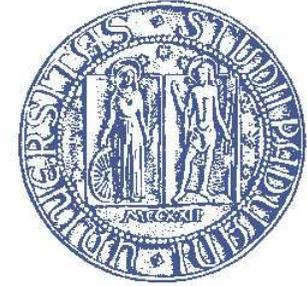


*Università degli Studi di Padova*  
*Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana*  
*Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia*  
*Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli*

# ***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.

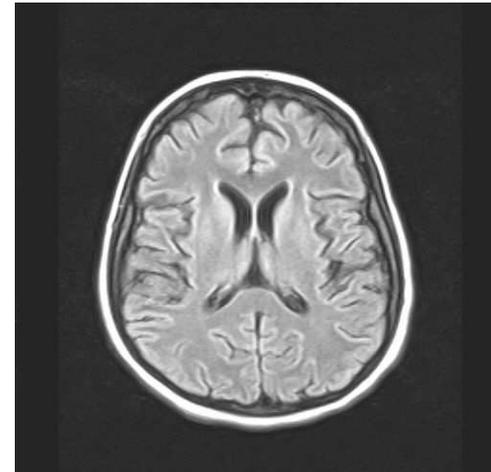
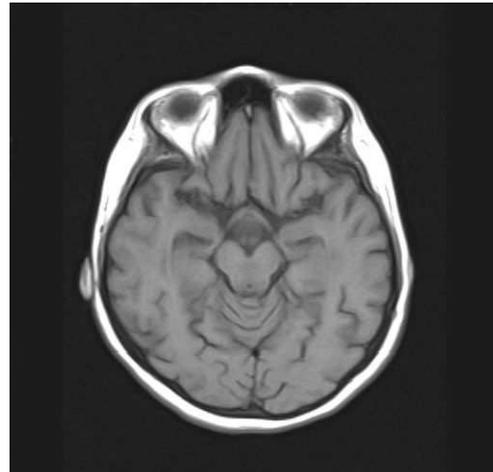
**09.03.2010**

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**

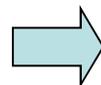
La paziente è rientrata c/o il nostro Reparto, sveglia, collaborante, deficit di forza generalizzato, progressivo svezzamento della supplementazione con ossigeno.

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

**07.05.2010**

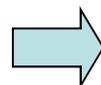
TC urgente a 30+2 s.g. per riscontro di oligoidramnios, alterazione dei flussi dell'arteria ombelicale, tachicardia fetale e sospetta corionamnionite.

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

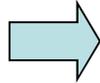


*...la mamma...*

- 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.

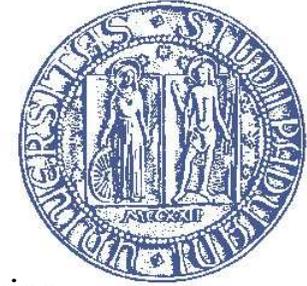
Intubazione e successivo posizionamento di Nasal C-PAP.

Respiro spontaneo dal 11.05.2010.

Recupero del peso neonatale il 26.05.2010.

Dimessa in data 23.06.2010 con diagnosi di

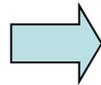
- Prematurità
- Malattia delle membrane ialine polmonari
- Ipoglicemia transitoria
- Iperbilirubinemia
- Apnee della prematurità
- Anemia della prematurità
- Discoagulapatia
- Colestasi neonatale benigna



## **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 retina<sup>1</sup> (post-mortem)

**1935** Strauss sospettò per primo che fosse causato dalla deficienza di tiamina, ma la cosa non fu dimostrata fino al **1942**<sup>2</sup>

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 antemortem<sup>3</sup>

Fattori predisponenti<sup>4</sup>

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

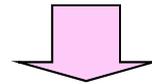
AIDS e infezioni severe

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.

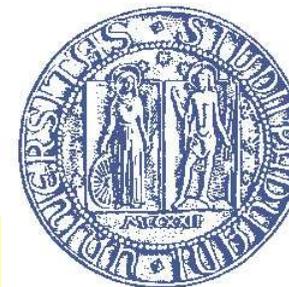


Se non trattata



**Mortalità 17%<sup>5</sup>**  
**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

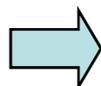


**TRIADE CLASSICA**<sup>6</sup>

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

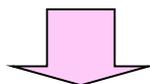
Ipotermia  
ipotensione

**Confusione**<sup>7</sup>: stato confusionale lieve, disattenzione, disorientamento spazio-persona, amnesia, confabulazione.



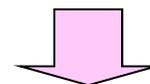
**COMA**

**Alterazioni oculari frequenti**<sup>7</sup>



**Nistagmo orizzontale**  
**Paralisi oculare bilaterale** dei muscoli retti

**Alterazioni oculari rare**<sup>7</sup>



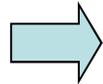
**Anomalie pupillari**  
**Anisocoria**  
**Emorragie cerebrali**  
**Papilledema**

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  
Emorragie<sup>7</sup>

Modificazioni precoci  
(1-2 giorni)

Accumulo di fluidi intra- ed extra-cellulari  
Dilatazione di arteriole, capillari e venule  
Edema endoteliale e disidratazione dell'avventizia<sup>8</sup>

A 4-5 giorni

Emorragie

Corpi mammillari  
Nuclei ipotalamici  
Verme cerebellare superiore<sup>7</sup>

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 %

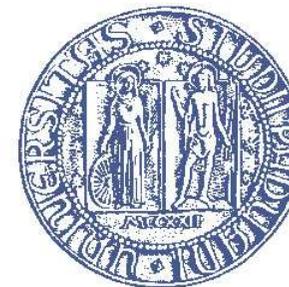
**GOLD STANDARD**

Regioni periventricolari di diencefalo, mesencefalo, tronco encefalico e verme cerebellare superiore sono sensibili alla deficienza da tiamina<sup>9</sup>

Iperintensità del segnale

**Edema neuronale citotossico**

9. Chung TI, Kim JS, Park SK, Kim BS, Ahn KY, Yang DW. Diffusion weighted MR imaging of acute Wernicke's Encephalopathy. Eur J. Radiol 2003; 45: 256-258

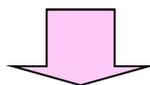


Vitamina B1, idrosolubile, importata con la dieta

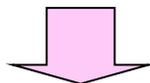
Assorbita nel duodeno

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 persistente<sup>10</sup>

Quando in eccesso viene eliminato con le urine, non si conoscono fenomeni di tossicità da eccesso di tiamina<sup>11</sup>

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 deidrogenasi<sup>12</sup>



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/settimane<sup>13</sup>

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 WE<sup>14</sup>

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<sup>^</sup> s.g.  
Disidratazione e ketonuria al punto da ospedalizzare dall' 8<sup>^</sup> s.g.<sup>15</sup>

**Etiologia complessa e multifattoriale**

Infezioni  
Anatomia  
Ormoni

Associazione tra HCG e funzionalità tiroidea alterata<sup>16</sup>

**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<sup>+</sup>)<sup>17</sup>  
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