

Complicanze neurologiche dell'esposizione acuta o cronica all'alcol

PAOLO ZOLO, GRAZIANO BUZZI, PIERO COLESCI, GIAN PAOLO DELL'AVANZATO
U.O. Neurologia/Neurofisiopatologia - Azienda USL 8 Arezzo

I disturbi neurologici alcol-correlati costituiscono un rilevante capitolo delle complicazioni mediche dell'alcolismo. La maggior parte di tali complicanze neurologiche sono determinate dagli effetti tossici dell'etanolo (E) e dei suoi metaboliti; altre sono dovute ad alterazioni nutrizionali e metaboliche. Fattori genetici inoltre contribuiscono agli effetti negativi dell'etanolo sul sistema nervoso (Cloninger, 1987).

Negli ultimi anni sono rilevanti le nuove acquisizioni sui meccanismi cellulari e molecolari attraverso cui l'etanolo agisce sul SN (Messing e Diamond, 1993). Canali ionici, enzimi sono stati identificati come specifici target dell'E come specifiche regioni cerebrali e vie neurotrasmettoriali sono stati individuati nella dipendenza alcolica (Miles e Diamond, 1998).

Elementi caratteristici dell'alcolista, accanto al desiderio incontrollato di bere e alla tolleranza agli effetti tossici, sono la dipendenza dall'E e la caratteristica sindrome di astinenza alla sospensione del bere.

Le sindromi cliniche (Tab.1) sono rappresentate dall'intossicazione "acuta" e da un gruppo di disordini neurologici caratteristici, conseguenti all'assunzione di alcol a lungo termine (Tab.2).

1. Manifestazioni neurologiche acute

1.1 - Intossicazione alcolica

L'etanolo entra rapidamente nella circolazione e raggiunge un equilibrio nei diversi tessuti, compreso il sistema nervoso centrale (CNS). Dopo l'assunzione il picco ematico di etanolo si raggiunge in circa 1 ora: le concentrazioni cerebrali di E si equilibrano a quelle ematiche altrettanto rapidamente e correlano con il grado di intossicazione.

Segni evidenti di intossicazione compaiono per livelli ematici di etanolo sopra 6.5 mmol/l (0.3 g/l). Precocemente si evidenziano euforia, compromissione cognitiva e dell'autocontrollo, incoordinazione motoria.

In alcuni casi l'euforia è sostituita da sonnolenza.

Per concentrazioni superiori a 21.7 mmol/l compaiono segni di disfunzione cerebellare e vestibolare, seguiti da letargia e stupore. Livelli di etanolo superiori a 65-87 mmol/l determinano ipotermia, ipotensione e coma.

In soggetti non alcolisti sopra 98 mmol/l precipita la depressione respiratoria come causa di morte. La dose letale è inferiore se vi è assunzione contemporanea di farmaci come barbiturici e benzodiazepine.

I meccanismi dell'intossicazione etanolica non sono del tutto definiti.

L'E è molecola lipofobica che rapidamente attraversa la barriera ematoencefalica; non c'è recettore distinto per l'E e la sua azione farmacologica si manifesta a concentrazioni millimolari piuttosto che micromolari. Recenti lavori suggeriscono che le membrane neuronali all'esposizione etanolica acuta incrementano la loro fluidità. Studi più recenti cercano di individuare recettori neurotrasmettoriali, canali ionici coinvolti dall'azione etanolica. Tra questi sono stati individuati:

- inibizione della attivazione da parte del glutammato dei recettori eccitatori N-metil-D-aspartato (NMDA): Peoples e Weight, 1995;
- incremento dell'attivazione dell'acido gamma amino-butanico (GABA) sui recettori GABA A inibitori: Wafford e al 1990;
- incremento dell'azione serotoninica a livello dei recettori 5-HT₃: Lovinger e White, 1991.

Le maggiori evidenze sono a vantaggio dell'azione sui recettori GABA come principale responsabile dell'intossicazione etanolica.

Studi sperimentali a proposito del ruolo del GABA hanno anche consentito un'ipotesi genetica alle diverse risposte all'etanolo (Harris e al, 1995).

1.2 - Blackouts alcolici

Rapido consumo di notevoli dosi di etanolo può talvolta provocare "blackouts" o episodi di amnesia globale transitoria per ore senza modificazione nel livello di coscienza. Chi viene colpito è incapace di formare nuovi ricordi durante l'evento, mentre il richiamo immediato e la memoria a lungo tempo rimangono normali. I blackouts alcolici non necessariamente si associano con altri disturbi neurologici: i non-alcolisti possono incorrere in queste manifestazioni in eccessi alcolici casuali.

L'inibizione da parte dell'E dei recettori NMDA può essere all'origine del fenomeno amnesico: i recettori NMDA sono canali calcio dipendenti che si attivano attraverso il neurotrasmettitore eccitatorio glutamato (Hunthley, 1994): tali recettori sono presenti nell'ippocampo e necessari al potenziamento a lungo termine, modello cellulare per la memoria a breve.

1.3 - Reazione di arrossamento

L'alcol deidrogenasi converte l'etanolo in acetaldeide: questa è quindi metabolizzata in acetato dall'aldeide deidrogenasi. Il disulfiram (Antabuse) inibisce l'aldeide deidrogenasi determinando un accumulo di acetaldeide. Se un alcolista che prende il disulfiram assume etanolo, l'incremento dell'acetaldeide produce nausea, vomito, vasodilatazione, tachicardia, astenia e vertigini.

Alcune popolazioni Asiatiche hanno una alterazione nella codifica genetica di una forma di Aldeide deidrogenasi: riducendosi il metabolismo dell'acetaldeide questa induce, dopo una assunzione di etanolo anche modesta, sensazione di calore con vasodilatazione, arrossamento del volto, tachicardia e ipotensione.

2. - Consumo cronico di alcol: la neurologia dell'alcolismo

2.1 - Desiderio

Nonostante l'importanza di fattori sociali ed ambientali, recenti studi hanno identificato distinti sistemi neuroanatomici e neurotrasmettoriali che giocano un ruolo nel desiderio di alcol (Koob, 1992). Un sistema centrale è quello dopaminergico mesocorticolimbico che proietta dall'area ventrale tegmentale al nucleo accumbens, tubercolo olfattorio, amigdala e corteccia frontale. Questo sistema è ritenuto il cervello dei meccanismi coinvolti nei comportamenti che producono piacere. L'etanolo come tutte le sostanze che danno dipendenza incrementa la dopamina extracellulare nel nucleo accumbens.

Osservazioni cliniche rilevano che il desiderio per l'etanolo persiste per un lungo periodo negli alcolisti astinenti: questo può essere dovuto alle modificazioni etanolo-indotte nella espressività genica.

Studi su animali e sull'uomo (famiglie, gemelli identici, bambini adottati) supportano una predisposizione genetica all'alcolismo. La predisposizione genetica può determinare una maggior tolleranza agli effetti dell'intossicazione da etanolo.

Non sono comunque stati identificati geni e geni candidati a questa funzione.

2.2 - Tolleranza e dipendenza

L'alcolista si adatta all'etanolo sviluppando tolleranza agli effetti dell'intossicazione. Alcuni bevitori possono apparire sobri a concentrazioni ematiche etanoliche di 89-108 mmol/l. Il più alto livello di etanolo ematico è stato registrato in alcolista durante un controllo ambulatoriale che aveva interrotto l'assunzione di alcol tre giorni prima e aveva 328 mmol/l.

La tolleranza all'alcol è accompagnata a dipendenza fisica definita dalla comparsa di s. da astinenza quando ne viene interrotta l'assunzione. La dipendenza può essere dovuta a risposte neurali adattative all'etanolo: tuttavia gli eventi molecolari che sottendono tolleranza e dipendenza sono scarsamente defi-

niti. Le alterazioni croniche etanolo-correlate nelle attivazioni del secondo messaggero e nella espressività genica sono state entrambe implicate nella tolleranza e nella dipendenza.

