



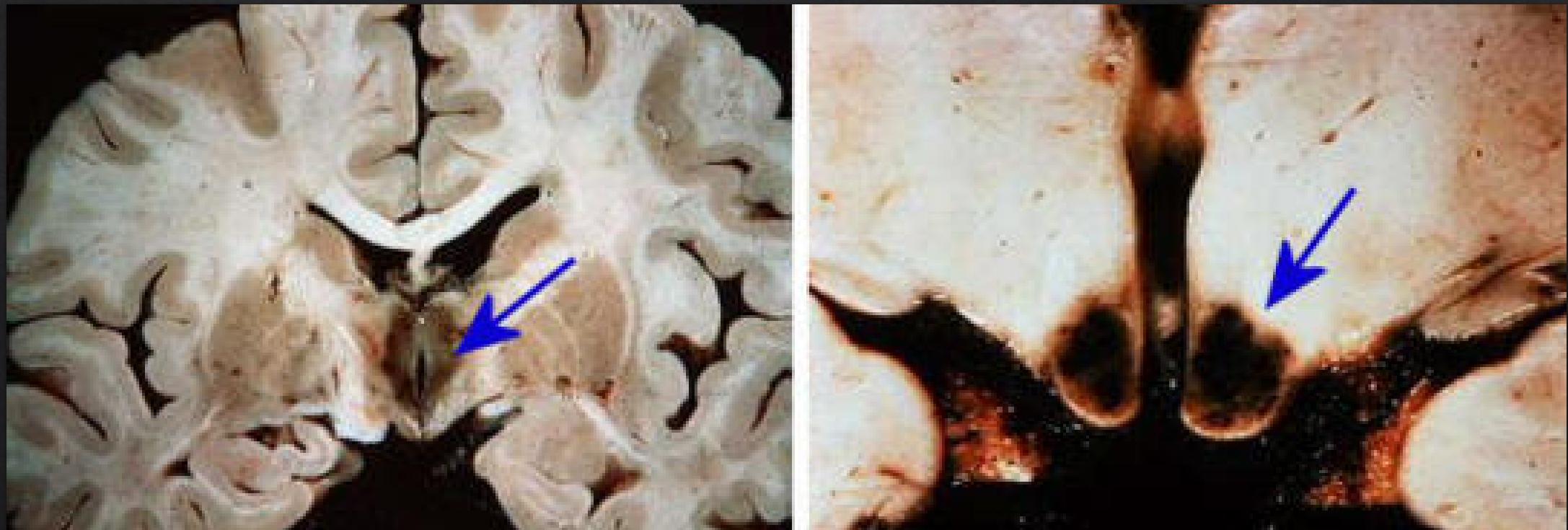
ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL ENCEFALOPATIEI WERNICKE - KORSAKOFF

Dr. Antonescu Florian
Medic primar neurolog
Şef de lucrări UMFCD

Noiembrie 2023

Ce e encefalopatia Wernicke
Korsakoff ?

- ❖ Korsakoff 1887 – amnezie proeminentă pentru evenimentele recente, care poate prograda și spre cele vechi
- ❖ Wernicke 1876-1878 – encefalită hemoragică acută de etiologie necunoscută (2 pacienți alcoolici, 1 pacient cu stenoză pilorică) - confuzie, ataxie, oftalmoplegie și nistagmus



- ❖ Korsakoff 1887 – amnezie proeminentă pentru evenimentele recente
- ❖ Wernicke 1876-1878 – encefalită hemoragică acută de etiologie necunoscută (2 pacienți alcoolici, 1 pacient cu stenoză pilorică) - confuzie, ataxie, oftalmoplegie și nistagmus
- ❖ 1910 – Noțiunea de vitamină
- ❖ 1900-1910 – o dietă de orez decorticat conduce la beriberi - extrasul de tărâțe de orez tratează beriberi
- ❖ 1926 – izolarea și cristalizarea tiaminei
- ❖ 1934 – determinarea structurii tiaminei
- ❖ 1936 – prima sinteză a tiaminei

Encefalopatia Wernicke, debut acut cu:

- ❖ Ataxie
- ❖ Oftalmopareză
- ❖ Nistagmus

± Confuzie

1997 Criteriile Caine

2 din 4

Table 1. The operational criteria for the diagnosis of WE, as elaborated by Caine et al [8].

Symptom or Sign	As Evidenced by One or More of the Following
Nutritional deficiencies	<ul style="list-style-type: none">– Undernutrition– A record of significantly impaired nutritional intake– An unusual thiamine status
Oculomotor impairments	<ul style="list-style-type: none">– Nystagmus– Gaze palsy– Ophthalmoplegia
Cerebellar impairment	<ul style="list-style-type: none">– Abnormalities of past pointing– Instability or ataxia– Dysdiadokokinesia– Impaired heel–shin testing
Either an altered mental state	<ul style="list-style-type: none">– Disorientation in two of three fields– Confused– An abnormal digit span– Comatose
or	or
Mild memory dysfunction	<ul style="list-style-type: none">– Failure to remember two or more words in the four-item memory test– Impairment on more elaborate neuropsychological tests of memory function

Notes: When two out of these four criteria apply, the clinical diagnosis of WE is made.
Abbreviation: WE, Wernicke's encephalopathy.

Korsakoff syndrome is an abnormal mental state in which memory and learning are affected out of all proportion to other cognitive functions in an otherwise alert and responsive patient, resulting from nutritional, i.e. thiamine, depletion

Kopelman, M. D. (2002). Disorders of memory. *Brain*, 125(10), 2152–2190. <https://doi.org/10.1093/brain/awf229>

Victor, M., Adams, R. D., & Collins, G. H. (1971). The Wernicke-Korsakoff syndrome. F.A. Davis.

Korsakoff syndrome is a largely irreversible residual syndrome, caused by severe thiamine deficiency and occurring after incomplete recovery from a Wernicke encephalopathy, predominantly in the context of alcohol abuse and malnutrition, characterised by an abnormal mental state in which episodic memory is affected out of all proportion to other cognitive functions in an otherwise alert and responsive patient, whose psychological make-up maybe further distinguished by executive dysfunction, flattened affect, apathy, lack of illness insight, and possibly by fantastic confabulations in the early stage.

