

La neurologia dell'emergenza-urgenza

Algoritmi decisionali

A cura di

Giuseppe Micieli Domenico Consoli Anna Cavallini
Roberto Sterzi

Il Pensiero Scientifico Editore



Seconda Edizione

Associazione
neurolgia
Emergenza
Urgenza

Sin
SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

MAPPE

Costruiamo mappe per difenderci. Per esperienza di smarrimento o per confermarci capaci di governare ciò che sappiamo. Le mappe sono strumenti per dare una misura all'inquietudine. Questi libri sanno della vastità dei temi ai quali guidano, ne conoscono limiti e opportunità; è solo col progresso delle esplorazioni che l'inesplorato acquista diritto di cittadinanza sulla carta.

La neurologia dell'emergenza-urgenza

Algoritmi decisionali

Seconda edizione

A cura di

Giuseppe Micieli, Domenico Consoli,
Anna Cavallini, Roberto Sterzi

Presentazione di
Leandro Provinciali



Il Pensiero Scientifico Editore

Seconda edizione: ottobre 2017
Prima edizione: settembre 2014
© 2017, 2014 Il Pensiero Scientifico Editore
Via San Giovanni Valdarno 8, 00138 Roma
Tel. (+39) 06 862821
pensiero@pensiero.it
www.pensiero.it - www.vapensiero.info
www.facebook.com/PensieroScientifico

Tutti i diritti sono riservati per tutti i Paesi

Stampato in Italia
da Ti Printing S.r.l.
Via delle Case Rosse 23, 00131 Roma
Progetto di copertina: Antonella Mion
Realizzazione grafica: Doppiosegno
Coordinamento redazionale: Martina Teodoli

Edizione a tiratura limitata pubblicata a cura della SIN
e destinata esclusivamente ai Soci

Autori

Curatori

Giuseppe Micieli

Dipartimento di Neurologia d'Urgenza, UC Neurologia Speciale d'Urgenza, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

Domenico Consoli

UO Neurologia, Ospedale G. Jazzolino, Vibo Valentia

Anna Cavallini

UC Malattie Cerebrovascolari/Stroke Unit, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

Roberto Sterzi

SC Neurologia e Stroke Unit, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Autori

Elio Agostoni, Dipartimento di Neuroscienze, SC Neurologia e Stroke Unit, Azienda Socio Sanitaria Territoriale, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Umberto Aguglia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia, Catanzaro. Centro Regionale Epilessie, AO Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria

Renato Alagna, IRCCS Centro Riabilitazione Neurolesi Fondazione Bonino Pulejo, Messina

Roberto Bergamaschi, SS Sclerosi Multipla, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

Paolo Emilio Bianchi, Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche dell'Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

Domenico Marco Bonifati, UOC Neurologia, Ospedale Ca' Foncello, AULSS 2 Marca Trevigiana, Treviso

Giorgio Giovanni Bono, SC Neurologia e Stroke Unit, Ospedale di Circolo, Azienda Socio Sanitaria Territoriale dei Sette Laghi, Università dell'Insubria, Varese

Domenico Bosco, UO Neurologia San Giovanni di Dio Hospital, Crotone

Paolo Bovi, DAI di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Alessandra Bucci, Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Orso Bugiani, IRCCS Istituto Neurologico Nazionale C. Besta, Milano

Giovanna Calandra Bonaura, Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Maria Vittoria Calloni, UO Neurologia, Ospedale Civile, Legnano

Elisa Candeloro, SC Malattie Cerebrovascolari e Stroke Unit, Pavia

Francesco Carchedi, già DSM e CSM dell'ASP di Vibo Valentia

Monica Carletti, DAI Cardiovascolare e Toracico, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Anna Cavallini, UC Malattie Cerebrovascolari/Stroke Unit, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

Sabina Cevoli, Dipartimento di Scienze Biomediche e NeuroMotorie, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Ospedale Bellaria

Alfonso Ciccone, SC Neurologia e Stroke Unit, Dipartimento Neuroscienze Azienda Socio Sanitaria Territoriale, Mantova

Elisa Ciceri, Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Carlo Colosimo, SC Neurologia, Azienda Ospedaliera Santa Maria, Terni

Arturo Consoli, Service de Neuroradiologie Diagnostique et Thérapeutique Hopital Foch, Paris

Domenico Consoli, UO Neurologia, Ospedale G. Jazzolino, Vibo Valentia

Pietro Cortelli, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Dipartimento di Scienze Biomediche e NeuroMotorie, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Ospedale Bellaria

Giovanni Cossu, SC Neurologia, Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Cagliari

Arturo de Falco, UOSC Neurologia e SU, AORN S. Giuseppe Moscati, Avellino

Fabrizio Antonio de Falco, Direttore UOSC Neurologia PO Loreto Nuovo e Ospedale del Mare, ASL Napoli 1 Centro

Marina Diemedi, UOC di Unità di Trattamento Neurovascolare, Dipartimento di Neuroscienze, Policlinico Tor Vergata, Roma

Valentina Favoni, Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuro-Motorie, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Ospedale Bellaria

Sergio Ferrari, Servizio di Neuropatologia, Clinica Neurologica Ospedale Borgo Roma, Verona

Cinzia Finocchi, UO Neurologia e Stroke Unit, Ospedale San Martino, Genova

Franco Galati, UO Neurologia, Ospedale G. Jazzolino, Vibo Valentia

Francesca Galletti, SC Neurologia, Azienda Ospedaliera Santa Maria, Terni

Carlo Gandolfo, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), Università degli Studi di Genova

Matteo Gastaldi, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

Antonino Germanò, Neurochirurgia, Università di Messina

Bruno Giometto, UOC Neurologia, Ospedale S. Antonio, Azienda ULSS6 Euganea, Padova

Gaetano Gorgone, UO Neurologia, Crotone

Donata Guidetti, UO Neurologia, Ospedale di Piacenza

Lucia Lucca, Istituto S. Anna di Crotone, Centro di Riferimento Regionale per Gravi Cerebrolesioni

Enrico Marchioni, US Neuro-oncologia, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

Vittorio Martinelli, Dipartimento di Neurologia ed INSPE, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Anna Mazzeo, UOC di Neurologia e Malattie Neuromuscolari, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina

Oriano Mecarelli, Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Sapienza Università di Roma

Marta Melis, SC Neurologia e Stroke Unit, Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Cagliari

Maurizio Melis, SC Neurologia e Stroke Unit, Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Cagliari

Roberto Michelucci, UOC Neurologia, Ospedale Bellaria, Bologna

Giuseppe Micieli, Dipartimento di Neurologia d'Urgenza, UC Neurologia Speciale d'Urgenza, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

Fabio Minicucci, Centro Epilessia e Tecniche Correlate, Dipartimento Neurologico, Ospedale San Raffaele, Milano

Jessica Moller, SC Neurologia e Stroke Unit, Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Cagliari

Enrico Mossello, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze

Olimpia Musumeci, UOC di Neurologia e Malattie Neuromuscolari, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina

Serena Nannucci, UC Neurologia Speciale d'Urgenza, Dipartimento di Neurologia d'Urgenza, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico

Rosa Napoletano, Responsabile SU, UOSC Neurologia, AORN San Giovanni e Ruggi d'Aragona, Salerno

Gian Andrea Ottonello, Servizio di Neurofisiopatologia, Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Maurizio Paciaroni, Stroke Unit – Medicina Vascolare e dell'Emergenza-Urgenza, Università degli Studi di Perugia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia

Alessandro Padovani, UC Neurologia Spedali Riuniti, Clinica Neurologica, Università degli Studi di Brescia

Leonardo Pantoni, Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Università degli Studi di Firenze

Francesca Romana Pezzella, Stroke Unit, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma

Alessio Pieroni, Unità di Trattamento Neurovascolare e Neurologia d'Urgenza, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma

Valeria Piras, UOSC Neurologia e Stroke Unit, Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Cagliari

Paolo Postorino, UO Neurologia, Ospedale G. Jazzolino, Vibo Valentia

Leandro Provinciali, Clinica Neurologica, Ospedali Riuniti di Ancona, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Sabrina Ravaglia, Dipartimento di Neurologia d'Urgenza, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

Stefano Ricci, UO Neurologia USL Umbria 1, Sedi di Città di Castello e Branca

Alfredo Romani, SS Sclerosi Multipla, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

Alessandra Rufa, Eye-tracking&Visual Application lab (EVALab), Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e Neuroscienze, UOC Neurologia e Malattie Neurometaboliche, Policlinico Le Scotte, Siena

Marco Russo, Neurologia e Stroke Unit, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Socio Sanitaria Territoriale di Mantova

Simona Sacco, Clinica Neurologica, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche dell'Università degli Studi dell'Aquila

Lucio Santoro, UOC di Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università "Federico II" di Napoli

Angelo Schenone, Clinica Neurologica, San Martino IST, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università di Genova

Carlo Serrati, UO Neurologia e Stroke Unit Ospedale San Martino, Genova

Giorgio Silvestrelli, Neurologia e Stroke Unit, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Socio Sanitaria Territoriale, Mantova

Paolo Stanzione, Dipartimento di Neuroscienze, Policlinico Tor Vergata, Roma

Roberto Sterzi, SC Neurologia e Stroke Unit, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Martina Suzani, Reparto di Oculistica, Ospedale San Gerardo, ASST Monza

Salvatore Tallarico, Dipartimento Ingegneria dell'Informazione Università di Pisa

Danilo Toni, Unità di Trattamento Neurovascolare e Neurologia d'Urgenza, Policlinico Umberto I, Sapienza Università, Roma

Paola Tonin, UOC Neurologia B, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Biomediche e del Movimento, Università di Verona

Antonio Toscano, UOC di Neurologia e Malattie Neuromuscolari, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina

Paolo Vannucchi, Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslationale (DCMT), Università degli Studi di Firenze

Maurizio Versino, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Università degli Studi di Pavia

Gian Luca Vita, Centro Clinico Nemo Sud, Fondazione Aurora Onlus, Messina

Giuseppe Vita, UOC di Neurologia e Malattie Neuromuscolari, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina

Davide Zarcone, SC Neurologia e Unità di Cura Cerebrovascolare, ASST Valle Olona, Gallarate

Indice

Presentazione	XV
1. Disturbi transitori di coscienza	1
2. Disturbi della vigilanza e comi	11
3. Stato confusionale o delirium	57
4. Manifestazioni epilettiche motorie e non motorie	89
5. Cefalea	119
6. Febbre e segni neurologici	151
7. Disturbi acuti della visione	171
8. Vertigini	213
9. Deficit neurologici focali	239
10. Para- e tetraplegie	301

11. Traumi cranici lievi e moderati	325
12. Dolori muscolari, deficit di forza e/o disturbi sensitivi	347
13. Urgenze nei disturbi del movimento	375
14. Sintomi funzionali in neurologia	405
15. Il deficit neurologico transitorio	419
16. Urgenze neurologiche in gravidanza e puerperio	441
17. Ipertensione e sistema nervoso centrale	503

Presentazione

L'evoluzione delle conoscenze e la crescita dei bisogni assistenziali hanno modificato, negli ultimi anni, le modalità di approccio alle problematiche affrontate nella pratica clinica. La neurologia, in particolare, ha realizzato progressi costanti fornendo contributi innovativi nell'approccio alle malattie del Sistema Nervoso, migliorando l'organizzazione assistenziale e collaborando fattivamente nelle condizioni cliniche condivise con altre discipline.

Negli anni passati la neurologia clinica veniva frequentemente identificata come settore specialistico indirizzato verso le situazioni più complesse e le malattie meno frequenti, responsabili spesso di profonde limitazioni nell'autonomia delle persone portatrici di un danno del Sistema Nervoso. La caratterizzazione di una parte della Medicina Interna in Medicina d'Urgenza ha reso evidente che le condizioni inquadrare nell'ambito dell'emergenza-urgenza fanno riferimento a danni acuti del Sistema Nervoso, almeno in un terzo dei casi. Alla luce di tale constatazione, condivisa da tutti i neurologi impegnati nelle attività di Pronto Soccorso e nelle strutture dedicate alle condizioni di acuzie, è divenuta crescente l'esigenza di arricchire le competenze di quanti sono impegnati nell'assistenza ospedaliera o ambulatoriale in condizioni d'urgenza.

In numerosi ospedali è ormai diffusa la condivisione con il neurologo di molte situazioni affrontate in Dipartimenti di Emergenza-

Urgenza, identificando, nei fatti prima che nell'organizzazione assistenziale, l'esigenza di competenze specifiche per affrontare il danno del Sistema Nervoso nei tempi in cui può essere considerato reversibile, almeno parzialmente. L'intervento del "neurologo d'urgenza" consente di offrire risposte qualificate non solo nella diagnosi e nel trattamento delle situazioni caratterizzate dall'esigenza di interventi da realizzare tempestivamente, ma anche nell'inquadramento di situazioni cliniche che spesso rappresentano l'esordio di un danno del Sistema Nervoso che evolverà nel corso dei mesi e degli anni.

Analogamente a quanto è avvenuto in altre discipline e come è ribadito da anni con lo slogan "il tempo è cervello", un intervento qualificato e competente consente di limitare le conseguenze di un danno neurologico affrontato al suo esordio. Nell'organizzazione sanitaria attuale si documenta frequentemente, in maniera talora ingiustificabile, la carenza di competenze idonee a limitare l'evoluzione del danno a carico del Sistema Nervoso. Tale situazione ha rilevanti conseguenze di ordine medico e umano, quali l'aggravamento della situazione clinica e l'accentuazione delle limitazioni alla persona, successive alla stabilizzazione del danno neurologico.

Appare singolare constatare come l'organizzazione sanitaria nel nostro Paese sia stata in grado di attivare un'efficiente struttura assistenziale per le malattie ad esordio acuto a carico di molti organi, ma non risponda con la stessa energia per contenere i danni a carico del Sistema Nervoso, emendabili con un intervento tempestivo, almeno parzialmente. È inoltre difficile comprendere perché situazioni complesse sul piano clinico, come le urgenze neurologiche, siano affrontate spesso in strutture "generaliste" dedicate all'urgenza, trascurando la complessità e l'esigenza di fornire una prestazione assistenziale appropriata, motivata dai danni acuti del Sistema Nervoso.

A fronte di simili carenze, la Società Italiana di Neurologia ritiene doveroso impegnarsi ulteriormente nella formazione e nell'aggiornamento riguardanti le condizioni di urgenza determinate da un

danno acuto del Sistema Nervoso. L'approfondimento delle conoscenze e la disponibilità di condotte specialistiche efficaci, espressi già da una monografia ampiamente diffusa, saranno ulteriormente testimoniati dal secondo volume, preparato dall'Associazione di Neurologia dell'Emergenza-Urgenza, che tratta gran parte delle situazioni di danno neurologico tempo-dipendente.

L'impegno di diffondere informazioni e algoritmi è stato condiviso da numerosi gruppi di neurologi, i quali hanno già sottolineato, alcuni anni fa, la necessità di diffondere i principi e le regole essenziali a un approccio qualificato alle condizioni di danno neurologico ad esordio acuto. Negli anni l'evoluzione delle conoscenze e l'ampliamento delle condizioni neurologiche complesse hanno motivato l'esigenza di offrire alla comunità dei neurologi del nostro Paese informazioni aggiornate, agevolmente adottabili nella pratica clinica.

Appare lecito pensare che il contributo offerto dal volume che tratta le urgenze in neurologia sarà apprezzato in due ambiti. Il primo è costituito dai neurologi che vogliono far crescere le proprie competenze: tale comunità non è rappresentata solo dai giovani, ma da quanti, anche con notevole esperienza clinica, sentono il bisogno di adeguare le proprie prestazioni professionali alle linee-guida più recenti in tema di malattie neurologiche a esordio acuto o di complicazioni a rapida evoluzione. Il secondo è rappresentato da tutti quelli che vorranno testimoniare, con il loro impegno, che l'approccio a problematiche complesse, come quelle espresse da un danno improvviso del sistema nervoso, richiede dedizione e aggiornamento costante, per offrire risposte soddisfacenti alle domande di assistenza competente e tempestiva.

Il volume potrà infine offrire riferimenti preziosi per garantire prestazioni neurologiche di qualità, nel rispetto dei vincoli identificati dalle recenti disposizioni in materia di responsabilità professionale dei medici: saranno pertanto disponibili linee-guida e algoritmi in grado di supportare la qualità delle prestazioni professionali di ordine neurologico.

Gli algoritmi decisionali nell'emergenza-urgenza rappresentano una testimonianza inequivocabile dell'impegno dedito all'aggiornamento che la comunità neurologica offre attraverso una delle associazioni più vitali. A questa va il riconoscimento di aver documentato la forza di un'aggregazione particolarmente attiva e il valore di un esempio che gran parte dei neurologi italiani sapranno imitare.

Leandro Provinciali
Società Italiana di Neurologia, Presidente

1. Disturbi transitori di coscienza

Coordinatore: Giuseppe Micieli

Gruppo di lavoro: Anna Cavallini, Pietro Cortelli,
Umberto Aguglia, Serena Nannucci,
Giovanna Calandra Bonaura

Introduzione

Il presente algoritmo decisionale è volto all'inquadramento, alla diagnosi e alla gestione terapeutica di pazienti che presentino una perdita di coscienza transitoria con recupero completo, cioè in assenza di qualsiasi residuo deficit neurologico, dovuta a qualsiasi causa, neurologica, cardiologica, traumatica o metabolica. L'inquadramento diagnostico prevede una tempestiva inchiesta anamnestica associata a un accurato esame obiettivo, corredati, anche in acuto, dal supporto di indagini strumentali, che consentano di escludere le situazioni a maggior rischio e di formulare un'iniziale diagnosi differenziale (ECG). Sono necessarie ulteriori indagini strumentali per indirizzare e confermare la diagnosi finale (EEG, Tilt table test, RM encefalo, colloquio psicodiagnostico). L'approccio terapeutico è orientato dalle molteplici diagnosi differenziali.

Definizione

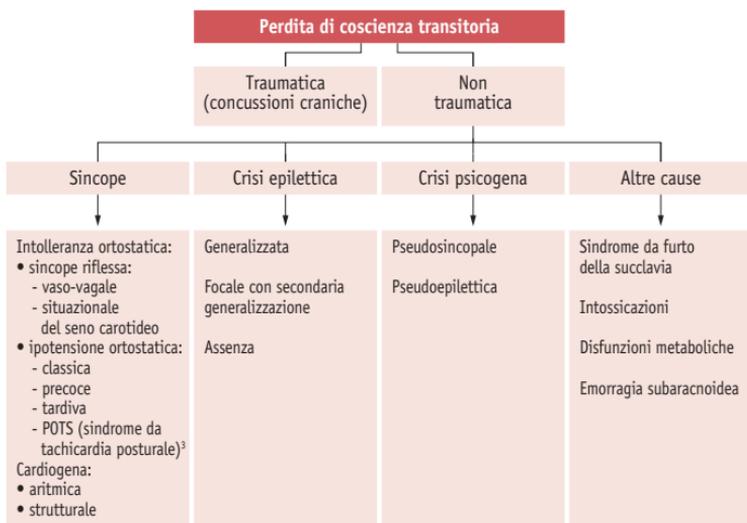
Per **disturbi transitori di coscienza** s'intende un gruppo eterogeneo di condizioni che possono essere catalogate come caratterizzate da una perdita di coscienza, ad esordio improvviso, di breve durata e con completo recupero in assenza di qualsiasi residuo deficit neurologico.¹ Clinicamente ciò può comprendere la perdita

del controllo posturale associata a non responsività e amnesia circa l'evento.

Eziologia

I disturbi transitori di coscienza possono essere causati da patologie traumatiche e non traumatiche, tra cui disfunzioni metaboliche, malattie neurologiche e cardiologiche (figura 1.1).²

Figura 1.1 **Algoritmo eziologico**



Diagnosi

Una raccolta anamnestica accurata, oltre a permettere di escludere, in primo luogo, le patologie a più alto rischio, consente di orientare la diagnosi.

Anamnesi⁴

Con l'aiuto del paziente o dei testimoni, raccogliere informazioni dettagliate su:

- Anamnesi familiare.
- Presenza di fattori predisponenti.
- Modalità dell'accaduto (postura, attività al momento dell'evento).
- Caratteristiche della fase critica (presenza di movimenti involontari e segni).
- Caratteristiche della fase post-critica.

Diagnosi differenziale in base all'anamnesi

- Familiarità per morte improvvisa → sindrome del QT lungo.
- Patologie cardiache → artimia o patologia cardiaca strutturale.
- Parkinsonismo → disautonomia primitiva.
- Epilessia → epilessia.
- Disturbi psichiatrici → disturbo psicogeno, insufficienza autonoma iatrogena.
- Disturbi metabolici.
- Terapia farmacologica con antipertensivi, antianginosi, antidepressivi, fenotiazine, diuretici, antiaritmici → insufficienza autonoma iatrogena, ipovolemia, aritmia.
- Esordio recente o a seguito di variazioni terapeutiche → disautonomia, possibile aritmia.

Diagnosi differenziale in base ai fattori predisponenti

- Dopo un pasto: insufficienza autonoma.
- Movimenti del capo, pressione sul collo (ad esempio durante la rasatura): ipersensibilità del seno carotideo.
- Paura, dolore, stress: sincope riflessa.
- Durante esercizio fisico: sincope cardiogena.
- Immediatamente dopo la sospensione di esercizio fisico: insufficienza autonoma.
- Durante esercizio delle braccia: sindrome da furto della succlavia.

- Palpitazione: sincope cardiogena (aritmia).
- Traslimento: sindrome da QT lungo.
- Visioni lampi di luci, privazione di sonno: epilessia.
- Calore: sincope riflessa, insufficienza autonoma.

Diagnosi differenziale in base alle modalità dell'accaduto

Attività:

- Stazione eretta o dopo essersi alzato in piedi: insufficienza autonoma.
- Minzione o defecazione: sincope riflessa.
- Tosse protratta: sincope riflessa.
- Deglutizione: sincope riflessa, ipersensibilità del seno carotideo.

Postura:

- Sdraiato: epilessia.
- Stazione eretta: insufficienza autonoma (correlato alla durata) o tutte le cause.

Diagnosi differenziale in base alle caratteristiche della fase critica^{4 5}

MOVIMENTI INVOLONTARI

- Quando:
 - all'esordio della perdita di coscienza: epilessia;
 - dopo l'esordio della perdita di coscienza: epilessia, sincope.
- Come:
 - simmetrici sincroni: epilessia;
 - asimmetrici, asincroni: sincope, epilessia.
- Quanto:
 - durata <15 sec: sincope più probabile;
 - durata di alcuni minuti: epilessia.

Sintomi d'esordio

SEGN

- Nausea, sudorazione, pallore: sincope riflessa.
- Sensazione crescente dall'addome, di odore o sapore sgradevole: aura epilettica, o sincope:
 - automatismi: epilessia.
 - morsus: epilessia.
 - viso cianotico: epilessia.
 - occhi aperti: epilessia.
 - incontinenza: epilessia o sincope.

Diagnosi differenziale in base alle caratteristiche della fase post-critica^{4 5}

- Nausea, sudorazione, pallore: sincope.
- Lucidità mentale immediatamente dopo la ripresa di coscienza: sincope (solitamente).
- Confusione post-critica: epilessia.
- Dolenzia muscolare: epilessia.
- Astenia protratta: sincope.

Esame obiettivo^{1 4}

- PA in clino e ortostatismo.
- Frequenza cardiaca.
- Temperatura corporea.
- Esame obiettivo cardiologico (soffi cardiaci).
- Esame obiettivo neurologico.

Esami di laboratorio e strumentali^{1 4}

- Determinazione di glicemia, elettroliti.
- ECG a 12 derivazioni.
- *Tilt table test* con soglia a tre minuti per distinguere variazioni precoci e tardive.²

Diagnosi differenziale^{1 5-8}

Cause neurologiche

Epilessia	Presenza di cianosi Respiro stertoroso Morsus Automatismi oro-mandibolari e/o motori Aura Ipertonìa Movimenti sincroni, simmetrici Coinvolgimento della mimica Durata: minuti Confusione post-critica
Crisi psicogena	Familiarità per disturbi psicogeni Lunga durata Frequenza elevata Occorrenza bizzarra Eterogeneità clinica Attività motoria disordinata Non morsus Non lesioni Resistenza alla terapia antiepilettica Nel post-critico spesso pianto

Cause di ipotensione ortostatica

Insufficienza autonoma pura	Esordio lento Ipertensione clinostatica Alterazioni gastrointestinali Livelli bassi di noradrenalina
Malattia di Parkinson	Sindrome extrapiramidale pura Neuropatia simpatica
MSA atrofia multisistemica	Sindrome extrapiramidale L-DOPA resistente Sindrome atassica Alterazioni dell'oculomozione Distonia oro-facciale
Deficit di dopamina-beta-idrossilasi	Intolleranza all'esercizio fisico Ptosi palpebrale Alterazioni della funzione sessuale
Farmaci	Diuretici, antipertensivi, antiaritmici, antianginosi, antidepressivi, fenotiazine

Segue

Cause di sincope

Vaso-vagale	<p>Annebbiamento del visus, sudorazione, nausea, vampate di calore, sensazione di "testa vuota", astenia</p> <p>In ortostatismo</p> <p>Provocata da dolore, venopuntura, ecc.</p> <p>1/3 dei soggetti non presenta sintomi premonitori</p> <p>2/3 dei pazienti sincope convulsiva con movimenti simmetrici e asincroni, ad inizio dopo la perdita di coscienza; durata <15 sec</p>
Situazionale	<p>Scatenata chiaramente e costantemente da minzione, tosse, deglutizione</p> <p>Non segni/sintomi ascrivibili a diagnosi alternative</p>
Del seno carotideo	<p>Da sollecitazione del seno carotideo (movimenti forzati di rotazione o di estensione del capo)</p> <p>Soggetti di età >45 anni</p>
Cardiogenica	<p>Bradycardia persistente</p> <p>Aritmia ventricolare</p> <p>QT lungo (QTc >450 ms)</p> <p>QT corto (QTc <350 ms)</p> <p>Sindrome di Brugada</p> <p>Pre-eccitazione ventricolare (parte della sindrome di WPW)</p> <p>Ipertrofia ventricolare destra o sinistra</p> <p>Inversione dell'onda T</p> <p>Onda Q patologica</p> <p>Aritmia atriale sostenuta</p> <p>Ritmo stimolato</p> <p>Pause sinusali >3 sec</p> <p>BAV II° grado Mobitz II o BAV III° grado</p> <p>Tachycardia ventricolare sostenuta e/o torsione di punta</p> <p>Tachycardia con fc >180 bpm e/o ipotensione arteriosa</p> <p>Vizi valvolari</p> <p>Embolia polmonare</p> <p>Mixoma atriale</p> <p>Tamponamento pericardico</p>

Segue

Segue

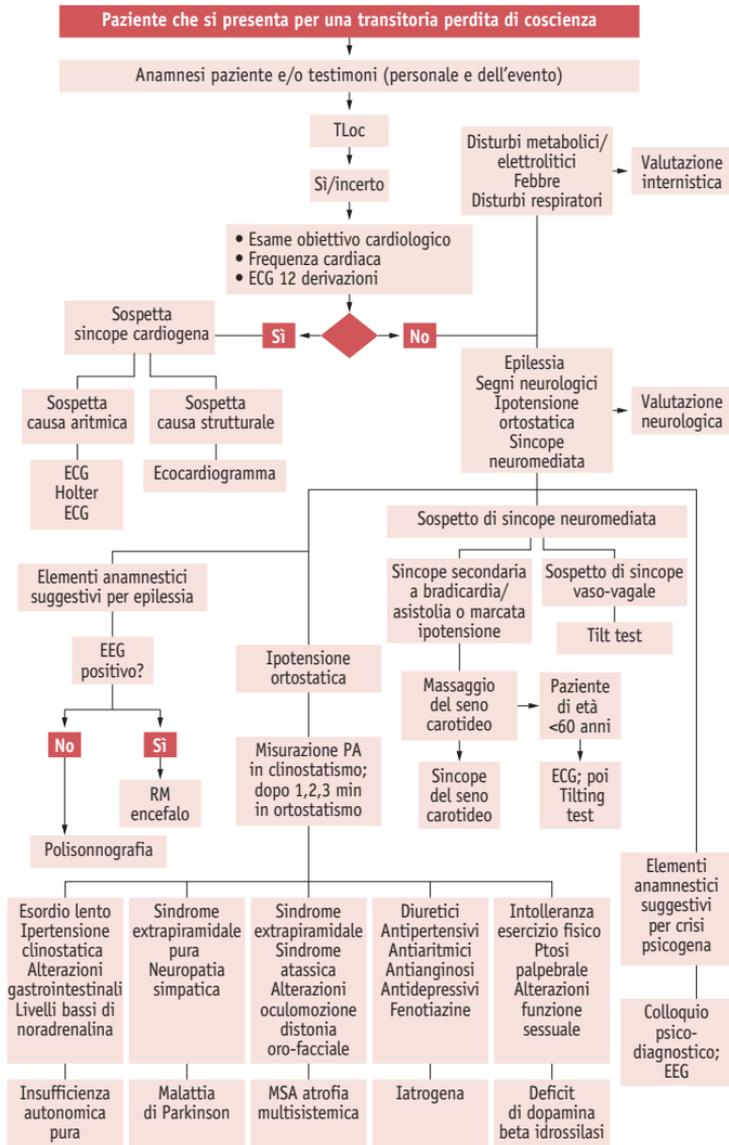
Altre cause

Sindrome da furto della succlavia	Vertigine Instabilità posturale Disturbi dell'oculomozione Iposfigmia radiale dal lato della stenosi Ipotermia dell'arto corrispondente Differenti valori pressori registrabili agli arti superiori
-----------------------------------	--

Bibliografia

1. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009; 30: 2631-71.
2. Saal DP, Thijs RD, van Dijk JG. Tilt table testing in neurology and clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 1022-30.
3. Sheldon RS, Grubb BP 2nd, Olshansky B, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm* 2015; 12: e41-63.
4. Westby M, Davis S, Bullock I, et al. Transient loss of consciousness ('blackouts') management in adults and young people. London: National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions, Royal College of Physicians, 2010.
5. Sheldon R, Rose S, Ritchie D, et al. Historical criteria that distinguishing syncope from seizures. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 142-8.
6. Puppala VK, Dickinson O, Benditt DG. Syncope: classification and risk stratification. *J Cardiol* 2014; 63: 171-7.
7. Alsaadi TM, Vinter Marquez A. Psychogenic nonepileptic seizures. *Am Fam Physician* 2005; 72: 849-56.
8. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71: 670-6.

Algoritmo diagnostico



2. Disturbi della vigilanza e comi

Coordinatore: Domenico Consoli

Gruppo di lavoro: Danilo Toni, Renato Alagna,
Domenico Bosco, Francesco Carchedi, Franco Galati,
Antonino Germanò, Gaetano Gorgone, Lucia Lucca,
Giuseppe Micieli, Paolo Postorino, Carlo Serrati,
Salvatore Tallarico, Davide Zarcone

Introduzione

Nella pratica clinica, l'inquadramento diagnostico del paziente non responsivo o comatoso rappresenta oltretutto una sfida, anche una necessità, non solo per il neurologo, ma anche e soprattutto per tutti coloro che operano nell'ambito dell'emergenza-urgenza. C'è quindi un'esigenza parallela di cura e diagnosi non derogabili, al fine di determinare nel più breve tempo possibile, la causa del disturbo di coscienza e di attuare, ove possibile, le misure terapeutiche appropriate per modificare in senso positivo la prognosi del paziente.

Il termine **coscienza** deriva dal verbo latino "conscire" (sapere conoscere) e indica, in senso generale, non la mera percezione di una realtà oggettiva, ma la consapevolezza di sé, rapportata all'ambiente circostante che dà senso e significato alle cose, raggiungendo quello stato di conosciuta unità, di ciò che è nell'intelletto.¹

In generale il termine indica la consapevolezza che il soggetto ha di sé e dei propri contenuti mentali, del complesso delle proprie attività interiori e degli oggetti cui queste attività si rivolgono.² In questo senso, rientrano nella definizione di coscienza sia la semplice percezione sensibile di stati o condizioni interne ed esterne, sia la

capacità dell'Io di organizzare e sintetizzare in un insieme organico percezioni, sentimenti e conoscenze.³

Plum e Posner,³ che più di altri si sono occupati del problema, per **coscienza** intendono **uno stato di continua consapevolezza che il soggetto ha di sé e del proprio ambiente, con conservata reattività alle stimolazioni esterne.**

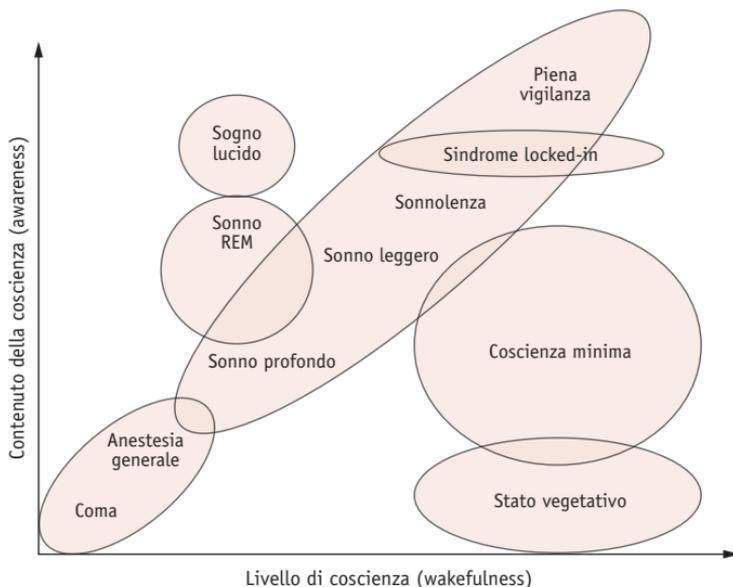
Sulla base di tale definizione si impone una netta distinzione tra coscienza e vigilanza/allerta. Un individuo in effetti può essere vigile, sveglio, a occhi aperti, ma non consapevole (in tutto o in parte) dell'ambiente che lo circonda, e incapace di reagire in modo adeguato alle stimolazioni che gli pervengono dall'ambiente. Sulla base degli storici esperimenti di Moruzzi e Magoun⁴ è noto che per il mantenimento della vigilanza occorre una conservata funzionalità del sistema reticolare attivante, che proietta al talamo, ma affinché sia conservata la coscienza è necessaria l'integrità non solo del sistema reticolare ma di tutto il circuito reticolo-talamo-corticale.

Dal punto di vista clinico la coscienza è costituita da due distinte componenti: la vigilanza e la consapevolezza. Al letto del malato, la **vigilanza** corrisponde allo stato di veglia e presuppone l'apertura spontanea degli occhi. Le strutture cerebrali che regolano il livello di vigilanza (e in particolare il ciclo sonno-veglia), sono localizzate a livello del tronco encefalico e dei talami. La **consapevolezza**, seconda componente della coscienza, corrisponde nella pratica clinica alla capacità del paziente di eseguire ordini, più o meno complessi, impartiti dall'esaminatore. A livello neuro-anatomico l'integrità dello stato di coscienza presuppone l'assenza di danni a carico della corteccia cerebrale, del talamo e del tronco encefalico, e delle connessioni che dal sistema reticolare attivante raggiungono le strutture sopra-tentoriali, coinvolte nell'omeostasi dell'attività elettrica cerebrale.

Per tale motivo, la coscienza non deve essere intesa come un processo che segue la legge del tutto o nulla, ma come un "continuum" che comprende lo stato di **piena vigilanza, il sonno non-REM e REM, l'anestesia profonda, il coma, lo stato vegetativo persistente e quello di coscienza minima.**

Spesso il confine tra queste condizioni, apparentemente diverse fra loro non è netto, ma vi è una graduale transizione tra i diversi “livelli di coscienza” (figura 2.1).

Figura 2.1 Relazione tra i due contenuti dello stato di coscienza e loro variazione in condizione fisiologiche e patologiche



Modificata da: Laureys, 2005⁵

Inquadramento clinico dei disturbi di coscienza

Alla luce delle evidenze che emergono dalla clinica vi è una fondamentale concordanza nell'inquadramento dei disturbi della coscienza in tre grandi gruppi:^{6 7}

- Stati di “obnubilazione” e di “ottundimento”.
- Stati di “crepuscolo” e “oniroidi”.
- Stati di “delirium” o “confuso-onirici”.

Stati di obnubilazione e di ottundimento

Questi stati fanno riferimento al modello concettuale “neurofisiologico” basato sui vari livelli della “vigilanza” attraverso la gradualità progressiva ottundimento, obnubilazione, torpore, sopore e coma:

- La reattività agli stimoli esterni e la capacità della loro elaborazione per l'attribuzione di significato sono compromesse.
- L'attenzione è dispersa, attivata temporaneamente solo da stimoli di particolare intensità. In ogni caso è facilmente esauribile sia spontaneamente che sotto stimolo. La comunicazione verbale è rallentata, difficoltosa con tempi di latenza prolungata.
- Il comportamento è parzialmente afinalistico. Domina il sintomo “perplexità”.

Questi stati si manifestano spesso nelle seguenti condizioni cliniche:

- Disturbi organici cerebrali.
- Traumi cranici.
- Patologie tossinfettive.
- Alcuni disturbi epilettici (crisi parziali complesse, fasi di recupero della coscienza dopo crisi di grande male).
- Alcuni disturbi psicotici a inizio acuto.
- Condizioni di stress acuto e intenso.

Stati crepuscolari e oniroidi

Sono considerati come disturbi della coscienza **a sintomatologia prevalentemente positiva**. Il quadro clinico comune è infatti costituito dalla presenza di alterazioni:

- del giudizio di realtà (deliri);
- della percezione (allucinazioni, illusioni);
- comportamentali.

Nell'ambito di questo gruppo di alterazioni “positive della coscienza”, vengono distinte due forme cliniche più specifiche:

- Stati crepuscolari:
 - Lo stato crepuscolare è stato descritto come un **restringimento del campo di coscienza**.

- È presente una trasformazione soggettiva della realtà quasi sempre accompagnata da vissuti deliranti ed allucinatori che polarizza tutte le attività psichiche e condiziona il comportamento.
- La caratteristica essenziale è il distacco netto e persistente dalla realtà esterna.
- Il comportamento può mantenere una coerenza logica se visto nella prospettiva dei vissuti che lo condizionano.
- La presenza di vissuti deliranti o allucinatori può essere dedotta da alcuni comportamenti particolari del paziente (*espressioni di rabbia o di terrore oppure movimenti del capo e dello sguardo che fanno presumere la presenza di allucinazioni visive*).
- Gli stati crepuscolari hanno in genere un inizio e una risoluzione relativamente rapida e i vissuti che hanno caratterizzato questo stato o non vengono ricordati o lasciano una traccia mnemonica relativamente fugace.
- Gli stati crepuscolari possono presentarsi in numerosi disturbi di interesse neuropsichiatrico:
 - crisi parziali complesse dell'epilessia temporale;
 - disturbi dissociativi;
 - in alcuni casi di schizofrenia acuta quale conseguenza temporanea di gravi eventi traumatici.
- Stati oniroidi:
 - La reattività agli stimoli esterni e la loro capacità di elaborazione è ridotta e vi è una perdita della flessibilità e dell'adattabilità dei processi attentivi come negli stati crepuscolari.
 - Negli stati oniroidi però la **produzione delirante e i disturbi dispercettivi** sono estremamente cangianti nei loro contenuti ed influenzano in modo evidente il comportamento.
 - Gli stati oniroidi hanno un inizio e una remissione più lenta rispetto agli stati crepuscolari e tendono ad avere una maggiore durata. Il ricordo del vissuto è molto variabile, ma in genere è più preciso rispetto a quello degli stati crepuscolari.
 - Lo stato oniroide caratterizza molti esordi psicotici acuti:
 - disturbi schizofrenici a inizio acuto o acutissimo;
 - riacutizzazioni rapide di alcune schizofrenie positive;

- le psicosi acute brevi del DSM-IV (bouffées deliranti acute della scuola francese).

Stati di delirium o confuso-onirici

Rappresentano il livello più grave di destrutturazione del normale stato di coscienza. Il termine **delirium** è quello oggi comunemente accettato dai sistemi nosografici internazionali (DSM-V, ICD-10).

L'autonomia nosografica del quadro clinico del *delirium* è stata sempre riconosciuta da tutte le scuole europee di psicopatologia ed è stata riportata come quadro sindromico autonomo dal DSM-V che tuttavia lo inquadra, assieme alla *demenza*, come una sindrome su base organica dimostrabile.

Si presenta come **stato confusionale acuto a rapida insorgenza transitorio, con andamento fluttuante**, caratterizzato da:

- Ridotte capacità attentive.
- Pensiero disorganizzato.
- Tendenza all'addormentamento.
- Disturbi percettivi.
- Disturbi del ritmo sonno-veglia.
- Variazioni delle attività psicomotorie.
- Disorientamento temporale spaziale e nella persona.
- Deficit mnesici di fissazione e rievocazione.

Per approfondimento vedere capitolo **Stato confusionale o delirium**.

Cause delle alterazioni dello stato di coscienza e del coma

I meccanismi fondamentali che possono portare ad un'abolizione più o meno profonda della coscienza di una persona sono:

- **Gravi squilibri tossico/metabolici**, che si ripercuotono sul sistema nervoso centrale impedendone il funzionamento (coma tossico/metabolico).

■ **Distruzione anatomica di aree fondamentali del sistema nervoso centrale sovratentoriali o sottotentoriali** (coma anatomico).

I primi rappresentano spesso, soprattutto in presenza di una diagnosi tempestiva, **possibili cause reversibili di coma**. Nella tabella 2.1 sono descritti i casi più ricorrenti.

Tabella 2.1 Cause tossico-metaboliche di coma

Encefalopatie metaboliche

- ipoglicemia
- ipossia, ipercapnia
- ipossia da IMA, iperviscosità, m. polmonari, insufficienza cardiaca
- cheto-acidosi diabetica, iperglicemia iperosmolare non chetotica
- encefalopatia epatica
- uremia
- ipo-ipernatriemia
- acidosi metabolica e respiratoria-alcalosi
- ipo-ipercalcemia
- ipo-iperfunzione endocrina
- mixedema-tireotossicosi
- paratiroidi (ipo-iper)
- disfunzione surrenalica (Addison, Cushing, feocromocitoma)
- ipercalcemia
- malattia di Wernicke
- sepsi
- insufficienza epatica-renale
- disturbi equilibrio acido-base

Overdose farmaci/droghe

- abuso di droghe (oppioidi, alcol, anfetamina, cocaina, metanolo)
- sedativi-ipnotici barbiturici e non
- narcotici
- aspirina
- acetaminofene
- SSRI, tranquillanti
- triciclici
- anticonvulsivanti
- antipsicotici

Segue

Tabella 2.1 Segue**Cause ambientali/intossicazioni**

- coma da alterazione della termoregolazione
- colpo di calore
- ipotermia
- monossido di carbonio
- etilene glicole, bromuri, paraldeide, cloruro d'ammonio, cianuro, fosfati organici, metalli pesanti
- altro

Il **coma metabolico** può essere a sua volta determinato da più meccanismi, fra i quali l'interruzione del rifornimento energetico al tessuto cerebrale (ipossia, ischemia, ipoglicemia grave) e l'alterazione, dovuta a vari meccanismi, dei normali processi di conduzione dei messaggi nervosi nelle membrane dei neuroni (intossicazione da farmaci o da alcol; epilessia; trauma cranico). Il coma dovuto a danneggiamento generalizzato di una via metabolica importante (ad esempio nei gravi stati di iponatriemia o di iperglicemia); oppure secondario a sofferenza cerebrale dovuta a insufficienza epatica o renale, ad acidosi e alcalosi metaboliche respiratorie, a ipo- o ipercalcemia, a ipo- o iperfunzionalità endocrina (ipo- o iperparatiroidismo, morbo di Addison, feocromocitoma ecc.). Si parla, invece, di **coma tossico** riferendosi allo stato di coma dovuto all'ingestione di farmaci o sostanze a effetto sedativo (barbiturici, ipnotici, oppiacei, tranquillanti, alcol etilico ecc.); altre cause di coma tossico possono essere l'avvelenamento da metalli pesanti, cianuro, salicilati, ossido di carbonio ecc. In ogni caso il coma è dovuto a un gran numero di fattori che, insieme, agiscono nel senso della depressione dell'attività del tessuto nervoso.

Il **coma da cause neurologiche e/o strutturali** (tabella 2.2) può essere causato da lesioni cerebrali di origine vascolare, infettiva, tumorale o traumatica (edema, emorragia o contusione cerebrale), coma epilettico, ecc. Può inoltre essere il risultato di un deficit di ossigenazione cerebrale (ad esempio insufficienza circolatoria acuta). Il **coma traumatico** è probabilmente la tipologia di coma che si verifica con più frequenza, può essere dovuto a commozione cerebrale o a ema-

tomi di tipo extradurale o di tipo subdurale. Possono, inoltre, determinare una compromissione dello stato di coscienza tutte quelle condizioni che inducono un aumento della pressione intracranica (masse occupanti spazio, edema cerebrale, idrocefalo, ecc.). Il **coma infettivo** può essere dovuto a patologie quali la *meningite* e/o encefalite, ma anche gli ascessi cerebrali e le encefalopatie dovute a stati settici. Il **coma vascolare** può essere indotto da emorragia subaracnoidea o da emorragia cerebrale, da *ictus*, da tromboflebite cerebrale o da encefalopatie di tipo ipertensivo. Anche gli **stati di male epilettici** convulsivi e non convulsivi possono associarsi a uno stato di coma, e sono da correlarsi alle alterazioni tossico/metaboliche e anossico/vascolari che accompagnano tali condizioni. Condizioni neurologiche meno frequenti di coma comprendono encefalopatia reversibile posteriore, sindrome da demielinizzazione osmotica, e una serie di altre cause non sempre facilmente codificabili. Di seguito una tabella sinottica di cause neurologiche e strutturali.

Tabella 2.2 Cause neurologiche e strutturali di coma

Patologie strutturali (neurochirurgiche)

Ipertensione endocranica

- Masse occupanti spazio
 - Edema cerebrale
 - Idrocefalo
 - Vasodilatazione
-

Traumi cranio-encefalici

- Contusioni cerebrali
 - Emorragie intracraniche post-traumatiche
 - Ematoma epidurale
 - Ematoma sottodurale acuto e cronico
 - ESA post-traumatica
 - Ematoma intracerebrale post-traumatico
-

Ernie cerebrali

- Ernia sub-falcina o cingolata
 - Ernia centrale o trans-tentoriale
 - Ernia uncale
 - Ernia cerebello-mesencefalica
 - Ernia tonsillare
-

Segue

Tabella 2.2 Segue

Patologie cerebrovascolari

- Ischemia cerebrale massiva con edema
- Emorragie cerebrali spontanee
- Emorragia sub-aracnoidea

Patologie neoplastiche

- Tumori cerebrali
- Metastasi cerebrali

Infezioni SNC

- Ascesso cerebrale

Idrocefalo

- Idrocefalo ostruttivo, ipersecretivo, aresorptivo

Patologie non strutturali (neurologiche)

Infezioni SNC

- Meningite
- Encefalite

Neuroinfiammazioni

- Encefalomielite acuta disseminata
- Encefalite autoimmune
- Meningite carcinomatosa

Stato di male epilettico

- SE non convulsivo
- Stato post-ictale

Altre cause

- Encefalopatia reversibile posteriore
 - Sindrome da demielinizzazione osmotica
 - Encefalopatia anosso ischemica
-

*Coma da lesioni strutturali***Lesioni sopratentoriali secondarie a:**

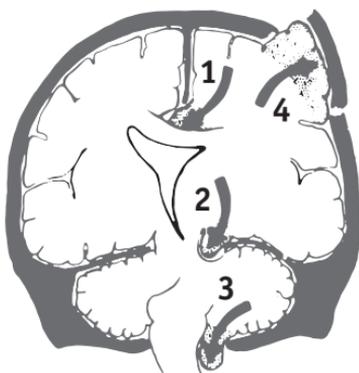
- Patologia bilaterale diffusa.
- Ipertensione endocranica.
- Ernia cerebrale.

Lesioni infra-tentoriali che coinvolgono il SRA (Sistema Reticolare Attivante) (figura 2.2).

Caratteristiche differenziali (tabella 2.3):

- Segni iniziali di sofferenza cerebrale focale.
- Segni neurologici di disfunzione in progressione rostro-caudale che indicano la sofferenza di un'area anatomica: diencefalo, mesencefalo, ponte, bulbo.
- Segni motori spesso asimmetrici.

Figura 2.2 **Sindromi da ernie cerebrali**



Ernia centrale:

- Progressione rostro-caudale di segni respiratori, motori e pupillari
- Possono mancare segni focali

Ernia unciale:

- Progressione rostro-caudale
- Deficit del III nc e segni motori controlaterali

Tabella 2.3 Diagnosi differenziale fra coma tossico/metabolico e coma da danno strutturale

	Tossico/metabolico	Danno strutturale
Storia clinica	mal. metabolica o sost. tossiche	evento ictale/traumatico
Esordio	più graduale	più acuto
Livello di coma	più superficiale e fluttuante	più profondo

Segue

Tabella 2.3 Segue

Segni focali/troncali (possibili eccezioni)	in genere assenti	presenti e asimmetrici
Movimenti involontari	presenti	assenti
Alterazioni: • respiro • eq. acido-base	ipo-iper-ventilazione presente	ev. ritmico non rilevanti

Gestione del paziente in coma

Da un punto di vista dell'approccio sequenziale al paziente in coma la prima fase, tranne i casi di "autopresentazione" al DEA, è rappresentata dall'approccio nel luogo in cui si è verificato l'evento.⁸

Una diagnosi tempestiva, meglio se pre-ospedaliera, ottimizza le possibilità di recupero.

Valutazione pre-ospedaliera

Un adeguato approccio del team dell'Emergenza Territoriale, come da elenco seguente, è indispensabile:

- ABCS - valutazione dei segni vitali.
- Esame clinico generale.
- GCS.
- Accesso venoso immediato.
- Controllo glicemico.
- Considerare somministrazione di naloxone.
- Raccolta di ogni informazione utile da testimoni, familiari, colleghi di lavoro, amici.
- Ricostruire minuziosamente la storia clinica, l'onset, storia farmacologica, abitudini, segni di trauma.
- Riscontro personale o di informazioni su esposizioni ambientali, riscontro di blister vuoti, bottiglie di alcol.

Può essere d'ausilio il ricorso a una sequenza mnemonica che racchiude le principali cause di coma quale, ad esempio il "I WATCH DEATH" (figura 2.3), ricordando che le cause più frequenti di coma sono rappresentate da:

- Farmaci/sostanze tossiche (con o senza alcol): 40%.
- Arresto cardiaco: 25%.
- Ictus (emorragia parenchimale, esa, emorragia pontina o cerebellare, infarto troncale esteso): 20%.
- Patologie mediche generali: 15%.

Figura 2.3 **I WATCH DEATH**

I Infection

Frequenti negli anziani, frequenti polmoniti e infezioni delle vie urinarie, ma anche sepsi, celluliti, endocarditi batteriche subacute e meningiti

W Withdrawal

Benzodiazepine, antidolorifici, oppiacei

A Acute metabolic

Elettroliti, insufficienza renale acuta, turbe emogasanalitiche ipo-iperglicemia, pancreatite

T Trauma

Trauma cranico (ematoma sottodurale e subaracnoideo), dolore, fratture vertebrali o di bacino, sanguinamenti occulti, ritenzione urinaria, fecaloma

C CNS pathology

Tumore, demenza, encefalite, meningite, ascesso

H Hypoxia

Da esacerbazione BPCO, scompenso cardiaco congestizio

D Deficiencies

B-12, folati, proteine, calorie, acqua

E Endocrine

Tiroide, cortisolo, cancro

A Acute vascular/M

Stroke, IMA

T Toxin-drugs

Soprattutto anticolinergici, BDZ a lunga durata di azione, narcotici (meperidina), altri psicotropi, farmaci da banco

H Heavy metals

Mercurio, platino

Nella valutazione iniziale del paziente con un disturbo della coscienza bisogna tenere presente tre elementi:⁸

- Ogni compromissione dello stato di coscienza è un'*emergenza* che costituisce pericolo di vita almeno fino a quando le funzioni vitali non siano stabilizzate.
- È indispensabile *individuare la causa* alla base del coma.
- Bisogna *trattare prontamente* (per evitare o ridurre al minimo il danno permanente) le cause potenzialmente reversibili del coma (tabella 2.4).

La stabilizzazione dei parametri vitali è il primo passo da compiere nella gestione del paziente in coma. Si riporta di seguito il suggerimento per un primo ordinato approccio.

Check-list per la prima ora

- Valutazione/trattamento ABC (pervietà vie aeree, circolazione, respiro), immobilizzazione del rachide cervicale ove necessario.
- Intubare se CGS ≤ 8 e PCO₂ >45 torr, mantenere saturazione O₂ $>90\%$ e PCO₂ <40 torr.
- Rimuovere corpi estranei, protesi, vomito.
- Esclusione/trattamento dell'ipoglicemia o dell'overdose da oppioidi:
 - glicemia immediata: se <70 mg/dl immediata somministrazione di destrosio/glucosio 100 mg di tiamina *ev*, prima dei glucidi in pazienti a rischio di deficit nutrizionale;
 - se sospetto di intossicazione da oppioidi (storia di dipendenza, bradipnea/apnea, pupille miotiche) naloxone 0,04-0,4mg *ev*, ripetuto, ove necessario fino a 4 mg max;
 - eventuale somministrazione di fisiostigmina se si considera una tossicità da anticolinergici.
- Valutazione esami ematochimici, emogasanalisi, screening tossicologico urinario.
- Monitorare frequenza respiro, saturazione O₂.
- Monitorare PA e attività cardiaca:
 - trattare immediatamente aritmie severe.
- Mantenere circolo (PAM >70).

Tabella 2.4 Cause potenzialmente reversibili di coma

Disfunzione neuronale diffusa		
Ipoglicemia	Destosio 50%	Osservare e trattare se peggiora
Iperglicemia o chetoacidosi alcolica	Fisiologica, insulina	Osservare e trattare se peggiora
Iponatriemia	Soluzione ipertonica	Osservare e trattare se peggiora
Ipercalcemia	Fisiologica, furosemide	Osservare e trattare se peggiora
Iperammoniemia	Trattare condizione	Osservare e trattare se peggiora
Disfunzione renale	Dialisi	Investigare la causa
Encefalopatia epatica	Lattulosio	Osservare e trattare se peggiora
Tempesta tiroidea	Farmaci anti tiroide e betabloccanti	Osservare e trattare se peggiora
Coma mixedema	Rimpiazzo ormone	Osservare e trattare se peggiora
Crisi adrenergica	Rimpiazzo ormone, fluidi	Osservare e trattare se peggiora
Apoplessia ipofisaria	Possibile chirurgia, rimpiazzo ormone	Osservare e trattare se peggiora
Encefalopatia di Wernicke	Tiamina ev	Osservare e trattare se peggiora

Modificata da: Edlow et al.⁹

- TC cranio in emergenza in caso di eziologia strutturale o incerta.
- Test della caduta del braccio.
- Accesso venoso nel corso della valutazione.
- Controllare l'agitazione.
- Proteggere gli occhi.
- Arrestare le crisi epilettiche.

Valutazione nel Dipartimento di Emergenza Accettazione

La valutazione di un paziente in coma non è caratterizzato da una sequenza processuale, ordinata e/o rituale. Nell'approccio al paziente privo di coscienza si deve:

- **Valutare l'aspetto generale;** attenzione ad ogni elemento che possa indirizzare la ricerca delle cause del coma quali:
 - Abiti lacerati nelle aggressioni.
 - Vomito nell'ipertensione endocranica.
 - Incontinenza urinaria o fecale nelle crisi epilettiche.
 - Stato cachettico nelle neoplasie nelle infiammazioni croniche, nell'Addison, nel coma tireotossico.
 - Habitus cushingoide* può essere correlato a rischio di crisi surrenalica.
 - Ginecomastia, spider nevi e atrofia testicolare nell'alcolista.
 - Riduzione della peluria pubica e ascellare nella cirrosi epatica.

- **Eeguire un'ispezione generale;** in particolare di testa e collo per ricercare:
 - Traumi:
 - nei traumi è indispensabile stabilizzare il collo, assicurare la pervietà delle vie respiratorie e reperire un accesso venoso.
 - Fratture.
 - Ematomi caratteristici.
 - Cicatrici chirurgiche di pregressi interventi (tiroide, carotide).
 - Gozzo tiroideo.

- **Attivare il monitoraggio dei parametri vitali:**
 - Pressione arteriosa:
 - *ipotensione:* iniziare l'idratazione e avviare la ricerca della causa. Valori bassi, al di sotto di quelli necessari per l'autoregolazione del flusso cerebrale (<60 mmHg- o anche più elevati in pazienti solitamente ipertesi), possono portare al coma da ipoperfusione cerebrale. Cause di ipotensione possono essere: emorragia massiva, tamponamento cardiaco, infarto del miocardio, aneurisma dissecante dell'aorta, intossicazione da alcol o barbiturici, stato settico, malattia di Addison, encefalopatia di Wernicke;

- *ipertensione*: essendo un riscontro frequente può non essere in relazione causale con il coma. Può però essere anche in stretta correlazione con ictus cerebrale, emorragia sub aracnoidea, infarto del tronco dell'encefalo, ipertensione intracranica (associata alla bradicardia e alterazioni del ritmo respiratorio - Riflesso di Kocher-Cushing o Claude Bernard) o di stroke da identificare e trattare rapidamente.
- Frequenza cardiaca:
 - *bradicardia*: presente nell'ipertensione endocranica, in alcuni blocchi di conduzione o da intossicazione da farmaci (ad esempio beta bloccanti);
 - *tachicardia*: in corso di ipovolemia, ipertiroidismo, febbre, anemia, assunzione di cocaina.
- Frequenza respiratoria:
 - *bradipnea*: presente nella narcosi da anidride carbonica, intossicazione da farmaci inibitori del SNC;
 - *tachipnea*: in corso di ipossia, acidosi, ipercapnia, ipertermia, epatopatia, sepsi, farmaci, embolia polmonare, patologia psichiatrica.
- Temperatura:
 - *ipertermia*: nelle infezioni (necessità della rachicentesi) anche se valori normali di temperatura non escludono uno stato infettivo (immunodepressi, anziani, ipotiroidei), nelle emorragie sub aracnoidea o lobare e nelle lesioni ipotalamiche (ipertermia neurogena), nel colpo di calore, nella crisi tireotossica e nell'intossicazione da farmaci anticolinergici (atropina: calore, cute asciutta, pupille dilatate, riduzione dei rumori intestinali). Ad eccezione dell'ipertermia maligna e del colpo di calore non può essere, da sola, causa di coma. L'ipertermia e/o la presenza di segni meningei pongono indicazione urgente alla puntura lombare che, in un paziente in coma deve essere sempre preceduta dalla TAC cerebrale;
 - *ipotermia*: è responsabile di alterazioni dello stato di coscienza. Riduce il metabolismo cerebrale, fino a portare l'EEG all'isoelettrica. A parte quella ambientale, riconosce spesso cause metaboliche (ipotiroidismo, ipopituitarismo, assunzione di barbiturici, avvelenamenti, encefalopatia di Wernicke).

Una volta stabilizzato il paziente in coma bisogna proseguire nella ricerca delle possibili cause mediante: raccolta anamnestica, esame obiettivo generale, esame neurologico.

Raccolta anamnestica

Da effettuarsi con l'aiuto di familiari, amici, o del curante all'uopo contattato. Deve essere mirata a:

- **Storia medica e farmacologica.** Ad esempio nel caso di coma dopo un intervento chirurgico bisogna pensare all'embolia gassosa, ad una crisi addisoniana, o ipotiroidea (precipitata dallo stress chirurgico o da una patologia acuta), all'intossicazione da analgesici narcotici, all'encefalopatia di Wernicke precipitata da un carico di glucosio in carenza di tiamina.
- **Rinvenimento di bottiglie di alcolici, scatole di farmaci,** insulina, antiaritmici, anticoagulanti.
- **Presenza e caratteristiche dei sintomi hanno preceduto il coma** (cefalea, dolore toracico, vertigini).
- **Andamento temporale dei sintomi:** rapido e improvviso negli accidenti vascolari, lento nei comi di origine metabolica o infettiva.

In assenza di informazioni sicure o di testimoni, bisogna sempre indagare sulla presenza o meno di uno stato di ipoglicemia, sull'ingestione di farmaci (soprattutto in presenza di anamnesi positiva per patologie psichiatriche e/o neuro generative), sull'esposizione di tossici (metalli pesanti, ossido di carbonio, anticolinesterasi, ecc.) e/o di traumi cranici più o meno recenti (figura 2.4).

Esame obiettivo generale

- **Cute:** cute calda e secca fa pensare al colpo di calore; in caso di ipotensione e ipoglicemia la cute appare sudata; eruzioni possono derivare da intossicazioni da farmaci.
- **Bocca:** l'odore del respiro può indicare intossicazione alcolica, diabete, encefalopatia epatica (odore di muffa), da avvelenamento di arsenico (aglio). Le infezioni di bocca e naso possono

Figura 2.4 *Red flags***RED FLAGS**

In assenza di informazioni sicure sospettare sempre:

- ipoglicemia
- ingestione di farmaci
- esposizione a tossici (carbossi-emoglobina, anticolinesterasici...)
- traumi cranici recenti

dare accessi e infezioni del seno cavernoso. Lacerazioni della lingua possono indicare una crisi epilettica.

- **Orecchie:** per escludere emotimpano o otorrea in particolare da frattura della rocca petrosa. Le infezioni dell'orecchio medio o mastoide e seni paranasali rappresentano la più frequente fonte di accessi cerebrali.
- **Occhi:** edemi congiuntivali e palpebrali: scompenso cardiaco e renale, congestione e flogosi congiuntivale: esposizioni ad agenti esterni, enoftalmo: disidratazione, Ittero: patologie epatiche, cataratta: ipocalcemia.
- **Esame cardiologico:** alterazioni del ritmo possono far supporre fonti emboligene; soffi mitralici intermittenti possono far pensare a un mixoma atriale o ischemia dei muscoli papillari; soffi costanti indicano una valvulopatia.
- **Esame dell'addome:** epatosplenomegalia, ascite, presenza di masse, modificazioni della peristalsi (assente nell'intossicazione da anticolinergici, aumentata dopo esposizione ad anticolinesterasici presenti negli insetticidi).

Esame neurologico

Ha tre finalità:

- Stabilire la causa del coma.
- Fare una valutazione neurologica basale grazie alla quale monitorare l'andamento clinico nel tempo.
- Tentare una prognosi.

Alcuni aspetti dell'esame obiettivo neurologico danno informazioni più importanti nella localizzazione della lesione e nel tentativo di formulare una prognosi e sono:

- Lo stato di coscienza.
- Le alterazioni del respiro.
- Dimensioni e risposta alla luce delle pupille.
- I movimenti oculari spontanei e riflessi.
- Le risposte motorie.

STATO DI COSCIENZA

La scala clinica universalmente utilizzata per la valutazione della compromissione dello stato di coscienza è la GLASGOW COMA SCALE (GCS). Prende in considerazione tre differenti sistemi (apertura degli occhi – risposta verbale – risposta motoria).¹⁰

Il punteggio ottenuto fornisce informazioni riguardo alla prognosi e può essere usato come dato di base per le valutazioni successive (massimo 15 – minimo 3). Più alto è il valore e minore è il grado di compromissione dello stato di coscienza.

Il grado del coma viene classificato sulla base del punteggio ottenuto alla GCS in:

■ **Coma Lieve – GCS: 13-15**

- Paziente torpido (stupor), obnubilato, sonnolento, soporoso, stato di dormi/veglia, la comprensione degli ordini è incompleta e parziale, la cooperazione insufficiente.
- Rallentamento delle attività motorie.
- Rallentamento del pensiero.
- Non alterazioni neuro-vegetative o neurologiche.
- Facile ripristino dello stato di veglia, ma non stimolato chiude gli occhi e appare apatico e indifferente all'ambiente.

■ **Coma Moderato – GCS: 9-12**

- Perdita di coscienza più marcata.
- Il paziente non risponde alle domande, ordini, sollecitazioni verbali o motorie.

- Reagisce agli stimoli dolorosi con movimenti automatici, stereotipati, spesso finalistici nel tentativo di allontanare lo stimolo.
 - Possono essere presenti segni di compromissione diencefalica (respiro alterato, a tipo di Cheyne Stokes, miosi pupillare, rigidità decorticata).
 - Rappresenta ancora uno stadio reversibile.
- **Coma Grave – GCS: 3-8**
- Paziente completamente inerte (non reagisce a ordini e sollecitazioni verbali e motorie e a stimoli dolorosi anche intensi).

Apertura degli occhi	
Assente	1
Dopo stimolazione dolorosa	2
Dopo stimolazione verbale	3
Spontanea	4
Risposta verbale	
Assente	1
Suoni incomprensibili	2
Parole inappropriate	3
Conversa ma è disorientato	4
Conversa ma è orientato	5
Risposta motoria	
Assenza	1
Estensione (rigidità decerebrata)	2
Flessione anormale (rigidità decorticate)	3
Allontanamento dello stimolo con movimento di flessione	4
Localizza lo stimolo doloroso	5

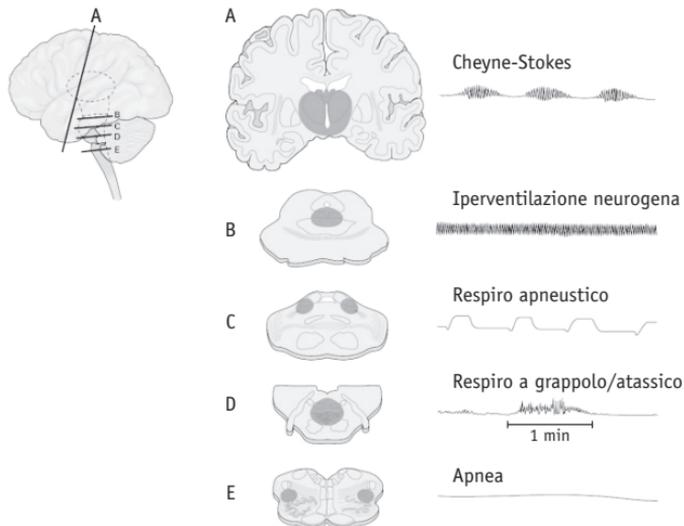
- Alterazioni a carico del respiro.
- Pupille in midriasi fissa, globi oculari immobili o talora deviati lateralmente.
- Atteggiamento in rigidità decerebrata.
- Compromissione a livello mesencefalico e ponto-bulbare.
- Rappresenta uno stadio abitualmente non reversibile.