Le risposte croniche adattative all'etanolo usualmente sono di segno opposto agli effetti acuti dell'E. Sono descritte numerose modificazioni recettoriali e neurotrasmettoriali (canali calcio voltaggio-dipendenti, NMDA), espressione genica dei GABA recettori.

Più recentemente il meccanismo unico identificato è che l'esposizione cronica all'etanolo altera la funzione proteica della membrana neuronale.

2.3 - Sindrome di astinenza etanolica

Alla riduzione o sospensione improvvisa dell'assunzione dell'E diviene evidente la dipendenza fisica: gli aspetti clinici dell'astinenza comprendono tremore, alterazioni percettive, convulsioni e delirium tremens.

Queste manifestazioni neurologiche nascono dalla persistenza dei meccanismi adattativi neuronali non più a lungo controllati dalla presenza dell'etanolo.

I tremori sono il primo e il più comune sintomo che inizia dopo 6-8 ore dall'ultima assunzione e sono più intensi a 24 - 36 ore. Ai tremori si accompagna sudorazione tachicardia, ipertensione sistolica e diastolica. Possono comparire insonnia con sogni vividi, sintomi gastrointestinali, nausea, vomito e diarrea.

Alterate percezioni visive, uditive e tattili si possono associare a disorientamento. Allucinazioni anche severe possono persistere per settimane dopo il miglioramento degli altri sintomi. L'intensità dei sintomi è modesta nelle fasi precoci e si risolve nelle 24-48 ore dalla sospensione senza alcun intervento terapeutico. Tuttavia possono comparire altri problemi da sospensione.

2.4 - Crisi epilettiche da astinenza etanolica

Molti alcolisti alla sospensione o riduzione del bere sviluppano crisi generalizzate tonico-cloniche tra 7 e 48 ore. Questi alcolisti che sviluppano crisi di astinenza, tendono ad avere crisi anche in successive sospensioni. Il 20-40% delle crisi epilettiche di nuova insorgenza viste nell'emergenza sono correlabili con l'abuso cronico di E.

È inusuale uno stato epilettico: le crisi sono generalizzate nel 60% dei casi. La TAC cranio è usualmente priva di rilievi di anomalie strutturali, fatta eccezione ad atrofia corticale. Sebbene sia stato posto il problema del ruolo della tossicità dell'E nel provocare le crisi, è accreditata l'opinione di una vulnerabilità genetica anche nell'uomo nel determinarsi delle crisi alla sospensione.

L'esposizione cronica all'E può creare uno stato di "Kindling" dove cicli ripetuti di intossicazione e sospensione può portare ad un incremento permanente nella eccitabilità neuronale (Kokka e al, 1993): questa genera le crisi della sospensione e incrementa il rischio di epilessia nell'alcolista.

2.5 - Delirium tremens

Patogenesi

La patogenesi del delirium tremens è stata oggetto di numerosi studi. Le prime ipotesi patogenetiche, orientate sull'eccesso di alcol assunto dai soggetti come causa di tale patologia, ben presto sono risultate errate. Non è sostenibile infatti l'idea che essa derivi direttamente da una grave intossicazione da etanolo, visto che la sintomatologia dell'intossicazione etanolica (comportamento disinibito, andatura barcollante, torpore fino al coma) è ben diversa da quella del delirium, che si accompagna a crisi convulsive e tremore. D'altro canto soltanto quando i livelli ematici di etanolo sono diminuiti si manifestano i sintomi del delirium, che è interrompibile proprio da nuove assunzioni di alcol.

Non vi è neppure alcuna prova sicura che alterazioni endocrine o nutritive abbiano parte nella genesi del delirium tremens, per quanto si sia notato che i pazienti con questa patologia mostrino ritmi circadiani irregolari di cortisolo e melatonina ematici durante astinenza da etanolo, mentre li normalizzano dopo nuova assunzione. Pazienti alcolisti che non hanno delirium tremens durante l'astinenza hanno invece ritmi circadiani di tali ormoni nella norma: forse i primi sono soggetti con alterazione dei sincronismi biologici (2).

La sovrapposizione degli aspetti clinici del delirium a diversa eziologia ha spinto i ricercatori a ipo-

tizzare un singolo comune meccanismo patogenetico, una ultima “via comune” che porta allo sviluppo della sindrome: le modifiche globali del soggetto sarebbero modulate dall’attività nervosa di sistemi specifici e dal coinvolgimento di uno o più neurotrasmettitori. Tra i vari sistemi neurotrasmettitoriali quelli che sembrano maggiormente coinvolti nel caso del delirium tremens sono il catecolaminergico e il serotoninergico, mostrando infatti questa patologia delle disfunzioni migliorabili con la somministrazione di bloccanti centrali beta-adrenergici come il propranololo (2).

Recentissimi studi infine orientano verso il sistema adrenergico quale principale regista della sindrome, rinominata pertanto “sindrome iperadrenergica” (1).

Rimane infine da ricordare che recenti studi hanno osservato che soggetti con una delle varianti dei geni per i carrier della dopamina (3) hanno maggior vulnerabilità nei confronti del delirium tremens in caso siano alcolisti in fase di astinenza, e lo stesso dicasi per simili pazienti con una variazione del locus genico per la tirosina idrossilasi (4).

Diagnosi e clinica

Il delirium tremens, al contrario delle sindromi da astinenza precoce da etanolo, è un’emergenza medica. Le sue caratteristiche cliniche sono state accuratamente descritte circa 200 anni fa; da allora, molte terapie si sono susseguite per alleviarne i sintomi, ma la morbilità e la mortalità sono rimaste più o meno invariate negli ultimi cento anni (1).

Il delirium tremens, al contrario del tremore, delle allucinazioni o delle crisi convulsive che si manifestano entro 1 o 2 giorni dall’astinenza, inizia da 48 a 72 ore dopo l’ultima assunzione di alcol. Esso può seguire l’insorgenza di crisi convulsive d’astinenza, sia prima della fine del periodo post-ictale che dopo 1 o 2 giorni asintomatici. La sintomatologia tipicamente inizia e termina bruscamente, potendo durare per ore o giorni (la sua durata è di 72 ore o meno in oltre l’80% dei casi) e potendo alternare periodi di lucidità e di confusione. Raramente le recidive possono prolungare la sintomatologia fino a 4-5 settimane. I sintomi consistono in profondo stato confusionale, delirio, allucinazioni, tremore grossolano, agitazione, insonnia, come pure in segni di iperattività del sistema neurovegetativo, come pupille midriatiche, febbre, tachicardia e sudorazione profusa. Durante il delirium il paziente tenta di afferrare le lenzuola oppure fissa con aggressività ciò che lo circonda e cerca di colpire le persone o gli oggetti delle sue allucinazioni. Il “delirio tranquillo” è un fenomeno raro. Al termine del delirium il paziente, consumato dall’insonnia e dall’iperattività, cade in un sonno profondo, per poi svegliarsi lucido, silenzioso ed esausto, con amnesia quasi completa degli episodi del periodo del delirium tremens. Il 5-15% dei casi, come sopra descritti, sono fatali, per quanto il decesso sia solitamente causato da malattie diverse, come una malattia infettiva, una cirrosi o una patologia traumatica; talora però il decesso avviene senza alcuna complicazione apparente, in stato di ipertermia o di collasso circolatorio periferico, o in alcuni casi per uno shock inspiegabile che porta a morte il soggetto in maniera improvvisa.

All’esame autoptico l’encefalo di questi soggetti non appare edematoso né affetto da altre modificazioni significative apprezzabili al microscopio ottico, eccetto che nei casi di collasso o ipossia terminali.

In modo imprevedibile si verificano alterazioni del liquor e della TAC, a indicare la presenza di complicazioni della patologia di base. L’EEG può risultare anormale, e durante il delirium il soggetto è particolarmente sensibile alla SLI, rispondendo in circa la metà dei casi con mioclonie generalizzate (fotomiocloni), oppure con crisi generalizzate tonico-cloniche (fotoconvulsioni).

