vascolare e test genetici, escludeva altre cause di ipertensione portale, consentendo di formulare diagnosi di ipertensione portale idiopatica non cirrotica (INCPH).<sup>27-29</sup>

Durante il ricovero veniva eseguita una nuova EBL per varici F3 con white nipple. Il paziente veniva dimesso in buone condizioni, con follow-up endosco-

pico con EBL programmata per prevenire ulteriori sanguinamenti e mantenimento della terapia antivirale e beta-bloccante non selettivo.

→ **Key clinical takeaway**

La **conservazione della funzione epatica** non esclude la presenza di **ipertensione portale severa**: nei pazienti con INCPH è essenziale un **algoritmo diagnostico dedicato** per prevenire complicanze potenzialmente fatali.<sup>29,30</sup>

#### Caso 10. Epatite cronica HBV/HDV in paziente trapiantata di rene

**E. Gabrielli, C. Valeriani**

UOSD Malattie infettive, Ospedale Santa Lucia, Macerata

La paziente, 57 anni, sottoposta a **trapianto renale** nel 2002 per nefropatia non definita, presenta **epatite cronica attiva HBV-HDV** (epatite Delta) correlata, con pregressa infezione HCV trattata nel 1998 con interferone. Il quadro anamnestico si presentava complesso per **politerapia immunosoppressiva e comorbidità cardiovascolari e metaboliche**. La paziente ha iniziato terapia antivirale con entecavir nel mese di ottobre 2023, successivamente associata a bulevirtide (BLV), unico farmaco approvato per il trattamento di HDV, a febbraio 2024, previa valutazione del rischio di interazioni farmacologiche significative con immunosoppressori e altri farmaci in uso.<sup>31-34</sup> È stata ottenuta la negativizzazione sia di HBV-DNA sia di HDV-RNA, con normalizzazione persistente dei parametri di citolisi epatica e buona tollerabilità senza interazioni farmacologiche rilevanti con l'immunosoppressione, in linea con dati prospettici che dimostrano efficacia e sicurezza di BLV anche in contesto complesso.<sup>35-39</sup> Il **follow-up multidisciplinare** ha incluso **monitoraggio regolare viologico, biochimico e strumentale** per la **prevenzione del carcinoma epatocellulare**.

→ **Key clinical takeaway**

La terapia con BLV può rappresentare un'opzione efficace e sicura anche nei pazienti trapiantati, purché venga eseguita una **valutazione scrupolosa delle interazioni con gli immunosoppressori e la gestione clinica sia multidisciplinare**.

## Caso 11. HCC infiltrante con trombosi portale neoplastica

**S. Carasi<sup>1,2</sup>, L. Mammolito<sup>1,2</sup>, G. Purrazzo<sup>1</sup>**

**S. Lumera<sup>1</sup>, S. Piro<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>UOC Medicina Interna, Ospedale ARNAS Garibaldi, Catania

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania

Un uomo di 71 anni, affetto da **cirrosi epatica MASH** (*Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis*) evoluta e con importanti comorbidità metaboliche e cardiovascolari, si presentava con rettorragia, anemia severa e segni di scompenso epatico. La TC dell'addome eseguita in acuto mostrava una massa a livello del pancreas e una trombosi portale, orientando inizialmente verso una neoplasia pancreatica. Tuttavia, la rivalutazione multidisciplinare delle immagini, unitamente all'elevato AFP (810 ng/mL), permetteva di riconoscere un quadro di **epatocarcinoma** (HCC) **infiltrante con trombosi portale neoplastica, in assenza di noduli epatici evidenti**.<sup>40</sup> Il maggior numero di HCC insorge nel contesto di un fegato cirrotico e può avere un comportamento aggressivo con invasione neoplastica della vena porta, specialmente in caso di lesioni solide che insorgono in prossimità dei rami portali.<sup>41,42</sup> Il paziente risultava in stadio BCLC D (Child-Pugh C10, PS 2), non elegibile a terapie attive ed era pertanto avviato a cure palliative con presa in carico territoriale.

### → Key clinical takeaway

In presenza di invasione vascolare predominante e assenza di noduli parenchimali riconoscibili, **l'HCC può simulare altre neoplasie addominali**. La revisione multidisciplinare delle immagini e la valutazione dei biomarcatori risultano cruciali per evitare ritardi diagnostici.

