



**14 settembre 2024
Catania**



**Seminario Multidisciplinare
di Medicina Interna**

**Sindrome cerebellare indotta da
severa carenza di magnesio**

Paola Magnano San Lio

La sottoscritta Paola Magnano San Lio

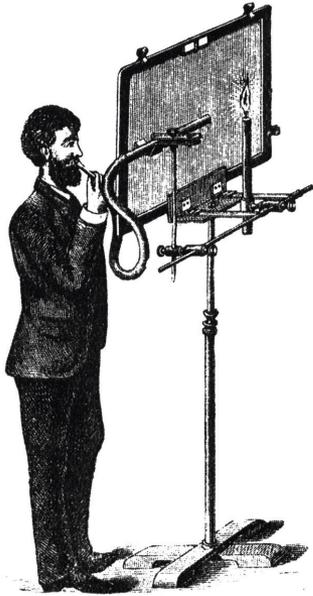
*ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg.Applicativo
dell'Accordo*

Stato-Regione del 5 novembre 2009,

dichiara

*che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con
soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario*

1887. Nasce il flash al magnesio



1888. Mentre scopre l'obiettivo della macchina fotografica, il fotografo soffia attraverso un tubo e spolvera il magnesio puro sulla fiamma. Lo schermo serve per riflettere la luce



Napoleone morì il 5 Maggio del 1821



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Magnesium Disorders

Authors: Rhian M. Touyz, M.B., B.Ch., Ph.D. , Jeroen H.F. de Baaij, Ph.D. , and Joost G.J. Hoenderop, Ph.D. [Author Info & Affiliations](#)

Published June 5, 2024 | N Engl J Med 2024;390:1998-2009

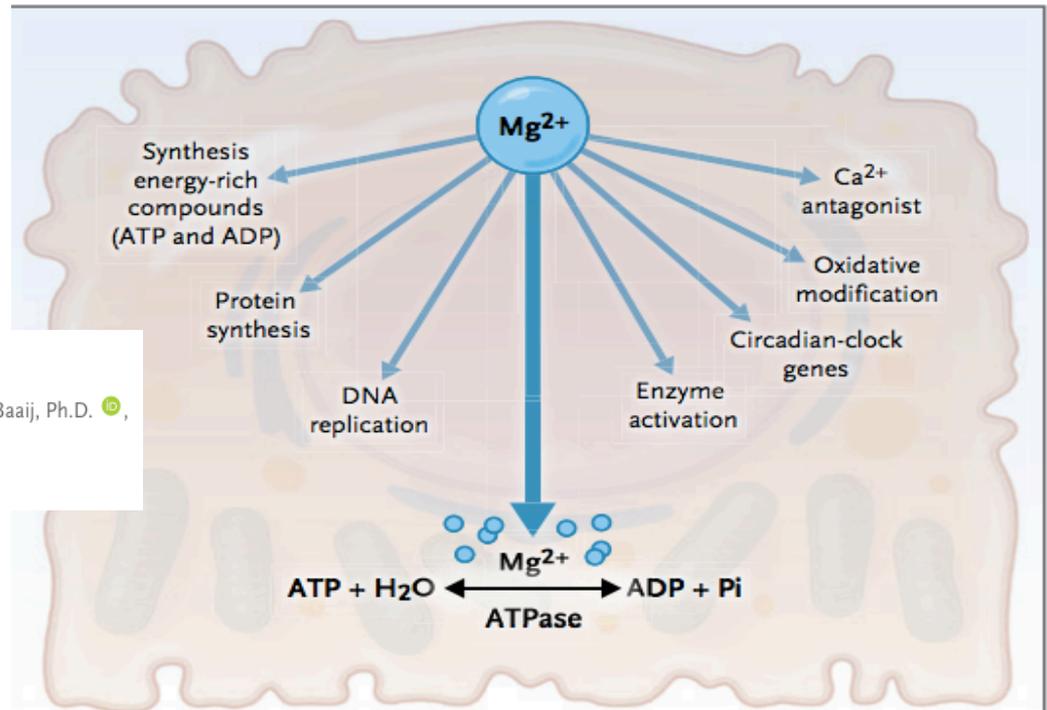
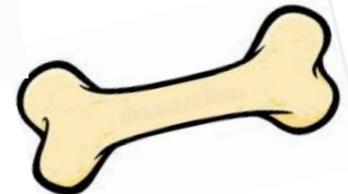


Figure 1. Magnesium and Cell Function.

