

CONTRIBUTI

Riconoscimento precoce e trattamento dell'iperemesi gravidica complicata da encefalopatia di Wernicke

ABSTRACT

L'IPEREMESI GRAVIDICA è una grave forma di nausea e vomito che si manifesta in gravidanza e rappresenta una delle principali cause di ospedalizzazione durante il primo trimestre. Una delle complicanze più preoccupanti dell'iperemesi gravidica è l'encefalopatia di Wernicke, una rara malattia neurologica acuta causata dalla carenza di tiamina, che, se non trattata, può portare a danni cerebrali irreversibili o persino alla morte materno-fetale. In questo articolo, descriviamo un raro caso di encefalopatia di Wernicke, verificatosi nel nostro ospedale in una paziente gravida di 28 anni, ricoverata per iperemesi gravidica. In letteratura non ci sono altre pubblicazioni scientifiche di provenienza italiana che descrivono questa condizione. Il nostro obiettivo è sensibilizzare sull'importanza del riconoscimento precoce e del trattamento tempestivo di questa rara ma grave complicanza della gravidanza, riducendo così gli esiti infausti materni e fetali.

Parole chiave:

- Iperemesi gravidica
- Encefalopatia di Wernicke
- Nistagmo
- Oftalmoplegia
- Deficit di tiamina



GUIDO STEVENAZZI,
Direttore Ginecologia
e Ostetricia Ospedale
Nuovo di Legnano



CINZIA PATREGGANI,
Dirigente Medico U.O.
Ginecologia e
Ostetricia Ospedale
Nuovo di Legnano



SABRINA GATTI,
Dirigente Medico
U.O. Ginecologia e
Ostetricia Ospedale
Nuovo di Legnano



MARTINA FIORANI,
Medico in formazione
specialistica
presso Ospedale
Filippo Del Ponte,
Varese (Università
degli Studi
dell'Insubria)

INTRODUZIONE

LA NAUSEA E IL VOMITO GRAVIDICI sono molto comuni durante il primo trimestre, interessano infatti circa il 50% delle pazienti in gravidanza¹. Si manifestano in genere attorno alla sesta-ottava settimana di gravidanza, raggiungono il picco alla nona e si risolvono entro la dodicesima settimana^{1,2}. In una piccola minoranza di pazienti (0,3-1%), tali sintomi risultano complicati da vomito incoercibile, calo ponderale, chetonuria, ipokaliemia e disidratazione. Questa condizione prende il nome di iperemesi gravidica e rappresenta una delle principali cause di ricovero ospedaliero durante il primo trimestre di gravidanza¹. L'iperemesi gravidica comporta rischi sia per il feto, come il ritardo di crescita intrauterino, il parto prematuro e il basso peso alla nascita, sia per la madre, la quale può andare incontro ad alterazioni metaboliche, importante calo ponderale e distress psicologico, fino a sviluppare episodi tromboembolici ed una grave patologia chiamata encefalopatia di Wernicke³. L'encefalopatia di Wernicke è una rara malattia

associata a significativa morbilità e mortalità, causata dalla carenza di tiamina (vitamina B1). La sua prevalenza varia dallo 0,4 al 2,8% nella popolazione generale⁴. Si manifesta tipicamente in individui dipendenti dall'alcol (50% dei pazienti). Altre possibili cause sono legate alla malnutrizione, come gli interventi chirurgici gastrointestinali e il cancro⁵. La carenza di tiamina conduce ad una deplezione dell'energia cellulare e al conseguente danneggiamento cerebrale. Le principali caratteristiche cliniche dell'encefalopatia di Wernicke sono: un alterato stato mentale con confusione e decadimento cognitivo, oftalmoplegia, nistagmo e disturbi della deambulazione. Purtroppo, l'encefalopatia di Wernicke spesso non viene diagnosticata per l'assenza dei sintomi tipici⁶. Le manifestazioni cliniche precoci possono essere infatti aspecifiche. Pertanto, è importante sospettare tale patologia nelle pazienti che presentano fattori di rischio per il deficit di tiamina, come malnutrizione, vomito prolungato, patologie gastrointestinali, storia di iperemesi nel-