ALTERAZIONI DEL RESPIRO (FIGURA 2.5)

■ Respiro di Cheyne-Stokes

- Respiro periodico in cui periodi di iperventilazione e apnea si alternano in un crescendo-decrescendo. La fase iperpnocica è solitamente più lunga di quella apnoica, cosicché i gas arteriosi tendono a mostrare una condizione di alcalosi re-

Figura 2.5 **Anomalie del ritmo respiratorio nel paziente in coma**



Modificata da: Plum e Posner³

spiratoria; nei periodi di apnea, si possono invece osservare risposte ridotte, miosi e ipotonia muscolare.

- Dovuto a lesioni cerebrali bilaterali, tra cui l'ernia transtentoriale incombente, ma anche ad alterazioni metaboliche e all'anossia.
- Le lesioni sono generalmente a livello diencefalico.

■ **Iperventilazione centrale neurogena**

- Iperpnea regolare, rapida (40-60/min), profonda.
- Senza alterazioni equilibrio acido-base.
- Lesioni a livello tegmentale della porzione ponto-mesencefalica.

■ **Respiro apneustico**

- Pausa del respiro (2-3 sec) dopo una inspirazione piena.
- Lesione a livello del terzo rostrale del ponte.
- Si ritrova anche nell'ipoglicemia, nell'anossia e nelle meningiti gravi.

■ **Respiro a grappolo**

- Sequenze di atti respiratori irregolari per ampiezza e frequenza, seguiti da pause variabili.
- Lesioni bulbari rostrali o pontine caudali.

■ **Respiro atassico**

- Irregolare e impossibile da prevedersi (respiro di Biot).
- Lesione dei centri respiratori bulbari, a livello della porzione dorso-mediale del bulbo, nella formazione reticolare.
- Lesioni tumorali, emorragiche, poliomielite e talora malattie demielinizzanti.

■ **Respiro di Kussmaul**

- Regolare e profondo.
- Associato ad acidosi metabolica.
- Non è indice di lesione cerebrale organica.

DIMENSIONE E RISPOSTA ALLA LUCE DELLE PUPILLE

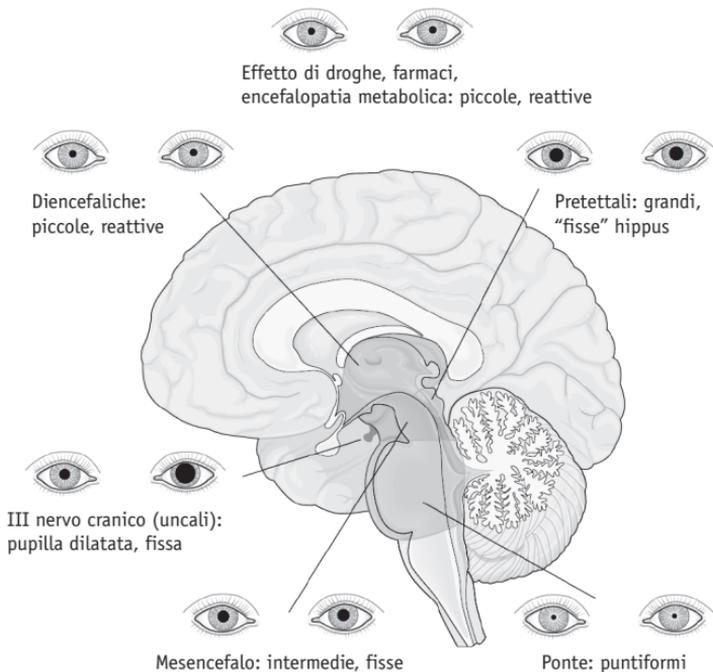
- Fare attenzione ad alcune insidie diagnostiche (*pitfalls*):
 - Malattie pre-esistenti (oculistiche o neurologiche, ad esempio lesione del III nc) possono rendere la pupilla fissa o determinare anisocoria.
 - Farmaci sistemici o locali possono influire sulla funzione pupillare (ad esempio gli anticolinesterasici usati per il glaucoma provocano miosi).
 - In presenza di una reazione alla luce normale in un paziente con altri segni di sofferenza mesencefalica, si deve pensare a un'origine metabolica del coma.
 - In caso di lesioni diencefaliche con coinvolgimento del simpatico discendente si può avere una Bernard-Horner.

- Midriasi (>6 mm)
 - Fissa monolaterale:
 - Lesione mesencefalica;
 - Lesione del nucleo dell'oculomotore.
 - Erniazione uncale secondaria a lesione espansiva sovratentoriale (le fibre del III paio di nervi cranici, che innervano il costrittore della pupilla, vengono compresse ipsilateralmente dall'erniazione del lobo temporale).
 - Fissa bilaterale:
 - Grave lesione mesencefalica.
 - Farmaci anticolinergici.
 - Insulto cerebrale ipossico.

- Miosi
 - Unilaterale:
 - Sindrome di Horner.
 - Patologia locale traumatica a carico dei nervi simpatici.
 - Bilaterale non puntiforme (1-2,5 mm):
 - Encefalopatie metaboliche.
 - Lesioni emisferiche bilaterali profonde (idrocefalo o emorragia talamica).
 - Bilaterale puntiforme (<1 mm):
 - Sovradosaggio di narcotici o barbiturici.
 - Emorragia pontina estesa.
 - Emorragia talamica.

Il riflesso pupillare è spesso utilizzato come fattore prognostico nei pazienti con un alterato stato di coscienza, soprattutto quando questo si associa ad altri parametri come la Glasgow Coma Scale. In un recente studio Majdan e coll. hanno confrontato in 445 pazienti con trauma cranico (moderato o grave) la capacità predittiva per mortalità a sei mesi del GCS (punteggio motore) e/o della reattività pupillare valutati al momento del ricovero in ospedale.¹¹ Entrambi i parametri si sono dimostrati strumenti validi nel predire la mortalità a sei mesi in soggetti con alterato stato di coscienza secondario a trauma cranico; tuttavia il GCS punteggio motore si è dimostrato più dinamico e variabile nel tempo, mentre la reattività pupillare è rimasta più stabile nel tempo (figura 2.6).

Figura 2.6 **Anomalie pupillari nel paziente in coma**



MOVIMENTI OCULARI SPONTANEI E RIFLESSI

Paralisi dello sguardo orizzontale (tabella 2.5).

- Lesione della via cortico-pontina:
 - *lesione emisferica o mesencefalica (pre-decussazione)*: sguardo deviato verso il lato opposto all'emiplegia (paralisi sguardo verso lato opposto alla lesione e deviazione tonica occhi verso il lato di lesione);
 - *lesione pontina (post-decussazione)*: sguardo deviato verso il lato dell'emiplegia (paralisi sguardo verso lato della lesione e deviazione tonica occhi verso il lato opposto).

- Deviazioni dello sguardo:
 - deviazione oculare strabica: paralisi internucleare; per lesioni localizzate a livello del fascicolo longitudinale mediale o porzione dorso-laterale del ponte;
 - deviazione oculare laterale coniugata: i globi oculari sono deviati lateralmente si verifica per lesioni del lobo frontale;
 - deviazione paralitica (ipsilaterale o irritativa (contro laterale) in genere per lesione del lobo frontale;
 - deviazioni intermittenti: sono causate da crisi epilettiche. All'inizio dell'attacco lo sguardo è deviato controlateralmente alla sede del focolaio di crisi e può essere seguito da nistagmo con la fase veloce diretta controlateralmente. Verso la fine dell'attacco lo sguardo si dirige verso il lato ipsilaterale;
 - deviazione oculare coniugata verso il basso e verso l'alto: per lesione mesencefalica.

Movimenti oculari spontanei

- Lenti, irregolari, coniugati o divergenti: si trovano per lesioni emisferiche diffuse o bilaterali. Presentano una semeiologia simile ai movimenti del sonno leggero ma più lenti dei Rey Eye Movements (REM).
- Ocular Bobbing comprendono:
 - *Ocular Bobbing tipico*: consiste in movimenti coniugati rapidi verso il basso seguiti da un ritorno in posizione primaria più lento. È frequentemente e tipicamente segno di grave compromissione a livello pontino (lesione pontina emorra-

Tabella 2.5 Schema riassuntivo: paralisi dello sguardo orizzontale

Alterazione	Caratteristiche	Significato
Abduzione monolaterale		Paresi del retto mediale dovuta a disfunzione del III nc
Abduzione monolaterale		Paresi del retto laterale dovuta a lesione del VI
Abduzione bilaterale		Segno di aumento della pressione intracranica
Deviazione obliqua	Separazione verticale degli assi oculari	Lesione pontina o cerebellare
Rotazione verso il basso e verso l'alto		Lesione talamica e del mesencefalo superiore (es. idrocefalo III ventricolo)
Ocular Bobbing	Movimento oculare brusco verso il basso e lento verso l'alto	Lesione pontina bilaterale (es. trombosi arteria basilare)
Ocular Dipping	Movimento lento e aritmico verso il basso, seguito da un movimento più rapido verso l'alto	Danno anossico corticale diffuso
Riflessi oculocefalici degli occhi di bambola	Movimenti coniugati dei globi oculari dal lato opposto a quello verso il quale viene ruotata velocemente la testa	Integrità del III nc (mesencefalo); del VI nc (ponte) e del fascicolo longitudinale mediale (integrità del tronco)
Riflessi ocolovestibolari calorici	L'irrigazione del canale uditivo esterno con acqua fredda porta ad una deviazione tonica degli occhi verso il lato d'irrigazione, e dal lato opposto se l'irrigazione avviene con acqua calda	Integrità del III nc (mesencefalo); del VI nc (ponte) e del fascicolo longitudinale mediale (integrità del tronco)
Perdita dei riflessi corneali	Toccando la cornea con un batuffolo si osserva normalmente una breve chiusura bilaterale della palpebra	Lesione della branca afferente (V nervo cranico e/o della branca efferente (VII nc)

gica). Altre cause possibili possono essere lesioni cerebellari comprimente il ponte ed l'encefalopatia tossico-metabolica.

- *Inverse Bobbing (o ocular Dipping)*: è caratterizzato dal movimento lento verso il basso seguito da un ritorno rapido nella posizione primaria. Non dà indicazione sulla localizzazione della lesione ed è spesso causato da insulti ipossico-ischemici o disordini metabolici.
 - *Reverse Bobbing*: è caratterizzato da una rapida deviazione in alto e da un lento ritorno verso il basso.
 - *Converse Bobbing (o reverse Dipping)*: è caratterizzato da un movimento lento verso l'alto seguito da un rapido ritorno in posizione primaria.
-
- *Mioclono verticale*: sono delle oscillazioni verticali pendolari, a bassa frequenza (2-3 Hz) molto simili al nistagmo pendolare dell'infanzia. Cause possibili sono gli infarti in sede pontina.
 - *Movimenti monoculari*: movimenti che possono essere verticali, orizzontali o di torsione, intermittenti, di piccola ampiezza e rapidi. A volte vi è una concomitanza di crisi epilettiche. Cause possibili sono lesioni a livello pontino e/o mesencefalico.
 - *Ping Pong Gaze*: movimenti orizzontali lenti coniugati che si alternano ogni pochi secondi. Cause possibili sono le emorragie in fossa cranica posteriore.
 - *Periodic Alternating Gaze Deviation*: movimenti orizzontali coniugati che si alternano ogni due minuti. Causa possibile è la encefalopatia epatica.

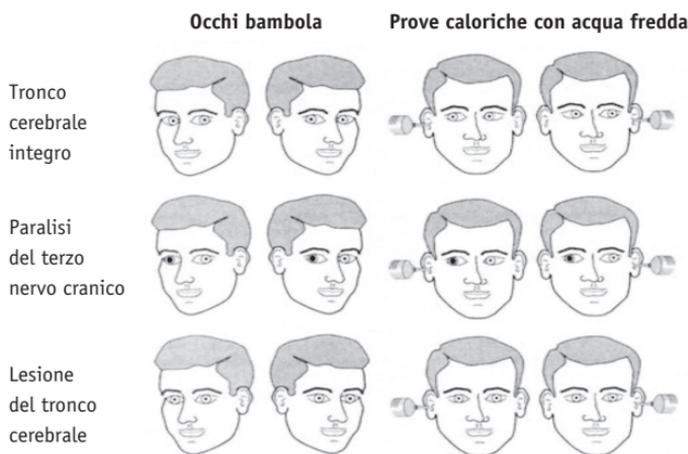
Movimenti oculari riflessi

- *Riflesso oculo-encefalico o fenomeno degli occhi di bambola*. Si evocano rotando in modo passivo il capo da un lato all'altro, prima lentamente e poi rapidamente. Deviazione dalla parte opposta rispetto alla rotazione (occhi di bambola) (per un danno emisferico diffuso). Deviazione degli occhi nella stessa direzione della rotazione (per lesione tronco-encefalica).
- *Riflessi oculo-vestibolari*. Nella ricerca sul coma e/o dell'alterazione dello stato di coscienza, due diversi approcci sono stati utilizzati per suscitare il riflesso oculo vestibolare (VOR). Il metodo tradizionale è con stimolazione calorica, in cui l'acqua

calda o fredda viene versata nel canale uditivo unilaterale e si osservano fasi rapide di nistagmo. Il secondo metodo prevede una stimolazione (galvanica) elettrica, in cui il segnale può essere modulato in base all'esigenza di ricerca o all'obiettivo di valutazione clinica, avendo così una maggiore versatilità del metodo di stimolazione calorica tradizionale:

- procedura stimolazione calorica: a capo sollevato di 30°, si inietta nel meato acustico esterno acqua ghiacciata, fino alla comparsa di nistagmo o di deviazione coniugata o fino all'introduzione di 60 cc (figura 2.7C). Risposta fisiologica: nistagmo orizzontale con componente rapida battente verso il lato opposto a quello irrigato; risposta patologica: deviazione tonica degli occhi verso il lato irrigato interrotta da brevissime scosse di nistagmo (ad esempio coma metabolico, lesione sopratentoriale, ecc.);
- lesioni tronco-encefaliche: assenza di risposta uni o bilateralmente.

Figura 2.7 **Paralisi dello sguardo orizzontale**



- *Movimenti oculari riflessi o spontanei e risposte corneali.*
 - Riflesso corneale:
 - stimolazione della cornea: chiusura della palpebra e deviazione verso l'alto dell'occhio (fenomeno di Bell);
 - Scomparsa del riflesso: per lesioni al di sopra della parte mediale del ponte (nucleo del V° nervo cranico), per lesioni del ponte, versante inferiore.
- *Movimenti oculari orizzontali coniugati di tipo riflesso (fascicolo longitudinale mediale – movimenti coniugati del VI e III nc contro laterali).*

Movimenti coniugati oculari. Ricordare che la posizione degli occhi a riposo può essere disconiugata, suggerendo possibili cause:

- Paralisi del III n.c. da lesione mesencefalica o da ernia transtentoriale.
- Paralisi del IV n.c., generalmente da trauma, con deviazione verso l'alto.
- Paralisi del VI n.c. da ipertensione endocranica o da danno a livello del legamento petro-clinoideo.

La deviazione coniugata che si ha nell'ictus può essere superata dallo stimolo vestibolare.

RISPOSTE MOTORIE

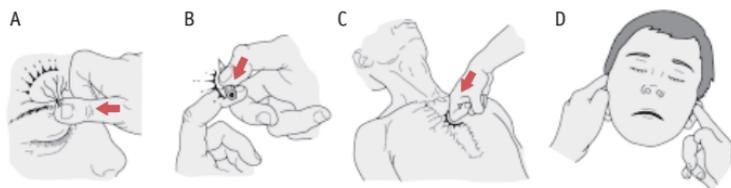
Risposta motoria alla stimolazione dolorosa

Nel paziente in stato di coma il dolore può essere evocato esercitando una pressione sui bulbi oculari (figura 2.8A) in corrispondenza dell'angolo supero-mediale della cavità orbitaria, sui polpastrelli (B), sul terzo superiore dello sterno (C) o sui padiglioni auricolari (D).

A seconda del livello lesionale oltre alla tetraplegia si possono osservare due quadri fondamentali di ipertonia spastica:

- I quattro arti in iperestensione: per decerebrazione.
- Arti inferiori iperestesi e arti superiori flessi: per decorticazione.

Figura 2.8 **Metodi per elicitare risposte al dolore nel paziente comatoso**



Rigidità da decortizzazione: sezione al di sopra del n. rosso -> liberazione dell'attività facilitatoria sui muscoli flessori (solo agli arti superiori \geq via rubrospinale proietta solo a livello cervicale).

Rigidità da cerebrazione (rigidità γ) (figura 2.9)

- Con lesione mesencefalica (tra i collicoli superiori e inferiori):
 - i quattro arti in iperestensione, gli arti superiori intraruotati;
 - per attività tonica di vie non più inibite da corteccia: vie vestibolo e reticolo spinali sui motoneuroni e estensori.

Oltre alla risposta al dolore nel paziente in coma vanno analizzati:

- Posizione a riposo.
- Movimenti casuali.
- Movimenti finalizzati e non finalizzati.
- Confronto tra i due lati del corpo.

Posizioni a riposo

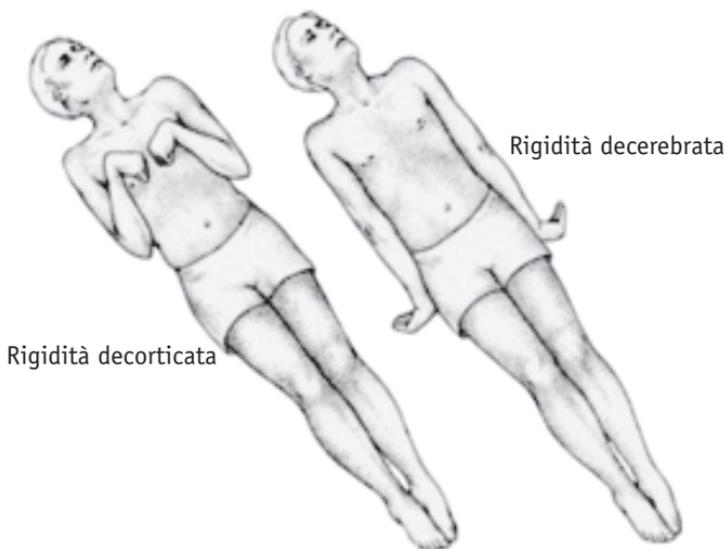
Atteggiamenti "innaturali" degli arti devono far sospettare fratture (e quindi traumi) o paralisi. L'assunzione di una postura può essere *spontanea o evocata* da stimoli esterni (dolore ad esempio) o interni (attività respiratoria).

La rotazione della testa da un lato e l'emiparesi controlaterale suggeriscono una lesione sopratentoriale mentre l'emiparesi omolaterale alla deviazione del capo e occhi una lesione del tronco encefalo.

Iper tono estensorio dei quattro arti e rotazione interna delle spalle (**postura in decerebrazione**) si osservano in lesioni bilaterali del mesencefalo e del ponte, meno spesso per coma da cause metaboliche o per lesioni sopratentoriali bilaterali con interessamento delle vie motorie. È un segno prognostico sfavorevole.

Flessione degli arti superiori addotti al gomito e al polso ed estensione degli inferiori (**rigidità decorticata**) indicano una lesione più alta con scarsa capacità localizzatoria ed è un segno prognostico meno grave della decerebrazione perché può essere reversibile. Quando le posture in decerebrazione o decorticazione sono monolaterali, sono meno gravi e possono indicare lesioni di tutto il sistema piramidale dalla corteccia al tronco.

Figura 2.9 **Rigidità da cerebrazione**



Movimenti casuali

Possono aiutare nel differenziare lesioni cerebrali dal coma metabolico. Le *crisi epilettiche* possono manifestarsi con sequenze motorie tonico-cloniche o stereotipate, *l'encefalopatia anossica o il coma metabolico* (ad esempio epatico) possono manifestarsi con scosse miotoniche o movimenti non ritmici diffusi o localizzati (Flepping ad esempio); il *mioclono ritmico*, differente dalle crisi epilettiche, può essere segno di danno tronco encefalico; la tetania è presente nell'*ipocalcemia*; gli accessi tonici cerebellari (*cerebellar tonic fits*), che sono in rapporto con *erniazioni intermittenti delle tonsille cerebellari*, sono caratterizzati da disturbi della coscienza, opistotono, midriasi e disturbi del ritmo respiratorio.

Movimenti finalizzati e non finalizzati

La risposta allo stimolo doloroso varia a seconda della sede di applicazione dello stimolo. Le risposte possono essere finalizzate o legate a movimenti riflessi più arcaici. *Flessione, estensione e adduzione possono essere volontarie o riflesse, l'abduzione è invece volontaria:*

- Arti superiori, la risposta riflessa è in flessione e consiste nell'adduzione della spalla e nella flessione e pronazione del braccio al gomito.
- Arti inferiori la risposta è in triplice retrazione ed entrambe le risposte hanno scarsa capacità localizzatoria.
- Riflessi spinali non dipendono dall'integrità dei centri sovra-stanti. Il riflesso plantare può essere in estensione in qualsiasi tipo di coma, e ritornare in flessione alla ripresa dello stato di coscienza se non c'è stato danno cerebrale.

Anche il *tono* è importante. La flaccidità muscolare può essere in relazione con una lesione acuta al di sopra del tronco encefalo. Le lesioni inveterate invece si associano ad aumento del tono muscolare. I comi metabolici si associano ad ipotonia, nella morta cerebrale c'è flaccidità.

Alterazioni della funzione motoria

Rigidità decerebrata (nella sua forma completa):

- Opistotono.
- Mandibole serrate.
- Arti rigidamente estesi, con rotazione verso l'interno degli arti superiori e flessione plantare del piede, estensione alle articolazioni metacarpo-falangee e flessione delle articolazioni interfalangee delle dita della mano.
- Dovuta a: compressione mesencefalica dovuta alla presenza di una massa emisferica, lesioni cerebellari o altre lesioni della fossa posteriore, alcuni disturbi come l'anossia e l'ipoglicemia e, raramente, coma epatico e grave intossicazione.
- Un atteggiamento in rigidità decerebrata a livello degli arti superiori associato a flaccidità o atteggiamento flessorio agli arti inferiori esprime una lesione a livello pontino medio.

Rigidità decorticata:

- Uno o entrambi gli arti superiori sono flessi, addotti e in pronazione forzata.
- Uno o entrambi gli arti inferiori sono in estensione.
- Dovuta a: a lesione della sostanza bianca cerebrale o nella capsula interna o nel talamo.

Emiplegia:

- Assenza dei movimenti spontanei dell'estremità.
- Mancanza di reazioni nei confronti di stimoli dolorosi.
- Gli arti paralitici sono ipotonici; se sono posti in posizione di rotazione esterna e la coscia può apparire più larga e più piatta rispetto a quella non emiplegica.
- Durante l'espiazione le guance e le labbra si gonfiano dal lato paralitico.

Altri segni di alterazione motoria, che vanno ricercati nei pazienti in coma sono:

- Il riflesso di prensione che è espressione di una lesione frontale contro-laterale.

- La paratonia o negativismo motorio spontaneo che si ritrova nelle lesioni emisferiche diffuse per interessamento anche dei gangli della base.

Altri reperti dell'obiettività neurologica utili per la localizzazione della sede della lesione e per aiutare nel definire la causa del coma sono:

- **Segni meningei:** La rigidità nucale può mancare nel coma ma essere presente in alterazioni dello stato di coscienza meno gravi. Se presente può indicare infezione o carcinomatosi meningea, emorragia sub aracnoidea, ernia cerebrale o tonsillare.
- **Esame del fundus:** può evidenziare ipertensione arteriosa e diabete, l'avvelenamento da alcol metilico porta congestione ed edema retinico, il papilledema può indicare un processo espansivo con ipertensione endocranica.

Sindromi cliniche

Se l'alterazione della coscienza è lieve l'esame neurologico può essere eseguito, anche se non in maniera completa, e permette di differenziare i comi di genesi neurologica con deficit neurologici obiettivi dai comi metabolici privi di segni metabolici. Quando il coma è di intensità tale che non consente l'esecuzione di un usuale esame neurologico, l'individuazione delle sindromi di deterioramento rostro-caudale permette di precisare la sede della lesione. Le sindromi di deterioramento rostro-caudale esprimono nella loro progressione rostro-caudale il possibile aggravamento della condizione clinica del soggetto in coma, dalla sindrome diencefalica fino alla sindrome ponto-bulbare, oltre che identificare la sede della lesione (tabella 2.6).

Tabella 2.6 Caratteristiche cliniche nei differenti stati di alterazione di coscienza

Stadio coma	Corticale	Diencefalico	Mesencefalico	Ponto-bulbare
Apertura degli occhi	Spontanea a stimoli	Al dolore o nessuna	Nessuna	Nessuna
Motilità oculare spontanea	Movimenti erratici o nessuna	Movimenti erratici o nessuna	Nessuna	Nessuna
Risposta oculare ai movimenti	Deviazione coniugata	Deviazione coniugata	Deviazione non coniugata	Nessuna
Pupille	Intermedie reagenti	Miotiche reagenti	Intermedie non reagenti	Intermedie non reagenti, miosi
Risposte verbali	Inappropriate	Non comprensibili	Nessuna	Nessuna
Fenomeni motori spontanei	Tremori, asterixis	Paratonia	Nessuna	Nessuna
Risposta motoria al dolore	Finalistica	Decorticata	Decerebrata	Nessuna
Respiro	CSR, sbadigli	CSR	Iperpnea neurogena	Apneusi o a grappoli

Le sindromi comprendono i tre quadri seguenti:

Sindrome diencefalica

- Disturbi dello stato di coscienza: coma lieve o moderato e talora agitazione psico-motoria.
- Respirazione di tipo Cheyne-Stokes.
- Pupille miotiche (1-2 mm di diametro), riflesso pupillare solo a seguito di una stimolazione luminosa intensa.

- Riflesso oculo-vestibolare: movimento tonico verso il lato stimolato, evocato dall'irrigazione auricolare con acqua fredda. La componente del nistagmo è abolita.
- Globi oculari: movimenti lenti coniugati, riflesso occhi di bambola.
- Funzione motoria: segni bilaterale di interessamento delle vie cortico-spinali ed extrapiramidale (rigidità generalizzata) (figure 2.10, 2.11)

Sindrome mesencefalica

- Disturbi dello stato di coscienza: coma persistente.
- Respirazione di tipo iperventilazione centrale neurogena.
- Pupille diventano più ampie (3-5 mm di diametro), non reagenti alla luce. Il riflesso cilio-spinale può essere assente.
- Riflesso oculo-cefalici e vestibolari: sono assenti o felicetabili con estrema difficoltà.
- Funzione motoria: alla stimolazione nocicettiva, risposta di tipo decerebrato, assunta anche spontaneamente.
- **Si possono anche riscontrare:** diabete insipido, marcata fluttuazione della temperatura (ipertermia o ipertermia) (figura 2.12).

Sindrome ponto-bulbare

- Disturbi dello stato di coscienza: espressione di un ulteriore aggravamento, il coma persiste profondo e si tratta di un coma grave.
- Respirazione spesso frequente (40/minuti).
- Pupille permangono in posizione media, non reagenti alla luce, assenza del riflesso cilio-spinale.
- Riflesso oculo-cefalici e vestibolari: assenti.
- Funzione motoria: il soggetto è flaccido, risposta flessoria degli arti inferiori in risposta a uno stimolo nocicettivo.
- Stadio terminale del deterioramento funzionale: la funzione respiratoria rallentata, è irregolare per ritmo e profondità, si osservano frequenti pause e forzate inspirazioni e alla fine si interrompe (figura 2.13).

Figura 2.10 **Sindrome diencefalica precoce**

a. Pattern Respiratorio	 <p>Eupnoico con respiri profondi o sbadigli</p> <p>Cheyne-Stokes</p>
b. Dimensione delle pupille e reazione	 <p>Pupille piccole</p> <p>Limitato grado di contrazione</p>
c. Risposte oculocefaliche e oculovestibolari	 <p>RIFLESSI DEGLI OCCHI DI BAMBOLA</p> <p>STIMOLAZIONE CALORICA FREDDA</p>
d. Risposte motorie a riposo e alla stimolazione	 <p>Risposta motoria appropriata agli stimoli dolorifici (pressione sovraorbitaria)</p> <p>Babinski bilaterale</p> <p>Resistenza paratonica</p>

Figura 2.11 **Sindrome diencefalica tardiva**

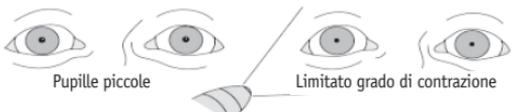
a. Pattern Respiratorio	 <p>Cheyne-Stokes</p>
b. Dimensione delle pupille e reazione	 <p>Pupille piccole</p> <p>Limitato grado di contrazione</p>
c. Risposte oculocefaliche e oculovestibolari	 <p>RIFLESSI DEGLI OCCHI DI BAMBOLA</p> <p>STIMOLAZIONE CALORICA FREDDA</p>
d. Risposte motorie a riposo e alla stimolazione	 <p>Nessuna reazione</p> <p>Rigidità decorticata: arti superiori in flessione, arti inferiori in iperestensione</p>

Figura 2.12 **Sindrome mesencefalica-pontina alta**

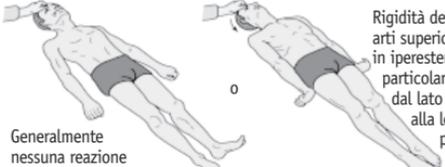
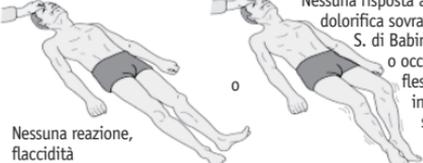
a. Pattern Respiratorio	 <p>Iperventilazione sostenuta irregolare</p> <p>Raramente Cheyne-Stokes</p>
b. Dimensione delle pupille e reazione	 <p>Posizione intermedia, spesso forma irregolare</p> <p>Fisse</p>
c. Risposte oculocefaliche e oculo vestibolari	 <p>RIFLESSI DEGLI OCCHI DI BAMBOLA</p> <p>STIMOLAZIONE CALORICA FREDDA</p>
d. Risposte motorie a riposo e alla stimolazione	 <p>Generalmente nessuna reazione</p> <p>Rigidità decerebrata arti superiori e inferiori in iperestensione, particolarmente dal lato opposto alla lesione primaria</p>

Figura 2.13 **Sindrome pontina bassa-bulbare**

a. Pattern Respiratorio	 <p>Eupnoico benché spesso più superficiale e rapido del normale</p> <p>Lento e irregolare nel ritmo e nell'ampiezza (atassico)</p>
b. Dimensione delle pupille e reazione	 <p>Pupille in posizione intermedia</p> <p>Fisse</p>
c. Risposte oculocefaliche e oculo vestibolari	 <p>RIFLESSI DEGLI OCCHI DI BAMBOLA</p> <p>STIMOLAZIONE CALORICA FREDDA</p>
d. Risposte motorie a riposo e alla stimolazione	 <p>Nessuna reazione, flaccidità</p> <p>Nessuna risposta alla stimolazione dolorifica sovraorbitaria; S. di Babinski bilaterale o occasionale risposta flessoria degli arti inferiori per stimolazione dei piedi</p>

Schema: disturbo della coscienza

Se		Pensare a
Alito	acetonemico	chetoacidosi
	alcolico	intossicazione alcolica acuta
	uremico	coma uremico
	<i>fetor hepaticus</i>	coma epatico
Cute	pallore intenso	emorragia acuta
	cianosi labbra reg. malare rosso ciliegia	intossicazione da CO, ipossia
	ittero	coma epatico
	iperpigmentazione scura	Addison
	sudata, fredda	chetoacidosi, uremia, disidratazione
	segnii di iniezione	overdose da oppiacei
Respiro	iperpnea o tachipnea	acidosi metabolica
	atassico	lesioni ponto mesencefaliche-pontino bulbari
	lento, regolare, superficiale	intossicazione da alcol, oppiacei, barbiturici
	Cheyne Stokes	ipertensione endocranica, anossia, uremia, grandi lesioni emisferiche
Temperatura	elevata	sepsi, meningite, colpo di calore, intoss. anticolinergici
	bassa	perfrigerazione, ipoglicemia, marcata ipotensione, intossicazione da alcol, barbiturici, fenotiazine
Pressione arteriosa	ipotensione	intossicazione alcolica, PB, triciclici, Addison shock settico, cardiogeno, ipovolemia
	ipertensione	ictus ischemico /emorragia cer.

Segue

Schema: disturbo della coscienza (*segue*)

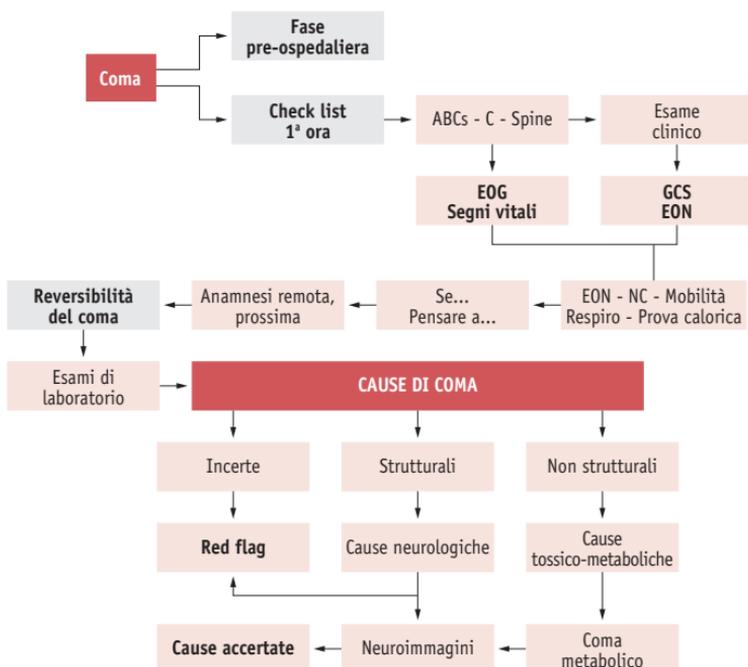
Se		Pensare a
Frequenza cardiaca	bradicardia severa	ipertensione endocranica, bav III grado, ipertensione endocranica, encefalopatia ipertensiva
	aritmia acuta con bassa portata	FV
Pupille	miotiche reagenti	encefalopatia metabolica, idrocefalo, lesioni emisferiche profonde, emorragia talamica
	puntiformi	emorragia pontina, overdose da oppiacei, PB, colliri/pomate ad azione miotica
	midriatiche non reagenti	anosia, intossicazione massiva da barbiturici, anticolinergici, cocaina
Se	Pensare a	Cosa cercare
Precedenti psichiatrici	sovradosaggio farmaci	ipotermia (clorpromazina); alterazioni pupillari (TCA)
Associata disjonia	crisi addisoniana	ipertermia, ipotensione
	mixedema	ipoglicemia, ipotermia ipotensione
Associata bradicardia	oppiacei	miosi/ipotonia (ripetere sempre naloxone - narcan - almeno 2 volte!)
Associata tachicardia	tireotossicosi	ipertermia
Urlo, rigidità iniziale, emoftoe, emiplegia (post critica), deviazione di sguardo	comizialità	effetti personali (<i>blister aed</i>), <i>morsus</i> , rapida attenuazione spontanea dei segni di lato

Segue

Schema: disturbo della coscienza (*segue*)

Se	Pensare a	Cosa cercare
Cefalea iperacuta all'esordio	ESA	TC-angiotc
Esordio iperacuto	trombosi basilare	FR vascolari? iperdensità del vaso in TC (spesso TC falsamente negativa!)
Sintomi infettivi recenti	sepsi	ematochimici (mof); procalcitonina
	adem(tronco)	RMN
	meningoencefalite	puntura lombare (dopo TC!?)
Grave ipertensione	encefalopatia ipertensiva	papilledema; recente cefalea ingravescente; lesioni posteriori simmetriche (RM>>TC)
Anisocoria (rigida)	ernia uncale	TC (emorragia cerebrale, esa, processi espansivi)
Soggiorno "esotico"	malaria cerebrale	ematochimici; PL (tipica la assenza di pleiocitosi!)
Epatopatia nota	scompenso acuto	emorragia GE, diuretici, analgesici, benzodiazepine, aumentato apporto proteico
Insufficienza renale nota	scompenso (acidosi; disionia)	EGA; funzione renale (comparativa)
Diabete	chetoacidosi iperglicemia ipoglicemia	HGT (immediato!), EGA
Metastasi ossee	ipercalcemia	andamento subacuto; calcemia
Adenoma ipofisario noto	necrosi/emorragia	ipoglicemia, ipotensione, ipotermia, cefalea

Algoritmo decisionale



Bibliografia

1. Zeman A. Consciousness. *Brain* 2001; 124(7): 1263-89.
2. Oliverio A. Neurologia delle emozioni. http://www.treccani.it/enciclopedia/neurologia-delle-emozioni_%28XXI-Secolo%29/
3. Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. 3rd ed. Philadelphia: F.A. Davis; 1982.
4. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and the activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949; 1: 455-73.
5. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *TRENDS in Cognitive Sciences* 2005; 9(12): 556-9.
6. Cassano GB, Tundo A. *Psicopatologia e clinica psichiatrica*. Milano: Editore Edra, 2015.

7. Cassano GB, Pancheri P. Trattato italiano di psichiatria. Milano: Masson, 1999.
8. Huff JS, Stevens RD, Weingart SD, Smith WS. Emergency neurological life support: approach to the patient with coma. *Neurocrit Care* 2012; 17 (Suppl 1): S54-9.
9. Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ, Wijdicks EFM. Diagnosis of reversible causes of coma. *The Lancet* 2014; 384 (9959): 2064-76.
10. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* (1974) 2: 81-410.
11. Majdan M, Steyerberg EW, Nieboer D, Mauritz W, Rusnak M, Lingsma HF. Glasgow coma scale motor score and pupillary reaction to predict six-month mortality in patients with traumatic brain injury: comparison of field and admission assessment. *J Neurotrauma* 2015; 32(2): 101-8.
12. Saper C. Brainstem modulation of sensation, movements and consciousness. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, eds. *Principle of neural sciences*, 4° Ed. New York: Mc Graw-Hill, 2000: 871-909.

3.

Stato confusionale o delirium

Coordinatore: Roberto Sterzi

Gruppo di lavoro: Elio Agostoni, Orso Bugiani,

María Vittoria Calloni, Domenico Consoli,

Fabrizio Antonio de Falco, Maurizio Melis,

Fabio Minicucci, Enrico Mossello, Gian Andrea Ottonello,

Alessandro Padovani

Definizione

“Delirium is a common cause of disturbed behaviour in medically ill people and is often undetected and poorly managed. It is a condition at the interface of medicine and psychiatry that is all too often owned by neither”¹

Il delirium viene classicamente definito come un disturbo acuto, transitorio, globale, organico delle funzioni nervose superiori che comporta perdita dell'attenzione e alterazione fluttuante dello stato di coscienza.

Il delirium è più propriamente una condizione particolare (e frequente) di stato confusionale ben definita dal DSM V e dalla letteratura. Si riscontra prevalentemente (non esclusivamente) in anziani con polipatologia e ha spesso un'origine multifattoriale, ma è tipicamente scatenato da una condizione medica generale. Il delirium è assai spesso intraospedaliero. In Pronto Soccorso (PS) si osservano più frequentemente stati confusionali legati all'effetto (intossicazione o astinenza) di sostanze o farmaci o a patologie neurologiche specifiche, quali l'esordio di un'encefalite, compresa l'encefalite limbica, l'ictus cerebrale per alcune localizzazioni o il trauma cranico. Anche lo stato di male non convulsivo può giungere

in PS come stato confusionale, prima della diagnosi di epilessia al quale capitolo si rimanda.

L'insorgenza di delirium nei pazienti ricoverati è gravato da maggiore mortalità, si associa a un prolungamento dei tempi di degenza, può accelerare l'evoluzione verso la demenza, incrementa la necessità di trasferimenti in strutture protette e ha un maggiore tasso di complicanze per l'eccessiva immobilità che può favorire le infezioni urinarie o polmonari e le sepsi; mentre l'agitazione psicomotoria e il vagabondaggio predispongono a cadute e fratture. Inoltre, a seconda delle stime, dal 32% al 67% dei casi di delirium non viene correttamente identificato e il mancato riconoscimento si associa a elevato rischio di morbilità e mortalità sia per il mancato riconoscimento della causa organica associata che per la mancata correzione del disturbo comportamentale.^{2 3}

Vengono utilizzati come sinonimi di delirium: **stato confusionale acuto**; sindrome (reazione) organica cerebrale acuta; encefalopatia metabolica; psicosi tossica esogena; stato crepuscolare.

Criteri diagnostici di delirium secondo il DSM-V

- A. Disturbo dell'attenzione** (cioè, ridotta capacità a dirigere, focalizzare, sostenere e spostare l'attenzione) **e della consapevolezza** (ridotto orientamento del sé nell'ambiente).
- B.** Il deficit si sviluppa in un periodo di **tempo relativamente breve** (generalmente ore o pochi giorni), rappresenta un cambiamento dai livelli di attenzione e consapevolezza di base, e **tende a fluttuare in gravità** nel corso della giornata.
- C.** È **presente un altro deficit cognitivo** (ad esempio memoria, disorientamento, linguaggio, abilità visuospaziali, o dispercezioni).
- D.** I deficit di cui ai criteri A e C **non sono spiegabili sulla base di un preesistente** (stazionario o in evoluzione) **disturbo neuroco-**

gnitivo e non si verificano in un contesto di grave riduzione dei livelli di vigilanza (ad esempio coma).

- E. Vi è evidenza per storia clinica, esame obiettivo o risultati di laboratorio che il delirium è una **diretta conseguenza** di un problema clinico, intossicazione o da sospensione di farmaci, esposizione a tossine, o è dovuto a molteplici eziologie.

Classificazione

In base alla **durata** il DSM-V distingue il delirium in:

- **Acuto**: durata di alcune ore o giorni.
- **Persistente**: durata di settimane o mesi.

In base all'attività e alla **reattività del paziente** si distinguono le seguenti forme cliniche:

- **Forma "iperattiva"** (22%). Il paziente è vigile, iperattivo, risponde agli stimoli in modo accentuato.
- **Forma "ipoattiva"** (26%). Il paziente è torpido, con ridotta attività psicomotoria.
- **Forma "mista"** (42%). Alternanza di forme iper- e ipoattive durante il giorno o nell'arco dell'episodio.
- **Forma "non classificabile"** (10%). Senza disturbi psicomotori.

Mentre in base alla **severità del quadro clinico** si differenziano tre livelli:

- **Lieve**: il disturbo può passare inosservato e solo occasionali osservazioni non coerenti e l'incapacità di rievocare gli avvenimenti delle ore precedenti ne tradiscono la presenza; orientamento spazio/temporale relativamente conservato.
- **Moderato**: capacità di conversare per brevi attimi, ma pensiero lento e incoerente; incapacità di persistere sullo stesso argomento e di fornire risposte appropriate; disorientamento spazio-temporale; facile distraibilità; incapacità di rievocare ciò che è successo nelle ore precedenti; possibile alternanza di irri- tabilità/agitazione e ipoattività /sonnolenza.

- **Grave:** incapacità di fare di più che eseguire i comandi più semplici; scarsa coscienza di ciò che accade, spesso incapacità di riconoscere persone e oggetti; processi ideativi: pochi o del tutto mancanti; linguaggio: poche parole, senza un filo logico; deficit attenzionale spesso oscurato dal quadro delirante-allucinatorio.

In base all'**eziologia** il DSM-V distingue i seguenti sottotipi:

- Delirium da **intossicazione da sostanze**; ad esempio: alcol, oppioidi, ipnotici, anfetamina, altre sostanze.
- Delirium da **astinenza da sostanze**; ad esempio: alcol, oppioidi, sedativi, ipnotici, ansiolitici.
- Delirium **indotto da farmaci**. Questa definizione si applica quando i sintomi nei criteri A e C (DSM-V) si presentano come *effetto collaterale* di un farmaco prescritto.
- Delirium dovuto ad **altra condizione medica**. Quando c'è evidenza in anamnesi, esame obiettivo, esami di laboratorio che il disturbo è conseguenza di *una* condizione medica sottostante.
- Delirium da **eziologia multipla**. Quando c'è evidenza in anamnesi, esame obiettivo, esami di laboratorio che il disturbo ha *più di una* causa (più di una causa medica, oppure una condizione medica e un'intossicazione da sostanza o un effetto collaterale di un farmaco).

Epidemiologia e fisiopatogenesi

Lo stato confusionale è un sintomo di comune riscontro in ospedale.^{2 3} Si stima che il 10-20% degli ultrasessantacinquenni che giungono in ospedale presenti come sintomo il delirium, mentre il 10-30% degli anziani ricoverati manifesta il delirium durante la degenza.

Gli anziani ricoverati presentano delirium in diversa percentuale a seconda del contesto di cura: dipartimenti medici (10-25%); dipartimenti chirurgici (7-52%); fratture anca (20-30%); ictus (13-50%); chirurgia coronarica (23-34%). Nelle unità intensive il delirium si manifesta con maggiore frequenza: 40% a tutte le età, 70%

negli anziani. Nelle residenze sanitarie per anziani la percentuale sale al 70%.

Per quanto attiene alla patogenesi, i neurotrasmettitori con possibile ruolo nel delirium includono acetilcolina, dopamina, serotonina, noradrenalina, glutammato e GABA. Nella fisiopatogenesi del delirium, i vari fattori interagiscono fra loro. L'ipossiemia, la febbre e le alterazioni metaboliche determinano una compromissione globale del metabolismo cerebrale che, a sua volta, determina una ridotta sintesi e liberazione di neurotrasmettitori. Gli stati infiammatori sistemici (come risultato di traumi, interventi chirurgici o infezioni) provocano l'attivazione della microglia e un aumento dei livelli di citochine cerebrali. Entrambe le condizioni, come pure, per azione diretta, i farmaci, possono provocare uno squilibrio nei neurotrasmettitori e un'alterazione della comunicazione sinaptica.⁴

Scale di valutazione

Oltre al MMSE,⁵ test ampiamente usato, di facile e rapida somministrazione e con buona sensibilità, per consentire una miglior identificazione di delirium sono state elaborate numerose scale di seguito riportate.

CAM (Confusion Assessment Method). È il test di screening più utilizzato e che gli autori raccomandano per la presenza di delirio; consta di quattro item basati sui criteri diagnostici del DSM-III-R per il delirio, richiede (i) la presenza di insorgenza acuta e decorso fluttuante; (ii) deficit di attenzione; (iii) pensiero disorganizzato e/o (iv) alterazioni della vigilanza (tabella 3.1). La specificità e la sensibilità del test sono elevate.^{6 7}

CAM-ICU (Confusion Assessment Method-intensive Care Unit). È la versione della CAM pensata per il paziente incapace di comunicare verbalmente, particolarmente quando intubato in terapia intensiva. Prevede di valutare il deficit di attenzione con test uditivi o visivi che richiedono risposte comportamentali (ad esempio stringere la mano), e la disorganizzazione del pensiero mediante quesiti

Tabella 3.1 The Confusion Assessment Method Diagnostic Algorithm-CAM

<p>1. Insorgenza acuta e andamento fluttuante 0 = no 1 = sì</p>	<p>Dato acquisito di solito da un familiare: c'è stato un cambiamento acuto nello stato mentale del paziente rispetto alla sua situazione di base? Il comportamento anormale varia durante la giornata, per esempio va e viene o si modifica di intensità?</p>
<p>2. Perdita dell'attenzione 0 = no 1 = sì</p>	<p>Il paziente presenta difficoltà nel concentrare la sua attenzione, per esempio è facilmente distraibile, non riesce a mantenere il filo del discorso ecc.?</p>
<p>3. Disorganizzazione del pensiero 0 = no 1 = sì</p>	<p>Il pensiero del paziente è disorganizzato e incoerente, passa da un argomento all'altro senza filo logico, in modo imprevedibile?</p>
<p>4. Alterato livello di coscienza 0 = vigile 1 = iperallerta, letargia, stupore, coma</p>	

La diagnosi di delirium richiede la presenza di 1, 2 e, alternativamente 3 o 4.

Modificata da: Inouye, et al.³

ti di logica a risposta sì/no. La CAM-ICU può essere somministrata solo se il paziente è risvegliabile in risposta a un comando vocale senza la necessità di una stimolazione fisica.^{8 9}

4A7. Rispetto alla CAM non richiede un training specifico e ha una durata di esecuzione inferiore. Comprende 4 item: allerta (punteggio 0-4), orientamento (punteggio 0-2), attenzione (punteggio 0-2) e cambiamento acuto/decorso fluttuante (punteggio 0-4). Un punteggio ≥ 4 ha mostrato una buona sensibilità e specificità per il delirium e lo strumento si è dimostrato utilizzabile in un ampio numero di setting senza necessità di training preliminare (tabella 3.2).^{10 11}

Tabella 3.2 4AT

Item	Punteggio
Allerta: Osserva il paziente. Se sonnolento cerca di svegliarlo chiamandolo o toccando leggermente la sua spalla. Chiedigli il nome e l'indirizzo: <ul style="list-style-type: none"> • completamente attento, non agitato per tutta la valutazione • sonnolenza moderata per meno di 10 secondi dopo il risveglio, poi normale • livello di attenzione evidentemente anomalo 	 0 0 4
Orientamento: Chiedi al paziente età, data di nascita, luogo (nome dell'ospedale o del luogo), anno in corso: <ul style="list-style-type: none"> • nessun errore • un errore • due o più errori/non è possibile sottoporre il paziente a test 	 0 0 2
Attenzione: Fai recitare al paziente i nomi dei mesi dell'anno al contrario <ul style="list-style-type: none"> • senza errori 7 mesi o più • meno di 7 mesi • rifiuta di iniziare test non eseguibile: paziente indisposto, assonnato o disattento 	 0 1 2
Cambiamento acuto o decorso fluttuante <ul style="list-style-type: none"> • no • sì 	 4 0
Punteggio >4: possibile delirium (+/- compromissione cognitiva) 1-3 compromissione cognitiva 0 delirium e compromissione cognitiva improbabili	

DRS-R98 (Delirium rating scale). Consiste in una scala con 16 item, tra cui 13 elementi di gravità e 3 elementi diagnostici. Il punteggio di gravità varia da 0 a 39. Per la diagnosi di delirium il punteggio è ≥ 15 punti, un punteggio più alto indica una maggiore gravità del delirio.¹²

DSI (Delirium symptom interview). È un'intervista strutturata. Rileva la presenza o l'assenza di sette criteri DSM-III per il delirio. Il deli-

rio è presente se nelle 24 ore precedenti sono comparsi disorientamento, disturbi percettivi o disturbi della coscienza.¹³

MDA (Memorial Delirium Assessment scale). Misura la gravità del delirio su una scala di 10-item, punti per singolo item da 0 a 3 basati sull'osservazione, il punteggio del test varia da 0-30.¹⁴

NeeCHAM Confusion scale. Nove item suddivisi in tre sezioni: sezione (i), elaborazione delle informazioni (punteggio 0-14 punti), valuta i componenti dello stato cognitivo; sezione (ii), comportamento (punteggio 0-10 punti), valuta il comportamento osservato e la capacità di prestazione; sezione (iii) performance (punteggio range 0-16 punti), valuta la funzione vitale (ovvero, segni vitali, livello di saturazione di ossigeno e delle vie urinarie, incontinenza). Il punteggio totale può variare da 0 (funzione minima) a 30 (funzione normale). Il delirio è presente se il punteggio è ≤ 24 punti.¹⁵

iCDsC (Intensive Care Delirium screening Checklist). Strumento di screening per il delirio al letto del malato, utile nelle unità di terapia intensiva; checklist di otto elementi basati sui criteri del DSM-IV, le voci sono segnate come 1 (presente) o 0 (assente), un punteggio ≥ 4 punti indica delirio.¹⁶

Cognitive Test per Delirium. Può essere utilizzato con i pazienti incapaci di parlare o scrivere. Valuta l'orientamento, l'attenzione, la memoria, la comprensione e la vigilanza, in primo luogo con modalità visiva e uditiva. Ogni dominio individuale viene valutato con un punteggio da 0 a 6 con incrementi di due punti, fatta eccezione per la comprensione, che ha incrementi unitari. I punteggi totali vanno da 0 a 30, i punteggi più alti indicano una migliore funzione cognitiva.^{17 18}

Identificazione dei fattori di rischio e delle cause

Poiché molti casi di delirium hanno genesi multi-fattoriale, può essere utile suddividere i fattori di rischio rispetto all'episodio indice tra fattori predisponenti (caratteristiche preesistenti del paziente,

vulnerabilità) e fattori precipitanti (insulti patogeni che si verificano al momento dell'ospedalizzazione). Pazienti con elevata vulnerabilità (ad esempio demenza, grave comorbidità) possono andare incontro a delirium anche per fattori precipitanti relativamente modesti (assunzione di una dose di benzodiazepine, posizionamento di catetere vescicale), (tabelle 3.3, 3.4, 3.5).

I fattori predisponenti al delirium più frequentemente indicati in Letteratura sono in ordine di importanza: pre-esistente demenza, gravi malattie mediche concomitanti, politerapie, abuso di alcol, iponatriemia, genere maschile, depressione, dolore, compromissione uditiva e visiva.

Tabella 3.3 Fattori predisponenti

-
- Età avanzata
 - Deficit cognitivo (25% delirium in dementi, delirium nel 40% dementi in ospedale)
 - Genere maschile
 - Polipatologia cronica
 - Elevato numero di farmaci
 - Deficit sensoriali
 - Farmaci psicoattivi
 - Alcolismo
 - Dolore
-

Sono state elaborate mnemotecniche per ricordare i principali fattori precipitanti di delirium:¹⁹

- **VINDICATE**: Vascular; Infections; Nutrition; Drugs; Injury; Cardiac; Autoimmune; Tumors; Endocrine.
- **DELIRIUM**: Drugs; Eyes/ears; Low Oxygen; Ischemia; Retention; Infections; Underhydratation; Metabolic disorders; Sleep deprivation; Subdural.

Il delirium è più frequente nei pazienti colpiti da ictus (13%) rispetto ad altri pazienti con patologie acute, quali quelli con patologie coronariche acute. Non è una conseguenza aspecifica della malattia acuta e del ricovero ospedaliero ed è secondaria al danno

emisferico cerebrale e alle alterazioni metaboliche.²⁰ I pazienti ricoverati in stroke unit rispetto ad altri pazienti con ictus ricoverati in reparti generalisti hanno una minor incidenza di delirium.²¹ Questo sintomo si manifesta maggiormente in associazione a demenza preesistente (OR 18,1), emianopsia (OR 12,3), aprassia (OR 11,0), età avanzata (OR 5,5), infezioni (vie urinarie o polmonari, OR 4,9).

Una revisione sistematica²² ha dimostrato nei pazienti con delirium nelle prime fasi dell'ictus, una maggior mortalità ospedaliera (OR 4,71) e a distanza di 12 mesi (OR 4,91), rispetto ai pazienti senza delirium. Il delirium risultava determinante nell'allungare la degenza di più di 9 giorni e nel determinare la dimissione non a domicilio (OR 3,39).

Tabella 3.4 Cause neurologiche di delirium

Patologie cerebrovascolari

Ictus emorragico, ictus ischemico, emorragia subaracnoidea

Emicrania

Emicrania confusionale (emicrania che altera lo stato di coscienza)

Infiammazione o infezione

Encefalomielite acuta demielinizzante, ascesso cerebrale, vasculite del sistema nervoso centrale, encefalite, meningite, meningoencefalite

Epilessia

Stato di male epilettico non convulsivo, stato post-ictale

Traumi

Ematoma subdurale, lesioni cerebrali traumatiche

Tumore

Carcinomatosi meningea, tumore cerebrale primario o metastatico

Tabella 3.5 Fattori precipitanti

Disturbi metabolici e malattie internistiche

Encefalopatia epatica
Uremia
Ipoglicemia
Ipossia
Disturbi idroelettrolitici (ipo/ipernatriemia, iper/ ipoosmolarità, ipo/ipermagnesiemia)
Scompenso cardiaco acuto
Infezioni acute (respiratorie, urinarie, sepsi)
Acidosi
Malnutrizione
Porfiria
AIDS

Tossici e alle esposizioni industriali

Monossido di carbonio
Solventi organici
Piombo
Manganese
Mercurio
Disolfuro di carbonio
Metalli pesanti

Carenza di vitamine

Tiamina
B12
Acido nicotinico
Acido folico

Endocrinopatie

Tiroide
Paratiroideo
Pituitario

Droghe

Alcol
Caffeina
Allucinogeni
Anfetamine
Meperidina, altri narcotici

segue

Tabella 3.5 Segue**Manovre invasive**

Catetere vescicale
Linee venose

Mezzi di contenzione**Sindrome da astinenza**

Alcol
Benzodiazepine
Neurolettici

Depressione**Farmaci**

Psicotropi	Fenotiazinici Clozapina Litio Triciclici Trazodone Anticonvulsivanti Fenobarbital Fenitoina Valproato Carbamazepina
Altri farmaci del SNC	Farmaci antiparkinson Sedativi ipnotici Anticolinergici Antistaminici Cimetidina Disulfiram Alcaloidi della segale cornuta Metildopa
Agenti cardiovascolari	Beta-bloccanti Clonidina Digossina
Agenti anti-infettivi	Aciclovir Amphotericine B Cephalexine Cloroquina Isoniazide Rifampicina

segue

Tabella 3.5 Segue

Citotossici antineoplastici	
Farmaci anti-infiammatori	Salicilato Steroidi
Interventi chirurgici	
Traumi	
Frattura di femore	

Diagnosi

Dati anamnestici

Nel limite del possibile l'anamnesi va verificata con familiari o con conoscenti.

Le domande fondamentali

- Qual è l'età del paziente?
- Con chi vive?
- È possibile raccogliere i dati anamnestici?
- Qual è il livello cognitivo abituale del paziente?
- Quali sono i problemi di salute del paziente?
- Quali farmaci il paziente assume?
- Il paziente abusa di alcol o di altre droghe? Ha recentemente interrotto una sostanza dalla quale dipendeva?
- Ha presentato recentemente febbre, infezioni, traumi?

Età

- Nell'**età giovanile** è più probabile una patogenesi infettiva, infiammatoria, epilettica, traumatica, da sostanze tossiche.
Nell'**età anziana** è più probabile una patogenesi vascolare, farmacologica, metabolica, epilettica, da patologie mediche o chirurgiche.

Abitudini di vita

- Abuso di alcol o di farmaci (ad esempio benzodiazepine).

- Uso di sostanze tossiche.
- Professioni a rischio di tossicità.

Anamnesi patologica

- Patologie metaboliche, patologie generali.
- Patologie neurologiche, focali o diffuse, in esiti o progressive (anche demenza).
- Epilessia.
- Traumi recenti.
- Interventi chirurgici recenti (tabella 3.6).

Anamnesi farmacologica

- Politerapia e interazioni farmacologiche.

Tabella 3.6 Fattori predittivi di delirium post-chirurgico

-
- Abuso di alcol
 - Deterioramento dello stato cognitivo
 - Grave compromissione funzionale (Karnowsky)
 - Alterazioni di Na, K, glucosio pre-operatori
 - Chirurgia aneurismi aortici
 - Chirurgia toracica non cardiaca
 - Età > 70
-

Valutazione neurologica

Va ricercata la presenza di segni neurologici che possono orientare la diagnosi:

- **Segni di irritazione meningea**, orientano per patologia infettivo/inflammatoria o emorragia subaracnoidea.
- **Segni di patologia focale**, orientano per patologia vascolare (ad esempio lesione frontale o parietale) o per stato di male epilettico sintomatico.
- **Segni non focali motori** quali le mioclonie o il *flapping tremor* orientano maggiormente verso le encefalopatie metaboliche.

Valutazione clinica generale

- Temperatura: ipertermia (meningoencefalite, sepsi)
- Condizioni generali, nutrizionali, idratazione, colorito: squilibrio metabolico, intossicazione da CO, anemia
- Segni vegetativi: intossicazioni, scompenso metabolico
- Parametri emodinamici e respiratori: encefalopatia ipertensiva, encefalopatia ipossica, shock

Indagini in urgenza

Laboratorio – emogasanalisi

- Alterazioni parametri ematochimici (patologia metabolica, dis-elettrolitica, infettiva), encefalopatia ipossica
- Screening tossicologico ematico e urinario

Indagini strumentali

- TC cranio:
 - lesioni focali (acute o in esiti) vascolari, infiammatorie, traumatiche, espansive;
 - patologie diffuse, predisposizione al *delirium*.
- RMN encefalo (da riservare a casi selezionati o incerti):
 - come la TC, maggiormente sensibile; le indagini neuro radiologiche possono rilevare quadri di normalità, oppure lesioni focali (recenti o esiti), diffuse o una combinazione di lesioni focali e diffuse.
- EEG:
 - anormalità focali, diffuse, epilettiche.
- Liquor cerebro spinale:
 - nel sospetto di meningite o di ESA.

Nota per EEG

Nella maggior parte dei pazienti con delirium su base organica, l'EEG mostrerà un'alterazione dell'organizzazione generale del tracciato. Tale alterazione è spesso strettamente correlata alla gravità dell'encefalopatia e le sue variazioni sono utili per monitorizzare l'efficacia delle terapie.

I dati "funzionali" dell'EEG acquisiscono particolare valore se correlati con quelli anatomopatologici delle neuro immagini.

L'EEG in particolar modo consente l'identificazione:

- di uno stato epilettico come base del quadro confusionale e fornisce la conferma dell'efficacia della impostazione terapeutica.
- dell'origine psicogena dei disturbi.
- di pattern suggestivi di encefalopatia dismetabolica o tossica
- di pattern suggestivi di encefalopatie infiammatorie

Contrariamente a quanto avviene in molte strutture l'EEG dovrebbe essere disponibile h24 e 7 giorni su 7.

Criteria per TC urgente

Consigliata quando dalla valutazione clinica non emerge una causa extraneurologica,²³ o comunque in presenza di:

- Deficit neurologici focali di nuova insorgenza.
- Storia di caduta nelle 2 settimane precedenti.
- GCS <9 o improvviso peggioramento della coscienza rispetto al momento di arrivo in ospedale.
- Terapia anticoagulante orale.
- Cefalea persistente.

Criteria identificativi delle cause di delirium

Delirium indotto da farmaci

- Il farmaco in questione ha effetti sul sistema nervoso centrale.
- Riscontro laboratoristico di una concentrazione plasmatica tossica, oppure il quadro clinico migliora con la riduzione della dose o la sospensione del farmaco.
- La modificazione dello stato mentale coincide con il periodo di utilizzo del farmaco.

Delirium secondario ad infezione

- Sono presenti segni di infezione (febbre, leucocitosi).
- La modificazione dello stato mentale coincide con il periodo dell'infezione.

Alterazioni idro-elettrolitiche

- Sono presenti segni clinici di modificazioni della volemia (storia di diarrea, vomito, ecc.).
- Il disturbo è confermato dagli esami di laboratorio.

Disturbi endocrino-metabolici (uremia, encefalopatia epatica, ipoglicemia, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica).

- Il disturbo è confermato dagli esami di laboratorio.
- La modificazione dello stato mentale coincide con il periodo del disturbo.

Processi intracranici

- Evidenza clinica, dall'anamnesi e/o dall'esame obiettivo, di un processo intracranico (ictus, attacco ischemico transitorio, edema cerebrale, ematoma subdurale, meningite, epilessia non convulsiva).
- Evidenza strumentale oggettiva che confermi l'evento o, in caso di attacco ischemico transitorio, una storia di eventi simili, o fattori di rischio multipli.
- La modificazione dello stato mentale coincide con il periodo del disturbo.

Compromissione cardio-polmonare e/o ipossia

- Evidenza clinica di bassa gittata cardiaca, compromissione polmonare o ipoperfusione cerebrale.
- Evidenza dagli esami di laboratorio o dalle radiografie di compromissione cardio-polmonare.
- La modificazione dello stato mentale coincide con il periodo del disturbo cardio-polmonare.

Alcol e sindrome da astinenza

- Assunzione recente di alcol o di sostanze sedative, con storia di uso cronico.
- Evidenza di crisi di astinenza.
- Il delirium si manifesta nella prima settimana di sospensione.

Demenza preesistente documentata, associata o meno a deficit visivi e uditivi

- Lo stato mentale migliora con stimoli orientanti.
- Lo stato mentale peggiora con le modificazioni dell'ambiente o si manifesta soprattutto di notte.

Diagnosi differenziale

Nella diagnosi differenziale³ vanno considerate le seguenti patologie:

- Psicosi dissociativa.
- Depressione:
 - 41% delle forme di delirium può essere erroneamente diagnosticato come depressione.
- Demenza:
 - Malattia di Alzheimer
 - Malattia a corpi di Lewy
 - Demenza vascolare.
- Vasculopatia cerebrale acuta con afasia.
- Altre patologie degenerative del SNC.
- Crisi parziali complesse.