Magnesium is an important cofactor for numerous enzymes. All ATPase reactions require Mg^{2+} -ATP, including those involved in RNA and DNA biologic functions. It opposes calcium actions and acts as a second messenger. Magnesium influences circadian-clock genes, which control circadian rhythm in biologic systems. ADP denotes adenosine disphosphate.



ASSE INTESTINO- OSSO- RENE





Magnesio e altre disionie

- Ipokaliemia (dall'inibizione della Na-K-ATPasi)
- Ipocalcemia (riduzione del rilascio di PTH e della sensibilità renale ad esso)

Magnesio e insufficienza renale cronica

Magnesio e funzione polmonare

Azione vasodilatatoria e broncodilatatoria impiegata nel trattamento dell'asma

Magnesio in gravidanza

- Trattamento pre-eclampsia ed eclampsia

Magnesio e diabete mellito tipo II

- Carenza come predittore di progressione di malattia
- Riduzione del magnesio intracellulare
- L'insulina attiva l'attività TRPM6 nel tubulo contorto distale e determina magnesuria

Magnesio e metabolismo osseo

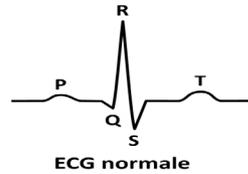
- Osso come riserva dinamica;
- La carenza di Mg 2+ stimola la produzione di citochine pro-infiammatorie (TNF-alfa, IL-1 e la sostanza P) che favoriscono il riassorbimento osseo
- Regola le attività della vitamina D

Magnesio e funzione cardiaca

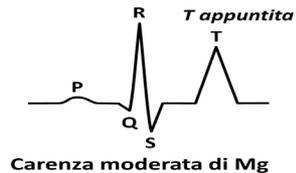
- Regola la contrattilità miocardica
- Esercita attività anti-infiammatoria
 - Effetto vasodilatatorio

Alterazioni elettrocardiografiche

A



B



C



Ampliamento del complesso QRS e onde T a punta quando la perdita di magnesio risulta modesta

Allungamento degli intervalli PR e QT e progressivo allargamento del complesso QRS per deplezione di magnesio più grave

Magnesio e funzione cerebrale

- Regola il recettore NMDA (N-metil D-aspartato): la carenza di magnesio ne determina un' ipereccitabilità
- Esempi nella M. di Parkinson, nell'emicrania, nella depressione

CASO CLINICO

Uomo, 75 anni, viene accompagnato al PS del nostro nosocomio per riferite nausea, vertigini, e insorgenza sub-acuta di confusione (da circa 10 giorni). Riferiva difficoltà nella deambulazione sino all'incapacità di camminare o di mangiare senza assistenza. Si sono evidenziati disartria, nistagmo verticale e lieve deterioramento cognitivo. Parametri vitali nella norma, afebrile.

In anamnesi:

- Ipertensione arteriosa;
- Dislipidemia;
- Cardiopatía ischemica (posizionati totale 14 stent coronarici tra il 2010 e il 2019)

Terapia domiciliare: pantoprazolo 40 mg 1 cp/die, bisoprololo 2,5 mg 1 cp/die, ramipril 5 mg/die, ranolazina 375 mg 1 cpx2/die, acido acetil-salicilico 100 mg/die, clopidogrel 75 mg/die, furosemide 25 mg 1 cp/die, allopurinolo 300 mg ½ cp/die, doxazosina 4 mg 1 cp/die, alirocumab, canrenone 50 mg 1 cp/die, ezetimibe 10 mg 1 cp/die.