CONTRIBUTI

le precedenti gravidanze o gravidanza gemellare. La risonanza magnetica cerebrale ha una bassa sensibilità (53%) ma una elevata specificità (93%) nella diagnosi e mostra tipicamente un segnale iperintenso a livello dei nuclei talamici dorsali mediali, dei corpi mammillari, dell'area grigia periacqueduttale e del pavimento del quarto ventricolo⁴. La supplementazione con tiamina è necessaria per evitare la progressione della malattia con conseguente danno cerebrale irreversibile, che porta a morte il 20% dei pazienti o esita nella sindrome di Korsakoff, caratterizzata da perdita di memoria irreversibile (soprattutto a breve termine), disorientamento e confabulazione. La sindrome di Korsakoff è altamente invalidante e influisce significativamente sulla qualità di vita della paziente^{4,5}. Pertanto, la diagnosi precoce e il tempestivo trattamento con supplementazione di tiamina sono fondamentali per migliorare gli esiti. Sebbene la supplementazione di tiamina sia il cardine del trattamento dell'encefalopatia di Wernicke, potrebbero essere necessarie anche altre misure di supporto per gestire i sintomi e le complicanze associate. Ad esempio, le pazienti potrebbero richiedere supporto nutrizionale ed elettrolitico, farmaci antipsicotici per gestire il delirio e l'agitazione, neuroriabilitazione e fisiochinesiterapia per affrontare i deficit cognitivi e funzionali associati.

CASE REPORT

UNA DONNA DI 28 ANNI di origine marocchina è stata ricoverata presso il nostro Dipartimento per iperemesi gravidica nel corso del primo trimestre di gravidanza. In anamnesi presentava nell'ordine tre aborti spontanei, tre parti spontanei ed un taglio cesareo. In tutte le gravidanze precedenti aveva manifestato iperemesi. Non vi erano altri dati rilevanti nella sua anamnesi tranne che per un figlio affetto da idrocefalo ed emofilia. Tutte le gravidanze erano insorte spontaneamente. La paziente era già stata ricoverata presso il reparto di Ostetricia di un altro ospedale a 11 settimane e 4 giorni di gestazione a causa di iperemesi con livelli aumentati di transaminasi e alterazioni metaboliche (AST 95 U/L, ALT 330 U/L, GGT 114 U/L, sodio 134 mmol/L e potassio 3,15 mmol/L) e le era stata avviata una terapia con metoclopramide, pantoprazolo e liquidi. Era stata dimessa alla 12^a settimana di gestazione, con suggerimento di terapia domiciliare con doxilamina e piridossina come farmaci antiemetici e acido folico. La paziente è giunta presso il Pronto Soccorso ostetrico del nostro Ospedale a 13 settimane e 2 giorni di gestazione lamentando nausea e vomito incoercibili, che le avevano causato un calo ponderale di 10 kg in un mese. All'ingresso i livelli di transaminasi persistevano elevati (AST 166 U/L, ALT 542 U/L, GGT 86 U/L e ALP 141 U/L) ed era presente uno squilibrio metabolico (potassiemia 2,67 mmol/L e sodiemia 131 mmol/L). I parametri vitali erano normali. Nonostante la terapia antiemetica endovenosa, la sintomatologia persisteva. È stata pertanto avviata una nutrizione parenterale (mantenuta per 5 giorni) ed un'integrazione con acido folico ed elettroliti. Dopo 10 giorni dal ricovero, l'iperemesi era migliorata. Durante il ricovero, la paziente è stata sottoposta al test di screening delle aneuploidie, con esito di basso ri-

schio. A causa degli elevati livelli di transaminasi è stata eseguita un'ecografia addominale ed una colangio-risonanza, che hanno evidenziato la presenza di fango biliare. Alla luce dei livelli di bilirubina (totale 2,61 mg/dl, diretta 2 mg/dl, indiretta 0,61 mg/dl), è stata avviata una terapia con colestiramina. Lo screening per malattie infettive e autoimmuni era negativo. Dopo 27 giorni di osservazione, la paziente ha iniziato a manifestare episodi di confusione e confabulazione. È stato chiamato in consulenza lo specialista psichiatra, che non ha riscontrato patologie psichiche in atto. In rapida successione ha poi sviluppato marcata astenia, nistagmo e oftalmoplegia, pertanto è stata richiesta una consulenza neurologica. L'esame neurologico ha rivelato oftalmoplegia con limitata abduzione di entrambi gli occhi e marcato nistagmo orizzontale. È stata quindi eseguita una risonanza magnetica cerebrale con angiografia per escludere una trombosi venosa cerebrale. L'imaging ha rilevato un segnale iperintenso bilaterale sia nei talami che nei corpi mammillari [Figure 1 e 2], reperto confermato dalle immagini pesate in diffusione delle stesse strutture [Figure 3 e 4]. Tale reperto era suggestivo di encefalopatia di Wernicke.