❖ CRONIC



~~❖ IREVERSIBIL~~

~~❖ REZIDUAL DUPĂ ENCEFLOPATIA WERNICKE~~

❖ UN PACIENT VIGIL CU AFECTARE DISPROPORTIONATĂ A
MEMORIEI COMPARATIV CU CELELALTE FUNCȚII COGNITIVE

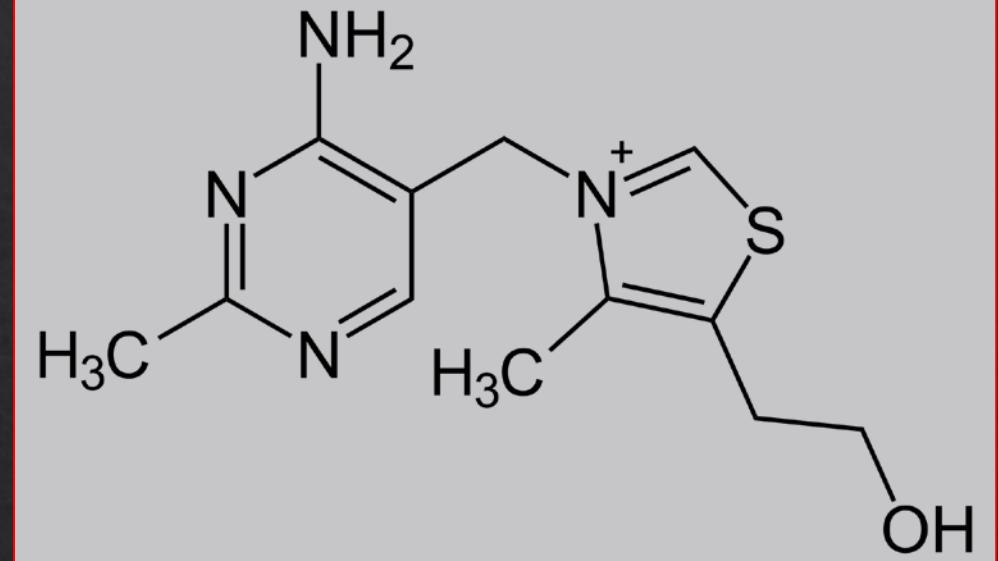
❖ CONFABULAȚII



Care sunt mecanismele
patogenice ?

TIAMINA

- ❖ Necesarul zilnic 1mg la femei și 1,4mg la bărbați
- ❖ În sarcină crește la 1,6 – 1,8 mg/zi
- ❖ Vitamină hidrosolubilă, care nu se leagă semnificativ de proteinele plasmaticе
- ❖ E filtrată glomerular și pierdută la dializă



Vitamin B1



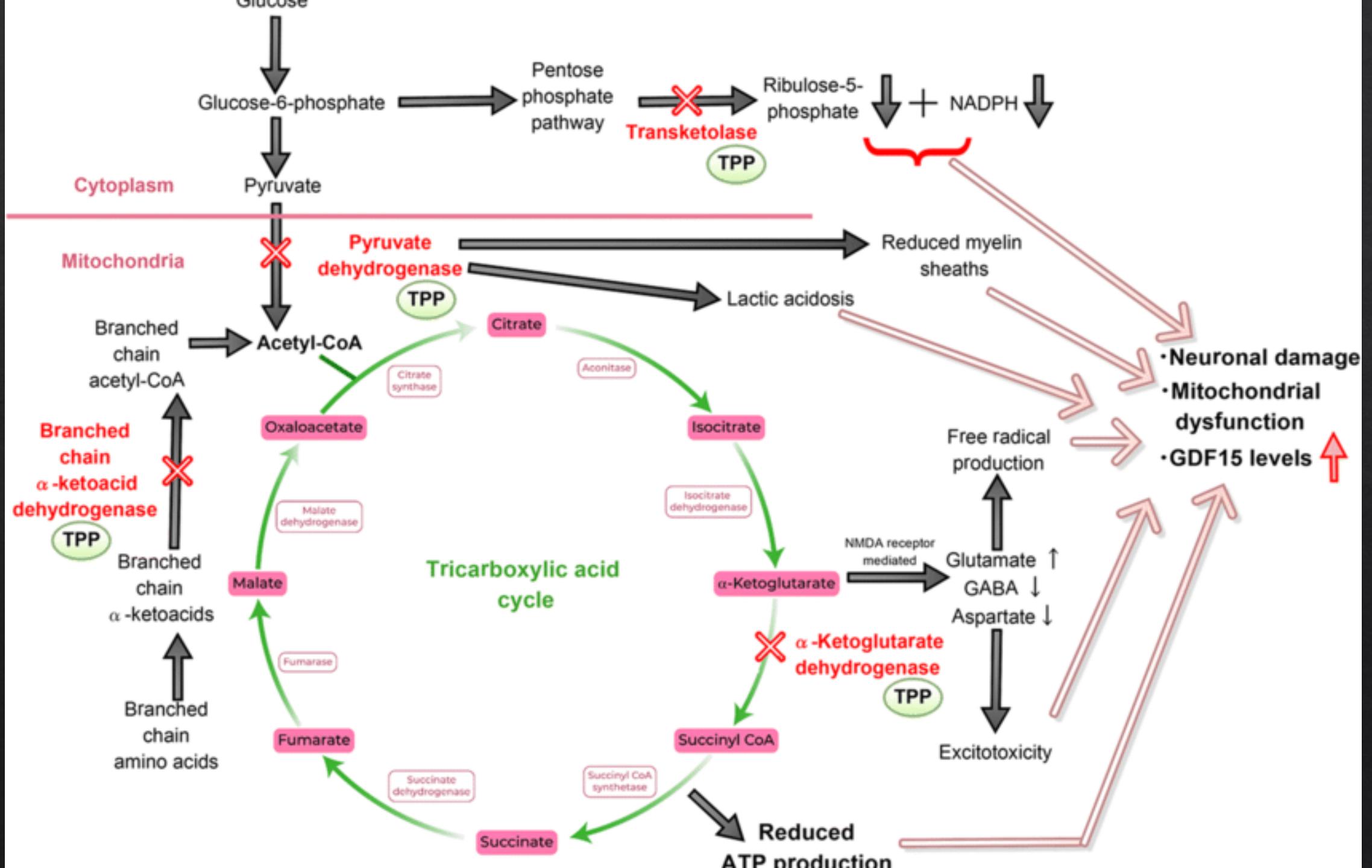
*Rich Foods to Include
in Your Diet*



Un litru de bere conține 10% din doza zilnică recomandată
de tiamină

❖ TDP e un cofactor critic pentru multiple enzime

- TRANSCETOLAZĂ
- PIRUVATDEHIDROGENAZĂ
- ALFA - CETOGLUTARAT DEHIDROGENAZĂ
- DEHIDROGENAZA ALFA-CETOACIZILOR CU LANȚ RAMIFICAT



- ❖ Metabolismul energetic celular e sever afectat
- ❖ Deficit în sinteza de nucleotide
- ❖ Stresul oxidativ e crescut
- ❖ Se acumulează compuși nedoriți cum ar fi glutamat (α -KGDH) sau lactat (PDHG) cu efecte toxice

Care sunt factorii precipitanți ?