## 4. Discussione

La maggior parte dei casi raccolti (7/11) riguarda episodi di encefalopatia epatica in diverse forme di epatopatia avanzata. Questa casistica conferma come l'EE rappresenti una **complicanza eterogenea e a elevato impatto prognostico**, nella quale fattori precipitanti, funzione epatica e renale e comorbilità neurologiche influenzano significativamente il quadro clinico e la risposta terapeutica. In linea con le linee guida AASLD/EASL<sup>3,10</sup>, emerge l'importanza di una **diagnosi tempestiva nel paziente cirrotico** con alterazioni dello sta-

to mentale, che in alcuni casi può costituire la prima manifestazione di una malattia epatica misconosciuta. I più comuni fattori precipitanti identificati sono risultati sepsi, disidratazione, stipsi e insufficienza renale, la cui correzione ha determinato un miglioramento clinico significativo, coerentemente con la letteratura.<sup>43</sup> L'uso combinato di **lattulosio e rifaximina** è stato parte integrante della gestione terapeutica e si è dimostrato utile nel controllo dei sintomi e nella prevenzione delle recidive.<sup>44</sup>

La **diagnosi differenziale** resta un nodo centrale nella pratica clinica: quadri neurocognitivi multifattoriali con sovrapposizione di EE e disturbi neurologici primari richiedono un approfondimento strutturato. L'impiego di **test quantitativi**, come MMSE, PHES ed EEG computerizzato, si dimostra utile per distinguere le diverse componenti del deficit cognitivo.<sup>45-48</sup> In questo contesto, test semplici come l'*Animal Naming Test* si sono dimostrati strumenti accurati e facilmente applicabili per lo screening dell'encefalopatia epatica minima.<sup>49</sup> Nei pazienti sottoposti a shunt portosistemico, l'EE può rappresentare una complicanza sia precoce che tardiva, richiedendo **monitoraggio multidisciplinare** e, ove necessario, **revisione calibrata dello shunt**.<sup>12,50</sup> Questo aspetto enfatizza la necessità di una **presa in carico multidisciplinare** che integri epatologo, nefrologo, nutrizionista, microbiologo.

Oltre ai casi di EE, la casistica include altri **quadri complessi di epatopatia cronica** con rilevanti implicazioni diagnostiche e gestionali. In particolare, è emersa la **difficoltà nel riconoscimento precoce delle complicanze neurologiche** correlate all'abuso alcolico cronico.

L'encefalopatia di Wernicke, come nel caso 8, rappresenta una **vera emergenza neurologica** in cui la somministrazione tempestiva di tiamina condiziona in modo determinante la prognosi funzionale.<sup>51</sup> Il ritardo diagnostico può infatti comportare un'evoluzione verso la psicosi di Korsakoff, con sequele irreversibili nonostante il trattamento sostitutivo adeguato. Il caso 9 evidenzia la **rilevanza clinica dell'ipertensione portale idiopatica non cirrotica**, una condizione rara ma gravata da rischio di complicanze emorragiche severe nonostante la conservazione della funzione epatica. La diagnosi è tipicamente di esclusione e si basa sull'associazione tra ipertensione portale, imaging epatico negativo per cirrosi ed esami genetici e vascolari appropriati.<sup>52</sup> Il caso 10 pone l'attenzione sulla **gestione dei pazienti con coinfezione HBV/HDV in immunosoppressione**, dove la terapia antivirale richiede valutazioni mirate sulle potenziali interazioni

farmacologiche e sul rischio di peggioramento della funzione d'organo. L'utilizzo della bulevirtide, unico trattamento approvato specificamente per il virus Delta, ha mostrato efficacia nel controllo virologico e nella stabilizzazione della malattia epatica anche in contesti complessi come i pazienti trapiantati.<sup>35</sup> La gestione si concentra sulla prevenzione delle complicanze emorragiche e sul follow-up endoscopico regolare.

Infine, il caso 11 sottolinea come l'**epatocarcinoma infiltrante** con trombosi portale neoplastica possa presentarsi con quadri atipici e simulare neoplasie extra-epatiche, come nel sospetto iniziale di tumore pancreatico.<sup>40</sup> L'integrazione tra imaging, marcatori tumorali e valutazione multidisciplinare è essenziale per una corretta classificazione e per la definizione di un percorso di cura adeguato, soprattutto negli stadi avanzati non suscettibili di trattamento attivo.

Nel loro insieme, i casi clinici analizzati confermano come la EE rappresenta una complicanza eterogenea e ad alto impatto prognostico nelle epatopatie croniche. La gestione ottimale richiede un approccio diagnostico strutturato e multidisciplinare, con riconoscimento tempestivo dei fattori precipitanti e corretta diagnosi differenziale con comorbilità neurologiche.