Va sempre tenuto presente che uno stato confusionale può complicare una patologia dementigena (tabella 3.7).²⁴ Da una revisione sistematica di 14 studi, la prevalenza di delirium sovrapposto a demenza variava dal 22% al 89% dei ricoverati e delle soggetti anziani con demenza. Tale evenienza si associava a un'accelerazione del declino cognitivo e funzionale, all'incremento di istituzionalizzazione, riospedalizzazione, e all'aumento della mortalità,²⁵ soprattutto nella demenza a corpi di Lewy.²⁶

L'EEG convenzionale e quantitativo può permettere il riconoscimento precoce di un'encefalopatia e permette la differenziazione fra delirium e demenza senile.²⁷

Tabella 3.7 Caratteristiche comparative di delirium e demenza

	Delirium*	Demenza*
Esordio	Acuto, anche se la perdita iniziale di lucidità mentale può essere lieve	Insidioso e progressivo
Durata	Ore o giorni (anche se può essere prolungata in alcuni casi)	Mesi o anni
Attenzione	La ridotta capacità di focalizzare, sostenere, o spostare l'attenzione è una caratteristica segno distintivo che si verifica precocemente	Normale se non nella grave demenza
Coscienza (consapevolezza dell'ambiente)	Fluttuante (quindi la valutazione in più momenti è necessaria); ridotto livello di coscienza e orientamento alterato	Generalmente intatta
Linguaggio	Incoerente e disorganizzato; facile distraibilità	Ordinato, ma possibile anomie o afasia
Causa	Patologie medica, intossicazione da farmaci o sostanze tossiche	Patologie neurologiche (ad esempio, placche di β -amiloide nell'Alzheimer)
Altre caratteristiche	Forme iperattiva, ipoattiva e mista, in base al tipo di disturbo psicomotorio; perturbazione della durata e dell'architettura del sonno; disturbi percettivi	I sintomi variano a seconda della sottostante patologia (ad esempio, fluttuazioni nelle funzioni cognitive sono una caratteristica della demenza a corpi di Lewy)

**Queste due sindromi hanno notevoli caratteristiche sovrapponibili e possono coesistere in un singolo paziente.*

Criteri di trattamento

Interventi non farmacologici

Anche nel caso del delirium la **prevenzione** è la migliore medicina: le evidenze infatti suggeriscono che è più facile prevenire che curare il delirio. La prevenzione consiste nella diagnosi precoce e nella gestione aggressiva dei fattori di rischio noti.²⁸

Benché il delirium sia un problema frequente nei pazienti anziani ospedalizzati, la gestione è ancora su basi empiriche e non ci sono prove in letteratura a sostegno del cambiamento alla pratica attuale in questo momento.²⁹⁻³¹

Protocollo di interventi preventivi³²

- **Deficit cognitivi:** facilitare l'orientamento con opportune informazioni e con orologi e calendari; fornire i nomi e i ruoli delle figure professionali che assistono il paziente, promuovere visite di familiari o amici.
- **Deficit visivi:** assicurare la disponibilità degli occhiali.
- **Deficit uditivi:** se disponibili consentire gli amplificatori auricolari, eliminare eventuali tappi di cerume.
- **Disidratazione:** riconoscere precocemente gli squilibri idro-elettrolitici e incoraggiare l'assunzione orale di liquidi.
- **Dolore:** trattare efficacemente la sintomatologia dolorosa.
- **Politerapie:** eliminare i farmaci inutili, verificare le interazioni farmacologiche.
- **Funzioni sfinteriche:** verificare la presenza di globo vescicale.
- **Immobilità:** permettere la mobilitazione precoce e, quando possibile, la deambulazione assistita. Evitare mezzi di contenzione.
- **Complicanze dell'immobilizzazione:** diagnosi precoce di piaghe da decubito, embolia polmonare, infezione del tratto urinario e polmonari.
- **Frammentazione del sonno:** limitare le attività sanitarie e la rumorosità nelle ore notturne.

Gli interventi preventivi consentono di ridurre del 40% circa l'incidenza di delirium in pazienti anziani ospedalizzati.³³

Interventi farmacologici

Le terapie farmacologiche hanno effetti collaterali. **I farmaci vanno quindi utilizzati solo se il delirium interferisce con la terapia in atto, o influenza la sicurezza e il benessere del paziente o delle figure di accudimento.** I dati sui risultati comparativi sull'uso di farmaci specifici per il delirium rispetto al non uso sono scarsi e, in mancanza di buoni studi randomizzati controllati, i protocolli attuali si basano prevalentemente sull'opinione degli esperti (tabella 3.8).³⁴⁻³⁷

Gli antipsicotici sono considerati agenti di scelta per la maggior parte dei casi di delirio. Gli studi clinici randomizzati nell'agitazione e nella demenza suggeriscono un vantaggio (NNT = 5). Gli effetti collaterali possono includere segni extrapiramidali, ipotensione, sedazione, acatisia. Importante la valutazione preliminare dell'intervallo QT dell'ECG per il rischio di aritmie cardiache. In particolare va considerato il parametro QTc:

- Se superiore a 440 msec (ma inferiore a 500): ridurre i dosaggi, sospendere eventuali altri farmaci che allungano il QT, e ricontrollare l'ECG dopo alcune ore.
- Se il QTc è superiore a 500 msec: i rischi sono superiori ai benefici.

In una recente meta-analisi,³⁸ su 15 studi, circa il trattamento a breve termine del delirium è stata confermata una maggior efficacia del gruppo degli antipsicotici rispetto al placebo ed è emersa una maggiore efficacia e una migliore tollerabilità degli antipsicotici di seconda generazione (olanzapine, risperidone e quetiapina) rispetto a quelli di prima generazione (aloperidolo, clorpromazina). Per quanto attiene, invece, alla prevenzione del delirium, secondo i risultati di un'altra meta-analisi, non vi sarebbero prove di efficacia convincenti riguardo all'uso degli antipsicotici,³⁹ che non è quindi raccomandato anche in considerazione dei loro rilevanti effetti avversi.

ANTIPSIKOTICI

- **Aloperidolo:** va utilizzata la dose più bassa possibile, ad esempio, 0,5-1,0 mg due volte al dì per os riducendo ulteriormente la dose quando il delirium migliora. La dose iniziale di 0,5 mg può essere ripetuta ogni 4 ore fino a quando l'agitazione è controllata.
- **Droperidolo** può essere usato *IV* per l'effetto più rapido. Attenzione: sedazione, ipotensione, meno anti-psicotici di aloperidolo.

Atipici

- **Risperidone:** per i pazienti con effetti collaterali o controindicazioni da aloperidolo. Dose iniziale: 0,5 mg due volte al dì per os.
- **Olanzapina:** A partire dose di 2,5 mg in singola somministrazione o due volte al dì per os.
- **Quetiapina:** 25 mg due volte al giorno.

BENZODIAZEPINE

Dovrebbero essere evitate, in particolare quelle a lunga emivita. L'effetto è più rapido rispetto ai neurolettici, con un picco breve ed effetti di sedazione più frequenti, possono aggravare paradossalmente il delirium. Rappresentano gli agenti di scelta per le **sindromi da astinenza etilica** e possono essere utili nel **delirium associato ad alte dosi di sostanze stupefacenti e a mioclono:**

- **Lorazepam** 0,5-1 mg *IV* o *PO* (t₁ /2 15-20 ore; 0,5-1 mg per os, eventuali dosi addizionali ogni 4 ore.
- **Midazolam** 1-2 mg *ev* ripetibili per la sedazione a breve termine del delirium iperattivo se il paziente è monitorato (rischio di depressione respiratoria).

Altri farmaci

- **Trazodone** 25-100mg prima di coricarsi.

Prognosi

Il delirium nei pazienti ospedalizzati associa a maggiore mortalità⁴¹ rispetto ai pazienti ricoverati che non presentavano il sintomo (8% vs 1%), prolungamento della durata di degenza (12 giorni vs 7

Tabella 3.8 Farmaci neurolettici utilizzati nel delirium⁴⁰

Farmaco	Range dosaggio	Sedazione	EPS	Prolungamento QTc	Commenti
Aloperidolo IV / IM / PO / NG	Dose iniziale: 0,5-1 mg ripetibile ogni 4 ore sino al controllo dell'agitazione Max dose: 20 mg/di (dose da riservare ai soli pazienti psichiatrici), aumenta il rischio di prolungamento QTc e di fibrillazione ventricolare	+	+++	+++	Evitare IM se anticoagulanti PO può avere meno effetti su QTc ma più EPS. EV off-label per allungamento QTc. Può essere dato regolarmente o al bisogno
Risperidone PO / NG / ODT	Dose iniziale: 0,25-0,5 mg ogni 12 ore (a dosi inferiori se anziani o con QTc prolungato) Max dose: 2 mg ogni 12 ore	+	++	+	Da considerare nelle forme ipoattive Meno sedativo, minor probabilità di causare ipotensione (minore attività istaminica)
Quetiapina PO / NG	Dose iniziale: 12,5-50 mg q12h (a dosi inferiori se anziani o con QTc prolungato) Max dose: 200 mg q12h	++	+	++	Da considerare nelle forme iperattive e agitate o miste Dosi maggiori serali (PM>AM) possono migliorare il sonno
Olanzapina PO / NG / ODT	Dose iniziale: 2,5-5 mg al momento di coricarsi Max dose: 20 mg/di	++	++	++	Da considerare nelle forme iperattive e in mancanza di accessi venosi. Maggiori effetti collaterali metabolici e EPS in confronto alla quetiapina

EPS: sintomi extrapiramidali; modalità di somministrazione: IV: endovenosa;
IM: intramuscolare; PO: orale; NG: sondino nasogastrico; ODT: compresse orodispersibili

giorni), aumento del ricorso all'istituzionalizzazione (16% vs 3%). Inoltre la comparsa di delirium si associa a un aumento della mortalità a 12 mesi (HR 3,44 IC 2,05-5,75 vs HR 2,11 IC 1,18-3,77)^{43 44} e a cinque anni: la curva dei pazienti non dementi che presentano delirium è sovrapponibile alla curva dei pazienti con demenza grave.

Indicatori di qualità

- % di pz con documentato screening per delirium (almeno esecuzione di CAM entro 24 ore).
- % di pz trattati x il dolore (per quantificare il dolore può essere impiegata una scala visuo-analogica con punteggi da 0 = assenza di dolore a 10 = dolore massimo).
- % di pz trattati con misure non farmacologiche nel prime 24-48 ore.

Bibliografia

1. Brown TM, Boyle MF. Delirium. *BMJ* 2002; 325: 644-7.
2. Young J, Inouye SK. Delirium in older people. *BMJ* 2007; 334: 842-6.
3. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014; 383(9920): 911-22.
4. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009; 5(4): 210-20.
5. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-98.
6. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113: 941-8.
7. Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 823-30.
8. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-iCU). *JAMA* 2001; 286: 2703-10.

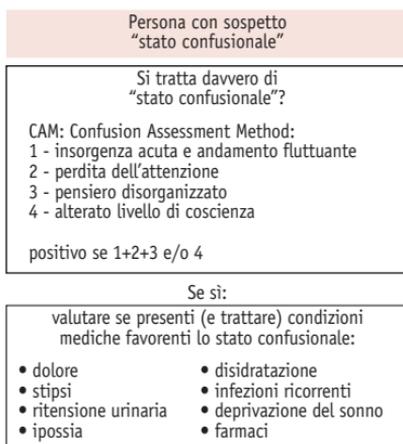
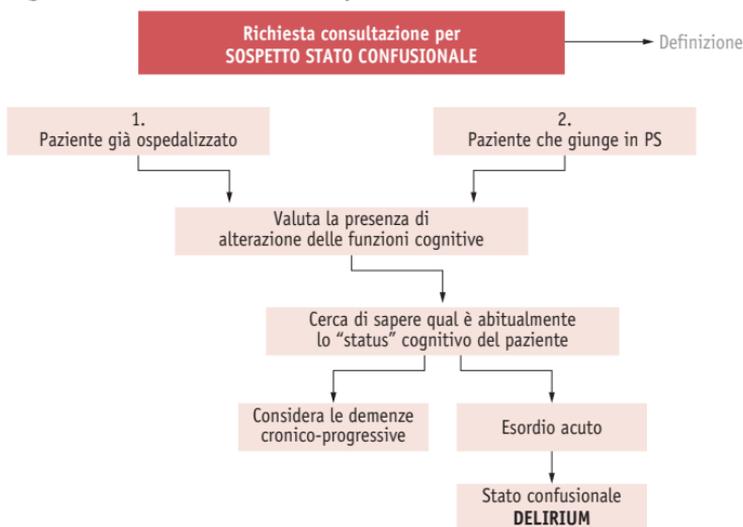
9. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the intensive Care Unit (CAM-iCU). *Crit Care Med* 2001; 29: 1370-9.
10. Bellelli G, Morandi A, Davis DH, et al. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing* 2014; 43: 496-502.
11. Bellelli G, Morandi A, Di Santo SG, et al.; Italian Study Group on Delirium (ISGoD). "Delirium Day": a nationwide point prevalence study of delirium in older hospitalized patients using an easy standardized diagnostic tool. *BMC Med* 2016; 14: 106.
12. Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, et al. Validation of the Delirium rating scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 229-42.
13. Albert MS, Levkoff SE, Reilly C, et al. The delirium symptom interview: an interview for the detection of delirium symptoms in hospitalized patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992; 5: 14-21.
14. Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, et al. The Memorial Delirium Assessment scale. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 128-37.
15. Neelon VJ, Champagne MT, Carlson JR, et al. The NeeCHAM Confusion scale: construction, validation, and clinical testing. *Nurs Res* 1996; 45: 324-30.
16. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, et al. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001; 27: 859-64.
17. Hart RP, Best AM, Sessler CN, et al. Abbreviated cognitive test for delirium. *J Psychosom Res* 1997; 43: 417-23.
18. Hart RP, Levenson JL, Sessler CN, et al. Validation of a cognitive test for delirium in medical ICU patients. *Psychosomatics* 1996; 37: 533-46.
19. Flaherty JH, Morley JE. Delirium: a call to improve current standards of care. *J Gerontol. A Biol Sci Med Sci* 2004; 59: 341-3.
20. Caeiro L, Ferro JM, Albuquerque R, Figueira ML. Delirium in the first days of acute stroke. *J Neurol* 2004; 251(2): 171-8.
21. Dahl MH. Delirium in acute stroke – prevalence and risk factors. *Arch Neurol Scand* 2010; 122 (suppl 190): 39-43.
22. Shi Q, Presutti R, Selchen D. et al. Delirium in acute stroke. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2012; 43: 645-9.
23. Lai MM, Wong Tin Niam DM. Intracranial cause of delirium: computed tomography yield and predictive factors. *Internal Medicine Journal* 2010; 24: 422-38.

24. Fong TG, Davis D, Growdon ME, Albuquerque A, Inouye SI. The interface between delirium and dementia in elderly adults. *Lancet Neurol* 2015; 14: 823-32.
25. Fick DM, Agostini JV, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(10): 1723-32.
26. Gore RL, Vardy ER, O'Brien JT. Delirium and dementia with Lewy bodies: distinct diagnoses or part of the same spectrum? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 50-9.
27. Jacobson SA, Leuchter AF, Walter DO. Conventional and quantitative EEG in the diagnosis of delirium among the elderly. *JNNP* 1993; 56: 153-8.
28. Weber JB, Coverdale JH, Kunik ME. Delirium: current trends in prevention and treatment. *Intern Med* 2004; 34(3): 115-21.
29. Siddiqi N, Stockdale R, Britton AM, Holmes J. Interventions for preventing delirium in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2):CD005563.
30. Britton A, Russell R. Multidisciplinary team interventions for delirium in patients with chronic cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;--(2):CD000395.
31. Meagher DJ. Delirium: optimising management *BMJ* 2001; 322(7279): 144-9.
32. Marcantonio E. The management of delirium. In: Lindsay J, Rockwood K, Macdonald A, eds. *Delirium in old age*. Oxford University Press 2002, pp. 123-51.
33. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 4; 340(9): 669-76.
34. S.K.Inouye, Delirium in Older Persons *N Engl J Med* 2006; 354: 1157-65.
35. Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;--(4):CD006379.
36. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;--(2):CD005594.
37. Jackson KC, Lipman AG. Drug therapy for delirium in terminally ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;--(2):CD004770.
38. Kishi T, Hirota T, Matsunaga S, Iwata N. Antipsychotic medications for the treatment of delirium: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 767-74.
39. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, Inouye SK, Needham DM. Antipsychotic medication for prevention and treatment of delirium in hospitalized

- adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 64: 705-14.
40. The Ohio State University Medical Center – Wexner Medical Center – Management of Delirium in ICU – Second Edition, 2016.
 41. Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B, et al. Delirium. The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1992; 152(2): 334-40.
 42. Pompei P, Foreman M, Rudberg MA, Inouye SK, Braund V, Cassel CK. Delirium in hospitalized older persons: outcomes and predictors. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42(8): 809-15.
 43. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med* 2002; 162(4): 457-63.
 44. Kakuma R, du Fort GG, Arsenault L, et al. Delirium in older emergency department patients discharged home: effect on survival. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(4): 443-50.

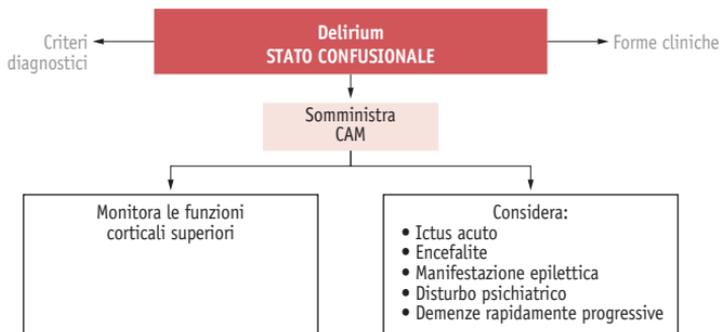
Appendice

Algoritmo Stato confusionale/delirium 1

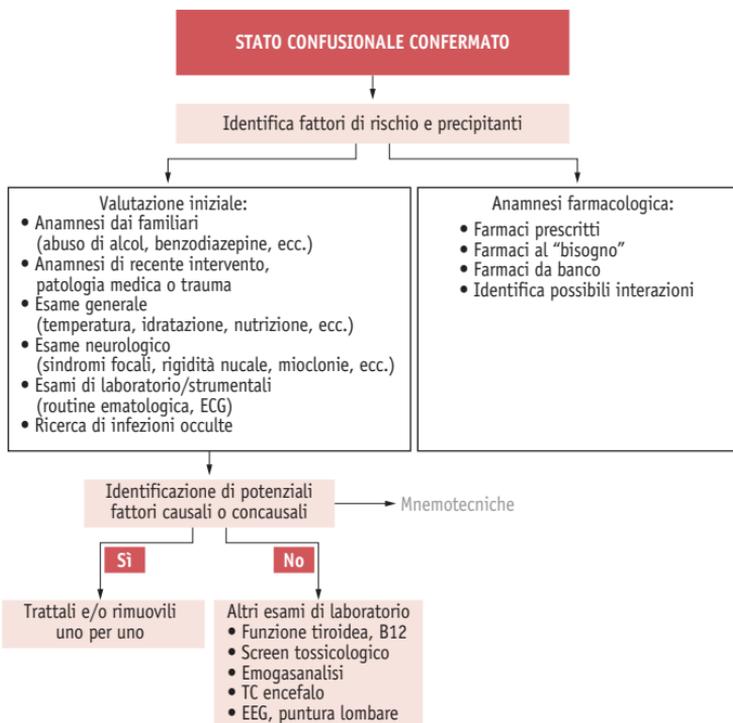


Lasciare di supporto una persona nota al paziente

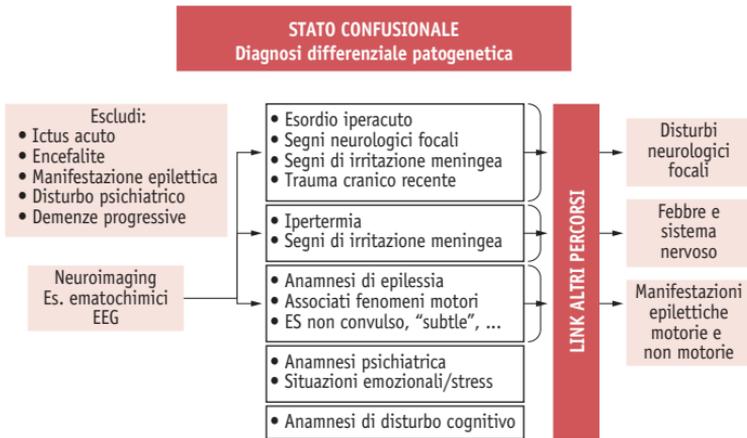
Algoritmo Stato confusionale/delirium 2



Algoritmo Stato confusionale/delirium 3



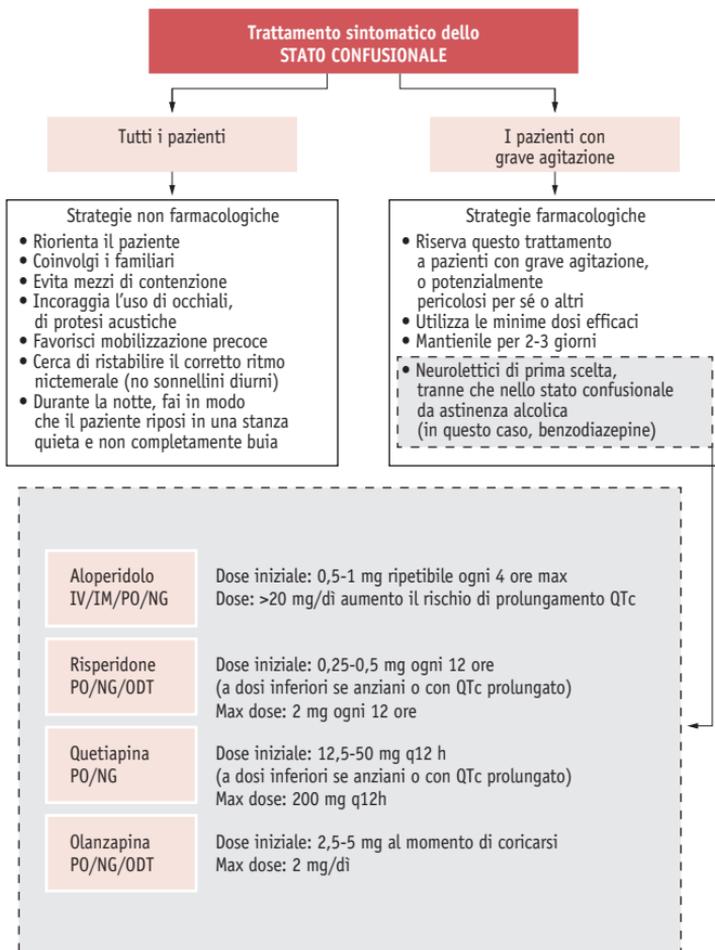
Algoritmo Stato confusionale/delirium 4



Algoritmo Stato confusionale/delirium 5



Algoritmo Stato confusionale/delirium 6



4.

Manifestazioni epilettiche motorie e non motorie

Coordinatore: Fabio Minicucci

Gruppo di lavoro: Umberto Aguglia,
Fabrizio Antonio de Falco, Donata Guidetti,
Oriano Mecarelli, Gian Andrea Ottonello,
Roberto Michelucci

Introduzione

Scopo della seguente trattazione è definire un percorso diagnostico e terapeutico delle manifestazioni epilettiche strettamente correlato alle problematiche dell'emergenza/urgenza. Pertanto non verranno discussi per esteso tutti i problemi connessi con le epilessie ma solo quelli che riguardano il primo approccio al paziente con verosimili o sospette crisi epilettiche recenti.

La Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE) ha recentemente pubblicato (2017) la revisione della classificazione sia delle crisi epilettiche¹ che delle epilessie² e, nel 2015, la nuova modalità di classificazione degli Stati Epilettici.³ Anche la definizione di epilessia è stata riformulata nel 2014 e di conseguenza questo nuovo aspetto verrà riportato nella trattazione successiva.

Definizioni

Le **crisi epilettiche** sono manifestazioni cliniche a occorrenza accessuale con esordio ad ogni età e imprevedibile ricorrenza nella maggioranza dei casi. Presentano un'eziologia estremamente variabile e possono essere una manifestazione clinica sporadica o unica

della malattia di base; il controllo di quest'ultima può determinarne la scomparsa.

In molti pazienti le crisi hanno per contro un decorso cronico indipendente dall'andamento della causa e possono richiedere un trattamento di lunga durata, in genere con terapia farmacologica. Occasionalmente le crisi hanno il carattere di urgenza medica con l'innescò di procedure assistenziali di emergenza coinvolgenti tutti gli operatori del settore.

L'ILAE utilizza come definizione di crisi epilettica la seguente: "una transitoria comparsa di segni e/o sintomi dovuta ad un'anomala, eccessiva o sincrona attività neuronale cerebrale".⁴

L'approccio diagnostico necessita di una chiara differenziazione da una parte fra crisi epilettica ed epilessia e, dall'altra, fra crisi epilettiche singole e Stato Epilettico (SE).

La **crisi epilettica** deve essere considerata un sintomo⁵ mentre per **epilessia** si intende una condizione nella quale si riconosce una tendenza delle crisi a ripetersi nel tempo, un'eziologia più o meno definita e, quando possibile, una prognosi a distanza.

Non è possibile formulare criteri semiologici assoluti per le manifestazioni epilettiche.⁶

Qualunque segno o sintomo neurologico può però essere la manifestazione di una crisi che a volte si caratterizza anche con allucinazioni visive o uditive, con falsi ricordi, sensazioni di paura o segni di altro genere.⁷ I segni e i sintomi che compaiono durante la crisi hanno stretta relazione con la sede anatomica della crisi e la maggiore o minore diffusione della scarica neuronale patologica si correla abitualmente con il sommarsi di manifestazioni diverse nel corso del singolo episodio:

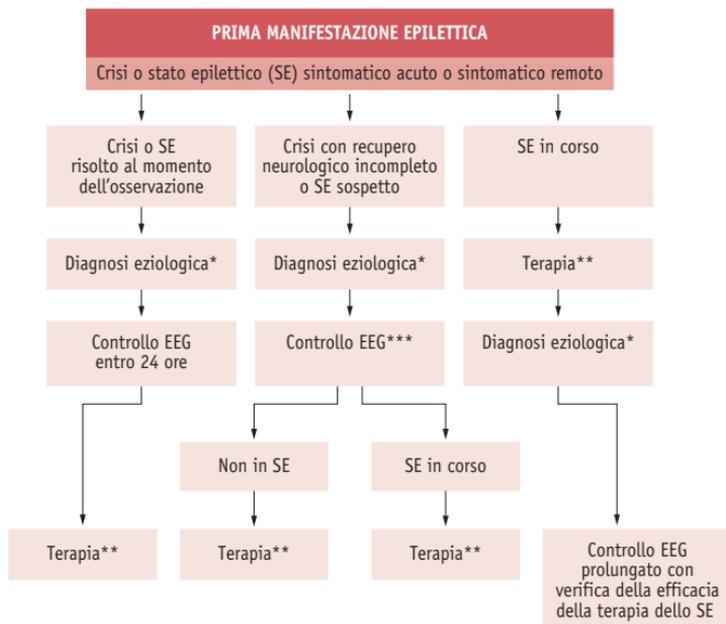
- *Crisi non convulsive.* In casi non frequenti ma ampiamente documentati è possibile che un segno deficitario (afasia, confusione ecc.) sia l'unico elemento clinico rilevabile nel paziente. In particolare questa caratteristica può essere presente nei cosiddetti

“SE non convulsivi” che entrano in diagnosi differenziale con tutte le altre condizioni di “delirium”.

- **Crisi convulsive.** In genere sia le crisi che gli SE si manifestano con segni motori involontari coinvolgenti distretti corporei variabili e in associazione con disturbi di coscienza e vigilanza più o meno completi.

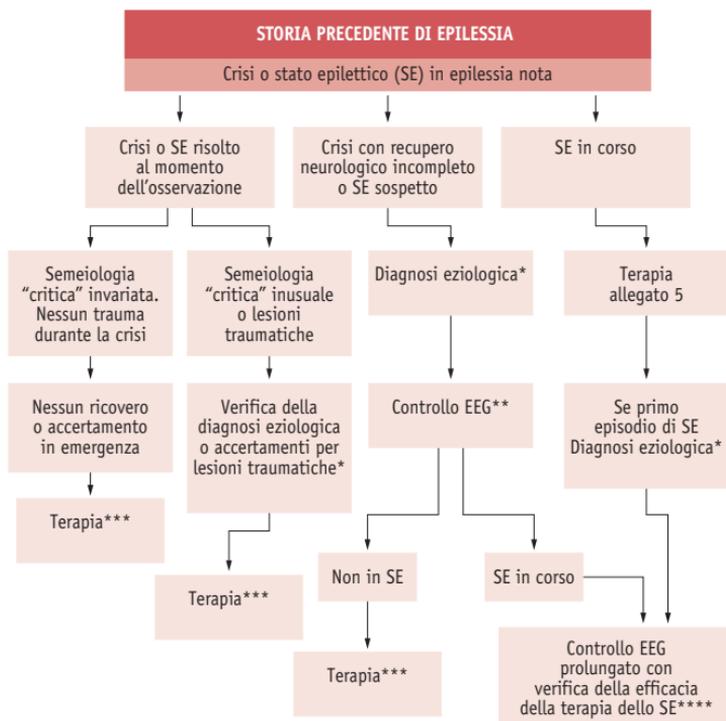
Ai fini della valutazione in emergenza si ritiene rilevante la presenza di nuovi sintomi anche non neurologici in senso stretto ma in ogni caso contemporanei alle crisi o conseguenti alle manifestazioni epilettiche (figure 4.1 e 4.2).

Figura 4.1 **Algoritmo con sequenza temporale degli interventi nell'emergenza urgenza**



* Vedi paragrafi *Eziologia delle crisi, Fattori favorenti la comparsa delle crisi, Diagnostica di laboratorio e strumentale*; ** Vedi paragrafo *Successiva gestione*; *** Vedi paragrafo *Terapia in emergenza*

Figura 4.2 Algoritmo con sequenza temporale degli interventi nell'emergenza urgenza (paziente con epilessia nota)



* Vedi paragrafi *Eziologia delle crisi, Fattori favorenti la comparsa delle crisi, Diagnostica di laboratorio e strumentale*; ** Vedi paragrafo *Successiva gestione*; *** Vedi paragrafo *Terapia in emergenza*; **** Vedi paragrafi *Terapia in emergenza, Successiva gestione*

Disturbi cardiocircolatori, respiratori o indicativi di lesioni traumatiche devono essere valutati con attenzione perché potenzialmente rilevanti nel determinare la prognosi del paziente.

La nuova classificazione delle crisi epilettiche¹ le divide in crisi a esordio focale, a esordio generalizzato e a sede di esordio sconosciuta (tabella 4.1). Le crisi a esordio focale possono essere caratterizzate o meno da una compromissione della "consapevolezza" e

Tabella 4.1 ILAE 2017 Classificazione delle crisi versione ridotta

Esordio focale

Esordio motorio vs non motorio
Consapevolezza conservata vs alterata
Evoluzione da focale a bilaterale tonico clonica

Esordio generalizzato

Esordio motorio vs non motorio (assenze)

Esordio non definito

Esordio motorio vs non motorio

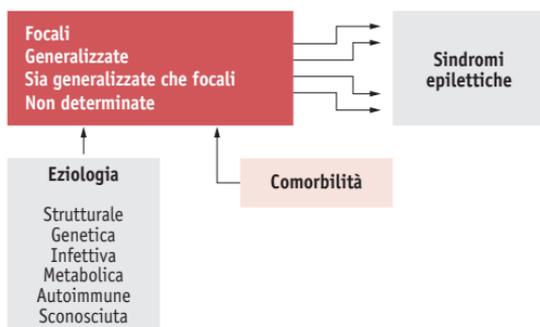
Crisi non classificabili

possono o meno evolvere a bilaterali tonico-cloniche. Il sintomo o segno iniziale determina la classificazione della crisi e la comparsa in un momento qualsiasi dell'episodio di una compromissione della coscienza o della vigilanza obbliga a classificarla come crisi con compromissione della "consapevolezza".

Analogamente le epilessie possono essere classificate in generalizzate, focali o con la combinazione di crisi generalizzate e focali. In questo tipo di inquadramento i pazienti con diagnosi di epilessia vengono raggruppati in base alla semeiologia delle crisi e alle aree o ai sistemi di connessione interessati dalle scariche patologiche. La classificazione prevede anche un livello diagnostico ulteriore, vale a dire quello del riconoscimento di sindromi epilettiche, che sono definite da un insieme di caratteristiche elettro-cliniche, talora neuroradiologiche e prognostiche comuni e sufficientemente omogenee (figura 4.3).

Tradizionalmente per definire un paziente affetto da epilessia è necessario che vi sia la ripetizione di crisi ma nel 2014 la ILAE ha allargato questa diagnosi ad altre possibili condizioni.

In base a quanto deciso⁸ la diagnosi di epilessia (e non di crisi epilettica isolata) deve essere considerata quando:

Figura 4.3 **ILAE 2017 Classificazione delle epilessie**

- si siano verificate almeno due crisi epilettiche non provocate con un intervallo di tempo fra di loro superiore a 24 ore;
- si sia verificata una crisi non provocata e sia presente una probabilità di ulteriori crisi con un rischio di ricorrenza simile a quello presente dopo due crisi non provocate (almeno il 60%) nel volgere dei successivi 10 anni;
- la crisi rientra chiaramente nell'ambito di una sindrome epilettica.

Va sottolineato che due o più manifestazioni epilettiche (crisi singole o SE) che compaiono in 24 ore devono essere considerate come un episodio singolo.

Per la valutazione del rischio di recidiva dopo un primo episodio è utile considerare che dopo una prima crisi non provocata il rischio di ricorrenza varia tra il 40 e il 52% (32% il primo anno e il 46% a 5 anni).⁹ Questo rischio aumenta se:

- la crisi è correlata a una precedente lesione cerebrale;
- l'EEG mostra delle anomalie epilettiformi;
- ci sono anomalie rilevate alla diagnostica per immagini;
- la crisi si è verificata in sonno.

Fondamentale, per i risvolti nella terapia antiepilettica, è la distinzione fra **singola crisi** e **SE**, perché una reale indicazione al trattamento in emergenza è riconosciuta solo per quest'ultimo.¹⁰ La recente classificazione ILAE riporta una definizione concettuale di SE che offre però solo in parte parametri operativi: "SE è una condizione determinata dall'inefficacia dei meccanismi responsabili dell'interruzione delle crisi o dall'avvio di meccanismi che provocano crisi di abnorme durata (T1). È una condizione che può avere conseguenze a lungo termine come morte neuronale, danno neuronale e alterazione di reti neuronali, dipendente da tipo e durata delle crisi (T2)." La suggerita modalità di utilizzazione dei concetti di T1 e T2 viene riportata nel successivo paragrafo relativo alla terapia dello stato epilettico.

Lo SE può essere ragionevolmente diagnosticato in due diverse condizioni:

- Manifestazioni epilettiche continue che abbiano una durata superiore a 20-30 minuti o due o più crisi in 30 minuti senza completo recupero neurologico intercritico.¹⁸
- Nel caso di manifestazioni convulsive generalizzate continue si ritiene che la diagnosi di stato possa essere fatta anche solo dopo 5-10 minuti senza posticipare inutilmente l'inizio del trattamento.¹⁰

La nuova classificazione inserisce una descrizione per assi del paziente. La corretta identificazione delle caratteristiche fondamentali dello SE (semeiologia, eziologia, correlati EEG ed età) è spesso possibile solo in una fase acuta del quadro clinico e può fornire indispensabili elementi per la prognosi e la terapia di quel particolare paziente. Come riportato in seguito nel paragrafo di terapia nella classificazione vengono anche indicate, almeno in modo grossolano, le diverse indicazioni a un trattamento aggressivo in base al tipo di SE (tabella 4.2).

Altri due elementi sono importanti dal punto di vista del comportamento medico in emergenza.

Per motivi di prognosi e terapia, di particolare rilievo è la distinzione fra **condizione epilettica nota** e **condizione epilettica non nota**¹¹ (figure 4.1 e 4.2) anche per quello che riguarda lo SE¹² e,

Tabella 4.2 ILAE 2015 Classificazione degli stati epilettici (SE)

Gli SE devono essere descritti in base a quattro assi

- Semeiologia
 - Eziologia
 - Caratteristiche EEG
 - Età
-

• ASSE 1 SEMEIOLOGIA DELLO SE

- Con preminenti sintomi motori
 - Convulsivo generalizzato
 - Mioclonico
 - Focale tonico
 - Ipercinetico
 - Senza preminenti sintomi motori
 - Non convulsivo nei pazienti in coma
 - Non convulsivo senza coma
-

• ASSE 2 EZIOLOGIA

- EZIOLOGIA NOTA
(remota, progressiva) nell'ambito di sindromi epilettiche definite
 - EZIOLOGIA SCONOSCIUTA
Proposta del gruppo di studio per epilessia della Società Italiana di Neurologia:
 - SE in pazienti con storia nota di epilessia
 - Con fattori scatenanti
 - Come parte integrante di alcune sindromi epilettiche
 - SE in pazienti con storia nota o non nota di epilessia (acuta, remota, progressiva)
 - SE eziologia non nota (criptogenici)
-

• ASSE 3 REPERTI EEG CARATTERISTICHE EEG

- Sede delle anomalie
 - Tipo di pattern
 - Morfologia
 - Andamento temporale Risposta agli stimoli
 - Modificazioni indotte dai farmaci
-

• ASSE 4 ETÀ

- Neonatale (0-30 giorni)
 - Infantile (1 mese-2 anni)
 - Nel bambino (da 2 a 12 anni)
 - Nell'adolescente e nell'adulto (da 12 a 59 anni)
 - Nell'anziano (>di 60anni)
-

infine, la differenziazione fra episodi **sintomatici acuti** e **sintomatici remoti**. Quest'ultima suddivisione viene effettuata in base all'intervallo di tempo fra esordio della patologia che riveste un ruolo eziologico e la comparsa delle manifestazioni epilettiche. Un intervallo inferiore ai sette giorni classifica la crisi o lo SE come "sintomatico acuto". Deve essere ricordato che, nel caso di episodi "sintomatici remoti", la causa iniziale (ad esempio neoplasia, ictus ecc.) può essere diversa dall'effettivo fattore scatenante (ipertermia, disturbo elettrolitico, terapie facilitanti le crisi ecc.).

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale con altre **cause di disturbo neurologico parossistico** con maggiore frequenza comprende:

- Presincopi (o lipotimie) e sincopi (vedi capitolo *Disturbi transitori di coscienza*).
- Tia, *drop attack*, amnesia globale transitoria, ecc. (vedi capitolo *Deficit neurologici focali*).
- Crisi psicogene non epilettiche (vedi capitolo *Sintomi funzionali in neurologia*).
- Disturbi parossistici in sonno (*rem behavior disorders, restless legs syn*, ecc.).
- Disturbi del movimento (distonie, discinesie, ecc.) (vedi capitolo *Urgenze nei disturbi del movimento*).
- Altro (emicrania, vertigine parossistica, ecc.) (vedi capitolo *Cefalea* e capitolo *Vertigini*).

Eziologia delle crisi

Per i pazienti con crisi di nuova insorgenza la diagnosi eziologica è fondamentale.¹³ Quasi tutte le patologie con lesioni focali o con interessamento diffuso del sistema nervoso centrale possono dare una manifestazione epilettica sia singola che multipla nelle 24 ore o espressa come SE. Segnatamente, persino disturbi metabolici sistemici possono presentarsi clinicamente anche con

manifestazioni epilettiche. Quelle riportate di seguito sono solo le più frequenti:

- Patologie del SNC (ictus, neoplasie, traumi, ipossia, disturbi vascolari).
- Patologie metaboliche (ipoglicemia/iperglicemia, iponatriemia/ipernatriemia, ipercalcemia, encefalopatia epatica).
- Patologie tossiche (astinenza da alcol, cocaina, isoniazide, teofillina, ecc.).¹⁴
- Patologie infettive del SN (non deve essere dimenticato che neuro-cisticercosi e malaria sono cause comuni di crisi nel mondo in via di sviluppo e dovrebbero essere attentamente considerate in pazienti con storia di viaggi recenti in paesi in via di sviluppo o di recente immigrazione).

Fattori favorenti la comparsa delle crisi

Per i pazienti con epilessia nota non farmaco-resistente la causa più probabile di crisi è la presenza di livelli sub-terapeutici dei farmaci antiepilettici che possono essere correlati a:

- non compliance;
- squilibrio sistemico che possa interferire con l'assorbimento, la distribuzione e il metabolismo dei farmaci (ad esempio infezione);
- interazioni farmacocinetiche negative tra altri farmaci compresi gli antiepilettici.

Inoltre fattori multipli, tra cui lo stress, la mancanza di sonno e l'abuso di caffeina, possono contribuire allo scatenamento delle crisi in pazienti con storia nota di epilessia.

Diagnostica di laboratorio e strumentale

Indagini di laboratorio

Le informazioni cliniche dovrebbero guidare l'approfondimento specifico per ogni singolo paziente.¹⁵ Molti studi hanno mostrato una ridotta resa diagnostica per gli esami di laboratorio ad ampio rag-

gio nella valutazione di un paziente che presenta una prima crisi convulsiva. In uno studio le analisi di laboratorio quali emocromo, glicemia, elettroliti ecc. risultavano anormali nel 15% dei soggetti esaminati. Tuttavia, per la maggior parte, le anomalie erano incidentali o insignificanti. Le principali linee-guida internazionali raccomandano nell'adulto con prima crisi di valutare:

- Livello di glucosio nel siero.
- Livelli serici degli elettroliti plasmatici (ad esempio l'iposodemia può essere un effetto collaterale di alcuni farmaci antiepilettici).
- Test di gravidanza nelle donne in età fertile.

Altri test possono essere programmati a discrezione del medico sulla base della storia e dei sintomi. Per i pazienti con patologia epilettica nota, che stanno attualmente assumendo una terapia, è utile valutare i livelli ematici di antiepilettici, sebbene tale valutazione spesso non sia ovunque disponibile per i nuovi farmaci.

Nessuna evidenza suggerisce che valutazioni tossicologiche modifichino significativamente l'outcome. Queste possono essere utili per programmare il trattamento medico e psichiatrico in futuro. Un'emogasanalisi sembra essere di utilità clinica per il paziente in SE convulsivo generalizzato perché potrebbe evidenziare un'acidosi metabolica perlopiù spontaneamente reversibile con l'esaurirsi delle manifestazioni convulsive.

Neuroimaging

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

Per i pazienti con crisi epilettiche di nuova insorgenza o quelli che si presentano in SE, la tomografia computerizzata (TC) dell'encefalo è la procedura di neuroimaging di prima scelta in DEA per la sua disponibilità e capacità di identificare potenziali patologie soprattutto di interesse chirurgico.

In considerazione della disponibilità e della velocità di esecuzione della TC, questa è caldamente raccomandata in regime di urgenza in

caso di prima manifestazione epilettica. Nei pazienti con un disturbo epilettico noto si valuti l'esigenza di una TC alla presenza di una qualsiasi di queste condizioni:

- Deficit indicanti patologia focale o diffusa del SN di nuova insorgenza.
- Trauma.
- Febbre persistente.
- Nuova modalità di presentazione delle crisi.

RISONANZA MAGNETICA

La risonanza magnetica (RM) è il test diagnostico migliore per la sua maggiore capacità di risoluzione e di identificazione di caratteristiche patognomoniche di singole patologie; tuttavia la sua esecuzione può costituire un limite importante in DEA, sia per i tempi di acquisizione ed elaborazione delle immagini che per i costi.

ALTRI TEST

Elettrocardiogramma (ECG) dovrebbe essere considerato in molti pazienti e, in genere, viene praticato routinariamente in DEA, specie in caso di perdita di coscienza anche ai fini di una diagnostica differenziale (sincope connessa con disturbi del ritmo). Peraltro le crisi epilettiche possono essere scatenate da un'ipoperfusione cerebrale conseguente a una patologia cardiaca.

L'ECG può individuare agevolmente le seguenti situazioni:

- Qtc prolungato.
- Slargamento del QRS.
- Onda R prominente nella derivazione AVR.
- Blocco cardiaco.

Puntura Lombare (PL) dovrebbe essere considerata per i pazienti con:

- Compromissione immunitaria.
- Febbre persistente.
- Forte cefalea.
- Persistente alterazione dello stato mentale.

Elettroencefalografia (EEG). Per EEG in emergenza si dovrebbe intendere una registrazione eseguita entro 1 ora dalla richiesta (preferibilmente di un neurologo-consulente), disponibile h24 e 7 giorni su 7, con referto immediato. Tale possibilità purtroppo allo stato attuale esiste in poche strutture ospedaliere. Questo elemento non esclude che l'utilità dell'EEG in questa condizione clinica sia considerata dalla letteratura scientifica come indispensabile per una corretta strategia diagnostica e terapeutica. Come ricordato in precedenza nell'ambito della nuova classificazione dello SE la descrizione delle caratteristiche EEG è fondamentale.

Deve infine essere ricordato che l'EEG nei pazienti con disturbi di coscienza e vigilanza offre frequentemente indicazioni sulla eziologia del quadro neurologico nel suo complesso. Diventa così molto utile nelle urgenze anche per una corretta diagnosi differenziale con altre patologie con quadri sostanzialmente simili dal punto di vista semeiologico.

Stato epilettico. Così come riportato nella flow-chart l'EEG è l'unico esame strumentale che consenta di confermare l'ipotesi anamnesticca e clinica di episodio epilettico risolto o ancora in corso.

La sua esecuzione in emergenza è ritenuta fondamentale nella diagnosi di SE convulsivo e soprattutto non convulsivo ma anche per la verifica dei risultati del trattamento di qualunque SE se il recupero neurologico del paziente non è completo.

Per escludere una diagnosi di SE non convulsivo è sufficiente una registrazione di 30 minuti.

Per verificare il risultato della terapia non possono essere messi in preventivo tempi di esecuzione e nelle strutture in grado di farlo è suggerito un monitoraggio prolungato fino a risoluzione del problema.

Crisi singole. In letteratura sono riportate scarse dimostrazioni dell'effettiva utilità dell'esecuzione dell'EEG in emergenza. È relativamente dimostrato che un controllo EEG dopo una crisi fornisce informazioni

utili sulla diagnosi di crisi e sul tipo di epilessia se effettuato nelle 24 ore successive alla crisi soprattutto nei casi pediatrici.

Particolare attenzione andrebbe comunque riservata alla valutazione dello stato post-ictale, non necessariamente associato a sintomi clinici ben evidenti. In questo caso l'EEG potrebbe evidenziare anomalie epilettiformi critiche pauci-sintomatiche o subcliniche.

Terapia in emergenza

Assistenza in emergenza

CRITERI GENERALI

La mortalità è maggiore negli SE di durata superiore a 60 minuti. In aggiunta è possibile che lo SE riduca nel tempo l'efficacia di alcuni farmaci (in particolare le benzodiazepine). Per questi motivi il trattamento dello SE è considerato un'emergenza neurologica.

La recente classificazione degli SE³ introduce un nuovo concetto di fondamentale importanza nell'impostazione della terapia in urgenza. Partendo dal presupposto che non tutti gli SE hanno lo stesso potenziale patogeno a carico del SNC, per la prima volta viene sancito che a seconda delle caratteristiche cliniche ci siano tempi e modalità diverse di intervento. Per i tre tipi di SE indicati la tabella 4.3 mostra il tempo ritenuto necessario per iniziare il trattamento (T1) e il tempo entro il quale è auspicabile che sia possibile ottenere un completo controllo delle crisi (T2).

Tabella 4.3 Rapporto fra semeiologia dello SE (tipo di SE) tempo di intervento (T1) e verosimile inizio del danno (T2)

Tipo di SE	T1	T2
Tonic-clonic SE	5 minuti	30 minuti
Focal SE senza alterazione di coscienza	10 minuti	>60 minuti
SE di assenza	10-15 minuti	>Non noto forse rischio assente

L'assistenza deve essere personalizzata al paziente che presenta le crisi.¹⁰ Nel DEA, le maggiori difficoltà si incontrano nella diagnosi differenziale fra crisi epilettica e manifestazione accessuale non epilettica. Indizi utili per la diagnosi includono una testimonianza chiara di movimenti tonico-clonici, la presenza di confusione post-critica e il morsus.

È indispensabile tentare di ottenere un **racconto dettagliato** dell'episodio dal paziente e/o dai testimoni.

Per coloro che si presentano con una storia di **epilessia nota** e che non hanno crisi in atto al momento della valutazione medica la sola terapia di supporto è sufficiente.

Se la crisi è singola e i livelli dei farmaci antiepilettici assunti dal paziente sono inferiori a quelli adeguati (nei casi in cui tale determinazione sia disponibile) o ci sono chiare evidenze di una assunzione irregolare del trattamento è opportuno ripristinare una terapia congrua prima della dimissione. Questa può avvenire in giornata, a meno che non siano presenti modalità di manifestazione critica diverse da quelle usuali per il paziente.

GESTIONE DEL PAZIENTE

Le priorità sono quelle indicate dai criteri ABC per l'emergenza, includendo l'ossigenazione e la valutazione delle vie aeree e inoltre la valutazione della temperatura, della glicemia e le precauzioni per evitare un danno cerebrale secondario.¹⁶

Un accesso endovenoso deve essere ottenuto per quasi tutti i pazienti (può essere differito nei soggetti con convulsioni febbrili semplici).

Nel caso in cui l'attività critica non sia cessata al momento del ricovero in DEA, la sequenza ABC sarà la seguente:

- **Gestione delle vie aeree:**
 - somministrazione di ossigeno.

- per i pazienti che si trovano in SE generalizzato convulsivo o siano cianotici, l'intubazione endotracheale dovrebbe essere fortemente presa in considerazione:
 - se si pratica l'intubazione, per realizzarla dovrebbero essere utilizzati curariformi a breve durata d'azione per garantire che le successive crisi non vengano mascherate;
 - considerare il monitoraggio EEG in DEA se il paziente è stato curarizzato perché non esiste un metodo alternativo per determinare se l'attività epilettica è ancora presente.
- Individuare un adeguato accesso endovenoso.
- Effettuare una determinazione del glucosio ematico e trattare in modo appropriato.
- Considerare l'uso di antibiotici, con o senza agenti antivirali, a seconda della situazione clinica.
- L'obiettivo del trattamento è quello di controllare le crisi prima che si verifichi un danno neuronale (teoricamente tra 20 minuti e 1 h).

TERAPIA FARMACOLOGICA IN EMERGENZA¹⁷⁻¹⁹

Terapie per lo stato iniziale

- Terapia extraospedaliera:
 - Diazepam rettale.
 - Midazolam intramuscolare²⁰ o oromucosale o intranasale.²¹
- Terapia intraospedaliera:
 - Benzodiazepine (considerate la terapia di prima linea):
 - opzioni per via endovenosa sono lorazepam, diazepam e midazolam;
 - se l'accesso per via endovenosa non è possibile può essere considerato l'uso *im* di lorazepam o midazolam, o rettale di diazepam;
 - il lorazepam per via endovenosa è risultato superiore al diazepam nella prevenzione di ricomparsa a breve delle crisi;
 - un regime comunemente usato è:
 - lorazepam: 0,1 mg/kg *ev* (alla velocità di infusione di 2 mg/min);
 - diazepam 2 mg/min o 0,2 mg/kg di *ev* somministrato a 5-10 mg/min;

- è utile un'eventuale ripetizione della dose in caso di persistenza delle crisi;
- non esiste una dose massima specifica per le benzodiazepine, se utilizzate per il controllo della crisi acuta. Come con tutti i sedativi è utile monitorare il paziente per la depressione respiratoria o cardiovascolare.

Terapie per lo stato definito (mancato controllo delle crisi con benzodiazepine)

- Fenitoina: generalmente è considerato il farmaco di seconda linea per i pazienti che continuano ad avere crisi nonostante una terapia aggressiva con benzodiazepine:
 - la dose raccomandata è di 15-18 mg/kg *ev* e può essere aumentata di altri 5 mg/kg se non si ottiene un completo controllo delle crisi. La velocità di somministrazione non deve essere superiore a 50 mg/minuto per ridurre il rischio di ipotensione e di aritmie cardiache legato anche al diluente glicole propilenico;²²⁻²⁴
 - il monitoraggio del livello ematico di tale farmaco è utile vista la cinetica non lineare;
 - la fosfenitoina, che è un precursore della fenitoina, è somministrabile anche per via *im* ed è considerata più sicura della fenitoina stessa perché non contiene glicole propilenico;²⁵ non è purtroppo al momento disponibile in Italia.
- Acido valproico (efficace nel trattamento di tutte le forme di crisi):²⁶
 - la dose raccomandata di acido valproico è di 20-40 mg/kg;
 - l'acido valproico ha un eccellente profilo di sicurezza;
 - è controindicato in caso di disfunzione epatica a causa della possibilità (peraltro estremamente rara) di epatotossicità.²⁷
- Fenobarbital - efficacia simile a lorazepam:
 - la dose raccomandata di fenobarbital è di 10 mg/kg *ev*;
 - è poco utilizzato in Italia nel trattamento dello SE se non dai neonatologi;
 - richiede a queste dosi un monitoraggio respiratorio;
 - può anche causare ipotensione.

- Levetiracetam:
 - dose raccomandata 1000-3000 mg *ev*;
 - non dà luogo a nessun effetto collaterale cardiocircolatorio;
 - ha scarsa probabilità di determinare scadimento del livello di coscienza e vigilanza.

Altri farmaci²⁹

- Lacosamide:
 - dose variabile da 200 a 400 mg *ev*;
 - scarse segnalazioni in letteratura;
 - efficacia reale ancora da verificare.

- Topiramato:
 - dose 300 a 600 mg/die;
 - non disponibile una formulazione parenterale;
 - deve essere somministrato con sondino naso gastrico nei pazienti non in grado di deglutire.

Se due o più terapie farmacologiche iniziali non riescono a controllare le crisi (stato refrattario), la successiva linea di trattamento comprende, oltre alla prosecuzione dei farmaci di seconda linea, l'infusione continua di farmaci con dimostrata efficacia antiepilettica ma non di uso comune nel trattamento cronico.

Terapie per lo stato refrattario

Queste terapie possono essere effettuate solo in condizione di assistenza respiratoria e cardiocircolatoria e, di conseguenza, sono limitate ad ambiti ospedalieri di tipo intensivistico.²⁸

Il monitoraggio clinico-neurofisiologico è però di pertinenza soprattutto del neurologo che assiste il rianimatore nelle scelte e sulla modalità del trattamento.²⁹

- Pentobarbital:
 - è di azione più rapida rispetto al fenobarbital ma è più sedativo;
 - deve essere somministrato in bolo di 5-15 mg/kg, con successiva infusione continua di 0,5-10 mg/kg/h, come tollerato.

- Midazolam:
 - dose di 0,2 mg/kg in bolo e poi in infusione continua di 0,05-2 mg/kg/h.

- Propofol:
 - sono disponibili dati limitati, ma sembra essere molto efficace nel porre fine alle convulsioni;
 - viene somministrato in un bolo di 2-5 mg/kg e successivamente in infusione continua di 20-100 mcg/kg/min;
 - l'uso è limitato dalla sindrome di ipotensione da infusione, dall'acidosi metabolica, dall'iperlipidemia osservabili con infusioni prolungate.³⁰

In situazioni estreme è possibile prevedere l'uso di anestetici per inalazione o considerare una eventualità neurochirurgica. Queste ipotesi terapeutiche sono però estranee alla problematica dell'emergenza.

Poche sono le prove di evidenza per guidare la scelta e il modo di utilizzare questi farmaci in particolare sulle modalità di transizione verso una eventuale terapia cronica. Si raccomanda di condurre la terapia adattandola in ogni singolo paziente e sempre con l'obiettivo di ottenere un completo controllo dello SE (non di crisi sporadiche) e di evitare effetti tossici dei farmaci impiegati. Il midazolam ha forse una minore efficacia nel fermare lo SE rispetto al propofol e al pentobarbital, ma comporta un minore rischio di insorgenza di ipotensione.

IMPOSTAZIONE TERAPIA FARMACOLOGICA CRONICA

In linea teorica non esiste alcuna dimostrazione sulla necessità che venga instaurata una terapia in emergenza per un paziente che abbia presentato una sola crisi anche se generalizzata convulsiva.³¹

Il trial FIRST ha concluso che la probabilità di remissione a lungo termine non è influenzata dal trattamento o meno della prima crisi. Questo elemento non esclude però che possa essere ritenuta inaccettabile la comparsa di nuovi episodi e, in alcune situazioni cliniche (ad esempio paziente con disturbo di coscienza e vigilanza o con rischio di ulteriori complicanze in caso di nuova crisi generalizzata convulsiva), ulteriori episodi possono essere ritenuti una variabile confondente o aggravante il quadro acuto.³² La decisione deve essere in ogni caso presa in accordo con il paziente che va informato dei rischi e si ricorda quanto già segnalato in precedenza sull'aumentato rischio di ripetizione delle crisi se:

- la crisi è correlata a una precedente lesione cerebrale;
- l'EEG mostra delle anomalie epilettiformi;
- ci sono anomalie rilevate alla diagnostica per immagini;
- la crisi si è verificata in sonno.

Le linee-guida epilettologiche scozzesi (SIGN)³³ suggeriscono come sia ragionevole consigliare un trattamento profilattico anticonvulsivante solo se il paziente ha già avuto precedenti crisi.

Lo studio MESS (Medical Research Council Multicentre Study of Early Epilepsy and Single Seizure)³⁴ tratta ampiamente tale aspetto decisionale, in particolare:

- Le crisi provocate solo dalla deprivazione alcolica, da cause metaboliche o farmacologiche o dalla deprivazione di sonno non devono essere trattate con terapia antiepilettica.
- I pazienti non devono essere trattati se non vi è certezza diagnostica.
- Ci sono evidenze che indicano che, dopo una prima crisi convulsiva generalizzata, la terapia antiepilettica debba essere prescritta quando il rischio di ricorrenza sia particolarmente elevato.³⁵
- I farmaci antiepilettici non devono essere prescritti in modo automatico nell'ambito del Dipartimento di Emergenza, ma solo

dopo un consulto con uno specialista neurologo con esperienza epilettologica.

Successiva gestione

Prosecuzione del ricovero

Le decisioni sul livello di intensità terapeutica si basano sulla gravità clinica del paziente e sulle cause delle manifestazioni critiche.

La maggior parte dei pazienti con crisi ripetute o eziologia grave richiederà un monitoraggio stretto e il trattamento intensivo della condizione di base e delle crisi. Altre condizioni meno gravi ma con rischio di ricorrenza a breve termine richiedono comunque un ricovero osservazionale.

Ulteriori cure ambulatoriali

Dopo una prima crisi generalizzata tonico-clonica senza complicanze e con *workup* di emergenza normale, il paziente può essere dimesso purché sia stato organizzato un follow-up a breve termine con il medico di base del paziente o un neurologo possibilmente esperto in epilessia. I pazienti che presentavano livelli sub-terapeutici dei farmaci epilettici, come causa probabile della ricorrenza di crisi, devono ricevere un'adeguata correzione dello schema posologico ed essere rivisti a breve termine dal loro neurologo di fiducia.

Trasferimento

Per i pazienti con necessità diagnostiche o terapeutiche superiori alla dotazione della struttura sanitaria di primo intervento (ad esempio l'impossibilità di ottenere un monitoraggio EEG prolungato per un paziente curarizzato con SE refrattario), deve essere preso in considerazione il trasferimento presso altra struttura con disponibilità adeguate.

Misure di prevenzione

Il 30-35% dei pazienti con epilessia nota è affetto da forme con crisi resistenti ai farmaci, in modo più o meno completo. La stretta adesione alla terapia farmacologica deve essere sempre sottolineata per ogni paziente.

Indicazioni diverse dalle terapie farmacologiche (chirurgia dell'epilessia, tecniche di neurostimolazione ecc.) hanno ambiti di possibile utilizzazione ma la loro trattazione non rientra in questo contesto.

Complicanze

Le più frequenti complicazioni includono:

- Effetti collaterali dei farmaci.
- *Morsus* e lesioni traumatiche, traumi, generalmente minori, da caduta durante crisi epilettiche.

Deve essere valutata un'eventuale aspirazione di sostanze presenti nelle vie aeree superiori.

Se il paziente viene ricoverato devono essere prese adeguate precauzioni circa una possibile caduta per evitare che il paziente possa accidentalmente ferirsi.

Ulteriori informazioni

Consigli al paziente

Se il paziente viene dimesso direttamente dal DEA è consigliabile che gli vengano fornite alcune indicazioni, eventualmente scritte (soprattutto per il problema dell'idoneità alla guida):

- Occorre innanzitutto preavvisare il paziente della possibilità di ricorrenza delle crisi e quindi dei rischi in relazione all'attività lavorativa, la guida di autoveicoli ecc. In particolare occorre ricordargli che la legge attualmente in vigore prevede in senso

generale come l' idoneità alla guida di autoveicoli sia possibile in soggetti con diagnosi di epilessia soltanto dopo almeno un anno di assenza di crisi segnalate. In caso di prima singola crisi provocata non è necessaria alcuna limitazione mentre per il primo episodio non provocato il paziente non può guidare autoveicoli per sei mesi. **Queste limitazioni (solo parziali) della possibilità di guida sono in ogni caso soggette ad adeguata valutazione neurologica.**

- Ulteriori limitazioni della attività quotidiana devono essere concordate fra il paziente e il neurologo che lo segue o lo seguirà ambulatorialmente. Questa valutazione verrà fatta in base a diversi fattori fra i quali il tipo di crisi o di epilessia. Tutto questo esula dall'ambito dell'emergenza, ma è sempre utile suggerire ai pazienti di valutare con attenzione i possibili rischi connessi alla comparsa di improvvise perdite di coscienza durante ben determinate attività della vita quotidiana o lavorativa.
- Negli adulti solo in alcune situazioni (ad esempio ricorrenza di crisi seriali o di SE) può essere consigliabile suggerire al paziente e ai famigliari di tenere a disposizione una confezione di diazepam somministrabile per via rettale (o lorazepam o midazolam per via orale) nel caso di recidiva a breve termine.
- Se sono stati identificati fattori scatenanti le manifestazioni epilettiche (privazione di sonno, assunzione irregolare della terapia ecc.) o chiare correlazioni con stimoli (ad esempio stimoli luminosi intermittenti) questi devono essere segnalati al paziente. Allo stesso modo il paziente deve essere allertato sulla possibilità che si verifichino crisi di minore entità (ad esempio una crisi focale che ha preceduto una generalizzazione tonico-clonica) che suggeriscono una rivalutazione ambulatoriale in urgenza differita per modificare l'approccio terapeutico cronico.

Insidie medico-legali

Alcune insidie medico-legali devono essere note al medico che prende in cura il paziente con crisi epilettiche:

- **Mancato riconoscimento di crisi epilettiche non convulsive.** Lo SE non convulsivo può essere misconosciuto o interpretato come disturbo mentale o stato confusionale di altra natura. L'EEG è la metodica diagnostica di prima scelta per identificare questi pazienti.
- **Mancato controllo delle manifestazioni epilettiche** tramite adeguato trattamento "aggressivo": si ritiene che una disfunzione neurologica cominci a verificarsi dopo 20-30 minuti di attività convulsiva continua, anche in presenza di un'adeguata ossigenazione e ventilazione.
- **Mancato riconoscimento dell'eziologia sottostante alle crisi.** Anche se la mancata aderenza alla terapia consigliata o i livelli di farmaco sub-terapeutici sono tra le cause più comuni di manifestazione epilettica osservata in emergenza, i pazienti devono essere sottoposti, se indicato, a screening per le eventuali cause infettive o metaboliche delle crisi. Nei pazienti con livelli di farmaco congrui, in presenza di febbre, stato mentale alterato ecc. dovrebbero essere prese in considerazione adeguate analisi di laboratorio e di imaging.
- **Morte improvvisa non spiegata (SUDEP).** Dal punto di vista legale si ritiene che i pazienti o i parenti debbano essere avvertiti del maggiore rischio per i pazienti con epilessia di morte improvvisa non spiegata. Modalità di comunicazione del problema sono ovviamente da valutare da caso a caso. La SUDEP³⁶ ha un'incidenza che varia dal 0,35 casi ogni mille l'anno nei pazienti con epilessia di nuova insorgenza e nei pazienti in remissione fino al 3-9 ogni mille nei pazienti con epilessia cronica e refrattaria. I possibili fattori di rischio sono:
 - la presenza di crisi epilettiche di tipo tonico-clonico generalizzate;
 - l'insorgenza dell'epilessia durante l'infanzia;
 - una lunga durata dell'epilessia;
 - un'età compresa tra i 20 e i 40 anni;
 - l'assunzione di più farmaci antiepilettici;
 - eziologia dell'epilessia identificabile in una "canalopatia" ipoteticamente alla base sia di una malattia cardiaca sia dell'epilessia.

Situazioni particolari

Eclampsia (vedi capitolo *Urgenze neurologiche in gravidanza*). Le crisi in gravidanza sono una complicanza grave della pre-eclampsia non trattata.³⁷ In effetti l'eclampsia può verificarsi fino a quattro settimane dopo il parto. Le pazienti in stato di gravidanza dovrebbero essere trattate esattamente come le pazienti non gravide perché il rischio di complicanze da crisi convulsiva è superiore al rischio di tossicità da antiepilettici. Fortunatamente le crisi eclamptiche sono, di solito, di breve durata. Il solfato di magnesio è il trattamento di scelta.³⁸

Trauma. Le convulsioni dopo il trauma possono essere causate da una serie di lesioni e patologie intracraniche che devono essere opportunamente diagnosticate.³⁹ Il rischio di sviluppo successivo di epilessia sintomatica di lesione traumatica è direttamente correlato alla gravità della lesione, ma non significativamente influenzato dall'uso precoce di farmaci antiepilettici a scopo profilattico.⁴⁰

Emorragia intracranica. L'ictus emorragico ha un maggiore rischio di crisi precoci delle lesioni ischemiche. I sanguinamenti piccoli e profondi intra-parenchimali si ritiene siano a minor rischio, a meno che non coinvolgano le regioni temporali. Le lesioni emorragiche più grandi che causano effetto-massa sono a più alto rischio di provocare crisi. Ancora discusso in letteratura è l'eventuale trattamento profilattico di tali lesioni.