FACTORI PRECIPITANȚI

- ❖ Consumul de alcool
- ❖ Sarcina (mai ale hiperemesis gravidarum)
- ❖ Rezecții intestinale
- ❖ Chirurgia bariatrică
- ❖ Neoplazii
- ❖ Malnutriție severă (ex. Anorexia nervosa)
- ❖ Hemodializa

EFECTELE ALCOOLULUI ASUPRA TIAMINEI

- ❖ Scăderea aportului alimentar
- ❖ Absorbție intestinală redusă
- ❖ Scăderea depozitelor hepaticе
- ❖ Blocarea fosforilării tiaminei

Dar, doar o mică parte din alcoolici ajung să dezvolte EWK !



Există **aspecte genetice** care predispusă la EWK:

- ◆ Afinitatea scăzută a enzimelor menționate pentru tiamină
- ◆ Variabilitatea eficienței proteinelor transportoare de tiamină

Care sunt factorii favorizanți ?

Deficitul de magneziu

Mg e cofactor pentru transportul B1 și pentru convertirea între diferitele sale forme

Deficitul de Mg poate影响 sever activitatea tiamică și poate precipita EWK*

99% din Mg e intracelular, iar nivelul seric este posibil să nu reflecte gradul de carență

*Wernicke's encephalopathy induced by magnesium depletion. AU McLean J, Manchip S SO Lancet. 1999;353(9166):1768.

Medicamente

Drug family/antithiamine agent	Drug	Effect on thiamine
Alcohol	Ethanol	Decreased intestinal thiamine transport
Antibiotic	Metronidazole	Production of thiamine antimetabolites
Antibiotics	β -lactams, aminoglycosides, trimethoprim, quinolones	Decreased production of thiamine by intestinal microbiota
Chemotherapy	5-fluorouracil	Decreased production of hepatic thiamine, decreased TKT activity
Polyphenols (coffee, tea)	Caffeic acid, tannic acid	Oxidation of thiazole ring
Diuretics	Furosemide, thiazides	Increased renal excretion, decreased intestinal absorption
Flavonoids	Quercetin, rutin	Oxidation to thiamine disulfide
Food preservatives	Sulfites	Disruption of thiamine methylene bridge
Oral hypoglycemics (biguanide)	Metformin	THTR2 inhibitor, prevents active transport of thiamine
Proton pump inhibitors	Omeprazole	Inactivation of PDH, erythrocyte transketolase, and H/K ATPase

- ◆ Pacienții cu tratament cronic cu Furosemid sau alte diuretice pot dezvolta deficit de tiamină
- ◆ La pacienții cu ICC în tratament diuretic cronic, prevalența deficitului de tiamină variază în studii de la 21 la 98%
- ◆ Lipsa de B1 poate agrava IC

Alte diuretice...