L’esame ematico mostra la glicemia raramente abbassata in maniera sensibile, come pure poco frequente è la chetoacidosi con glicemia normale. I disturbi degli elettroliti sono di frequenza e importanza variabile. Il sodio tende, assieme a cloruri e fosforo, in alcuni casi ad aumentare, ma per la maggior parte dei soggetti rimane invariato. Analogamente, calcio e potassio rimangono invariati per la maggior parte dei pazienti, ma in circa il 25% dei casi risultano diminuiti.

Terapia

La terapia del delirium tremens va impostata sia sul fronte strettamente neurologico che su quello sistemico.

Dal punto di vista neurologico, i trattamenti d’elezione comprendono le benzodiazepine, in particolare clordiazepossido e diazepam:

- *Clordiazepossido*: è molto attivo nel prevenire le convulsioni, con dosaggio da 60 a 160 mg./die,

- riducibili gradualmente prestando cautela ai possibili effetti collaterali da accumulo di farmaci utilizzati.
- *Diazepam*: analogo standard d'azione del clordiazepossido, con lo scopo di somministrare inizialmente un dosaggio in grado di causare una sintomatologia di leggera intossicazione (tranquillità, disartria, atassia, nistagmo a scosse fini) e in seguito regolare i dosaggi al fine di evitare l'intossicazione e il tremolio (dopo 1-2 giorni il dosaggio viene gradualmente ridotto): 10 mg. e.v., poi 5 mg. o più (fino a 40 mg.) ad intervalli di 5 minuti; dosi di mantenimento di 5 mg. o più di diazepam e.v. (o i.m.) ad intervalli di 1-4 ore (6).
 - *Oxazepam, Alprazolam, Flurazepam e Clorazepato*: anch'essi utilizzabili in modo analogo al diazepam, anche per questi si deve prestare attenzione ad eventuali rischi di accumulo per eventuale riduzione della funzionalità epatica e a depressione del centro del respiro.

Altri mezzi farmacologici, di seconda scelta:

- *Etanolo*: quando somministrato per via parenterale, è utile in caso sia necessaria una terapia aggressiva; presenta lo svantaggio di un basso indice terapeutico e naturalmente l'aggravarsi del danno diretto ai diversi organi.
- *Carbamazepina*: anch'essa utilizzabile come utile trattamento per le convulsioni, ma essendone influenzabili i valori ematici dallo stesso alcol che ne aumenta subito la concentrazione plasmatica va usata in pazienti sotto controllo.
- *Beta-bloccanti*: tamponano il tremore d'astinenza e sembra riducano anche l'agitazione e i segni di disfunzione autonoma (es. tachicardia), riducendo così anche la necessità di somministrare benzodiazepine o altri sedativi. I più usati sono l'atenololo e il propranololo, avendo però quest'ultimo una cinetica variabile in caso di cirrosi e di ipertensione portale.
- *Barbiturici*: una dose d'attacco di 348-736 mg. e.v. di Fenobarbitone può essere utilizzata ed è molto utilizzata in Danimarca.
- *Clonidina*: può essere utile nell'alleviare i tremori, la tachicardia e l'ipertensione, ma non riduce l'incidenza di convulsioni o delirium.
- *Propofol*: utilizzato per ora solo sperimentalmente in caso di delirium tremens refrattario alle benzodiazepine, peraltro con discreto successo (7).

Dal punto di vista sistemico, risulta necessario (6):

- Controllare il bilancio idro-elettrolitico: possono essere necessari diversi litri di soluzioni saline oppure vasopressori.
- Applicare lenzuola fresche oppure spugne per l'iperpiressia.
- Prevenire o correggere l'ipoglicemia.
- Effettuare terapia sostitutiva con complessi polivitaminici.
- Valutare eventuali malattie coesistenti di tipo sistemico.

3. - Le risposte croniche del SNC all'etanolo

Alcuni studiosi propongono che la malnutrizione sia la causa principale dei disordini neurologici alcol-correlati (Victor e Adams, 1961). Gli alcolisti ottengono spesso oltre il 50% delle loro calorie dall'etanolo e alcuni sviluppano gravi carenze nutrizionali, specie di proteine, di tiamina, folati e niacina. Tuttavia anche alcolisti ben nutriti possono sviluppare miopatia e cardiomiopatia.

In aggiunta recente evidenza suggerisce che fattori genetici contribuiscono alla tossicità dell'etanolo.

L'utilizzazione dell'etanolo come substrato di specifici enzimi può portare all'accumulo di metaboliti tossici (fosfatietanolo, esteri etilici di acidi grassi, l'acetaldeide).

3.1 *Encefalopatia di Wernicke e psicosi di Korsakoff* (sindrome di Wernicke-Korsakoff)

3.1.1 - **Encefalopatia di Wernicke**

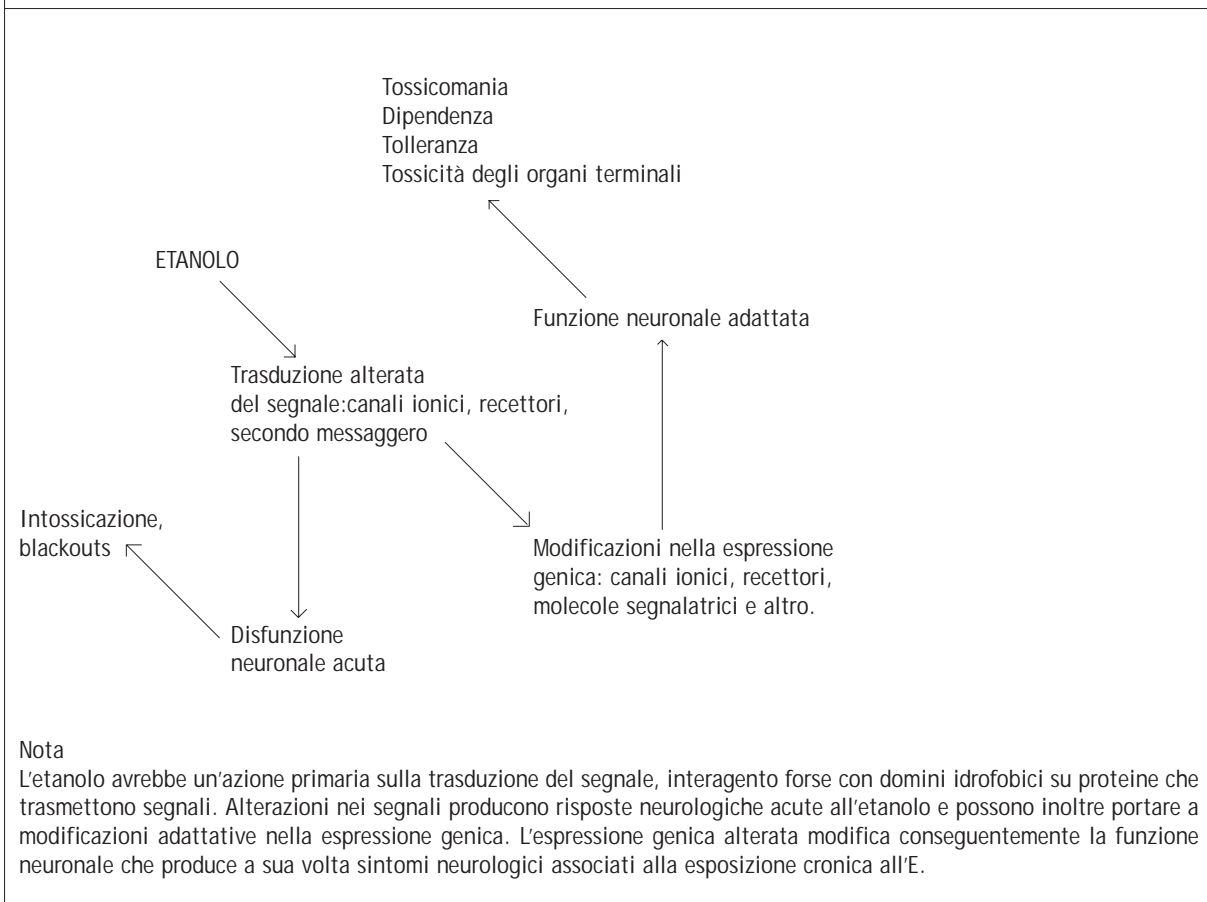
Patogenesi

Negli alcolisti la patogenesi dell'Encefalopatia di Wernicke è riconducibile ad un deficit di Tiamina (Vitamina B1) dovuto ad una alimentazione incongrua o a malassorbimento.