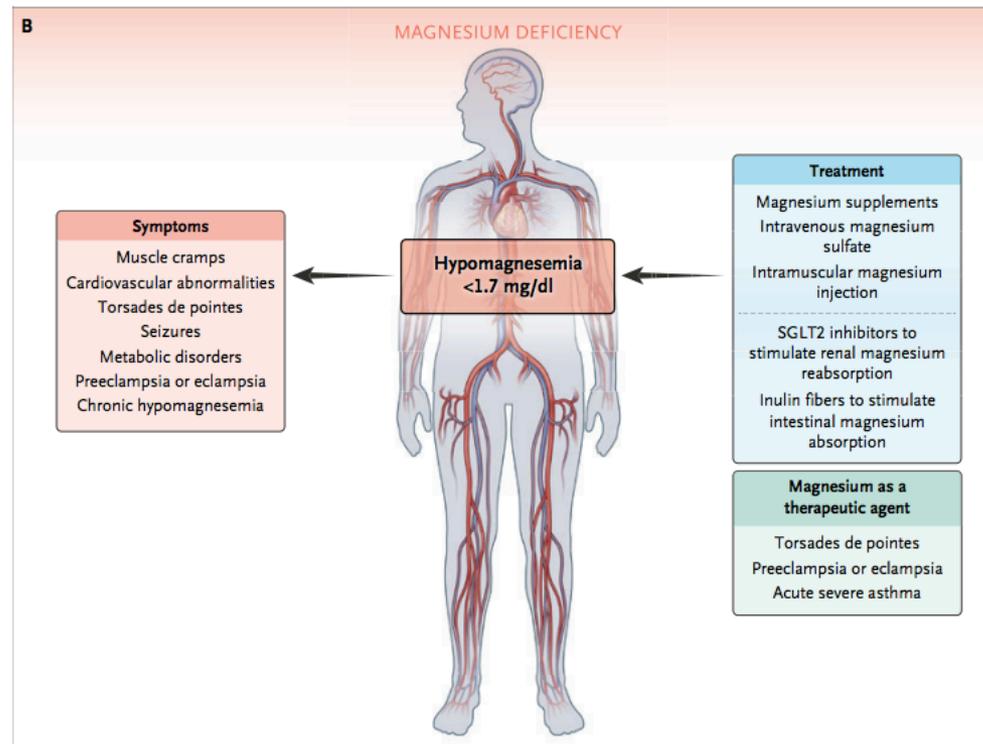
Esibiva **RM cerebrale** eseguita privatamente con referto deponente per cerebrovasculopatia cerebrale cronica microinfartuale e note di atrofia cerebellare.

Agli **esami ematochimici** eseguiti in urgenza: curva enzimatica miocardio-specifica con lieve e stabile rialzo dei valori di troponine, ipocalcemia 6,7 mg/dL (8,8-10,6 mg/dL), non dosati i livelli di albumina, lieve ipokaliemia, elevati valori di creatin-fosfo-chinasi, leucocitosi neutrofila e aumento degli indici di flogosi.

I livelli di magnesio sierico, come spesso accade in un setting di Pronto Soccorso, non erano stati dosati

Il paziente, già seguito ambulatorialmente presso l'U.O. di Neurologia, dati i precedenti, esclusa coronaropatia acuta, viene etichettato come cerebro-vascolare e trasferito in Neurologia.

Agli esami ematochimici: **valori sierici di magnesio 0,4 mg/dl (1,8-2,6 mg/dl)**, PTH inappropriatamente nella norma, persistente ipocalcemia, funzionalità tiroidea nella norma, esclusa malattia celiaca.



Da una più accurata anamnesi emerge la presenza di **diarrea cronica** e il consumo quotidiano di **alcolici**

Paziente trasferito in ambiente internistico.

Causes of magnesium depletion

Gastrointestinal losses

Diarrhea, malabsorption and steatorrhea, and small bowel bypass surgery

Acute pancreatitis

Medications

- PPIs

Genetic disorders

- Intestinal hypomagnesemia with secondary hypocalcemia

Urinary losses

Medications

- Diuretics (loop and thiazide)
- Antibiotics (aminoglycoside, amphotericin, pentamidine)
- Calcineurin inhibitors
- Platinum agents (most commonly with cisplatin, less commonly with carboplatin and oxaliplatin)
- Antibodies targeting epidermal growth factor (EGF) receptor (cetuximab, panitumumab)
- Digoxin

