



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia

Encefalopatia di Wernicke in gravidanza Caso clinico e review



Dott.ssa Silvia Frizzarin

Dott.ssa Mara Scarton

Dott.ssa Veronica Bertucci

CASO CLINICO

3° Ricovero

Paziente 29 anni ricoverata in data 25.02.2010 per iperemesi gravidica a 20⁺¹ s.g.

- PARA 0010 UM 07-10-2009 **Pcb 80 Kg Pca 66 Kg** h 165 cm
- An Fam: Madre con tireopatia non precisata.
- An Fisiol: Allergie assenti. Riferisce inappetenza da circa 2 mesi. Alvo stiptico. Non fuma. Nega assunzione di E/P.
- An Pat R: Appendicectomia a 10 aa d'età
2006: GEU senza trattamento chirurgico
Ipertesa - *Adalat 20 mgx3*
- *Aldomet 250mgx3*
Ipertiroidica - *Propiltiouracile 50mcgx2*

CASO CLINICO

Giunge alla nostra osservazione per riferiti episodi ricorrenti di vomito dal 24.02.2010, inappetenza e costipazione

Calo ponderale 14 Kg

Gravidanza fisiologica, caratterizzata da insorgenza di ipertiroidismo, ipertensione ed iperemesi ricorrente

Visita all'ingresso: Ge e vagina regolari, CU inferiore all'epoca di amenorrea, collo sacralizzato conservato, chiuso. Si segnala ampolla rettale completamente obliterata da feci.

Esami ematochimici all'ingresso:

Leucociti 7.81 x10.9/L

Hb 105 g/L

Hct 29 %

Na 134 mmol/L

K+ 2.6 mmol/L

Cl 91 mmol/L

Ferritina 557 ug/L

Lipasi 67 U/L

TSH 0.01 mIU/L

fT4 47.14 pmol/L

fT3 12.24 pmol/L

Bilirubina totale 58.6 Umol/L

Bilirubina coniugata 37.6 umol/L

Bilirubina coniugata non coniugata 21 umol/L

AST 240 U/L

ALT 284 U/L

Consulenza gastroenterologica del 25.02.2010: calo ponderale, inappetenza, pirosi. Vomito anche non alimentare, aumento di transaminasi, gGT. Richiesta di eco addome superiore, dosaggio sali biliari, utile valutazione comportamento alimentare e trattamento della sintomatologia con ranitidina e procinetici. Da rivalutare.

Consulenza psichiatrica del 26.02.2010: pz vigile, orientata, poco coinvolta durante il colloquio. Presenta ridotto coinvolgimento emotivo. Non emergono dispercezioni attualmente, ritmo sonno-veglia conservato.

Terapia impostata all'ingresso:

NPT 4, Adalat 20 mg 1 cpr x 3,
propiltiouracile, Paracetamolo,
Ac. Folico, Plasil

Consulenza psichiatrica del 28.02.2010: esclude disturbo del comportamento alimentare

Ecografia addome completo del 02.03.2010: [...] colecisti discretamente distesa, contiene fango biliare.

Esami del 04.03.2010: Hb 89 g/L, AST 216 U/L, ALT 271 U/L, Ferritina 692 ug/L, PCR 6.71 mg/L.

Consulenza psichiatrica del 05.03.2010: pz emotivamente distante. Nega di voler interrompere la gravidanza, che invece vuole portare a termine nei tempi previsti, minimizza sulle difficoltà di alimentazione e nega la scarsa compliance nell'assunzione dei farmaci. Nega precedenti psichiatriche. Appare preoccupata per le sue condizioni di salute e di fondo ha paura di morire (riferisce di essere stata spaventata da qualche medico). Al colloquio appare spaventata e preoccupata. Ritmo sonno-veglia alterato. Si consiglia: citalopram 2 mg die e tranqurit a.b.

