

I quadri di Encefalopatia correlati all'abuso di alcol

G. A. Vassallo

L'Alcol Use Disorders è una patologia cronica e recidivante caratterizzata dall'abuso compulsivo e dannoso di alcol, da dipendenza psicologica e fisica, che secondo le stime della Organizzazione Mondiale della Sanità causa ogni anno circa 2.5 milioni di morti in tutto il mondo. L'abuso cronico di alcol è responsabile di danno d'organo principalmente a livello dell'apparato gastroenterico, cardiovascolare e a livello del sistema nervoso. A livello del sistema nervoso centrale l'abuso di alcol è responsabile di diversi quadri di encefalopatia.

La sindrome di Wernicke-Korsakoff è caratterizzata dalla concomitante presenza dell'encefalopatia di Wernicke e dalla sindrome di Korsakoff. L'encefalopatia di Wernicke è un'emergenza neurologica, caratterizzata da stato confusionale acuto associato ad oftalmoplegia, nistagmo e alterazioni della deambulazione, che se non trattato tempestivamente evolve verso un quadro clinico irreversibile caratterizzato da disorientamento, deficit della memoria a breve termine e confabulazione denominato sindrome di Korsakoff. Tali quadri non rappresentano due diverse entità ma un continuum e la causa di tali quadri è il deficit di tiamina e l'effetto tossico diretto dell'alcol. La diagnosi di encefalopatia di Wernicke è principalmente clinica e si basa sui criteri di Caine. Bassi livelli ematici di tiamina, acidosi lattica, elevati livelli ematici di piruvato e ridotta attività della trans-chetolasi supportano la diagnosi di deficit di tiamina, ma non sempre risultano disponibili nella pratica clinica. La RM del cranio è l'esame radiologico di riferimento per la diagnosi di tale quadro, e documenta la presenza di iperintensità nelle sequenze T2 e FLAIR a livello del talamo, corpi mammillari ed area periaqueduttale¹. Il trattamento dell'encefalopatia di Wernicke si basa sulla somministrazione di alte dosi di Tiamina (500 mg i.m. o e.v. tre volte al giorno) per almeno 2-3 giorni, e in caso di beneficio clinico bisogna continuare tale trattamento a dosaggio ridotto (250-300 mg/die) fino alla regressione della sintomatologia e poi con la supplementazione orale (30 mg/die) per i mesi a seguire¹. La supplementazione di Tiamina e.v. è più efficace rispetto alla somministrazione per os, poiché i pazienti in fase attiva presentano malassorbimento. Al fine di prevenire l'insorgenza di tale quadro, la somministrazione profilattica di Tiamina 250 mg/die i.m. o e.v. per 3-5 giorni è indicata in tutti i pazienti con sindrome astinenziale grave, epatopatia avanzata o con evidenti segni di malnutrizione. In particolare la tiamina deve essere somministrata prima o in concomitanza della somministrazione di soluzioni glucosate, poiché la somministrazione di glucosio incrementa il fabbisogno di tiamina esacerbando o slatentizzando i sintomi della encefalopatia di Wernicke¹.

L'abuso cronico di alcol è anche responsabile della degenerazione cerebellare alcolica², della Sindrome di Marchiafava-Bignami³ e della Demenza Alcolica⁴.

La Beer Potomania è una condizione clinica caratterizzata dall'insorgenza di stato confusionale, associata ad iponatremia, ipokaliemia, bassi livelli di azoto ureico e ridotta escrezione di sodio. I principali fattori di rischio sono il consumo di alcol con pattern di Binge Drinking, lo scarso apporto nutritivo e la presenza di una condizione che determina deplezione di sodio (vomito o diarrea)⁵. Il trattamento di tale condizione si basa sulla

somministrazione di soluzione di cloruro di sodio ipertonica se il paziente è asintomatico, o sulla restrizione idrica e sul buon supporto nutrizionale se il paziente è asintomatico⁵.

La sindrome da astinenza da alcol è una condizione che colpisce i pazienti con Alcohol Use Disorders che improvvisamente interrompono o diminuiscono bruscamente il consumo alcolico. L'abuso cronico di alcol determina, a livello cerebrale, una down-regulation del recettore GABA e una up-regulation del recettore NMDA. Quando un soggetto interrompe o riduce bruscamente il consumo di alcol, viene meno l'azione dell'alcol su tali recettori, determinando uno stato di ipereccitabilità cerebrale, che si manifesta clinicamente con ansia, irritabilità, agitazione, tremore, tachicardia, ipertensione arteriosa e iperreflessia. Tali sintomi, di solito insorgono 6-24 ore dopo l'assunzione dell'ultimo drink e generalmente regrediscono in 2-7 giorni. Talvolta traumi, stress, infezioni intercorrenti, malnutrizione, ma anche un trattamento farmacologico non adeguato, possono far progredire la sindrome da astinenza da alcol verso la sua complicanza più drammatica, il delirium tremens che si manifesta con convulsioni, allucinazioni visive e/o uditive, ed obnubilamento del sensorio fino al coma. Tale quadro rappresenta una seria complicanza essendo caratterizzata da elevate morbilità e mortalità. L'entità della sindrome d'astinenza alcolica viene valutata sulla base del punteggio della scala di valutazione CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale), che assegna un punteggio alla gravità dei sintomi. Un punteggio secondo tale scala uguale od inferiore 8 corrisponde alla sindrome d'astinenza lieve che non necessita di un trattamento farmacologico, un punteggio tra 9 e 15 corrisponde alla sindrome d'astinenza moderata che necessita di un trattamento farmacologico, infine, un punteggio maggiore di 15 corrisponde alla sindrome d'astinenza grave che necessita dell'ospedalizzazione⁶.