Tab. 1 - Conseguenze neurologiche dell'esposizione acuta e cronica all'alcol

<p><u>Acuta</u> Intossicazione Blackout alcolici Reazione di arrossamento etanolica</p>	<p><u>Cronica</u> Desiderio Tolleranza Dipendenza/sospensione</p> <p><u>Tossico-degenerative</u> Wernike-Korsakoff Degenerazione cerebellare Neuropatia alcolica Demenza alcolica Mielinolisi Pontina Centrale Marchia - Bignami Neuropatia alcolica Miopatia alcolica Neurite ottica</p> <p><u>Altre</u> Trauma cranico Stroke Sindrome alcolica fetale Encefalopatia epatica</p>
--	--

Tab. 2 - Modello per gli effetti acuti e cronici dell'etanolo sulla funzione nervosa



Tale deficit comunque si può riscontrare anche in caso di malnutrizione, tossicodipendenza, gravi affezioni gastroenteriche, neoplasie maligne e AIDS (Kunze, 1996).

Le lesioni consistono in una depigmentazione simmetrica delle strutture situate attorno al III ventricolo, all'acquedotto di Silvio e al IV ventricolo.

In queste sedi sono documentabili emorragie petecchiali nei casi acuti; atrofia dei corpi mammillari nei casi cronici.

Le strutture colpite presentano microscopicamente proliferazione endoteliale, emorragie microscopiche, demielinizzazione con relativo risparmio degli assoni; perdita neuronale è più evidente a livello del Talamo mediale (queste lesioni possono consentire la diagnosi post mortem nei casi subclinici).

Solo alcuni alcolisti (circa il 10%), probabilmente quelli con alterazione geneticamente determinata o acquisita del sistema enzimatico tiaminio-dipendente transchetolasi, sviluppano l'Encefalopatia di Wernicke (Kunze, 1996).

La tiamina è un cofattore della transechetolasi, della alfa-chetoglutarico deidrogenasi e della piruvato deidrogenasi.

La tiamina è inoltre implicata nel flusso assonale e nella trasmissione sinaptica.

Un deficit di tiamina produce una diffusa riduzione del consumo cerebrale di glucosio.

Poco dopo lo sviluppo delle caratteristiche lesioni cerebrali, le aree vulnerabili presentano un rapido incremento della produzione di lattato, espressione di un passaggio dal metabolismo aerobico alla glicolisi anaerobia, come risultato di una deficiente attività della piruvato deidrogenasi.

Clinica

La clinica è caratterizzata dalla triade:

- stato confusionale;
- oftalmoplegia;
- atassia.

Tale quadro comunque occorre solo in un terzo dei pazienti.

Le turbe psichiche (presenti nel 90% dei casi) consistono in uno stato confusionale con disorientamento, apatia, indifferenza e solo nel 5% dei casi depressione del tono dell'umore.

Le turbe oculomotorie (in circa il 96% dei casi) consistono in nistagmo, più spesso orizzontale, paralisi dell'abducente e dello sguardo coniugato ed esprimono lesioni a carico dei nuclei vestibolari, dell'abducente e degli oculomotori.

L'atassia della marcia (nell'87% dei pazienti) deriva da una combinazione di polineuropatia (neuropatia distale per lo più sensitiva, più grave alle estremità inferiori, che ha come substrato anatomico una lesione assonale dei nervi periferici pur essendo presenti anche lesioni delle guaine mieliniche), compromissione cerebellare e vestibolare (le lesioni cerebellari sono abitualmente confinate alle porzioni anteriori e superiori del verme, pertanto raramente occorre atassia degli arti e disartria).

L'Encefalopatia di Wernicke comporta gravi turbe mnesiche sino ad una franca Sindrome di Korsakoff.

Un coma può stabilirsi acutamente specie nei casi di grave denutrizione o di disidratazione (esito fatale nel 10-15% dei casi).

È bene pertanto considerare la possibilità di una Encefalopatia di Wernicke in tutti i pazienti alcolisti o denutriti che presentino: nistagmo, oftalmoplegia, atassia, stato confusionale, stupor o coma e ricorrere prontamente in essi alla somministrazione parenterale di Tiamina.

Tale somministrazione determina un rapido miglioramento dei disturbi neurologici ed interviene in tal modo come elemento diagnostico ex adjuvantibus (la mancanza di una risposta terapeutica positiva deve far dubitare della diagnosi) (Bonavita, 1996).

Le turbe oculomotorie regrediscono per prime (abitualmente in qualche ora), l'atassia e le turbe psichiche più lentamente, potendo persistere in forma attenuata nella metà dei casi.

Nei casi di persistenza dell'alcolismo, l'Encefalopatia di Wernicke può recidivare e le sequele sono in tal caso gravi e irreversibili.

Diagnosi

- anamnesi ed esame obiettivo;

- esami di laboratorio:
iperpiruvicemia (indice del deficit di tiamina)
transchetolasi ematica ridotta fino a un terzo dei valori normali (90-140 gr%) a causa della riduzione del suo cofattore la tiamina-pirofosfato (Bonavita, 1996);
- EEG: il 50% circa dei pazienti in fase iniziale di malattia presenta un rallentamento diffuso dell'attività elettrica cerebrale (Bonavita, 1996);
- Potenziali Evocati Multimodali (Kunze, 1996);
- TAC: dimostrazione occasionale di aree diencefaliche di ridotta densità nei casi acuti;
- RMN: la maggior risoluzione spaziale della risonanza magnetica ha più recentemente consentito la dimostrazione di atrofia dei corpi mammillari (presente in circa l'81% dei casi di Encefalopatia di Wernicke), talvolta è presente un segnale iperintenso nelle immagini T2-dipendenti a livello della sostanza grigia periacqueduttale e della porzione mediale del talamo (Bonavita, 1996), quindi la risonanza magnetica può essere di ausilio diagnostico nei casi atipici di Encefalopatia di Wernicke.

Terapia

In ogni paziente con sospetta Encefalopatia di Wernicke trattamento per via parenterale con tiamina cloridrato (la via intramuscolare è preferibile poiché la somministrazione endovenosa è associata a rischio grave di anafilassi) alla dose di 200 mgX2/die im. Per almeno 7 giorni, quindi proseguire secondo giudizio clinico con 200 mg/die (Vizioli e coll. 1992).

La via orale non è efficace nell'etilista per il deficitario assorbimento di Vitamina B1.

Essendovi spesso una condizione carenziale multipla è consigliabile seguire una dieta integrata con tutte le Vitamine del gruppo B.

È opportuno ricordare che non bisogna somministrare glucosio prima della tiamina perché nei pazienti carenti di Vitamina B1 questo può aggravare o precipitare la sindrome.

3.1.2 - Psicosi di Korsakoff

Circa l'80% degli alcolisti ricoverati in ambiente Ospedaliero per una Encefalopatia di Wernicke presentano un disturbo selettivo della memoria noto come sindrome amnesico confabulatoria di Korsakoff.

Da taluni viene considerata come manifestazione psichica della malattia di Wernicke (Adams, 1992).

Consiste in un grave deficit della memoria anterograda e retrograda; lo stato di coscienza e le abilità intellettive sono per il resto assolutamente integre.

Patogenesi

L'etiologia è ancora sconosciuta.

Recentemente è stato messo in evidenza un deficit di alcuni neurotrasmettitori cerebrali (noradrenalina)(Vizioli e coll., 1992).

I disturbi della memoria correlano con la presenza di lesioni istopatologiche (aree di diminuita densità documentabili alla TAC) nel talamo dorso-mediale e porzioni infero-mediali dei lobi temporali (Bonavita, 1992).