Crisi da astinenza da alcol. Queste possono verificarsi da 6-48 ore dopo la cessazione dell'assunzione alcolica e possono verificarsi con qualsiasi livello di alcol nel sangue. Le benzodiazepine sono il cardine della terapia e dosi elevate possono essere necessarie per controllare le manifestazioni da privazione e prevenire o controllare le convulsioni.⁴¹

Deprivazione da farmaci. La deprivazione di barbiturici o benzodiazepine può causare manifestazioni epilettiche anche in pazienti senza precedente diagnosi di epilessia. Con alcuni farmaci i sintomi

possono svilupparsi dopo giorni o addirittura settimane dalla cessazione del loro utilizzo.

Crisi indotte da farmaci. L'overdose di antidepressivi triciclici e quella di isoniazide sono due delle cause più comuni di convulsioni di origine tossica. Un ECG mostra spesso in tal caso un QRS allargato e una prominenza dell'onda R. Il trattamento del sovradosaggio da triciclici consiste nell'infusione di bicarbonato e nella terapia di supporto. La piridossina è il trattamento di scelta nel caso di intossicazione da isoniazide. Molti altri farmaci (antibiotici chinolonici, antipsicotici, anfetaminosimili ecc.) possono indurre o precipitare manifestazioni epilettiche e vanno sempre tenuti in considerazione tra le ipotesi diagnostiche in caso di prima crisi o SE di recente insorgenza.

Conseguenze traumatiche delle crisi. Le crisi, specie quelle convulsive generalizzate che possono facilmente sfuggire ad una primo esame obiettivo fatto nelle condizioni talora precarie della saletta del PS, sono spesso fonte di complicanze cliniche e di rivendicazioni anche in sede legale, specie se ignorate alla prima visita. L'1-3% dei pazienti ammessi in PS per crisi epilettica ha fratture ossee. Le fratture da trauma diretto coinvolgono principalmente il cranio, le ossa nasali e la clavicola, mentre nel gruppo con trauma osseo legato alla crisi stessa l'omero prossimale è spesso il più interessato (lussazioni e fratture) insieme alle vertebre (fino al 3% delle crisi convulsive generalizzate in letteratura),⁴² e alle fratture acetabolari.

È evidente come una parte di tali complicanze traumatiche siano "subdole" e meritino un'allerta preventiva da parte del medico del PS specie in caso di pazienti anziani con possibile osteoporosi talora favorita dalla terapia antiepilettica.

Bibliografia

1. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4): 522-30.

2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4): 512-21.
3. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56(10): 1515-23.
4. Fisher RS, Boas WVE, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-2.
5. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51(4): 671-5.
6. American College of Emergency Physicians. Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. *Ann Emerg Med* 2004; 43(5): 605-25.
7. Shearer P, Park D. Seizures and status epilepticus: diagnosis and management in the Emergency Department. *Emergency Medicine Practice* August 2006; 8(8).
8. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4): 475-82.
9. Tao JX, Davis AM. Management of an unprovoked first seizure in adults. *JAMA* 2016; 316(15): 1590-1.
10. Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993; 270 (7): 854-9.
11. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, et al. Practice parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2007; 69(21): 1996-2007.
12. Aguglia U, Sueri C, Gasparini S, et al.; Epilepsy Study Group of the Italian Neurological Society and of the Subcommission on Status Epilepticus of the Italian League Against Epilepsy. Relevance of clinical context in the diagnostic-therapeutic approach to status epilepticus. *Epilepsia* 2016; 57(9): 1527-9.
13. Hauser WA, Hesdorffer DC. *Epilepsy: frequency, causes, and consequences*. New York: Demos Publications; 1990.

14. Olson KR, Kearney TE, Dyer JE, Benowitz NL, Blanc PD. Seizures associated with poisoning and drug overdose. *Am J Emerg Med* 1994; 12(3): 392-5.
15. Tardy B, Lafond P, Convers P, et al. Adult first generalized seizure: etiology, biological tests, EEG, CT scan, in an ED. *Am J Emerg Med* 1995; 13(1): 1-5.
16. Orringer CE, Eustace JC, Wunsch CD, Gardner LB. Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures. A model for the study of an anion-gap acidosis not associated with hyperkalemia. *N Engl J Med* 1977; 297(15): 796-9.
17. Marik PE, Varon J. The management of status epilepticus. *Chest* 2004; 126(2): 582-91.
18. Minicucci F, Muscas G, Perucca E, Capovilla G, Vigeveno F, Tinuper P. Treatment of status epilepticus in adults: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 5): 9-15.
19. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Oct 19;(4):CD003723.
20. Silbergleit R, Lowenstein D, Durkalski V, Conwit R, RAMPART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial): a double-blind randomized clinical trial of the efficacy of intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam in the prehospital treatment of status epilepticus by paramedics. *Neurological Emergency Treatment Trials (NETT) Investigators. Epilepsia* 2011; 52(Suppl 8): 45-7.
21. Holsti M, Dudley N, Schunk J, et al. Intranasal midazolam vs rectal diazepam for the home treatment of acute seizures in pediatric patients with epilepsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164(8): 747-53.
22. Gellerman GL, Martinez C. Fatal ventricular fibrillation following intravenous sodium diphenylhydantoin therapy. *JAMA* 1967; 200(4): 337-8.
23. Unger AH, Sklaroff HJ. Fatalities following intravenous use of sodium diphenylhydantoin for cardiac arrhythmias. Report of two cases. *JAMA* 1967; 200(4): 335-6.
24. Zoneraich S, Zoneraich O, Siegel J. Sudden death following intravenous sodium diphenylhydantoin. *Am Heart J* 1976; 91(3): 375-7.
25. Wilder BJ. Use of parenteral antiepileptic drugs and the role for fosphenytoin. *Neurology* 1996; 46(6 Suppl 1): S1-2.
26. Venkataraman V, Wheless JW. Safety of rapid intravenous infusion of valproate loading doses in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 1999; 35(2): 147-53.

27. Powell-Jackson PR, Tredger JM, Williams R. Hepatotoxicity to sodium valproate: a review. *Gut* 1984; 25(6): 673-81.
28. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002; 43(2): 146-53.
29. Jagoda A, Riggio S. Refractory status epilepticus in adults. *Ann Emerg Med* 1993; 22(8): 1337-48.
30. Cannon ML, Glazier SS, Bauman LA. Metabolic acidosis, rhabdomyolysis, and cardiovascular collapse after prolonged propofol infusion. *J Neurosurg* 2001; 95(6): 1053-6.
31. Beghi E, De Maria G, Gobbi G, Veneselli E. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl): 2-8.
32. French JA, Pedley TA. Clinical practice. Initial management of epilepsy. *N Engl J Med* 2008; 359(2): 166-76.
33. Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guideline (SIGN): <https://www.guideline.gov/summaries/summary/49633/diagnosis-and-management-of-epilepsy-in-adults-a-national-clinical-guideline>
34. Bonnett LJ, Tudur-Smith C, Williamson PR, Marson AG. Risk of recurrence after a first seizure and implications for driving: further analysis of the Multicentre study of early Epilepsy and Single Seizures. *BMJ* 2010; 341: c6477.
35. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51(5): 1256-62.
36. Shankar R, Donner EJ, McLean B, Nashef L, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know. *Epileptic Disord* 2017; 19(1): 1-9.
37. Lubarsky SL, Barton JR, Friedman SA, Nasreddine S, Ramadan MK, Sibai BM. Late postpartum eclampsia revisited. *Obstet Gynecol* 1994; 83(4): 502-5.
38. The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345(8963): 1455-63.
39. Temkin NR, Haglund MM, Winn HR. Causes, prevention, and treatment of post-traumatic epilepsy. *New Horiz* 1995; 3(3): 518-22.
40. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998; 338(1): 20-4.

41. D'Onofrio G, Rathlev NK, Ulrich AS, Fish SS, Freedland ES. Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol. *N Engl J Med* 1999; 340(12): 915-9.
42. Pedersen KK, Christiansen C, Ahlgren P, Lund M. Incidence of fractures of the vertebral spine in epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1976; 54: 200-3.

5.

Cefalea

Coordinatore: Pietro Cortelli

Gruppo di lavoro: Giorgio Giovanni Bono, Valentina Favoni, Sabina Cevoli, Elio Agostoni, Carlo Gandolfo, Davide Zarcone

Introduzione

La cefalea è probabilmente il sintomo di più frequente riscontro nella pratica medica, con una prevalenza nel corso della vita (life time) >90% e costituisce una causa comune di accesso in Pronto Soccorso (PS): rappresenta infatti dall'1,7% al 4,5% all'anno di tutti gli accessi.¹

Secondo la classificazione internazionale delle cefalee² si distinguono: **cefalee primarie** che comprendono emicranie, cefalea tensiva, cefalea a grappolo e altre cefalee autonome trigeminali, oltre a forme minori, e **cefalee secondarie**, che comprendono quelle associate a trauma cranico o cervicale, a patologie vascolari, a patologie endocraniche non vascolari, quelle secondarie ad assunzione o sospensione di sostanze esogene, associate a infezioni extracraniche, da disordini metabolici, associate a patologie del capo, collo, occhi, orecchi, naso, seni paranasali, denti, bocca o altre strutture del capo e infine a patologie psichiatriche.

La diagnosi differenziale della cefalea risulta spesso estremamente complessa. Il neurologo è chiamato a diagnosticare il tipo di cefalea nel modo più accurato e rapido possibile. Sebbene la maggioranza delle cefalee – dopo gli accertamenti – risulti di tipo benigno, alcune possono rappresentare invece campanelli di allarme per pa-

tologie pericolose, per le quali non di rado la prognosi è funzione anche della tempestività con cui a una corretta diagnosi vengono fatti seguire gli interventi appropriati per ciascun caso.

Circa l'1% degli accessi al PS è dovuto a cefalee non correlate a traumi e di questi, circa il 20-30% viene ricoverato in ospedale per ulteriori accertamenti. Nella maggior parte dei casi può trattarsi di una cefalea benigna primaria (ad esempio emicrania, cefalea tensiva, o cefalea a grappolo) ma, più raramente, la cefalea può essere il sintomo di una grave patologia intracranica pericolosa per la vita.

Nel setting dell'emergenza-urgenza la priorità è quindi di escludere una cefalea pericolosa e provvedere a un trattamento sintomatico efficace. L'accuratezza in PS, con i limiti di tempo e degli strumenti diagnostici disponibili nel contesto dell'emergenza non è per definizione ottimale: nel 35% dei casi la diagnosi iniziale non concorda con la diagnosi finale formulata dallo specialista alla fine del percorso diagnostico e/o in una successiva valutazione di follow-up a breve termine. Le cefalee pericolose rappresentano globalmente circa il 10% dei casi incidenti di cefalea non traumatica.

In generale le cefalee secondarie non presentano caratteristiche distintive e la risposta al trattamento sintomatico, quando positiva, non potrà in alcun modo deporre necessariamente per una cefalea benigna. Tuttavia, per ciascuna delle principali cefalee secondarie è talvolta possibile identificare particolari condizioni e caratteristiche o sintomi e segni associati in grado di indirizzare il sospetto verso una particolare forma di cefalea secondaria.

La tabella 5.1 riporta la lista delle diagnosi di cefalea di più frequente riscontro in PS.

Un'età maggiore di 50 anni incrementa di quattro volte il rischio di cefalea secondaria. Per le cefalee non traumatiche in età pediatrica considerare in ordine di frequenza le cefalee con o senza febbre in corso di infezioni intercorrenti, l'emicrania, le meningiti virali. Per la valutazione in PS fare riferimento agli algoritmi dedicati.³ Per le cefalee non traumatiche in gravidanza e puerperio, fare riferimento

Tabella 5.1 Lista delle diagnosi di cefalea più frequenti in PS

Cefalea primaria

- Stato emicranico
 - Emicrania cronica
 - Crisi farmaco-resistenti in abuso farmacologico
-

Trauma cranico e/o cervicale

- Colpo di frusta
 - Concussione
 - Ematoma epidurale/subdurale
 - Dissecazione arteriosa traumatica
-

Altre

- Emorragia sub-aracnoidea (ESA)
 - *Thunderclap* secondaria o idiopatica
 - Ipo/ipertensione liquorale
 - Arterite
 - Meningite-encefalite
 - Dissezione arteriosa spontanea
 - Infezioni sistemiche
 - Crisi ipertensiva
 - Glaucoma
 - Intossicazione da CO
-

agli algoritmi ed alle linee-guida dedicate, considerando attentamente i limiti e le precauzioni definiti per l'accesso agli accertamenti radiologici e ai trattamenti sintomatici e di profilassi.³

Come valutare il paziente

L'**inquadramento diagnostico** da parte del medico non può prescindere da un'attenta anamnesi seguita da un accurato esame obiettivo e da un appropriato iter diagnostico.⁴ Poche domande sono sufficienti per una corretta valutazione anamnestica:

1. Perché questa cefalea ha spinto il paziente al PS?
2. Ha già presentato precedentemente attacchi simili?
3. Quando è iniziato questo tipo di cefalea?
4. Come è iniziato questo tipo di cefalea?

5. In quanto tempo dall'esordio la cefalea è diventata di intensità massima?
6. In che occasione è iniziato questo attacco di cefalea?
7. Dove fa male la testa?
8. Qual è la caratteristica del dolore?
9. Quali altri sintomi si sono associati all'esordio della cefalea?
10. Sono presenti altri problemi di salute? (comorbidità e/o particolari condizioni, recenti interventi/traumi, trattamenti, esposizione a tossici/farmaci/sostanze di abuso)?
11. Vive in una casa con sistema di riscaldamento aperto? (rischio di intossicazione da CO).

In particolare, nel corso dell'anamnesi e della valutazione del paziente è indispensabile porre attenzione a sintomi e segni potenzialmente indicativi per una cefalea secondaria.

Segnali di allarme all'anamnesi che suggeriscono una cefalea secondaria a malattia grave sono:

- Cefalea a insorgenza improvvisa (istantaneamente o <5 min suggerisce scenario 1 con cefalea tipo "colpo di fulmine", "rombo di tuono", "*thunderclap headache*").
- Prima e peggiore cefalea della vita, una cefalea inusuale chiaramente differente da quelle abituali in paziente cefalalgico;
- Cefalea di nuova insorgenza dopo i 50 anni.
- Cefalea acuta in concomitanza con sforzo fisico od orgasmo.
- Cefalea acuta in paziente con condizioni, patologie e trattamenti interferenti sullo stato emocoagulativo e/o sulle risposte immuni (patologia onco-ematologica, patologia cronica in trattamento immunosoppressivo, stati infettivi, infezioni di vicinanza, recenti interventi/traumi, stato di gravidanza e puerperio).
- Modifiche recenti del comportamento e/o della performance e/o fluttuazioni attenzione e vigilanza.
- Sintomi neurologici con esordio precedente, sovrapposto o successivo alla fase dolorosa, di tipo deficitario o irritativo (incluse sincopi/convulsioni), non compatibili con i criteri per aura emicranica (tabella 5.2).

Tabella 5.2 Criteri diagnostici emicrania**Con aura²**

-
- A. Almeno due attacchi che soddisfino i criteri B e C
-
- B. Uno o più dei seguenti sintomi dell'aura completamente reversibili:
1. visivi
 2. sensitivi
 3. parola/linguaggio
 4. motori
 5. del tronco encefalo
 6. retinici
-
- C. Almeno due delle quattro seguenti caratteristiche:
1. almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in >5 minuti e/o due o più sintomi si verificano in successione
 2. ogni singolo sintomo dura 5-60 minuti
 3. almeno un sintomo dell'aura è unilaterale
 4. l'aura è accompagnata, o seguita entro 60 minuti, da cefalea
-
- D. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3 ed è stato escluso un attacco ischemico transitorio.
-

NB. Nei casi in cui l'aura emicranica si associa a deficit motori, va escluso un evento ischemico acuto, e in rari casi viene posta la diagnosi di emicrania emiplegica (vedi tabella e capitolo Deficit neurologici focali).

Emiplegica²

-
- A. Almeno due attacchi che soddisfino i criteri B e C
-
- B. Aura caratterizzata da entrambi i seguenti sintomi:
1. deficit motorio completamente reversibile
 2. sintomi visivi, sensitivi e/o della parola/linguaggio completamente reversibili
-
- C. Almeno due delle quattro seguenti caratteristiche:
1. almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in >5 minuti e/o due o più sintomi si verificano in successione
 2. ogni sintomo non motorio dura 5-60 minuti ed i sintomi motori <72 ore
 3. almeno un sintomo dell'aura è unilaterale
 4. l'aura è accompagnata o seguita, entro 60 minuti, da cefalea.
-
- D. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3 ed è stato escluso un attacco ischemico transitorio e ictus
-

Segnali di allarme all'esame obiettivo^{2 5} sono rappresentati da:

- Alterazione stato di coscienza.
- Segni meningei.
- Segni neurologici focali.
- Febbre con o senza segni di infezione (brividi scuotenti, rush cutaneo).
- Fluttuazioni vigilanza e condotta suggestivi per encefalopatia.

In particolare, nell'ambito dell'esame obiettivo si dovrà porre attenzione ai sintomi e segni delle principali condizioni e patologie non neurologiche frequentemente causa di cefalee secondarie: patologie di competenza oculistica, ORL, ortopedica, internistica, ecc. Inoltre, si valuteranno accuratamente i rilievi in ambito vascolare (soffi a livello dei tronchi epiaortici, validità dei polsi temporali, ecc.), oltre alla ricerca di punti trigger dolorosi in ambito trigeminale e cranio-cervicale e alla valutazione dell'articolari a livello ATM e del rachide cervicale.

Descrizione del processo

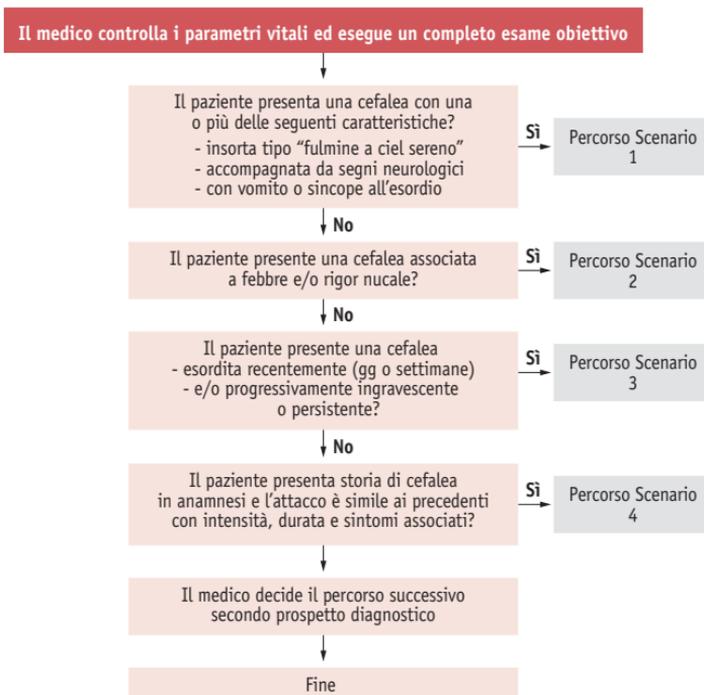
In base al quadro clinico è possibile distinguere i pazienti che si presentano in PS con una cefalea come sintomo principale o prevalente, in quattro distinti raggruppamenti o **scenari clinici**. Questo tipo di classificazione permette di impostare, per ciascuna situazione-tipo, gli accertamenti diagnostici più appropriati e di stratificare il rischio (Scenario 1, 2, 3 = cefalea sintomo di processo patologico pericoloso per la vita vs Scenario 4 = cefalea primaria).^{6 7}

SCENARIO 1	Il paziente la definisce "la peggiore cefalea della vita" Cefalea insorta improvvisamente (tipo "fulmine a ciel sereno") Con segni neurologici focali Con vomito o sincope all'esordio
SCENARIO 2	Cefalea severa associata a febbre e/o rigor nucale
SCENARIO 3	Assenza in anamnesi di cefalea Cefalea ad esordio recente Cefalea progressivamente ingravescente

SCENARIO 4	Storia di cefalea in anamnesi Attacco simile ai precedenti come intensità, durata, e sintomi associati.
------------	---

Il percorso del paziente in PS con cefalea non traumatica è quindi caratterizzato da un algoritmo strutturato su raggruppamenti di segni e sintomi chiave, necessari e sufficienti a definire ciascuno dei rispettivi **scenari clinici** di seguito descritti in dettaglio (figura 5.1).

Figura 5.1 **Percorso assistenziale di soggetto adulto che si reca in PS per cefalea non traumatica**



Scenario 1: “La peggiore cefalea”

Tutti i soggetti adulti che si recano in PS con cefalea di intensità grave:

- insorta tipo “fulmine a ciel sereno”, (*thunderclap*) oppure
- accompagnata da segni neurologici (focali o non focali, tipo disturbo di vigilanza), oppure
- con vomito o sincope all’esordio della cefalea,
 - debbono essere sottoposti a TC cerebrale e visita specialistica neurologica,
 - se l’esame è normale, o dubbio, o tecnicamente inadeguato, a puntura lombare (PL) (figura 5.2).

L’**emorragia sub aracnoidea (ESA)** si può presentare anche come una cefalea di intensità non massimale e iperacuta, e non necessariamente come “la prima e la peggiore cefalea della mia vita”.

Tabella 5.3 ESA. Sedi e cause di sanguinamento

ESA TRAUMATICA

Regioni temporali e frontali

ESA NON TRAUMATICA

Cisterne della base (rottura di aneurisma)

Convessità:

- Trombosi venosa (corticale)
 - PRES/RCVS
 - Coagulopatie
 - Cocaina
 - Vasculite lupica
 - Cavernoma
 - Ascesso cerebrale
 - Angiopatia amiloide/siderosi superficiale SNC
-

L'ESA rappresenta <1 per mille tra gli accessi in PS; solo il 35-40% delle ESA si presenta con una cefalea tipo *thunderclap*. L'ESA è una condizione variabile per sede ed eterogenea per condizioni e fattori causali, come riportato nella tabella 5.3.

I **dati clinici** più significativi per il sospetto di ESA sono:

- nuova cefalea o, in caso di paziente cefalgico, cefalea inusuale che il paziente riconosce comunque diversa dai suoi episodi abituali;
- intensità massima della cefalea istantanea o entro 5 minuti dall'esordio;
- esordio associato a vomito, sincope, disturbo di coscienza;
- sintomi e segni associati a ESA: cefalea (74%, 20-50%); nausea o vomito (77%); sincope (53%); segni neurologici (focali o non focali, inclusa l'alterazione dello stato di coscienza) (64%). L'ESA è associata a rigor nuchalis solo nel 35% dei casi.⁸⁻¹²

La **presenza di segni neurologici** (focali o non focali) all'esame obiettivo è l'elemento maggiormente associato al rilievo di patologia strutturale intracranica (valore predittivo positivo 39%).²

La **TC cerebrale** è l'esame di prima scelta nel sospetto di emorragia subaracnoidea (ESA). Nell'esecuzione della TC sono raccomandate scansioni sottili (3 mm) in fossa cranica posteriore poiché tagli più spessi (10 mm) non consentono di visualizzare piccole raccolte ematiche.^{3 9 13 14} La TC in una ESA da aneurisma nelle prime 24 ore è positiva nel 95% dei casi. Tale sensibilità aumenta fino al 97-100% se l'indagine viene eseguita entro le prime sei ore dall'esordio della cefalea, usando una 64-slice TC e la lettura viene fatta da un neuroradiologo esperto, che tuttavia non è presente in tutti i PS. Inoltre la sensibilità della TC diminuisce con il passare del tempo e dopo una settimana è positiva solo nel 50% dei casi. Attualmente non vi sono evidenze sufficienti per proporre l'angio-TC cerebrale come esame di prima scelta per la diagnosi di ESA. Al contrario, tre-quattro giorni dopo l'emorragia la RM (T2 FLAIR) risulta più sensibile della TC nell'identificare e delineare l'ESA. Permette inoltre di escludere altre cause secondarie di cefalea. Tuttavia, in emergenza, l'uso della RM è limitato nei piccoli centri e dai tempi di acquisizione.¹⁵⁻¹⁹

Di fronte a **TC positiva** per ESA o un'altra lesione cerebrale, è necessario richiedere una consulenza neurochirurgica e disporre il ricovero secondo la diagnosi. Se la **TC è negativa**, si procede con l'esecuzione della **Puntura Lombare (PL)**, la quale, 12 ore dopo l'esordio della cefalea ha una sensibilità nel rilevare ESA del 100% (12 ore è il tempo necessario perché gli eritrociti rilascino emoglobina e questa sia trasformata in bilirubina).⁴ È opportuno usare ago Sprotte (atraumatico) per minimizzare il rischio della cefalea post PL e la possibilità di una PL ematica a causa della procedura. Se possibile, misurare la pressione liquorale iniziale: valori superiori a 250 mmH2O in posizione supina suggeriscono una trombosi venosa intracranica o un'ipertensione intracranica idiopatica. In caso di sospetta ESA in pazienti selezionati, con obiettività neurologica negativa, la rachicentesi potrebbe essere eseguita senza essere preceduta da TC, ma la sicurezza di questa opzione non è stata adeguatamente validata.^{4 9 20-22} Va valutata ad occhio nudo la presenza di xantocromia, una colorazione gialla più o meno intensa del liquor che compare dopo centrifugazione ed è causata dalla bilirubina, comparando la provetta di liquor con una provetta di acqua pura su uno sfondo bianco. Inoltre l'analisi del liquor con tecnica spettrofotometrica può essere utile per rilevare la xantocromia e distinguere la presenza di ossiemoglobina (rilasciata dagli eritrociti in caso di PL traumatica contaminata dal sangue) dalla bilirubina che è suggestiva di ESA perché sintetizzata solo in vivo. In caso di riscontro di una xantocromia del liquor è necessario richiedere consulenza neurochirurgica o ricovero secondo diagnosi. In assenza di trattamenti con TAO, NAO e/o antiaggreganti, una conta piastrinica > di 40.000 è ritenuta sicura per effettuare una rachicentesi. Per valori tra 20.000 e 40.000 decidere caso per caso, in relazione al rischio/beneficio. Per il timing rispetto ai trattamenti in corso (TAO, NAO, antiaggreganti) vedi indicazioni della ESA.²³

Se la **PL risulta nella norma**, si potrà escludere la temibile ESA, passando poi a considerare le diverse forme e le possibili altre cause di cefalea tipo **thunderclap headache**²⁴⁻²⁶ in ambito neurologico (tabella 5.4).

Tabella 5.4 Diagnosi differenziale delle *thunderclap headache***Forme primarie***Thunderclap headache* idiopatica

Cefalea da esercizio fisico

Cefalea da rapporto sessuale

Cefalea da tosse

Forme secondarie e rispettive cause

ESA

Emorragia intracerebrale

Trombosi venosa intracranica

Idrocefalo intermittente

Meningite/encefalite

Sindrome reversibile da vasocostrizione cerebrale

Dissezione dell'arteria cervicale o arco aortico

Arterite

Apoplessia pituitaria

Nevralgia del Grande Occipitale

Ipotensione liquorale idiopatica

Cefalea a grappolo

Intossicazione da CO

In relazione alle molte condizioni e patologie riconoscibili come possibili cause di cefalea *thunderclap* sarà indispensabile predisporre accertamenti diagnostici appropriati e di volta in volta rispetto al quesito clinico (o ai quesiti) che lo specialista Neurologo dovrà esplicitare nella richiesta dei singoli esami.

Per un indirizzo di carattere generale sono riportate nella tabella 5.5 le principali condizioni correlate a cefalea *thunderclap* secondaria raggruppate in relazione alle metodiche che ne rendono possibile la diagnosi.

Tabella 5.5 Cause di cefalea *thunderclap* vs diagnostica**Identificabili con TC basale**

ESA (TC senza contrasto entro 24 ore)

Ematoma intraparenchimale

Emorragia intraventricolare

Ematoma subdurale acuto

Infarto Cerebrale (dopo 6-12 ore)

Tumori (cisti colloide III ventricolo)

Sinusite acuta

Identificabili con PL dopo TC basale negativa

ESA

Meningite

TC ed esami su liquor spesso normali

Trombosi venosa intracranica

Dissezione arteriosa spontanea intra/extracranica

Apoplessia ipofisaria

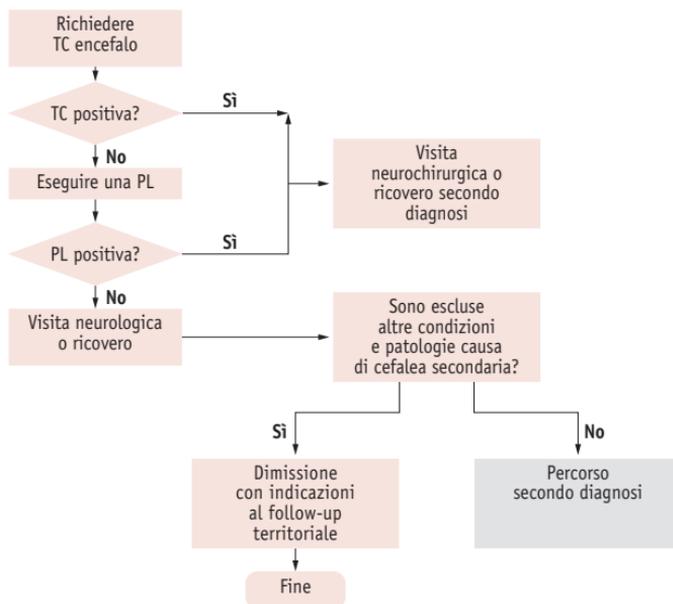
RCVS con o senza PRES

Aneurisma sintomatico senza evidenza di ESA (oftalmoparesi dolorosa)

Ipotensione intracranica (Cardio cefalagia – molto rara)

La **cefalea *thunderclap* di tipo idiopatico** è sempre una **diagnosi basata sulla esclusione** di tutte le possibili cause di cefalea tipo *thunderclap* secondaria. In presenza di condizioni che rimandano ad uno Scenario tipo 1 è indispensabile procedere lungo il percorso diagnostico considerando gli elementi chiave che indirizzano verso specifiche opzioni, verifiche e procedure, come segue (vedi Esami da richiedere, pag. 132, e figura 5.2).

Figura 5.2 Percorso Scenario 1



Esami da richiedere:

- Esami ematochimici di routine, studio della coagulazione e TC encefalo (questo quadro clinico richiede sempre una TC in urgenza, poiché non vi sono caratteristiche cliniche affidabili per affermare che una cefalea ad esordio acuto sia primaria o secondaria).
- Se TC encefalo è negativa, eseguire PL secondo le modalità previste dalla struttura di appartenenza. Se anche la PL risulta negativa, viene effettuato un controllo neurologico, secondo le modalità in uso per consulenze urgenti, da effettuare entro 24/48 ore, in attesa della quale il paziente, in relazione al quadro clinico, dovrebbe essere tenuto in osservazione.
- Se TC encefalo o PL risultano positive, chiedere visita neurochirurgica secondo prassi e il paziente proseguirà l'iter diagnostico terapeutico della cefalea secondaria individuata secondo la pratica in uso.
- Se TC encefalo, PL e visita neurologica escludono cause secondarie di cefalea, il paziente viene riaffidato al MMG con la documentazione degli accertamenti eseguiti.

NB. In assenza di specifiche indicazioni, la scelta di eseguire una angio-TC dopo TC negativa in alternativa alla PL non viene ritenuta appropriata e quindi da non raccomandare.

Scenario 2: "Cefalea con febbre o rigor nucal"

Tutti i soggetti adulti che si presentano in PS con cefalea grave:

- associata a febbre e/o *rigor nuchalis*,
- debbono essere sottoposti a **TC cerebrale** e a **puntura lombare** (figura 5.3, pag. 136).

Una cefalea insorta in modo acuto, se accompagnata da malessere generale, febbre e/o rigor nucale richiede di procedere a una **diagnosi differenziale** tra meningite, encefalite, infezioni sistemiche e connettiviti.²⁷⁻³²

Una nuova cefalea di qualsiasi tipo in **paziente immunocompromesso** richiede di avviare un percorso di **diagnosi differenziale** tra meningite (cronica, carcinomatosa), ascesso cerebrale, metastasi, toxoplasmosi o altre infezioni opportunistiche.^{13 29 33}

Pertanto il medico deve richiedere TC encefalo e/o eseguire PL.

L'esecuzione della PL permette di escludere l'ESA valutando la presenza di xantocromia nel *liquor*, e di identificare un'infezione cerebrale. Va ricordato che la complicanza più temuta della PL è l'erniazione cerebrale che si può verificare in caso di lesioni intracraniche occupanti spazio quando la pressione al di sotto del cervello diminuisce a causa del drenaggio spinale. Questo fenomeno è piuttosto raro e quasi sconosciuto se il paziente non è in coma, non presenta segni neurologici focali, se il *fundus oculi* non mostra papilledema, e se il paziente non è immunocompromesso. Poiché la prognosi della meningite batterica dipende dalla tempestività nell'iniziare il trattamento antibiotico ad ampio spettro (ad esempio, ceftriaxone 2-4 g/die *ev*) e non vi sono affidabili indicatori clinici per distinguerla da quella virale a prognosi benigna si consiglia di eseguire la PL in posizione supina prima possibile, e indipendentemente dalla **TC cerebrale, che va eseguita prima della PL** solo se il paziente presenta le seguenti condizioni:

- Infezione da HIV o trattamento immunosoppressivo in corso, o con patologia infiammatoria cronica attiva e/o neoplastica.
- Crisi epilettiche di cui il paziente non soffriva in passato.
- Deficit neurologici focali.
- Alterazione dello stato di coscienza.
- GCS <12.
- Stato di coscienza fluttuante con variazioni del GCS >2.
- Papilledema.^{3 34-36}

Il **liquor normale** è privo di cellule, sebbene la presenza di piccoli linfociti in numero $<5/\mu\text{l}$ negli adulti e $<20/\mu\text{l}$ nei bambini sia considerata normale. In presenza di elevato numero di cellule è necessario controllare la formula leucocitaria. La conta delle cellule e formula leucocitaria devono essere eseguite entro due ore dal prelievo perché le cellule tendono a lisarsi spontaneamente a temperatura ambiente. Un **aumento del numero di cellule nel liquor** può essere dovuto a numerose condizioni:

- 10-200 cellule/ μl (linfociti) sono suggestive di meningite virale, neurolue, sclerosi multipla, tumori, trombosi cerebrale.
- 200-500/ μl (cellularità mista: linfociti, neutrofili e monociti) di meningite tubercolare, da miceti, infezioni erpetiche del SNC, da toxoplasma e brucellosi.
- $>500/\mu\text{l}$ (soprattutto granulociti) di meningite acuta batterica.
- La presenza di cellule immature all'esame citologico si osserva nelle localizzazioni meningei di leucemie o tumori.

Sul *liquor* vanno inoltre dosati il glucosio (glicorrachia) e le proteine liquorali (protidorrachia). In parallelo si dosano glicemia e protidemia su un campione di sangue prelevato 30-60 minuti prima della rachicentesi.

La **glicorrachia** (valori di riferimento: 45-80 mg/dl) ha circa il 50-80% (mediamente il 60%) del valore di glicemia. Si osserva una diminuzione della glicorrachia nelle meningiti purulente, perché i batteri e i leucociti consumano glucosio per le loro attività metaboliche così come funghi e protozoi, ma può risultare ridotta anche in presenza di carcinomatosi meningei e altre patologie non infettive.

In condizioni fisiologiche il liquor ha una **protidorrachia** $\sim 1\%$ di quella plasmatica perché le molecole proteiche, di grandi dimensioni, non riescono ad attraversare la BEE e la BEL. La concentrazione delle proteine liquorali (valori di riferimento: 50-80 mg/dl) è direttamente proporzionale a quella sierica. Un elevato indice di albumina (valore normale $<7,5$) si osserva nei processi infiammatori (meningiti purulente e tubercolari), tumori del midollo spinale (blocco subaracnoideo); un valore lievemente aumentato in meningiti virali, encefaliti, neuropatia diabetica.³⁶

In caso di ESA o liquor positivo per infezione cerebrale si procede con consulenza neurochirurgica o infettivologica e al ricovero secondo la diagnosi. Se, invece, TC e PL non sono diagnostiche il neurologo valuterà se necessario ricovero o se possibile dimissione con follow-up presso Centro Cefalee o altro specialista territoriale.

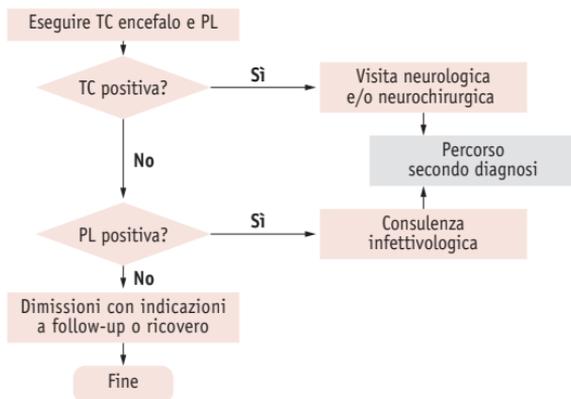
In presenza di condizioni che rimandano a uno Scenario tipo 2 è indispensabile procedere lungo il percorso diagnostico considerando gli elementi chiave che indirizzano verso specifiche opzioni, verifiche e procedure, come segue (vedi Esami da richiedere e figura 5.3).

Esami da richiedere:

- Richiesta in urgenza esami ematochimici di routine e studio coagulazione.
- Il medico richiede una TC encefalo ed esegue PL. Se TC encefalo e PL risultano negative, il paziente viene dimesso ed affidato al MMG, o ricoverato secondo prassi.
- Se TC encefalo risulta positiva (per problematiche neurochirurgiche), si richiederà visita neurochirurgica e il paziente proseguirà l'iter diagnostico terapeutico della cefalea secondaria individuata secondo la pratica in uso.
- Se PL positiva per meningite, si richiederà visita infettivologica per impostare la terapia adeguata e decidere il reparto più appropriato al ricovero in base all'intensità delle cure richiesta per il singolo caso.

Vedi anche capitolo *Febbre e segni neurologici*.

Figura 5.3 Percorso scenario 2



Scenario 3: “La cefalea de-novo in adulto non cefalgico”

Tutti i soggetti adulti:

- con cefalea esordita recentemente (giorni o settimane)
- progressivamente ingravescente o persistente (settimane, mesi)
- debbono essere sottoposti a TC encefalo,
- a una valutazione degli indici di flogosi, oltre agli esami ematochimici di routine (figura 5.4, pag. 138).

È necessario porre attenzione a una diagnosi differenziale che prenda in considerazione l'arterite temporale e una lesione espansiva inclusa la cisti colloide del III° ventricolo che, sebbene rara, rappresenta la più comune tra le cause di morte improvvisa.^{38 39}

L'**arterite temporale** colpisce prevalentemente persone di età >50 anni, tra le quali ha una prevalenza molto elevata.³⁹ Nel sospetto di

arterite temporale, in un paziente con cefalea di recente insorgenza, sono segni clinici importanti la *claudicatio mandibolare* (fortemente correlata a positività della biopsia) e l'anormale pulsatilità o durezza delle arterie temporali. Questi segni in combinazione hanno una sensibilità del 34%, una specificità >99%, e una *likelihood ratio* positiva di 47%.⁴¹⁻⁴² Un valore elevato della VES (>30) è molto sensibile (99%) ma poco specifico (50-70%).⁴²⁻⁴⁴ La proteina C reattiva è normalmente molto elevata. In questi casi si procede con la diagnosi differenziale di possibile connettivopatia.

Questo scenario clinico merita l'esecuzione di una TC cerebrale urgente e di esami ematochimici comprendenti Proteina C reattiva. Tra le cause di cefalea ad esordio subacuto non si deve dimenticare l'**intossicazione da CO**.

Se la TC evidenzia una lesione espansiva cerebrale, quale una **cisti colloide del III° ventricolo**, richiedere consulenza neurochirurgica o ricovero secondo la diagnosi.

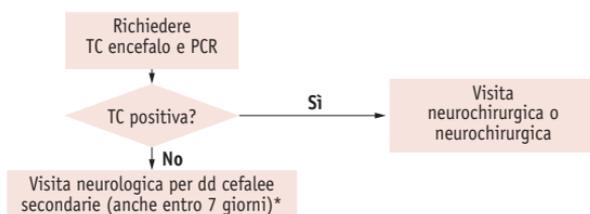
Quando **sia TC sia esami ematochimici non sono diagnostici**, compito del neurologo sarà di indicare se è necessario il ricovero oppure la dimissione con follow-up programmato presso Centro Cefalee o altro specialista territoriale.

Esami da richiedere:

- Richiedere TC encefalo, esami ematochimici di routine e dosaggio PCR.
- Se TC encefalo risulta positiva (per problematiche neurochirurgiche), richiede visita neurochirurgica e il paziente proseguirà l'iter diagnostico terapeutico della cefalea secondaria individuata secondo la pratica in uso.
- Se TC encefalo e PCR risultano negative, o in caso di TC encefalo negativa e PCR positiva, la valutazione neurologica deve escludere patologie secondarie.
- Se TC encefalo, PCR e visita neurologica escludono cause secondarie di cefalea, lo specialista neurologo consegna al paziente il referto da consegnare al MMG.

In presenza di condizioni che rimandano ad uno Scenario tipo 3 è indispensabile procedere lungo il percorso diagnostico considerando gli elementi chiave che indirizzano verso specifiche opzioni, verifiche e procedure, come segue (vedi Esami da richiedere e figura 5.4).

Figura 5.4 **Percorso scenario 3**



* La richiesta deve essere fatta su impegnativa del SSN spuntando la priorità "B". La prenotazione avviene tramite CUP.

Scenario 4: "La crisi cefalalgica in cefalalgico noto"

Tutti i soggetti adulti, con storia di pregressa cefalea:

- che affermino che l'attacco è simile ai precedenti come intensità, durata e fenomeni associati debbono essere sottoposti a:
 - valutazione parametri vitali, esame obiettivo neurologico, ed esami ematochimici,
 - se gli accertamenti sono negativi, trattamento sintomatico, dimissione dal PS con indicazioni al MMG a breve termine e con eventuale prenotazione per ambulatorio neurologico o Centro Cefalee, per follow-up a lungo termine (figura 5.5, pag. 141).

I pazienti che presentano attacchi ricorrenti di una **cefalea primaria** giungono al PS per lo più per la perdita di efficacia degli abituali farmaci sintomatici utilizzati.^{33 45}

In pazienti adulti con cefalea ricorrente, già definita come emicrania (incluso il tipo “con aura”), senza recenti modifiche sostanziali, senza storia di comizialità, e senza nuovi segni o sintomi focali, il **ricorso routinario al neuroimaging non è necessario**.^{13 46}

Escluse cause secondarie della cefalea in atto, è possibile considerarla una cefalea idiopatica che, come tale, presenta un’elevata probabilità di ripetersi. Per tale motivo il paziente necessita un **riferimento per il follow-up** per evitare ricorsi ripetuti al PS. Il paziente dovrà essere seguito in ambiente specialistico idoneo considerando che gli esami diagnostici disponibili al PS possono non essere sufficienti ad escludere altre cause di cefalea secondaria, oltre a quelle pericolose per la vita, e potrebbe non essere possibile in PS fare diagnosi del tipo di crisi secondo i criteri internazionali IHS, indispensabile per un trattamento secondo le linee-guida per l’emicrania e altre cefalee primarie.

Il medico del PS nell’ambito di una cefalea primaria richiede gli esami ematochimici in base al contesto clinico.

In caso di **emicrania episodica di intensità lieve/moderata** la terapia di prima scelta è rappresentata da aspirina o paracetamolo o FANS, (ad esempio ibuprofene 600 mg, naprossene 550 mg, diclofenac 50-100 mg), eventualmente in associazione con antiemetico. Se necessaria ulteriore terapia somministrare triptano orale. In caso di fallimento del triptano aggiungere FANS per via parenterale eventualmente in associazione con antiemetico oppure steroidi *ev*.

Di fronte a un attacco di emicrania di **intensità moderata/severa** il farmaco di prima scelta è rappresentato dal triptano orale. In caso di fallimento del triptano aggiungere FANS per via parenterale (ad esempio ketorolac 30 mg im), eventualmente in associazione con antiemetico (ad esempio metoclopramide *ev*), oppure steroidi *ev*.^{1 47-49} Se la terapia analgesica e/o antiemetica risulta efficace, è

possibile dimettere il paziente con affidamento a neurologo territoriale oppure al Centro Cefalee per diagnosi differenziale e trattamento delle cefalee primarie.

In caso di **inefficacia della terapia analgesica e/o antiemetica**, è opportuno richiedere consulenza neurologica per diagnosi differenziale e trattamento delle cefalee primarie.

Di fronte a donna **emicranica gravida**, il paracetamolo 1000 mg è il farmaco di elezione nella gestione dell'attacco acuto. È da considerarsi un farmaco sicuro in tutti i trimestri della gravidanza, in quanto non sono stati riportati danni al feto né anomalie maggiori o minori. Meno sicuro è l'utilizzo dei FANS, il cui uso è controindicato dopo la trentesima settimana, perché possono causare chiusura prematura del dotto di Botallo con possibile ipertensione polmonare, o causare una enterocolite necrotizzante, un'emorragia intracranica o inibire il travaglio di parto. Prima della 30° settimana tra i FANS è da preferirsi l'ibuprofene a dosi non superiori a 600 mg/die, perché vi sono studi che ne supportano la sicurezza. Un rischio accettabile si ha anche con naprossene e diclofenac. Tra gli antiemetici la metoclopramide non produce effetti teratogeni e può essere utilizzata. Non ci sono attualmente evidenze sufficienti a definire la sicurezza dei triptani in gravidanza. In casi di attacchi particolarmente intensi può essere considerata la terapia cortisonica con solfato di magnesio.

Durante l'allattamento, nella gestione dell'attacco acuto di emicrania va prediletto l'uso di paracetamolo 1000 mg. Risultano inoltre sicuri i FANS, in particolare l'ibuprofene. Tra i triptani prediligere il sumatriptan che è stato ben studiato nell'allattamento, mentre non ci sono attualmente evidenze sufficienti a definire la sicurezza degli altri triptani.⁵⁰

Per una trattazione più estensiva del problema cefalea in donna gravida o puerpera fare riferimento al capitolo *Urgenze neurologiche in gravidanza e puerperio*.

Per la gestione dell'**attacco acuto di cefalea a grappolo** in PS è indicata l'ossigenoterapia in quantità adeguate (velocità di flusso a 12-15 litri/minuto per 10-15 minuti) con una maschera senza un apparecchio per la respirazione. È un trattamento efficace, di rapida azione e senza effetti collaterali. Alla dimissione consigliare oltre l'ossigeno come terapia dell'attacco, il sumatriptan 6 mg sc, efficace e sicuro.

In presenza di condizioni che rimandano ad uno Scenario tipo 4 è indispensabile procedere come segue (vedi Esami da richiedere e figura 5.5).

Esami da richiedere

- Controllare i parametri vitali e prescrivere terapia analgesica/antiemcranica secondo i protocolli condivisi in uso (algoritmo terapeutico dell'attacco acuto di emicrania, figura 5.6)
- Il paziente viene dimesso con referto e affidato al MMG per il successivo follow-up (secondo il processo Gestione della Cefalea in Medicina Generale)

Figura 5.5 Percorso scenario 4

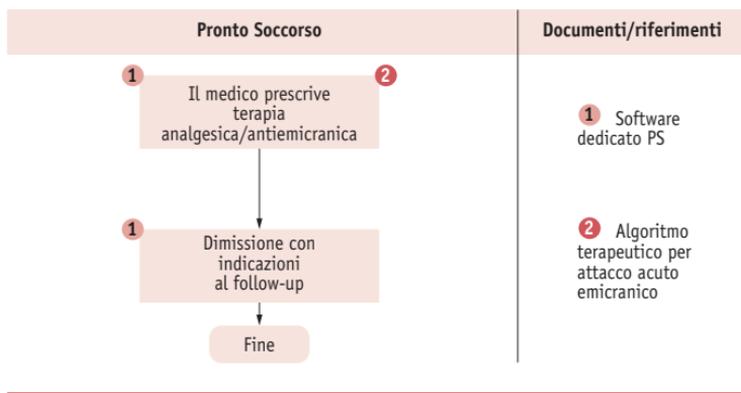
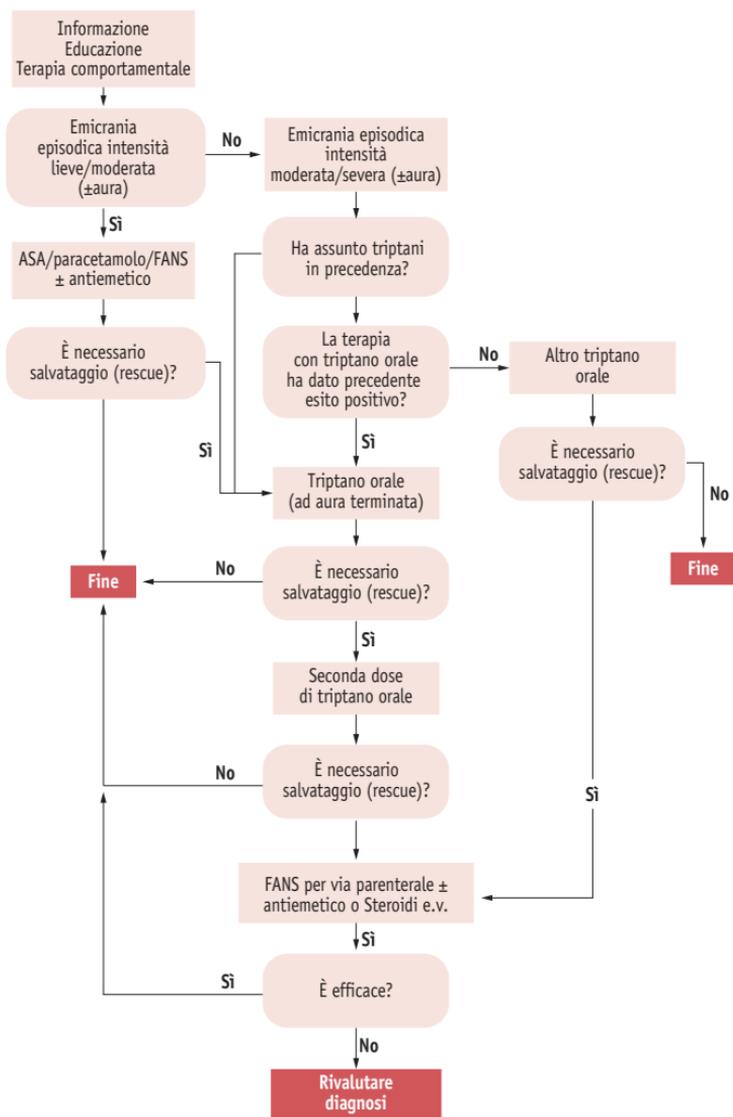


Figura 5.6 Algoritmo terapeutico per l'attacco acuto di emicrania



Appendice

L'**ipertensione endocranica benigna o pseudotumor cerebri** si caratterizza per esame di liquor normale, con presenza di pressione di apertura maggiore di 250 mm/H₂O. L'incidenza è del 0,9/100.000 nella popolazione generale e del 4-19/100.000 per le donne o obese in età fertile. Nel 90% dei casi, la cefalea è disabilitante e continua ab initio e può essere associata a disturbi visivi (annebbiamento), diplopia, papilledema (monolaterale/bilaterale/assente) oltre a tinnito e paralisi del sesto nervo cranico. Indispensabile escludere una Trombosi Venosa Cerebrale sia in diagnosi differenziale che come possibile complicazione. I trattamenti con vitamina A e nitrofurantoina possono favorire questa condizione.

La **Trombosi Venosa Cerebrale (TVC)** si presenta nel 90% dei casi con cefalea acuta de novo spesso tipo *thunderclap* (35%), o con altre caratteristiche in relazione al distretto venoso interessato e alla fisiopatologia del singolo evento. La cefalea può essere l'unico sintomo – isolato – nel 2-16%. La TVC è favorita da condizioni quali gravidanza e puerperio, neoplasie maligne, e altre condizioni di trombofilia, oltre a uso di contraccettivi, procedure di fertilizzazione, disidratazione, interventi e procedure in ambito cranio-cervico-facciale. Nel 13% non sono identificabili fattori di rischio per i quali si rimanda alla letteratura sul tema.

La **dissecazione arteriosa spontanea** a carico del distretto carotideo extracranico dell'arteria vertebrale (CAD/VAD) si presenta con quadro di cefalea anteriore monolaterale, con eventuale deficit oclosimpatico e carotidodinia, oppure con dolore lateralizzato di tipo cervicogenico con sintomi a carico del circolo posteriore. CAD e VAD possono decorrere in modo asintomatico. In assenza di ischemia si può considerare un trattamento antiplastrinico; negli altri casi TAO come da LG SPREAD, da evitare nei casi con estensione intracranica della dissezione o complicati da aneurisma, infarto emorragico o con effetto massa. Considerare stenting solo se la TAO è controindicata. In gravidanza è possibile usare solo ASA. Considerare le condizioni e i fattori di rischio riportati in letteratura, incluse le relazioni

tra dissecazione arteriosa, emicrania e RCVS (vedi criteri diagnostici e condizioni facilitanti).

Criteri diagnostici per RCVS

- Cefalea severa ad esordio acuto nel 90% dei casi - iperacuto con cefalea *thunderclap* (nel 70%), con o senza deficit focali o convulsioni, presenti nel 25-30% dei casi
- Decorso monofasico senza nuovi sintomi per oltre un mese dall'esordio
- Segni diretti e indiretti di vasocostrizione segmentaria di una arteria cerebrale
- Nessuna evidenza di ESA da aneurisma
- Quadro liquorale normale o borderline (proteine <100 mg/dl; <15 leucociti per micro/l)
- Normalizzazione del quadro angiografico entro 12 settimane

NB. Possibili fenomeni correlati sono emorragia intracranica, ESA convessità, stroke ischemico, PRESS, cefalea *thunderclap* (cefalea come unico sintomo in oltre il 70% dei casi).

Condizioni facilitanti RCVS/PRES

- Encefalopatia ipertensiva
 - Eclampsia e pre-eclampsia
 - Farmaci vasoattivi:
 - cannabis,
 - cocaina,
 - anfetamina,
 - LSD,
 - SSRI,
 - simpaticomimetici (spray nasale)
 - Triptani ed ergot-derivati
 - Bromocriptina, Lisuride
 - Nicotina
 - Binge Drinking

- Neoplasie secernenti catecolamine
 - Feocromocitoma
 - Carcinoide bronchiale
 - Tumori glomici
- Immunosoppressori ed emoderivati
 - IVIG
 - Trasfusioni
 - INF alfa
 - Ciclosporina
 - Tacrolimus
 - Linezolid
- Miscellanea:
 - Ipercalcemia
 - porfiria
 - IR
 - Traumi
 - Interventi NCH e TEA
 - Intossicazione da fenitoina
 - Infezioni e sepsi
 - Terapie tripla H
 - Mezzi di contrasto
 - Cellule staminali
 - Steroidi ad alte dosi.

Bibliografia

1. Torelli P, Campana V, Cervellin G, Manzoni GC. Management of primary headaches in adult Emergency Departments: a literature review, the Parma ED experience and a therapy flow chart proposal. *Neurol Sci* 2010; 31: 545-53.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
3. Nye BL, Ward TM. Clinic and emergency room evaluation and testing of headache. *Headache* 2015; 1301-8.
4. Edlow JA, Panagos PD, Godwin SA, Thomas TL, Decker WW. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with acute headache. *J Emerg Nurs* 2009; 35(3): e43-71.

5. Locker TE, Thompson C, Rylance J, Mason SM. The utility of clinical features in patients presenting with nontraumatic headache: an investigation of adult patients attending an emergency department. *Headache* 2006; 46: 954.
6. Cortelli P, Cevoli S, Nonino F, et al. Multidisciplinary Group for Non-traumatic Headache in the Emergency Department. Evidence-based diagnosis of nontraumatic headache in the emergency department: a consensus statement on four clinical scenarios. *Headache* 2004; 44(6): 587-95.
7. Grimaldi D, Nonino F, Cevoli S, Vandelli A, D'Amico R, Cortelli P. Risk stratification of non-traumatic headache in the emergency department. *J Neurol* 2009; 256(1): 51-7.
8. Fontanarosa PB. Recognition of subarachnoid hemorrhage. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 1199-205.
9. Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *NEJM* 2000; 342: 29-36.
10. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, et al. High risk clinical characteristics for subarachnoid haemorrhage in patients with acute headache: prospective cohort study. *BMJ* 2010 28; 341: c5204.
11. Hauerberg J, Andersen BB, Eskesen V, Rosaenorn J, Schmidt K. Importance of recognition of a warning leak as a sign of a ruptured intracranial aneurysm. *Acta Neurol Scand* 1991; 83: 61-4.
12. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *NEJM* 1997; 336: 28-38.
13. Masdeu JC, Drayer BP, Anderson RE, et al. Atraumatic isolated headache--when to image. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology* 2000; 215 (Suppl): 487-93.
14. Morgenstern LB, Luna-Gonzales H, Huber JC Jr, et al. Worst headache and subarachnoid haemorrhage: prospective, modern computed tomography and spinal fluid analysis. *Ann Emerg Med* 1998; 32: 297-304.
15. Perry JJ, Spacek A, Forbes M, et al. Is the combination of negative computed tomography result and negative lumbar puncture result sufficient to rule out subarachnoid hemorrhage? *Ann Emerg Med* 2008; 51(6): 707-13.
16. Meurer WJ, Walsh B, Vilke GM, Coyne CJ. Clinical guidelines for the emergency department evaluation of subarachnoid hemorrhage. *J Emerg Med* 2016; 50(4): 696-701.
17. McCormack RF, Hutson A. Can computed tomography angiography of the brain replace lumbar puncture in the evaluation of acute-onset headache after a negative noncontrast cranial computed tomography scan? *Acad Emerg Med* 2010; 17(4): 444-51.

18. Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N, et al. Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001; 70: 205-11.
19. Ravishankar K. Looking at "thunderclap headache" differently? *Circa* 2016. *Ann Indian Acad Neurol* 2016; 19(3): 295-301.
20. Van der Wee N, Rinkel GJE, Hasan DJO, Van Gijn J. Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995; 58: 357-9.
21. Wasserberg J, Barlow P. Lumbar puncture still has an important role in diagnosing subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 1997; 315: 1598-9.
22. Duffy GP. Lumbar puncture in spontaneous SHH. *BMJ* 1982; 285: 1163-4.
23. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 999-1015.
24. Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW. Thunderclap headache. *Lancet Neurol* 2006; 5(7): 621-31.
25. Ferrante E, Tassorelli C, Rossi P, Lisotto C, Nappi G. Focus on the management of thunderclap headache: from nosography to treatment. *J Headache Pain* 2011; 12(2): 251-8.
26. Heckerling PS, Leikin JB, Maturen A, Perkins JT. Predictors of occult carbon monoxide poisoning in patients with headache and dizziness. *Ann Intern Med* 1987; 107(2): 174-6.
27. Stevenson RJ, Dutta D, Mac Walter RS. The management of acute headache in adults in an acute admission unit. *Scott Med J* 1998; 43: 173-6.
28. Craig JJ, Patterson VH. Headaches in the accident and emergency department. *Br J Hosp Med* 1997; 57: 202-6.
29. Holloway RG, Kieburtz KD. Headache associated with AIDS. In: Gilman S, et al., eds. *Neurobase*. San Diego: Arbor 2000.
30. Silberstein SD, Mendes PM. Headache associated with meningitis, encephalitis, and brain abscess. In: Gilman S, et al., eds. *Neurobase*. San Diego: Arbor 2000.
31. Evans RW. Diagnostic testing for headache. *Med Clin North Am* 2001; 85: 865-85.
32. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. Does this adult patient have acute meningitis? *JAMA* 1999; 282: 175-81.
33. Godwin SA, Villa J. Cefalea acuta nel DEA: valutazione e opzioni terapeutiche basate sulle evidenze. *Emerg Med Pract* 2001; 9: 1-32 (edizione italiana).

34. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001; 345(24): 1727-33.
35. Gopal AK, Whitehouse JD, Simel DL, Corey GR. Cranial computed tomography before lumbar puncture: a prospective clinical evaluation. *Arch Intern Med* 1999; 159(22): 2681-5.
36. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(9): 1267-84.
37. Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, et al; EFNS Task Force. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13(9): 913-22.
38. Jeffrey RL, Besser M. Colloid cyst of the third ventricle: a clinical review of 39 cases. *J Clin Neurosci* 2001; 8: 328-31.
39. Buttner A, Winkler PA, Eisenmenger W, Weis S. Colloid cysts of the third ventricle with fatal outcome: a report of two cases and review of the literature. *Int J Legal Med* 1997; 110: 260-6.
40. Huston KA, Hunder GG, Lie JT, Kennedy RH, Elveback LR. Temporal arteritis: a 25-year epidemiologic, clinical and pathologic study. *Ann Intern Med* 1978; 88: 162-7.
41. Kachroo A, Tello Celso, Bais R, Panush RS. Giant cell arteritis: diagnosis and management. *Bull Rheum Dis* 1996; 45: 2-5.
42. Hayreh SS, Podhajsky PA, Raman R, Zimmerman B. Giant cell arteritis: validity and reliability of various diagnostic criteria. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 285-96.
43. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1122-8.
44. Myklebust G, Gran JT. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at the time of diagnosis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1161-8.
45. Silberstein SD. Evaluation and emergency treatment of headache. *Headache* 1992; 32: 396-407.
46. Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MD, Tomlinson GA, McCrory DC, Booth CM. Does this patient with headache have migraine or need neuroimaging? *JAMA* 2006; 296: 1274-83.
47. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain* 2012; 13(Suppl 2): S31-70.

48. Orr SL, Aubé M, Becker WJ, et al. Canadian Headache Society systematic review and recommendations on the treatment of migraine pain in emergency settings. *Cephalalgia* 2015; 35(3): 271-84.
49. Orr SL, Friedman BW, Christie S, et al. Management of adults with acute migraine in the Emergency Department: The American Headache Society evidence assessment of parenteral pharmacotherapies. *Headache* 2016; 56(6): 911-40.
50. Wells RE, Turner DP, Lee M, Bishop L, Strauss L. Managing migraine during pregnancy and lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16(4): 40.

6.

Febbre e segni neurologici

Coordinatore: Enrico Marchioni

Gruppo di lavoro: Matteo Gastaldi, Sergio Ferrari,
Alessandro Padovani, Roberto Bergamaschi

Modalità di presentazione

- Febbre e cefalea.
- Febbre e delirium.

