

Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

Encefalopatia di Wernicke in gravidanza

Caso clinico e Review

Dott.ssa Mara Scarton



C.A., 29 anni, PARA 0000

Ricovero per **IPEREMESI GRAVIDICA PERSISTENTE** a 20 s.g.in data 25.02.2010
(III ricovero dall'inizio della gravidanza)

Anamnesi familiare e patologica remota muta

Anamnesi fisiologica: Pc basale 80 kg, **calo ponderale di 14 kg** dall'inizio della gestazione,
inappetenza da circa 2 mesi

Anamnesi patologica prossima: ipertesa ed ipertiroidica dall'inizio della gravidanza



Terapia impostata all'ingresso:

NPT 4, Nifedipina, Propiltiouracile,
Acido Folico, Metoclopramide

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.

Consulenza psichiatrica del 28.02.2010: esclude disturbo del comportamento alimentare

Consulenza psichiatrica del 05.03.2010: pz emotivamente distante. Appare preoccupata per le sue condizioni di salute e di fondo **ha paura di morire. Ritmo sonno-veglia alterato.**



08.03.2010

La paziente si presenta in stato di **confusione e sopore**, risvegliabile con stimoli dolorosi, presenta episodi di **confabulazione**, TC 38 ° C. **Amnesia retrograda**.

Alla consulenza psichiatrica urgente si riscontra che la paziente è disorientata T, orientata S-P. **Comportamento altamente regredito**. Notevole quota d'ansia coartata, tachicardica.

2 episodi di vomito a getto

CONSULENZA NEUROLOGICA URGENTE: nistagmo bilaterale, ipostenia diffusa, non segni meningei. Esoftalmo. Richiesta di EEG e angioRMN cerebrale urgenti, dosaggi di Ac folico, Vit B12, ceruloplasmina, rame e vit B1.

Fundus oculi → papilledema bilaterale

Sospesa NPT, mannitolo 18%, osservazione stretta.

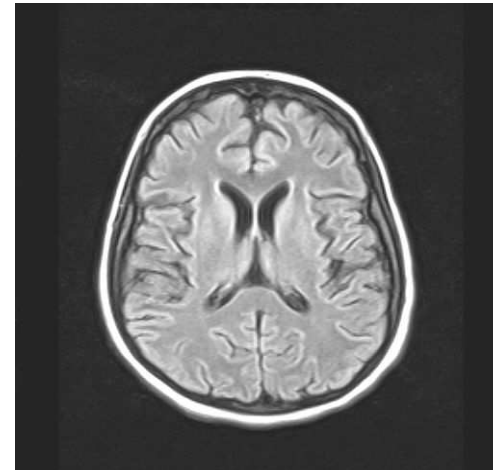
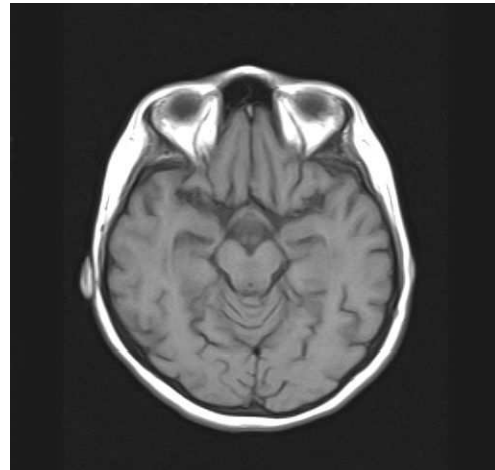
09.03.2010

Ricovero urgente in ISTAR per EDEMA POLMONARE (episodio di dispnea Sat O2 58 %, FC 168 bpm, TC 38.2 °C, diuresi contratta, BCF 205 bpm, PAO 110/70 mmHg)



10.03.2010

Pz in coma, diagnosi di **ENCEFALOPATIA DI WERNICKE** alla RMN cerebrale



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.

TERAPIA : NUTRISON 40 ml/h (nutrizione enterale)

TIAMINA 1 fl 100 mg x 3 in bolo ev

TIAMINA 100 mg/die fino al risveglio



09.04.2010

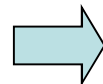
La paziente è rientrata c/o il nostro Reparto, sveglia, collaborante, deficit di forza generalizzato, progressivo svezzamento della supplementazione con ossigeno.

RMN 29.04.2010: ridotte le alterazioni del segnale a carico dei talami, lamina quadrigemina e porzione subependimale dei corpi restiformi. Ampia zona di mielinolisi centrale pontina.