PER COMPLETARE L'INDAGINE diagnostica, è stata eseguita una risonanza magnetica della colonna vertebrale per escludere il coinvolgimento delle colonne dorsali, che sono risultate intatte. La paziente è stata trattata con tiamina per via endovenosa (400 mg in 100 ml di soluzione fisiologica seguita da 100 mg intramuscolo una volta al giorno) e soluzione elettrolitica, con conseguen-

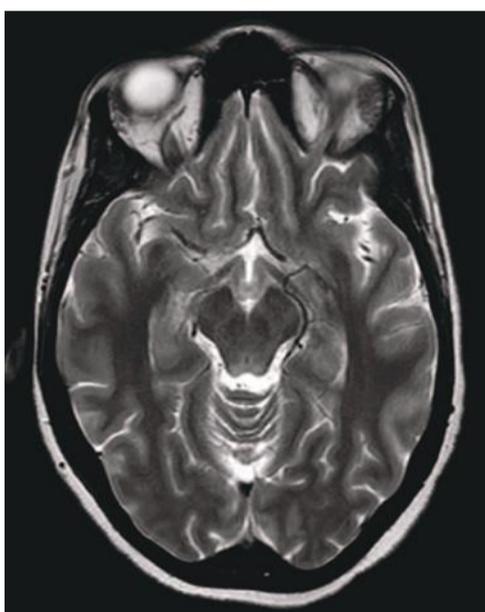
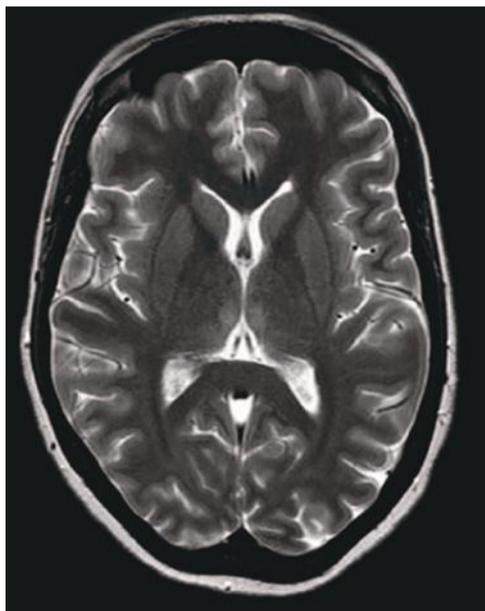


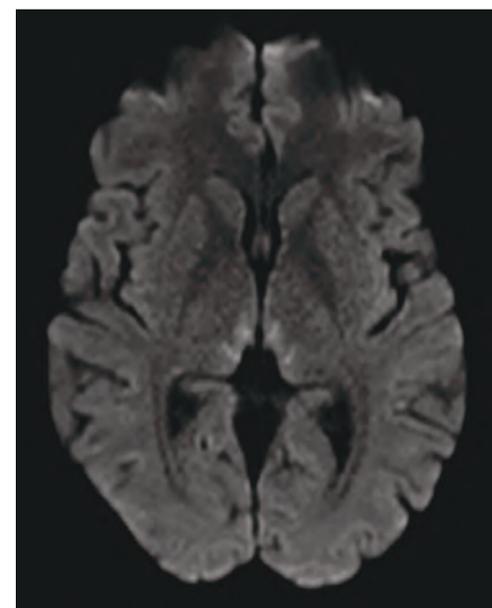
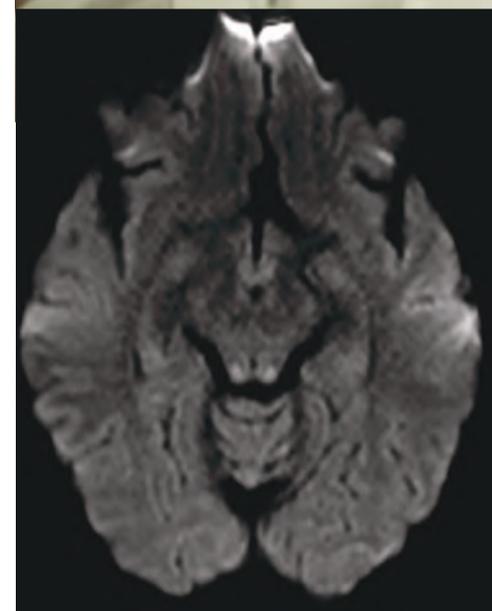
FIGURA 1 E FIGURA 2

Immagini T2W che mostrano lieve iperintensità su entrambe le facce mediali dei talami e dei corpi mammillari



FIGURA 3 E FIGURA 4

Immagini pesate in diffusione che confermano la lieve iperintensità su entrambe le facce mediali dei talami e dei corpi mammillari.