06-07.03.2010

La paziente è subpiretica 37.2 ° C

08.03.2010

h 4.10 : la paziente presenta episodio di vomito, cade a terra, difficoltà a rialzarsi.

h 8.30: blocco minzionale → posizionamento catetere a permanenza

**la paziente appare "distante" durante
il giro, per cui si richiede consulenza psichiatrica urgente**

ESAMI: Hb 85 g/L, AST 190 U/L, ALT 224 U/L, gGT 97 U/L, PCR 26.20 mg/L, Ferritina 717 ug/L

Ammoniemia 35 umol/L, PT 113, PTT 24 sec, AT III 116 %.

h 16: **Consulenza psichiatrica urgente** : pz confusa, si presenta soporosa, disorientata T, orientata S-P. Comportamento altamente regredito. Notevole quota d'ansia coartata, "tachicardica". Ritmo sonno-veglia disturbato (frequenti risvegli notturni). Si consiglia prosecuzione di terapia con citalopram, tavor 1 mg/sera e 1 mg a.b., assistenza continuativa da parte di un familiare.

h 17: Pz in stato **soporoso, risvegliato**
marsala. TC 38 ° C. Contattati Aneste.

N. B. Presenta episodi di AMNESIA ANTEROGRADA ed episodi di CONFABULAZIONE ma NON delirio

08.03.2010

La madre riferisce 2 episodi di "vomito a getto"

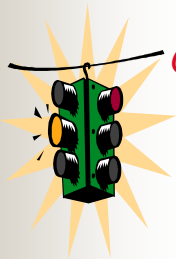
Ipertensione endocranica ?

Ore 19: consulenza neurologica urgente: nistagmo bilaterale, ipostenia diffusa, non mantiene la posizione di Mingazzini bilaterale, ROT torbida, plantare in flessione, non asimmetria facciale, non segni meningei. Esoftalmo. Richiesta di EEG e angioRMN cerebrale per l'indomani. Richiesti dosaggi di Ac folico, Vit B12, ceruloplasmina, rame e **vit B1**.

Fundus oculi ore 22.30:

PAPILLEDEMA BILATERALE

emorragie peripupillari



- Contattati:
- neurologo di guardia che informato del quadro clinico non ritiene necessaria sua valutazione urgente.
 - neuroradiologo di guardia che si rende disponibile per angioRM cerebrale per le 7:30 della mattina successiva
 - anestesista di guardia che sospende NPT e dispone per mannitolo 18% in bolo

09.03.2010

Ore 7.20: la pz presenta dispnea, non è più vigile né orientata, polipnoica, presenta acrocianosi importante

PAO 110/70 mmHg

Fc 168 bpm

SAO₂ in AA 58 %

TC 38.2 ° C

Diuresi 400 ml, color marsala

BCF 205 bpm

Contattati Anestesisti

Elettrolitica 1000 cc

Ossigenoterapia 8 l/min in maschera → SpO₂ 87 %

ECG

Esami ematochimici urgenti

EDEMA POLMONARE

TRASFERIMENTO IN ISTAR 1



09.03.2010

ISTAR 1

Giunge: in stato soporoso, poco collaborante, **agitata**, tachicardica, **ventilata con maschera facciale e arricchimento di O₂ al 100 % 15 l/min**, polipnoica, colorito pallido, **acrocianosi**. SpO₂ 73 %. Pupille isocoriche isocicliche. Strabismo divergente.

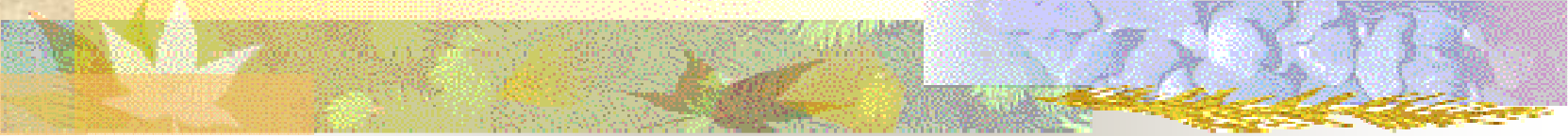
MV ipotrasmesso alle basi, rumori umidi su tutto l'ambito polmonare con rantoli crepitanti ai lobi superiori. Ipotesa (100/52 mmHg).