07.05.2010

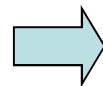
TC urgente a 30+2 s.g. per riscontro di oligoidramnios, alterazione dei flussi dell'arteria ombelicale, tachicardia fetale e sospetta corionamnionite.

Nascita di neonato vivo e vitale, sesso femminile, peso 1430 g (< 50 °), L 41 cm (50°), Apgar 6/7/8, affidata alle cure della Patologia Neonatale

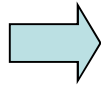


...la mamma...

- Trasferita c/o la Neurologia in data **19.05.2010**: lucida, poco collaborante, non orientata temporalmente, deficit di forza agli arti inferiori.
- Trasferita in giugno 2010 c/o centro di Neuroriabilitazione Lido di Venezia



Attualmente in buone condizioni di salute
Saltuari episodi di assenze



...la bambina...

Al momento della nascita ha pianto spontaneamente, era ipotonica, di colorito cianotico e bradicardica.

Intubazione e successivo posizionamento di Nasal C-PAP.

Respiro spontaneo dal 11.05.2010.

Recupero del peso neonatale il 26.05.2010.

Dimessa in data 23.06.2010 con diagnosi di

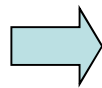
Prematurità
Malattia delle membrane ialine polmonari
Ipoglicemia transitoria
Iperbilirubinemia
Apnee della prematurità
Anemia della prematurità
Discoagulapatia
Colestasi neonatale benigna



Carl Wernicke

nel **1881** ha descritto per la prima volta questa sindrome in 2 casi di alcolismo cronico ed in un caso di vomito persistente da avvelenamento

- ▷ paralisi dei movimenti oculari e/o nistagmo
- ▷ confusione mentale fino a confabulazione
- ▷ atassia



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**²

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

2. Wardener HE, Lennox B. *Cerebral beriberi*, *Lancet* 1947; i:11-17



- ▶ Disordine neuropsichiatrico acuto causato dalla deficienza di tiamina
- ▶ Emergenza medica che necessita di trattamento immediato
- ▶ Solo il 15 % dei casi di Wernicke è diagnosticato antemortem³

Fattori predisponenti⁴

Iperemesi gravidica

NPT prolungata nel tempo

Digiuno prolungato

Alcolismo

K gastrico

Ostruzione pilorica

Disordini renali protratti nel tempo misconosciuti

Emodialisi

Uremia

Post-operatorio del tratto gastrointestinale

Anoressia nervosa

Post-trapianto

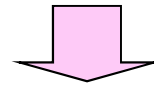
AIDS e infezioni severe

3. Naidoo Dp, Bramdev A, Cooper K. Autopsy prevalence of Wernicke's Encephalopathy in alcohol-related disease. S Afr Med J. 1996; 86: 1110-1112

4. 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.



Se non trattata



Mortalità 17%⁵
Alterazioni neurologiche irreversibili

5. 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

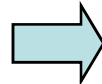


TRIADE CLASSICA⁶

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

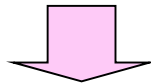
Ipotermia
ipotensione

Confusione⁷: stato confusionale lieve, disattenzione, disorientamento spazio-persona, amnesia, confabulazione.



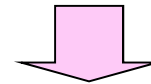
COMA

Alterazioni oculari frequenti⁷



Nistagmo orizzontale
Paralisi oculare bilaterale dei muscoli retti

Alterazioni oculari rare⁷



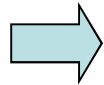
Anomalie pupillari
Anisocoria
Emorragie cerebrali
Papilledema

6. 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.

7. Reuler JB, Girard DE, Cooney TG. Wernicke's Encephalopathy. *N Engl J Med* 1985; 312:1035-1039



La manifestazione clinica è in relazione alla localizzazione delle lesioni cerebrali



Necrosi di nervo e strutture mieliniche

Macroscopicamente

Decolorazione
Rimpicciolimenti
Congestioni
Emorragie⁷

Modificazioni precoci
(1-2 giorni)

Accumulo di fluidi intra- ed extra-cellulari
Dilatazione di arteriole, capillari e venule
Edema endoteliale e disidratazione dell'avventizia⁸

A 4-5 giorni

Emorragie

Corpi mammillari
Nuclei ipotalamici
Verme cerebellare superiore⁷

Lesioni uniformi e bilaterali

8. Harper C, Butterworth R, Nutritional and metabolic disorders. In: Gradham D, Lantos PL, eds: Greenfield's Neuropathology, 6° ed, Vol 2: Arnold, 1997: 601-652



→ Clinica

→ Rapida reversibilità della sintomatologia neurologica dopo la somministrazione di

TIAMINA

→ Esami ematochimici:

