

Encefalo-neuro-miopatie tossiche e dismetaboliche

Prof. Roberto Cotrufo
2008

Introduzione alle encefalopatie tossiche e dismetaboliche

- Causano disturbi aspecifici del comportamento inducendo disfunzione di varia gravità della sostanza reticolare ascendente attivante (e quindi alterando la vigilanza) e della corteccia cerebrale (e quindi alterando i contenuti di coscienza)
- Causano altri disturbi del sistema nervoso, spesso in senso inibitorio ed eccitatorio insieme
- Causano disfunzioni reversibili, entro certi limiti di gravità
- Sono instabili potendo recidivare e rimettere in relazione con fattori precipitanti
- Esiste un fattore soglia che varia con le ricadute di encefalopatia

Generalità sulle encefalopatie tossiche e dismetaboliche

Rilievi neurologici utili per sospettarle:

- alterazione del ritmo sonno-veglia
- disturbi del comportamento
- deficit cognitivi, specie disturbi dell'attenzione selettiva e della abilità di processare informazioni
- disturbi della coscienza, dal delirio al coma

Rilievi neuro-oftalmologici utili per la diagnosi clinica:

- riflesso fotomotore e riflessi oculo-vestibolari conservati, anche in corso di coma, in tutte le encefalopatie tranne che in caso di grave ipossiemia