Piretica 39.2° C. Edemi improntabili AAIL.

Posizionati: casco CPAP (PEEP 10) con FiO₂ 100%.
catetere arterioso con monitoraggio invasivo della pressione.

In considerazione del peggioramento del quadro respiratorio e dei 2 episodi di vomito sopraggiunti si è proceduto ad: **intubazione per via oro-tracheale**
trasfusione di 4 sacche di EC

ECO ADDOME: [...] faldine pleuriche alle basi polmonari più evidente a sinistra.



09.03.2010

ISTAR 1

Dal punto di vista cardiologico:

- Inizia sostegno emodinamico con Noradrenalina a 0.05 mcg/Kg/min
- Presenta **episodio di TV senza polso** trattato prontamente con defibrillazione (120J-200J) e somministrazione di Adrenalina 1 mg ev.

h 19:00

ECOCARDIO TRANSTORACICO: VC normale priva di tramiti, VD di ridotte dimensioni, VS di normali dimensioni e funzioni. PAO 100/50 mmHg. Consiglia riempimento volemico e controllo disionemia.

Dal punto di vista infettivologico:

- Terapia antibiotica a largo spettro: **Merrem** e **Vancomicina**

09.03.2010

ISTAR 1

Esami ematochimici: Hb 93 g/L, **GB nella norma**, Ferrit 687 ug/L,
Na 134 mmol/L, K 3.1 mmol/L, **AST 146 U/L**,
ALT 176 u/L, **gGT 90 U/L**, **PCR 46.30 mg/L**
Bilir tot 22.5 umol/L, Bilir diret. 11.7 umol/L.
Ammonio 42 umol/L.

Tappeto di batteri nelle urine.

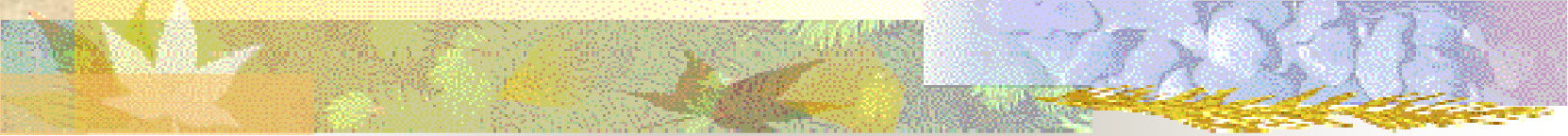
EMOCOLTURE: NEGATIVE

UROCOLTURA: ESCHERICHIA COLI

IPERPIRESSIA

QUADRO DI UROSEPSI

Terapia antibiotica: **Merrem Unasyn Gentilyn**



09.03.2010

ISTAR 1

RX TORACE : campi polmonari mediamente espansi, disomogeneamente addensate le strutture parenchimali polmonari in sede parailare bilaterale e in sede retrocardiaca con segni di atelettasia. Diffusa accentuazione della trama.

Possibile Influenza H1N1 ?

BRONCOASPIRATO : numerosi leucociti per il resto nella norma.