Volume expansion

Uncontrolled diabetes mellitus

Alcohol use disorder

Hypercalcemia

Acquired tubular dysfunction

- Recovery from acute tubular necrosis
- Postobstructive diuresis
- Post-kidney transplantation

Genetic disorders

- Bartter/Gitelman syndrome
- Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis
- Isolated dominant hypomagnesemia (Na-K-ATPase gamma subunit, Kv1.1 and cyclin M2 mutations)
- Isolated recessive hypomagnesemia (EGF mutation)
- Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease-HNF1B (HNF1-beta mutation)

Possibile spiegazione: blocco dei canali per il trasporto attivo del magnesio a livello intestinale (**TRPM6, transient receptor potential melastin subtype 6**), alterazioni del PH e del microbiota intestinale

Nel 30% dei pazienti con disturbo da alcol dovuta al difetto dell'escrezione urinaria-> **disfunzione tubulare indotta da alcol**, teoricamente reversibile entro 4 settimane d astinenza

Valutazione dell'escrezione urinaria di magnesio

L'escrezione renale di magnesio dovrebbe essere ridotta nei pazienti con deplezione di magnesio plasmatico.:

Un'escrezione giornaliera **superiore a 10-30 mg** (in un campione di urina delle 24 ore) o un'escrezione frazionata di magnesio superiore al 3-4 per cento indica una perdita renale di magnesio.

Al contrario, un'escrezione urinaria di magnesio nelle **24 ore inferiore a 10 mg** o un'escrezione frazionata di magnesio inferiore al 2 per cento indicano solitamente una fonte extra-renale di perdite di magnesio (tipicamente gastrointestinale).

Durante la degenza sono state escluse sindromi paraneoplastiche cerebellari, ipovitaminosi (corretta la carenza di vitamina D), malattie a genesi autoimmune e cause infettive di diarrea.

RM cerebrale: *quadro di vasculopatia cronica (...) In T2-FLAIR aree lineari di iperintensità di segnale in entrambi gli emisferi cerebellari, pressochè simmetriche e a decorso trasverso, associate a perpendicolari uleriori aree lienari isointense al liquor, queste ultime con concomitanza perdita di volume, simil cicatriziali (...)*

Dopo correzione, ove possibile, delle cause scatenanti e reintegrazione elettrolitica si è assistito a graduale e consistente miglioramento clinico con **totale ripresa della deambulazione e delle attività quotidiane**

Hypomagnesemia-induced cerebellar syndromes (HiCS) – A Distinct Disease Entity?

Uno sguardo alla letteratura...

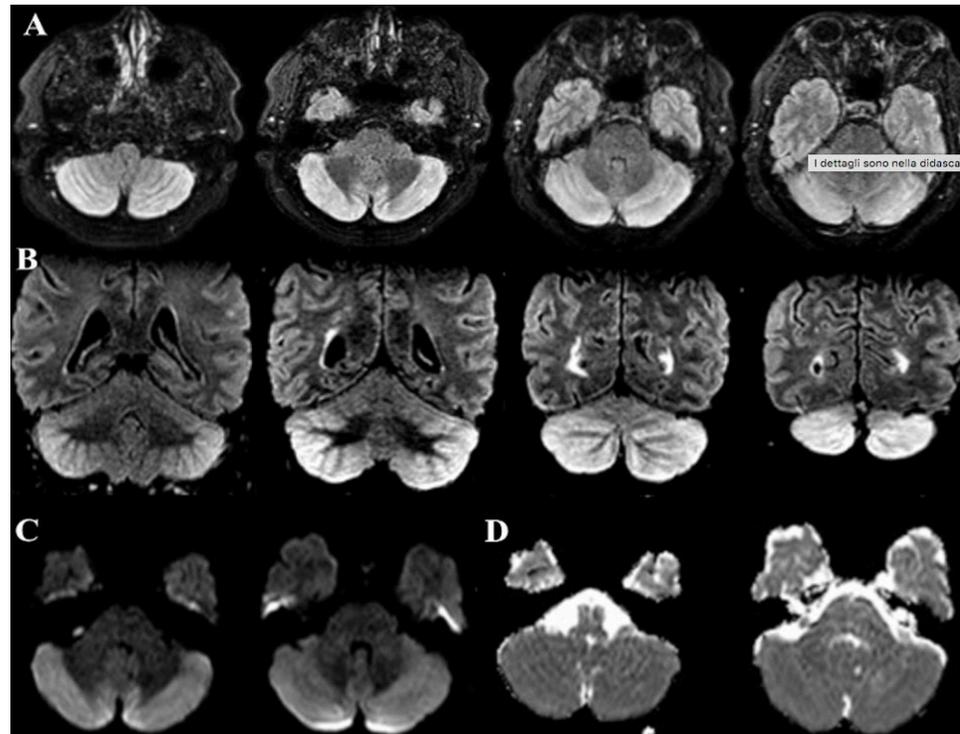
Un numero esiguo, ma in crescita di casi sindromi cerebellari è stato segnalato e descritto in associazione a bassi livelli di magnesio con le seguenti caratteristiche:

- 60% maschi, età media 57 anni;
- L'eziologia più comune era il consumo a lungo termine di **PPI**, seguito dall'abuso di **alcol** e da una causa indeterminata. Altre cause: **mutazioni genetiche** (sindrome di Gitelman, mutazioni TRMP6) e **chirurgia gastrica**. In molti dei casi segnalati **nausea e vomito erano probabili fattori scatenanti o aggravanti**.
- Clinicamente, sindrome cerebellare ad **esordio sub-acuto** i cui sintomi più frequentemente descritti sono deficit del linguaggio, oscillopsia, disturbi dell'andatura e disturbi oculo-motori. Altre manifestazioni neurologiche quali encefalopatia come sonnolenza e confusione (50%) e crisi epilettiche (41%).
- La RM ha mostrato **iperintensità nelle sequenze pesate in T2** senza restrizione della diffusione o dell'assorbimento del contrasto, come da **edema vasogenico**.

- Tutti i pazienti segnalati sono stati trattati con infusione endovenosa di magnesio al momento della diagnosi, con o senza gluconato di calcio. In coloro in cui è stata identificata una causa è stata rimossa. Molti hanno ricevuto un'integrazione di magnesio a lungo termine.
- Il 100% dei pazienti ha mostrato un significativo miglioramento clinico dopo la sostituzione degli elettroliti. I pazienti sottoposti a neuroimaging di controllo hanno mostrato risoluzione dell'edema vasogenico con **lieve iperintensità residua nelle sequenze pesate in T2 e segni di atrofia.**
- Nei casi rivisti, la presenza di segni e sintomi cerebellari subacuti insieme alle caratteristiche alterazioni del segnale nelle sequenze T2/FLAIR sulla RM cerebrale, il livello di magnesio criticamente basso e l'esclusione di altre eziologie supportano la diagnosi di una sindrome cerebellare associata alla carenza di magnesio