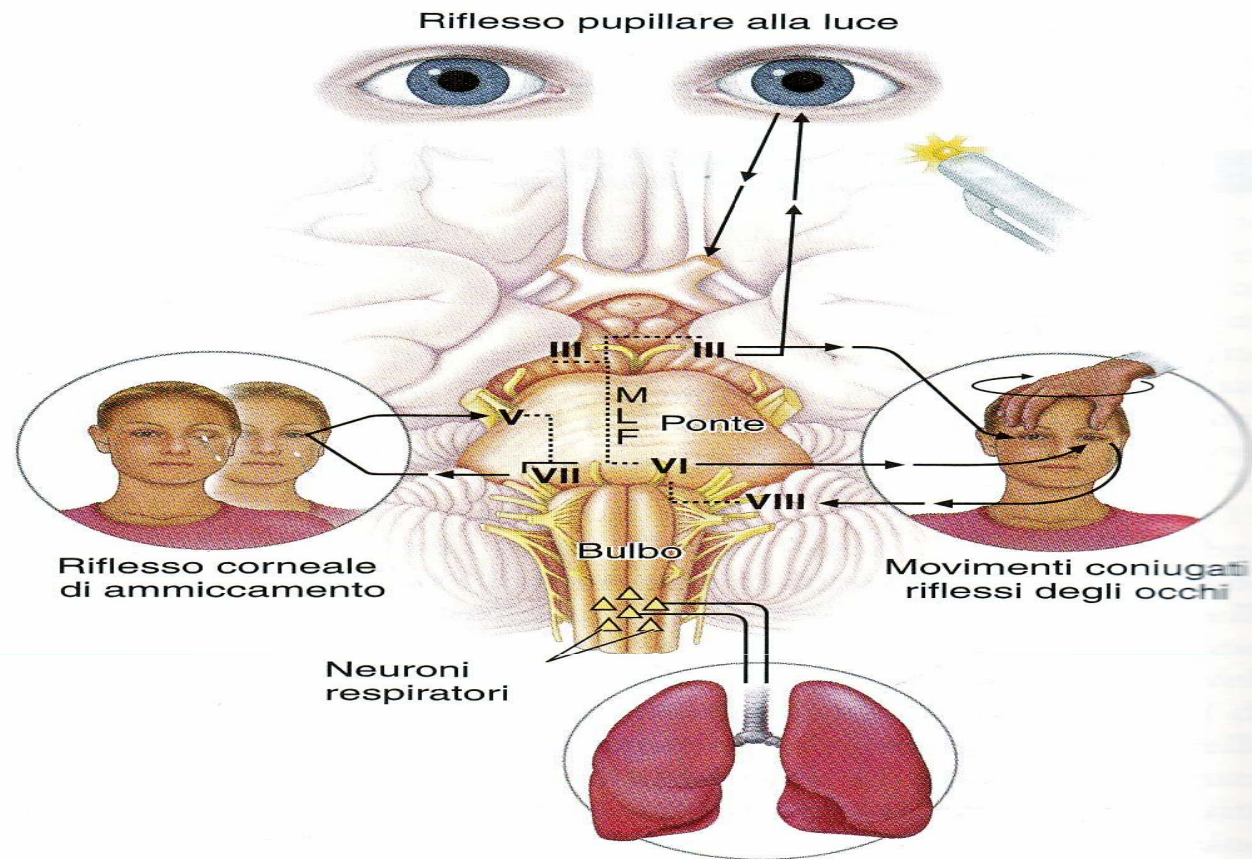


FIGURA 8.3

Esame dei riflessi troncoencefalici nel paziente in coma. Le funzioni del mesencefalo e del III nervo cranico vengono valutate mediante la reazione pupillare alla luce; la funzionalità del ponte tramite i movimenti oculari spontanei e riflessi e le risposte corneali; la funzione del bulbo mediante le risposte respiratorie e faringee. I movimenti oculari orizzontali coniugati di tipo riflesso dipendono dal fascicolo longitudinale mediale (FLM), che connette fra loro i nuclei del VI e del III nervo cranico controlaterale. La rotazione del capo (riflesso oculocefalico) o la stimolazione calorica dei labirinti (riflesso oculovestibolare) evocano movimenti oculari diretti in senso opposto rispetto alla lesione (per i dettagli vedi il testo).

Utilità dell'esame neurologico nelle encefalopatie tossiche e dismetaboliche

- L'esame neurologico è indicativo di patologia diffusa, ma non è caratteristico
- È utile per la valutazione della gravità e della prognosi
- Osservazioni più comuni: disturbi del tono muscolare, prostrazione, cefalea, flapping tremor or asterixis, crampi, mioclonie

Rilievi neurologici utili per la diagnosi clinica di encefalopatia tossica o dismetabolica

- Manifestazioni epilettiche: più frequenti in caso di:
 - a. crisi generalizzate
 - a1.intossicazione da acqua
 - a2.ipossia
 - a3.uremia
 - a4.ipoglicemia
 - b. epilessia parziale continua
 - b1.iperglicemia
 - c. mioclonie multifocali
 - c1.uremia
 - c2.danno ipossico

EEG nelle encefalopatie dismetaboliche e tossiche

- Alterazioni EEG si osservano regolarmente e permettono di differenziare queste encefalopatie dai disturbi psicogeni della coscienza e del comportamento
- Si va dal rallentamento del ritmo alfa, al theta, al delta di basso voltaggio, alla inattivazione elettrica
- Le alterazioni EEG sono aspecifiche, ma rappresentano una misura semiquantitativa del danno, spesso utile per la prognosi
- Caratteristici i gruppi di onde lente delta generalizzate, più ampie nelle regioni frontali, di aspetto trifasico
- Ovviamente utile per la diagnosi di epilessia associata ad encefalopatia tossica e dismetabolica

EEG

Onde trifasiche in una donna di 54 anni con encefalopatia epatica

Altri test diagnostici

- Test neuropsicologici molto utili specie nelle minime encefalopatie, mostrando deficit dell'attenzione, della concentrazione e della percezione visuo-spaziale
- PEV e PEA nelle encefalopatie minime
- Analisi per immagini utili soprattutto per escludere altre patologie, come emorragie da disturbi della coagulazione nel cirrotico, ma anche per documentare edema cerebrale negli squilibri idro-elettrolitici (iponatremia) o nelle encefalopatie ipossiche ed ipercapniche, oppure per documentare mielinolisi centrale del ponte nella correzione delle iponatremie

Principali encefalopatie dismetaboliche, da tossici endogeni, carenziali

Encefalopatie tossiche:

- epatica
- renale
- ipercapnica

Encefalopatie dismetaboliche

- da alterato metabolismo glicidico
- da alterato equilibrio idro-elettrolitico
- da ipossiemia

Encefalopatie carenziali:

- da deficit di tiamina (vit B1)
- da deficit di piridossina (vit B6)
- da deficit di cobalamina (vit B12)
- da deficit di tocoferolo (vit E)

Encefalopatie da tossici esogeni e medicamenti

Tossici esogeni non voluttuari:

metalli pesanti (piombo, mercurio, arsenico, tallio, manganese)

composti organici (idrocarburi, derivati alogeni, organofosfati, alcoli)

monossido di carbonio

Tossici esogeni voluttuari: alcol etilico, cocaina

Medicamenti: acido valproico, anticolinesterasici, anticolinergici, antidepressivi, baclofen, barbiturici, benzodiazepine, carbamazepina, L-DOPA e dopamino-agonisti, neurolettici, fenitoina, morfina, disulfiram, anfetamine, corticosteroidi, betabloccanti, digossina, teofillina, cimetidina, betalattamine, isoniazide, tetracicline, metotrexate, litio, alluminio,