Anche gli altri casi non-EE evidenziano la varietà e complessità delle epatopatie croniche, mostrando come scenari clinici atipici possano comportare ritardi diagnostico-terapeutici se non gestiti in modo integrato.

## 5. Conclusioni

I casi clinici presentati riflettono la complessità assistenziale dei pazienti con epatopatia cronica e delle loro complicanze, offrendo una panoramica realistica delle sfide diagnostiche e terapeutiche incontrate nella pratica clinica. L'analisi collegiale di scenari diversi - dall'encefalopatia epatica alle forme non cirrotiche di ipertensione portale, dalle complicanze dell'abuso alcolico alle coinfezioni virali fino alle presentazioni atipiche di hepatocarcinoma - ha permesso di evidenziare come la gestione del paziente epatopatico richieda percorsi flessibili, personalizzati e multidisciplinari.

Questo progetto multicentrico ha inoltre dimostrato il valore educativo derivante dal confronto strutturato tra giovani specialisti: la condivisione di esperienze reali favorisce la crescita professionale, migliora la consapevolezza clinica e contribuisce alla diffusione di buone pratiche.

## Bibliografia

1. 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.
2. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol.* 2023 Aug;79(2):516-37.
3. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2022 EASL Clinical Practice Guidelines. *J Hepatol.* 2022;77(3):827-44.
4. Badal BD, Bajaj JS. Hepatic encephalopathy: diagnostic tools and management strategies. *Med Clin North Am* 2023;107(3):517-31.
5. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol.* 2020; 73(6):1526-47.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: An open label randomized controlled trial of lactulose versus lactulose plus rifaximin. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1458-63.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2):406-460. Erratum in: *J Hepatol.* 2018 Nov;69(5):1207.
11. Montagnese S, Russo FP, Amodio P, et al. Hepatic encephalopathy 2018: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Dig Liver Dis.* 2019 Feb;51(2):190-205.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on TIPS. *J Hepatol.* 2025 Jul;83(1):177-210.
13. Xu X, Yang Y, Tan X, et al. Hepatic encephalopathy post-TIPS: Current status and prospects in predictive assessment. *Comput Struct Biotechnol J.* 2024 Jul 10; 24:493-506.
14. Sarwar A, Esparaz AM, Hanouneh IA, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt reduction for intractable hepatic encephalopathy: Techniques and outcomes. *Liver Transpl.* 2014;20(7):736-43.
15. Pieper CC, Sprinkart AM, Meyer C, et al. Refractory hepatic encephalopathy after TIPS: Therapy by shunt reduction with parallel stent grafts. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(3):527-534.
16. Zhao M, Saab S, Craw C, Lee EW. The Impact of Renal Function on Hepatic Encephalopathy Following TIPS Placement for Refractory Ascites. *Biomedicines.* 2023;11(8):2171.
17. Amodio P, Campagna F, Olianas S, et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J Hepatol.* 2008 Sep;49(3):346-53.
18. Amodio P, Pellegrini A, Ubiali E, et al. The EEG assessment of low-grade hepatic encephalopathy: comparison of an artificial neural network-expert system (ANNES) based evaluation with visual EEG readings and EEG spectral analysis. *Clin Neurophysiol.* 2006 Oct;117(10):2243-51.
19. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol.* 2020 Dec;73(6):1526-47.
20. Shimizu T, Shun A, Thomas G. Portosystemic shunt for portal hypertension after Kasai operation in patients with biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 2021 Jan;37(1):101-7.
21. Meng L, Liu J, Wang J, et al. Characteristics of the Gut Microbiome and IL-13/TGF-β1 Mediated Fibrosis in Post-Kasai Cholangitis of Biliary Atresia. *Front Pediatr.* 2021 Nov 8; 9:751204.
22. Shi Y, Jiang YZ, Zhou GP, et al. Prognostic Factors Related to In-hospital Death in Children with Biliary Atresia: Analysis of a Nationwide Inpatient Database. *J Clin Transl Hepatol.* 2023 Apr 28;11(2):416-24.
23. Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Feb;192(2):501-8.
24. Habas E, Farfar K, Errayes N, et al. Wernicke Encephalopathy: An Updated Narrative Review. *Saudi J Med Med Sci.* 2023 Jul-Sep;11(3):193-200.
25. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, et al.; EFNS. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol.* 2010 Dec;17(12):1408-18.
26. Thomson AD, Marshall EJ. The natural history and pathophysiology of Wernicke's Encephalopathy and Korsakoff's Psychosis. *Alcohol Alcohol.* 2006 Mar-Apr;41(2):151-8.
27. Harmanci O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of idiopathic portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2007 Apr 7;13(13):1906-11.
28. Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology.* 2011 Sep 2;54(3):1071-81.