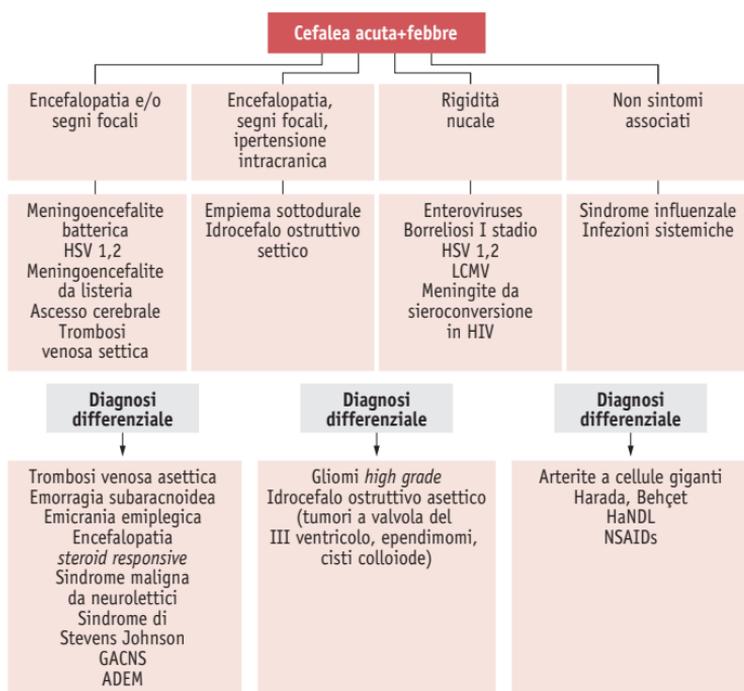
Febbre e cefalea

In un recente studio, mirato alla definizione del valore predittivo di “cluster” di variabili cliniche e biologiche in funzione della diagnosi eziologica delle encefaliti, è stato evidenziato come circa il 90% dei pazienti arruolati presenti all’esordio della malattia il binomio sindromico **febbre+cefalea** e che oltre il 65% abbia una “encefalopatia” variamente associata a delirium, crisi epilettiche, letargia (figura 6.1).¹

La **cefalea** è un sintomo molto frequente di infezione che può dipendere direttamente dalla febbre o da altri fattori intrinseci al coinvolgimento del SNC (stimolazione delle terminazioni algogene intracraniche attraverso azioni meccaniche o chimiche). Entrambi i meccanismi possono coesistere nello stesso paziente nelle varie condizioni settiche: accessi cerebrali, meningoencefaliti, idrocefalo settico ostruttivo. Il riconoscimento precoce di questa combinazione di sintomi, pur non avendo una particolare specificità eziologica,

è senz'altro uno strumento sensibile per la diagnosi di malattia infiammatoria/infettiva del Sistema Nervoso Centrale (SNC).^{2,3}

Figura 6.1 I principali gruppi sindromici: febbre e cefalea



Modificata da: Marchioni e Minoli⁴

GACNS: Granulomatous Angiitis of the Central Nervous System;

ADEM: Acute Disseminated Encephalomyelitis;

LCMV: Lymphocytic Choriomeningitis Virus;

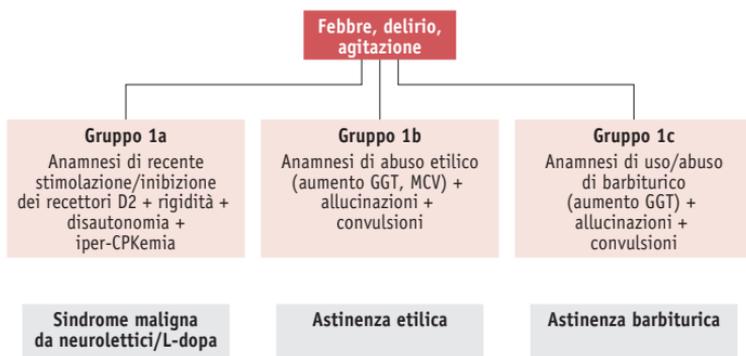
HaNDL: Syndrome of Transient Headache and Neurologic Deficit with Cerebrospinal fluid Lymphocytosis. Si tratta di una variante di emicrania, inclusa nella Classificazione Internazionale delle Cefalee (Headache attributed to non-vascular intracranial disorder, cod. 7.8), che si presenta con lievi segni meningei, pleiocitosi linfomonocitoidi e danno della Barriera Ematoencefalica. La ricorrenza è sporadica, talvolta monofasica, la causa è ignota. Non esistono marker strumentali o biomorali patognomonic. Ovviamente rappresenta una diagnosi di esclusione una volta dimostrata l'assenza di replicazione virale nel LCS⁵

La figura 6.1 deve essere interpretata come uno strumento utile in funzione dell'urgenza e dell'emergenza. Nella prima riga di ciascun gruppo sono riportate le infezioni del SNC che si osservano più frequentemente nella nostra area geografica, nell'ultima riga le condizioni che possono condividere uno o più aspetti essenziali del quadro clinico e che appartengono a varie categorie (infiammatorie, neoplastiche, vascolari). Come precedentemente sottolineato, in caso di non-immunocompetenza vanno considerate alcune infezioni come le encefaliti da HH6, CMV, toxoplasma, criptococco che qui non sono state riportate e che non sono normalmente presenti nel paziente immunocompetente. Inoltre nel diagramma non sono comprese le infezioni croniche come la TBC e le meningosi fungine.

Febbre, delirio e agitazione

La letteratura non fornisce studi sistematici sulle principali encefalopatie metaboliche/carenziali, e in modo particolare su quelle causate da abuso/astinenza da farmaci o da alcol, che sono spesso accompagnate da **febbre di entità variabile e da grave compromissione sistemica e neurologica**. Il paradigma tipico è rappresentato dalle sindromi da stimolazione/inibizione farmacologica dei recettori dopaminergici in cui l'ipertermia costituisce un correlato costante e, generalmente, domina il quadro clinico (ipertermia maligna da neurolettici, sindrome da privazione acuta di L-DOPA).⁶ In queste encefalopatie la cefalea non rappresenta un sintomo abituale di accompagnamento della febbre, ma esistono altri elementi clinici o anamnestici che aiutano il neurologo a chiarire il meccanismo patogenetico. In genere sono condizioni accomunate da tremori generalizzati e disturbi variabili dello stato di vigilanza che possono giungere al coma. In particolare nella sindrome maligna da neurolettici l'ipertermia è molto grave, si associa a rigidità diffusa e ad un consistente aumento della CPKemia. Le sindromi da astinenza alcolica e barbiturica sono invece dominate dalle manifestazioni produttive di tipo psichico con gravi sindromi allucinatorie associate a marcata agitazione e sudorazione profusa. In tutti i casi il quadro si può complicare con crisi generalizzate tonico-cloniche fino allo stato di male (figure 6.2 e 6.3). (Vedi anche il percorso *Delirium*, capitolo 3).

Figura 6.2 I principali gruppi sindromici: febbre, delirio e agitazione



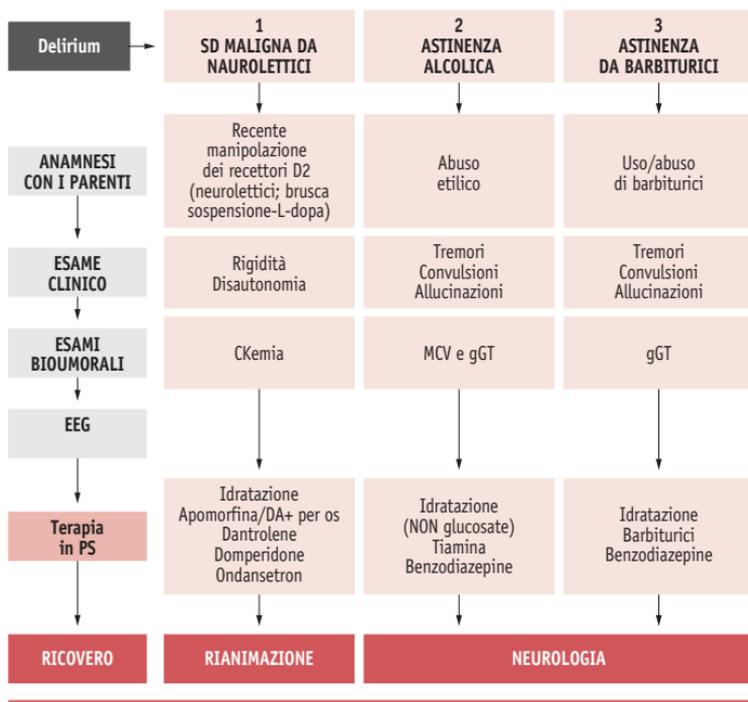
Febbre, delirio, agitazione nel gruppo 1a; l'ipertermia rappresenta un elemento obbligatorio e dominante del quadro clinico, nel gruppo 1b è una condizione frequente, specie all'esordio dei sintomi, nel gruppo 1c è un elemento aspecifico e ancillare, ma può essere presente.

Nello scenario generale abbiamo considerato anche una miscellanea di altre **urgenze neurologiche che entrano in diagnosi differenziale** con le precedenti poiché, pur non essendo di natura infiammatoria, sono spesso accompagnate da febbre, come l'emorragia subaracnoidea (ESA) e la trombosi venosa cerebrale (TVC). Sono malattie che, dal punto di vista nosologico, appartengono al gruppo delle malattie cerebrovascolari, ma che per le loro caratteristiche inaugurali seguono parzialmente i percorsi diagnostici delle malattie infettive/infiammatorie. Per la gestione di tali malattie sono previsti "link" all'interno dell'algoritmo che rimandano ai percorsi specifici (Deficit neurologici focali, Manifestazioni epilettiche, capitoli 9 e 4) sviluppati nell'ambito del progetto.

Inquadramento diagnostico

Per l'inquadramento diagnostico e la definizione dei percorsi delle patologie infettive/infiammatorie ci siamo avvalsi dei dati basati

Figura 6.3 Protocollo diagnostico-terapeutico nelle condizioni associate a febbre e delirium



sull'evidenza disponibili in letteratura e derivati da studi che abbiamo ancora in corso. Nell'inquadramento iniziale del paziente febbrile abbiamo considerato come sintomi che permettono l'orientamento verso una patologia infettiva del SNC, l'**encefalopatia** (intesa in senso generico come sintomo da disfunzione diffusa delle strutture encefaliche) e la **cefalea**, sintomo molto comune ma aspecifico.

Diagnosi in PS: obiettivi prioritari

- Individuazione pre-eziologica delle meningiti batteriche.
- Cogliere le differenze tra un semplice meningismo e una meningoencefalopatia.
- Individuare queste condizioni astinenziali:
 - neurolettici;
 - L-DOPA;
 - alcol etilico;
 - barbiturici.

Scheda anamnestica sintetica: principali domande da porre

- Generali:
 - durata dell'ipertermia e/o della cefalea;
 - tempo di comparsa dei sintomi di encefalopatia;
 - sintomi sistemici di accompagnamento;
 - eventuali cause di immunocompromissione:*
 - infezione da HIV, anamnesi di tumori solidi o ematologici;
 - trapianti recenti;
 - terapie immunosoppressive.
- Infettivologiche:
 - viaggi recenti in altri stati o regioni;
 - punture di insetti, artropodi ed eventuali segni cutanei associati;
 - recenti contatti con individui contagiosi.
- Abitudini di vita:
 - abuso di alcolici, barbiturici, benzodiazepine.

* Come si modifica lo scenario in caso di immunocompromissione? In base ai dati della letteratura classica sappiamo che le meningoencefaliti più frequenti nel paziente immunocompetente (nella nostra zona geografica) sono quelle da pneumococco, meningococco, HSV1,2, enterovirus. Nel paziente non immunocompetente, oltre alle precedenti, devono essere prese in considerazione le encefaliti da HH6, CMV, TBC, listeria, toxoplasma, criptococco.

Anamnesi: ampio spettro di variabilità dello stadio iniziale

Meningismo isolato	Iniziale compromissione del sensorio	Grave encefalopatia
Febbricola, rigor	Febbricola, rigor	Febbre, disturbo della vigilanza fino al coma
Malessere generale	Lieve encefalopatia, cefalea	Crisi epilettiche fino allo stato di male, altri segni focali o multifocali
<ul style="list-style-type: none"> • enterovirus, EBV • toscana virus • virus influenzali • sieroconversione in HIV • FANS 	<ul style="list-style-type: none"> • funghi • carcinomatosi meningea • vasculiti sistemiche 	<ul style="list-style-type: none"> • batteri, HSV, VZV • ADEM • encefalopatie metaboliche, astinenziali, sindrome maligna da neurolettici • vasculite cerebrale primitiva

Esame liquorale

Un punto fondamentale è l'acquisizione entro poche ore del dato liquorale, che spesso permette un orientamento diagnostico più preciso. La necessità di fornire al più presto la diagnosi pre-eziologica impone l'esecuzione della **rachicentesi entro le prime due ore** di osservazione medica. L'esame dovrebbe essere preceduto da una TC encefalo, ma se questa non è prontamente disponibile e se mancano franchi segni clinici di ipertensione endocranica, la rachicentesi deve essere comunque eseguita.

La tabella 6.1 illustra le principali caratteristiche del profilo liquorale nelle varie condizioni infettive/infiammatorie del SNC. In rosso sono evidenziati i dati più specifici in rapporto alle rispettive patologie. Segnaliamo in particolare l'importanza della pleiocitosi neutrofila come criterio diagnostico quasi patognomonico di meningite batterica.

Tabella 6.1 Caratteristiche distintive LCR (livello A, classe II)

Parametro (normale)	Batterico	Virale	Sclerosi Multipla	Fungino	Autoimmune/ Post infettivo
Opening Pressure (<170 mm)	>300	200	<200	300	200
WBC (<5)	>1000	<1000	<5	<500	<200
% PMNs (0)	>80%	1%-50%	0	1%-50%	0
Glucose (>40)	<40	>40	>40	<40	>40
Protein (<50)	>200	<200	<30	>200	<200
Gram Stain (-)	+	-	-	-	-
Oligoclonal banding (-)	-	+/-	++	-	-/+

Modificata da: Marchioni 2005⁹

Le priorità diagnostiche e terapeutiche

Priorità diagnostiche^{7 11 12}

Provvedimenti immediati (entro 120 minuti)	livelli di evidenza
Anamnesi accurata, routine, CPK, ammoniemia	
Culture: almeno tre emocolture per batteri e miceti	D
Sierologia: listeria, borrelia B., HIV, HCV	B, II
TC encefalo (se disponibile entro la finestra temporale)	
Rachicentesi (fisico-chimico, PCR per HSV1/2, VZV, enterovirus, CMV):	A, II/ A, I
Entro 24-48 ore	livelli di evidenza
RMN encefalo, midollo, radici	B, II
EEGrama: se dubbi sulla "organicità", crisi o impossibilità ad effettuare subito TC/LCS	C, III
Screening auto-anticorpi	

Oltre 48 ore	livelli di evidenza
Anticorpi anti-AQP4: se mielopatia con o senza NORB	
Anti-GQ1b: se brainstem encephalitis	
Anticorpi anti-SNC: se encefalite limbica o encefalo-mielo-radicolite	
Anticorpi anti-canali del potassio: se encefalite limbica	
Potenziali evocati multimodali	
EMG/ENG: se componente periferica associata	
Biopsia cerebrale	C, III

Priorità terapeutiche^{13 14}

Entro 2 ore: ipotesi batterica	livelli di evidenza
Antibiotici empirici con buona penetrazione nel SNC	D, GPP
Steroidi e FANS per ridurre le sequele della lisi batterica che rappresenta una causa di mortalità (ridurre il processo flogistico nello spazio subaracnoideo)	A, (pneumococco)
Entro 10 ore: ipotesi virale	livelli di evidenza
Aciclovir	A, II
Steroidi medie dosi	D, GPP
Entro 10 ore: ipotesi astinenziale	
Idratazione	
Terapia vitaminica, recettoriale, sedativa, miorelaxante in rapporto al tipo di astinenza: tiamina, benzodiazepine, barbiturici, agonisti recettori D2, baclofen	
Entro 24 ore: ipotesi autoimmune	livelli di evidenza
Steroidi ad alte dosi/IVIg	D, GPP

Iter diagnostici distinti sulla base dello scenario clinico

Nello sviluppo dell'algoritmo vengono considerati poi i dati anamnestici e clinici fondamentali che vanno indagati. Vengono successivamente sviluppati **tre** scenari clinici distinti (figure 6.4, 6.5, 6.6, 6.7):

- Un scenario dominato dai segni meningei in assenza di segni focali, in cui la priorità diagnostica è l'identificazione precoce di una meningite batterica.
- Uno scenario in cui la presenza di segni focali o di crisi epilettiche pongono il sospetto della presenza di una lesione occupante spazio encefalica.
- Uno scenario in cui la sintomatologia richiama un coinvolgimento del midollo spinale (para/tetraparesi).

Il nodo chiave dei primi due iter è rappresentato dal timing con cui TC encefalo e puntura lombare vanno eseguiti. La puntura lombare in particolare diventa esame prioritario nel sospetto di patologie come la meningite batterica, in cui il ritardo diagnostico anche di poche ore si associa a un consistente incremento della mortalità. L'ultimo scenario invece mira all'inquadramento delle forme midollari, che raramente sono ascrivibili direttamente a cause infettive.

Figura 6.4 **Inquadramento iniziale e suddivisione in scenari clinici**

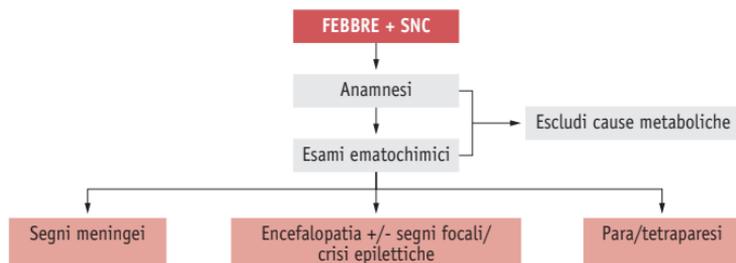


Figura 6.5 Il paziente con segni meningei

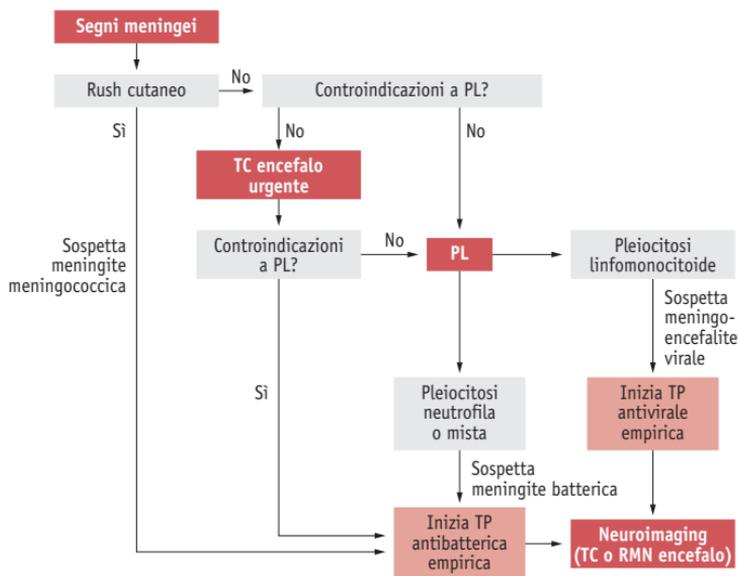


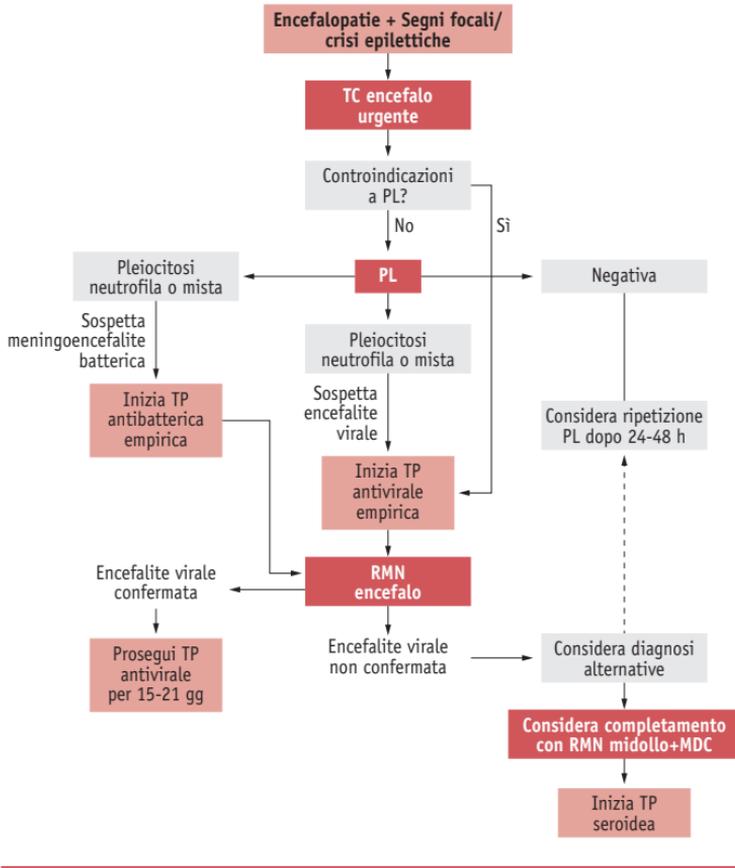
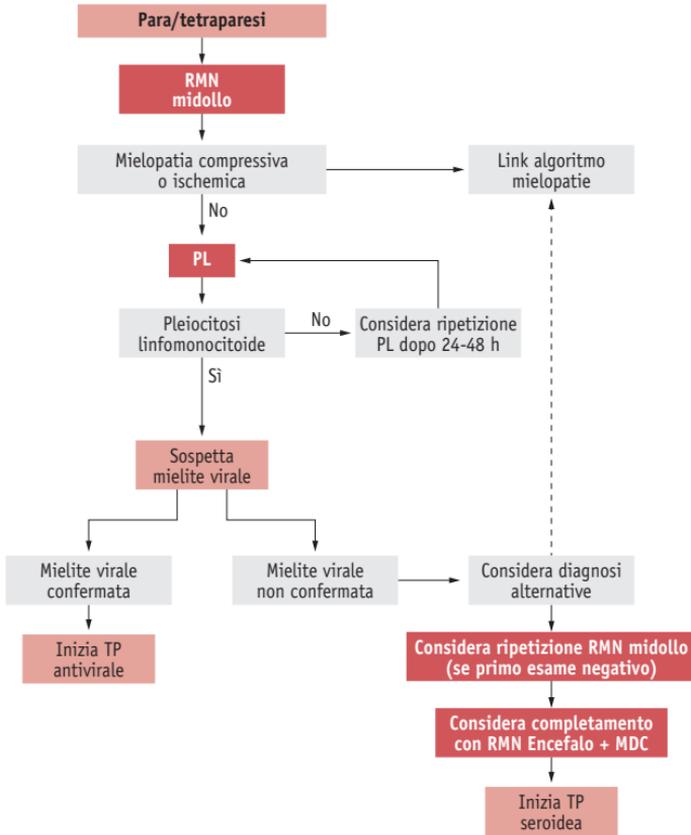
Figura 6.6 **Il paziente con segni focali o crisi epilettiche**

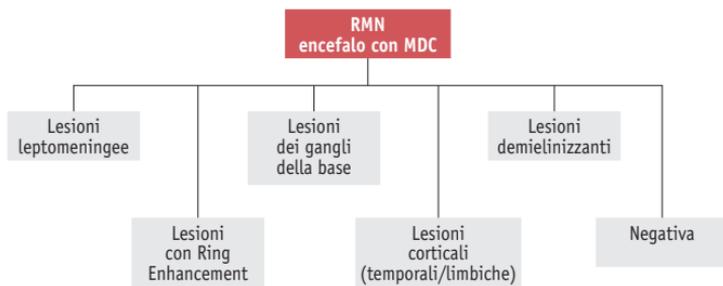
Figura 6.7 **Il paziente con para/tetraparesi**



Interpretazione dei pattern di risonanza magnetica nucleare dell'encefalo

Sebbene la RMN encefalica non rappresenti un esame normalmente effettuato in urgenza, essa è spesso uno snodo fondamentale nel definire l'orientamento clinico e, nel paziente con febbre e coinvolgimento del sistema nervoso centrale andrebbe acquisito in fasi diagnostiche precoci della degenza in reparto. Qui di seguito proponiamo una divisione schematica in 5 pattern lesionali, suggerendo le possibili diagnosi differenziali correlate (figura 6.8, tabelle 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6).¹⁰ Tale strumento non si propone in alcun modo di essere esaustivo nel definire l'ampio numero di alternative diagnostiche, né nella definizione dell'iter terapeutico successivo. Riteniamo tuttavia che possa rappresentare uno strumento di facile consultazione per un primo orientamento in un ambito patologico così vasto e complesso come le patologie infettive/inflammatorie del sistema nervoso.

Figura 6.8 Pattern lesionali di risonanza magnetica nucleare encefalica nelle patologie infettive infiammatorie del sistema nervoso centrale



Modificata da: Aiken et al.¹⁰

Tabella 6.2 Diagnosi differenziale in paziente con lesioni leptomeningee

LESIONI LEPTOMENINGEE			
Immunocompetente		Immunocompromesso	
Diagnosi differenziale	Test aggiuntivi	Diagnosi differenziale	Test aggiuntivi
Meningite batterica/virale		Meningite tubercolare	Zihel Nielsenn, PCR per micobatteri, colturale per micobatteri
Sarcoidosi	ACE su siero, TC torace ad alta definizione, PET total body		
Localizzazione di linfoma	Citologico e citofluorimetria sul cellule liquorali, PET total body	Localizzazione di linfoma	Citologico e citofluorimetria sul cellule liquorali, PET total body
Carcinomatosi menigea	Citologico e citospin su cellule liquorali		

Tabella 6.3 Diagnosi differenziale in paziente con lesioni con *ring enhancement*

LESIONI CON RING ENHANCEMENT			
Immunocompetente		Immunocompromesso	
Diagnosi differenziale	Test aggiuntivi	Diagnosi differenziale	Test aggiuntivi
Ascesso cerebrale		Tuberculoma	Zihel Nielsenn PCR per micobatteri, colturale per micobatteri
Neurocisticercosi	Sierologia per T. Solium su siero e liquor	Aspergilloma	Glattomannano su liquor
ADEM/PINS	Completamento RMN midollare; considera EMG/ENG per valutare coinvolgimento del periferico; Ab anti-MOG	Linfoma primitivo del SNC	Citologico e citofluorometria su cell. liquorali; PCR per EBV; PET totale body; biopsia
Neoplasia cerebrale gliale (glioblastoma)	Biopsia cerebrale	Toxoplasmosi	PCR per EBV
Sclerosi multipla (forme atipiche)	Completamento RMN midollare; valuta presenza di OCB liquorali		Sierologie e PCR per T. Gondii

Tabella 6.4 Diagnosi differenziale in paziente con lesioni dei gangli della base

LESIONI DEI GANGLI DELLA BASE			
Immunocompetente		Immunocompromesso	
Diagnosi differenziale	Test aggiuntivi	Diagnosi differenziale	Test aggiuntivi
Malattia di Creutzfeld Jacob	Tau e 14.3.3 liquorali	Altre encefaliti virali	Considera PCR per West Nile
Patologie dismetaboliche/da accumulo		Criptococcosi	Antigene criptococcico liquorale

Tabella 6.5 Diagnosi differenziale in paziente con lesioni corticali

LESIONI CORTICALI (TEMPORALI/LIMBICHE)			
Immunocompetente		Immunocompromesso	
Diagnosi differenziale	Test aggiuntivi	Diagnosi differenziale	Test aggiuntivi
Encefalite Herpetica	Ripetere PCR su liquor; considera Antibody Index liquorale per Ab anti-HSV	Altre encefaliti virali	Considera PCR per CMV, HHV6, West Nile
Encefalite autoimmune (limbica e non)	Ab antigeni onconeurali (ex: Hu, Yo) Ab anti antigeni neuronali di superficie (ex: NMDAR, CASPR2) PET total body	Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)	
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)			

Tabella 6.6 Diagnosi differenziale in paziente con lesioni della sostanza bianca

LESIONI DELLA SOSTANZA BIANCA			
Immunocompetente		Immunocompromesso	
Diagnosi differenziale	Test aggiuntivi	Diagnosi differenziale	Test aggiuntivi
ADEM/PINS	Completamento RMN midollare; considera EMG/ENG per valutare coinvolgimento del periferico; Ab anti-MOG	Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML)	PCR per JCV
Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	Completamento RMN midollare; Ab anti AQP4 Ab anti-MOG	Sindrome da Immunoricostituzione (IRIS)	
Linfoma cerebrale (primitivo e secondario)	Citologico e citofluorimetria su cell, liquorali; PET total body	Linfoma cerebrale (primitivo e secondario)	Citologico e citofluorimetria su cell. liquorali; PCR per EBV; PET total body
Sclerosi Multipla	Completamento RMN midollare; valuta presenza di OCB liquorali		
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)		Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)	

Bibliografia

Epidemiologia e dati osservazionali

1. Hamid JS, Meaney C, Crowcroft NS, Granerod J, Beyene J. Cluster analysis for identifying sub-groups and selecting potential discriminatory variables in human encephalitis. *BMC Infectious Diseases* 2010; 10: 364-75.
2. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM. *Infections of the Central Nervous System*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
3. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl 1): 9-160.
4. Marchioni E, Minoli L. Headaches attributed to infections. *Handb Clin Neurol* 2010; 97: 601-26.
5. Gomez-Aranda F, Cañadillas F, Martí-Massó JF, et al. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. *Brain* 1997; 120: 1105-13.
6. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Am J Psychiatry* 2007; 164(6): 870-6.
7. Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ. Viral encephalitis: a clinician's guide. *Practical Neurology* 2007; 7(5): 288-305.
8. Marchioni E, Ravaglia S, Montomoli C, et al. Postinfectious neurologic syndromes: a prospective cohort study. *Neurology* 2013; 80(10): 882-9.
9. Marchioni E, Ravaglia S, Piccolo G, et al. Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up. *Neurology* 2005; 65: 1057-65.
10. Aiken AH. Central nervous system infections. *Neuroimaging Clinic North America* 2010(4): 577-80.

Linee guida di diagnosi e terapia

11. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol (EFNS Guidelines)* 2010: 1-13.
12. Ven de Beek D, Cabellos C, Dzipova O, et al. ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016; 3: 37-62.

13. Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8(9).
14. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect* 2016; 72(4): 405-38.

7.

Disturbi acuti della visione

Coordinatore: Roberto Bergamaschi
Gruppo di lavoro: Paolo Emilio Bianchi,
Domenico Marco Bonifati, Anna Cavallini, Bruno Giometto,
Vittorio Martinelli, Giuseppe Micieli, Alfredo Romani,
Alessandra Rufa, Simona Sacco, Roberto Sterzi,
Martina Suzani, Giuseppe Vita

Introduzione

I presenti algoritmi decisionali sono rivolti all'inquadramento, la diagnosi, e la gestione terapeutica di pazienti che presentino **disturbi acuti della visione**, intesi come cali visivi, disturbi dei movimenti oculari estrinseci, alterazioni della oculomozione intrinseca.¹

I **cali visivi acuti** possono essere dovuti a patologie oculari e neurologiche, a loro volta riconducibili a varie cause (ischemiche, dismetaboliche, traumatiche, infiammatorie, neoplastiche, tossiche, genetiche).

I **disturbi dell'oculomozione estrinseca** si traducono a livello sintomatologico nella comparsa di diplopia, con eventuale strabismo e/o ptosi palpebrale e sono causati da svariate patologie sia intracraniche (sovra e sotto-tentoriali), sia orbitarie, che muscolari.

Le **alterazioni della oculomozione intrinseca** fanno riferimento alla motricità pupillare e vanno distinti nell'ambito del paziente senza e con disturbi della coscienza.

L'inquadramento diagnostico dei disturbi acuti della visione è spesso già possibile con un'anamnesi e un esame obiettivo accurati,

ai quali sono di supporto esami strumentali in ambito oculistico e neurologico.

Le terapie ovviamente variano a seconda dell'eziopatogenesi del sintomo, la cui eventuale risoluzione è possibile solo attraverso un attento inquadramento dello stesso.

Calo visivo acuto²

Definizione

Perdita di visus monocolare o binoculare, con insorgenza da sub-acuta (nell'arco di ore-giorni) a iper-acuta (nell'arco di secondi-minuti).

Eziologia

I cali visivi possono essere causati da numerose patologie oculistiche (non considerate in questo contesto) e neurologiche (pre e post-chiasmatiche) (tabella 7.1).

Diagnosi

L'obiettivo prioritario in PS è quello di distinguere cause oculistiche vs neurologiche del calo visivo.

Una raccolta anamnestica attenta e mirata è fondamentale per un buon inquadramento diagnostico in PS, ma non sempre sufficiente (tabella 7.2). Talora infatti è opportuno chiedere sia una consulenza neurologica che oculistica e seguire il paziente nelle ore successive.

Deficit visivi da causa prechiasmatica

Le alterazioni acquisite delle vie ottiche prechiasmatiche comprendono una serie di patologie (infiammatorie, vascolari, neoplasti-

Tabella 7.1 Cause di calo visivo

Arteriti retiniche
Arterite temporale
Atrofia ottica ereditaria
Aneurisma intracranico
M.Behcet
Carcinomatosi ottica
Chemioterapia
Compressione
Connettiviti (LES, s. Sjogren)
Cheratite
Deficit di B12
Emicrania con aura
Encefalopatia posteriore reversibile
Farmaci e tossici
Glaucoma
Herpes Zooster oftalmico
Isteria (cecità isterica)
Malattie demielinizzanti
Neuroborreliosi (m. di Lyme)
Neuropatia alcol-tabagica
Neuropatia distiroidea
Neuropatia ereditaria di Leber
Neuropatie infettive
Neuropatia paraneoplastica
Occlusione arteria retinica
Processi espansivi
Sarcoidosi
TIA/ictus
Trombosi venosa cerebrale/retinica
Uveite

che, traumatiche, infettive, tossiche, genetiche) che coinvolgono la retina e i nervi ottici fino al chiasma. I deficit visivi che ne derivano possono essere acuti (processi infiammatori o ischemici) o lentamente progressivi come nel caso di tumori del nervo ottico a lenta crescita (gliomi di basso grado, meningiomi), di processi infiltrativi-infiammatori o di aneurismi.

Tabella 7.2 Elementi anamnestici necessari per l'inquadramento del disturbo visivo acuto

Caratteristiche del calo visivo	<ul style="list-style-type: none"> • ad insorgenza immediata/ore/giorni • transitorio/permanente • monocolare/binoculare • con deficit campimetrici (totali/parziali) • con dolore • tipo di pattern (altitudinale, verticale) • fattori di scatenamento (posizione, attività sessuale) • presenza di claudicatio retinica (presenza dopo la transitoria perdita della visione di offuscamento della vista nell'occhio dopo l'esposizione alla luce intensa)
Storia di patologie oculari	<ul style="list-style-type: none"> • vizi refrattivi, cheratiti, uveiti, otticopatie, glaucoma, maculopatie, ecc.
Storia extraoculare	<ul style="list-style-type: none"> • fattori di rischio vascolare • anamnesi personale positiva per stenosi carotidea, fibrillazione atriale o altre patologie tromboemboliche • uso di farmaci • esposizione a tossici • deficit nutrizionali • assunzione di droghe (per esempio cocaina) • fattori genetici (familiarità, o eredità matrilineare) • masse cerebrali occupanti spazio (neoplasie, aneurismi, ascessi) • problemi infettivi • ipertensione maligna, eclampsia • emicrania • interventi chirurgici prolungati

In tutti i casi **il disturbo visivo è di tipo monocolare e il deficit campimetrico è generalmente monolaterale**. In rari casi ci può essere interessamento di entrambi gli occhi.³

Calo visivo da causa neurologica prechiasmatica su base infiammatoria (neurite ottica)⁴

- **Definizione:**
 - **Papillite:** infiammazione del disco ottico/testa del nervo ottico.
 - **Neurite Ottica Retro Bulbare (NORB):** infiammazione del nervo ottico a valle del globo oculare.

- **Epidemiologia:** incidenza: 1-5 per 100.000 per anno; prevalenza: 115 per 100.000; età 20-50 anni (media 30 anni); maggiore incidenza tra le donne (♀: ♂ 1.8:1); maggiore incidenza tra i caucasici e nelle aree settentrionali (fattori genetici?).

- **Eziologia:** tabella 7.3.

- **Segni e sintomi tipici:**⁵
 - Ridotta acuità visiva (<4/10 nel 52% dei casi, <3/10 nel 48%, <1/10 nel 38%), prevalentemente unilaterale negli adulti (70-80%), più spesso bilaterale nei bambini (60%)

Tabella 7.3 Patologie principalmente associate a neurite ottica

Malattie demielinizzanti	Sclerosi multipla, neuromielite ottica di Devic, encefalomielite acuta disseminata (ADEM)
Infezioni batteriche o virali, reazioni post-vacciniche	Sifilide, meningite, tubercolosi, m. di Lyme, varicella, adenovirus, herpes zoster, HIV, mononucleosi, virus influenza, morbillo, rosolia, epatite A e B
Infezioni fungino-protozoarie	Aspergillosi, istoplasmosi, rickettiosi, toxoplasmosi,
Malattie dei seni paranasali e altre infezioni	Sinusiti, ascessi dentari, otiti medie, mastoiditi
Vasculiti/sindromi disimmuni	Arterite a cellule giganti, LES, PAN, m. di Beçhet, sindrome di Sjogren, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, collagenopatie, vasculite isolata, sarcoidosi

dove più spesso ha una causa virale reversibile ed è più spesso in forma di papillite con stella maculare.

- Dolore (frequente, nel 90% dei casi), tipicamente endo-peri-oculare, accentuato dal movimento degli occhi, che può precedere il calo visivo anche di alcune ore o giorni.
- Alterazioni campimetriche: diffuse nel 50-70% dei casi, paracentrali/periferiche nel 20-40%, solo centrali nel 10%.
- Alterazioni pupillari: asimmetria pupillare (se la neurite ottica è unilaterale), pupilla di Marcus Gunn (incapacità di mantenere la contrazione sotto prolungato stimolo luminoso).
- Discromatopsia: frequente (nel 80-90% dei casi).
- Ridotta sensibilità alla luce e/o alterata sensibilità al contrasto: frequenti (nell'80-90% dei casi).
- Fondo oculare:
 - papillite: edema e/o iperemia del nervo ottico;
 - neurite ottica retrobulbare: nervo ottico di aspetto normale.

■ Diagnosi:

- Provvedimenti immediati (entro 120 minuti):
 - anamnesi accurata, routine;
 - visita neurologica;
 - visita oculistica;
 - TC encefalo (se sospetta patologia cerebrale).
- Provvedimenti entro 24-48 ore:
 - rivalutazione neurologica;
 - rivalutazione oculistica;
 - potenziali evocati visivi (PEV): se NO, latenza della risposta corticale P100 aumentata; differenza interoculare di latenza P100; ampiezza N75-P100; risposta non evocabile.
- Provvedimenti oltre 48 ore:
 - fluorangiografia/OCT (se sospetta patologia oculare in diagnosi differenziale ad esempio corioretinopatia sierosa centrale o per ricerca di vasculite retinica in quadro di neurite ottica);
 - esame del campo visivo;

- RM encefalo (se sospetta patologia demielinizzante) ed RM orbite (se sospetto patologie infiltrative/compressive del nervo ottico);
 - anticorpi anti-acquaporina 4 (se sospetta neuromielite ottica), anti-MOG.
- Terapia nelle sindromi infiammatorie/disimmuni:
 - Metilprednisolone IV 1 g/die per 3-6 giorni.^{6 7}
 - Desametasone im 8 mg/die x 7 giorni, 4 mg x 4 giorni, 2 mg x 3 giorni.

Calo visivo da causa neurologica prechiasmatica su base vascolare

TIA RETINICO (AMAUROSIS FUGAX - OSCURAMENTO VISIVO TRANSITORIO)⁸

- Definizione: perdita transitoria monolaterale del visus.
- Eziologia: temporaneo deficit di apporto ematico alla retina. La causa più comune è un'embolia artero-arteriosa a partenza da una placca localizzata a livello dell'arteria carotide interna; può essere dovuto anche a embolia cardiogena, dall'arco aortico, o a sindromi da ipercoagulabilità. La perdita transitoria del visus in presenza di dolore a livello del collo e in particolare nei soggetti giovani deve far sospettare una dissezione carotidea. Una causa da considerare nel caso di oscuramento visivo transitorio, specie se associato a cefalea temporale, è l'arterite di Horton. Annebbiamenti visivi transitori possono precedere una neurite ottica ischemica arteritica o altre manifestazioni della patologia e devono essere indagati per poter impostare una terapia profilattica che eviti la perdita permanente del visus in uno e due occhi.
- Segni e sintomi:
 - annebbiamento o perdita del visus (parziale o globale) a carico di un occhio;
 - non dolore;
 - durata da alcuni secondi a pochi minuti; il paziente giunge spesso all'osservazione medica quando la sintomatologia si è già risolta.

- Diagnosi: fondamentale inquadramento tempestivo perché può rappresentare il campanello d'allarme di un'ischemia retinica o cerebrale. Ricercare sempre la presenza di fattori di rischio vascolari e la presenza anamnestica di patologia polivascolare (arterie coronarie, renali e vasi degli arti inferiori):
 - Provvedimenti diagnostici immediati:
 - visita neurologica;
 - visita oculistica con valutazione del fondo oculare;
 - ecocolorDoppler dei vasi del collo;
 - elettrocardiogramma;
 - screening per fattori di rischio vascolari e arteriti.
 - Provvedimenti oltre le 48 ore:
 - RM encefalo (e orbite);
 - fluorangiografia retinica;
 - biopsia arteria temporale.
 - Esami da effettuare in casi selezionati:
 - angio-RM, angio-TC o angiografia convenzionale;
 - ecocardiogramma transtoracico/transesofageo;
 - monitoraggio prolungato del ritmo cardiaco per ricerca fibrillazione atriale parossistica;
 - screening per trombofilia e vasculite.

- Diagnosi differenziale:
 - Iperperfusione sistemica.
 - Eemicrania retinica/aura emicranica.
 - Occlusione venosa retinica.
 - Tumori intracranici.
 - Altre patologie oculistiche.
 - Vasospasmo retinico.
 - Cecità psicogena.

- Terapia: mira alla prevenzione secondaria di ulteriori eventi vascolari nel distretto retinico o cerebrale. In tutti i pazienti è indicato il controllo dei fattori di rischio vascolari mediante interventi con cambiamenti dello stile di vita e con farmaci. La terapia medica di prevenzione secondaria varia in rapporto alla patogenesi dell'evento:

- In presenza di malattia aterotrombotica trattamento antiaggregante.
- In presenza di cardiopatia emboligena terapia anticoagulante orale.
- In presenza di stenosi carotidea sintomatica >50-70% (tabella 7.4) valutare l'indicazione ad intervento di tromboendarterectomia o stenting.⁹
- In presenza di pre-trombosi venosa retinica che più frequentemente è il risultato di una malattia aterosclerotica cronica trattamento dei fattori di rischio vascolare. Se anamnesi di disturbi ematologici o del collagene inviare a visita specialistica ematologica o reumatologica.
- In presenza di vasospasmo retinico terapia con calcio antagonista, in assenza di fenomeno trombotico permanente.
- In presenza di trombosi arteriosa retinica terapia antiaggregante o con calcio-antagonista se vasocostrizione arteriola-re in assenza di fenomeno trombotico.

Tabella 7.4 Criteri per la selezione del paziente da inviare a intervento di TEA carotidea

In presenza di	E almeno tre dei seguenti fattori di rischio
Stenosi carotidea >70% (metodo NASCET) ¹⁰	Sesso maschile
	Assenza di circoli collaterali validi all'angio-TAC
	Anamnesi positive per attacco ischemico transitorio emisferico (TIA emisferico)
	Aterosclerosi pluridistrettuale
	Stenosi carotidea 81-94%
	Età >75

INFARTO RETINICO

- **Definizione:** perdita monolaterale prolungata del visus causata da occlusione delle arterie retiniche della retina, con infarto a livello della retina. La perdita del visus può essere permanente.
- **Eziologia:** deficit di apporto ematico alla retina. Le cause sono le medesime del TIA retinico. La causa embolica o multi embolica è la più frequente, ma nel caso dell'infarto retinico non si verifica una rivascularizzazione spontanea in tempi rapidi e quindi si verifica necrosi delle cellule retiniche.
- **Segni e sintomi:**
 - offuscamento del visus (parziale o globale) a carico di un occhio;
 - non dolore.
- **Diagnosi:** i segni di una possibile ischemia retinica sono visualizzabili con un esame del fondo oculare. L'aspetto all'esame del fondo oculare dipende dall'intervallo di tempo a cui viene effettuato rispetto all'esordio dei sintomi. In fase molto precoce il *fundus* può essere normale, solo successivamente è visualizzabile l'edema ischemico retinico; in alcuni casi si può visualizzare il trombo intra-arterioso. Ricercare sempre la presenza di fattori di rischio vascolari e la presenza anamnestica di patologia polivascolare (arterie coronarie, renali e vasi degli arti inferiori).
 - Provvedimenti diagnostici immediati:**
 - visita neurologica;
 - visita oculistica;
 - ecocolorDoppler dei vasi del collo;
 - elettrocardiogramma;
 - anamnesi per fattori di rischio vascolari ed arteriti.
 - Provvedimenti oltre le 48 ore:**
 - RM encefalo (e orbite);
 - fluorangiografia retinica/OCT.
 - Esami da effettuare in casi selezionati:**
 - angio-RM, angio-TC o angiografia convenzionale;
 - ecocardiogramma transtoracico/transesofageo;
 - monitoraggio prolungato del ritmo cardiaco (per ricerca fibrillazione atriale parossistica);
 - screening per trombofilia e vasculite.

- Diagnosi differenziale:
 - Neurite ottica.
 - Neuropatia ottica ischemica.
 - Ipoperfusione sistemica prolungata.
 - Emicrania retinica:
 - occlusione vene retiniche;
 - tumori intracranici;
 - patologie oculistiche (distacco di retina, emovitreo, occlusione venosa retinica);
 - cecità psicogena.

- Terapia
 - Fase acuta:
 - trattamenti di pertinenza oculistica mirati a dislocare l'embolo mediante massaggio oculare, ridurre la pressione intraoculare, migliorare il flusso ematico retinico;
 - sono riportati casi di ischemia retinica trattata con trombolisi sistemica o intrarteriosa ma non esistono dati che dimostrino in modo certo i benefici di questi trattamenti.

- Prevenzione secondaria:
 - mira alla prevenzione secondaria di ulteriori eventi vascolari nel distretto retinico o cerebrale;
 - in tutti i pazienti è indicato il controllo dei fattori di rischio vascolari mediante interventi con cambiamenti dello stile di vita e con farmaci;
 - varia in rapporto alla patogenesi dell'evento:
 - in presenza di malattia aterotrombotica trattamento antiaggregante;
 - in presenza di cardiopatia emboligena terapia anticoagulante orale;
 - in presenza di stenosi carotidea sintomatica >50-70% terapia chirurgica valutare l'indicazione a intervento di tromboendoarterectomia o stenting.

NEUROPATIE OTTICHE ISCHEMICHE

Le neuropatie ottiche ischemiche (OIN)¹¹ si dividono in:¹²

- **Anteriori** (anterior ischemic optic neuropathy, AION):
 - Colpiscono la testa del nervo ottico.
 - Sono le più comuni.
 - Età superiore a 50 anni nel 90% dei casi.
 - Si dividono in:
 - forma NON Arteritica (NAION);
 - forma Arteritica (AAION).

- **Posteriori** (posterior ischemic optic neuropathy, PION):
 - Colpiscono la porzione intracanalicolare del nervo ottico.
 - Sono piuttosto rare.
 - Secondarie a riduzione del flusso ematico da: ipotensione intraoperatoria, anemia, posizione di Trendelenburg.
 - Classicamente occorrono in pazienti sottoposti a interventi addominali/cardioracici/spinali di lunga durata.
 - Fattore di rischio: anamnesi positiva per patologia aterosclerotica.

Forme non arteritiche (NAION)

- Epidemiologia:¹³ età >50 anni non preferenza di sesso, presenza di fattori di rischio vascolare.
- Patogenesi:¹⁴
 - Infarto retro laminare del nervo ottico (Arteria Ciliare Posteriore) per:
 - ipoperfusione o ipotensione (specie notturna);
 - alterata autoregolazione;
 - insufficienza venosa;
 - dischi ottici piccoli, affollati *disk at risk* (segno da ricercare in sede di diagnosi nell'occhio controlaterale).

- Sintomi neuro-oftalmologici:¹⁵
 - Riduzione acuta della visione centrale monocolare (compromissione visiva variabile rispetto alla porzione di campo visivo interessata).
 - Prevalentemente la mattina al risveglio (50% 2 ore dopo essersi alzati).

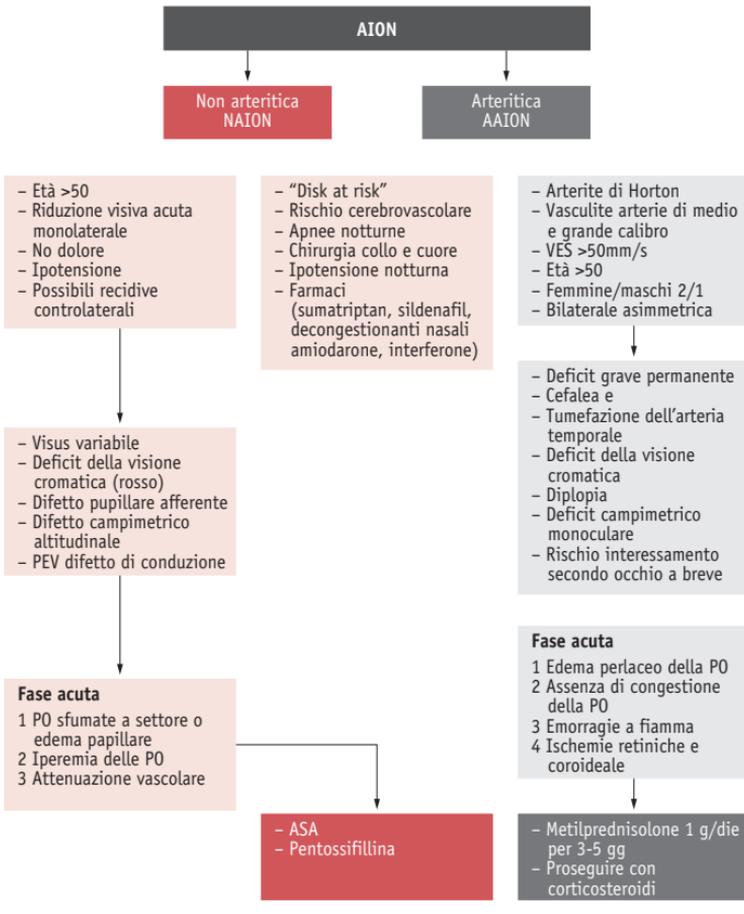
- Assenza di dolore.
- Recidive nello stesso occhio poco frequenti, mentre più probabile interessamento dell'altro occhio dopo mesi o anni dal primo evento (>20%).
- Segni neuro-oftalmologici:
 - Acuità visiva variabile (generalmente la riduzione è meno severa rispetto alla forma arteritica ed alle neuriti).
 - Deficit della visione cromatica.
 - Difetto pupillare afferente (*relative afferent pupillary defect*, RAPD).
 - Difetto campimetrico generalmente altitudinale (inferiore 50% casi).
 - PEV difetto di conduzione (se compromessa la visione centrale).
- Oftalmoscopia in fase acuta: sfumatura dei margini papillari di vario grado da segmentale (specie superiore) fino a un edema papillare florido con emorragie a fiamma, associati ad assottigliamento dei vasi arteriosi. Una volta risolto l'edema, permane un quadro di atrofia ottica senza escavazione.
- Decorso: Il recupero del visus è variabile (46% miglioramento del visus).
- Fattori di rischio:
 - Morfologia del disco (*disk at risk*).
 - Fattori di rischio cerebrovascolari noti.
 - Sindrome dell'apnea notturna.
 - Interventi chirurgici sul collo e cuore (bypass).
 - Ipotensione notturna.
 - Farmaci (sumatriptan, sildenafil, tadalafil, decongestionanti nasali, amiodarone, interferone).
- Terapia:¹⁶
 - Correzione dei fattori di rischio.
 - ASA (previene l'interessamento dell'occhio controlaterale).
 - Pentossifillina ad alti dosaggi.

Forma arteritica – AAION

- Epidemiologia:¹³ età di insorgenza in media 50 anni; più frequente nelle donne che negli uomini (2/1).
- Patogenesi: tipicamente causata dall'arterite a cellule giganti; si tratta di una vasculite sistemica granulomatosa delle arterie di medio e largo calibro.
- Manifestazioni cliniche:
 - Frequenti prodromi: febbre, affaticamento, perdita di peso, anemia, trombocitosi, cefalea, claudicatio mandibolare, offuscamenti visivi, polimialgia.
 - Raramente coinvolti rene, polmone e cute.
- Manifestazioni neuro-oftalmologiche: riduzione acuta monolaterale del visus; raro l'interessamento simultaneo binoculare, ma il secondo occhio può essere coinvolto entro pochi giorni (7-8 gg). Possono associarsi l'occlusione dell'arteria centrale retinica e della arteria cilio-retinica, la sindrome oculoischemica e la presenza di essudati cotonosi. Nel 15% dei casi si associa diplopia. L'occlusione arteriosa retinica e la paralisi della muscolatura estrinseca si possono presentare anche come unico segno oftalmico dell'arterite a cellule giganti e precedere l'otticopatìa ischemica.
- Segni neuro-oftalmologici:
 - Deficit visivo importante e permanente generalmente associato a cefalea e tumefazione dell'arteria temporale.
 - Deficit della visione cromatica.
 - Deficit campimetrico monoculare.
 - Difetti di riempimento coroideali.
- Oftalmoscopia in fase acuta:
 - Edema del disco che coinvolge tutta la papilla, di aspetto perlaceo "edema pallido" (a differenza della NAION non è presente congestione dei capillari peripapillari).
 - Emorragie a fiamma sono presenti in oltre 50% dei casi.
 - Ricercare all'esame del fondo oculare segni dei quadri retinici associati.

- Diagnosi: è cruciale differenziare prontamente la AAION dalla NAION, perché la diagnosi corretta di AAION consente di intervenire tempestivamente con la terapia evitando l'interessamento dell'altro occhio:
 - VES (>50-80 mm/s).

Figura 7.1 Algoritmo diagnostico-terapeutico delle Neuropatie Ottiche Ischemiche



- Alterazione degli esami di laboratorio: anemia, piastrinosi, aumento di PCR, fibrinogeno D-Dimero.
- Biopsia dell'arteria temporale (quadro di arterite).
- Terapia:
 - Steroidi: metilprednisolone 1 g die IV per 3-5 gg, poi proseguire con terapia steroidea orale.

Deficit visivi da causa chiasmatica/postchiasmatica (figura 7.2)^{17 18}

Emianopsia binasale

- Definizione: perdita del visus nella parte nasale del campo visivo bilateralmente.
- Eziologia: condizione infrequente dovuta ad aneurismi bilaterali dell'arteria carotide interna, ad infarti chiasmatici, ad un'aracnoidite ottico-chiasmatica.
- Diagnosi
 - Provvedimenti immediati:
 - visita oculistica;
 - visita neurologica.
 - Provvedimenti oltre 48 ore:
 - RM encefalo;
 - angio-RM dei vasi intracranici.
- Terapia: nell'immediato non è opportuno praticare alcuna terapia. La terapia deve essere mirata alla patologia responsabile dell'emianopsia.

Emianopsia bitemporale

- Definizione: perdita del visus nella parte temporale del campo visivo bilateralmente.
- Eziologia: compressione del chiasma ottico da parte di processi espansivi della regione sellare (adenomi ipofisari, cisti colloide,

meningiomi, craniofaringiomi, aneurismi, gliomi intrinseci al chiasma).

- Segni e sintomi: l'esordio è generalmente graduale. Si può associare a cefalea e disfunzioni ormonali.
- Diagnosi
 - Provvedimenti immediati:
 - visita oculistica;
 - visita neurologica.
 - Provvedimenti oltre le 48 ore:
 - RM encefalo mirata allo studio della regione sellare;
 - dosaggio degli ormoni ipofisari.
- Terapia: nell'immediato non è opportuno praticare alcuna terapia. La terapia deve essere mirata alla patologia responsabile dell'emianopsia.

*Emianopsia laterale omonima*¹⁹

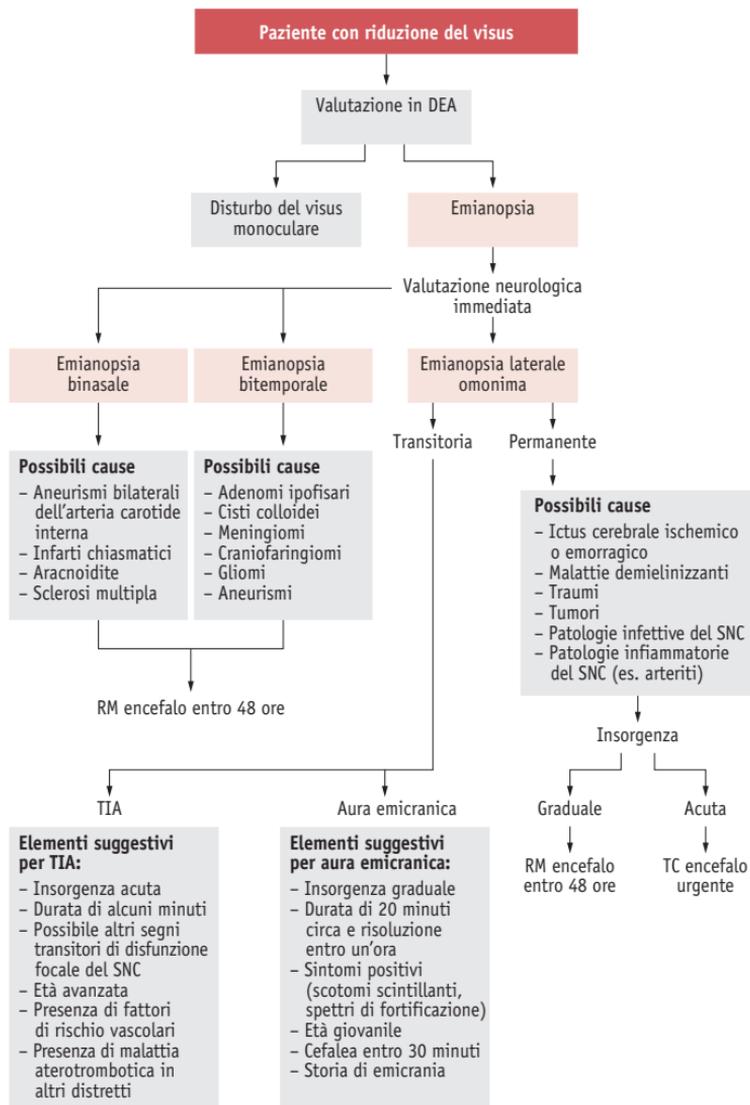
- Definizione: perdita del visus nella parte destra o sinistra del campo visivo. Talora la perdita del visus può interessare solo la porzione superiore o inferiore di un emicampo visivo (quadrantopsia).
- Eziologia:
 - Causa principale: lesioni vascolari più spesso di tipo ischemico (ma anche di tipo emorragico); localizzate nel territorio dell'arteria corioidea anteriore (4% circa di tutte le emianopsie), o nel territorio dell'arteria cerebrale media o posteriore.
 - Altre cause: processi tumorali, malattia demielinizzante, traumi, arteriti.
- Segni e sintomi, raramente è un sintomo isolato:
 - *Se lesione a livello dei tratti ottici o del corpo genicolato*: si associano sintomi da coinvolgimento delle strutture diencefaliche o mesencefaliche adiacenti (emiplegia/paresi con emiparestesia senza afasia); nistagmo optocinetico conservato.

- Se lesioni delle radiazioni ottiche:* si associano disturbo di forza, della sensibilità, afasia di Wernicke per lesioni dell'emisfero dominante o neglect per lesioni dell'emisfero non dominante; nistagmo optocinetico assente dal lato della lesione e quindi controlaterale all'emianopsia. Spesso sono quadrantopsie superiori nel caso di lesione delle radiazioni ottiche del lobo temporale; quadrantopsie inferiori per lesioni del lobo parietale.
- Se lesioni occipitali:* prevale nettamente l'emianopsia; è possibile un risparmio maculare quindi una visione centrale risparmiata; possono associarsi disturbi comportamentali; spesso scarsa consapevolezza del sintomo.
- Se lesioni bilaterali della corteccia visiva primaria:* cecità corticale; può presentarsi in paziente con preesistente emianopsia, quando sopraggiunge una lesione dell'altra corteccia visiva, generalmente di origine vascolare, o in paziente con anomalie del poligono di Willis o in pazienti con deficit di autoregolazione in caso di ipertensione maligna o eclampsia gravidica PRES.

Se l'emianopsia è transitoria,²⁰ sospettare di:

- TIA, specie se: età avanzata, insorgenza acuta, durata di alcuni minuti, possibili altri segni transitori di disfunzione focale del SNC, presenza di fattori di rischio vascolari, presenza di malattia aterotrombotica in altri distretti.
- Eemicrania con aura, specie se: età giovanile, insorgenza graduale, durata di 20 minuti circa e risoluzione entro un'ora, sintomi positivi (scotomi scintillanti, spettri di fortificazione), cefalea entro 30 minuti, storia di emicrania.
- Diagnosi
 - Provvedimenti immediati:
 - visita neurologica;
 - TC encefalo.
 - Provvedimenti oltre le 48 ore:
 - RM encefalo.
- La terapia, anche in rapporto alla gestione acuta, deve essere mirata alla patologia responsabile dell'emianopsia. Per i pazienti in cui l'emianopsia è causata da un evento cerebrovascolare

Figura 7.2 Inquadramento diagnostico del sintomo emianopsia



acuto la gestione deve avvenire secondo quanto riportato nella sezione specifica ictus cerebrale acuto, vedi anche il capitolo 9.

Diagnosi differenziale del calo visivo acuto (figure 7.3, 7.4, 7.5, 7.6)

Figura 7.3 Diagnosi differenziale sulla base dell'età del soggetto con calo visivo



Figura 7.4A e B Diagnosi differenziale sulla base del tempo di insorgenza e persistenza del calo visivo

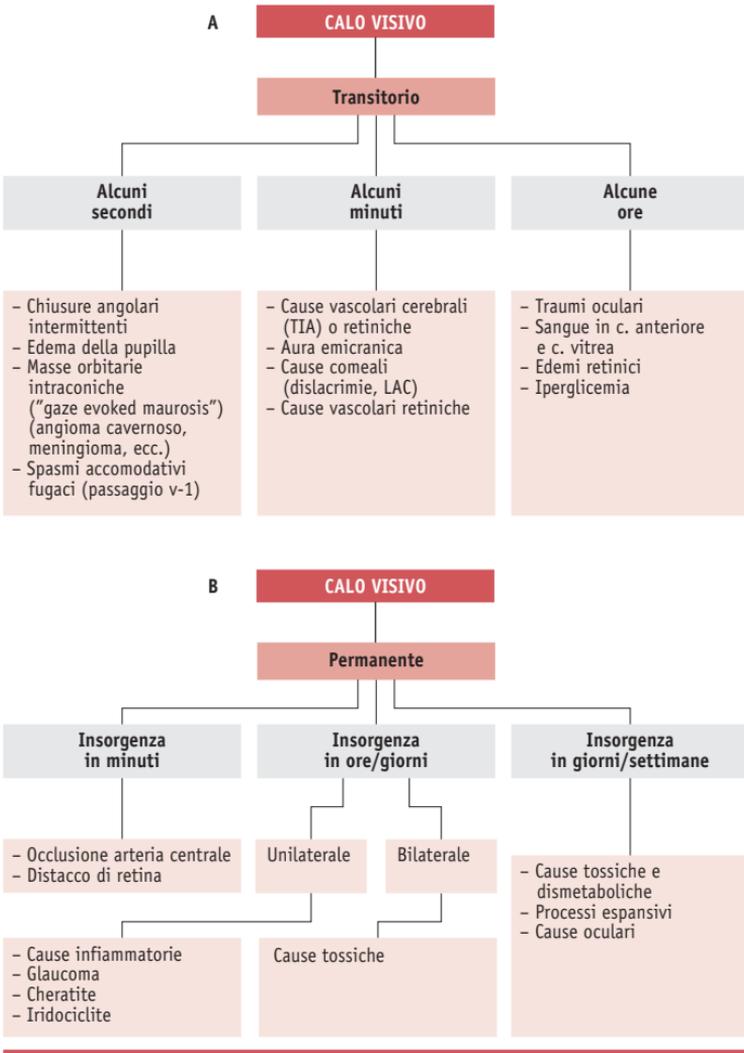


Figura 7.5 Diagnosi differenziale sulla base della distribuzione del calo visivo (unilaterale o bilaterale)

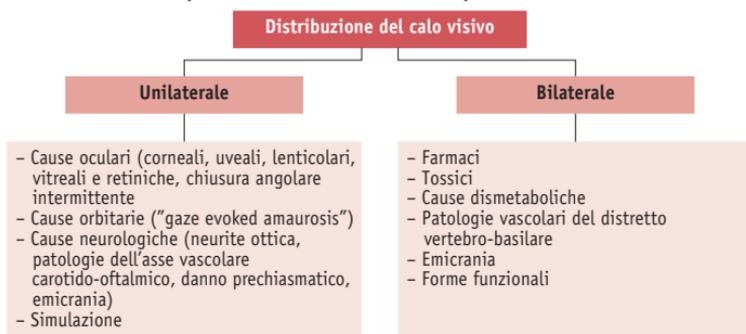
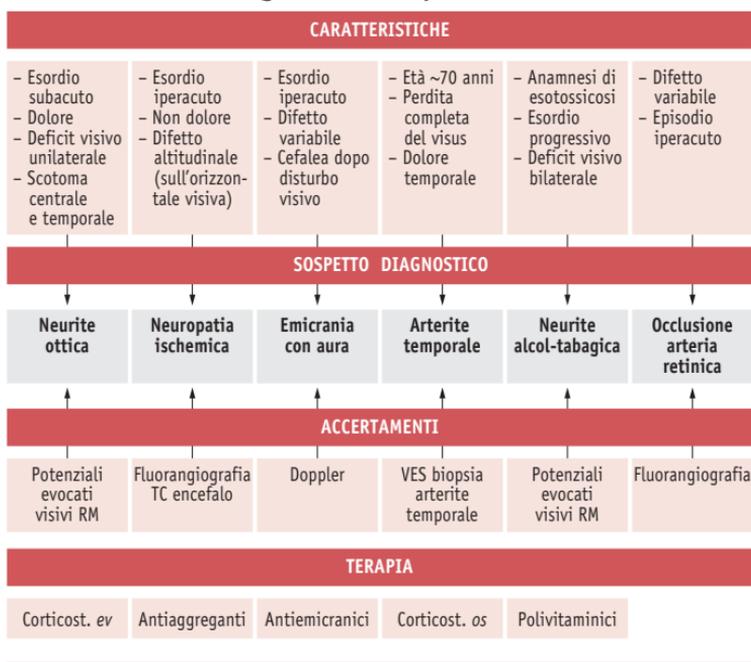


Figura 7.6 Pattern clinici tipici delle cause più frequenti di calo visivo, iter diagnostico, terapia



Sintesi dell'iter diagnostico in caso di calo visivo acuto

- **Provvedimenti immediati (entro 120 minuti):**
 - Anamnesi accurata.
 - Routine ematochimica (valutare in base all'anamnesi screening tossicologico).
 - Visita neurologica.
 - Visita oculistica.
 - TC encefalo (se sospetta patologia cerebrale).
 - RM encefalo (se sospetta trombosi venosa cerebrale).

- **Provvedimenti entro 24-48 ore**
 - Rivalutazione neurologica.
 - Rivalutazione oculistica.
 - Potenziali evocati visivi.