Encefalopatia epatica

- Causa maggiore di morbilità e mortalità nei malati di fegato
- Riconosce 2 meccanismi: insufficienza epato-cellulare e anastomosi porta-cava, da soli (epatite fulminante; anastomosi chirurgica o malformativa) o combinati (cirrosi)
- Tipico il decorso per recrudescenze e remissioni nel cirrotico
- Fattori precipitanti: iatrogeni 25% (sedativi)
 - emorragie g-i 20%
 - iperazotemie 15%
 - eccessi proteici nella dieta 10%
 - riduzione di K, costipazione, infezioni, altro 30%
- Progressiva ipersensibilità alle neurotossine e sempre più frequenti recrudescenze di encefalopatia

Diagnosi di encefalopatia epatica

✓ Laboratorio: Bil↑ Trans↑ PT↑ NH₃ arterioso↑

✓ EEG

✓ RMI: iperintensità T1 del pallido

✓ Test neuropsicologici nei cirrotici: riduzione dell'attenzione, concentrazione e percezione visuo-spaziale anche in assenza di chiari segni di encefalopatia

Importanza di seguire le funzioni cognitive nel cirrotico, specie se da alcolismo

Remissibilità di tali alterazioni neuro-psicologiche da terapia

✓ PEV e PEA alterati

Fisiopatologia

CBF and glucose metabolism:

riduzione nel giro cingolato con riduzione dell'attenzione

aumento nella corteccia visiva associativa nei casi con minimi segni neuropsicologici di compromissione

riduzione globale nelle forme più gravi

Ipertrofia e iperplasia astrociti protoplasmatici che poi degenerano con rottura della BEE

Ammoniaca: aumentano pH e $[\text{NH}_3]$, si riduce $[\text{NH}_4]$; aumenta PS ammoniaca BEE

GABA+BDZ aumentano

SCFA: mercaptani o alcoli solforati (SH in sostituzione di OH) nel sangue e nell'aria espirata. Aumentano nell'encefalopatia epatica; metanethiol (metil mercaptano) prodotto solforato del metabolismo della metionina

Neuropatologia

L'evidenza di patologia astrocitaria, secondaria all'aumento dell'ammoniemia, che conduce a ipertrofia prima e iperplasia poi degli astrociti protoplasmatici (tipo II di Alzheimer), riprodotta anche sperimentalmente con infusioni continue di NH_3 nei primati

Trattamento

Obbiettivo:

- ✓ Identificare e trattare pazienti con minima encefalopatia
- ✓ Prevenire la progressione identificando precocemente e curando o evitando fattori precipitanti (infezioni, squilibri idro-elettrolitici, emorragie gastro-intestinali, benzodiazepine e sedativi)
- ✓ Pulizia del colon, lattulosio, neomicina solfato
- ✓ BCAA= valina, leucina e isoleucina
- ✓ Dieta a basso contenuto proteico 40g proteine animali+neomicina
da 40 a 80g proteine vegetali

Complicazioni

- Degenerazione epato-cerebrale non Wilsoniana
- Mielopatia epatica

Prognosi

- Prevenire che si stabilisca l'ipersensibilità alle tossine
- 80-85% di mortalità nei pazienti con encefalopatia epatica che vanno incontro a coma profondo

Alcol ed alcolismo

- L'alcol in moderata quantità può avere effetti positivi sulla salute, riducendo il rischio di infarti del miocardio e cerebrali, di calcolosi biliare, di demenza vascolare e forse di Alzheimer.
- L'alcolismo è il risultato di abuso e dipendenza che riducono l'aspettativa di vita di circa 10 anni per gli effetti nocivi sul SN, sul pancreas, fegato, apparato cardio-circolatorio, apparato gastro-enterico.
- L'abuso di alcol in gravidanza può causare gravi danni al feto

Effetti nutrizionali dell'etanolo

- L'etanolo ha un alto potere calorico: due bicchieri di vino forniscono circa 100 kcal, prive di sostanze nutritive quali proteine, vitamine, sali minerali.
- L'etanolo inoltre riduce l'assorbimento e l'immagazzinamento di vitamine quali acido folico, piridossina (B6), tiamina (B1), niacina (B3), vitamina A