Perciò si possono osservare casi classici di Sindrome di Korsakoff anche in pazienti con:

- neoplasie del III ventricolo;
- infarto (o resezione chirurgica) delle porzioni infero-mediali dei lobi temporali;
- postumi di encefalite da Herpes Simplex - come manifestazione principale di un'epilessia del lobo temporale;
- in traumi cerebrali commotivi;
- in casi di leucoencefalopatia anossica;
- nella malattia di Alzheimer.

In alcuni casi è stato descritto un esteso interessamento dei corpi mammillari al quale si tende a ricondurre i disturbi della memoria (Sarteschi, 1989).

Clinica

- amnesia anterograda: impossibilità alla acquisizione di nuove informazioni;

- amnesia retrograda: impossibilità alla rievocazione di informazioni antecedenti la malattia;
- confabulazione e falsificazione dei ricordi.

I pazienti sono spesso torpidi e rallentati, mostrano difficoltà di comprensione, disturbi attentivi, labilità emotiva e perturbazioni dell'umore (euforico, apatico-indifferente, burber-irritabile) (Sarteschi, 1989).

I sintomi della Sindrome sono stabili ed un recupero parziale avviene solo in circa il 20% dei pazienti.

Le forme croniche non sono rare e si caratterizzano per notevoli disturbi mnemonici che conferiscono al quadro clinico un aspetto demenziale.

Terapia

- Tiamina e altre Vitamine del gruppo B. La somministrazione di Tiamina per via parenterale può curare la coesistente Encefalopatia di Wernicke e impedire la progressione della malattia.

Circa il 20% dei pazienti guarisce completamente ma più della metà non mostra alcun miglioramento (Vizioli, 1992).

Il recupero può manifestarsi dopo 1-3 mesi dall'inizio della terapia e raggiunge un massimo grado dopo un anno o più (Bonavita, 1992).

Tentativi terapeutici con Clonidina hanno dato risultati interessanti (McEntee, 1990) (Editorial Lancet, 1990).

3.2 - Degenerazione cerebrale

La patogenesi della degenerazione cerebellare alcolica è ancora incerta, forse legata alla lesione diretta da etanolo forse alla carenza nutrizionale: lesioni identiche si manifestano in soggetti non alcolisti denutriti. Le somiglianze cliniche e autoptiche con la S. di Wernicke-Korsakoff dal punto di vista cerebellare suggeriscono d'altro canto meccanismi comuni di patogenesi, pur non riscontrandosi nella maggior parte dei pazienti con degenerazione cerebellare alcolica i segni anatomo-patologici della S. di Wernicke-Korsakoff a livello del resto dell'encefalo.

Tali meccanismi potrebbero quindi anche essere di effetto diretto dell'etanolo sulle membrane biologiche, come sembrerebbe da numerosi studi eseguiti in vitro (1,2) ed in vivo (3,4).

Può comparire in alcolisti con deficit nutrizionali anche in assenza di S. di Wernicke-Korsakoff. La sintomatologia principale riguarda l'atassia del tronco e della marcia, mentre nistagmo, disartria e atassia a livello delle braccia sono sintomi più rari. Se l'atassia si manifesta in assenza di S. di Wernicke di solito insorge lentamente e più difficilmente migliora col tempo. Altrimenti la sintomatologia evolve in settimane (fino a comprendere alcuni mesi) a volte con periodi di stabilizzazione anche in presenza di continua assunzione di etanolo e scarsa nutrizione.

Dal punto di vista anatomo-patologico le alterazioni più vistose si evidenziano a livello del verme, sia inferiore che superiore, mentre gli emisferi risultano compromessi in minor grado. Istologicamente si tratta di un'atrofia aspecifica, riguardante le cellule del Purkinje o gli altri tipi di cellule, che può colpire anche il nucleo dentato; nella sostanza bianca del cervelletto si può notare un netto aumento degli astrociti (5).

3.3 - Mielinolisi pontina centrale

Nel 1959 Adams, Victor e Mancall descrissero per la prima volta questa patologia, poi descritta in numerosi altri casi soprattutto costituiti da adulti con anamnesi di alcolismo o malnutrizione ma che possono mostrare all'anamnesi anche altre patologie sistemiche.

Infatti la mielinolisi centrale del ponte è spesso associata a malattie del fegato (cirrosi, malattia di Wilson), dei reni (nefropatia vascolare, trapianto), dell'encefalo (M. di Wernicke-Korsakoff, tumori), e talora a leucemia, amiloidosi, diabete.

La presentazione clinica tipica è di una sindrome corticospinale e corticobulbare progressiva in rapida evoluzione che si esprime con tetraplegia fiaccida con paralisi faciale, glottica e faringea, spesso intervenente durante il corso di una malattia acuta con letargia, crisi epilettiche generalizzate e squilibrio elettrolitico.

La gravità del quadro dipende comunque dall'estensione e dall'ubicazione delle aree lese, che oltre

che nel ponte possono trovarsi nel talamo, nell'ippocampo e nella sostanza midollare centrale. Di solito i soggetti risultano non in coma, ma affetti da "locked-in Syndrome". Per confermare la diagnosi si possono evidenziare le lesioni con la RMN e con i BAER.

In una gran parte dei soggetti l'evento scatenante sembra essere la troppo rapida correzione dell'iponatriemia. Infatti sperimentalmente la mielinolisi centrale del ponte risulta inducibile proprio da una correzione molto rapida della concentrazione del sodio ematico (I), e anche secondo dati clinici un troppo rapido ritorno alla natriemia normale può portare a focolai di demielinizzazione nel T.E. (2). Cosa determini nella mielina questa particolare sensibilità agli squilibri elettrolitici non è ancora chiaro.

A livello macroscopico si rilevano focolai, macroscopicamente grigi, nella mielina del ponte, con pallore delle fibre trasverse, che istologicamente mostrano un ampio depauperamento della mielina con risparmio dei cilindri. Nelle lesioni acute si nota spingosi, astrocitosi e proliferazione della glia, mentre in quelle di vecchia data possono esserci alterazioni distrofiche a carico degli assoni ai margini del focolaio (3).

Per la terapia si enfatizza la restrizione sia di liquidi che di sali.

3.4 - Polineuropatia alcolica

È la più frequente polineuropatia nutrizionale-carenziale nella nostra società ed in assoluto, insieme a quella diabetica, tra tutte le polineuropatie.

La polineuropatia alcolica colpisce circa il 10% degli etilisti cronici.

Viene definita come polineuropatia nutrizionale-carenziale in quanto l'effetto neurotossico non è dovuto all'alcol, ma alla mancanza di assunzione o di assimilazione di cibo contenenti vitamine del gruppo B, soprattutto tiamina, in seguito a malnutrizione e a insufficienze digestive. Non è però sicuro che il deficit vitaminico riguardi in particolare la tiamina in quanto sperimentalmente nei mammiferi è molto difficile riprodurre una neuropatia periferica da carenza di tale sostanza.

Caratteristiche anatomo-patologiche

L'alterazione anatomo-patologica che riscontriamo è la degenerazione assonale con distruzione sia dell'assone che della guaina mielinica. Può essere presente anche una demielinizzazione segmentaria ma colpisce solitamente una piccola percentuale di fibre.

Le parti distali delle fibre mielinizzate più grosse e più lunghe dei nervi degli arti inferiori e, in minor misura, degli arti superiori sono quelle con più alterazioni: meno frequentemente e solo in casi gravi si ha un coinvolgimento dei nervi vaghi, frenici e tronchi paravertebrali del simpatico.

Inoltre nei casi più gravi le alterazioni degenerabili possono interessare anche le radici anteriori e posteriori dei nervi con conseguente cromatolisi dei neuroni delle corna anteriori e dei gangli delle radici dorsali con possibile estensione della degenerazione alle colonne posteriori (alcune osservazioni).

Clinica

La sintomatologia della polineuropatia alcolica è molto variabile.