DISCUSSIONE

L'ENCEFALOPATIA DI WERNICKE è una grave patologia neurologica causata dal deficit di tiamina. Il fattore scatenante è spesso il consumo eccessivo di alcol, ma, nella paziente gravida, può essere dovuta all'iperemesi prolungata, soprattutto nel primo trimestre, e alla malnutrizione⁶. Sebbene sia una patologia grave, se diagnosticata e trattata precocemente, è potenzialmente reversibile. È fondamentale quindi porre il sospetto in presenza di fattori di rischio e, ancor prima, agire a livello preventivo stressando la necessità di una corretta alimentazione in gravidanza. L'encefalopatia di Wernicke si manifesta tipicamente con una triade sintomatologica: atassia, confusione e oftalmoplegia. La diagnosi è clinica ma l'imaging è di supporto per escludere altre patologie neurologiche con presentazione simile⁴. La paziente è stata sottoposta ad una risonanza magnetica cerebrale ed ha risposto positivamente alla somministrazione di tiamina. È importante il trattamento precoce e tempestivo di tale patologia, in quanto riduce notevolmente l'incidenza di esiti infausti materni e fetali. Infatti, la tiamina, essendo un cofattore di numerose reazioni enzimatiche, svolge un ruolo fondamentale nel metabolismo energetico cerebrale. La sua carenza può causare danni neuronali, particolarmente in gravidanza, quando il fabbisogno è aumentato. Il dosaggio profilattico di tiamina da somministrare nelle pazienti gravide con iperemesi persistente è di 100 mg per via endovenosa o intramuscolare. La dose terapeutica per le pazienti con encefalopatia di Wernicke è invece di 500 mg per via parenterale tre volte al giorno fino alla scomparsa dei sintomi, seguita da 100 mg al giorno. Tale trattamento è salvavita ed è in grado di far regredire i sintomi neuropsichiatrici acuti². Sia l'iperemesi sia una dieta sbilanciata possono condurre ad una rapida perdita di tiamina. Intervenire nella fase preconcezionale per aumentare l'apporto di tiamina nelle popolazioni a rischio attraverso programmi di educazione alimentare potrebbe essere una strategia efficace per prevenire l'insorgenza dell'encefalopatia di Wernicke durante la gravidanza. Inoltre, lo screening della carenza di tiamina durante l'assistenza prenatale di routine potrebbe aiutare a identificare le donne a rischio e a garantire un intervento e un trattamento precoci, laddove necessario.

te miglioramento clinico. Dopo alcuni giorni di trattamento infatti, gli episodi di confusione si sono ridotti, l'oftalmoplegia e il nistagmo sono gradualmente migliorati. È stato eseguito un elettroencefalogramma che ha escluso anomalie epilettiche. È stata anche valutata la funzionalità tiroidea. I livelli di TSH erano ridotti (0,005 µU/ml) ma FT₃ e FT₄ erano nei limiti di norma, con anticorpi anti-tiroperossidasi e anti-tiroglobulina negativi. L'ecografia tiroidea è risultata nella norma. È stata quindi classificata come tireotossicosi gravidica senza indicazioni ad una terapia specifica, ma solo ad un monitoraggio laboratoristico. La paziente è stata sottoposta a riabilitazione fisiochinesiterapica con beneficio clinico. I farmaci sono stati progressivamente sospesi, senza ricomparsa della sintomatologia. È stata quindi eseguita l'ecografia di screening del secondo trimestre, che è risultata nella norma ad eccezione della presenza di una cisti isolata del plesso corioideo destro di 6x6 mm. La paziente è stata dimessa alla 21^a settimana di gestazione in buone condizioni generali. Sia il bilancio elettrolitico sia la funzionalità epatica al momento della dimissione erano tornati nella norma. Nei successivi controlli della gravidanza, le sue condizioni cliniche generali si sono mantenute buone, non ha più manifestato nausea, vomito o sintomi neurologici. Tutti gli esami ematici erano nel range di normalità e la crescita fetale era normale. La paziente ha partorito spontaneamente a 39 settimane di gestazione senza complicanze, dopo un'insorgenza spontanea del travaglio. È nato un neonato di sesso maschile vivo e vitale, del peso di 3220 grammi e con un punteggio di Apgar di 9-10.