- **Provvedimenti oltre 48 ore**
 - Fluorangiografia (se sospetta patologia retinica).
 - RM encefalo (se sospetta patologia demielinizzante) ed RM orbite.
 - Anticorpi anti-acquaporina 4 (se sospetta neuromielite ottica).

Disturbi acuti dell'oculomozione estrinseca^{21 22}

Definizione

I disturbi della oculomozione estrinseca si traducono a livello sintomatologico nella comparsa di diplopia. La diplopia in questo caso è sempre binoculare (scompare con la chiusura di un occhio). A sua volta la diplopia binoculare può essere episodica, intermittente o continuativa e va valutata se accompagnata o meno da ptosi palpebrale.

Eziologia

Le cause sono svariate e, comunque, conseguenti a patologie, sia intracraniche (sovra e sotto-tentoriali) sia orbitarie che neuromuscolari.

Cause di paralisi della muscolatura oculare

Le cause di paralisi oculomotoria possono essere di varia natura (vascolare, espansiva, infiammatoria, dismetabolica, neurodegenerativa, neuromuscolare). Non sempre il disturbo oculomotorio insorge acutamente; tuttavia, anche un disturbo progressivo può scompensarsi subacutamente e può portare il paziente al PS (tabella 7.5).

L'oftalmoplegia può inoltre essere accompagnata da dolore (tabella 7.6).²³

Tabella 7.5 Cause di paralisi oculomotoria acuta e non-acuta

Cause di oftalmoplegia acuta	Cause di oftalmoplegia non-acuta
<i>Lesioni del tronco encefalico</i> Infarto del ponte o del mesencefalo Sclerosi multipla Encefalopatia di Wernicke	Paralisi sopranucleare progressiva Distrofia oculo-faringea Miopatie mitocondriali Distrofia miotonica tipo 1 Processi espansivi Oftalmopatia distiroidea Miosite monofocale
<i>Lesione dei nervi cranici</i> Sindrome di Miller-Fisher Trombosi del seno cavernoso Mononeuropatia cranica Sindrome paraneoplastica Patologia infiltrativa della base cranica (infiammatoria-infettiva-carcinomatosa)	
<i>Patologie della placca neuromuscolare</i> Miastenia Lambert-Eaton Botulismo	

Tabella 7.6 Cause di oftalmoplegia dolorosa

Vascolari

Aneurisma della carotide intracavernosa
Aneurisma arteria cerebrale posteriore o comunicante posteriore
Trombosi del seno cavernoso
Fistola carotido-cavernosa
Arterite temporale
Cefalea oftalmoplegica

Neoplastiche

Adenoma dell'ipofisi
Apoplessia pituitaria
Meningioma pericavernoso
Metastasi del seno cavernoso
Tumore dell'osso orbitale
Tumori nasofaringei con invasione del seno cavernoso
Carcinomatosi meningea

Infiammatorie-infettive

Sindrome di Tolosa-Hunt
Pseudotumore orbitale
Sinusite o mucocele
Herpes Zoster
Sarcoidosi
Mucormicosi

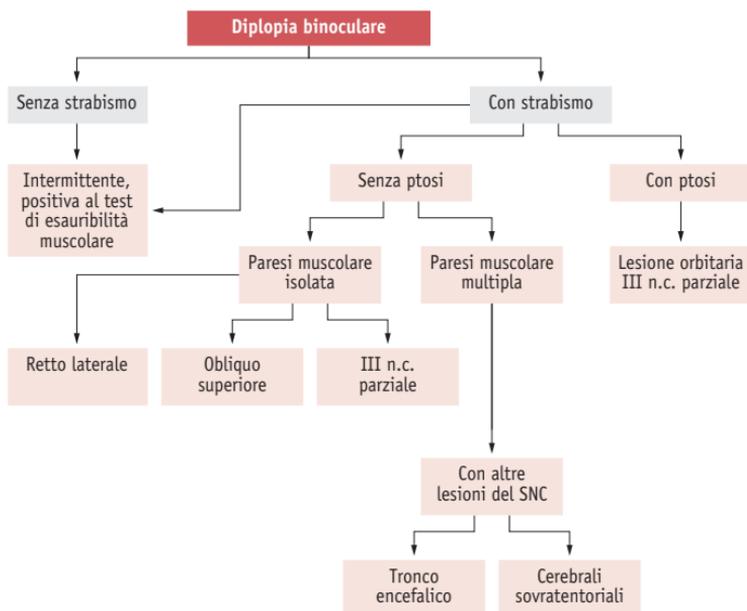
*Semeiologia dei disturbi acuti dell'oculomozione***DIAGNOSI****■ Provedimenti immediati:**

- Anamnesi accurata, obiettività neurologica, routine.
- TC encefalo + angio-TC (sospetti di trombosi a. basilari, trombosi seno cavernoso).

■ Provedimenti entro 24-48 ore:

- TC encefalo con mdc oppure RMN, angio-RMN.
- Doppler TSA e TCD (transcranico).
- Rachicentesi (se sospetto infettivo o poliradicolonevrite) per analisi liquor fisico-chimico, Ig Index, BO o PCR per virus.

Figura 7.7 Inquadramento clinico-diagnostico dei disturbi acuti dell'oculomozione



- Angiografia femorale (se paralisi estrinseca/intrinseca e RMN non indicativa).
- EMG.
- TSH, ab anti-recettore TSH, ab anti-recettore Ach, ab anti-GQ1b.
- RM orbite.

■ **Provvedimenti oltre 48 ore:**

- Test genetici per miopatia.
- Biopsia muscolare.

Diagnostica differenziale

Cause di diplopia usualmente senza strabismo

■ **Miastenia Gravis**

- Caratteristiche:* intermittente, riproducibile con esauribilità muscolare, ptosi serotina.
- Diagnostica:* EMG con stimolazione ripetitiva del nervo motorio o EMG di singola fibra (SFEMG), anticorpi anti recettore dell'acetilcolina, ice-pack test se ptosi.

Cause di strabismo con ptosi

■ **Lesione orbitaria:**

- Patologia del seno cavernoso:** trombosi del seno cavernoso, fistola arterovenosa durale, fistola carotidea intracavernosa, aneurisma carotideo intracavernoso.

■ **Aneurisma dell'arteria comunicante posteriore:**

- Caratteristiche:* esoftalmo pulsante, dolore, iperemia congiuntivale, deficit sensitivo in territorio di I branca trigeminale. Nell'eziologia aneurismatica vi è sempre interessamento della componente intrinseca.
- Diagnostica:* TAC e angio-TC cerebrale, RM cerebrale con studio angio, angiografia.

■ **Lesione orbitaria**

■ **Neoplasie intraorbitarie:**

- Caratteristiche:* decorso lento, dolore, spesso proptosi oculare ed iniezione congiuntivale. Frequentemente meningiomi parasellari e adenomi ipofisari, talora linfomi.
- Diagnostica:* TAC cerebrale e per orbite e RM.

■ **Patologia infiammatoria infettiva (mucormicosi):**

- Caratteristiche:* decorso subacuto (2-3 gg), edema palpebrale, esoftalmo o protosi, dolore ai movimenti oculari/oftalmoplegia dolorosa. Febbre, sintomi similinfluenzali.
- Diagnostica:* TAC orbite e seni paranasali, valutazione ORL.

- **Pseudo-tumor orbitario:**
 - *Caratteristiche:* processo infiammatorio-granulomatoso a livello orbitario con rigonfiamento infiammatorio dei muscoli extraoculari e di altre strutture contenute nel globo oculare. Si accompagna ad iniezione congiuntivale e palpebrale e proptosi.
 - *Diagnostica:* TAC cerebrale con studio per orbite, ecografia, RM per orbite (per visualizzare l'aumento di volume delle strutture dell'orbita).

- **Patologie del seno cavernoso.** Trombosi del seno cavernoso, fistola arterovenosa durale, fistola carotidea intracavernosa, aneurisma carotideo intracavernoso.

- **Patologia periferica nello spazio subaracnoideo:**
 - **Aneurisma dell'arteria comunicante posteriore:**
 - *Caratteristiche:* paralisi del terzo nervo cranico con coinvolgimento pupillare all'esordio, dolore. In quasi tutti i pazienti vi è una storia di sintomi riconducibili al coinvolgimento del terzo nervo cranico prima della rottura dell'aneurisma.
 - *Diagnostica:* TAC ed angio-TC cerebrale, RM cerebrale con studio angio, angiografia.
 - **Meningite, ischemie, tumori, ipertensione endocranica, ematoma subdurale cronico, trauma.**

*Cause di strabismo senza ptosi e paresi muscolare isolata*²⁴⁻²⁶

- **Paralisi parziale dell'oculomotore (III) con risparmio pupillare**²⁷
 - **Diabete.** *Caratteristiche:* sviluppo in poche ore pupilla indenne per interessamento della porzione centrale del nervo, prognosi buona. *Diagnostica:* TAC cerebrale, esami ematochimici compresa Hb glicata, test di tolleranza glucidica.
 - **Malattia vascolare.** *Caratteristiche:* emicrania oftalmoplegica con spasmo dei vasa nervorum; più raramente infarto o emorragia a livello mesencefalico (spesso associati ad altri sintomi e segni del SNC). *Diagnostica:* TAC cerebrale, RM cerebrale con studio angio.

- **Distiroidismo.** *Caratteristiche:* soprattutto in ipertiroidismo (m. di Graves), spesso bilaterale, edema dei muscoli retto inferiore (il più coinvolto tra i muscoli orbitari) e superiore con importante infiltrato linfocitario. *Diagnostica:* indici di funzionalità tiroidea, anticorpi anti-tiroide (in particolare anticorpi anti-recettore TSH), TAC dell'orbita per evidenziare l'aumento di volume della muscolatura oculare.

- **Paralisi del n. trocleare (IV)**
 - **Trauma.** *Caratteristiche:* spesso paralisi trocleare bilaterale. *Diagnostica:* TAC cerebrale con sequenze per osso e per orbite.
 - **Causa indeterminata.** *Caratteristiche:* spesso idiopatica, talora fenomeni compressivi neurovascolari ad opera della branca circonflessa dell'arteria basilare. *Diagnostica:* TAC cerebrale, RM cerebrale con studio angio.
 - **Disturbo vascolare.** *Caratteristiche:* infarto del nervo o, più raramente, infarto del tronco encefalico a livello del nucleo del IV n.c. *Diagnostica:* TAC cerebrale, RM encefalica con mdc.
 - **Distiroidismo.** *Caratteristiche:* soprattutto in ipertiroidismo (m. di Graves), spesso bilaterale, edema della muscolatura oculare estrinseca con importante infiltrato linfocitario. *Diagnostica:* indici di funzionalità tiroidea, anticorpi anti-tiroide, TAC dell'orbita per evidenziare l'aumento di volume della muscolatura oculare.

- **Paralisi n. abducente (VI)**
 - **Diabete.** *Caratteristiche:* dolore intenso al canto dell'occhio, pupilla indenne, prognosi buona. *Diagnostica:* TAC cerebrale, esami ematochimici compresa Hb glicata, test di tolleranza glucidica.
 - **Trauma.** *Caratteristiche:* fratture base cranica, a livello del clivus, a livello dell'apice della rocca petrosa (associata a dolore trigeminale, sindrome di Gradenigo). *Diagnostica:* TAC cerebrale con sequenze per osso.
 - **Distiroidismo.** *Caratteristiche:* soprattutto in ipertiroidismo (m. di Graves), spesso bilaterale, edema della muscolatura oculare estrinseca con importante infiltrato linfocitario. *Diagnostica:* indici di funzionalità tiroidea, anticorpi anti tiroide, TAC dell'orbita per evidenziare l'aumento di volume della muscolatura oculare.

- **Malattia demielinizzante.** *Caratteristiche:* spesso associata ad altri segni e sintomi del SNC, placche localizzate nel tronco encefalico a livello del nucleo dell'abducente. *Diagnostica:* TAC cerebrale, RM encefalica con mdc, esame del liquor cerebro-spinale con ricerca di bande oligoclonali.
- **Ipertensione endocranica.** *Caratteristiche:* molteplici cause: idiopatica (pseudotumor cerebri), neoplastica (soprattutto tumore metastatico a partenza dal nasofaringe), infettiva (meningite); particolare fragilità del nervo per lungo decorso e suscettibilità del tratto a livello della cresta sfenoidale prima del passaggio nel seno cavernoso. *Diagnostica:* TAC e/o RM cerebrale con mdc, esame del liquor cerebro-spinale con misurazione della pressione liquorale.

*Cause di strabismo senza ptosi e paresi muscolare multipla*²⁸

CON LESIONI DEL TRONCO ENCEFALICO

■ **Malattia demielinizzante**

- *Caratteristiche:* spesso paralisi miste di sguardo e della muscolatura oculare; placche localizzate a livello del tronco encefalico nei nuclei dei nervi oculomotori; talora placche pontine con danno al centro generatore pontino per lo sguardo e al fascicolo longitudinale mediale dello stesso lato (sindrome "uno e mezzo" con blocco completo della lateralità dell'occhio omolaterale alla lesione e paralisi dell'adduzione dell'occhio controlaterale).
- *Diagnostica:* TAC cerebrale, RM encefalica con mdc esame del liquor cerebro-spinale con ricerca di bande oligoclonali.

■ **Disturbo vascolare**

- *Caratteristiche:* ictus ischemico vertebro-basilare o emorragia del tronco encefalico; sviluppo improvviso; se localizzata nel tetto mesencefalico si accompagna a paralisi dello sguardo verticale (sindrome di Parinaud).
- *Diagnostica:* TAC cerebrale con angio-TAC, RM cerebrale con studio angio.

CON LESIONI CEREBRALI

- **Tumore.** *Caratteristiche:* sviluppo lento e progressivo, sindrome da ipertensione endocranica con cefalea e papilla da stasi. *Diagnostica:* TAC o RM o cerebrale con mdc.
- **Paralisi sopranucleare progressiva.** *Caratteristiche:* decorso lento e progressivo, oftalmoplegia sopranucleare con deficit dello sguardo di verticalità, successiva paralisi totale dello sguardo; associazione con distonia assiale e paralisi pseudobulbare. *Diagnostica:* RM cerebrale (atrofia mesencefalica), DAT scan.
- **Encefalopatia di Wernicke.** *Caratteristiche:* associazione di atassia, disturbi cognitivi e dell'oculomozione con paralisi del muscolo retto esterno, spesso bilaterale (in contesto clinico adeguato patognomonico il blocco dello sguardo orizzontale), frequente oftalmoplegia internucleare. *Diagnostica:* esami ematochimici compreso dosaggio tiamina, RM cerebrale (alterazioni ipotalamiche).

CON PARALISI MUSCOLI BULBARI

- **Distrofia oculo-faringea.** *Caratteristiche:* trasmissione autosomica-dominante, esordio in età adulta, ptosi bilaterale, oftalmoparesi e disfagia. *Diagnostica:* EMG, biopsia muscolare (*rimmed vacuoles*), indagine genetica (gene PABP2, 14q11.1).

CON PARALISI MUSCOLARI DEGLI ARTI

- **Miopatie mitocondriali.** *Caratteristiche:* sindrome di Kearns-Sayre nell'infanzia o nel giovane adulto o PEO nell'adulto (fenotipo clinico di plurime alterazioni del DNA mitocondriale che si traducono in alterazioni della fosforilazione ossidativa) caratterizzate da ptosi, retinite pigmentosa, disturbi di conduzione cardiaca.
 Diagnostica: biopsia muscolare, genetica.
- **Distrofie congenite.** *Caratteristiche:* gruppo eterogeneo di rare affezioni ad esordio perinatale a lenta progressione, associate ad anomalie encefaliche per alterazioni della migrazione neuronale dovute a deficit di merosina o di glicosilazione (sindrome

di Walker-Warburg e Muscle-Eye-Brain Disease, con alterazioni oculari di vario tipo). *Diagnostica*: CPK, RM cerebrale (pachigi-ria, lissencefalia).

*Cause di oftalmoplegia internucleare*²⁸

Disturbo presente in numerose sindromi del tronco encefalico caratterizzato da paralisi dello sguardo orizzontale dovuta al mancato sinergismo tra i muscoli retto mediale di un lato e retto laterale del lato opposto. È dovuta alla lesione del fascicolo longitudinale mediale mono o bilaterale, con compromissione in questo caso dell'adduzione di entrambi gli occhi.

MONOLATERALE

■ **Disturbo vascolare.**

- Caratteristiche*: piccolo infarto pontino paramediale, infarto bulbare laterale.
- Diagnostica*: TAC cerebrale in fase acuta, RMN cerebrale con studio angio.

■ **Malattia demielinizzante.**

- Caratteristiche*: causa più frequente di oftalmoplegia internucleare con placche demielinizzanti a livello pontino.
- Diagnostica*: TAC cerebrale, RM cerebrale con mdc, esame del liquor cerebro-spinale con ricerca di bande oligoclonali.

■ **Neoplasie.**

- Caratteristiche*: tumori del tronco encefalico o del IV ventricolo.
- Diagnostica*: TAC cerebrale, TAC o RM cerebrale con mdc.

■ **Altre patologie.** Ad esempio **LES**:

- Caratteristiche*: lesioni ischemiche o demielinizzanti del tronco.
- Diagnostica*: esami ematochimici (sptt anticorpi anti nucleo, anticorpi anti-fosfolipidi), RM cerebrale con angio.

BILATERALE

■ **Malattia demielinizzante.**

- *Caratteristiche:* placca demielinizzante nella parte posteriore del tegmento pontino centrale con lesione di entrambi i fascicoli longitudinali mediali.
- *Diagnostica:* TAC cerebrale, RM cerebrale con mdc, esame del liquor cerebro-spinale con ricerca di bande oligoclonali.

■ **Mielinolisi pontina.**

- *Caratteristiche:* area di demielinizzazione nella parte centrale della base pontina dovuta a grave squilibrio idro-elettrolitico di varia genesi (m. di Addison, alcolismo, sepsi, ecc.).
- *Diagnostica:* TAC cerebrale, esami ematochimici (ionemia), RM cerebrale.

■ **Disturbo vascolare.**

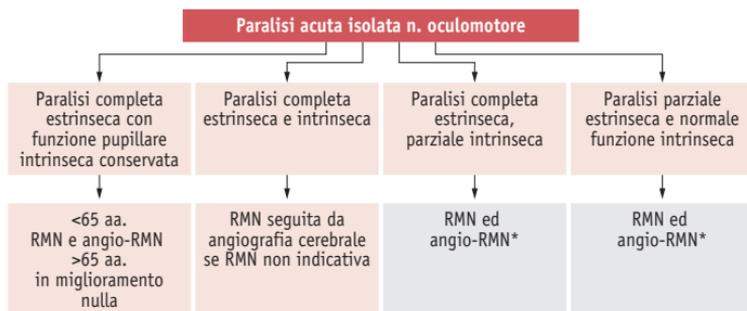
- *Caratteristiche:* lesione ischemica o emorragica nella parte posteriore del tegmento pontino centrale, spesso associata ad altri segni e sintomi del SNC.
- *Diagnostica:* TAC cerebrale, RM cerebrale.

ALTRE PATOLOGIE

■ **Malattia di Wernicke.**

- *Caratteristiche:* lesioni a livello del pavimento del IV ventricolo con oftalmoplegia internucleare e paralisi dei retti laterali; si associano atassia e disturbi cognitivi.
- *Diagnostica:* TAC cerebrale, esami ematochimici compreso dosaggio tiamina, RM cerebrale (alterazioni ipotalamiche).

Figura 7.8 Iter diagnostico in pazienti con paralisi acuta isolata del n. oculomotore

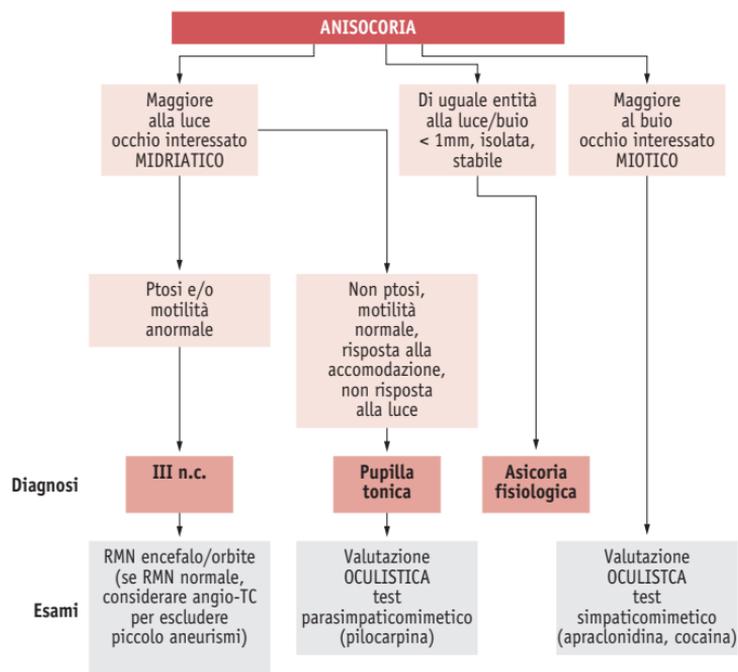


*L'angiografia cerebrale è comunque raccomandata se: 1. il peggioramento del deficit estrinseco ed ev intrinseco continua oltre i 14 giorni; 2. il deficit intrinseco progredisce ad un'anisocoria >1mm; 3. non vi è miglioramento entro 12 settimane; 4. segni di rigenerazione aberrante.
Nota - Considerare l'opportunità di eseguire una rachicentesi per escludere un processo infiammatorio-infettivo-carcinomatoso.

Alterazioni neuro-oftalmologiche nel paziente con disturbo dello stato di vigilanza

La valutazione della funzione pupillare è estremamente importante, specie nel paziente con disturbo della vigilanza.²⁹

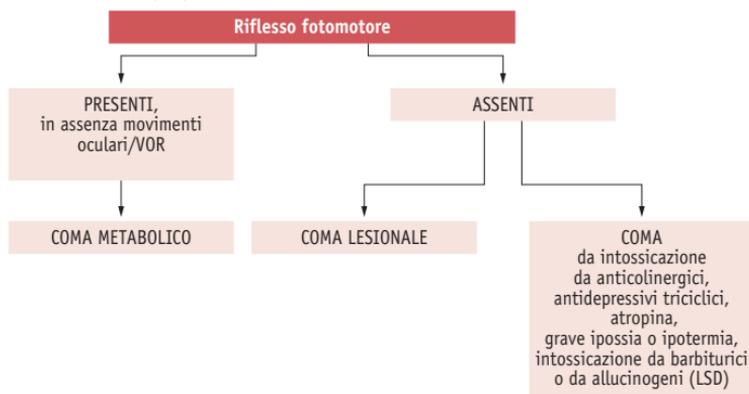
Il primo passo nella definizione della causa correlata all'asimmetria del diametro pupillare³⁰ è la distinzione tra danno ortosimpatico (anisocoria maggiore al buio) e danno della via effettrice parasimpatica (anisocoria maggiore alla luce) (figura 7.9). Fondamentale è inoltre lo studio del riflesso fotomotore (figura 7.10). Le alterazioni pupillari possono suggerire le possibili sedi lesionali (figura 7.11, tabella 7.7) e le cause del disturbo di vigilanza (tabella 7.8).

Figura 7.9 **Inquadramento della anisocoria**²⁸

In aggiunta, la valutazione della motilità palpebrale e del riflesso corneale (tabella 7.9) e dei movimenti oculari (tabella 7.10) possono fornire utili indicazioni sull'origine del disturbo di coscienza.

Infine, la valutazione dei riflessi vestibulo-oculari indotti dalla manovra oculo-cefalica dovrebbe essere parte integrante della valutazione neuro-oftalmologica, perché può contribuire alla differenziazione tra una compromissione troncoencefalica vs cerebrale quale causa della deviazione oculare. La rotazione passiva della testa sul piano orizzontale o verticale evoca il riflesso degli "occhi di bambola", che rappresenta sostanzialmente un riflesso labirinto-oculare. Esso non deve essere evocato nel sospetto di un trauma cervicale. L'assenza della risposta degli occhi di bambola può essere indicativa

Figura 7.10 Diagnosi differenziale del coma sulla base della valutazione pupillare



sia di grave e irreversibile danno troncoencefalico dorsale sia di una grave depressione metabolica, che può essere reversibile con adeguata correzione del disturbo metabolico.

Tabella 7.7 Alterazioni della motilità intrinseca e localizzazione delle lesioni in pazienti in coma

Alterazioni pupillari	Sedi di lesione
Sindrome di Bernard Horner	Bulbare o ipotalamica
Pupille miotiche, reagenti alla luce	Diencefalica bilaterale
Pupille in posizione intermedia con riflesso fotomotore presente	Tetto mesencefalico
Pupille in posizione intermedia con riflesso fotomotore assente	Mesencefalica
Pupille puntiformi non reagenti alla luce	Pontina
Pupille paralitiche in posizione intermedia	Ponte-bulbo (coma profondo)

Figura 7.11 Possibili sedi lesionali della Sindrome di Horner

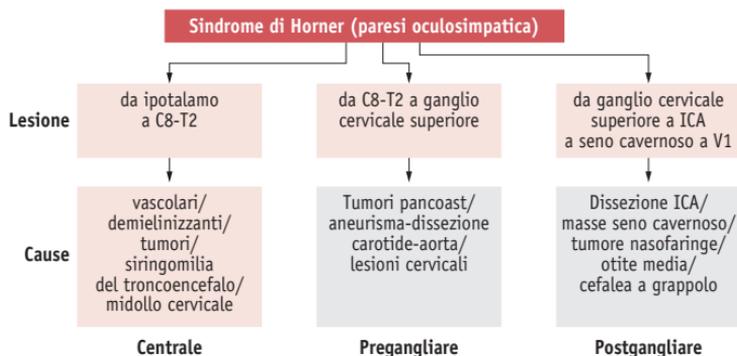


Tabella 7.8 Diametro pupillare e causa del disturbo di coscienza

Diametro pupillare	Causa del disturbo di coscienza
Pupille piccole e reattive	Coma metabolico
Miosi reversibile con naloxone	Intossicazione da narcotici
Pupille piccole e reattive	Lesione diencefalica
Pupilla fissa, dilatata, unilaterale	Ernia uncale
Pupille fisse, hippus	Lesione tettale
Pupille medie fisse	Lesione mesencefalica
Pupille puntiformi	Lesione pontina

Tabella 7.9 Indicazioni ottenibili dalla valutazione della motilità palpebrale

Motilità palpebrale	
Preservazione del riflesso alla minaccia	Disturbo lieve della vigilanza
Apertura degli occhi a seguito di stimoli	Coma lieve
Assenza di contrazione dell'orbicolare per stimolo corneale	Grave sofferenza del ponte o lesione periferica
Occhi chiusi e assenza tono dell'orbicolare	Lesione VII n.c. bilaterale o lesione del ponte
Blefarospasmo	Encefalopatia metabolica, emorragia cerebellare, disturbo psicologico
Palpebre di bambola	Lieve encefalopatia metabolica/ESA
Blink spontaneo	Risparmio formazione reticolare pontina
Blink a uno stimolo acustico	Integrità del basso ponte

Tabella 7.10 Indicazioni ottenibili dalla valutazione della motilità oculare

Motilità oculare	
Deviazione laterale dello sguardo	Lesioni sopratentoriali ipsilaterali o pontine/cerebellari controlaterali
Deviazione controlaterale intermittente	Lesione irritativa frontale
Deviazione tonica verticale	Encefalopatia ipossico-ischemica
Strabismo verticale	Paralisi IV n.c.
Movimenti pendolari orizzontali lenti	Coma metabolico o strutturale sovratentoriale
Ocular bobbing tipico (scossa rapida verso il basso con lento ritorno)	Lesione del ponte
Ocular bobbing inverso	Coma metabolico anossico
Opsocloono (movimenti coniugati rapidi in tutte le direzioni)	Lesione del troncoencefalo e del cervelletto

Bibliografia

1. Lueck CJ. Loss of vision. *Pract Neurol* 2010; 10(6): 315-25.
2. Graves JS, Galetta SL. Acute visual loss and other neuro-ophthalmologic emergencies: management. *Neurol Clin* 2012; 30: 75-99.
3. Beck RW, Kupersmith MJ, Cleary PA, et al. Fellow eye abnormalities in acute unilateral optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 1993; 100: 691-8.
4. Hoorbakht H, Bagherkashi F. Optic neuritis, its differential diagnosis and management. *Open Ophthalmol J* 2012; 6: 65-72.
5. Cleary PA, Beck RW, Bourque LB, et al. Visual symptoms after optic neuritis: results from the Optic Neuritis Treatment Trial. *J Neuroophthalmol* 1997; 17: 18-28.
6. Beck RW, Cleary PA, Anderson MA, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 1992; 326: 581-8.
7. Pula JH, MacDonald CJ. Current options for the treatment of optic neuritis. *J Clinical Ophthalmology* 2012; 6: 1211-23.
8. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009; 40(6): 2276-93.
9. Benavente O, Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ, Barnett HJ, Meldrum H, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Prognosis after transient monocular blindness associated with carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1084-90.
10. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-53.
11. Rucker JC, Biousse V, Newman NJ. Ischemic optic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 27-35.
12. Hayreh SS. Anterior ischaemic optic neuropathy. Differentiation of arteritic from nonarteritic type and its management. *Eye* 1990; 4: 25-41.
13. Johnson LN, Arnold AC. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in the state of

- Missouri and Los Angeles County, California. *J Neuro-Ophthalmol* 1994; 14(1): 38-44.
14. Arnold AC. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuro-Ophthalmol* 2003; 23(2): 157-63.
 15. Arnold AC, Hepler RS. Natural history of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuro-Ophthalmol* 1994; 14(2): 66-9.
 16. Beck RW, Hayreh SS, Podhajsky PA, Tan ES, Moke PS. Aspirin therapy in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1997; 123(2): 212-7.
 17. Acheson J. Optic nerve and chiasmal disease. *J Neurol* 2000; 247(8): 587-96.
 18. Fraser JA1, Newman NJ, Biousse V. Disorders of the optic tract, radiation, and occipital lobe. *Handb Clin Neurol* 2011; 102: 205-21.
 19. Borruat F-X, Siatkowski RM, Schatz NJ, Glaser JS. Congruous quadrantanopia and optic radiation lesion. *Neurology* 1993; 43: 1430-2.
 20. Kappelle LJ, Donders RC, Algra A. Transient monocular blindness. *Clin Exp Hypertens* 2006; 28(3-4): 259-63.
 21. Willard A1, Lueck CJ. Ocular motor disorders. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 75-82.
 22. Hamilton SR. Neuro-ophthalmology of movement disorders. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11(6): 403-7.
 23. J.P. Gladstone. An approach to the patient with painful ophthalmoplegia, with a focus on Tolosa-Hunt syndrome. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 317-25.
 24. Rush JA, Younge BR. Paralysis of cranial nerves III, IV, and VI. Cause and prognosis in 1,000 cases. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 76-9.
 25. Bennett JL1, Pelak VS. Palsies of the third, fourth, and sixth cranial nerves. *Ophthalmol Clin North Am* 2001; 14(1): 169-85.
 26. Lee S-H, Lee S-S, Park K-Y, Han S-He. Isolated oculomotor nerve palsy: diagnostic approach using the degree of external and internal dysfunction. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2002; 104: 136-41.
 27. Keane JR. Third nerve palsy: analysis of 1400 personally-examined inpatients. *Can J Neurol Sci* 2010; 37: 662-70.
 28. Karatas M. Internuclear and supranuclear disorders of eye movements: clinical features and causes. *Eur J Neurol* 2009; 16(12): 1265-7.
 29. Liu GT, Galetta SL. The neuro-ophthalmologic examination (including coma). *Ophthalmol Clin North Am* 2001; 14: 23-39.
 30. Gross JR1, McClelland CM, Lee MS. An approach to anisocoria. *Curr Opin Ophthalmol* 2016; 27: 486-92.

8. Vertigini

Coordinatore: Leonardo Pantoni

Gruppo di lavoro: Paolo Vannucchi, Elisa Candeloro,
Maurizio Versino, Maurizio Paciaroni

Introduzione e definizioni

Le vertigini rappresentano il 10-15% degli accessi ai dipartimenti di emergenza e accettazione. La diagnosi differenziale del paziente con vertigini è di importanza cruciale nella valutazione in Pronto Soccorso: presentazioni cliniche simili possono essere sostenute da cause molto diverse (otologiche, neurologiche o sistemiche) a prognosi molto diversificata, e d'altra parte, ad una stessa patologia possono corrispondere quadri sindromici diversi.

Una delle principali problematiche di fronte al paziente con vertigine a insorgenza recente (minuti, ore) è la diagnosi differenziale fra le varie cause di vertigine e soprattutto lo stabilire se la sintomatologia possa essere riconducibile a un evento ischemico cerebrale, passibile quindi di trattamento nella fase acuta. Il problema si pone essenzialmente di fronte al paziente con vertigine isolata perché quando sono presenti altri segni o sintomi neurologici l'ipotesi di un disturbo di tipo centrale (eventualmente ischemico acuto) appare più semplice.

Nello studio di Lee e collaboratori su 240 pazienti consecutivi con infarto isolato cerebellare nel territorio di arterie cerebellari, diagnosticato con risonanza magnetica (RM), 25 pazienti (10,4%) si erano presentati nella fase acuta con vertigine isolata suggerendo

una neurite vestibolare.¹ Il territorio cerebellare più frequentemente colpito in questi casi era quello dell'arteria cerebellare postero-inferiore (PICA) (24/25: 96%), seguito da quello dell'arteria cerebellare antero-inferiore (AICA) (1/25: 4%). Nessuno dei pazienti aveva un infarto nel territorio dell'arteria cerebellare superiore (SCA).

Un'altra problematica è quella dell'utilizzo del neuroimaging nel paziente con vertigine. Uno studio recente ha evidenziato che nemmeno l'uso della RM in pazienti che si presentano al Pronto Soccorso per una sindrome vestibolare acuta risolve interamente il quesito in quanto le sequenze in diffusione in fase acuta non individuano lesioni ischemiche in fossa cranica posteriore fino al 50% dei casi.²

Che quella della vertigine in Pronto Soccorso sia una problematica di rilievo è stato recentemente evidenziato da uno studio retrospettivo di popolazione condotto su oltre 40.000 pazienti afferenti al Pronto Soccorso e da qui dimessi con una diagnosi di vertigine periferica.³ Ad una piccola percentuale di essi (0,18%) veniva quindi diagnosticato un ictus entro 30 giorni dalla dimissione, una percentuale bassa ma di circa 7 volte superiore a quella di un gruppo di controllo (pazienti dimessi con diagnosi di colica renale). Nelle conclusioni degli autori si sottolineava, accanto alla bassa incidenza del fenomeno, il fatto che alcuni ictus possano essere misdiagnosticati come vertigini periferiche o che episodi vertiginosi possano essere sentinella di ictus.³ Il lavoro si accompagnava a un editoriale dove venivano messe in evidenza le tre seguenti considerazioni di pubblico interesse: 1. quanto sia grande il problema dell'ictus misdiagnosticato in pazienti con vertigini; 2. se le cause di misdiagnosi siano rimediabili; 3. se il fare diagnosi di ictus in tempi più precoci ne possa ridurre le conseguenze.⁴

Criteri clinici per la diagnosi differenziale tra vertigine di origine periferica o centrale

Nelle affezioni del sistema vestibolare i sintomi funzionali possono essere inquadrati in una sindrome vestibolare armonica a localiz-

zazione periferica (che a sua volta può essere distinta in armonica irritativa o deficitaria) e una sindrome vestibolare disarmonica a localizzazione centrale.

La sindrome vestibolare **periferica** è causata da una lesione che interessa l'orecchio interno o il nervo vestibolare. La vertigine è intensa e ha caratteristiche oggettive con associati fenomeni neurovegetativi e il paziente ha una sindrome vestibolare **armonica**.

Sindrome vestibolare armonica (ad esempio danno vestibolare destro):

- Nistagmo orizzontale con fase rapida verso sinistra.
- Prova degli indici con deviazione verso destra.
- Prova di Romberg con deviazione verso destra.
- Marcia a occhi chiusi con deviazione verso destra (se il paziente viene fatto camminare a occhi chiusi prima in avanti e poi indietro si avrà la marcia a stella; se il paziente viene fatto marciare sul posto senza camminare devierà verso destra).
- Head Impulse Test positivo alla rotazione del capo verso destra.

La sindrome vestibolare periferica si distingue in:

- *Sindrome armonica **irritativa***, che può essere provocata da flogosi iniziali del labirinto, idrope endolinfatica come nella malattia di Ménière, nevriti vestibolari e lesioni irritative dei nuclei vestibolari.
- *Sindrome armonica **deficitaria***, che può essere provocata da lesioni distruttive a livello labirintico, idrope endolinfatica in fase degenerativa come negli ultimi stadi della malattia di Ménière, lesioni atrofico-degenerative del ramo vestibolare dell'VIII o dei nuclei vestibolari.

La sindrome vestibolare **centrale** è dovuta a una lesione che interessa i nuclei vestibolari o le vie sopranucleari. La vertigine è poco intensa, il nistagmo è costante e batte sempre in direzioni multiple, è rotatorio o verticale. Alla manovra di Romberg il paziente presenta tendenza alla caduta in direzione variabile, la prova della marcia e degli indici evidenziano deviazioni in direzioni multiple e non costanti (sindrome vestibolare **disarmonica**). Gli esami strumentali

sono in genere negativi. Possono essere evidenti altri segni neurologici focali.

Non esiste purtroppo un singolo segno o sintomo che permetta di fare sicuramente diagnosi di centralità o perifericità della vertigine. Viene qui di seguito illustrato un algoritmo per la gestione del paziente con vertigine in Pronto Soccorso rivolto a individuare i casi con centralità sospetta che debbano quindi essere sottoposti a neuroimaging nei tempi previsti dalla acuzie del disturbo.

Proposta per un algoritmo diagnostico per la vertigine in Pronto Soccorso

Definizioni

Di fronte al paziente che lamenta una sensazione generica di “capogiro” o di “vertigine” o di “sbandamento” vi è la necessità di distinguere tra alcune condizioni fra cui citiamo le seguenti:

- Pre-sincope.
- Disequilibrio.
- Capogiri e offuscamento visivo (in inglese *lightheadness*).
- Vertigine vera e propria.

Pre-sincope è una sensazione di imminente perdita di coscienza di solito dovuta a una globale riduzione del flusso ematico cerebrale. Le cause più comuni sono i disturbi cardiovascolari, le neuropatie autonome, l'iperventilazione, l'ipotensione posturale e le reazioni vaso-vagali. L'ipersensibilità del seno carotideo, determinando vasodepressione e cardioinibizione, è la causa più importante di capogiro negli anziani spesso associata a cadute.

Disequilibrio o instabilità posturale (in inglese *dizziness*) è una sensazione di sbilanciamento non strettamente associata con il movimento: di solito si ha in piedi e peggiora con la deambulazione. Essa insorge quando il cervello ha un difetto di elaborazione della posizione nello spazio. Le condizioni che la determinano possono essere disturbi del tono muscolare (ad esempio pseudo-

parkinsonismo), neuropatie, deficit della vista e deficit di compenso vestibolare.

Offuscamento visivo (*lightheadness*) e **vertigine psicogena** (sensazione di disconnessione dall'ambiente, stordimento, sensazione di testa vuota o confusa, instabilità, paura di cadere, crisi d'ansia, sindrome da iperventilazione) anche indicati con i termini di instabilità e "sensazione di testa leggera", condizioni spesso prive di un chiaro corrispettivo diagnostico.

Vertigine si definisce come un'illusione di movimento di sé o dell'ambiente, caratterizzata da un senso di rotazione, di impulso rotatorio, o uno spostamento laterale. Può essere oggettiva (tutto gira intorno a sé) o soggettiva (sensazione di rotazione su sé stessi).

Quando un paziente presenta una delle suddette sintomatologie, diverse dalla vertigine vera e propria, si parla anche talvolta di pseudo-vertigine. Qui sotto vengono riportate condizioni che possono dar luogo a pseudo-vertigini e che quindi devono essere in tal caso indagate e ricercate.

Per la diagnosi differenziale della pseudo-vertigine devono essere quindi indagate condizioni e patologie quali:

- Ipotensione sintomatica.
- Encefalopatia ipertensiva.
- Aritmie.
- Anemia.
- Ipossia.
- Alterazioni metaboliche.
- Alterazioni elettrolitiche.
- Ipo-/iperglicemia.
- Insufficienza renale.
- Patologie psichiatriche.
- Effetti collaterali e intossicazioni da alcol o farmaci (ad esempio anti-epilettici, antidepressivi triciclici, baclofene, dantrolene, tizanidina, orfenadrina, ecc.).
- Neuropatie.
- Encefalopatia vascolare cronica.

Anamnesi e prima valutazione della vertigine

Di fronte a un paziente con vertigine vera, gli elementi che occorrerà acquisire costruendo una storia sono cinque, con i quali si ripropone la “procedura” o “algoritmo” operativo elaborato da Belal e Glorig:⁵

- La modalità di presentazione (acuta o cronica).
- La coesistenza di sintomi e segni neurologici associati alla vertigine.
- La coesistenza di sintomi e segni audiologici.
- Lo scatenamento con i movimenti del capo.
- Il pattern temporale.

L'analisi di questi elementi contribuisce alla formulazione di una diagnosi differenziale tra vertigine vestibolare **periferica** (che origina dal sistema nervoso periferico) o una vertigine da causa vestibolare **centrale** (che origina dal sistema nervoso centrale) oppure considerare altre possibili cause (tabella 8.1, pag. 220, per una lista di cause di vertigine, sia ad insorgenza acuta che subacuta o di tipo cronico).

L'algoritmo prevede una serie di azioni consecutive che vengono illustrate nella parte finale di questo capitolo (in appendice, pag. 232, l'algoritmo è svolto nei suoi vari snodi).

Per quanto riguarda il neuroimaging questo deve intendersi essenzialmente come RM e/o angio-TC dei vasi del collo e intracranici.

Esame neurologico nel paziente con vertigine

In tutti i pazienti che presentano una sindrome vertiginosa ad esordio acuto deve essere valutata la presenza di segni di ipoacusia (soprattutto se improvvisa e monolaterale) e deve essere condotto un esame obiettivo neurologico secondo la seguente check-list:

- Deficit motori (manovre Mingazzini, prove contro-resistenza).
- Deficit sensibilità (tattile-dolorifica, ma anche termica e profonda).
- Prove cerebellari: indice-naso, calcagno-ginocchio.
- Disturbi del linguaggio (disartria, afasia).

- Deficit oculomotricità.
- Deficit nervi cranici bassi (disartria e/o disfagia, esame ix n.c.).
- Sindrome di Bernard-Horner.
- Deficit di campo visivo (prova per confronto).
- Riflesso cutaneo plantare.

Se uno dei precedenti è presente e verosimilmente è di nuova insorgenza questo deve essere considerato un possibile segno di centralità della vertigine.

Nistagmo (tabella 8.2)

Il nistagmo⁶⁻¹³ è un movimento involontario degli occhi che consiste di due fasi con movimenti di direzione opposta: una fase lenta seguita da una fase rapida, cioè un saccade. Il nistagmo pendolare è la sola forma in cui non vi è fase rapida, quanto piuttosto due fasi lente di direzione opposta.

Il nistagmo con una fase rapida e una lenta è detto nistagmo a scosse. La direzione del nistagmo (orizzontale, verticale) è data dalla direzione della fase rapida. Nel nistagmo torsionale l'occhio ruota invece nel piano frontale.

Il nistagmo può essere fisiologico quando si manifesta durante una rotazione prolungata o mentre si guarda un'immagine a pieno campo in movimento (nistagmo ottococinetico) o può essere un segno patologico di danno vestibolare o cerebellare.

Il nistagmo dovrebbe essere valutato in tutte le direzioni dello sguardo, sia in posizione seduta che supina. Inoltre dovrebbe essere valutato sia sotto fissazione che senza fissazione. In caso di nistagmo di origine periferica l'interazione visuo-vestibolare può essere usata per attenuare il nistagmo (cioè un nistagmo che si attenua sotto fissazione è più verosimilmente periferico).

La fissazione può essere prevenuta usando gli occhiali di Frenzel, che constano di lenti con ingrandimento e retro-illuminazione.

Tabella 8.1 Cause di vertigini (ad insorgenza acuta o subacuta o di tipo cronico)

Cause	Descrizione
Cause periferiche	
Labirintite acuta	Infiammazione del labirinto da causa virale o batterica
Neurinite acuta vestibolare	Infiammazione del nervo vestibolare (per lo più da infezione virale)
Vertigine Parossistica Posizionale Benigna (VPPB)	Episodi transitori di vertigine causati dalla stimolazione del vestibolo dovuto a canalolitiasi
Colesteatoma	Lesione simil-cistica spesso localizzata nell'orecchio medio e nella mastoide
Herpes Zoster Oticus (sindrome di Ramsay-Hunt)	Eruzioni vescicolari dell'orecchio; causate da riattivazione del virus varicella-zoster
Malattia di Ménière (sindrome di Ménière; idrope endolinfatica)	Episodi ricorrenti di vertigine, ipoacusia, tinnito, ostruzione auricolare causati da aumento di volume dell'endolinfa nel canale semicircolare
Otosclerosi	Ispessimento e indurimento della membrana timpanica dovuta all'età o ad infezioni ricorrenti dell'orecchio
Fistola perilinfatica	Breccia tra l'orecchio medio e interno spesso dovuta a trauma o ad uno sforzo eccessivo
Cause centrali	
Tumori dell'angolo ponto-cerebellare	Schwannoma vestibolare (neurinoma acustico), ependimoma sottotentoriale, glioma del tronco-encefalo, medulloblastoma o neurofibromatosi
Cause vascolari (TIA, ictus)	TIA vertebro-basilare, ictus cerebellare
Emicrania	Vertigine emicranica, emicrania basilare
Sclerosi multipla	

Tabella 8.2 Aspetti clinici e sedi di lesione più probabile nei differenti tipi di nistagmo

Nistagmo	Aspetti clinici	Sede di lesione
Periferico	Nistagmo orizzontale-torsionale, che batte sempre verso il lato sano	Nucleo, nervo o organo vestibolare
Evocato dallo sguardo	Presente solo nello sguardo eccentrico, batte nella direzione dello sguardo	Cervelletto (flocculo)
Battente verso il basso (downbeating)	Battente verso il basso particolarmente evidente nello sguardo laterale e verso il basso	Cervelletto (flocculo)
Battente verso l'alto (upbeating)	Battente verso l'alto, particolarmente evidente nello sguardo verso l'alto	Tronco encefalo (bulbo paramediano, ponte, mesencefalo)
Pendolare	Con fasi lente di va e vieni che portano a un movimento circolare, ellittico, o diagonale degli occhi	Tronco encefalo
Periodico alternante	Spontaneo, orizzontale che cambia direzione dopo un periodo fisso	Cervelletto (nodulo e uvula)

NB. Non esistono segni o sintomi patognomici di causa centrale o periferica di vertigine

Alternativamente il nistagmo si può valutare con un oftalmoscopio guardando la testa del nervo ottico mentre si fa coprire o meno l'altro occhio al paziente con la propria mano. Se si usa questo metodo ci si deve ricordare che la testa del nervo ottico si trova dietro il centro di rotazione del bulbo oculare e quindi tutte le direzioni devono essere invertite (ad esempio se la testa del nervo ottico ruota verso destra questo vuol dire che la pupilla ruota verso sinistra).

Infine l'oftalmoscopio o ogni altra fonte di luce possono essere usate per flashare un occhio e quindi prevenire la fissazione mentre questa è ancora permessa con l'altro occhio oppure è impedita coprendolo.

NISTAGMO VESTIBOLARE PERIFERICO

Il nistagmo periferico vestibolare è causato da un danno unilaterale dell'organo vestibolare o del nervo vestibolare. Tuttavia, una lesione bulbare focale a livello del nucleo vestibolare determina un nistagmo con caratteristiche semeiologiche di tipo periferico.

Il nistagmo periferico è più spesso un nistagmo orizzontale-torsionale, batte verso il lato sano (opposto a quello del danno vestibolare) ed è ridotto o soppresso dalla fissazione visiva. La direzione del nistagmo non cambia con la posizione dell'orbita oculare ma l'ampiezza e la velocità del nistagmo divengono maggiori via via che lo sguardo è diretto verso la direzione di battito del nistagmo.

Quanto sopra è particolarmente vero nel caso di una vertigine "continua". Tuttavia esistono delle vertigini posizionali (cioè scatenate dai cambiamenti di posizione) periferiche in cui il nistagmo è verticale rotatorio e pluridirezionale e pluriposizionale.

Nelle vertigini continue c'è un nistagmo continuo, monodirezionale e pluriposizionale che può essere periferico o centrale e l'Head Impulse Test (HIT, vedi sotto) ha un valore predittivo importante. Nelle vertigini posizionali il nistagmo non è spontaneo ma compare in seguito a certi movimenti e se ha delle caratteristiche tipiche si inquadra come una vertigine parossistica posizionale benigna. Se questa è del canale semicircolare posteriore si avrà un nistagmo tendenzialmente rotatorio battente verso l'alto con inversione di direzione al ritorno in posizione seduta (diventa battente verso il basso); se coinvolge il canale semicircolare laterale il nistagmo è sempre posizionale ma orizzontale geotropo (destra in fianco destro e sinistra in fianco sinistro) o apogeotropo (sinistra in fianco destro e destra in fianco sinistro).

NISTAGMO EVOCATO DALLO SGUARDO (GAZE EVOKED NYSTAGMUS)

Il nistagmo evocato dalla direzione dello sguardo posizionale è un nistagmo che non si vede in posizione primaria dello sguardo ma solo nello sguardo laterale verso l'alto o verso il basso e che batte nella direzione dello sguardo e che cambia direzione a seconda della

direzione dello sguardo. È indipendente dalla fissazione visiva e può essere più evidente in posizione supina.

NISTAGMO VERTICALE (CON DIREZIONE VERSO L'ALTO O VERSO IL BASSO)

L'evidenza di un nistagmo verticale (che batte verso l'alto o verso il basso) o di un nistagmo puramente torsionale dovrebbe sempre suggerire una causa centrale (circuitto vestibolare centrale).

Un nistagmo direzionato verso il basso può essere visto in tutte le direzioni dello sguardo ma è usualmente meglio apprezzato nello sguardo laterale. La convergenza può aumentarlo, inibirlo o trasformarlo in un nistagmo verso l'alto. Il nistagmo verticale diretto verso il basso non è inibito dalla fissazione ed è di solito dovuto a una disfunzione cerebellare del flocculo.

Il nistagmo verticale diretto verso l'alto è di solito meglio apprezzato nello sguardo diretto verso l'alto. Anche esso può essere aumentato, inibito o trasformato in un nistagmo verso il basso dalla convergenza. Esso non è inibito dalla fissazione. Le sedi lesionali sono la parte paramediana del bulbo, il ponte e il mesencefalo.

NISTAGMO PENDOLARE

Nel nistagmo pendolare non esiste una fase rapida, ma solo un movimento lento di va e vieni in direzioni opposte. La direzione può essere puramente orizzontale o verticale ma può essere anche una combinazione delle due o avere altre direzioni (ad esempio diagonale). Le oscillazioni possono essere coniugate (cioè identiche nei due occhi) ma più spesso sono debolmente disconiugate (prevalenti in un occhio). In alcuni casi il nistagmo pendolare può essere monocolare. Nelle forme acquisite il paziente comunemente riferisce oscillopsia.

HEAD IMPULSE TEST (HIT)

Modalità di esecuzione: è un test eseguito al letto del malato. L'esaminatore esegue il più rapidamente possibile una rotazione del-

la testa del paziente da una posizione laterale (alternativamente destra e sinistra) a una posizione centrale, mentre questi fissa un bersaglio centrale, ad esempio il naso dell'esaminatore. L'HIT può essere fatto anche ruotando la testa in senso opposto, dal centro verso la periferia.

Un normale riflesso vestibolo-oculare in risposta a una rotazione rapida e passiva della testa consiste in un movimento oculare nel senso opposto alla rotazione e finalizzato al mantenimento del target (HIT negativo, suggestivo di vertigine di origine centrale).

Un anormale riflesso vestibolo-oculare consiste invece nella comparsa di una saccade correttiva di re-fissazione al cessare del movimento di rotazione (HIT positivo, suggestivo di vertigine di origine periferica ed evocato dalla rotazione del capo nella direzione della lesione vestibolare).

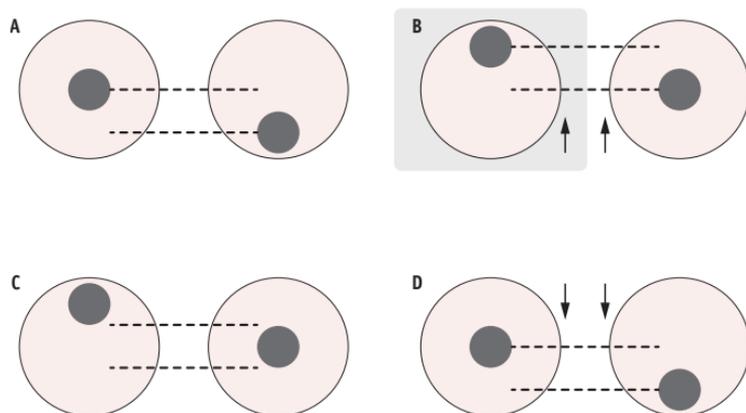
La valutazione dell'HIT non dovrebbe mai essere disgiunta dalla valutazione del nistagmo e da quelle delle altre manovre suggerite dall'algoritmo. Un HIT negativo, non essendo sicuramente periferico deve aprire il sospetto di patologia centrale (anche se spesso è lo stesso causato da una forma periferica).

COVER TEST (O SKEW TEST)

Modalità di esecuzione: l'esaminatore copre alternativamente gli occhi del paziente: la comparsa di una saccade di re-fissazione immediatamente dopo la scoperta di ciascun occhio, determinante un disallineamento sul piano verticale, è indicatore di vertigine di origine centrale.

La figura 8.1 illustra un esempio di skew deviation durante un cover test. Nel riquadro A è presente un'ipotropia dell'occhio di sinistra, cioè, quando la visione binoculare consente i meccanismi di fusione, l'occhio di sinistra è più basso rispetto all'occhio di destra. Se l'occhio di destra viene coperto, l'occhio di sinistra deve muoversi verso l'alto per fissare la mira e, considerando che i due occhi sono connessi, anche l'occhio di destra si muoverà verso l'alto (riquadro

Figura 8.1 Esempio di skew deviation durante un cover test



B). Nel caso di skew deviation (riquadro B) il segnale neuronale necessario a muovere l'occhio di sinistra dell'ampiezza desiderata muoverà l'occhio di destra della stessa ampiezza: l'ampiezza di movimento dei due occhi (freccie) sarà la stessa e la distanza tra i due occhi (linee tratteggiate orizzontali) non si modificherà. Questo sarà confermato nel momento in cui l'occhio di destra verrà scoperto: il grado di disallineamento mostrato nel riquadro C è lo stesso evidenziabile nel riquadro A; inoltre, se si fisserà la mira con l'occhio di destra il movimento verso il basso dei due occhi avrà nuovamente la stessa ampiezza (riquadro D, freccie).

VALUTAZIONE HINTS

Alcuni autori hanno proposto la unificazione delle tre valutazioni precedenti (nistagmo, HIT e cover test) in unico test definito HINTS.¹³

La HINTS è una valutazione oculomotoria fatta al letto del paziente in corso di sindrome vestibolare acuta per differenziare una causa centrale da una vestibolopatia periferica acuta. L'acronimo deriva

dai tre test in cui si articola l'esame: Head Impulse, Nystagmus, Test of Skew.

Interpretazione: la valutazione HINTS è definita come benigna (HIT anormale + unidirezionalità del nistagmo orizzontale + skew deviation assente) o pericolosa (HIT normale o non testabile, o pluridirezionalità del nistagmo orizzontale presente o non testabile, o skew deviation presente o non testabile).

L'acronimo INFARCT può aiutare a memorizzare i segni di HINTS pericoloso (Impulse Normal, Fast-phase Alternating, Refixation on Cover Test).

L'algoritmo prevede che nel caso di assenza di nistagmo si debba procedere a delle manovre di posizionamento.

MANOVRE DI POSIZIONAMENTO

Manovra di Dix-Hallpike. Modalità di esecuzione: prima della manovra si deve informare il paziente che possono comparire le vertigini. Il test viene fatto normalmente con l'ausilio degli occhiali di Frenzel. Quindi si deve posizionare il paziente seduto sul lettino e successivamente girare la testa di 45 gradi verso il lato da valutare; il paziente ad occhi aperti deve fissare gli occhi dell'esaminatore o una mira più lontana. L'esaminatore tiene la testa del paziente tra le mani e pone rapidamente il paziente disteso sul lettino con il collo in iperestensione. In caso di vertigine parossistica posizionale benigna, il nistagmo compare entro pochi secondi (2-20 sec di latenza) e dura per 20-40 sec, quando la testa è ruotata dal lato affetto. Il test è negativo se dopo 30 secondi non compare nistagmo e va quindi ripetuto dal lato opposto.

Interpretazione: questa manovra ha un valore predittivo positivo dell'83% e un valore predittivo negativo del 52% per la diagnosi di vertigine parossistica posizionale benigna (VPPB o BPPV in inglese).

Appendice 8.1 - Emicrania con aura troncoencefalica

Criteri diagnostici:

- A.** Almeno 2 attacchi che soddisfino i criteri B-D
- B.** Aura caratterizzata da sintomi visivi, sensitivi e/o della parola/linguaggio, ognuno completamente reversibile, in assenza di sintomi motori o retinici.
- C.** Almeno due dei seguenti sintomi del troncoencefalo:
1. disartria
 2. vertigini
 3. acufeni
 4. ipoacusia
 5. diplopia
 6. atassia
 7. ridotto livello di coscienza
- D.** Almeno due delle quattro seguenti caratteristiche:
1. almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in >5 minuti e/o due o più sintomi si verificano in successione
 2. ogni singolo sintomo dura 5-60 minuti
 3. almeno un sintomo dell'aura è unilaterale
 4. l'aura è accompagnata, o seguita entro 60 minuti, da cefalea
- E.** Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3; è esclusa la diagnosi di attacco ischemico transitorio.
-

Appendice 8.2 - Eemicrania vestibolare*

Criteri diagnostici:

- A.** Almeno cinque episodi che soddisfino i criteri C e D
 - B.** Storia attuale o pregressa di 1.1 Eemicrania senza aura o 1.2 Eemicrania con aura (1)
 - C.** Sintomi vestibolari (2) di intensità moderata o grave (3), di durata compresa tra 5 minuti e 72 ore (4)
 - D.** Almeno il 50% degli episodi si associa ad almeno due delle seguenti tre caratteristiche (5):
 - 1. Cefalea con almeno due delle seguenti quattro caratteristiche:
 - a) localizzazione unilaterale
 - b) qualità pulsante del dolore
 - c) intensità moderata o grave
 - d) aggravamento nel corso di attività fisica di routine
 - 2. Fotofobia e fonofobia (6)
 - 3. Aura visiva (7)
 - E.** Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3 o ad altro disturbo vestibolare (8)
-

* (1.6.6 nella classificazione della cefalee ICHD 3 beta) [International Headache Society 2013] (vedi anche Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, Bisdorff A, Versino M, Evers S, Newman-Toker D. Vestibular migraine: diagnostic criteria. J Vestib Res 2012; 22: 167-72).

Note:

(1) Codificare anche la diagnosi relativa all'emicrania di base

(2) I sintomi vestibolari, come definiti dalla Bárány Society's Classification of Vestibular Symptoms, che siano qualificanti per la diagnosi di A1.6.6 Emicrania vestibolare, includono:

a) vertigine spontanea:

i) vertigine interna (falsa sensazione di essere in movimento);

ii) vertigine esterna (falsa sensazione che l'ambiente circostante stia ruotando o ondeggiando);

b) vertigine posizionale, che si manifesta in seguito a cambiamento di posizione del capo;

c) vertigine visivamente indotta, scatenata da uno stimolo visivo in movimento complesso o di grandi dimensioni;

d) vertigine indotta da movimenti del capo, che si manifesta durante movimenti della testa;

e) sensazione di instabilità con nausea, indotta da movimenti del capo (la sensazione di instabilità è caratterizzata da una sensazione di alterato orientamento spaziale; altre forme di instabilità non sono per il momento incluse nella classificazione dell'emicrania vestibolare).

(3) I sintomi vestibolari vengono considerati moderati quando interferiscono ma non impediscono lo svolgimento delle normali attività quotidiane e gravi quando è impossibile proseguire le normali attività quotidiane.

(4) La durata degli episodi è estremamente variabile. Il 30% circa dei pazienti riferisce episodi della durata di minuti, il 30% ha attacchi che durano ore e un altro 30% lamenta attacchi che perdurano

per diversi giorni. Il rimanente 10% ha attacchi che durano soltanto secondi, che tendono a manifestarsi ripetutamente durante movimenti del capo o stimolazione visiva, oppure dopo variazioni della posizione del capo. In tali pazienti la durata dell'episodio viene definita come il periodo totale durante il quale si ripetono questi attacchi brevi. All'altra estremità dello spettro di questo disturbo ci sono pazienti che possono necessitare fino a 4 settimane per il recupero completo da un episodio di emicrania vestibolare; tuttavia, la parte principale dell'episodio raramente supera le 72 ore.

(5) Un solo sintomo è sufficiente nel corso di un singolo episodio. Sintomi differenti possono manifestarsi nel corso di diversi episodi. I sintomi associati possono presentarsi prima, durante o dopo i sintomi vestibolari.

(6) La fonofobia si definisce come fastidio indotto da suoni. È un fenomeno transitorio e bilaterale che va differenziato dal fenomeno del recruitment, che è spesso unilaterale e persistente. Il recruitment consiste nell'incremento della percezione sonora e spesso nella distorsione di suoni di elevata intensità in un orecchio con ipoacusia.

(7) Le aure visive sono caratterizzate da luci scintillanti o linee a zigzag, spesso accompagnate da uno scotoma che interferisce con la lettura. Le aure visive si estendono, tipicamente, nel campo visivo nell'arco di 5-20 minuti e durano meno di 60 minuti. Esse sono spesso, ma non sempre, confinate ad un solo emicampo visivo. Altri tipi di aura emicranica, ad esempio l'aura somatosensoriale o quella disfasica, non sono incluse come criteri diagnostici perché la loro fenomenologia è meno specifica ed inoltre la maggior parte dei pazienti manifesta aura visiva.

(8) La storia clinica e l'esame obiettivo non suggeriscono un altro disturbo vestibolare oppure tale disturbo è stato preso in considerazione ma escluso da indagini appropriate oppure tale disturbo è presente come condizione comorbida o indipendente, ma gli episodi relativi a tale disturbo possono essere chiaramente differenziabili. Attacchi emicranici possono essere indotti dalla stimolazione ve-

stibolare; quindi, la diagnosi differenziale dovrebbe includere altri disturbi vestibolari complicati da attacchi emicranici che ad essi si sovrappongano.

Commento alla appendice 8.2:

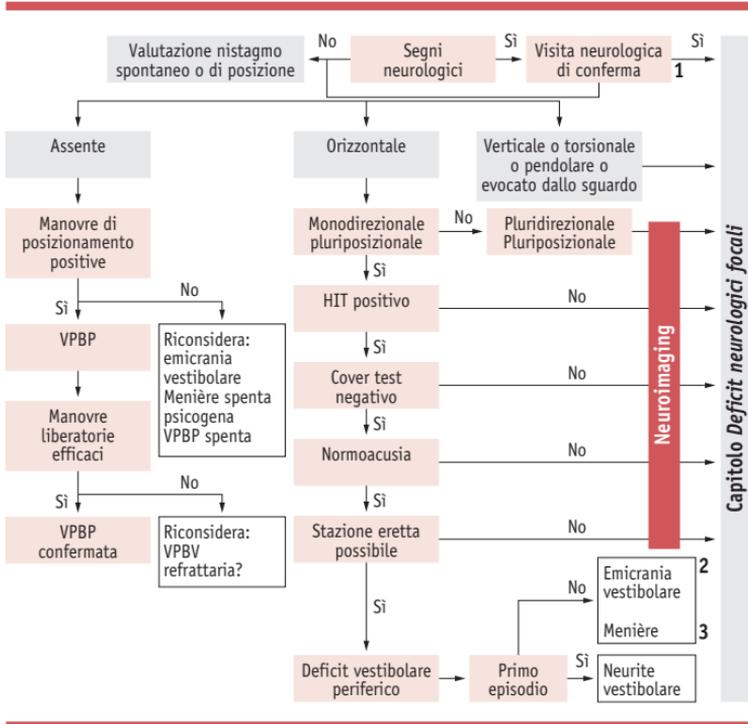
Altri sintomi. Sintomi uditivi transitori, nausea, vomito, prostrazione e suscettibilità alla chinetosi possono essere associati a A1.6.6 Emicrania vestibolare. Tuttavia, poiché essi possono manifestarsi anche in associazione con altri disturbi vestibolari, questi non vengono inclusi tra i criteri diagnostici.

Relazione con aura emicranica ed emicrania con aura troncoencefalica.