ETKA-TPPE

transchetolasi eritrocitaria
tiamina pirofosfato sintetasi

valutazione riserva funzionale cellulare

In presenza ed assenza di tiamina
Esprime un coefficiente di attività

→ **RMN**

Specificità 93 %

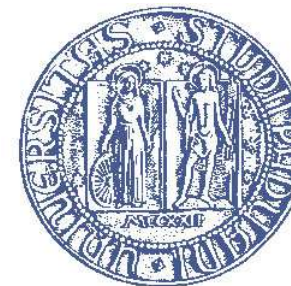
Sensibilità 53 %

GOLD STANDARD

Regioni periventricolari di diencefalo, mesencefalo, tronco encefalico e verme cerebellare superiore sono sensibili alla deficienza da tiamina⁹

Iperintensità del segnale

Edema neuronale citotossico

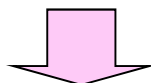


Vitamina B1, idrosolubile, importata con la dieta

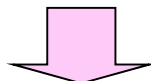
Assorbita nel duodeno

Lievito di birra
Legumi
Cereali
Carne suina
Uova

Tiamina monofosfato



Tiamina pirofosfato sintetasi



Tiamina pirofosfato

Riserve di tiamina si trovano nel
Muscolo scheletrico, cuore,
encefalo, fegato, ossa

Si esauriscono dopo 2-3 settimane
di vomito persistente¹⁰

Quando in eccesso viene eliminato con le urine, non si conoscono fenomeni di tossicità da eccesso di tiamina¹¹

Cofattore fondamentale

Piruvato deidrogenasi → ciclo di Krebs
Transchetolasi → metabolismo lipidico, **mielina**
Glutarato deidrogenasi → acetilcolina e GABA

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

10. Heye N, Terstegge K, Sirtl C et al, Wernicke's Encephalopathy -causes to consider. Intensive care Med 1994; 20: 282-286

11. Lonsdale D. The Nutritionist's Guide to the Clinical Use of Vitamin B1- Tacoma. WA: Life Sciences Press. 44-47



Diminuzione dell'attività dell' ossoglutarato deidrogenasi¹²



Accumulo intracellulare di glutammato



Depressione graduale di pompe Na-K dipendenti dall'ATP



Deplezione riserve energetiche



Compromissione omeostasi elettrolitica cellulare



Accumulo intracellulare ed extracellulare di glutammato

Morte cellulare



Tiamina

**100 mg die ev poi 50 mg die per os
(Dieta normale)**

Sintomi oculari tendono a regredire 1-6 h dopo la somministrazione di tiamina
Atassia e confusione iniziano a regredire dopo alcuni giorni/settimane¹³

Remissione completa solo nel 29 % dei casi (totale di 49 casi)

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**

48 % dei casi interruzione spontanea/voluta della gravidanza, associata a WE¹⁴

13. Martin PR, Singleton CK, HillervSturmhofel S. The Role of Thiamine Deficiency in Alcohol Brain Disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 134-142

14. Chioffi G, Neri I, Cavazzuti M. et al *Hyperemesis Gravidarum complicated by Wernicke Encephalopathy: Background, Case Report, and Review of the Literature. Obstetrical and gynecological Survey* 2006; 61, 4: 255-268



Colpisce 0.3 - 1.5 % delle gravide , tra 5 e 10 s.g., si risolve entro la 20[^] s.g.
Disidratazione e ketonuria al punto da ospedalizzare dall' 8[^] s.g.¹⁵

Etiologia complessa e multifattoriale

Infezioni
Anatomia
Ormoni

Associazione tra HCG e funzionalità tiroidea alterata¹⁶

Diagnosi:

Storia ostetrica caratterizzata da vomito persistente, intolleranza al cibo e ai liquidi, presenza di ketonuria.

Diagnosi differenziale

Infezioni dell'apparato urinario
Infezioni gastrointestinali
Malattie del metabolismo (Addison, diabete)
Pancreatite

Idratazione (4 L in 20 h)
Correzione di elettroliti (20 mEq K⁺)¹⁷
Terapia sintomatica antiemetica
ACIDO FOLICO E TIAMINA

15. Fell DB, Dodds L, Joseph KS et al. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 277-284

16. Verberg MF, Gillot DJ, Al-Fardan N, et al. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum. Reprod Update*. 2005 Sep-Oct; 11 (5): 527-539

17. Cecilia Bottomley, MRCOG, Specialist registrar in Obstetrics and Gynaecology, Tom Bourne, PhD, FRCOG, Professor. *Management Strategies for hyperemesis. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 23 (2009): 549-564