Vi sono pazienti asintomatici e la sofferenza del nervo periferico si valuta solo con l'esame neurologico: diminuzione di volume e lieve iperestesia dei muscoli delle gambe, riduzione o perdita dei riflessi achillei e dei rotulei e una diminuzione non costante della sensibilità tattile e dolorifica dei piedi e delle creste tibiali.

Nei pazienti sintomatici i disturbi presenti più frequentemente sono rappresentati da debolezza, parestesie e dolori. L'esordio sintomatologico può essere subdolo e lentamente progressivo oppure, meno frequente, evolvere e peggiorare rapidamente anche nel giro di pochi giorni.

Inizialmente si ha interessamento delle parti distali degli arti, soprattutto e in modo più grave gli inferiori, con progressione centripeta se la malattia non viene curata.

La capacità motoria è quella maggiormente colpita, la sintomatologia è simmetrica con possibilità di piede e polso cadente: se sono interessati muscoli della coscia è presente difficoltà nell'alzarsi dalla posizione accovacciata. Raramente si osserva una paralisi totale degli arti inferiori: comunemente invece si osserva un'anchilosi da contratture alla ginocchia e alle caviglie.

Un dolore muscolare alla pressione, in particolare nei muscoli dei piedi e dei polpacci, è abbastanza comune.

Nelle forme più gravi di polineuropatia dove è colpito anche il nervo vago, può essere presente disfagia ed alterazione della voce che diviene roca e debole. Normalmente i riflessi tendinei sono assenti ma possono essere conservati e in alcuni casi più vivaci del normale. Il coinvolgimento delle fibre nervose periferiche del simpatico ci spiega le altre manifestazioni cliniche comuni ai pazienti alcolisti: un'eccessiva sudorazione della pianta e del dorso dei piedi, del palmo delle mani e delle dita e più raramente un'ipotensione posturale.

In un 25% dei pazienti il dolore e le parestesie costituiscono il principale handicap: dolore sordo e costante ai piedi e alle gambe, dolori improvvisi e di breve durata "lancinanti" (pseudotabetici), crampi muscolari e senso di tensione ai piedi e ai polpacci, sensazione a tipo "fascia" intorno ai polpacci.

Una condizione più tormentosa per il paziente è la cosiddetta "sindrome dei piedi urenti" (impropriamente detta in quanto la sintomatologia può presentarsi anche alle mani): sensazioni di caldo o vero e proprio "bruciore" più frequentemente alla pianta del piede che al dorso, di intensità variabile, aggravate dagli stimoli superficiali, da non tolleranza alle coperte fino all'impossibilità a camminare.

Le alterazioni delle sensibilità non sono presenti in tutti i pazienti nella stessa percentuale: nei due terzi circa degli alcolisti sono colpite più o meno allo stesso modo sia le sensibilità superficiali che profonde; un'interessamento prevalente delle sensibilità superficiali (tattile, termica e dolorifica) è presente in un quarto dei pazienti mentre nei rimanenti sono colpite in particolare le sensibilità profonde.

Alterazioni cutanee tipo pelle secca e squamosa, pigmentazione della fronte, acne volgare, rinofima e lesioni tipiche della pellagra sono manifestazioni abbastanza frequenti.

Non frequentemente e sempre nei casi più gravi possiamo avere edema da stasi, assottigliamento e lucentezza della cute degli arti inferiori in particolare dei piedi fino ad arrivare ad alterazioni trofiche maggiori come la "neuropatia ulcero-osteolitica-giunture di Charcot" caratterizzata da ulcere perforanti plantari e distruzione indolore delle ossa e delle articolazioni dei piedi: il meccanismo con cui si produce sembra da ricondurre a ripetuti traumatismi di parti prive di sensibilità con la sovrapposizione di infezioni.

Gli esami neurofisiologici evidenziano:

- riduzione lieve o moderata della conduzione sia motoria che sensitiva;
- riduzione dell'ampiezza dei potenziali d'azione sensitivi;
- può essere presente una riduzione delle velocità di conduzione nei segmenti distali dei nervi mentre nei segmenti prossimali si mantiene nella norma;
- nei muscoli denervati sono presenti potenziali di fibrillazione.

Terapia e prognosi

Si basa sul fornire al paziente una dieta bilanciata integrata con il complesso vitaminico B.

Inoltre, a seconda della gravità del caso, vanno prese delle misure di comportamento per migliorare la disabilità presente:

- nei casi di iperpatia ai piedi, la pressione delle coperte può essere eliminata con delle impalcature di sostegno sopra le gambe;
- mobilitazione passiva in quanto il dolore porta all'immobilità che conseguentemente all'insorgenza di anchilosi delle articolazioni e contratture muscolari;
- somministrazione eventuale di ASA (0.3-1.0 g) ogni 4 ore con l'aggiunta o meno di codeina (15-30 mg) (la somministrazione di analgesici di sintesi e di oppiacei determina dipendenza soprattutto se il dolore è cronico);
- prendere in considerazione, nei casi con gravi dolori urenti ai piedi, il blocco dei gangli simpatico-lombari.

Il processo di guarigione della neuropatia alcolica, ed in generale, di tutte le neuropatie nutrizionali avviene molto lentamente.

Il recupero funzionale (camminare senza aiuto) nei casi di più lieve entità può avvenire nel giro di alcune settimane mentre nei casi più gravi possono occorrere molti mesi.

Una particolare attenzione va riservata a questi pazienti in quanto esiste il pericolo che durante la degenza possano ritornare a bere vanificando tutte le procedure terapeutiche attuate.

3.5 - Demenza alcolica

Forma tipica di demenza che può essere attribuita agli effetti diretti e cronici dell'alcol sul cervello.

Caratterizzata da disturbi funzionali cognitivi e da atrofia cerebrale, insolita per l'età, accertabile alla tomografia computerizzata.

Patogenesi

Colpisce un numero limitato di alcolisti cronici per lo più di età avanzata.

Si discute se la patologia demenziale sia conseguenza diretta dell'effetto tossico dell'alcol e dei suoi metaboliti sul Sistema Nervoso Centrale oppure sia dovuta alla malnutrizione, alla epatopatia, ai ripetuti traumatismi a cui gli alcolisti cronici possono andare incontro (Sarteschi, 1989).

Sono state descritte (Courville, 1995) una serie di modificazioni della corteccia cerebrale attribuite agli effetti tossici dell'alcol che sono alla base dello stato di deterioramento alcolico:

- atrofia progressiva della corteccia dei lobi frontali (associata a opacità e ispessimento delle meningi sovrastanti e a ingrossamento dei ventricoli laterali)
- rigonfiamento, picnosi e atrofia pigmentaria delle cellule nervose
- perdita irregolare delle piccole cellule piramidali delle lamine superficiali e intermedie
- degenerazione secondaria e perdita delle fibre nervose.

Tali lesioni comunque risultano piuttosto aspecifiche e talora alcune di esse possono rappresentare nient'altro che gli effetti dell'invecchiamento o gli artefatti della fissazione e della colorazione dei tessuti. Inoltre nella maggior parte dei casi con diagnosi di demenza alcolica all'autopsia si riscontrano lesioni tipiche di altri processi morbosi (Adams, 1992) quali:

- sindrome di Wernicke-Korsakoff;
- lesioni traumatiche di diversi livelli di gravità;
- encefalopatia anossica epatica;
- idrocefalo comunicante;
- malattia di Alzheimer;
- necrosi ischemica.

Clinica

Si osservano disturbi dell'attenzione, della concentrazione, della percezione, della memoria, dei movimenti fini, come anche dell'apprendimento verbale.

Sebbene i deficit cognitivi siano abitualmente lievi, alcuni alcolisti presentano disfunzioni cognitive stabilmente gravi, variabili da una amnesia selettiva anterograda e retrograda, ad una demenza vera e propria.