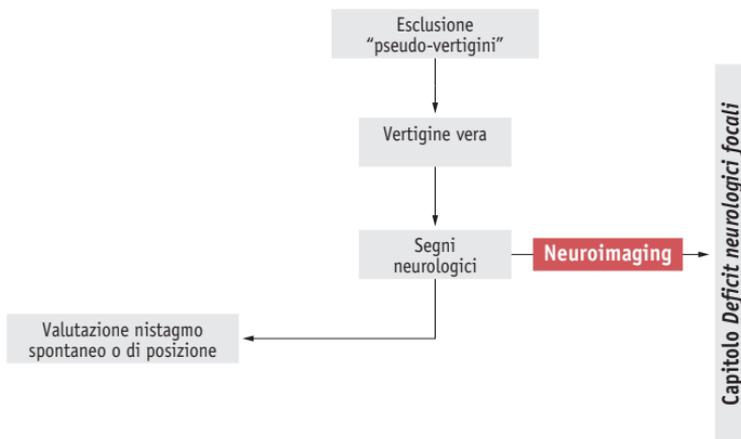
Sia aura emicranica che emicrania con aura troncoencefalica (precedentemente chiamata emicrania di tipo basilare) sono termini definiti dalla ICHD-3beta. Soltanto una minoranza di pazienti con A1.6.6 Emicrania vestibolare sperimenta le proprie manifestazioni vertiginose nel lasso di tempo di 5-60 minuti, indispensabile per la diagnosi di sintomo di aura emicranica. Un numero ancora inferiore di pazienti presenta l'episodio vertiginoso immediatamente prima che la cefalea inizi, come richiesto per 1.2.1.1 Aura tipica con cefalea, per cui episodi di A1.6.6 Emicrania vestibolare non possono essere considerati come auro emicraniche.

Sebbene una sintomatologia vertiginosa sia riferita da più del 60% dei pazienti con 1.2.2 Emicrania con aura troncoencefalica, la ICHD-3beta richiede che siano presenti almeno due sintomi tronco encefalici.

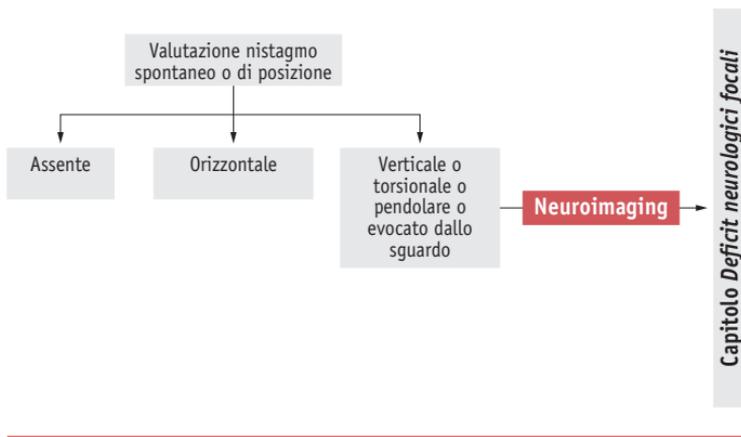
Appendice - Algoritmo diagnostico.



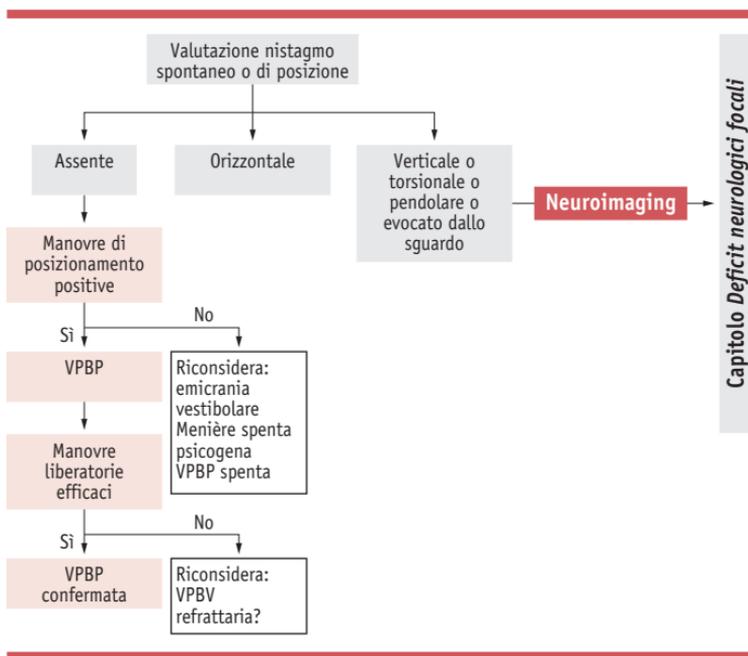
Algoritmo diagnostico. A



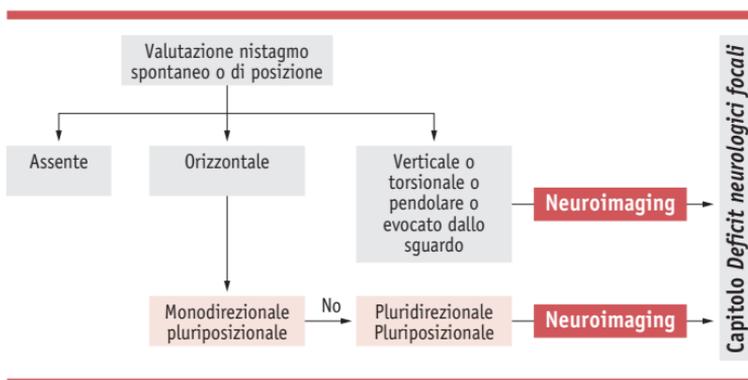
Algoritmo diagnostico. B



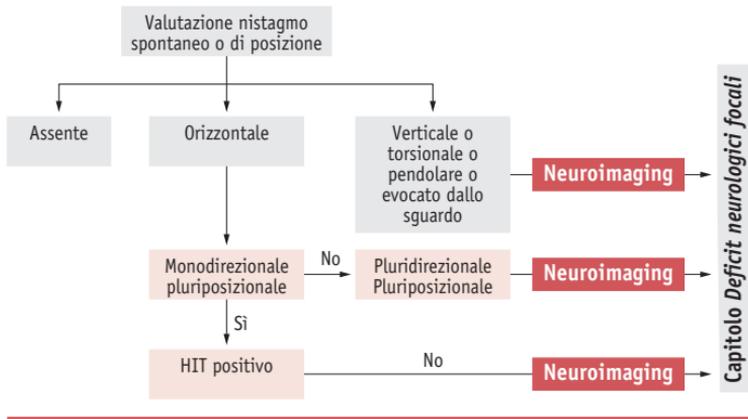
Algoritmo diagnostico. C



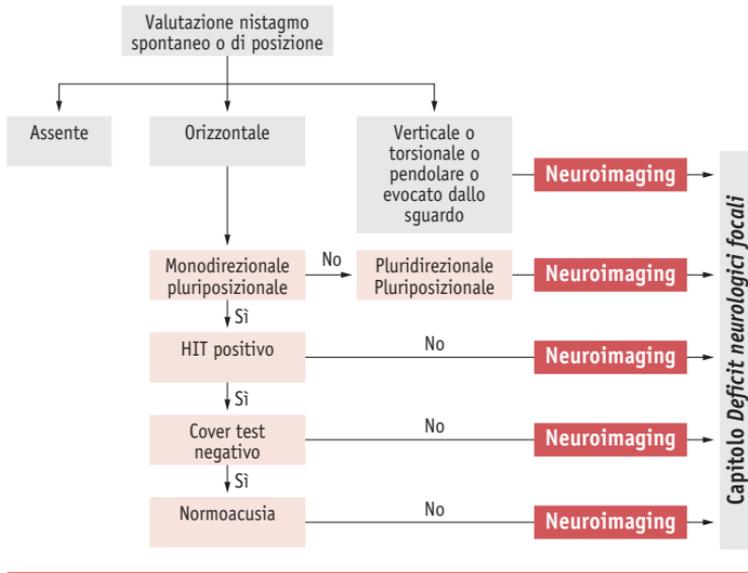
Algoritmo diagnostico. D



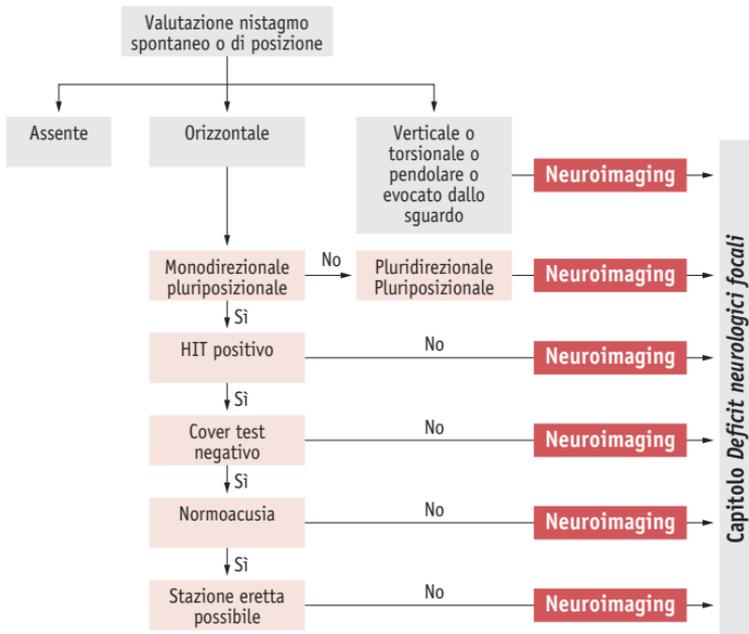
Algoritmo diagnostico. E



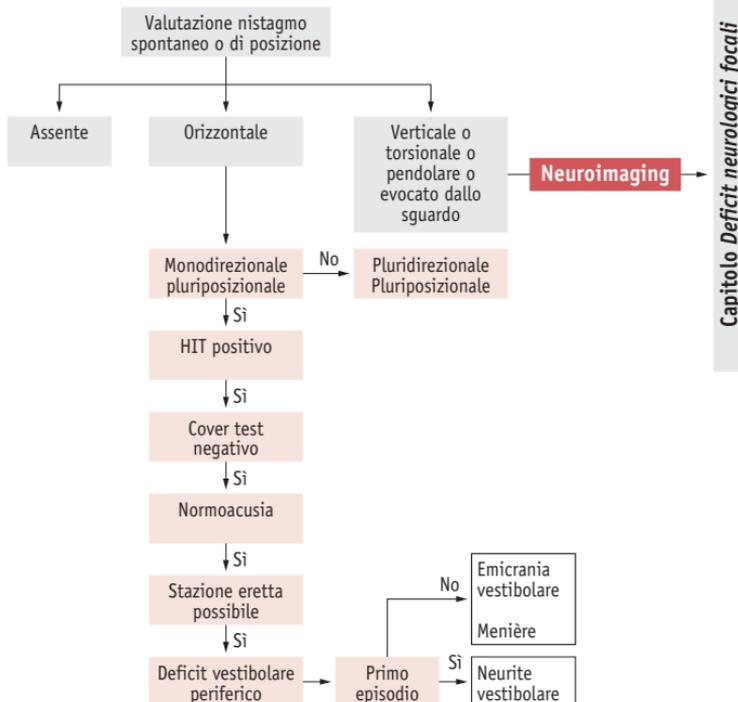
Algoritmo diagnostico. F



Algoritmo diagnostico. G



Algoritmo diagnostico. H



Bibliografia

1. Lee H, Sohn SI, Cho YW, Lee SR, Ahn BH, Park BR, Baloh RW. Cerebellar infarction presenting isolated vertigo: frequency and vascular topographical patterns. *Neurology* 2006; 67: 1178-83.
2. Saber Tehrani AS, Kattah JC, Mantokoudis G, Pula JH, Nair D, Blitz A, Ying S, Hanley DF, Zee DS, Newman-Toker DE. Small strokes causing severe vertigo: frequency of false-negative MRIs and nonlacunar mechanisms. *Neurology* 2014; 83: 169-73.
3. Atzema CL, Grewal K, Lu H, Kapral MK, Kulkarni G, Austin PC. Outcomes among patients discharged from the emergency department with a diagnosis of peripheral vertigo. *Ann Neurol* 2016; 79: 32-41
4. Newman-Toker DE. Missed stroke in acute vertigo and dizziness: It is time for action, not debate. *Ann Neurol* 2016; 79: 27-31.
5. Belal A Jr, Glorig A. Dysequilibrium of ageing (presbyastasis). *J Laryngol Otol* 1986; 100: 1037-41.
6. Pierrot-Deseilligny C, Milea D. Vertical nystagmus: clinical facts and hypotheses. *Brain* 2005; 128: 1237-46.
7. Rett D. Gaze-evoked nystagmus: a case report and literature review. *Optometry* 2007; 78: 460-64.
8. Serra A, Leigh RJ (2002) Diagnostic value of nystagmus: spontaneous and induced ocular oscillations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 615-18.
9. Stahl JS, Averbuch-Heller L, Leigh RJ. Acquired nystagmus. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 544-49.
10. Straube A, Bronstein A, Straumann D, European Federation of Neurologic Societies. Nystagmus and oscillopsia. *Eur J Neurol* 2012; 19: 6-14.
11. Strupp M, Magnusson M. Acute unilateral vestibulopathy. *Neurol Clin* 2015; 33: 669-85.
12. Welgampola MS, Bradshaw AP, Lechner C, Halmagyi GM. Bedside assessment of acute dizziness and vertigo. *Neurol Clin* 2015; 33: 551-64.
13. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh YH, Newman-Toker DE. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke* 2009; 40: 3504-10.

9.

Deficit neurologici focali

Coordinatore: Danilo Toni

Gruppo di lavoro: Elio Agostoni, Alfonso Ciccone,
Carlo Gandolfo, Maurizio Melis, Stefano Ricci,
Alessio Pieroni

Introduzione

Da quale punto di vista osserviamo il fenomeno

Il capitolo dei deficit neurologici focali a insorgenza acuta è molto vasto. Infatti, qualunque insulto a carico del sistema nervoso centrale, sia esso vascolare, infettivo, infiammatorio, neoplastico, meccanico/traumatico può, colpendo una parte più o meno estesa dell'encefalo, dare origine al deficit della funzione o delle funzioni svolte da quella specifica area cerebrale e determinare, appunto, un deficit focale, in rapporto all'organizzazione somatotopica delle strutture nervose. La comparsa improvvisa, piuttosto che il progredire subacuto, del deficit non è necessariamente dirimente ai fini diagnostico-differenziali, perché, oltre all'ictus, che tipicamente si manifesta in maniera improvvisa, anche un evento traumatico, un'encefalite, una neoplasia, specie se metastatica, una malattia demielinizzante, possono talvolta esordire in maniera acuta.

Certamente, alcuni dati anamnestici, come l'età del paziente (nei pazienti molto giovani pensare sempre alla possibilità di una malattia demielinizzante), il resoconto di eventi traumatici coinvolgenti il capo, la presenza o meno di febbre o di patologie infettive più o meno recenti (ad esempio un'otite cronica o un'endocardite in atto),

una storia di neoplasia primitiva nota, specie se polmonare, sono utili per contestualizzare il deficit (tabella 9.1).

Tuttavia, non è infrequente che il dato anamnestico sia povero, come nel caso del paziente afasico o con alterato stato di coscienza

Tabella 9.1 Possibili cause di deficit neurologico focale

Ictus ischemico ed emorragico/attacco ischemico transitorio
Emorragia subaracnoidea (con interessamento anche parenchimale - emorragia meningo-cerebrale - o di nervi cranici)
Aura emicranica
Crisi epilettica focale/paralisi post-critica di Todd
Lesioni intracraniche strutturali:
• Neoplasie primitive o metastatiche
• Aneurisma/malformazione artero-venosa
Trombosi venosa cerebrale
Ematoma subdurale ed epidurale
Sclerosi multipla ed altre patologie infiammatorie del SNC (sarcoidosi, vasculiti)
Disturbi metabolici
• Ipo-iperlicemia
• Ipo-ipercalemia
• Ipo-natriemia
• Encefalopatia di Wernicke
• Mielinolisi pontina centrale
Patologia infettiva
• Ascesso cerebrale
• Encefalite erpetica (coinvolgimento dei poli temporali), da <i>Listeria monocytogenes</i> (coinvolgimento tronco-encefalico) o altri agenti infettivi
• Meningite/meningoencefalite
• Empiemi epidurali-subdurali
Miastenia
Patologie infiammatorie o compressive midollari
Patologia del sistema nervoso periferico (sindrome di Guillain-Barrè, mononeuriti e radicolopatie a diversa eziologia)
Iperventilazione e attacco di panico
Disturbi da somatizzazione

fino allo stato di coma, con l'impossibilità di acquisire informazioni più approfondite sulla storia clinica.

In questo contesto, può risultare utile il dato epidemiologico, cioè la frequenza con la quale si verificano nella popolazione generale le diverse patologie che possono dare origine a un deficit neurologico focale, che consente un approccio probabilistico alla diagnosi differenziale. Con un'incidenza media sul territorio nazionale di circa 2,5 casi ogni 1000 abitanti per anno in un Pronto Soccorso l'ictus cerebrale è in assoluto la patologia neurologica più frequente e segnatamente la più frequente causa di deficit neurologico focale.¹

Abbiamo quindi scelto di impostare il processo diagnostico del deficit neurologico focale in emergenza partendo dal punto di vista della patologia cerebrovascolare. Tale scelta è, inoltre, rafforzata dal fatto che, oltre al ricovero in unità neurovascolari (stroke unit o centri ictus), misura terapeutica valida per tutti gli ictus ischemici o emorragici, per l'ictus ischemico (e in futuro sperabilmente anche per l'ictus emorragico) esistono possibilità terapeutiche specifiche da applicare entro le prime ore dall'insorgenza dei sintomi; ne consegue che l'ictus è di fatto la patologia neurologica non solo più frequente ma anche potenzialmente curabile con maggior successo in emergenza (tabella 9.2).

Organizzazione dei percorsi secondo il livello di complessità dell'Ospedale

Sul territorio nazionale la realtà ospedaliera è molto diversificata per complessità di approcci specialistici e di dotazioni strumentali disponibili. Per questo molte Regioni hanno pianificato per la gestione di alcune emergenze, fra cui l'ictus, una rete di strutture più complesse, definite centri Hub, cui debbano essere funzionalmente connesse strutture periferiche di diversa complessità, denominate centri Spoke o semplici nodi periferici.

Tabella 9.2 Diagnosi neurologiche in ordine di frequenza in una serie di pazienti ammessi in un Dipartimento di emergenza

Diagnosi	Diagnosi finale (n = 1679) %
Stroke	563 (33,8)
Crisi epilettiche	349 (20,8)
Cefalea	117 (7)
Perdita di coscienza	94 (5,7)
Confusione	95 (5,7)
Disturbi neurologici periferici	72 (4,3)
Vertigini	21 (1,3)
Disfunzioni cognitive	77 (4,6)
Disturbi della deambulazione	37 (2,2)
Sclerosi multipla	43 (2,6)
Coma neurologico	5 (0,3)
Malattie infettive	24 (1,4)
Disturbi psichiatrici	43 (2,6)
Ematoma sottodurale	22 (1,1)
Tumore cerebrale	36 (2,1)
Patologia non neurologica	77 (4,6)
Miscellanea	0

Modificata da: Moulin et al.¹

Le diverse opzioni di gestione del paziente con deficit neurologico focale in base alla tipologia di struttura ospedaliera verranno descritte caso per caso nel testo:

■ Strutture ospedaliere a complessità strutturale elevata

Oltre a unità neurovascolari (*stroke unit* o centri ictus) e servizi di diagnostica radiologica avanzata, dispongono di strutture e competenze complesse quali neuroradiologia interventistica, neurochirurgia, chirurgia vascolare, disponibili h24.

■ Strutture ospedaliere a complessità strutturale intermedia

In genere non dispongono di strutture e competenze più complesse (neuroradiologia interventistica, neurochirurgia, chirurgia vascolare), anche se, vista la realtà ospedaliera italiana molto variegata, alcune di queste possono essere dotate in tutto o in parte di strutture e competenze proprie di centri Hub, talvolta con la differenza della non disponibilità h24.

■ Strutture ospedaliere a complessità strutturale minima

Ospedali territoriali di piccole o medie dimensioni, nei quali, frequentemente, vengono ricoverati pazienti con emergenze anche neurologiche, pur in assenza delle relative competenze e del personale specializzato. Questi Ospedali debbono essere necessariamente dotati di connessioni operative con i centri di livello superiore, che consentano il rapido invio dei pazienti che ne abbiano indicazione, ove necessario con l'intervento del 118. La connessione può prevedere anche il ricorso a sistemi di telemedicina. In genere, questi Ospedali dispongono di almeno di una TC h12, con reperibilità notturna.

I pazienti che escono dai percorsi che prevedono l'invio ai livelli superiori per competenze specifiche, debbono essere ricoverati, negli ospedali che li hanno accolti, nei reparti previsti dall'organizzazione e dalle disponibilità locali, nei quali debbono comunque poter ricevere le cure più appropriate secondo quanto indicato dalle linee guida ISO-SPREAD.²

Come evidenziato nella legge 75/2015, l'organizzazione di complessità delle strutture ospedaliere sul territorio nazionale sarà progressivamente modificata su due soli livelli. I PDTA Regionali dovranno adeguarsi a tale disposizione.

Quadri Clinici

Deficit neurologici focali

Si definisce deficit neurologico focale **l'insieme di segni e sintomi neurologici dovuti a lesione o disfunzione di un'area localizzata del sistema nervoso, caratterizzato da uno o più dei seguenti:**

- Suggestivi per interessamento emisferico:
 - deficit funzione corticale: afasia, acalculia, deficit visuo-spaziale, agnosia, aprassia;
 - difetto di campo visivo laterale omonimo, o, più raramente, monoculare o comunque riferito come monoculare;
 - deficit motorio e/o sensitivo, anche isolato, ovvero senza segni/sintomi di disfunzione corticale, di un emisoma sia totale (facio-brachio-crutale) che parziale (emiparesi brachio-crutale, monoparesi: diagnosi differenziale con disturbi periferici, in quest'ultimo caso);
 - deficit isolato di campo visivo.

Una paralisi isolata totale (parte superiore e inferiore) della muscolatura facciale è un deficit neurologico da attribuirsi perlopiù a sofferenza del nervo periferico.

- Suggestivi per interessamento sottotentoriale:
 - stupor o coma;
 - tetraplegia (sindrome *locked-in*);
 - paralisi di uno o più nervi cranici di un lato e deficit sensitivo e/o motorio contro-laterale (sindrome alterna);
 - deficit bilaterale o monolaterale sensitivo e/o motorio;
 - disturbo dei movimenti oculari coniugati;
 - disfunzione cerebellare senza o con deficit omolaterale di vie lunghe.

- Suggestivi per lesioni del midollo spinale:
 - Deficit motorio e/o sensitivo associato a una o più delle seguenti caratteristiche: livello metamero motorio o sensitivo, segni misti del "motoneurone superiore" e del "motoneurone inferiore", dissociazione sensitiva, danno precoce delle funzioni sfinteriche e sessuali.

- Suggestivi per lesione dei nervi e radici nervose periferiche:
 - Deficit motorio e/o sensitivo limitato alla distribuzione di un singolo nervo o radice nervosa periferici, associato o meno a sintomatologia dolorosa.

Possono coesistere:

- **Febbre**, vedi percorso *Febbre e sistema nervoso*, capitolo 6:
 - Diagnosi differenziale con **encefalite-meningite** (specie se sussiste stato confusionale).
 - Valutare **endocardite** con embolo settico.
 - Valutare processo infettivo con destabilizzazione di placca carotidea.
 - Possibile ipertermia da reazione da stress.
- **Cefalea**, vedi percorso *Cefalea*, capitolo 5:
 - Cefalea unilaterale di moderata/forte intensità che accompagna o segue l'esordio dei sintomi, è suggestiva per **attacco emicranico**; tuttavia l'aura può non essere accompagnata o seguita dalla cefalea.
 - Cefalea si può presentare in caso di evento cerebrovascolare, encefalopatia posteriore reversibile (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES), sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (SVCR), emorragia subaracnoidea (ESA), emorragia subdurale o epidurale, lesioni espansive, trombosi dei seni venosi.
 - Cefalea accompagnata da crisi focali e/o generalizzate all'esordio, suggestiva per trombosi dei seni venosi (specialmente in caso di utilizzo di contraccettivi orali), PRES o SVCR.
 - Cefalea ad esordio improvviso, descritta come la peggior cefalea della vita, diversa dai soliti attacchi o di nuova insorgenza, insorta dopo sforzo, che può essere accompagnata da perdita di coscienza e/o associata a segni di irritazione meningea e/o a segni neurologici focali (emiparesi e/o paralisi del III o del VI nervo cranico), pone il sospetto clinico di **ESA**.
 - Dolore laterocervicale o retrorbitario, specialmente in soggetti con anamnesi positiva per trazioni o movimenti violenti del collo, in eventuale associazione con sindrome di

Horner, suggestiva per **dissecazione della carotide interna extra o intra-cranica**.

- Dolore frontale per **ictus in territorio ACA o ACI**, orbito-temporale per **ictus in territorio di ACM** (nel 10%-40% dei casi senza dissecazione).
 - Dolore cervico-nucale: se omolaterale può indicare **steno-occlusione**, anche da dissecazione, **di un'arteria vertebrale**; se bilaterale può indicare **steno-occlusione dell'arteria basilare** (nel 20%-70% dei casi senza dissecazione).
- **Crisi focali e/o generalizzate** all'esordio: in caso di lesioni corticali: (vedi percorso *Manifestazioni epilettiche motorie e non motorie*, capitolo 4):
- Diagnosi differenziale con **trombosi dei seni venosi** (specialmente se utilizzo di contraccettivi orali, concomitante cefalea).
 - Diagnosi differenziale con epilessia secondaria ad altra causa o con deficit post-critico.
- **Stato confusionale**, agitazione psico-motoria, deficit mnesico, vedi percorso *Disturbi transitori di coscienza*, capitolo 1.

Alcuni dati anamnestici possono orientare la diagnosi eziologica delle varie cause di deficit neurologico focale.

Esordio dei sintomi:

- Comparsa improvvisa senza segni premonitori (evento cerebrovascolare).
- Progressione dei sintomi in alcuni secondi (crisi comiziale).
- Esordio progressivo in minuti/ore (aura emicranica).
- Esordio subacuto progressivo in ore/giorni (patologia infiammatoria, encefalite).
- Lento sviluppo dei sintomi in settimane/mesi (lesione occupante spazio).

Durata dei sintomi:

- Secondi/minuti (crisi comiziale).

- Minuti/ore (TIA, durata dei sintomi inferiore alle 24 ore, abitualmente 1-2 ore al massimo; aura emicranica).

Natura dei sintomi (in ordine decrescente di probabile eziologia):

- Sintomi e segni negativi: perdita del visus, deficit motorio, ipoanestesia cutanea, afasia (evento cerebrovascolare, aura emicranica, lesioni occupanti spazio, patologia infiammatoria, crisi comiziale).
- Sintomi e segni positivi: clonie, movimenti coreici, movimenti ballici, parestesie/disestesie, fenomeni dispercettivi visivi, uditivi, olfattivi, gustativi (crisi comiziale, aura emicranica, lesioni occupanti spazio, evento cerebrovascolare).

Segni e sintomi addizionali:

- Esordio in concomitanza con sforzo fisico, spesso accompagnato da violenta cefalea cervico-nucale, suggestivo per ESA.
- Perdita monolaterale del visus transitoria (*amaurosi fugax*) o persistente in soggetto anziano, in eventuale associazione con dolore in regione temporale, suggestiva per arterite temporale o patologia atero-trombo-embolica carotidea.
- Segni e sintomi meningei suggestivi per meningite/encefalite.
- Perdita di coscienza: altamente suggestiva per ESA, emorragia intraparenchimale, evento cerebrovascolare tronco-encefalico, o ictus emisferico esteso.

Età (in ordine decrescente di probabilità):

- Soggetto giovane (aura emicranica, aneurisma/malformazione artero-venosa [MAV], ictus ischemico, sclerosi multipla).
- Soggetto anziano (ictus, neoplasia, disturbi metabolici).

Antecedenti patologici:

- Concomitanti patologie autoimmuni (sclerosi multipla, vasculite).
- Fattori di rischio cardiovascolare (ictus, emorragia intraparenchimale).
- Patologia psichiatrica nota (attacco di panico, disturbo di conversione).

Farmaci:

- Terapia anticoagulante orale (emorragia intraparenchimale-subaracnoidea-subdurale).
- Contraccettivi orali (ictus, trombosi dei seni venosi).
- Abuso di droghe/alcol (ictus, emorragia, encefalopatia di Wernicke).

Le diagnosi differenziali: gli stroke mimics

- **Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile** (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome – PRES)
 - Si riscontra in caso di eclampsia gravidica, gravi quadri ipertensivi con/senza insufficienza renale, terapia con anticorpi monoclonali, terapie immunosoppressive in trapiantati.
 - *Quadro clinico*: più frequentemente disturbo di campo visivo fino a cecità, ma possibile anche deficit neurologico focale sensitivo-motorio lieve. In genere, presenza di cefalea da alcuni giorni e, soprattutto, presenza di crisi parziali con possibile secondaria generalizzazione (vedi capitolo *Manifestazioni critiche motorie e non motorie*), per cui entra in diagnosi differenziale soprattutto con trombosi dei seni venosi.
 - *Indagini strumentali*: RM FLAIR evidenzia sfumata iperintensità di segnale nella sostanza bianca più spesso a livello dei lobi occipitali (da cui il nome della sindrome), ma possibile anche a livello nucleo basale e anteriore o diffusa, che scompare in pochi giorni a seguito della normalizzazione dei valori pressori.
- **Sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile** (SVCR)
 - La sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile è caratterizzata dalla presenza di vasocostrizione pluri-segmentale delle arterie intracraniche a esordio acuto-subacuto, che tende alla regressione spontanea. Clinicamente si caratterizza per cefalea a esordio acuto di grado severo, in genere del tipo “a colpo di tuono”, talora associata all’insorgenza di infarti cerebrali, emorragie intracraniche o edema cerebrale che possono determinare la comparsa di deficit neurologici focali

e/o crisi epilettiche. La SVCR può rappresentare parte dello spettro della sindrome PRES di cui può condividere le cause eziologiche. La diagnosi si pone con lo studio angiografico dei vasi intracranici mediante angio-TC, angio-RM, angiografia digitale (che rappresenta il gold standard) e studio con Doppler transcranico. Il decorso è, in genere, benigno con regressione del vasospasmo in un periodo variabile, in genere di tre mesi, e senza complicanze, con l'ausilio di sole misure terapeutiche sintomatiche. In casi particolari, l'eliminazione di un eventuale fattore scatenante ed il trattamento empirico con calcioantagonisti può essere considerato.

■ **Disturbi metabolici**

- *Ipoglicemia*: in un paziente con deficit motorio focale effettuare sempre valutazione di glicemia capillare; in caso di ipoglicemia procedere come indicato nel paragrafo relativo ai pazienti in stato di stupor o coma.
- *Iponatriemia*: pensare sempre a questa eventualità, soprattutto in pazienti anziani con anamnesi positiva per insufficienza cardiaca, renale, o epatica, uso di diuretici, di carbamazepina, di antidepressivi (in particolare SSRI), specie se in associazione fra loro o con ACE-inibitori o con bloccanti del recettore dell'angiotensina.

- **Crisi all'esordio e/o deficit post-critico** in anamnesi negativa o non chiara per crisi: vedi percorso *Manifestazioni epilettiche motorie e non motorie*.

- **Sclerosi multipla**: il paziente con sclerosi multipla (SM), specie all'esordio di malattia, viene visto in un terzo dei casi in Pronto Soccorso, e spesso presenta sintomi che impongono la diagnosi differenziale con un accidente cerebrovascolare (tabella 9.3).

Alcune caratteristiche generali possono aiutare a distinguere la SM dagli accidenti cerebrovascolari (tabella 9.4).

La TC encefalo è utile solo per una diagnosi di esclusione (quando mostra lesioni evidentemente vascolari) e non per la diagnosi di SM

Tabella 9.3 Quadri clinici all'esordio della SM

Sintomi	%
Deficit motori	51
Deficit sensitivi	34
Disturbi troncoencefalici	32
Cali visivi	22
Disturbi cerebellari	13
Disturbi sfinterici	9

Tabella 9.4 Caratteristiche demografiche e cliniche tipiche di SM vs accidenti cerebrovascolari

Sintomi	Sclerosi multipla	Accidente cerebrovascolare
Genere	F>M	M>F
Età	20-40 anni	>60 anni
Fattori di rischio vascolare	-	+++
Insorgenza	Subacuta/lenta	Iperacuta/acuta
Deficit motori	+++	+++
Disturbi sensitivi	+++	+++
Disturbi visivi	+++	+++
Quadri midollari	+	-

(mostrando lesioni demielinizzanti solo nel 20% dei casi). L'esame diagnostico d'elezione è la RM encefalo e/o spinale (in presenza di quadro di sofferenza midollare), con somministrazione di mezzo di contrasto per verificare l'eventuale attività infiammatoria delle lesioni documentate. In casi di difficile diagnosi differenziale tra SM e patologia cerebrovascolare sarà utile eseguire RM con diffusione (DWI) e necessario l'esame liquorale per ricerca di banding oligoclonale esclusivamente liquorale.

- **Aura emicranica:** vedi percorso *Cefalea*, capitolo 5
- **Emicrania emiplegica sporadica:** vedi percorso *Cefalea*, capitolo 5
- **Tetraparesi spondilogenetica:** vedi percorso *Tetra- e para-paresi*, capitolo 10
- **Disturbo funzionale.** Da tenere in considerazione in particolare in pazienti giovani, prevalentemente ma non esclusivamente di sesso femminile:
 - Talora sospetto diagnostico indotto dall'incongruità dei sintomi o dalla presenza di obiettività specifica per disturbo funzionale (ad esempio, segno di Hoover):
 - indagini strumentali: la negatività delle immagini RM, comprensive di sequenze in diffusione e perfusione, in presenza di un deficit focale clinicamente rilevabile può essere utile ai fini diagnostici.

Paziente con alterazione dello stato di coscienza: stupor/coma

Per la trattazione dettagliata del percorso diagnostico-terapeutico del paziente in stato di coma si rinvia al capitolo specifico. Qui, ricordiamo che, una volta escluse con un'accurata anamnesi (laddove possibile) e con gli esami di laboratorio citati nel capitolo specifico, le cause non neurologiche di stupor/coma, va eseguita TC ed angio-TC cerebrale. Potrà evidenziare (in circa il 20% dei casi):

- Emorragia emisferica, ESA.
- Emorragia troncale o cerebellare.
- Infarto troncale, infarto bi-talamico.
- Trombosi venosa cerebrale.

Per la gestione di tali quadri clinici rinviamo ai rispettivi paragrafi.

Nel caso di strutture a complessità minore, valutare l'**invio a centri di livello superiore dei pazienti che necessitino di gestione in terapia intensiva.**

Determinazione del punteggio alla National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (tabella 9.5)

Tabella 9.5 NIH Stroke Scale - Versione italiana, Scala per l'ictus del National Institute of Health (a cura del Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università degli Studi, Sapienza, Roma)

Funzione da esaminare - Istruzioni	Punteggi
<p>1a. Livello di coscienza: vigilanza</p> <p>L'esaminatore deve scegliere una risposta anche se la valutazione è resa difficoltosa dalla presenza di tubi endotracheali, difficoltà linguistiche, traumi o medicazioni orotracheali. Il punteggio '3' viene attribuito solo se il paziente non fa alcun movimento (eccettuati i riflessi posturali) in risposta a stimolazioni nocicettive.</p>	<p>0. Vigile</p> <p>1. Soporoso, ma obbedisce, risponde o esegue in seguito a stimoli di modesta entità.</p> <p>2. Stuporoso, presta attenzione solo in seguito a stimolazioni ripetute, oppure compie movimenti (non stereotipati) in seguito a stimoli intensi o dolorosi.</p> <p>3. Gli stimoli suscitano solo risposte motorie riflesse o manifestazioni vegetative, oppure non c'è alcuna risposta.</p>
<p>1b. Livello di coscienza: orientamento</p> <p>Va chiesto al paziente prima in che mese siamo e poi la sua età. Le risposte devono essere precise: risposte parziali non vanno considerate valide. Se il paziente è afasico o stuporoso (1a= '2') il punteggio è '2'. Se il paziente non può parlare perché intubato o per trauma orotracheale, disartria grave, difficoltà linguistiche o altro problema non secondario ad afasia, il punteggio è '1'.</p>	<p>0. Risponde correttamente ad entrambe le domande.</p> <p>1. Risponde correttamente ad una delle due domande.</p> <p>2. Non risponde correttamente a nessuna delle due domande.</p>

Segue

Tabella 9.5 Segue

<p>1c. Livello di coscienza: comprensione ed esecuzione di ordini semplici</p> <p>Va chiesto al paziente di aprire e chiudere gli occhi e poi di aprire e chiudere la mano non paretica. Se le mani non possono essere usate, l'ordine va sostituito con un altro comando semplice. L'ordine si considera correttamente eseguito anche se il paziente non riesce a portarlo a termine per ipostenia. Se il paziente non risponde al comando verbale, l'esaminatore può mimare il gesto e dare comunque un punteggio. Se il paziente ha esiti di trauma, amputazioni o altri impedimenti fisici vanno utilizzati ordini semplici adeguati. Viene valutato solo primo tentativo.</p>	<p>0. Esegue correttamente entrambi gli ordini.</p> <p>1. Esegue correttamente uno dei due ordini.</p> <p>2. Non esegue correttamente nessuno dei due ordini.</p>
<p>2. Sguardo</p> <p>Si valutano solo i movimenti oculari orizzontali, volontari o riflessi (oculocefalici), ma senza ricorso al test calorico. Se il paziente ha una deviazione coniugata dello sguardo che può essere superata dall'attività volontaria o riflessa, il punteggio è '1'. In caso di paralisi periferica isolata (III, IV o VI nervo cranico) il punteggio è '1'. Lo sguardo è valutabile anche negli afasici. In caso di trauma oculare, bende, cecità o altri disturbi visivi preesistenti, verrà valutata la motilità riflessa e il punteggio verrà attribuito a discrezione dell'esaminatore. Stabilire un contatto visivo col paziente e poi muoversi attorno a lui può a volte servire a svelare la presenza di una paralisi parziale dello sguardo.</p>	<p>0. Normale.</p> <p>1. Paralisi parziale dello sguardo orizzontale. Lo sguardo è anormale in uno o entrambi gli occhi, ma non c'è paralisi totale o deviazione forzata.</p> <p>2. Deviazione forzata dello sguardo, o paralisi totale. La manovra oculocefalica non riesce a spostare gli occhi oltre la linea mediana.</p>

Tabella 9.5 Segue

<p>3. Campo visivo</p> <p>Il campo visivo (quadranti superiori e inferiori) viene valutato per confronto o con la tecnica della minaccia visiva, a seconda della situazione. Il movimento laterale dello sguardo verso le dita in movimento è considerato indice di normalità del campo visivo da quel lato. In presenza di cecità mono-oculare, si valuta il campo visivo dell'occhio sano. Il punteggio '1' va attribuito solo in caso di chiara asimmetria. In presenza di cecità bilaterale, qualsiasi ne sia l'origine, il punteggio è '3'. Il test va concluso con la stimolazione simultanea bilaterale. Se c'è estinzione il punteggio è '1' e il risultato viene utilizzato per rispondere alla domanda 11 (inattenzione).</p>	<p>0. Normale. Assenza di deficit campimetrici.</p> <p>1. Emianopsia parziale (quadrantopsia).</p> <p>2. Emianopsia completa.</p> <p>3. Emianopsia bilaterale (include la cecità bilaterale di qualunque causa).</p>
<p>4. Paralisi facciale</p> <p>Va chiesto al paziente di mostrare i denti, alzare le sopracciglia e chiudere gli occhi. Le richieste possono essere mimate. In caso di afasia o scarsa collaborazione, va valutata la simmetria dei movimenti del volto in risposta agli stimoli dolorosi. Se il paziente ha esiti di trauma, bende, tubo orotracheale, cerotti o altre ostacoli fisici all'esame completo della faccia, questi dovrebbero essere rimossi per quanto possibile.</p>	<p>0. Assente. Movimenti facciali simmetrici.</p> <p>1. Paresi lieve. Spianamento del solco naso-labiale. Asimmetria del sorriso.</p> <p>2. Paresi parziale. Ipostenia totale o subtotale della metà inferiore della faccia.</p> <p>3. Paralisi completa mono- o bilaterale. Assenza di movimenti della metà superiore ed inferiore della faccia.</p>

Segue

Tabella 9.5 Segue

<p>5a. Motilità dell'arto superiore sinistro</p> <p>L'arto superiore va posizionato dall'esaminatore con le palme verso il basso, a 90° se il paziente è seduto o a 45° se è supino. Il paziente deve mantenere la posizione per 10 secondi. Se è afasico viene incoraggiato usando un tono imperioso e la mimica, ma non con stimoli dolorosi. Gli arti si esaminano uno alla volta, iniziando dal lato non paretico. In caso di amputazione o di anchilosi si assegna il punteggio 'NV' (non valutabile). Occorre comunque fornire spiegazione scritta del perché di tale punteggio.</p>	<p>0. Nessuno slivellamento per 10"</p> <p>1. Slivellamento (senza caduta) prima che siano trascorsi 10"</p> <p>2. Caduta prima di 10"</p> <p>3. Presenza di movimento a gravità eliminata</p> <p>4. Nessun movimento</p> <p>NV. Amputazione o anchilosi (spiegare)</p>
<p>5b. Motilità dell'arto superiore destro</p> <p>idem come sopra</p>	<p>idem come sopra</p>
<p>6a. Motilità dell'arto inferiore sinistro</p> <p>L'arto inferiore va esaminato sollevandolo con un angolo di 30° a paziente supino. Il paziente deve mantenere la posizione per 5 secondi. Il paziente afasico viene incoraggiato usando un tono imperioso e la mimica, ma non con stimoli dolorosi. Gli arti si esaminano uno alla volta, iniziando dal lato non paretico. In caso di amputazione o di anchilosi si assegna il punteggio 'NV' (non valutabile). Occorre comunque fornire spiegazione scritta del perché di tale punteggio.</p>	<p>0. Nessuno slivellamento per 5"</p> <p>1. Slivellamento (senza caduta) prima che siano trascorsi 5"</p> <p>2. Caduta prima di 5"</p> <p>3. Presenza di movimento a gravità eliminata</p> <p>4. Nessun movimento</p> <p>NV. Amputazione o anchilosi (spiegare)</p>
<p>6b. Motilità dell'arto inferiore destro</p> <p>idem come sopra</p>	<p>idem come sopra</p>

Segue

Tabella 9.5 Segue

<p>7. Atassia degli arti</p> <p>Questa prova è finalizzata al rilevamento di un disturbo di circolo posteriore. Deve essere eseguita con il paziente a occhi aperti, in caso di deficit del campo visivo assicurarsi che la prova avvenga nella parte non compromessa. La prova indice-naso e calcagno-ginocchio viene eseguita su entrambi i lati, e la asimmetria è considerata presente solo in assenza di deficit di forza. L'atassia è considerata assente in caso di plegia o paresi grave, o se il paziente non collabora. Il punteggio 'NV' sarà assegnato solo in caso di amputazione o anchilosi dell'arto, fornendo spiegazione scritta.</p>	<p>0. Assente</p> <p>1. Presente o all'arto superiore o all'inferiore</p> <p>2. Presente sia all'arto superiore che all'arto inferiore.</p> <p>NV. Amputazione o anchilosi (spiegare)</p>
<p>8. Sensibilità</p> <p>Si stima valutando la risposta del paziente alla puntura di spillo su tutte le sezioni corporee (braccia [non mani], gambe, tronco, viso). Il punteggio '2' dovrebbe essere assegnato solo quando può essere chiaramente dimostrata una perdita sensoriale grave o totale.</p>	<p>0. Normale</p> <p>1. Ipoestesia lieve o moderata. Il paziente riferisce che la puntura di spillo è meno acuta sul lato affetto, oppure non avverte sensazioni dolorose ma è consapevole di essere toccato.</p> <p>2. Ipoestesia grave. Il paziente non sente di essere toccato sul lato affetto.</p>

Segue

Tabella 9.5 Segue**9. Linguaggio**

Molte informazioni sulla comprensione si deducono dalle precedenti sezioni della scala. Al paziente viene chiesto di descrivere ciò che sta accadendo nella vignetta allegata, di denominare gli oggetti illustrati nella pagina allegata e di leggere l'elenco di frasi allegato. La comprensione verbale è valutata anche in base alle risposte ottenute nelle precedenti prove, incluso l'esame neurologico generale. Se un deficit visivo interferisce con i test, va chiesto al paziente di identificare gli oggetti che gli vengono posti nella mano, di ripetere e di pronunciare le parole. Al paziente intubato dovrebbe essere chiesto di scrivere una frase. Al paziente in coma (domanda 1a = 3) viene arbitrariamente assegnato il punteggio '3'. In caso di stupor o limitata collaborazione, l'esaminatore sceglierà il punteggio ricordando che '3' va assegnato solo se il soggetto è muto e non esegue alcun ordine.

0. Normale

- 1. Afasia da lieve a moderata.** Nell'eloquio spontaneo, fluenza o comprensione sono un po' ridotte, ma le idee vengono espresse senza significative limitazioni. La conversazione sul materiale allegato può essere difficile o impossibile, ma le risposte del paziente consentono di identificare la figura o gli oggetti denominati.
- 2. Afasia grave.** L'espressione è frammentaria e l'ascoltatore è costretto a fare domande e a tentare di estrapolare i contenuti dalle risposte. La quantità di informazioni scambiata è modesta e la comunicazione è possibile solo grazie allo sforzo dell'ascoltatore. Le risposte del paziente non consentono di identificare la figura o gli oggetti denominati.
- 3. Muto, afasia totale.** Fluenza e comprensione totalmente inefficaci.

Segue

Tabella 9.5 Segue

10. Disartria

Anche se si ritiene che il paziente non sia disartrico, l'eloquio va comunque valutato chiedendo di leggere o ripetere le parole dall'elenco allegato. In caso di afasia grave può essere valutata la chiarezza dell'articolazione del linguaggio spontaneo. Il punteggio 'NV' va assegnato solo a un paziente intubato o con altri impedimenti fisici a pronunciare le parole. Occorre comunque fornire spiegazione scritta del perché di tale punteggio.

0. Assente

1. Disartria da lieve a moderata. Il paziente pronuncia male almeno alcune parole ma l'eloquio è comprensibile.

2. Disartria grave. L'articolazione della parola è talmente alterata da rendere l'eloquio incomprensibile, in assenza di afasia o in modo non spiegabile dall'entità dell'afasia. Il paziente può essere muto o anartrico.

NV. Intubato o altro impedimento fisico all'articolazione della parola (spiegare).

11. Inattenzione

L'inattenzione può essere identificata mediante i test precedenti. In caso di deficit visivo grave che non consente la stimolazione simultanea visiva doppia, se gli stimoli cutanei sono normali, il punteggio è normale. Se il paziente è afasico, ma mostra normale attenzione verso entrambi i lati, il punteggio è normale. Il neglect visuo-spaziale e l'anosognosia vanno considerate come prova di inattenzione.

0. Assente

1. Inattenzione visiva, tattile, uditiva, spaziale o corporea, oppure estinzione alla stimolazione bilaterale simultanea in una delle modalità sensoriali.

2. Grave emi-inattenzione o estinzione a più di una modalità. Non riconosce la propria mano o si rivolge solo ad un lato dello spazio.

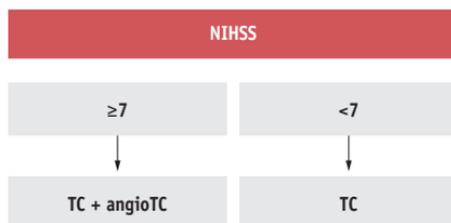
Possibili scenari

Insorgenza dei sintomi da meno di 4,5 ore

Calcolare il punteggio NIHSS e dicotomizzare i pazienti per l'esecuzione di indagini radiologiche di primo livello (da eseguire possibilmente entro 15-30 minuti dalla valutazione clinica) (figura 9.1):

- **In caso di punteggio uguale o superiore a 7** eseguire TC encefalo senza mezzo di contrasto (mdc) e angio-TC dei vasi extra- ed intra-cranici. Eseguire angio-TC anche in presenza di segno dell'arteria cerebrale media iperdensa (vedi in seguito), **indipendentemente dal punteggio NIHSS**.
Nel caso di centri non dotati di angio-TC, eseguire comunque TC encefalo e proseguire nel percorso. In questi centri il ricorso a ecocolorDoppler extra-ed intra-cranico può essere utile per identificare l'occlusione arteriosa, anche indipendentemente dal punteggio NIHSS.
- **In caso di punteggio inferiore a 7** eseguire una TC encefalo senza mdc.

Figura 9.1 **Dicotomizzazione dei pazienti in base al punteggio NIHSS**



NB. Non vi è controindicazione all'esecuzione di angio-TC anche in pazienti con NIHSS inferiore a 7, ove clinicamente indicato (ad esempio sintomi suggestivi per interessamento del circolo posteriore, vedi oltre) e in base ai protocolli locali.

La TC encefalo può mostrare la presenza di:

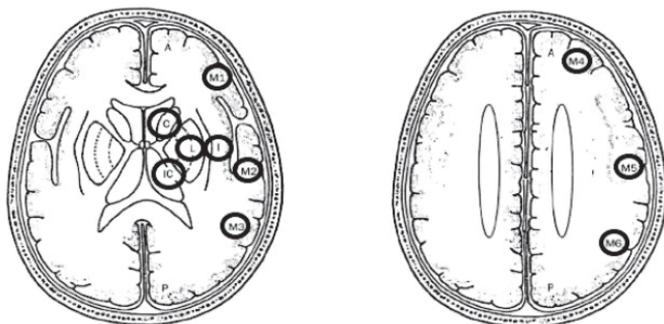
- TC negativa o presenza di segni precoci e/o evidenza di lesione ischemica cerebrale;
- emorragia intraparenchimale;
- emorragia sub aracnoidea;
- trombosi dei seni venosi;
- lesione occupante spazio;
- patologia infiammatoria;
- patologia infettiva.

Nel caso di ictus ischemico, la TC encefalo può essere negativa, rivelare la lesione ischemica come area di ipodensità o mostrare la presenza di segni precoci (segno dell'arteria cerebrale media iperdensa; spianamento focale dei solchi corticali con ridotta differenziazione tra sostanza bianca e sostanza grigia e/o compressione focale dei ventricoli; ipodensità della sostanza grigia e/o dei nuclei della base).

Il percorso diagnostico/terapeutico prosegue con il **calcolo dell'ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT) score** (figura 9.2):

- Individuare un piano di scansione passante per talamo e gangli della base e un secondo piano di scansione più craniale passante per i ventricoli laterali.
- Suddividere la corteccia e le strutture cerebrali profonde in 10 regioni anatomiche (nucleo caudato, capsula interna, corteccia dell'insula, corteccia cerebrale del territorio di ACM suddivisa in regione anteriore media e posteriore in entrambi i piani sopra indicati).
- Sottrarre 1 punto dal totale per ogni sede di segno precoce (riduzione dei valori densitometrici eventualmente associata a perdita del confine fra sostanza bianca e grigia e/o oblitterazione dei solchi).

Figura 9.2 Calcolo dell'ASPECTS score



Legenda:

C = nucleo caudato

IC = capsula interna

L = nucleo lentiforme

I = corteccia dell'insula

M1-M6 = solchi corticali

Assenza totale di segni precoci = 10

Per ogni sede di segno precoce sottrarre 1

Punteggio >7 = segni precoci non estesi

(>1/3 territorio ACM)

Punteggio ≤7 = segni precoci estesi (>1/3

territorio ACM) con rischio elevato di:

- morte/invalidità a 3 mesi;
- emorragia sintomatica.

- **Segni precoci estesi di ischemia cerebrale:** coinvolgenti più di 1/3 del territorio di arteria cerebrale media (ACM) o ASPECTS score <7. In questi pazienti il trattamento trombolitico sistemico non è più una controindicazione assoluta, anche se può comportare un più elevato rischio di trasformazione emorragica secondaria in forma di ematoma. Quindi, **valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio** e ove possibile discuterne con il paziente, e comunque informare i familiari prima dell'esecuzione di trombolisi iv e/o di intervento endovascolare. Nel caso venga fatta *opzione di intervento* di rivascolarizzazione prosegue il percorso dell'emergenza. Nel caso *non venga fatta opzione di intervento* di rivascolarizzazione, questi pazienti escono dal percorso dell'emergenza ed entrano in quello della diagnostica eziopatogenetica d'urgenza ai fini dell'inizio precoce della terapia di prevenzione secondaria

mirata, con ricovero in unità neurovascolare (*stroke unit* o centro ictus).

- **Segni precoci non estesi** (meno di 1/3 del territorio di ACM o ASPECTS score ≥ 7) o assenti: in questi pazienti prosegue senz'altro il percorso dell'emergenza.

ELEGGIBILITÀ DEL PAZIENTE AL TRATTAMENTO TROMBOLITICO ENDOVENOSO

La trombolisi intravenosa (TIV) deve essere **effettuata in unità neurovascolare** (stroke unit o centro ictus) o comunque **sotto la guida del neurologo vascolare**, secondo protocolli condivisi con gli altri professionisti coinvolti e in assenza di controindicazioni cliniche, **quanto prima possibile entro le 4,5 ore dall'esordio dei sintomi**.

Di seguito sono riportati i criteri di inclusione e i criteri assoluti e relativi di esclusione (tabella 9.6).³

Prima e durante il trattamento **monitorare i parametri vitali** (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, temperatura corporea, glicemia). Terapia antipiretica in caso di febbre.

Somministrare **r-tPA 0,9 mg/kg (max 90 mg), 10% in bolo in 1 minuto, il restante in infusione in 60 minuti**.

NB. La dose massima somministrabile di r-tPA è di 90 mg, corrispondente ad un peso di 100 kg. Per pazienti con peso ≥ 100 kg la dose da somministrare è sempre 90 mg.

Tabella 9.6 Criteri di esclusione dalla trombolisi sistemica

Criteri di inclusione	Sì	No
Pazienti di ambo i sessi di età ≥ 18 anni*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ictus ischemico responsabile di un deficit misurabile di linguaggio, motorio, cognitivo, di sguardo, del visus e/o di neglect	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inizio dei sintomi entro 4,5 ore (alla somministrazione di rt-PA)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sintomi presenti per almeno 30 minuti. I sintomi vanno distinti da quelli di un episodio di ischemia generalizzata (cioè una sincope), di una crisi epilettica o di una crisi di emicrania.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I pazienti (o un familiare) debbono aver ricevuto informazione sul trattamento e possibilmente aver dato il consenso all'utilizzo dei loro dati e alle procedure di follow-up	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

***L'attuale RCP dell'Actilyse® riporta un limite superiore di età di 80 anni. Tuttavia, il trial IST 3⁴ e l'ultima metanalisi Cochrane dei trial con alteplase⁵ hanno dimostrato che i pazienti ultraottantenni si giovano della trombolisi ev in maniera analoga ai pazienti di età inferiore agli 80 anni.*

Criteri assoluti di esclusione	Sì	No
Insorgenza dell'ictus $>4,5$ ore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emorragia intracranica alla TC cerebrale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sospetto clinico di ESA, anche se TC normale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Somministrazione di eparina endovena nelle precedenti 48 ore e aPTT eccedente limite normale superiore del laboratorio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conta piastrinica $<100.000/\text{mm}^3$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diatesi emorragica nota	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sanguinamento grave in atto o recente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sospetto di emorragia intracranica in atto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Endocardite batterica, pericardite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Segue

Tabella 9.6 Segue

Criteri di esclusione	Sì	No
Pancreatite acuta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neoplasia con aumentato rischio emorragico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Grave epatopatia, compresa insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee), epatite attiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Retinopatia emorragica, ad esempio in diabetici alterazioni del visus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alto rischio emorragico per comorbilità	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recenti (<10 giorni) massaggio cardiaco esterno traumatico, parto, puntura di vaso sanguigno non comprimibile (ad esempio vena succlavia o giugulare)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malattia ulcerosa del tratto gastroenterico (<3mesi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Criteri relativi di esclusione**	Sì	No
Deficit lieve o rapido miglioramento dei sintomi (30 minuti)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ora di insorgenza non nota o ictus presente al risveglio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crisi convulsiva all'esordio dell'ictus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paziente con storia di ictus e diabete concomitante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glicemia <50 o >400 mg/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pregresso ictus negli ultimi 3 mesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ipertensione arteriosa grave non controllata	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ictus grave clinicamente (es. NIHSS >25) e/o sulla base di adeguate tecniche di neuroimmagini	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paziente in terapia anticoagulante orale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paziente in terapia anticoagulante con eparine a basso peso molecolare	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Segue

Tabella 9.6 Segue

Criteri relativi di esclusione**	Sì	No
Storia di patologie del SNC: neoplasia, intervento chirurgico cerebrale o midollare, aneurisma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aneurisma arterioso, malformazione artero-venosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Storia di emorragia intracranica (parenchimale o subaracnoidea)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stato di gravidanza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervento chirurgico maggiore o grave trauma (<3 mesi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

***Criteri di esclusione riportati nell'RCP dell'Actilyse® che non sono tuttavia supportati da evidenze scientifiche riportate in letteratura.³ Per maggiori dettagli vedi il testo.*

NOTA

Lo studio ENCHANTED⁶ ha confrontato il trattamento trombolitico con r-tPA alla dose ridotta di 0,6 mg/kg (15% in bolo e 85% in infusione di 60 minuti, dose massima 60 mg) con il trattamento standard (0,9 mg/kg) entro 4,5 ore dall'esordio dell'ictus. Nello studio non è stata dimostrata la non inferiorità del trattamento a dose ridotta rispetto al trattamento standard per quanto riguarda morte o disabilità (mRS 2-6) a 90 giorni, mentre la non inferiorità è stata evidenziata da un'analisi di efficacia secondaria basata sull'analisi ordinale dell'intero range di punteggi della scala mRS. Non sono state evidenziate differenze relativamente alla mortalità a tre mesi mentre la trasformazione emorragica sintomatica è risultata significativamente ridotta. L'analisi dei sottogruppi non ha evidenziato sostanziali differenze nei risultati in relazione a età, sesso, gruppo etnico, finestra terapeutica, punteggio NIHSS basale, sottotipo eziologico dell'ictus.

Infine, in un'analisi *post-hoc* di sottogruppo basata sull'analisi ordinale della mRS è stato dimostrato un risultato a favore della bassa dose di r-tPA nel gruppo in terapia con antiaggreganti prima dell'ictus rispetto al gruppo dei non trattati con antiaggreganti.

Pertanto, si suggerisce la **possibilità di ricorrere alla dose ridotta di r-tPA (0,6 mg/kg ev, di cui il 15% della dose totale in bolo e il rimanente in infusione in 60 minuti) nei pazienti in trattamento con antiaggreganti piastrinici, in particolare in caso di doppia antiaggregazione.**

Monitorare lo stato neurologico ogni 15 minuti durante l'infusione, ogni 30 minuti per le successive sei ore e ogni ora per le successive 16 ore.

Monitorare la pressione arteriosa ogni 15 minuti per le prime 2 ore, ogni 30 minuti per le successive sei ore ed ogni 60 minuti per le successive 16 ore.

Deficit lieve o rapido miglioramento dei sintomi (30 minuti).

Fino al 25% dei pazienti esclusi dalla trombolisi per la presenza di un deficit neurologico minore ha mostrato un successivo peggioramento e un esito clinico sfavorevole.⁷ Nei trial randomizzati, gli stessi pazienti traggono beneficio dalla TIV.⁵ Quindi, un rapido recupero del deficit dovrebbe essere considerato un criterio di esclusione solo se porta alla normalizzazione dell'esame neurologico, poiché vi è indicazione al trattamento finché persiste un deficit misurabile. Inoltre, il trattamento trombolitico nei pazienti con deficit lieve è in genere sicuro.⁸

Ora di insorgenza non nota o ictus presente al risveglio. In questi casi, viene considerato come esordio dei sintomi l'ultima occasione in cui il paziente è stato visto o sentito in normali condizioni di salute o, nel caso di ictus al risveglio, l'ora in cui si è addormentato. Questo comporta inevitabilmente l'esclusione dal trattamento di una larga percentuale di pazienti, essendo spesso superata la finestra terapeutica delle 4,5 ore. La determinazione dell'estensione della lesione ischemica e del *mismatch* diffusione/perfusione in risonanza magnetica possono fornire utili indicazioni al trattamento.^{9 10} Analoghe informazioni sono fornite dallo studio di TC perfusionale. Inoltre, l'assenza di iperintensità o la presenza di una debole iperintensità nelle sequenze FLAIR, nell'area ischemica evidenziata dalla restrizione della diffusione in risonanza magnetica,

indica un esordio dell'ischemia databile a meno di tre ore.¹¹ Uno studio ha mostrato la sicurezza ed efficacia della TIV in pazienti con ictus al risveglio, senza segni precoci di ischemia o coinvolgimento inferiore a 1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media alla TC encefalo.¹²

Crisi convulsiva all'esordio dell'ictus. La TIV può essere effettuata in caso di esordio dell'ictus con crisi epilettiche,¹³ quando vi sia evidenza che il deficit rappresenti una conseguenza dell'ictus e non un deficit post-critico.

Paziente con storia di ictus e diabete concomitante. Pazienti con storia di ictus e diabete concomitante sottoposti a TIV, nonostante un lieve non significativo incremento della mortalità, hanno mostrato un esito clinico migliore dei controlli non sottoposti a trattamento.¹⁴

Glicemia <50 o >400 mg/dl. Prima della TIV è necessario correggere l'ipo-iperglicemia (<50 o >400 mg/dl). Nel primo caso l'ipoglicemia può essere causa dei sintomi focali. Se alla correzione della stessa i sintomi persistono può essere effettuato il trattamento trombolitico entro la finestra terapeutica standard. In caso di iperglicemia i valori devono essere ridotti a <200 mg/dl prima di iniziare il trattamento.

Progresso ictus negli ultimi tre mesi. La decisione se trattare o meno pazienti con progresso ictus recente, deve essere posta caso per caso, considerando le dimensioni e la data del primo ictus (maggiore rischio emorragico per lesioni più grandi e più recenti), l'età del paziente (rischio di sanguinamento maggiore con le età più avanzate e bilancio rischio/beneficio in relazione all'aspettativa di vita del paziente) e potenziale gravità del nuovo evento.

Ipertensione arteriosa grave non controllata. Correggere i valori pressori se presente ipotensione o ipertensione grave: PA sistolica >185 mmHg e/o PA diastolica >110 mmHg, preferibilmente utilizzando farmaci ad azione non prolungata per ottenere valori di PA inferiori a quelli indicati, evitando l'ipotensione per garantire una

buona perfusione delle aree ischemiche (ad esempio urapidil *ev* – nitrati *ev* – labetalolo *ev* - clonidina *ev*). Tali *cut off* pressori devono essere mantenuti durante il trattamento e almeno per le 24 ore successive.

Ictus grave clinicamente (ad esempio NIHSS >25) e/o sulla base di adeguate tecniche di neuro immagini. Nei trial randomizzati, pazienti con NIHSS ≥ 22 hanno mostrato un beneficio dalla somministrazione del trombolitico.⁵ Analogamente, i benefici del trattamento rimangono in caso di segni precoci alla TC.⁴ In tali condizioni aumenta il rischio di sanguinamento a seguito di trattamento trombolitico, per cui è necessario valutarne attentamente il rapporto rischio/beneficio.

I pazienti con occlusione dell'arteria basilare possono presentarsi con deficit severo ma beneficiare comunque del trattamento (vedi oltre).

Paziente in terapia anticoagulante orale. Pazienti in terapia anticoagulante orale con farmaci anti-vit K e con valori di INR $\leq 1,7$ prima del trattamento, hanno mostrato una mortalità e un esito funzionale comparabili a quelli di pazienti non anticoagulati in seguito a TIV.¹⁵

Per quanto concerne pazienti in terapia con anticoagulanti orali diretti, considerato il profilo di maggior sicurezza di questi rispetto al warfarin relativamente al rischio di emorragie intracerebrali, nonostante le scarse evidenze di letteratura, è ragionevole prendere in considerazione la TIV. La scelta deve essere basata sul tipo di farmaco, la storia clinica (dose e intervallo temporale dall'ultima assunzione, funzionalità renale), terapie concomitanti e sulla presenza di test specifici e standardizzati (tempo di trombina, tempo di ecarina o Hemoclot per il dabigatran, anti-Xa per il rivaroxaban, l'apixaban o l'edoxaban).^{16 17}

Inoltre, in caso di terapia con dabigatran, prima della TIV il paziente può essere trattato con idarucizumab, anticorpo monoclonale che

lega il dabigatran bloccandone l'effetto anticoagulante senza alcun effetto collaterale pro-trombotico.¹⁸

Analogamente, appena disponibile l'andexanet, antidoto specifico dei farmaci anti-Xa,¹⁹ sarà possibile bloccare l'effetto anticoagulante di questi prima di effettuare la TIV.

Paziente in terapia anticoagulante con eparine a basso peso molecolare. I pochi dati disponibili mostrano un aumentato di rischio di emorragia sintomatica e di esito clinico negativo quando si sottopongono a TIV pazienti in trattamento con EBPM. Tuttavia il numero limitato di casi non consente di valutare se tempi di somministrazione e dosaggi diversi comportino sempre lo stesso aumento di rischio. Pertanto, pur dovendosi in generale suggerire la massima cautela, la possibilità di trattare il paziente va comunque valutata nel singolo caso, tenendo conto del rapporto rischio-beneficio calcolabile sulla base dei dati disponibili e della prognosi presumibile del paziente in assenza di trombolisi.

Paziente in trattamento antiaggregante singolo o doppio. Il trattamento con antiaggreganti piastrinici precedente l'ictus, e in particolare una doppia antiaggregazione, rappresenta un fattore di rischio per sanguinamento dopo TIV. Il trial IST III ha tuttavia mostrato come in pazienti in terapia antiaggregante l'efficacia del trattamento si mantiene.⁴ Come già indicato, in presenza di doppia antiaggregazione valutare l'opportunità di utilizzare la dose ridotta di t-PA.