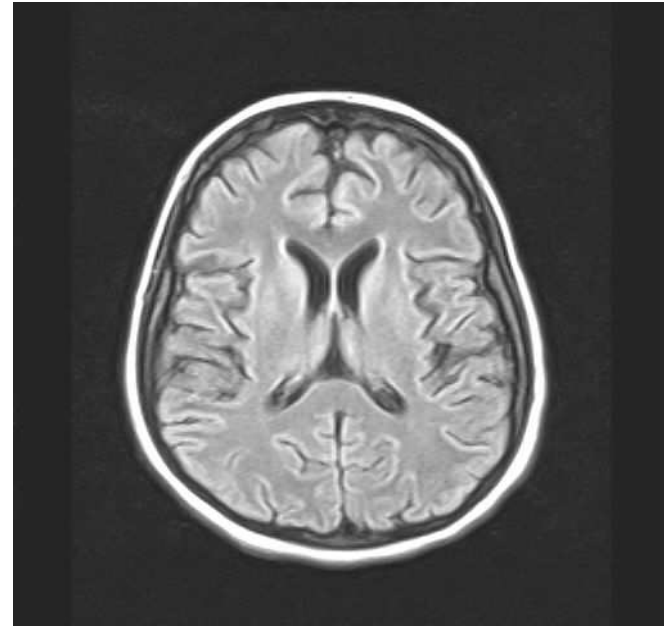
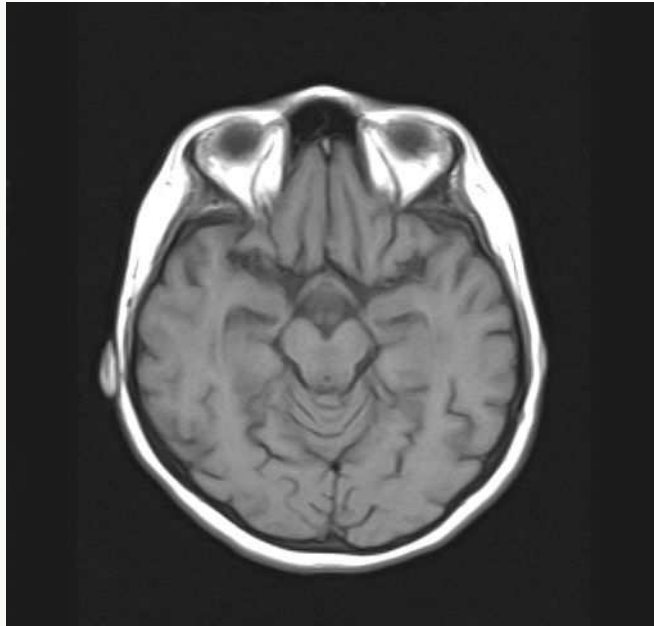
ISTAR 1

Dal punto di vista respiratorio:

- IOT all'ingresso fino al 13.03.2010 quando è stata poi estubata.
- Dopo 6 ore dall'estubazione venne reintubata per il peggioramento della meccanica respiratoria con uso della muscolatura accessoria e riflesso della tosse inefficace.
- Estubata in data 17.03.2010 e sottoposta a ciclo di ventilazione non invasiva mediante casco C-PAP.
- Per la persistenza di numerose broncosecrezioni, di riflesso della tosse inefficace e peggioramento della meccanica respiratoria venne reintubata per via rinotracheale.