Clinicamente si osserva: gelosia e diffidenza, scadimento del rigore morale, comparsa di disturbi della personalità e del comportamento, deterioramento delle prestazioni lavorative, della cura personale e delle abitudini di vita, disorientamento, indebolimento della capacità di ragionare e difetti della funzione intellettuale (particolarmente della memoria), dilatazione dei capillari della cute e della faccia, aspetto edematoso, afflosciamento dei muscoli, gastrite cronica, tremiti e attacchi convulsivi ricorrenti

Diagnosi

- Tests Neuropsicologici: performances ridotte in percentuale variabile dal 50 al 70%;
- TAC/RMN alterazioni evidenziabili: ingrandimento degli spazi liquorali esterni a livello frontoparietale delle cisterne e degli spazi liquorali; nell'alcolismo cronico la TAC evidenzia un quadro di atrofia cerebrale nel 61-96% dei casi; 6-10 anni di intossicazione alcolica sono sufficienti a produrre un quadro di atrofia cerebrale (Kunze, 1996).

Atrofia Cerebrale Alcolica

Il termine di Atrofia Cerebrale alcolica, perdita più accentuata della sostanza bianca con perdita di neuroni corticali maggiormente localizzata nel giro frontale superiore (Ceccanti, 1989) (diagnosi formulata in base ai referti neuroradiologici), non implica necessariamente che l'assunzione cronica di etanolo conduca alla perdita irreversibile di tessuto cerebrale in quanto come è stato osservato (Carlen e coll.

1978) i referti tomografici di atrofia cerebrale possono essere reversibili entro certi limiti.

Questa reversibilità indica probabilmente uno spostamento dei liquidi interstiziali nel cervello nel corso di mesi piuttosto che una reale perdita di tessuto (Adams, 1992).

Terapia

Studi neuroradiologici (RMN) mostrano una parziale reversibilità dell'atrofia cerebrale con l'astinenza (Kurze, 1998).

L'astinenza risulta l'unico trattamento terapeutico possibile (Vizioli, 1992).

3.6 - Malattia (Encefalopatia) di Marchiafava - Bignami

Raro disordine Neurologico caratterizzato da necrosi assiale del corpo calloso e della sostanza bianca adiacente agli emisferi cerebrali, occorre in prevalenza in alcolisti gravemente malnutriti.

Patogenesi

Il meccanismo patogenetico è tuttora sconosciuto.

È documentata l'associazione con l'abuso cronico di alcol, in particolare col consumo del vino rosso (Kunze, 1996).

Tuttavia sono stati osservati casi in soggetti astemi (Bonavita, 1996).

La malattia si definisce più per le sue caratteristiche anatomopatologiche che per quelle cliniche. Il quadro anatomo-patologico consiste infatti in una degenerazione della lamina intermedia del corpo calloso e in foci simmetrici di demielinizzazione e di necrosi, con distruzione dei cilindri, nella commessura bianca anteriore dell'encefalo, nelle formazioni ottiche e nella sostanza bianca cerebrale fino alla zona del centro ovale. Talora si associano lesioni corticali soprattutto frontali e temporali.

Clinica

Il decorso clinico è variabile: acuto (convulsioni, ipertono muscolare, coma) (Ceccanti, 1989), subacuto, cronico, caratterizzato da demenza, spasticità, astasia-abasia, impossibilità a deambulare, disartria e segni eventuali di disconnessione interemisferica.

In alcuni casi lo stato di coscienza si deprime sino al coma, in altri i pazienti sopravvivono per anni in uno stato demenziale, in altri ancora si assiste alla regressione spontanea dei sintomi. Infatti il verificarsi in un alcolista cronico di disturbi che conducono quale ipotesi diagnostica di sede, a livello frontale o del corpo calloso, ma che mostrano una tendenza alla remissione, deve suggerire la diagnosi di malattia di Marchiafava-Bignami (Bonavita, 1996).

Diagnosi

La diagnosi in passato formulabile solo in sede autoptica, è resa oggi possibile in vivo grazie all'impiego della TAC e della RMN. Sono infatti ben evidenziabili alla TAC ed in particolare alla RMN le lesioni demielinizzanti a carico del corpo calloso e della commessura anteriore e posteriore e l'atrofia del cervelletto e del corpo calloso.

Terapia

Terapia intensiva sintomatica.

Non si conosce un trattamento causale (Kunze, 1996).

3.7 - Neurite ottica

Definita anche ambliopia da carenza, neuropatia ottica nutrizionale, ambliopia "alcol-tabagica", tutti termini che delineano una compromissione visiva dovuta a carenza nutrizionale.

Che il fattore nutrizionale fosse alla base di questa neuropatia fu documentato durante il secondo conflitto mondiale e la guerra di Corea, dove un numero elevato di prigionieri, in pessime condizioni igienico-alimentari, svilupparono deficit visivi.

Fisher descrisse le lesioni presenti nel nervo ottico in alcuni di questi pazienti deceduti per cause diverse 8-10 anni dopo l'insorgenza dell'ambliopia: perdita della mielina e dei cilindri limitatamente alla regione delle fibre papillo-maculari.

Alle nostre latitudini raramente viene diagnosticata nei soggetti alcolisti e malnutriti, un'ambliopia clinicamente e anatomo-patologicamente indistinguibile da quella osservata nei prigionieri di guerra.

La definizione di ambliopia alcol-tabagica derivò dal fatto che si pensava che o l'alcol o il fumare tabacco o entrambi fossero i responsabili di questa affezione: l'alcol portando a deficit vitaminici, in particolare tiamina, vitamina B12 e riboflavina; il fumare come conseguenza di un avvelenamento cronico da cianuro che si sviluppa proprio fumando.

Attualmente si riconduce questa neuropatia solo a deficit nutrizionali.

Clinicamente il paziente riferisce un annebbiamento ed oscuramento della vista indipendentemente dalla distanza del soggetto che osserva ad andamento progressivo nel giro di giorni o settimane.

Obiettivamente, si osserva la presenza di scotomi centrali o centrocecali (a maggior estensione con test colorati più che in bianco e nero) ed un pallore della metà temporale della papilla ottica: tali alterazioni sono sempre bilaterali e praticamente simmetriche.

È importante il trattamento con una dieta ipercalorica e con l'integrazione vitaminica: il miglioramento e l'eventuale guarigione dipende ovviamente dalla cronicità e gravità dell'ambliopia e dal periodo di tempo trascorso tra l'esordio e l'inizio della terapia: se non trattate tali forme possono condurre ad atrofia ottica irreversibile.

3.8 - Miopatia alcolica

Questa definizione racchiude alcune forme di debolezza muscolare che possono ricondursi all'alcol.

1. Inizio con vomito e diarrea che precedono di solito nell'arco di tempo di diversi giorni o settimane la comparsa di debolezza muscolare prevalentemente prossimale ed indolore associata a grave ipokaliemia, innalzamento dei livelli sierici di enzimi epatici e muscolari.

Microscopicamente nei muscoli più gravemente interessati si osserva necrosi e vacuolizzazione di singole fibre.

La terapia è mirata al ripristino del deficit di potassio: somministrazione di cloruro di potassio (720 mq/die) endovena per diversi giorni e poi per via orale. In 7-14 giorni si ha il ripristino della forza muscolare parallelamente al normalizzarsi degli enzimi;

2. Comparsa acutamente, all'apice di una intensa fase di assunzione cronica, di dolore intenso, dolorabilità ed edema dei muscoli degli arti (simulando una flebotrombosi profonda o un'occlusione linfatica) e del tronco e danno renale e iperkalemia nei casi più gravi.

Si può avere un interessamento dei muscoli sia generalizzato che focale. Indici di mionecrosi sono un aumento dei livelli sierici di CK, di aldolasi e presenza di mioglobina nelle urine che può, seppur raramente, portare a nefrosi mioglobinurica mortale.

Studi sperimentali hanno ipotizzato che un periodo di digiuno dopo una assunzione protratta di alcol, possa scatenare nell'uomo una mionecrosi.

Il recupero della forza avviene lentamente, qualche settimana in pochi casi diversi mesi per gli altri: questo in relazione all'estensione del danno muscolare, alla concomitante presenza di una polineuropatia, alle ricadute durante altre fasi di intensa assunzione di alcol;

3. Nel corso di una bevuta protratta possono comparire intensi crampi muscolari e debolezza diffusa (Perkoff et Al.).

Le alterazioni biochimiche presenti sono rappresentate da un aumento dei livelli sierici di CK, presenza di mioglobina nelle urine e mancato aumento di acido lattico sierico dopo esercizio in condizioni di ischemia, come si verifica nella malattia di McArdie. Tuttavia negli etilisti i livelli di miofosforitasi non sono ridotti in modo consistente.