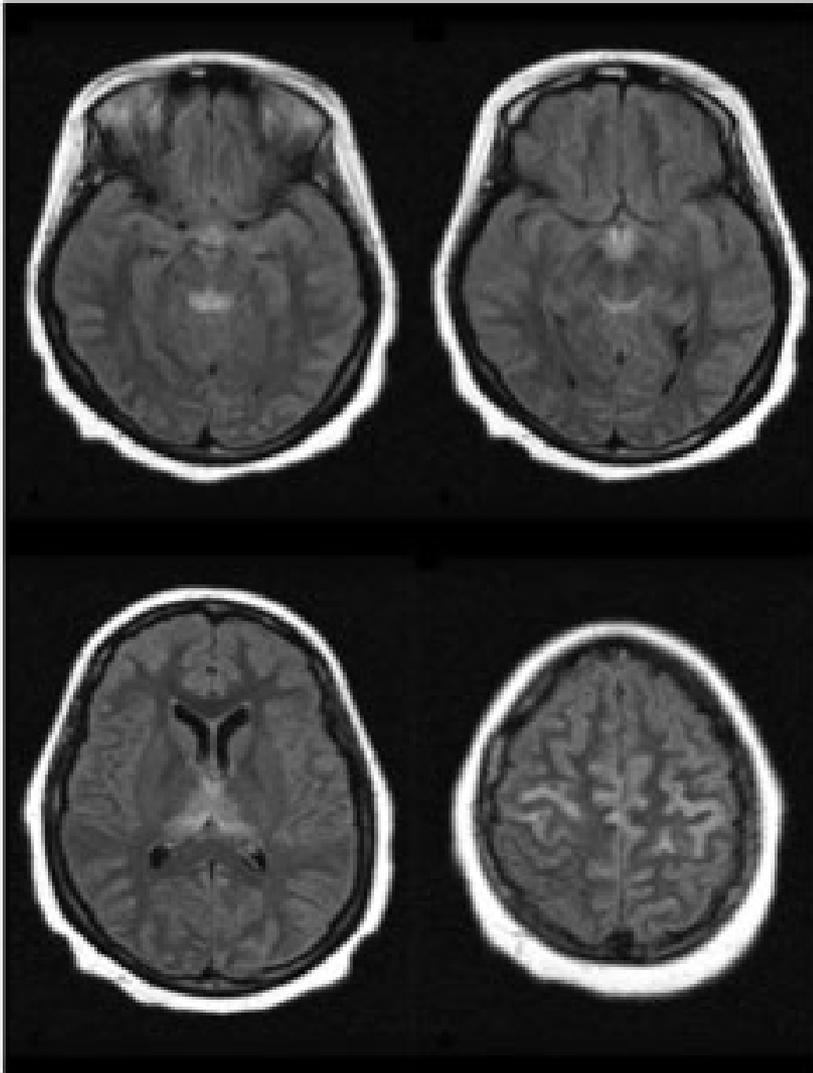
Fino al 50% dei pazienti presentava sequele significative. È verosimile quindi che la carenza cronica di magnesio possa causare danni neuronali irreversibili, il che sottolinea l'importanza di una diagnosi tempestiva

RM in corso di **Sindrome cerebellare da carenza di magnesio**



(A, B) Le sezioni assiali e coronali della sequenza FLAIR mostrano iperintensità bilaterale e simmetrica di entrambi gli emisferi cerebellari; (C, D), le sequenze DWI (C) e ADC (D) non mostrano alcuna restrizione di diffusione.

RM in corso di Encefalopatia di Wernicke



Le immagini FLAIR dimostrano i tipici riscontri di iperintensità nella regione peri-acqueduttale del mesencefalo (A), corpi mammillari (B) e talamo (C). Inoltre, iperintensità simmetrica bilaterale nelle cortecce fronto-parietali (D), che è stata anche segnalata in questi quadri

Meccanismi patogenetici proposti

- Il Magnesio ha un ruolo critico nella **stabilizzazione dell'endotelio** vascolare: antagonizza l'endotelina I, il neuropeptide Y e l'angiotensina II, con conseguente perdita capillare, rottura della barriera ematoencefalica, infiammazione assonale e conclusione in **edema vasogenico**.
- **Assenza di esteri attivi della tiamina.** Il magnesio è essenziale per l'assorbimento della tiamina e la sua conversione in esteri difosfato e trifosfato attivi cofattori per la piruvato deidrogenasi e l'acido alfa chetoglutarico, entrambi enzimi chiave del ciclo di Krebs. **A tal proposito, i pazienti con sindrome di Wernicke e ipomagnesiemia potrebbero non rispondere alla tiamina parenterale fino a quando non viene integrato il magnesio.**
- L'interazione del magnesio con il **recettore NMDA**, presente in grandi quantità nelle cellule granulari cerebellari porterebbe a un eccessivo afflusso di calcio nel neurone post-sinaptico, **ipereccitabilità**, stress ossidativo e morte delle cellule neuronali.

Conclusioni

HiCS (hypomagnesemia induced cerebellar Syndrome) sembrerebbe essere un'entità distinta e dovrebbe essere diagnosticata tempestivamente e trattata precocemente per evitare recidive, cronicizzazione e sequele oltre che condizioni potenzialmente pericolose per la vita come le convulsioni.

Gli effetti positivi del magnesio nel trattamento di diverse patologie hanno indotto una **maggiore attenzione nei confronti di questo ione** che, tuttavia non viene ancora considerato tra gli elementi sierici da monitorare in emergenza.



**14 settembre 2024
Catania**



**Seminario Multidisciplinare
di Medicina Interna**

Grazie