Polidipsia psihogenă



Infectii

Clostridium diff. produce tiaminaze

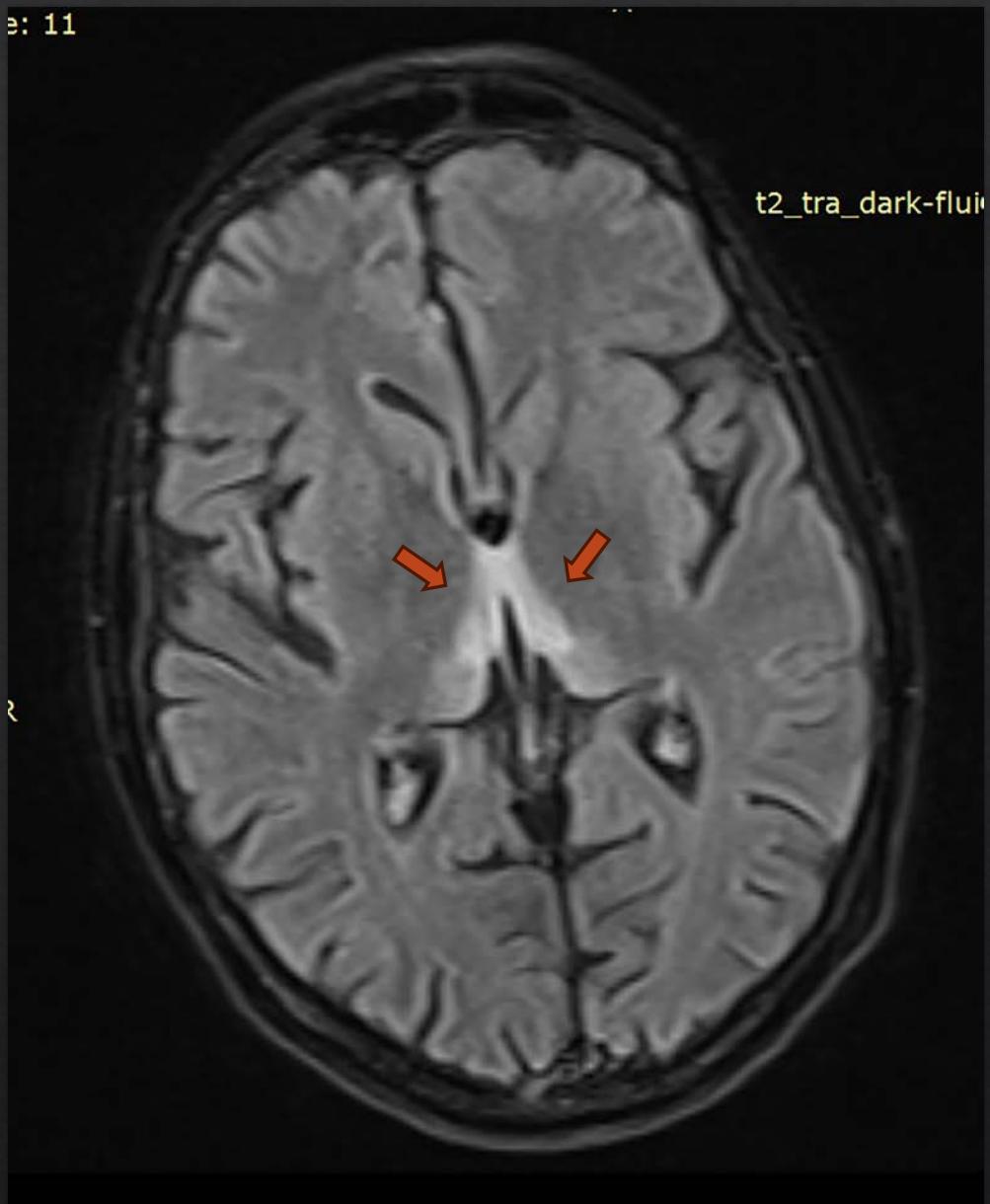
Diagnosticul imagistic

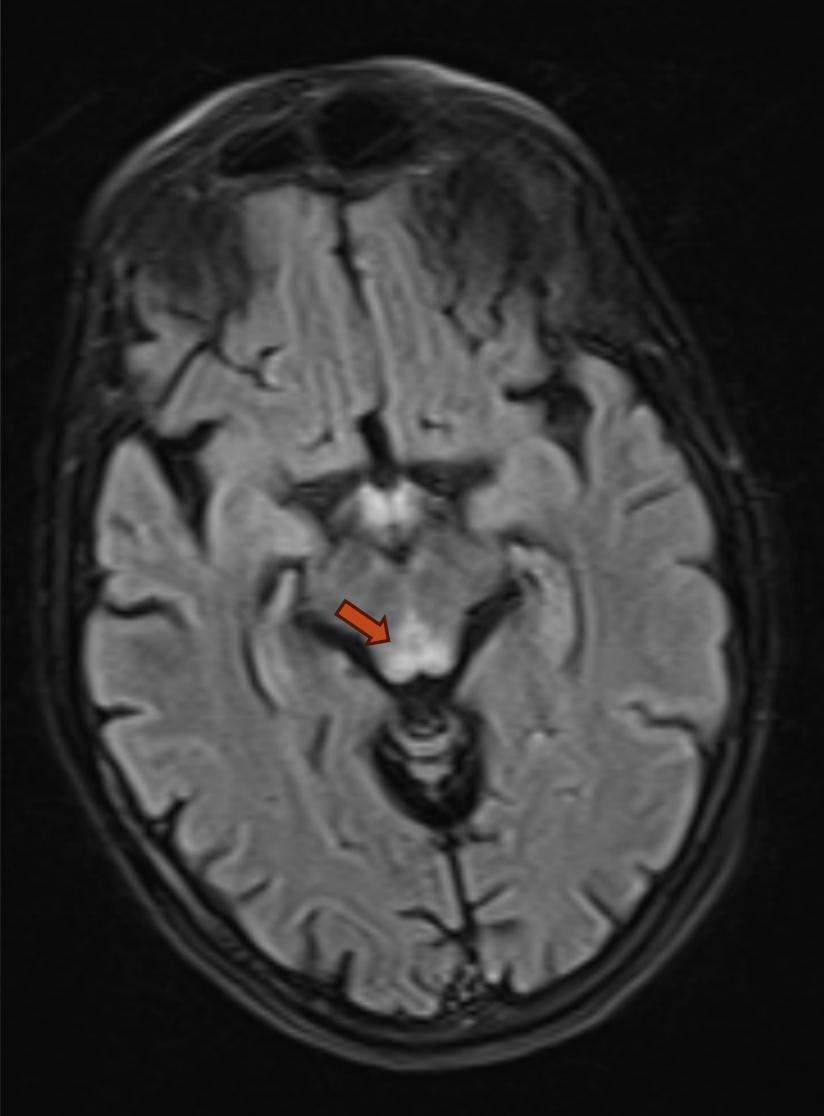
MRI poate fi normal

Modificări tipice

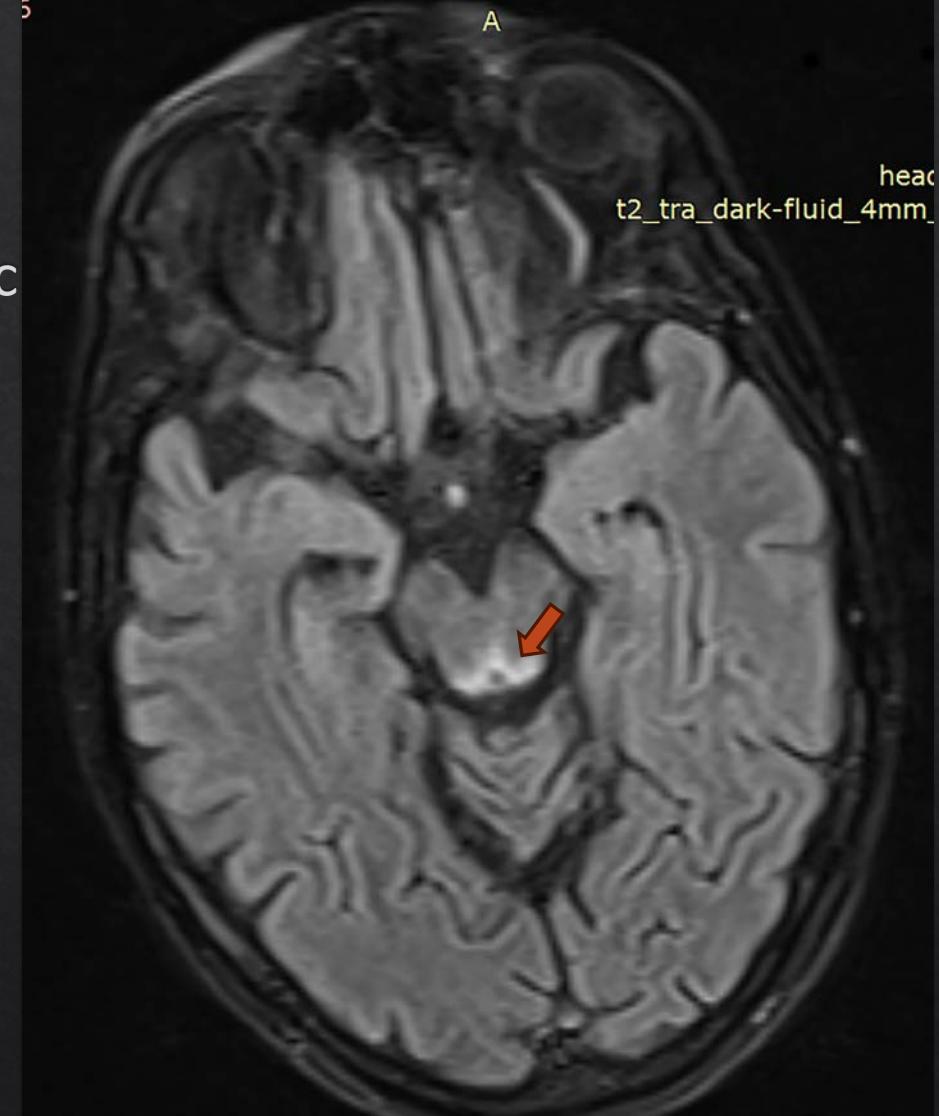
- ❖ Hipersemnal T2/FLAIR simetric, bilateral
- ❖ ± restricție de difuzie
- ❖ ± priză de contrast