ISTAR 1

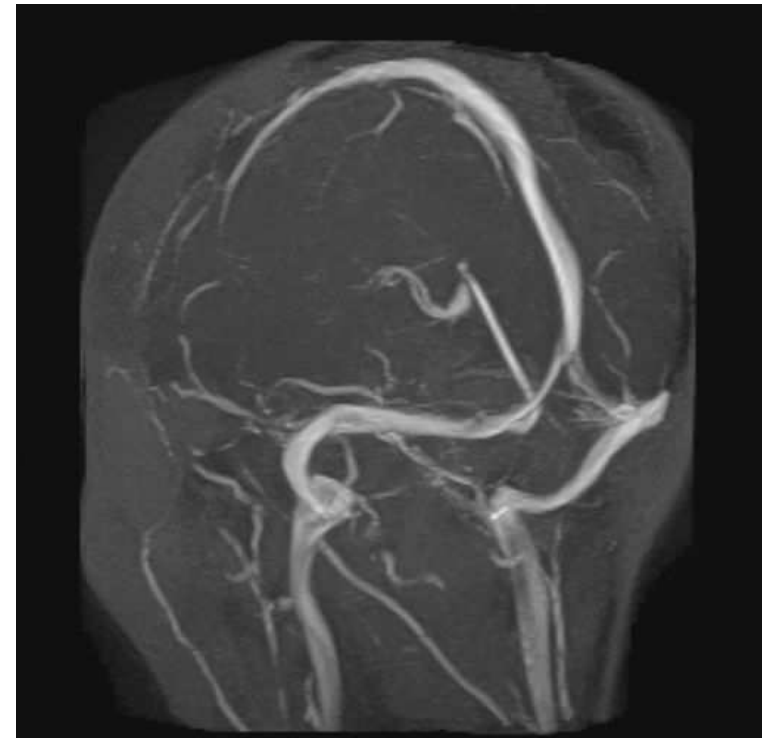
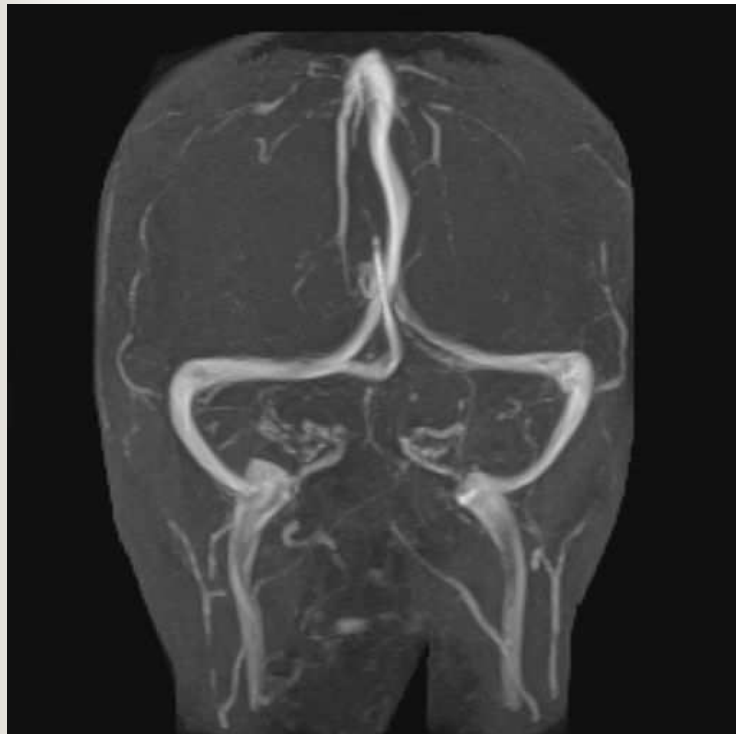
RMN 10.03.2010



Cavità ventricolari in sede di ampiezza e morfologia regolari. Nei limiti lo sviluppo degli spazi subaracnoidei sopra e sottotentoriali. **Simmetrica alterazione del segnale coinvolge le regioni infero-mediali dei talami, la massa intertalamica, la lamina quadrigemina e la porzione subependimale dei corpi restiformi.**

ISTAR 1

RMN 10.03.2010



Sequenze angiografiche in fase venosa che evidenziano pervietà dei principali scarichi venosi durali.

Il quadro orienta per **ENCEFALOPATIA DI WERNICKE**

ISTAR 1

Valutazione neurologica del 10.03.2010

Pz in coma, non risponde alla chiamata verbale. Muove spontaneamente i 4 arti. Oppone resistenza all'apertura degli occhi. Deviazione in strabismo divergente del globo oculare. Pupille isocoriche normofotoreagenti. Non rigor.

Quadro neuro-radiologico compatibile con
ENCEFALOPATIA DI WERNICKE
in pz denutrita per iperemesi gravidica.

Consiglia: **SUPPLEMENTAZIONE DI TIAMINA**
CONSULENZA DIETOLOGICA

TERAPIA : NUTRISON 40 ml/h (nutrizione enterale)
TIAMINA 1 fl 100 mg x 3 in bolo ev
TIAMINA 100 mg/die fino al risveglio



ISTAR 2

18.03.2010

In previsione di un periodo di lungodegenza e in considerazione del quadro infettivologico e respiratorio si è deciso per il trasferimento della pz c/o ISTAR 2 dove attualmente è ricoverata.

25.03.2010

Estubazione con debole ripresa della ventilazione autonoma

Attualmente residuano deficit di forza da quadro di demielinizzazione periferica

Terapia in atto: Adalat crono 20 mg/die

Nutrison con sng

Becozym 1 cpr/die

Merrem 1 cpr x 3/die

Plasil 1 fl ab

Aerosol con fluimucil



Encefalopatia di Wernicke

Storia

Carl Wernicke , nel **1881** ha descritto per la prima volta questa sindrome che si presentava con paralisi dei movimenti oculari e/o nistagmo, atassia, confusione mentale fino a confabulazione, in 2 casi di alcolismo cronico e in un caso di vomito persistente da avvelenamento.

