

IL CASO CLINICO

a cura di G. Garosi

Encefalopatia sensibile al naloxone nell'insufficienza renale cronica avanzata

Da: *American Journal of Kidney Disease* 1993; 21: 669-672

Mattana J, Ahn J, Desroches L, Fitzmaurice S, Singhal PC

Tra le complicanze neurologiche dell'insufficienza renale cronica l'encefalopatia è molto comune. La causa più frequente, specialmente nei pazienti in terapia sostitutiva emodialitica, risulta l'intossicazione da alluminio, tuttavia questo fattore non è in grado di giustificare la patogenesi di tutti i casi. Recentemente sono stati segnalati pazienti in insufficienza renale cronica con elevati livelli plasmatici di β -endorfine.

Gli Autori riportano il caso di una donna di razza nera di 61 anni, in regolare emodialisi per insufficienza renale cronica da nefropatia diabetica in diabete tipo II. La paziente era affetta anche da ipertensione arteriosa e insufficienza coronarica ed era giunta al pronto soccorso per iperpiressia e diminuita risposta agli stimoli.

La terapia in atto comprendeva metoclopramide, ranitidina, difenidramina, diltiazem, calcio carbonato, aspirina, imipramina, ferro solfato, nitroglicerina, insulina, eritropoietina. Tale terapia risultava immodificata da lungo tempo e l'anamnesi era negativa per uso improprio di altri farmaci e uso di sostanze stupefacenti.

Al pronto soccorso la paziente si è presentata letargica e con minima responsività agli stimoli verbali. La paziente, obesa, dimostrava pressione arteriosa 110/60 mmHg, frequenza cardiaca 92 battiti/min, frequenza respiratoria 16 atti/min, iperpiressia (38 °C). L'ascoltazione dei campi polmonari era negativa, mentre era presente un soffio sistolico 2/6 sulla linea marginosternale sinistra. L'addome era trattabile e

non dimostrava reperti patologici. L'esame neurologico rilevava pupille normoreattive e riflessi simmetrici. Le analisi di laboratorio dimostravano emoglobina 7.3 g/dl, piastrine 478.000 per mm³, globuli bianchi 10.500 per mm³, sodio 139 mEq/L, potassio 5.4 mEq/L, glicemia 144 mg/dl, BUN 51 mg/dl, creatinina 7.7 mg/dl, calcio 9.9 mg/dl, fosfato 5.6 mg/dl, magnesio 2.8 mg/dl, CPK 53 U/L, SGOT 13 U/L, fosfatasi alcalina 56 U/L. All'emogasanalisi arteriosa venivano rilevati pH 7.29, PCO₂ 44 mmHg, PO₂ 55 mmHg, saturazione di ossigeno 84%. La TAC del cranio ha dimostrato una modesta atrofia corticale con scarsa attenuazione della sostanza bianca periventricolare compatibile con ischemia cronica da aterosclerosi dei piccoli vasi e demielinizzazione, senza altri reperti patologici. Il liquor cefalorachidiano dimostrava solo 10 eritrociti e 78 mg/dl di proteine con negatività degli esami colturali e citologici.

A questo punto è stata iniziata una terapia empirica con vancomicina, gentamicina e ceftriaxone. La terapia con difenidramina, metoclopramide, ranitidina e imipramina è stata sospesa per impedire una possibile contaminazione iatrogena del quadro neurologico.

Nelle ore successive la paziente è però divenuta via via più letargica ed il ritmo del respiro è diminuito, fino a raggiungere i 5 atti al minuto. L'emogasanalisi arteriosa ha dimostrato pH 7.25, PCO₂ 56 mmHg, PO₂ 77 mmHg e saturazione di ossigeno 97% con ossigenoterapia (2 L/min con cannula nasale). È stato somministrato naloxone 0.4 mg ev e ciò ha determinato

un rapido aumento della frequenza respiratoria con notevole miglioramento dello stato di coscienza. Dopo 6 ore si è verificata una ricaduta, con diminuzione della frequenza respiratoria e peggioramento dello stato di coscienza: la ripetizione del naloxone ha determinato una seconda volta un netto miglioramento. Dopo altre 8 ore la paziente è stata sottoposta ad emodialisi, all'inizio della quale si è ripresentato un peggioramento del ritmo del respiro e dello stato di coscienza. Una terza dose di naloxone ev ha prodotto ancora una volta un miglioramento nel giro di pochi secondi.

Nei giorni seguenti la paziente è rimasta letargica. Esami ematochimici hanno escluso la presenza di oppioidi esogeni, mentre i livelli plasmatici di β -endorfine sono risultati di 25 pg/ml (valori normali 32.2 ± 12.5 pg/ml). I test di funzionalità tiroidea erano nella norma.

Durante il quarto giorno di degenza è stato eseguito un EEG. All'inizio la paziente si presentava estremamente letargica e venivano rilevati reperti EEG compatibili con discreto disturbo diffuso della funzionalità corticale. Dopo 48 minuti è stato somministrato naloxone 0.4 mg ev: la paziente è diventata vigile ed ha cominciato a parlare, nonostante rimanesse confusa; l'EEG ha rilevato reperti compatibili con netto miglioramento del disturbo diffuso della funzionalità corticale. Non sono stati mai riscontrati reperti compatibili con attività epilettica.

A questo punto è stata intrapresa una infusione continua ev di naloxone e lo stato mentale della paziente ha continuato a migliorare per una settimana fino ad uno stato di discreta vigilanza e di appropriata comunicazione verbale; la paziente ha riportato episodi di allucinazioni visive.

Dopo 2 settimane sono stati notati movimenti mioclonici ed è stata sospettata una tossicità da alluminio: i livelli plasmatici di alluminio sono risultati leggermente elevati (31.4 μ g/L con valori normali < 15.6 μ g/L). È stato istituito anche un trattamento chelante con desferrioxamina 1 g ev dopo ogni emodialisi: in presenza del chelante il livello ematico di alluminio è risultato di 146.6 μ g/L e quindi troppo ridotto per confermare un possibile danno cerebrale da accumulo di alluminio. Dopo 4 settimane di degenza la paziente ha sviluppato un ascesso inguinale e una polmonite del lobo inferiore sinistro, in seguito alla quale è deceduta per insufficienza respiratoria.

In definitiva in questo caso l'intossicazione da alluminio non è in grado di spiegare l'encefalopatia, mentre risulta indiscutibile che il trattamento con naloxone ha indotto un consistente miglioramento sia nel

ritmo del respiro che nello stato mentale della paziente; ciò si è verificato tuttavia in presenza di normali livelli plasmatici di β -endorfine in un soggetto non dedito al consumo di sostanze stupefacenti. Gli Autori formulano 3 ipotesi in grado di giustificare il complesso quadro clinico: **1)** un aumento dei recettori per gli oppioidi con conseguente iperattività degli oppioidi circolanti; **2)** un aumento dei livelli di oppioidi nel tessuto cerebrale con normali livelli ematici di β -endorfine; **3)** un aumento dei livelli di oppioidi diversi dalla β -endorfina, per esempio metencefalina. Gli Autori notano inoltre che diversi studi hanno riportato squilibri degli oppioidi cerebrali ed una azione benefica del naloxone nel deficit di flusso cerebrale: in tale situazione l'antagonista oppioidi sembra in grado di prevenire il deficit delle pompe del sodio della membrana cellulare. È probabile che nella paziente in questione sia esistito un deficit cronico di flusso ematico cerebrale che abbia portato all'encefalopatia e che l'effetto terapeutico del naloxone abbia agito appunto su questa base.