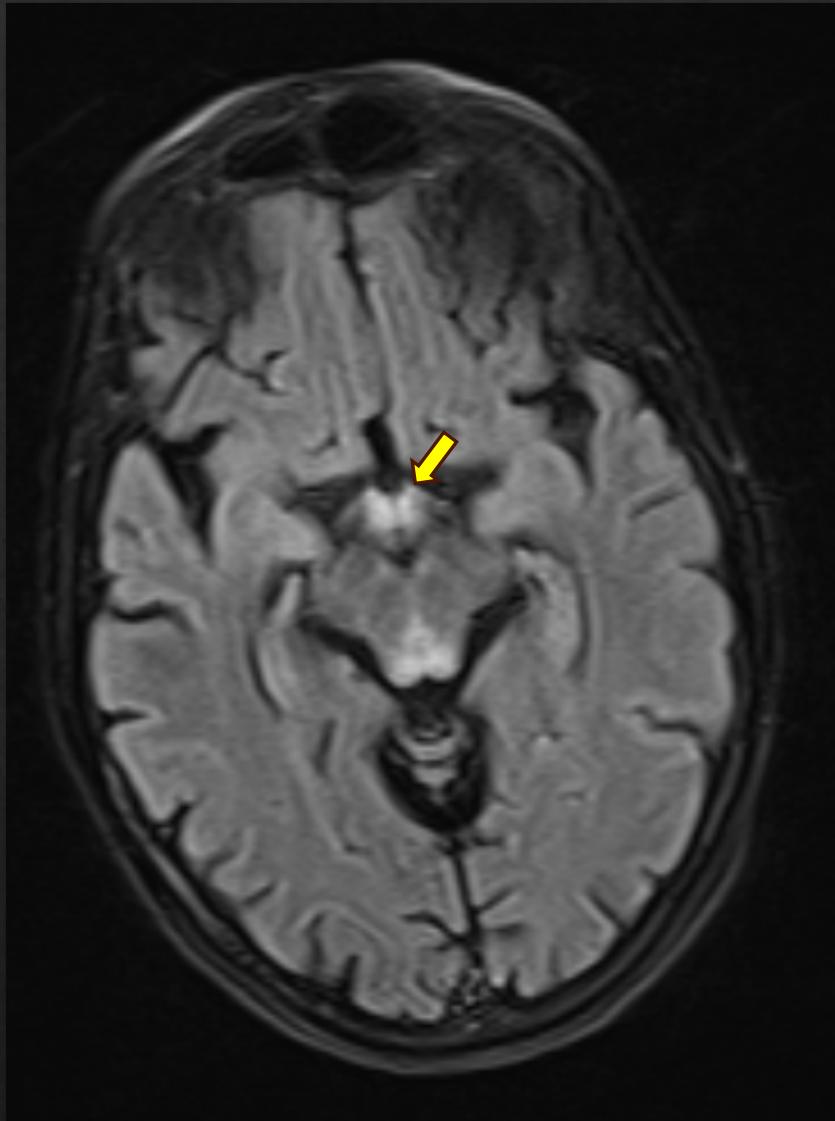
Talamic medial



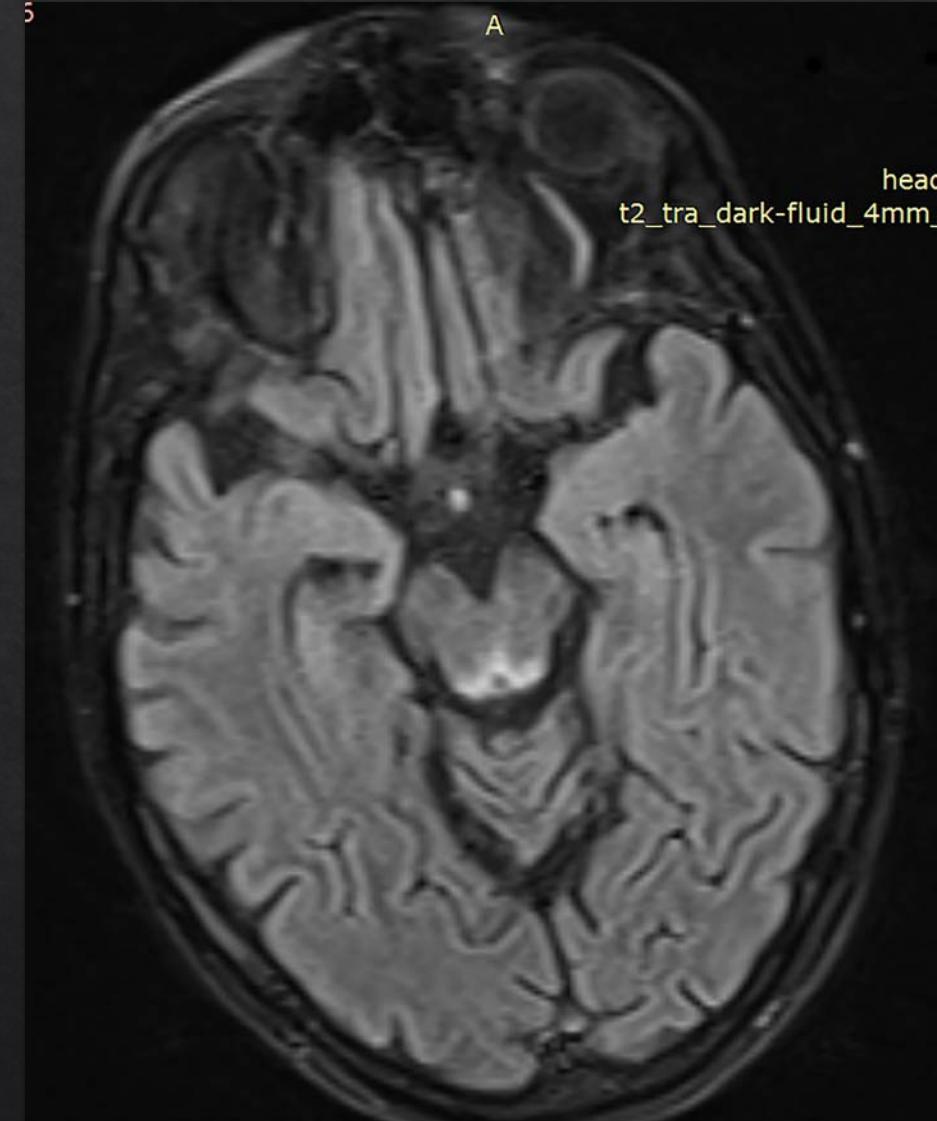


Tectul mezencefalic
și zona
periapeductală

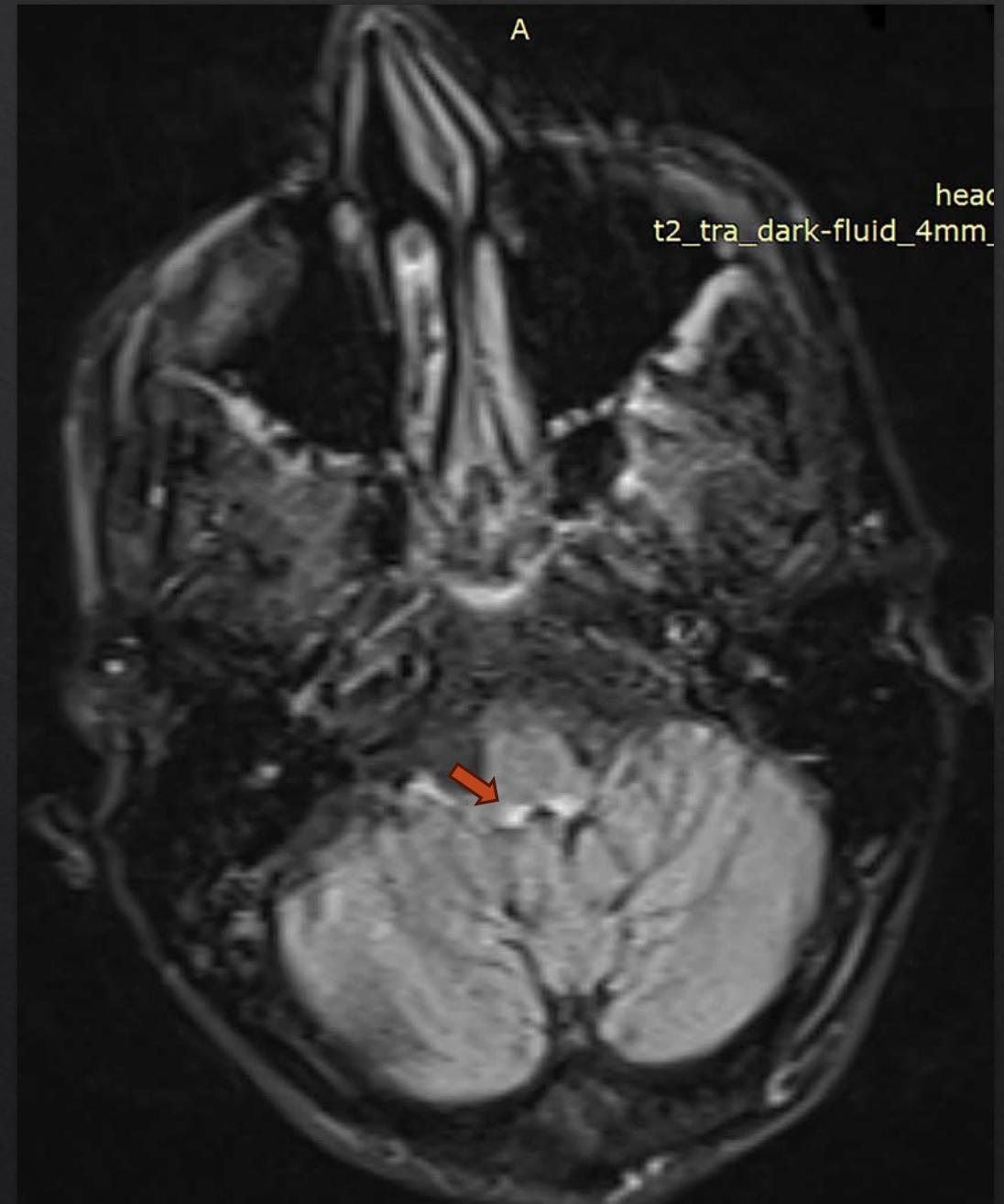




Corpii mamilari



Podeaua ventriculului IV



Corpii mamilari
T1C+

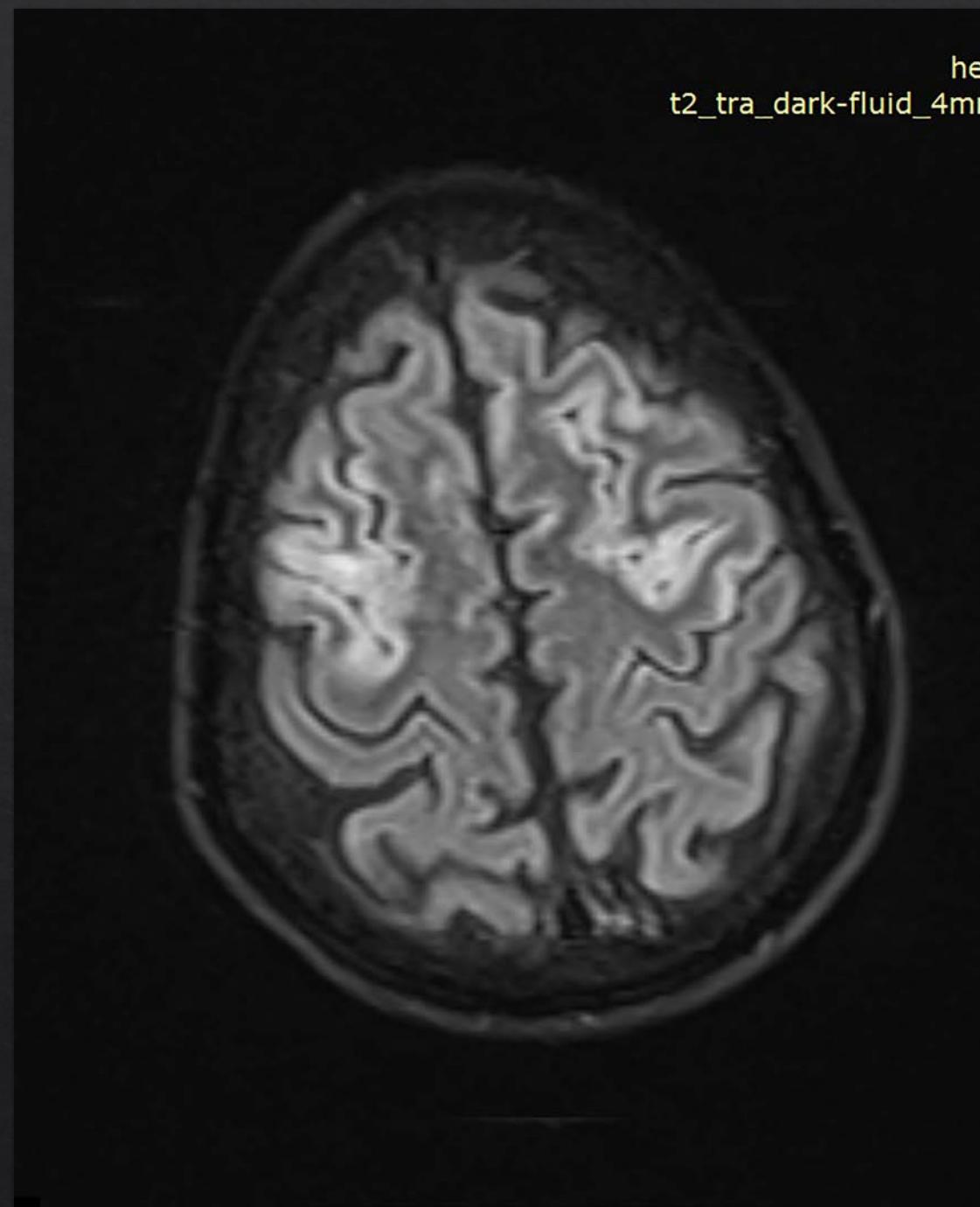


Modificări atipice

❖ Hipersemnal T2/FLAIR simetric, bilateral

1. Pontin
2. Cerebelos
3. Nucleii dințați, nuclei roșii, substanța neagră
4. Nucleii nervilor cranieni
5. Corpul calos
6. Capul nucleului caudat
7. Cortexul fronto parietal

Afectare corticală F
bilateral
HiperT2/FLAIR



Referitor la tratament

EFNS GUIDELINES/CME ARTICLE

EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy

R. Galvin^a, G. Bråthen^b, A. Ivashynka^c, M. Hillbom^d, R. Tanasescu^e and M. A. Leone^f

^a*Department of Neurology, Cork University Hospital, Wilton, Cork, Ireland;* ^b*Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Trondheim University Hospital, Trondheim, Norway;* ^c*Department