Il trattamento della sindrome d'astinenza alcolica, oltre al supporto mediante soluzioni polielettrolitiche reidratanti e alla somministrazione di tiamina e altre vitamine del gruppo B, prevede la somministrazione di benzodiazepine. L'utilizzo di benzodiazepine a lunga durata d'azione (diazepam, clonazepam e clordiazepossido), fornisce una maggiore protezione contro le convulsioni e il delirium tremens, tuttavia l'utilizzo di benzodiazepine a durata d'azione intermedia (lorazepam, oxazepam) è più sicura nei pazienti con epatopatia avanzata⁷. Esistono due modalità di somministrazione delle benzodiazepine: al bisogno (symptom-triggered) o con schema predefinito (fixed-dose). Lo schema al bisogno è più sicuro nei pazienti con epatopatia avanzata. Nel caso si utilizzi lo schema terapeutico predefinito, dal 4° giorno bisogna ridurre la posologia del 25 % ogni 24 h. I principali effetti collaterali della somministrazione delle benzodiazepine sono la sedazione, il deficit di memoria e la depressione dei centri del respiro. Qualora, la somministrazione di benzodiazepine a dosaggio pieno non assicuri la completa risoluzione, è possibile associare ulteriori farmaci per controllare tali sintomi. L'aloiperidolo può essere utilizzato per trattare l'agitazione e le allucinazioni, sebbene tale farmaco possa abbassare la soglia per lo sviluppo di convulsioni. In caso di ipertensione e tachicardia persistenti può essere utile la somministrazione di clonidina o di beta-bloccanti, soprattutto in pazienti affetti da cardiopatia ischemica. La carbamazepina e la fenitoina possono essere utilizzati in caso di convulsioni persistenti. In considerazione dell'elevato rischio di sviluppo di dipendenza da benzodiazepine, rischio ancora maggiore nel paziente affetto da alcol-dipendenza, sono stati proposti nuovi farmaci nel trattamento della sindrome da astinenza da alcol, ma attualmente non ci sono studi conclusivi⁶.

L'intossicazione acuta alcolica è una condizione clinica potenzialmente pericolosa che si sviluppa in seguito all'ingestione di elevate quantità di alcol. I sintomi dell'intossicazione acuta alcolica sono generalmente correlati ai valori di alcolemia. Per valori di alcolemia compresi tra 50 mg/dl e 100 mg/dl l'effetto dell'etanolo è principalmente euforizzante. Il paziente risulta logorroico, disinibito, con andatura barcollante e con diminuita capacità percettiva ed incapacità ad affrontare situazioni impreviste. Per valori di alcolemia maggiori (100-200 mg/dl) l'effetto dell'etanolo è principalmente depressivo sul Sistema Nervoso Centrale, con rallentamento globale delle capacità percettive e di comprensione del soggetto, cambiamenti di umore e di personalità, atassia, incoordinazione, iperreflessia, nistagmo. Per valori di alcolemia superiori a 200 mg/dl si verificano amnesia, diplopia, disartria, ipotermia e sintomi gastrointestinali come nausea e vomito. Il rischio di depressione respiratoria ed arresto è elevato per alcolemie superiori ai 400 mg/dl, mentre la morte sopraggiunge generalmente per alcolemie superiori a 500 mg/dl⁸. La quantità di alcol ingerito non è l'unico fattore in grado di determinare la severità dell'intossicazione acuta alcolica. Infatti, anche altri fattori svolgono un importante ruolo, come ad esempio il peso corporeo, l'età del paziente, la tolleranza individuale all'alcol, la percentuale di alcol contenuta nella bevanda, il tempo di ingestione della bevanda e la concomitante assunzione di altre sostanze⁸. La diagnosi di intossicazione acuta da alcol si basa sul riscontro di elevati valori di etanolemia. Il trattamento dell'intossicazione acuta alcolica dipende dalla presentazione clinica del paziente. Nei casi di grave compromissione dello stato di coscienza è opportuno valutare la pervietà delle vie aeree, monitorare la funzionalità respiratoria, posizionare il paziente in decubito laterale per prevenire il pericolo di aspirazione, e posizionare un accesso venoso. Nei casi meno gravi può essere sufficiente monitorare il paziente e attendere la completa metabolizzazione dell'alcol. Il trattamento è principalmente di supporto e consiste nell'idratazione (mediante infusioni di soluzioni cristalloidi e glucosate), nella prevenzione dell'encefalopatia di Wernicke (somministrazione di tiamina ed altre vitamine del gruppo B) e nella correzione di eventuali alterazioni elettrolitiche e metaboliche. La somministrazione di metadoxina (300-900 mg/die) riduce in maniera significativa l'emivita dell'etanolo, con un più rapido miglioramento delle condizioni cliniche e una più rapida riduzione della sintomatologia comportamentale dovuta all'intossicazione alcolica. Dopo la stabilizzazione dei parametri vitali e la regressione dei sintomi dell'intossicazione acuta alcolica, i pazienti devono essere monitorati almeno nelle 72 ore successive al raggiungimento di un'alcolemia pari a 0 mg/dl⁸.