Encefalite
emorragica
maggiore

Emorragie puntiformi nella materia grigia del terzo ventricolo, corpi mammillari e nella retina¹ (post-mortem)

1935 Strauss sospettò per primo che fosse causato dalla deficienza di tiamina, ma la cosa non fu dimostrata fino al **1942**.

1. *Wernicke C., Lehrbuch der geirnkrankeiten fuer Aertzte und Studierende, 1881: 229-242*

Definizione

Disordine neuropsichiatrico acuto causato dalla deficienza di tiamina

Emergenza medica che necessita di trattamento immediato

Se non trattata



Mortalità 17%²

Alterazioni neurologiche irreversibili

Associata ad alcolismo cronico
e denutrizione severa cronica



Sindrome di Korsakoff

Iperemesi gravidica

NPT prolungata nel tempo

Digiuno prolungato

K gastrico

Ostruzione pilorica

Disordini renali protratti nel tempo misconosciuti

Emodialisi

Uremia

Post-operatorio del tratto gastrointestinale

Anoressia nervosa

Post-trapianto

AIDS e infezioni severe³

2. Ropper A.H., Braun R.H., diseases of the nervous system due to nutritional deficiency. Adam's and Victor's principles of Neurology 8th edition McGraw-Hill: 2005 p.984-8

Come si presenta?

TRIADE CLASSICA³

1. **Confusione**
2. **Nistagmo/alterazioni oculari**
3. **Atassia**

Arricchita da una serie di sfaccettature degli stessi sintomi: **paralisi oculare bilaterale** dei muscoli retti, **anomalie pupillari**, anisocoria, emorragie cerebrali, **papilledema**. Stato mentale alterato, **perdita della memoria a breve termine**, disattenzione, disorientamento spaziale e personale.

Il coma è talvolta l'unico sintomo con cui si presenta.

Perdita dell'equilibrio

Ipotermia

Ipotensione

In uno studio autoptico
è stato riscontrato che
nel 19 % dei casi non
c'era stato alcun sintomo

3. Antunez E., Estruch R., Cardenal C. et al. Usefulness of C.T. and M.R. imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171:1131-7.

Diagnosi

➔ Clinica

➔ Rapida reversibilità della sintomatologia neurologica dopo la somministrazione di

TIAMINA

Costosi, non si eseguono
in tutti i centri

Analisi di Laboratorio



Attività di transchetolasi eritrocitaria ETKA
Attività di tiamina pirofosfato sintetasi

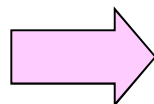
RMN

Specificità 93 %

Sensibilità 53 %

Regioni periventricolari di diencefalo, mesencefalo, tronco encefalico e verme cerebellare superiore sono sensibili alla deficienza da tiamina.

Involuzione di

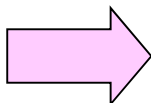


Talamo
Mesencefalo
Nuclei cerebellari dentati
Verme cerebellare
Ipotalamo caudato
Gangli della base
Regioni corticali

iperintensità del segnale

Edema neuronale citotossico

Ampio spettro di
manifestazioni



Severità e durata del quadro neurologico

Terapia

Tiamina 500 mg die, somministrata ogni 8 ore nei primi due giorni

250 mg die in monosomministrazione (finchè tollerata per os dal paziente)

100 mg x 2 die per os, per almeno 3 mesi

1.

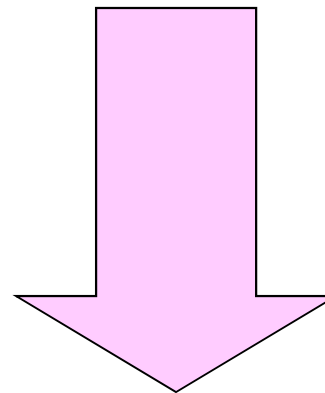
Oculopatia

2.