Tolleranza e dipendenza dall'alcol

- Tolleranza farmacocinetica: aumento del metabolismo epatico dell'etanolo
- Tolleranza farmacodinamica: modificazioni neurochimiche
- Tolleranza comportamentale: ridotti effetti quantitativi sulle funzioni cerebrali
- Dipendenza: bisogno di etanolo per il miglior funzionamento del cervello

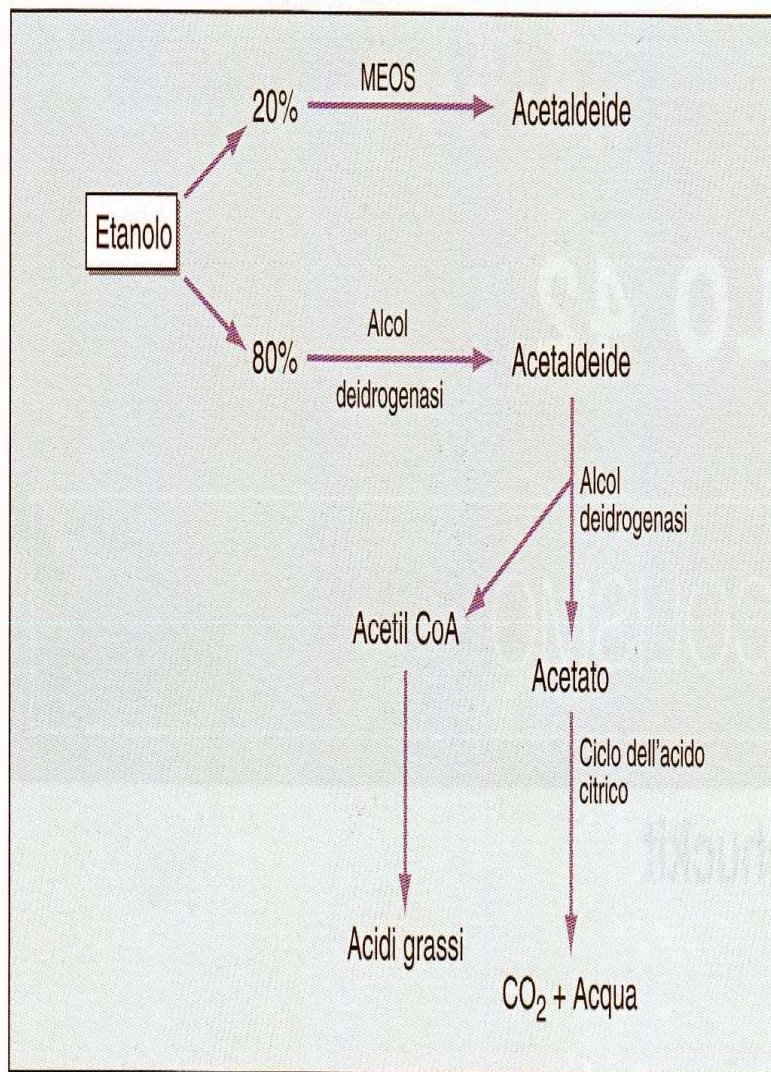


FIGURA 42.1

Metabolismo dell'alcol. MEOS, sistema microsomiale di ossidazione dell'etanolo.

TABELLA 42.1

EFFETTI DEI DIVERSI LIVELLI EMATICI DI ALCOL IN ASSENZA DI TOLLERANZA

LIVELLI EMATICI, mg/dl	EFFETTI COMUNI
20	Disinibizione, leggera sensazione di intossicazione
80	Riduzione delle funzioni cognitive complesse e della motricità
200	Eloquio nettamente confuso, incoordinazione motoria, irritabilità e scarsa capacità di giudizio
300	Coma lieve e segni vitali depressi
400	Morte

Effetti dell'etanolo sul sistema nervoso

- Dal blackout mnesico ai disturbi del sonno
- Le neuropatie periferiche e le miopatie
- La sindrome di Wernicke
- La sindrome di Korsakoff
- La degenerazione cerebellare
- La demenza alcolica
- La psicosi alcolica
- La sindrome da astinenza ed il delirium T.

Trattamento dell'alcolista

- Intossicazione acuta: cura dei parametri vitali e dismetabolismi + neurolettici
- Sindrome da astinenza: cura delle disfunzioni di organi e dismetabolismi; vitamine del complesso B; neurolettici ed antiepilettici
- Riabilitazione degli alcolisti presso strutture idonee