Il gold standard del trattamento dei paziente affetti da encefalopatia correlata all'abuso di alcol è la totale astensione dal consumo di bevande alcoliche. Il trattamento di disassuefazione da alcol è costituito da un programma terapeutico articolato, con l'utilizzo di strumenti di tipo psicologico e farmacologico. L'intervento psicosociale si avvale del counseling, della psicoterapia e dei gruppi di auto-aiuto. Il counseling è un intervento psicologico globale volto a individuare e risolvere il problema del paziente. La psicoterapia comprende numerosi approcci, tra cui la terapia di supporto, l'approccio psicodinamico, la terapia "coping-skill" e in particolare la terapia motivazionale risultata particolarmente efficace nel trattare tali pazienti. Infine i gruppi di auto-aiuto comprendono i gruppi di Alcolisti Anonimi, composti da pazienti alcolisti sia in fase attiva che in remissione, e i Club degli Alcolisti in trattamento. La filosofia dei gruppi di Alcolisti Anonimi è basata sull'intervento di auto-aiuto inteso come scambio interattivo di esperienze vissute, che da

un lato aiutano l'alcolista attivo a iniziare l'astinenza e dall'altro aiutano l'alcolista in remissione a rafforzare a propria motivazione a mantenere l'astinenza stessa. I Club di Alcolisti in trattamento sono organizzati secondo un "approccio ecologico-sociale ai problemi alcol-correlati e complessi", con una forte enfasi sulle potenzialità di mutuo sostegno fra le famiglie con problemi alcol-correlati.

I principali farmaci utilizzati per il trattamento della dipendenza da alcol si dividono in due gruppi: farmaci ad azione di avversione-interdizione e farmaci anti-craving. Alla prima categoria appartiene il disulfiram. Riguardo i farmaci anti-craving, quelli attualmente approvati dalla FDA, per il trattamento dell'alcohol use disorder, sono il naltrexone (formulazione orale e intramuscolo) e l'acamprosato⁹; in Europa l'EMA ha recentemente approvato il nalmefene come farmaco per la riduzione del consumo di alcol nei pazienti con alcohol use disorder. Altri farmaci anticraving approvati sono il sodio oxibato (in Italia ed Austria)¹⁰ e il baclofen (temporaneamente approvato in Francia)¹¹. Tra tali farmaci quelli di prima scelta nei pazienti con comorbidità neurologiche sono l'acamprosato e il baclofen.

BIBLIOGRAFIA

1. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 442-55
2. Hillbom M, Muuronen A, Holm L, Hindmarsh T. The clinical versus radiological diagnosis of alcoholic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci* 1986; 73: 45.
3. Estruch R, Nicolás JM, Salamero M, et al. Atrophy of the corpus callosum in chronic alcoholism. *J Neurol Sci* 1997; 146: 145.
4. Gazdzinski S, Durazzo TC, Mon A, et al. Cerebral white matter recovery in abstinent alcoholics—a multimodality magnetic resonance study. *Brain* 2010; 133: 1043.
5. Hilden T, Svendsen TL. Electrolyte disturbances in beer drinkers. A specific "hypo-osmolality syndrome". *Lancet* 1975; 2: 245.
6. Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, et al. Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs* 2015; 75: 353-65.
7. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 399-420.
8. Vonghia L, Leggio L, Ferrulli A, et al. Acute alcohol intoxication. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 561-7.
9. Addolorato G, Mirijello A, Leggio L, et al. Management of alcohol dependence in patients with liver disease. *CNS Drugs* 2013; 27: 287-99.
10. Mirijello A, Caputo F, Vassallo G, et al. GABAB Agonists for the Treatment of Alcohol Use Disorder. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 3367-72.
11. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370: 1915–22.

Dott. Gabriele A. Vassallo, Istituto di Medicina Interna e Gastroenterologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza: gabriele.vassallo86@libero.it