of Neurology, National Neurology and Neurosurgery Research Center, Minsk, Belarus;* ^d*Department of Neurology, Oulu University Hospital, Oulu, Finland;* ^e*Department of Neurology, Colentina Hospital, University of Medicine and Pharmacy Carol Davila, Bucharest, Romania; and* ^f*Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità, Novara, Italy*

1. Nivelul seric al tiaminei ar trebui măsurat în toate cazurile, înainte de inițierea tratamentului
2. Tiamina e recomandată pentru tratamentul EW suspectată sau confirmată
200mg x 3/zi IV
3. Tiamina e recomandată și la pacienții cu risc de EW prezenți la UPU
4. După chirurgie bariatrică se recomandă monitorizarea nivelului de tiamină cel puțin 6 luni și suplimentare parenterală cu tiamină

X

Table 3. Comparison of Guidelines for Diagnosis and Treatment of Suspected WE.

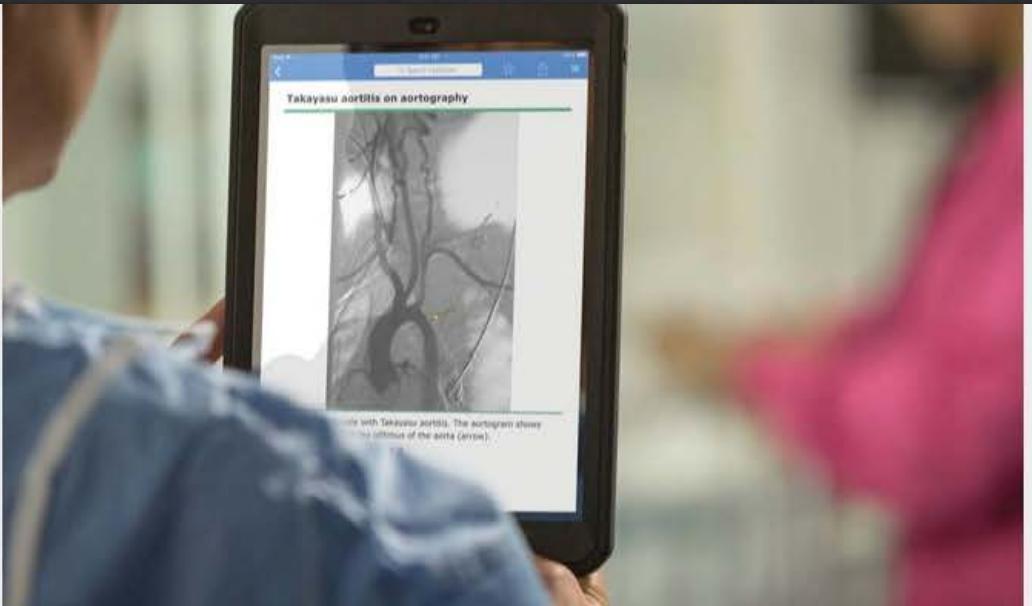
	Who to Treat	Route	Frequency	Duration
European Federation of Neurological Societies (EFNS)	<p>People with a combination of any two of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) inadequate nutrition (2) oculomotor abnormalities (3) cerebellar dysfunction (4) mild memory problem 	IV preferred	TID	Until the symptoms are resolved.
Royal College of Physicians (RCP)	<p>Signs of alcohol abuse with one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) acute confusion (2) reduced level of consciousness (3) ataxia (4) ophthalmoplegia (5) memory problems (6) hypothermia with hypotension 	IV	TID	Three days. If a positive response is observed, continue with a daily dose of 250 mg administered intravenously or intramuscularly for 5 days, or until clinical improvement stops.

UpToDate: Industry-leading clinical decision support

When you care for patients, the stakes are high and every decision counts. You need the best evidence and clinical guidance at your fingertips to answer even the most complex questions with confidence.