CONCLUSIONI

IL CASO PRESENTATO pone l'attenzione su una temibile complicanza dell'iperemesi gravidica. Si tratta di una condizione rara ma grave, che insorge rapidamente e comporta serie conseguenze sia per la madre sia per il feto. Durante la gravidanza, se alla fisiologica aumentata richiesta di nutrienti, si somma una condizione di iperemesi, si crea un'importante carenza nutrizionale. In particolare, la carenza di tiamina determina una deplezione dell'energia cellulare e un conseguente danno neuronale. È perciò fondamentale conoscere e saper diagnosticare il quadro di encefalopatia di Wernicke in gravidanza, ponendo una maggiore attenzione alle pazienti con fattori di rischio come la malnutrizione, il vomito prolungato o le patologie gastrointestinali. Una gestione precoce e coordinata che coinvolga un team multidisciplinare è fondamentale per ottimizzare i risultati e prevenire le conseguenze a lungo termine.

APPROVAZIONE ETICA E CONSENSO ALLA PARTECIPAZIONE

Questo articolo è un case report, non uno studio sperimentale. Non è richiesta l'approvazione del Comitato Etico. È stato ottenuto il consenso della paziente per la raccolta dei dati e per la pubblicazione. Tutti i dati sono stati anonimizzati e non possono ricondurre all'identità della paziente.

FINANZIAMENTO

Gli autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti per il presente studio.

CONTRIBUTO DEGLI AUTORI

Tutti gli autori hanno contribuito alla progettazione dello studio, alla raccolta dei dati e all'analisi dei risultati. Sabrina Gatti, Martina Fiorani e Gloria Valcamonica hanno redatto il manoscritto. Tutti gli autori hanno letto e approvato la versione finale del manoscritto.

CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto d'interessi.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Niebyl JR. *Clinical Practice Nausea and Vomiting in Pregnancy*. Vol 363.; 2010. doi:10.1056/NEJMc1003896
- Jarvis S, Nelson-Piercy C. Management of nausea and vomiting in pregnancy. *BMJ*. 2011;342(7812). doi:10.1136/bmj.d3606
- Dean CR, Shemar M, Ostrowski GAU, Painter RC. Management of severe pregnancy sickness and hyperemesis gravidarum. *BMJ (Online)*. 2018;363. doi:10.1136/bmj.k5000
- Ota Y, Capizzano AA, Moritani T, Naganawa S, Kurokawa R, Srinivasan A. Comprehensive review of Wernicke encephalopathy: pathophysiology, clinical symptoms and imaging findings. *Jpn J Radiol*. 2020;38(9):809-820. doi:10.1007/s11604-020-00989-3
- Fujikawa T, Sogabe Y. Wernicke encephalopathy. *Can Med Assoc J*. 2020;192(6):E143. doi:10.1503/cmaj.190998
- Sinha S, Kataria A, Kolla BP, Thusius N, Loukianova LL. Wernicke Encephalopathy—Clinical Pearls. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(6):1065-1072. doi:10.1016/j.mayocp.2019.02.018

SABRINA GATTI *¹, **MARTINA FIORANI** ², **CINZIA PATREGNANI** ¹, **GLORIA VALCAMONICA** ³, **GENNARO D'ANNA** ⁴, **ALESSANDRO CESARE PELLE** ³, **GUIDO STEVENAZZI** ¹

¹ Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia, Ospedale Nuovo di Legnano, Via Papa Giovanni Paolo II, 20025, Legnano;

² Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi dell'Insubria, Ospedale Filippo Del Ponte, Via Filippo Del Ponte, 19, 21100, Varese;

³ Dipartimento di Neurologia, Ospedale Nuovo di Legnano, Via Papa Giovanni Paolo II, 20025, Legnano;

⁴ Unità di Neuroimaging, Ospedale Nuovo di Legnano, Via Papa Giovanni Paolo II, 20025, Legnano

* Corresponding Author: Sabrina Gatti, Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia, Ospedale Nuovo di Legnano, Via Papa Giovanni Paolo II, 20025, Legnano.

E-mail: sabrina.gatti@asst-ovestmi.it