4. Saltuariamente e ad evoluzione subacuta o cronica si osserva una debolezza muscolare associata ad atrofia dei muscoli prossimali degli arti, in particolare gli inferiori, con sfumati segni di neuropatia nei segmenti distali delle gambe e dei piedi. A tale situazione è stata attribuita la definizione, non riconosciuta da vari autori, di "miopatia alcolica cronica". In alcuni casi è presente mionecrosi e mioglobinuria. In molti casi la genesi è di tipo neuropatico.

La terapia è la stessa della neuropatia alcolica e si può arrivare alla guarigione completa se il paziente osserva le indicazioni che gli vengono date (astenersi dal bere e dieta ricca e bilanciata).

Bibliografia

1. CLONINGER C.R.: *Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism*. Science 236:410-416, 1987.
2. MESSING, R.O. E DIAMOND, I.: *Molecular Biology of alcohol dependence*. In: RN Rosenberg, SB Prusiner, S. Di Mauro, BL Barchi e LM Kunkel (Eds).
3. *The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease*. Boston, MA, Butterworth-Heinemann: 129-142, 1993.
4. MILES, M.F. E DIAMOND, I.: *Neurological Complications of alcoholism and Alcohol Abuse*. In: P.J. Vinken, GW Bruyn, CG Goetz e MJ Aminoff (Eds). Systemic Diseases. Amsterdam, Elsevier: 339-365, 1998.
5. PEOPLES, R.W. E WEIGHT F.F. *Cutoff in potency implicates alcohol inhibition of n-methyl-Dasportate receptors in alcohol intoxication*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:2825-2829, 1995.
6. WAFFORD, K.A., BURNETT, D.M., DUNWIDDIE, T.V. E HARRIS R.A.: *Genetic differences in the ethanol sensitivity of GABA A receptors expressed in Xenopus oocytes*. Science 249: 291-293, 1990.
7. LOVINGER, D.M., E WHITE G.: *Ethanol potentiation of 5-HT₁ receptor-mediated ion current in neuroblastoma cells and isolated adult mammalian neurons*. Mol. Pharmacol, 40: 263-270, 1991.
8. HARRIS R.A., MCQUILKIN SJ, PAYLOR R., TORREGAWA S E WEHNER J.M.: *Mutant mice lacking the g isoform of protein Kinase C show decreased behavioral actions of ethanol and altered function of g-aminobutyrate type A receptors*. Proc. Natl.Acad. Sci. USA 92: 3658-3662, 1995.
9. HUNTLEY GW, VICKERS J.C. E MORRISON J.H.: *Cellular and synaptic localization of NMDA and non NMDA receptor subunits in neocortex: organization features related to cortical circuitry, function an disease*. Trends Neurosci. 17: 536-543, 1994.
10. KOOB, G.F.: *Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways*. Trends Phaemacol. Sci. 13: 177-184, 1992.
11. KOKKA, N., SAPP, D.W., TAYLOR A.M., E OLSEN R.W.: *The Kindling model of alcohol dependence: similar persistent reduction in seizure threshold to pentylenetetrazol in animals receiving chronic ethanol or chronic pentylenetetrazol*.
12. *Alcohol*. Clin Exp. Res. 17: 525-531, 1993.
13. *Delirium tremens*, ERWIN WE, et al, South Med J, 1998, May, 91:5, 425-32.
14. *Circadian rhythms of hormone concentrations in alcohol withdrawal*, MUKAI M, et al, Psychiatry Clin Neurosci, 1998 Apr, 52:2, 238-40.
15. *Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium*, SANDER T, et al, Biol Psychiatry, 197, Feb, 41: 3, 299-304.
16. *Possible allelic association of a tyrosine hydroxylase polymorphism with vulnerability to alcohol-withdrawal delirium*, SANDER T, et al, Psychiatr Genet, 1998 Spr, 8:1, 13-17.
17. *Delirium e disturbi amnestici*, in Psicogeriatría Medica, GALA C, INVERNIZZI G, McGrawHill Libri Italia, 1996: 103-104.
18. *Trattamento dell'astinenza da etanolo*, in *Trattato di neurologia* MERRITT, ROWLAND LP, Momento Medico s.r.l., 1993: Tab.159-4, pag 748.
19. *Successful use of propofol in refractory delirium tremens*, COOMES TR, SMITH SW, Ann Emerg Med, 1997 Dec, 30: 6, 825-828.
20. *Chronic effects of alcohols in mouse biomembranes*, GOLDSTEIN DB, et al in Begleiter Ed: Biological effects of alcohol, Plenum Press, New York, 1980.
21. *The effects of alcohol on the cell membrane: a possible basis for tolerance and dependence*, LITTLETON JM, in Richter D: Addiction and brain damage, University Park Press, Baltimore, 1980.
22. *Neuritic plaque-like structures in the rat cerebellum following prolonged alcohol consumption*, PAULA-BARBOSA MM, et al, Experientia, 1984, 40: I IO.
23. *Long term alcohol consumption induces microtubular changes in the adult rat cerebellar cortex*, PAULA-BARBOSA MM, et al, Brain res, 1985, 339: 195.
24. *Intossicazioni del sistema nervoso*, VOLK B, in: Neuropatologia clinica, CERVÒS-NAVARRO J, FERSZT R, Bi&Gi Ed, Verona, 1992: 276-277.
25. *Neuropathologic observations in electrolyte-induced myelinolysis in the rat*, KLEINSCHNIIDT, BK, et al, J Neuropathol Exp Neurol, 1982, 41:67.
26. *Association between rise in serum sodium and central pontine myelinolysis*, NOREMBERG NFFI, et al, Ann Neurol, 1982, II: 128.
27. *Intossicazioni del sistema nervoso*, VOLK B, in: Neuropatologia clinica, CERVÒS-NAVARRO J, FERSZT R, Bi&Gi Ed, Verona, 1992: 280.
28. ADAMS RD, VIETOR N: *Principi di Neurologia*. McGraw-Hill IV. Edizione. Milano 1992.
29. BONAVITA V, DI LORIO G: *Neurologia clinica Diagnosi e Terapia*. Ed. Medico-Scientifiche. Torino 1996.
30. CARLEN PL, VORTZMANN G, HOLGATE RC et Al.: *Reversibile cerebral atrophy in recently abstinent chronic alcoholics measured by computed tomography scans*. Science 200: 1076-1978.
31. CECCANTI N: *Alcool e dintorni*. Momento Medico. Salerno 1989.
32. COURVILLE CB: *Effect of alcohol on the nervous system of man*. Los Angeles, San Lucas Press, 1955.
33. EDITORIAL: *Korsakoff's Syndrome*. Lancet 1990; 336: 912-913.
34. KUNZE R: *Trattato di Neurologia*. CIC Ed. Internazionali. Roma, 1996.
35. NCENTEE WJ, MAIR RG: *The Korsakoff's Syndrome: a neurochemical perspective*. Trends in Neuro-Sciences 1990; 13: 340-344.
36. SARTESCHI P, MAGGINI C: *Manuale di Psichiatria*. Ed. Sbm Noceto. (Parma) 1989.
37. VIZIOLI R E COLL.: *Manuale di Neurofarmacologia*. Il Pensiero Scientifico Editore. Roma 1992.
38. BERGAMINI L.: *Manuale di Neurologia Clinica* (Seconda edizione aggiornata ed ampliata -Prima Ristampa) - Ed. Libreria Cortina - Torino, 1986.
39. ADAMS R.D., VICTORS M.: *Principi di Neurologia* (Quarta Edizione) - Ed. Italiana a cura di Nappi G., Pinelli P., Tonali P. - McGraw-Hili Libri Italia sri, 1992.