[Subscription Options →](#)

[Login](#) 

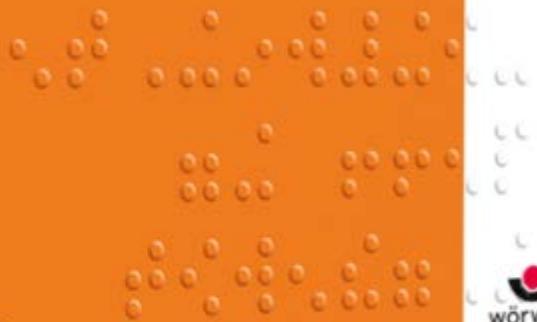


Patients with suspected WE require immediate parenteral administration of **thiamine**. A recommended regimen is 500 mg of thiamine IV infused over 30 minutes three times daily for two consecutive days and 250 mg IV or IM once daily for an additional five days, in combination with other B vitamins [98]. Administration of glucose without thiamine can precipitate or worsen WE; thus, thiamine should be administered before glucose. Because gastrointestinal absorption of thiamine is erratic in alcoholic and malnourished patients, oral administration of thiamine is an unreliable initial treatment for WE [38]. High-dose parenteral thiamine therapy is justified based on the failure of lower doses to produce clinical improvement in some patients with WE; however, there are no randomized studies to support a particular dosing regimen [97,98,100-102].

Magnerot® 500 mg

comprimate

orotat de magneziu dihidrat



100 comprimate

wörwag
PHARMA



MAGNE B₆®

drajeuri

Magneziu/clorhidrat de piridoxină

Administrare orală

50 drajeuri

SANOFI



❖ Deficitele reziduale sunt în general regula

- Oftalmopareza are recuperare completă
- 60% nistagmus rezidual permanent
- 60% ataxie reziduală
- 80% tulburări cognitive reziduale, mai ales sd. amnestic

Unii pacienți au recuperări spectaculoase

TAKEAWAYS

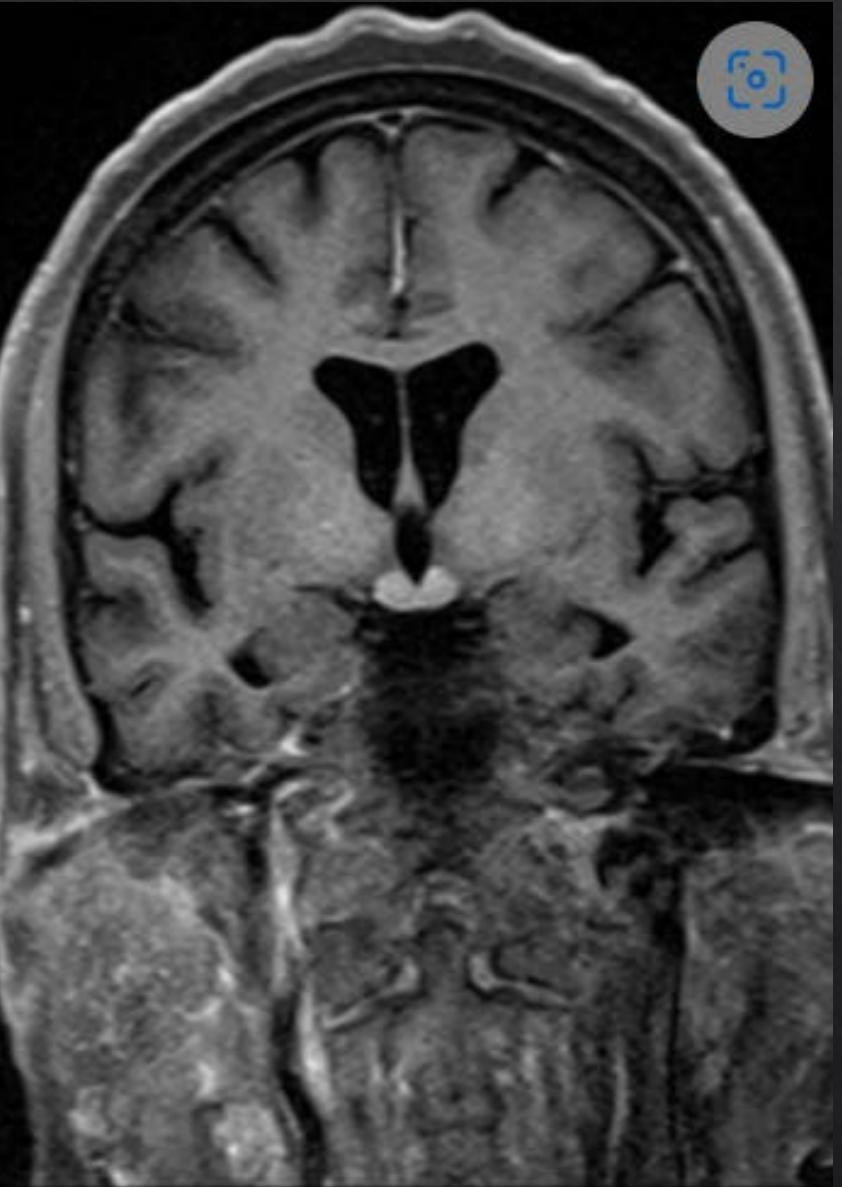


©Warren Photographic

- ❖ Encefalopatia Wernicke și Sd. Korsakoff sunt entități acute, ce frecvent survin asociate, dar pot surveni independent
- ❖ Pe termen lung de obicei Sd. Korsakoff este cel mai problematic

- ❖ MRI cerebral poate fi normal
- ❖ Administrarea de contrast este recomandată la suspiciunile de EWK cu MRI nativ normal

Priza de contrast la nivelul corpilor mamilari este un semn foarte sensibil și specific



Deși EWK e mai frecventă la alcoolici, situațiile clinice care pot conduce la deficit de vitamina B1 sunt numeroase

Susceptibilitatea individuală la deficitul de B1 e un factor important și imprevizibil

- ◆ Se recomandă intervenție preventivă la pacienții la risc
- ◆ Tratamentul trebuie inițiat prompt
- ◆ Dozele optime nu sunt clare
- ◆ Se preferă dozele mari 600-1500mg/zi IV în trei prize
- ◆ Majoritatea pacienților necesită corectarea deficitului de Mg

- ❖ Majoritatea prezintă deficite neurologice și psihiatric sechelare
- ❖ Chiar și formele severe pot prezenta recuperare spectaculoasă