Atassia

3.

Confusione



Tiamina

= Vit B1, idrosolubile, vitamina essenziale del complesso B, importata con la dieta

Assorbimento: trasporto attivo e diffusione passiva, passa la membrana emato-encefalica

I processi di assorbimento avvengono per lo più a livello del duodeno.

Una volta entrata negli enterociti, la tiamina viene liberata nel plasma o in forma libera o coniugata con un gruppo fosfato (tiamina monofosfato). Una volta arrivata nei tessuti essa viene fosforilata a **tiamina difosfato (o pirofosfato)**, la forma attiva, dalla **tiamina-pirofosfato sintetasi**.

Fonti alimentari

Lievito di birra
Legumi
Cereali
Carne suina
Uova

Quando in eccesso viene eliminato con le urine, non si conoscono fenomeni di tossicità da eccesso di tiamina.



Cofattore fondamentale di 3 enzimi coinvolti nel ciclo metabolico dei pentoso fosfati

Piruvato deidrogenasi → ciclo di Krebs

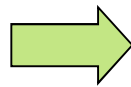
Transchetolasi → metabolismo lipidico, **mielina**

Glutarato deidrogenasi → acetilcolina e GABA

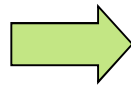
La tiamina è fondamentale nelle vie metaboliche che consumano glucosio, soprattutto nel SNC

Mantiene i gradienti osmotici attraverso le membrane cellulari soprattutto nell'encefalo

Deficienza di tiamina



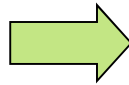
Edema intra- ed extracellulare



Demielinizzazione neuronale, fino alla degenerazione cellulare

Patogenesi

Deficienza di tiamina

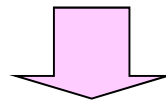


Diminuzione dell'attività dell' ossoglutarato deidrogenasi^{4,5}

Accumulo intracellulare di ***glutammato***

Neurotrasmettore eccitatorio
cerebrale

Depressione graduale di pompe Pompe Na-K dipendenti dall'ATP



ATP

Deplezione riserve energetiche

Compromissione omeostasi elettrolitica cellulare

Accumulo intracellulare ed extracellulare di glutammato

Morte cellulare

4. *Thiamine, Monograph, Altern Med Rev 2003, 8: 59-62*

5. *Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhofel S. The Role of Thiamine deficiency in alcohol brain disease. Alcohol Res Health 2003; 27:134-142*

Letteratura⁶

49 casi encefalopatia di Wernicke in gravidanza

50% aborti (spontanei/terapeutici)

Età materna 26.7+/- 4 anni

E.A. media: 14.3 +/- 3.4 s.g.

Durata media di inappetenza e vomito: 7-10 settimane

Perdita di peso 6-25 Kg

Sintomatologia riscontrata

60 % confusione

37 % alterazioni della coscienza

61 % Alterazioni della memoria

90 % Nistagmo

18 % neuropatia periferica

47 % triade classica

In 6 casi, la deplezione di tiamina era stata aggravata da TIREOTOSSICOSI

Risoluzione richiede mesi di tempo

Talvolta danni permanenti

Remissione completa nel 26% dei casi

6. Donnino M, Vega J, Miller J, Walsh M, Myths and Misconceptions of wernicke's encephalopathy: what every emergency Phisician should know, 2007; 50: 715-721

Conclusioni...

Le riserve di tiamina si possono esaurire in 3 settimane

L'infusione di soluzioni glucosate possono accelerare la manifestazione della WE

In gravidanza, qualora ci fosse vomito persistente e inappetenza da 3 settimane:

100 mg/die e.v.

Qualora ci sia il sospetto clinico di WE, diagnosi confermata o se insufficiente la terapia con 100 mg e.v.:

500 mg/die ev⁷

Quesiti:

1. Perché l'edema polmonare?
2. Un quadro di sepsi così ingravescente?
3. Quanto il deficit di tiamina può avere effetti sullo sviluppo postnatale del neonato?
4. Come fare diagnosi differenziale con altri quadri psichiatrici e/o neurologici?