29. Schouten JN, Nevens F, Hansen B, et al. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: results of a long-term cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(12):1424-33.
30. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):959-74.
31. Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020 Apr 27;221(10):1677-1687.
32. Wranke A, Heidrich B, Deterding K, et al. Clinical long-term outcome of hepatitis D compared to hepatitis B monoinfection. *Hepatol Int.* 2023 Dec;17(6):1359-1367.
33. Lampertico P, Roulot D, Wedemeyer H. Bulevirtide with or without pegIFNa for patients with compensated chronic hepatitis delta: From clinical trials to real-world studies. *J Hepatol.* 2022 Nov;77(5):1422-1430.
34. Liverpool Drug Interactions Group. Hep Interactions Checker, 2024. <https://www.hep-druginteractions.org/checker>
35. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto M, et al. Bulevirtide monotherapy in patients with chronic HDV: Efficacy and safety results through week 96 from a phase III randomized trial. *J Hepatol.* 2024 Oct;81(4):621-9.
36. Abdurakhman A, Ashimkhanova A, Almawi WY. Effectiveness of pegylated interferon monotherapy in the treatment of chronic hepatitis D virus infection: A meta-analysis. *Antiviral Res.* 2021 Jan; 185:104995.
37. EMA. Hepcludex® (bulevirtide) product information. European Medicines Agency; 2020-2023.
38. Zhu V, Burhenne J, Weiss J, et al. Evaluation of the drug drug interaction potential of the novel hepatitis B and D virus entry inhibitor bulevirtide at OATP1B in healthy volunteers. *Front Pharmacol.* 2023; 14:1128547.
39. Pinchera B, Carrano R, Salemi F, et al. Bulevirtide Treatment of Hepatitis Delta Virus Infection in a Kidney Transplant Recipient: A Case Report. *Exp Clin Transplant.* 2024 Oct;22(10):810-3.
40. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2025 Feb;82(2):315-74.
41. Khan AR, Wei X, Xu X. Portal Vein Tumor Thrombosis and Hepatocellular Carcinoma - The Changing Tides. *J Hepatocell Carcinoma.* 2021 Sep 7; 8:1089-115.
42. Cannella R, Taibbi A, Porrello G, Dioguardi Burgio M, Cabibbo G, Bartolotta TV. Hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: multimodality imaging features for the diagnosis. *Diagn Interv Radiol.* 2020 Nov;26(6):531-40.
43. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification. *Hepatology.* 2002;35(3):716-21.
44. Sanyal AJ, Kowdley KV, Reau NS, et al. Rifaximin plus lactulose versus lactulose alone for reducing the risk of HE recurrence. *Hepatol Commun.* 2024 May 10;8(6): e0436.
45. Amodio P, Campagna F, Olianas S, et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J Hepatol.* 2008 Sep;49(3):346-53.
46. Morgan MY, Amodio P, Cook NA, et al. Qualifying and quantifying minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2016 Dec;31(6):1217-29.
47. Koziarska D, Wunsch E, Milkiewicz M, et al. Mini-Mental State Examination in patients with hepatic encephalopathy and liver cirrhosis: a prospective, quantified electroencephalography study. *BMC Gastroenterol.* 2013 Jul 2; 13:107.
48. Ridola L, Faccioli J, Nardelli S, et al. Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *J Transl Int Med.* 2020 Dec 31;8(4):210-9.
49. Agarwal A, Taneja S, Chopra M, et al. Animal Naming Test - a simple and accurate test for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy and prediction of overt hepatic encephalopathy. *Clin Exp Hepatol.* 2020 Jun;6(2):116-24.
50. Bureau C, Thabut D, Jezequel C, et al. The Use of Rifaximin in the Prevention of Overt Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt : A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2021 May;174(5):633-640.
51. Habas E, Farfar K, Errayes N, Rayani A, Elzouki AN. Wernicke Encephalopathy: An Updated Narrative Review. *Saudi J Med Med Sci.* 2023 Jul-Sep;11(3):193-200.
52. Gioia S, Nardelli S, Ridola L, Riggio O. Causes and Management of Non-cirrhotic Portal Hypertension. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020 Sep 17;22(12):56.