Storia di patologie del SNC: neoplasia, intervento chirurgico cerebrale o midollare. I casi riportati in letteratura non evidenziano un incremento del rischio di sanguinamento o peggioramento dell'outcome dopo TIV in pazienti sottoposti a pregresso trattamento chirurgico per ematoma subdurale o contusione cerebrale, meningioma, derivazione per idrocefalo normoteso, o con presenza concomitante di neoplasie cerebrali quali meningiomi, colesteatoma, schwannoma del nervo acustico o tumori parasasali.²⁰⁻²²

Aneurisma arterioso, malformazione artero-venosa. Informazioni circa il rischio di sanguinamento dopo TIV in pazienti con aneurismi

ma cerebrale (22 pazienti in una coorte di 236 pazienti sottoposti a trombolisi) riportano una percentuale del 14% contro il 19% dei pazienti senza aneurisma. Analogamente, l'occorrenza di emorragia cerebrale sintomatica (SICH) non si è avuta in alcuno dei pazienti con aneurisma contro il 5% del gruppo di pazienti senza aneurisma cerebrale.²³ Per quanto riguarda pazienti con malformazioni arterovenose, i dati esistenti in letteratura non sono sufficienti ad esprimere opinioni sui rischi del trattamento trombolitico.^{24 25} In questi ultimi potrebbe essere considerata l'opzione endovascolare (vedi oltre).

Storia di emorragia intracranica (parenchimale o subaracnoidea).

Solo tre casi di pazienti sottoposti a TIV per ictus ischemico acuto con pregressa storia di emorragia cerebrale sono riportati in letteratura. In nessun caso si sono verificate complicanze emorragiche e in due casi si è avuto un esito favorevole del trattamento.¹⁸ Anche in questi casi è pertanto necessario valutare il rapporto rischio/beneficio della TIV con particolare attenzione alla presenza di leucoaraiosi severa, micro-sanguinamenti o angiopatia amiloide, facendo ricorso, quando possibile, alla RM con sequenze in Gradient Echo.

Gravidanza e mestruazione. L'alteplase non è in grado di attraversare la barriera placentare, pertanto sono improbabili danni teratogeni al feto. Tuttavia è possibile che la trombolisi causi un distacco di placenta con parto prematuro o morte fetale.²⁶ Complicanze emorragiche dopo TIV eseguita per varie cause, in donne in stato di gravidanza, si sono verificate nell'8% dei casi.²⁷ In nove casi riportati in letteratura la trombolisi è stata effettuata a seguito di ictus ischemico acuto in donne in gravidanza, perlopiù durante il primo e secondo trimestre.²⁸ In sei casi non si sono verificati danni al feto mentre in due casi si sono verificati eventi emorragici minori e in un caso si è assistito al decesso della paziente a seguito di dissecazione arteriosa conseguente a trattamento endovascolare.^{26 29} È pertanto necessario anche in questi casi valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio per la paziente e per il feto.

Anche nel caso del trattamento di pazienti con ictus acuto durante il periodo mestruale, poche informazioni sono evidenti dalla letteratura. Su 30 pazienti, solo in due casi si è resa necessaria una trasfusione di emazie.³⁰ Pertanto è necessario informare la paziente, raccogliere notizie circa la fase del periodo mestruale e l'eventuale anamnesi per dismenorrea, e considerare preventivamente la necessità di trasfusioni ematiche.

Intervento chirurgico maggiore o grave trauma. Una storia di intervento chirurgico maggiore (ad esempio ernia inguinale, resezione di cancro ovarico, by-pass aorto-coronarico o femoro-popliteo, resezione gastrointestinale, splenectomia ecc.) o grave trauma non cranico (ad esempio frattura di femore, braccio o ginocchio) nei precedenti tre mesi dall'ictus acuto (14 giorni secondo le linee-guida dell'American Heart Association), è criterio relativo di esclusione dalla TIV. Casi di trombolisi *off-label* effettuata in pazienti con intervento o trauma recente suggeriscono la sicurezza del trattamento,^{20 21 31} tuttavia è opportuno prendere in considerazione l'intervento endovascolare primario.

Recente infarto miocardico. In pazienti di età superiore a 70 anni con STEMI occorso nelle ultime 6-7 settimane, considerando i tempi e le caratteristiche del processo di riparazione di un focus ischemico cardiaco, la TIV può comportare rischio potenziale di emopericardio o rottura di cuore.

Dissecazione arteriosa cranio-cervicale. La dissecazione carotidea e/o vertebrale non rappresenta un criterio di esclusione al trattamento trombolitico, come dimostrato da una metanalisi su dati di outcome di 180 pazienti trattati con TIV (n=121) o trombolisi intra-arteriosa (n=59). Nel primo gruppo le percentuali di esito favorevole a tre mesi, emorragia intracerebrale sintomatica e mortalità sono state rispettivamente di 58,2%, 3,3% e 7,3%, in confronto al 52,2%, 3,0% e 8,8% di pazienti di pari età e gravità, trattati con TIV per ictus da altre cause.³² Pertanto la TIV può essere effettuata in pazienti con ictus e dissecazione cranio-cervicale.

Attenzione: valutare l'eventuale concomitante presenza di dissecazione dell'arco aortico che richiede immediato intervento cardochirurgico e controindica il trattamento trombolitico.

Attenzione: se struttura ospedaliera di I livello, attivare una consulenza per via telematica (telemedicina), o inviare presso l'ospedale di riferimento.

ELEGGIBILITÀ DEL PAZIENTE ALLA TROMBECTOMIA MECCANICA SECONDARIA

Mentre la trombolisi farmacologica endovascolare non ha mostrato vantaggi rispetto alla TIV,³³ la trombectomia meccanica ha mostrato alti tassi di ricanalizzazione.

Non è stata dimostrata una superiorità del trattamento endovascolare (TEV) sulla TIV,³³⁻³⁵ mentre il TEV dopo TIV, in pazienti con occlusione del tratto terminale dell'arteria carotide interna (ACI), arteria cerebrale media prossimale nel tratto M1-M2 (ACM M1-M2) o cerebrale anteriore nel tratto A1 (ACA A1) si è dimostrato efficace e sicuro.³⁶⁻⁴⁰

Pazienti con occlusione di uno o più di questi rami arteriosi, documentata mediante Doppler Transcranico, angio-TC o angio-RM, con o senza concomitante occlusione dell'ACI extracranica, sono eleggibili al TEV entro sei ore dall'esordio dei sintomi. In questi pazienti il TEV non dovrebbe essere ritardato e il paziente va portato il più rapidamente possibile in sala angiografica anche con l'infusione di t-PA in corso.

Una procedura analoga può essere applicata in caso di occlusione di grossi vasi arteriosi del circolo posteriore (arteria vertebrale dominante, arteria basilare, arteria cerebrale posteriore, ACP tratto P1). Il TEV **non** è indicato in caso di occlusione di arteria vertebrale non dominante, arteria cerebellare postero-inferiore (PICA), arteria cerebellare antero-inferiore (AICA), arteria cerebellare superiore (SCA) o arteria cerebrale posteriore (ACP) segmenti distali.

Per arteria vertebrale dominante si intende la vertebrale di calibro maggiore, in un circolo posteriore asimmetrico, o che rifornisce da sola l'arteria basilare.

ELEGGIBILITÀ DEL PAZIENTE ALLA TROMBECTOMIA MECCANICA PRIMARIA

Non vi sono dati sufficienti a stabilire l'efficacia e la sicurezza del TEV in caso di criteri di esclusione assoluti alla TIV. Il TEV può tuttavia essere considerato nel caso dei criteri di esclusione sottoelencati.

Finestra terapeutica >4,5 ore. In questi pazienti il TEV dovrebbe essere completato entro le sei ore dall'esordio dei sintomi. Pertanto la procedura dovrebbe iniziare al massimo entro le cinque ore, o alternativamente dovrebbe essere documentata la presenza di un *mismatch* alla RM DW/PW o alla TC perfusionale. In caso di occlusione dei rami distali, non aggredibili con tecniche di trombectomia, può essere considerata la trombolisi intrarteriosa.

Recente intervento chirurgico maggiore o grave trauma. In pazienti con storia recente di intervento chirurgico maggiore o grave trauma non cranico (nei precedenti tre mesi dall'ictus acuto secondo l'European Medicines Agency; 14 giorni secondo le linee-guida dell'American Heart Association), il TEV può essere considerato dopo attenta valutazione del rischio di sanguinamento.³¹

Pazienti in terapia anticoagulante orale. Pazienti in terapia anticoagulante orale con farmaci anti-vit K e con valori di INR >1,7 prima del trattamento possono essere sottoposti a TEV dopo attenta valutazione del rischio di sanguinamento.⁴¹

I casi riportati in letteratura di TEV in pazienti con ictus e terapia con anticoagulanti orali diretti (5 casi)⁴²⁻⁴⁵ hanno mostrato un esito favorevole in caso di ricanalizzazione avvenuta entro le 5,5 ore dall'esordio dei sintomi e nessun caso di emorragia intracerebrale sintomatica. Un esito sfavorevole si è avuto in un paziente in terapia con rivaroxaban, ricanalizzato a 8 ore.⁴²

Pazienti in trattamento con eparine a basso peso molecolare. Non vi sono dati in letteratura su pazienti sottoposti a TEV in corso di terapia con eparine a basso peso molecolare. Tuttavia, in questi pazienti è ragionevole ipotizzare il TEV valutando il rapporto rischio/beneficio.

Per i rimanenti criteri elencati in tabella, non vi sono evidenze scientifiche a supporto. Tuttavia è opportuno individualizzare la scelta del trattamento valutando il rapporto rischio/beneficio (tabella 9.7).

Paziente con NIHSS ≥ 7 eleggibile a trombolisi endovenosa: eseguire il trattamento trombolitico e contestualmente valutare l'eleggibilità a trombectomia meccanica secondaria entro sei ore dall'esordio dei sintomi.

Paziente con NIHSS ≥ 7 NON eleggibile a trombolisi endovenosa: valutare l'eleggibilità a trombectomia meccanica primaria entro sei ore dall'esordio dei sintomi.

NB. In caso di paziente eleggibile alla trombectomia meccanica attivare quanto prima il servizio di neuroradiologia interventistica ed inviare il paziente in sala angiografica anche con infusione di trombolitico in corso. Se struttura ospedaliera non di II livello, inviare al centro di II livello possibilmente entro 5 ore dall'esordio dei sintomi, anche con infusione di trombolitico in corso.

Paziente con NIHSS < 7 NON eleggibile a trombolisi endovenosa: ricovero in unità neurovascolare (stroke unit o centro ictus) ed esecuzione di indagini diagnostiche di secondo livello.

Paziente con NIHSS < 7 eleggibile a trombolisi endovenosa: eseguire il trattamento trombolitico e successiva esecuzione di indagini diagnostiche di secondo livello.

Tabella 9.7 Criteri di inclusione al trattamento endovascolare

Criteri di inclusione al trattamento endovascolare secondario	Sì	No
Dopo TIV in pazienti con occlusione del tratto terminale dell'ACI, ACM M1-M2, ACA A1-A2, arteria vertebrale dominante, arteria basilare e/o ACP P1, con o senza occlusione concomitante di ACI o vertebrale extracraniche*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Documentata mediante angio-TC o angio-RM o Doppler Transcranico.

Criteri di inclusione al trattamento endovascolare primario	Sì	No
Insorgenza sintomi >4,5 ore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recente intervento chirurgico maggiore o grave trauma (<3 mesi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pazienti in terapia anticoagulante orale con farmaci anti-vit K e con valori di INR >1.7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pazienti in terapia con anticoagulanti orali diretti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pazienti in trattamento con eparine a basso peso molecolare	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neoplasia con aumentato rischio emorragico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Storia di emorragia cerebrale o subaracnoidea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Grave insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale con varici esofagee, epatite attiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Retinopatia emorragica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aumentato rischio emorragico in relazione alle comorbilità	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recente (<10 giorni) massaggio cardiaco esterno, parto, puntura di vasi non comprimibili	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malattia ulcerosa gastrointestinale (<3 mesi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NB. Le indicazioni al TEV primario sono basate sulla sola esperienza clinica e non supportate da studi clinici randomizzati

NB. In caso di paziente con NIHSS basale <7 che peggiora clinicamente fino ad un punteggio NIHSS ≥ 7 durante o dopo la trombolisi eseguire TC encefalo:

- In caso di emorragia secondaria richiedere consulenza neurochirurgica e valutare la somministrazione di acido tranexamico (vedi oltre).
- In caso di TC negativa per sanguinamenti eseguire angio-TC dei vasi intracranici per valutare l'eleggibilità a trombectomia meccanica secondaria entro 6 ore dall'esordio dei sintomi (se struttura ospedaliera di I livello è utile eseguire angio-TC solo se il paziente può raggiungere il centro di II livello entro 5 ore dall'esordio dei sintomi).
- In caso di peggioramento dei sintomi durante l'infusione del trombolitico questa può essere interrotta e successivamente ripresa in caso di immagini negative per emorragia secondaria o per occlusione arteriosa eleggibile a trombectomia meccanica, purché il termine del trattamento non venga posticipato oltre le 5,5 ore dall'esordio dei sintomi.

Insorgenza dei sintomi oltre le 4,5 ore

Calcolare il punteggio NIHSS (figura 9.1, pag. 259) e dicotomizzare i pazienti per l'esecuzione di indagini radiologiche di primo livello (da eseguire il prima possibile dalla valutazione clinica).

In caso di punteggio uguale o superiore a 7 eseguire TC encefalo senza mezzo di contrasto (mdc) e angio-TC dei vasi extra- e intra-cranici. Eseguire angio-TC anche in presenza di segno dell'arteria cerebrale media iperdensa (vedi in seguito), **indipendentemente dal punteggio NIHSS.**

Nel caso di centri non dotati di angio-TC, eseguire comunque TC encefalo e proseguire nel percorso. In questi centri il ricorso a ecocolorDoppler extra- e intra-cranico può essere utile per identificare l'occlusione arteriosa, anche indipendentemente dal punteggio NIHSS.

In caso di **punteggio inferiore a 7 eseguire una TC encefalo senza mdc.**

NB. Non vi è controindicazione all'esecuzione di angio-TC anche in pazienti con NIHSS inferiore a 7 in base ai protocolli locali.

Essendo il TEV indicato entro le sei ore dall'esordio dei sintomi, è necessario valutare l'opportunità di eseguire l'esame angio-TC quando vi siano le condizioni per iniziare il trattamento stesso entro la finestra indicata.

In presenza di sintomi di coinvolgimento del circolo posteriore è teoricamente possibile un beneficio della TIV fino a sei ore e del TEV fino alle 12 ore dall'esordio (vedi in seguito).

La TC può evidenziare la presenza di lesioni emorragiche, trombosi venosa cerebrale o altre condizioni patologiche per la cui descrizione si rimanda oltre nel testo. In caso di TC negativa, presenza di segni precoci e/o evidenza di lesione ischemica:

Paziente con NIHSS <7: ricovero in unità neurovascolare (stroke unit o centro ictus) ed esecuzione di indagini diagnostiche di secondo livello.

Paziente con NIHSS ≥7: valutare l'eleggibilità a TEV primario entro sei ore dall'esordio dei sintomi.

NB. In caso di paziente eleggibile al TEV attivare quanto prima il servizio di neuroradiologia interventistica e inviare il paziente in sala angiografica. Se struttura ospedaliera non di II livello, inviare al centro di II livello entro cinque ore dall'esordio dei sintomi.

Esami diagnostici aggiuntivi

Tutti i pazienti, indipendentemente dal punteggio NIHSS, debbono comunque essere sottoposti ad indagini ecocolorDoppler dei tronchi sovraortici e del circolo intra-cranico in urgenza.

Gli accertamenti eseguiti possono evidenziare diverse configurazioni di patologia vasale:

- Assenza di patologia steno-occlusiva extracranica o presenza di placche con stenosi <50% (metodo NASCET)⁴⁶ non complicate: **non ulteriori interventi.**
- Presenza di patologia steno-occlusiva extracranica con stenosi >50% (metodo NASCET)⁴⁶ o placca carotidea ulcerata *ipsilaterale alla sede dell'ictus e danno cerebrale non esteso*: indirizzare al chirurgo vascolare il paziente **per trombo-endoarterectomia (TEA) in prevenzione secondaria in urgenza.**

NB. Efficacia e sicurezza della TEA in urgenza (entro 48 ore) non sono state provate da trial randomizzati controllati. Quindi, per questo trattamento l'opzione più appropriata sarebbe l'effettuazione solo nel contesto di trial o, in alternativa, secondo protocolli istituzionali approvati dai Comitati Etici.

L'intervento di TEA carotideo rappresenta un intervento di seconda linea dopo il trattamento trombolitico *ev* e/o endovascolare nei pazienti eleggibili.

Nel caso di strutture a minor complessità: **indirizzo a livello superiore dei pazienti con indicazione alla TEA in prevenzione secondaria in urgenza** (anche pazienti che non siano stati sottoposti a trombolisi sistemica o endovascolare).

Paziente con sospetta ischemia del circolo posteriore

Nel sospetto di ictus del circolo posteriore (per la descrizione dei segni e sintomi vedi il paragrafo *Deficit neurologici focali*) la TC cerebrale può evidenziare anche segni "precoci" di ipodensità, specie se effettuata a distanza considerevole dall'esordio dei sintomi, l'estensione dei quali non è decisiva nella scelta terapeutica.

Il percorso in caso di ischemia del circolo posteriore segue le stesse indicazioni precedentemente descritte.

L'efficacia e la sicurezza della trombolisi farmacologica intra-arteriosa o meccanica in pazienti con occlusione di basilare non sono state provate da trial randomizzati controllati. Di conseguenza, per questi trattamenti l'opzione più appropriata sarebbe l'effettuazione solo nel contesto di trial o, in alternativa, secondo protocolli istituzionali approvati dai Comitati Etici.

NB. In questi pazienti valutare l'esecuzione di esami neurovascolari in urgenza (angio-TC o in alternativa angio-RM o TCD) anche con NIHSS <7.

Possibili scenari in caso di sospetto ictus del circolo posteriore

Paziente eleggibile a TIV: eseguire il trattamento trombolitico e contestualmente valutare l'eleggibilità a TEV secondario entro 6 ore dall'esordio dei sintomi.

Paziente NON eleggibile a TIV: valutare l'eleggibilità a TEV primario entro sei ore dall'esordio dei sintomi.

NB. Studi di coorte⁴⁷⁻⁵⁰ (non trial randomizzati) suggeriscono la potenziale estensione delle finestre terapeutiche a sei ore per la TIV e a 12 ore per il TEV. La decisione terapeutica deve pertanto essere presa per ogni singolo caso, anche in relazione all'eventuale stenosi/occlusione arteriosa sottoponibile a trattamento endovascolare.

NB. In caso di paziente eleggibile al trattamento endovascolare attivare quanto prima il servizio di neuroradiologia interventistica e inviare il paziente in sala angiografica. Se struttura ospedaliera non di II livello, inviare al centro di II livello entro cinque ore dall'esordio dei sintomi.

Insorgenza dei sintomi/segni oltre le 12 ore o presenza di altre controindicazioni alla TIV o al TEV: eparina *iv* o *sc* embricata con anti-coagulanti orali e ricovero in unità cerebrovascolare.

NB. L'utilizzo dell'eparina *iv* o *sc* nella trombosi vertebrobasilare non è sostenuto da trial randomizzati controllati ma solo da registri.

Paziente con sospetta trombosi di seni venosi/vene cerebrali

Il sospetto clinico è molto consistente quando il deficit neurologico focale è preceduto da:

- cefalea nei giorni precedenti;
- crisi epilettica all'esordio (focale con/senza secondaria generalizzazione).

Insorgenza dei sintomi da meno di 72 ore

Indagini strumentali:

- TC cerebrale: evidenzia una lesione ischemica, frequentemente con trasformazione emorragica, con localizzazione non tipica per un territorio arterioso; talora possibilità di evidenziazione diretta di trombosi di un grosso tronco o seno venoso con immagine spontaneamente iperdensa a sede caratteristica.
- Angio-TC: consente di evidenziare la trombosi e confermare la diagnosi.
- RM encefalo: le sequenze in DW evidenziano chiaramente la lesione ischemica anche iperacuta, le sequenze in gradiente di eco o T2* evidenziano chiaramente infarcimenti anche minimi e le sequenze in T1 documentano la presenza del trombo con un aumento del segnale endoluminale.⁵¹
- Angio-RM: consente di evidenziare la trombosi e confermare la diagnosi (attenzione: tener conto delle frequenti ipoplasie dei seni, per cui necessario ricercare eventuale segnale del trombo nelle sequenze in T1, o ricorrere al mdc).

In presenza di cefalea e crisi comiziali si pone la diagnosi differenziale con la PRES e con la SVCR (vedi paragrafo *Le diagnosi differenziali*). Il quadro radiologico in RM/angio-RM o in TC/angio-TC può aiutare nella diagnosi differenziale.

TERAPIA

Nei pazienti con trombosi venosa cerebrale senza controindicazione alla terapia eparinica è **indicato il trattamento con eparina a basso peso molecolare sottocute a dose anticoagulante o con eparina non frazionata endovena** con monitoraggio dell'aPTT (che deve essere almeno raddoppiato) e ricovero in unità neurovascolare (stroke unit o centro ictus).

L'emorragia intraparenchimale e/o l'emorragia subaracnoidea concomitante alla trombosi cerebrale venosa non costituiscono una controindicazione al trattamento con eparina.

Fino dai primi giorni di terapia conviene embriacare, con la terapia eparinica, la terapia anticoagulante orale con warfarin, proseguita per tre mesi nelle forme secondarie a un fattore di rischio transitorio o modificabile, e per 6-12 mesi nei pazienti con forme idiopatiche o con trombofilia ereditaria di lieve entità. Una terapia anti-coagulante a tempo indefinito dovrebbe essere attuata nei pazienti con due o più episodi di trombosi venosa cerebrale idiopatica o nei pazienti in cui un solo episodio sia associato a una trombofilia ereditaria grave (deficit antitrombina III, omozigosi mutazione fattore V Leiden, o due o più condizioni trombofiliche associate).

Nella trombosi venosa cerebrale la **terapia trombolitica locoregionale o sistemica è indicata in casi selezionati** qualora si verifichi, nonostante la terapia eparinica, un peggioramento delle condizioni cliniche non motivato da altre cause oppure quando si renda necessaria una rapida ricanalizzazione del seno trombizzato. Dose e modalità di somministrazione del trombolitico non sono tuttavia standardizzati.

Nei pazienti con trombosi venosa cerebrale e ipertensione endocranica isolata, papilledema e calo del visus (*pseudotumor cerebri*) è indicato considerare la possibilità di eseguire una o più **rachicentesi evacuative**. In tal caso, la terapia eparinica andrà preferibilmente iniziata almeno 24 ore dopo l'ultima rachicentesi.

Nei pazienti con trombosi venosa cerebrale a presunta eziologia settica è indicata, in aggiunta alla terapia anticoagulante, una tempestiva terapia antibiotica ad ampio spettro da instaurarsi prima ancora che siano disponibili gli esiti delle colture e dell'antibiogramma. La terapia antibiotica va protratta per almeno due settimane dopo la scomparsa dei segni locali di infezione.

Insorgenza dei sintomi da oltre 72 ore

È improbabile che il/la paziente con trombosi dei seni venosi e con deficit focale si presenti con questo ritardo rispetto all'esordio dei sintomi. L'eventualità di una presentazione più tardiva si pone, invece, per il/la paziente con trombosi dei seni venosi che determina solo cefalea, con/senza eventuali manifestazioni critiche (vedi percorsi "cefalea" e "manifestazioni critiche motorie e non motorie").

Paziente con emorragia intraparenchimale

La **TC cranio** è indicata come esame di prima scelta per la diagnosi in acuto di emorragia cerebrale. L'**angiografia** è indicata nei pazienti con emorragia cerebrale di cui non emerge una chiara causa e che sono candidati al trattamento chirurgico, in particolare nei pazienti con emorragia in sede atipica, e/o giovani e/o normotesi.

L'angiografia non è indicata nei pazienti anziani e ipertesi, che abbiano un'emorragia cerebrale nei gangli della base e talamo, nei quali la TC non suggerisca la presenza di una lesione strutturale.

La RM e l'angio-RM sono utili in pazienti selezionati e sono indicate nei pazienti in cui si sospetti una angiopatia amiloide e, a distanza di almeno 30 giorni dall'evento, nei pazienti con lesioni lobari senza angiopatia amiloide e con angiografia negativa, per la diagnostica di eventuali angiomi cavernosi di competenza chirurgica.

Eeguire il grading dell'ICH score (tabella 9.8) come predittore di mortalità a 30 giorni (figura 9.3)⁵²

Tabella 9.8 ICH score

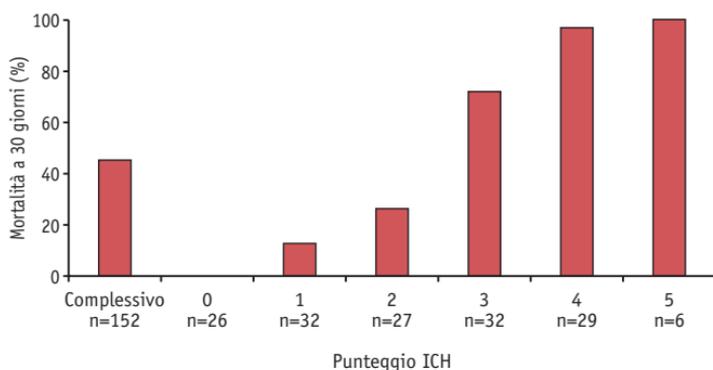
	Punteggio ICH score
Punteggio al Glasgow Coma Scale	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
Volume emorragia (ml)	
>30	1
<30	0
Emorragia intraventricolare	
Sì	1
No	0
Emorragia infratentoriale	
Sì	1
No	0
Età (anni)	
>80	1
<80	0

*Punteggio al Glasgow Coma Scale (GCS): indica il punteggio GCS iniziale all'arrivo del paziente o dopo rianimazione cardio-polmonare; Volume dell'emorragia: volume alla TC iniziale, calcolato utilizzando il metodo $A*B*C/2$*

Nel paziente con emorragia intracerebrale:

- È indicata la **correzione dell'ipertensione arteriosa** mantenendo valori di **pressione arteriosa sistolica inferiori a 140 mmHg**. Tale target andrebbe mantenuto anche per i sette giorni successivi. Questa indicazione è sostenuta dai risultati del trial INTERACT2,⁵³

Figura 9.3 ICH score



nel quale il trattamento intensivo della pressione arteriosa (abbassamento della PA sistolica al di sotto di 140 mmHg entro un'ora, mantenendo tale target per sette giorni) nei casi di emorragia cerebrale spontanea, ha dimostrato di migliorare l'esito funzionale (valutato con l'*ordinal shift analysis*) in maniera significativa rispetto al trattamento conservativo (abbassamento della PA sistolica al di sotto di 180 mmHg). Inoltre, il trattamento intensivo è risultato sicuro, verificandosi la stessa incidenza di eventi avversi gravi nei due gruppi confrontati. Una successiva revisione sistematica e metanalisi di quattro studi clinici condotti sul trattamento della pressione arteriosa nella fase acuta dell'emorragia cerebrale spontanea ha confermato i risultati dell'INTERACT2 evidenziando che:

- Il trattamento intensivo della pressione arteriosa tende ad essere associato ad una più bassa mortalità o dipendenza (mrs 3-6) rispetto al trattamento conservativo.
- Il trattamento intensivo è associato con una maggiore riduzione dell'espansione dell'ematoma a 24 ore.⁵⁴
- Non è indicata la profilassi antiepilettica, mentre è indicato il trattamento immediato delle crisi epilettiche.
- Nei pazienti con emorragia cerebrale l'uso di calze elastiche a compressione graduata non è indicato per la profilassi della

Trombosi Venosa Profonda. Sono invece raccomandati, in pazienti selezionati, i *devices* a compressione graduale intermittente, come alternativa al trattamento medico se considerato a rischio. Dopo 4-5 giorni dall'insorgenza dell'emorragia cerebrale può essere preso in considerazione l'uso di eparina a basso peso molecolare o di eparina non frazionata a dosi di profilassi.

- Per il trattamento dell'**ipertensione endocranica** in pazienti con emorragia cerebrale sono indicate le seguenti opzioni:
 - **agenti osmotici**: sono le prime sostanze da utilizzare, ma non sono da usare come profilassi. Il mannitolo al 20% (0,25-0,5 g/kg ogni 4 ore) o il glicerolo (250 ml di glicerolo al 10% in 30-60 minuti, ogni sei ore) – in alternativa è possibile la somministrazione orale (50 ml al 10% ogni sei ore) – sono da riservare ai pazienti con ipertensione endocranica di livello elevato, clinica in rapido deterioramento, edema circostante l'emorragia. Per i noti fenomeni di rebound è da utilizzare per tempi inferiori ai cinque giorni. Durante la terapia con agenti osmotici controllare l'emocromo, in quanto possono indurre emolisi, e la sodiemia;
 - **furoseme**: alla dose di 10 mg ogni 2-8 h può essere somministrata contemporaneamente alla terapia osmotica. L'osmolarità plasmatica va valutata due volte al giorno nei pazienti in terapia osmotica e come obiettivo vanno mantenuti livelli <310 mOsm/l;
 - **iperventilazione**: (trattamento riservato alle rianimazioni) l'ipocapnia causa vasocostrizione cerebrale, la riduzione del flusso cerebrale è praticamente immediata con riduzione dei valori di pressione endocranica dopo 30 minuti. Una riduzione di pCO₂ a 30-35 mm Hg si ottiene mediante ventilazione costante con volumi di 12-14 ml/kg e riduce la pressione endocranica del 25%-30%;
 - **farmaci sedativi**: (trattamento riservato alle rianimazioni) la paralisi neuromuscolare in combinazione con un'adeguata sedazione con tiopentale previene le elevazioni di pressione intratoracica da vomito, tosse, resistenza al respiratore. In queste situazioni sono da preferirsi farmaci non depolarizzanti come il vecuronio o il pancuronio;

- i pazienti con GCS ≤ 8 ed evidenza clinica di iniziale ernia transtentoriale o significativo idrocefalo possono essere considerati per il **monitoraggio della pressione intracranica** (procedura riservata alle rianimazioni). Una pressione di perfusione cerebrale tra 50 e 70 mmHg è considerata sufficiente a mantenere l'autoregolazione del flusso cerebrale;
- per il trattamento dell'ipertensione endocranica in pazienti con emorragia cerebrale non è indicato l'uso degli steroidi.
- Nei pazienti con emorragia cerebrale e piastrinopenia è indicato somministrare **concentrati piastrinici** per valori di piastrine < 50.000 , anche se la decisione va presa caso per caso.

Il **trattamento chirurgico** dell'emorragia cerebrale:

- È indicato in caso di emorragie cerebellari di diametro > 3 cm con quadro di deterioramento neurologico o con segni di compressione del tronco e idrocefalo secondario a ostruzione ventricolare.
- La craniectomia decompressiva è indicata in caso di emorragie lobari di grandi dimensioni, in rapido deterioramento per compressione delle strutture vitali intracraniche o erniazione (shift ≥ 5 mm).
- È indicato in caso di emorragie intracerebrali associate ad aneurismi o a malformazioni artero-venose, nel caso in cui la lesione strutturale associata sia accessibile chirurgicamente.
- È indicato per ematomi superficiali, con profondità inferiore a 1 cm dalla corteccia cerebrale.
- È indicato in caso di idrocefalo secondario ad emorragia intraventricolare con deterioramento clinico.
- Non è indicato come intervento precoce sistematico indipendentemente dalla tecnica chirurgica, se non in caso di deterioramento neurologico.
- Non è indicato in caso di piccole emorragie intracerebrali (< 10 cm³) o di deficit minimi.
- Non è indicato in caso di emorragie intracerebrali con GCS ≤ 4 a causa dell'elevata mortalità e dell'esito neurologico estremamente povero.

- Non è indicato in caso di emorragie intracerebrali associate ad aneurismi o a malformazioni artero-venose, qualora la lesione strutturale associata non sia accessibile chirurgicamente.

In caso di emorragia cerebrale in corso di terapia con anticoagulanti anti-vitamina K, il trattamento consiste nel rapido ripristino della coagulazione con somministrazione di:

- **Vitamina K** (10 mg per infusione endovenosa lenta in 5 minuti, ripetibile dopo 12 ore in caso di mancata normalizzazione della coagulazione).
- **Preparati protrombinici** (PCC) (INR 2-3, da 9 a 25 U/kg di fattore IX; per INR 4-6, 35 U/kg di fattore IX; per INR >6, 50 U/kg di fattore IX).

L'uso di plasma fresco (15-20 ml per kg) congelato è da considerarsi solo in mancanza di PCC.

Il trial clinico INCH⁵⁵ ha dimostrato nei casi di emorragia intracranica in corso di terapia anticoagulante con aVK che il trattamento con concentrati protrombinici (PCC) a 4 fattori è risultato superiore al trattamento con plasma fresco congelato nella normalizzazione dell'INR. La più rapida normalizzazione dell'INR sembra associarsi a una minor espansione dell'ematoma.

Il complesso protrombinico garantisce non solo una maggiore rapidità di azione, ma anche minor volume infuso e l'assenza di rischio di trasmissione di virus.

In caso di emorragia cerebrale in corso di terapia con **dabigatran**:

- Somministrazione di **carbone attivo** se l'assunzione è avvenuta entro 2-3 ore.
- Somministrazione di **PCC** a 3 o 4 fattori o di **FEIBA** o di **fattore VII** (quest'ultimo con un aumentato rischio trombotico).
- **Emodialisi** d'urgenza.
- Se disponibile, somministrazione di **idarucizumab** 5 g in bolo intravenoso è raccomandata per pazienti che debbano sottoporsi a interventi chirurgici di emergenza o in caso di emorragia cerebrale o di sanguinamento incontrollato.

In caso di emorragia cerebrale in corso di terapia con **anticoagulanti anti-fattore X**:

- Somministrazione di **PCC** a 4 fattori o a 3 fattori, o di **FEIBA** o di **fattore VII**.
- A breve dovrebbe essere disponibile l'antidoto specifico **andexanet**.¹⁹

In caso di **emorragia cerebrale sintomatica dopo trattamento con r-tPA** (durante l'infusione o nelle 24 ore successive) non ci sono interventi terapeutici di dimostrata efficacia. La letteratura suggerisce il ricorso a acido ϵ -aminocaproico o acido tranexamico (2 f ev in 10' ogni 8 ore per 24 ore, da non somministrare se fibrinogeno <100 mg/dl), fattore VII, o PCC, ma con aumentato rischio trombotico certo per il fattore VII e dubbio per l'acido tranexamico.

I pazienti in trattamento con **eparina endovena** vengono riportati alla normale coagulazione mediante **solfato di protamina** a dosi variabili in base ai tempi di interruzione della terapia (in genere 1 mg per 100 U di eparina somministrata).

Nei pazienti con emorragia cerebrale e **piastrinopenia** è indicato somministrare concentrati piastrinici per valori di piastrine <50.000 (la decisione va presa caso per caso).

Emorragia subaracnoidea

Sospetto clinico di ESA (tabella 9.9).

- Cefalea:
 - esordio improvviso;
 - la peggior cefalea della vita (vedi capitolo *Cefalea*);
 - diversa dal solito;
 - nuova insorgenza;
 - dopo uno sforzo;
 - accompagnata da perdita di coscienza (vedi capitolo *Disturbi transitori di coscienza*).

- Segni di irritazione meningea.
- Segni neurologici focali nei 2/3 dei pazienti:
 - emiparesi;
 - paralisi del III o del VI nervo cranico.

La **TC cranio senza mezzo di contrasto** è indicata per la diagnosi in emergenza di ESA.

In presenza di sospetto clinico di ESA, qualora la TC sia negativa, è indicata la **rachicentesi**. La presenza di globuli rossi nel liquor è un indicatore di sanguinamento recente ma può essere difficile da distinguere dal sanguinamento legato al traumatismo dell'ago; la xantocromia (cioè la colorazione gialla del liquor dopo centrifugazione), invece, è un metodo riproducibile per verificare la presenza di emorragia subaracnoidea anche diversi giorni dopo la comparsa

Tabella 9.9 Scala di Hunt-Hess⁵⁶

		Sopravvivenza %
Grado 0	aneurisma silente	
Grado I	asintomatico o cefalea lieve e rigidità nucale di lieve entità	70%
Grado Ia	deficit neurologici focali in assenza di segni meningei	
Grado II	deficit dei nervi cranici, cefalea moderata-severa, rigidità nucale	60%
Grado III	stato confusionale/sopore, deficit neurologici focali lievi	50%
Grado IV	stupor, emiparesi moderata-grave, rigidità	40%
Grado V	coma, postura in decerebrazione	10%

Grado I-III: associati generalmente a un esito positivo; questi pazienti sono candidati per l'intervento chirurgico precoce.

Grado IV e V: indicativo di prognosi sfavorevole; questi pazienti necessitano di una stabilizzazione e del passaggio al grado III per poter essere sottoposti a intervento chirurgico.

della cefalea. Questa colorazione è dovuta alla degradazione dell'emoglobina in bilirubina e si verifica a partire da 12 ore circa dall'emorragia.

L'**angiografia digitale** è indicata in quanto tuttora rappresenta lo standard migliore per la descrizione morfologica della formazione aneurismatica.

Angio-RM e angio-TC sono sempre indicate quando l'angiografia digitale non può essere eseguita.

Terapia

Il trattamento dell'ESA da aneurisma per via **endovascolare** o **chirurgica** è indicato entro 72 ore dall'esordio.

Gli elementi a favore del trattamento di un aneurisma non rotto sono:

- La giovane età (lunga aspettativa di vita con aumento del rischio cumulativo di rottura).
- Pregressa ESA da altro aneurisma.
- Familiarità per ESA e/o aneurismi.
- Presenza di ipertensione arteriosa non controllata.
- Necessità di trattamento anticoagulante.
- Diametro superiore ai 7 mm.
- Sintomi compressivi o evidenza di ingrandimento progressivo della sacca.
- Localizzazione sulla linea mediana (aneurisma dell'arteria comunicante anteriore o della basilare).
- Sacca irregolare.

Gli aneurismi del tratto esclusivamente intracavernoso, senza erosione della parete del seno sfenoidale, vanno considerati separatamente, in quanto hanno un basso rischio di sanguinamento anche se sintomatici. L'intervento può rendersi necessario per la presenza di sintomi da compressione più che per il rischio di sanguinamento.

Il trattamento chirurgico degli aneurismi con ESA è indicato quando l'aneurisma per morfologia, rapporti anatomici o condizioni vascolari generali non può essere trattato per via endovascolare e nei casi di aneurismi cerebrali associati a un ematoma cerebrale compressivo.

Nei pazienti con ESA giovani e/o con gradi bassi di gravità clinica, a parità di indicazione e di condizioni operative, la scelta tra terapia chirurgica o endovascolare è affidata alla collaborazione tra neuroradiologo interventista e neurochirurgo ed è influenzata dalla relativa esperienza degli operatori.

L'età avanzata, i gradi clinici intermedi ed alti (3 – 4 nella scala di Hunt ed Hess) dopo emorragia subaracnoidea, e in particolare gli aneurismi del circolo posteriore, di difficile accesso chirurgico indipendentemente se rotti o non rotti, sono a parità di indicazioni fattori che orientano la scelta terapeutica verso un intervento endovascolare.

In caso di idrocefalo acuto dopo ESA con riduzione del livello di coscienza è indicato il trattamento con derivazione ventricolare, anche se questo aumenta il rischio di risanguinamento e possono verificarsi complicanze infettive.

Vasospasmo in caso di ESA

Per la diagnosi e il monitoraggio del vasospasmo è utile l'uso del **Doppler transcranico**.

L'**ipertensione arteriosa terapeutica** è utile nei pazienti con vasospasmo e ischemia cerebrale secondaria, salvo i casi in cui esistano controindicazioni di tipo cardiovascolare o neurologico.

L'ipervolemia e l'emodiluizione, le statine e il magnesio solfato possono essere utili per la prevenzione e il trattamento del vasospasmo, ma la loro efficacia non è stata univocamente dimostrata.

La somministrazione di **nimodipina per via orale** (60 mg ogni 4 ore) è indicata nel trattamento del vasospasmo dopo ESA. Nell'impossibilità di somministrazione per *os* può essere indicata la somministrazione *ev* con controllo accurato della pressione arteriosa.

Il trattamento con angioplastica intravascolare è indicato nei pazienti con vasospasmo dopo ESA, per i quali i restanti trattamenti si siano dimostrati inefficaci.

Altre cause di deficit neurologici focali

- **Ematoma subdurale:** rivedere anamnesi per trauma cranico, anche modesto, nei 30-40 giorni precedenti, e per eventuali sintomi neurologici precedenti l'insorgenza del deficit focale. Terapia: valutare **indicazione neurochirurgica**.
- **Ematoma epidurale:** trauma cranico recente, eventuale andamento bifasico: trauma, perdita di coscienza, miglioramento, peggioramento subacuto dopo poche ore con segni focali ingrarescenti seguiti spesso da segni di sofferenza generale dell'encefalo. Terapia: valutare **indicazione neurochirurgica**.
- **Neoplasie cerebrali.** Terapia: valutare **indicazione neurochirurgica**.
- **Ascesso cerebrale, encefalite, malattia demielinizzante.** Terapia: vedi capitolo *Febbre e segni neurologici* e capitolo 7 *Disturbi acuti della visione*.

Attacco ischemico transitorio

L'attacco ischemico transitorio (Transient Ischemic Attack, TIA) è definito come un deficit neurologico focale transitorio, di durata inferiore alle 24 ore (definizione OMS) o senza lesione (definizione American Stroke Association).

Quadro clinico suggestivo in caso di:

- Scomparsa dei sintomi/segni focali evidenziata dal neurologo vascolare durante l'osservazione.

- Nel caso (più frequente) di sintomi già risolti al momento dell'osservazione clinica, quelli più attendibili riferiti dal paziente o da testimoni sono:
 - deficit di linguaggio;
 - deficit motorio a un emisoma.
- Mentre sintomi di più dubbia interpretazione sono:
 - deficit sensitivo;
 - deficit visivo.

Sintomi che se presenti isolatamente NON consentono una diagnosi di TIA sono:

- Perdita di coscienza.
- Sensazione d'instabilità.
- Astenia generalizzata.
- Confusione mentale.
- Perdita/calore del visus associati a ridotto livello di coscienza.
- Incontinenza di feci e urine.
- Vertigine.
- Diplopia.
- Disfagia.
- Perdita dell'equilibrio.
- Acufeni.
- Sintomi sensitivi confinati ad una parte di un arto o al volto.
- Scotomi scintillanti.
- Amnesia.
- Drop attack.

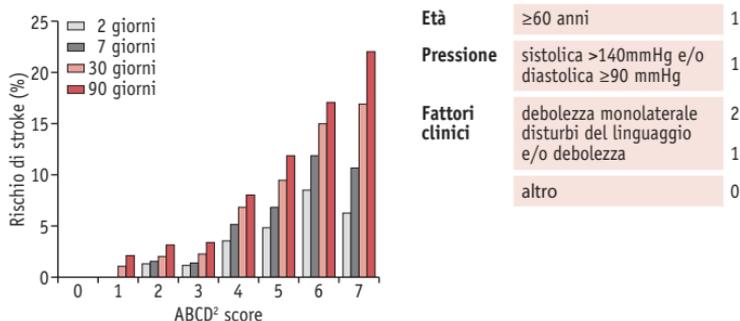
Crescendo TIA. Due o più episodi riferibili a TIA in 24 ore o tre o più in 72 ore. È necessaria una completa risoluzione dei sintomi tra un TIA e l'altro.

Da distinguere da:

- Lesione ischemica capsulare responsabile della cosiddetta **capsular warning syndrome**.
- Crisi epilettiche.
- **Amyloid spells** da angiopatia amiloide con siderosi corticale.

Valutare il rischio di recidiva precoce. Lo **ABCD² score** è un punteggio validato predittivo del rischio precoce di ictus in pazienti con TIA.⁵⁷ È costituito dalla somma di punti assegnati a cinque fattori clinici, indipendentemente associati al rischio di ictus (figura 9.4).

Figura 9.4 **ABCD² score**



Nei pazienti con TIA, lo ABCD² score classifica il rischio di ictus a due giorni come:

- **Basso** score <4.
- **Moderato** score 4 – 5.
- **Alto** score >5.

Paziente con ABCD² score >3: ricovero in unità neurovascolare (stroke unit o centro ictus), per monitoraggio clinico (e intervento terapeutico, eventualmente di trombolisi, nel caso di comparsa di recidiva) e per ulteriori indagini eziopatogenetiche.

NB. Indipendentemente dallo score ABCD², la presenza di fibrillazione atriale o di stenosi carotidea di competenza chirurgica richiedono il ricovero in unità neurovascolare.

Paziente con ABCD² score ≤ 3: dimissione con terapia e invio a PAC per eventuali ulteriori accertamenti.

NB. In caso di presenza di un ambulatorio quotidiano con possibilità di accesso immediato agli esami strumentali per pazienti con TIA, tutti i pazienti con TIA possono essere gestiti esternamente all'unità neurovascolare (*stroke unit* o centro ictus), indipendentemente dall'ABCD² score.

Indagini strumentali (da eseguire in tutti i pazienti clinicamente inquadrati come TIA):

- **TC cerebrale:** (senza mdc da eseguire entro 1 ora dall'osservazione clinica), per escludere piccole emorragie o neoplasie come possibile causa del deficit transitorio.
- **Esami neurovascolari:**
 - ecoDoppler tronchi sopra-aortici;
 - ecoDoppler transcranico o angio-TC (a eventuale completamento diagnostico in caso di indicazione alla TEA in urgenza derivante dall'ecoDoppler tronchi sopraaortici);
 - ECG; eventuali ecocardiogramma transtoracico (ETT) e/o ecocardiogramma trans-esofageo (ETE) ed ECG prolungati.

Terapia: il percorso diagnostico etiopatogenetico può portare alle seguenti indicazioni:

- Stenosi carotidea congrua >50% (metodo NASCET): **TEA in urgenza.**

NB. Efficacia e sicurezza della TEA in urgenza (entro 48 ore) non sono state provate da trial randomizzati controllati. Quindi, per questo trattamento l'opzione più appropriata sarebbe l'effettuazione solo nel contesto di trial o, in alternativa, secondo protocolli istituzionali approvati dai Comitati Etici.
- Cardiopatia emboligena: terapia anticoagulante orale con anti-coagulante diretto (antitrombina o anti fXa).
- Altro meccanismo eziopatogenetico: seguire indicazioni linee guida ISO-SPREAD.²

Bibliografia

1. Moulin T, Sablot D, Vidry E, et al. Impact of emergency room neurologists on patient management and outcome. *Eur Neurol* 2003; 50: 207-14.
2. Autori vari. Linee Guida ISO-SPREAD. Disponibile online: www.iso-spread.it/. Ultimo accesso: 1 Aprile 2017.
3. Toni D, Mangiafico S, Agostoni E, et al. Intravenous thrombolysis and intra-arterial interventions in Acute Ischemic Stroke: Italian Stroke Organisation (ISO)-Spread Guidelines. *Int J Stroke* 2015; 10: 1119-29.
4. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of Acute Ischaemic Stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352-63.
5. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for Acute Ischaemic Stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2014; 384: 1929-35.
6. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2016; 374: 2313-23.
7. Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T, et al. Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke J Cereb Circ* 2007; 38: 2531-5.
8. Steffenhagen N, Hill MD, Poppe AY, Buchan AM, Coutts SB. Should you thrombolize all or any stroke patients with baseline National Institutes of Health Stroke Scale scores ≤ 5 ? *Cerebrovasc Dis* 2009; 28: 201-2.
9. Fink JN, Kumar S, Horkan C, et al. The stroke patient who woke up: clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke J Cereb Circ* 2002; 33: 988-93.
10. Ebinger M, Scheitz JF, Kufner A, Endres M, Fiebich JB, Nolte CH. MRI-based intravenous thrombolysis in stroke patients with unknown time of symptom onset. *Eur J Neurol* 2012; 19: 348-50.
11. Petkova M, Rodrigo S, Lamy C, et al. MR imaging helps predict time from symptom onset in patients with acute stroke: implications for patients with unknown onset time. *Radiology* 2010; 257: 782-92.
12. Manawadu D, Bodla S, Keep J, Jarosz J, Kalra L. An observational study of thrombolysis outcomes in wake-up ischemic stroke patients. *Stroke J Cereb Circ* 2013; 44: 427-31.

13. Selim M, Kumar S, Fink J, Schlaug G, Caplan LR, Linfante I. Seizure at stroke onset: should it be an absolute contraindication to thrombolysis? *Cerebrovasc Dis* 2002; 14: 54-7.
14. Mishra NK, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. *Neurology* 2011; 77: 1866-72.
15. Mazya MV, Lees KR, Markus R, et al. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol* 2013; 74: 266-74.
16. Steiner T, Böhm M, Dichgans M, et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 399-12.
17. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke* 2014; 9: 627-32.
18. Diener H, Bernstein R, Butcher K, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion *Int J Stroke* 2017; 12: 9-12.
19. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19: 446-51.
20. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke J Cereb Circ* 2010; 41: 1450-8.
21. Guilan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, et al. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol* 2012; 19: 390-4.
22. Neil W, Ovbiagele B. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients with intracranial neoplasms: two cases and a literature review. *Case Rep Med* 2011; 2011: 503758.
23. Edwards NJ, Kamel H, Josephson SA. The safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients with pre-existing cerebral aneurysms: a case series and review of the literature. *Stroke J Cereb Circ* 2012; 43: 412-6.
24. Katz BS, Flemming KD. Successful IV thrombolysis followed by mechanical thrombectomy in a patient with cerebral ischemia and a dural AV fistula. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 637.e1-e2.
25. Sumner CJ, Golden JA, Hemphill JC. Should thrombolysis be contraindicated in patients with cerebral arteriovenous malformations? *Crit Care Med* 2002; 30: 2359-62.

26. Tassi R, Acampa M, Marotta G, et al. Systemic thrombolysis for stroke in pregnancy. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 448.e1-e3.
27. Cronin CA, Weisman CJ, Llinas RH. Stroke treatment: beyond the three-hour window and in the pregnant patient. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1142: 159-78.
28. Mantoan Ritter L, Schüler A, Gangopadhyay R, et al. Successful thrombolysis of stroke with intravenous alteplase in the third trimester of pregnancy. *J Neurol* 2014; 261: 632-4.
29. Demchuk AM. Yes, Intravenous Thrombolysis Should Be Administered in Pregnancy When Other Clinical and Imaging Factors Are Favorable. *Stroke* 2013; 44: 864-5-
30. Wein TH, Hickenbottom SL, Morgenstern LB, Demchuk AM, Grotta JC. Safety of tissue plasminogen activator for acute stroke in menstruating women. *Stroke J Cereb Circ* 2002; 33: 2506-8.
31. Breuer L, Blinzler C, Huttner HB, Kiphuth IC, Schwab S, Köhrmann M. Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of "minor stroke." *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 177-85.
32. Zinkstok SM, Vergouwen MDI, Engelter ST, et al. Safety and functional outcome of thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data. *Stroke J Cereb Circ* 2011; 42: 2515-20.
33. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 904-13.
34. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 893-903.
35. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 914-23.
36. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11-20.
37. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-30.
38. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009-18.

39. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285-95.
40. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296-306.
41. Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, et al. Indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional procedures: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation* 2009; 119: 2235-49.
42. Moey AW, Koblar SA, Chryssidis S, Robinson M, Jannes J. Endovascular therapy after stroke in a patient treated with dabigatran. *Med J Aust* 2012; 196: 469-71.
43. Müller P, Topakian R, Sonnberger M, et al. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke patients anticoagulated with dabigatran. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 2257-9.
44. Mehta S, Dababneh H, Hussain M, Moussavi M, Kirmani JF. Endovascular treatment in acute ischemic stroke patient on factor Xa inhibitor. *J Vasc Interv Neurol* 2014; 7: 5-7.
45. Kimura S, Ogata T, Fukae J, et al. Revascularization for Acute Ischemic Stroke is safe for rivaroxaban users. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: e427-e431.
46. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-53.
47. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 724-30.
48. Lutsep HL, Rymer MM, Nesbit GM. Vertebrobasilar revascularization rates and outcomes in the MERCI and multi-MERCI trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17: 55-7.
49. Noufal M, Schmidley JW, Erdem E, Keyrouz SG. Basilar artery occlusion treated with mechanical thrombectomy beyond eight hours with successful recanalization and good functional outcomes. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 614-5.
50. Arnold M, Nedeltchev K, Schroth G, et al. Clinical and radiological predictors of recanalisation and outcome of 40 patients with acute basilar

artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 857-62.

51. Mas L, Meder J F, Meary E, Bousser MG. Magnetic resonance imaging in lateral sinus hypoplasia and thrombosis. *Stroke* 1990; 21: 1350-6.
52. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC, Tuhim S. The ICH Score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage editorial comment: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 891-7.
53. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2013; 368: 2355-65.
54. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Butcher KS, et al. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 2014; 83: 1523-9.
55. Steiner T, Poli S, Griebel M, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 566-73.
56. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968; 28: 14-20.
57. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *The Lancet* 2007; 369: 283-92.

10.

Para- e tetraplegie

Coordinatore: Giuseppe Micieli

Gruppo di lavoro: Sabrina Ravaglia, Maurizio Melis,
Roberto Bergamaschi, Enrico Marchioni, Jessica Moller

Introduzione

Sono un gruppo eterogeneo di patologie che interessano il midollo spinale, tipicamente caratterizzate dalla disfunzione, acuta o subacuta, delle seguenti funzioni:

- motoria (para o tetraplegia sottilesionale);
- sensitiva (con livello sensitivo!);
- neurovegetativa: disfunzione vescicale (ritenzione o incontinenza) e rettale, con o senza alterazione della sensibilità perineale.

Il quadro completo è facilmente riconoscibile, ma non sempre, specie all'esordio, il coinvolgimento dei tre sistemi è bilaterale e simmetrico, e questo può fuorviare la valutazione. La tabella 10.1 illustra diversi tipi di presentazione sulla base dell'estensione della lesione sul piano trasversale (**sindromi trasverse** da interruzione completa del midollo oppure **segmentarie/cordonali** da interruzione incompleta con prevalente interessamento rispettivamente della sostanza grigia di uno o più segmenti midollari o della sostanza bianca).

La diagnosi differenziale è molto ampia. La conoscenza dell'anatomia e del supporto vascolare del midollo aiutano a discriminare tra le diverse forme di mielopatia acuta, che sono essenzialmente inquadrabili in quattro gruppi eziologici: forme infettive/inflammatorie, compressive, vascolari, post-traumatiche.

Tabella 10.1 Manifestazioni cliniche delle para-tetraplegie acute (in base alla sede della lesione sul piano trasversale)

Tipo di lesione	Tratto coinvolto	Segni clinici	Esempi/Possibile eziologia
Completa	Tutti	Sotto la lesione: - piramidali/motori - sensitivi - neurovegetativi	- Trauma - Compressione - Mielite trasversa (virale o post-virale)
Sindrome emimidollare laterale di Brown-Sequard	- Tratto corticospinale omolaterale - Cordone posteriore omolaterale - Tratto spino-talamico controlaterale	Sotto la lesione: - omolaterale: deficit motorio + sensibilità propriocettiva (direttamente sotto la lesione) - controlaterale: deficit sensibilità protopatica e termo-dolorifica (due segmenti sotto la lesione)	- SM - Compressione - Post-traumatica (implica lesione incompleta con prognosi solitamente buona)
Sindrome midollare anteriore	- Corna anteriori bilaterali - Tratto spino-talamico - Fibre SNA	Sotto la lesione: - paralisi flaccida bilaterale - anestesia termica e dolorifica - disfunzione sfinterica - propriocezione e sensibilità tattile conservate	- Occlusione arteria spinale anteriore - Trauma (da flessione con dislocazione di frammento del corpo vertebrale)
Sindrome midollare posteriore	- Cordoni posteriori bilaterali	Perdita bilaterale sotto-lesionale della sensibilità tattile epicritica, vibratoria e propriocettiva che può causare atassia	Rara - Deficit B12 (solitamente cronica) - Deficit rame (solitamente cronica)

Segue

Tabella 10.1 Segue

Tipo di lesione	Tratto coinvolto	Segni clinici	Esempi / Possibile eziologia
Sindrome midollare centrale	<ul style="list-style-type: none"> - Tratto spino-talamico - Tratto cortico-spinale - Fibre SNA 	<ul style="list-style-type: none"> - Ipoestesia dissociata (perdita sensibilità al dolore e temperatura, conservazione di sensibilità vibratoria e propriocettiva) - Deficit di forza prevalente agli arti superiori (se localizzazione cervicale) - Disfunzione neurovegetativa 	<ul style="list-style-type: none"> - Siringomielia - Neuromielite ottica - Trauma: è la sd. più frequente dopo trauma, con meccanismo di iper-estensione brusca del collo, quindi con danno solitamente cervicale: in questo caso si osserva sproporzionato maggior coinvolgimento AA SS rispetto agli AA II, iperestesia AA SS e iniziale disfunzione SNA poi recupero; prognosi buona, 75% probabilità recupero
Cono midollare	<ul style="list-style-type: none"> - Efferenze neuro-vegetative - Segmenti sacrali spinali 	<ul style="list-style-type: none"> - Disfunzione sfinterica, - Ipoestesia sacrale (a sella) - Relativamente scarso coinvolgimento motorio - Dolore raro 	<ul style="list-style-type: none"> - Mielite post-virale - Trauma con frattura vertebrale tra T11 e L1

Segue

Tabella 10.1 Segue

Tipo di lesione	Tratto coinvolto	Segni clinici	Esempi / Possibile eziologia
Cauda equina	Segmenti spinali della cauda	<ul style="list-style-type: none"> - Paralisi flaccida (precoce e spesso asimmetrica) - Ipoestesia a distribuzione radicolare - Perdita funzione sfinterica 	<ul style="list-style-type: none"> - Poliradicolite da CMV o altri virus - Compressione (anche da ernia discale) - Trauma con frattura vertebrale sotto L1/L2
"Trattopatie"	Mielopatie con coinvolgimento selettivo di un tratto (sul piano verticale)	Selettivo coinvolgimento piramidale/colonna posteriore	Solitamente metaboliche o degenerative (quindi più spesso croniche: ad esempio deficit B12) ma anche mielopatie paraneoplastiche, e mieliti acute ma con interessamento parcellare ad esempio SM (> cordone posteriore: deficit propriocettivo isolato a esordio acuto)

In una percentuale di casi (10-20% in diverse casistiche) in cui non si riesce a identificare l'eziologia si parla di mielopatia idiopatica.

La sindrome midollare acuta è una delle urgenze neurologiche più critiche. In questo capitolo ne illustriamo *l'algoritmo diagnostico e l'algoritmo terapeutico*: la diagnosi precoce è fondamentale poiché la precocità del trattamento influenza la prognosi, sia delle forme di interesse neurochirurgico (post-traumatiche e compressive) sia delle forme trattabili con la sola terapia medica. Da qui l'importanza

tanza di riconoscere, basandosi sui dati clinici e liquorali, se vi sia l'indicazione ad eseguire, in un contesto di PS, una RMN del midollo (idealmente di tutto il midollo!) urgente.

La tabella 10.2 elenca le cause di mielopatia acuta non traumatica. La diagnosi differenziale del deficit motorio acuto bilaterale (non traumatico) è illustrata nella figura 10.1: sostanzialmente, l'assenza di disturbi sensitivi orienta verso una patologia muscolare o neuro-

Tabella 10.2 Diagnosi differenziale delle para/tetraplegie acute non traumatiche

Mielopatie vascolari

Ischemiche:

- ischemie primarie (aterosclerosi, vasculite)
 - ischemie secondarie (compressioni vascolari da parte di lesioni occupanti spazio, patologie dell'aorta)
-

Emorragiche: ematoma epidurale/subdurale, emorragia subaracnoidea, intraparenchimale (ematomielia)

Malformazioni vascolari midollari: fistole durali, perimidollari, angioma intramidollare, cavernoma

Mielopatie infiammatorie/infettive

Senza compressione midollare:

- mielite acuta trasversa: virale (HSV, West Nile, entero-, polio-), batterica (mycoplasma, chlamidia, TBC, Lyme), fungina, che accompagna o segue un'infezione o una vaccinazione
 - mielite in corso di malattia infiammatoria del SNC (SM, neuromielite ottica, ADEM, neuroborreliosi)
 - mielite in corso di malattia infiammatoria sistemica (neuroBechet, Sjogren, LES, Wegener, sarcoidosi)
-

Con compressione midollare:

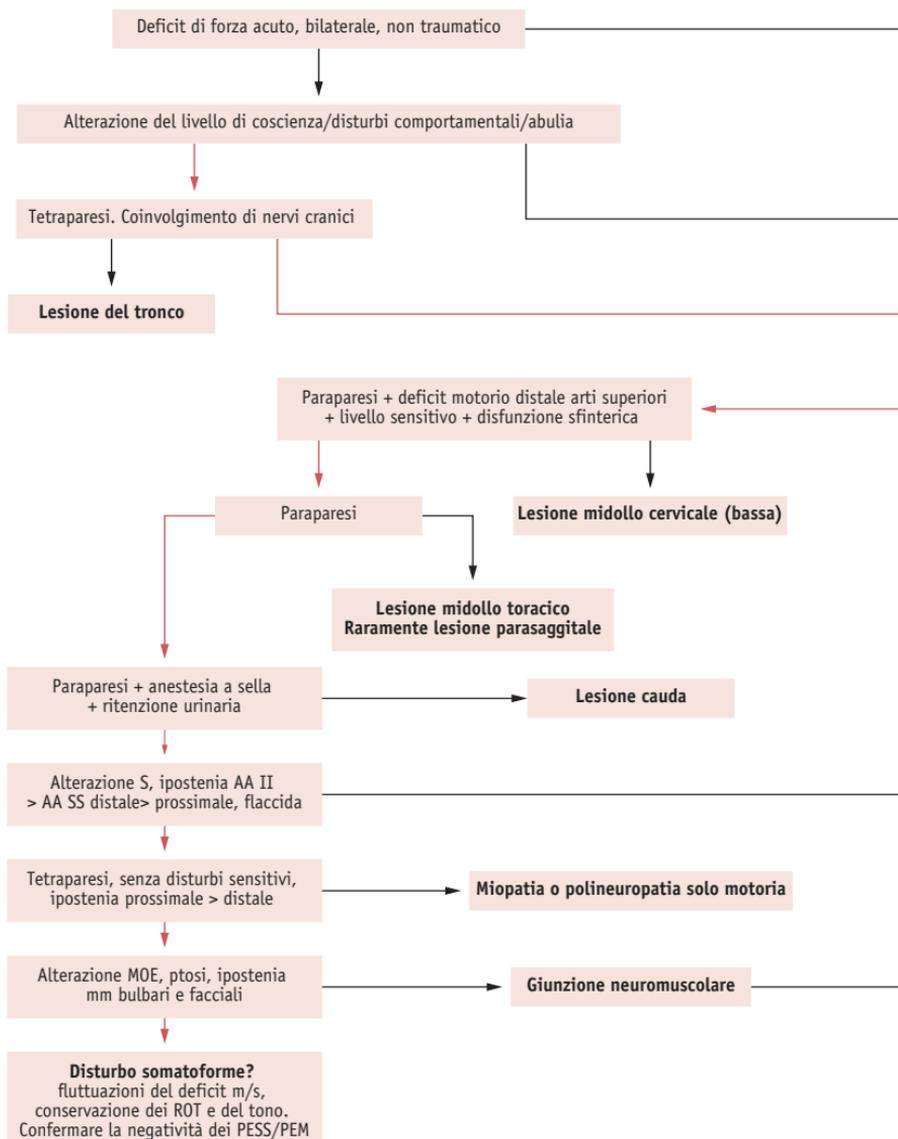
- accesso epidurale
 - accesso peridurale
 - spondilodiscite
-

Patologie espansive non infiammatorie

Ernia discale, frattura vertebrale

Neoplasie primitive o secondarie

Figura 10.1 **Diagnosi differenziale del deficit di forza acuto bilaterale non traumatico** (—→ Sì; —→ No)



Paralisi periodica ipo/iperkaliemica: para-tetraparesi flaccida areflessica senza disturbo sensitivo. In DD solo le forme endocrine/metaboliche poiché quelle genetiche esordiscono nell'infanzia e hanno una storia familiare, essendo tutte dominanti

Lesione cerebrale (bilaterale/parasagittale): paraplegia acuta solitamente con alterazione sensitiva. Può essere causata da processi espansivi, ma la presentazione acuta è solitamente limitata alle eziologie vascolari, ovvero l'ischemia bilaterale delle arterie cerebrali anteriori, che irrora la corteccia parasagittale dell'area somatosensitiva e motoria dell'arto inferiore

Tetraparesi + livello sensitivo + disfunzione sfinterica

Lesione midollo cervicale (alta)

Polineuropatia acuta (AIDP): paralisi flaccida ascendente (para, poi tetraparesi), talvolta con sintomi sensitivi (che possono mimare un livello sensitivo), areflessia, solitamente precedente infettivo. Dissociazione albumino-citologica (suggestiva ma non specifica, anche mieliti, ma più spesso aumento anche cellule) RMN: impregnazione radici

Sintomi GI

Botulismo

Miastenia

muscolare, oppure verso una lesione bi-frontale mesiale, che però si associerà a una sindrome frontale. La diagnosi differenziale delle para- e tetraplegie acute è illustrata nella figura 10.2, gli approcci terapeutici nella figura 10.3.

Livello lesionale: implicazioni e scale di valutazione

Diagnosi di livello nelle sindromi midollari

Diagnosi di livello significa diagnosi di sede di una lesione midollare in senso longitudinale e rappresenta un quesito diagnostico tra i più importanti e il primo in ordine temporale

Elementi utili per la diagnosi di livello:

- Presenza di sintomi segmentari che possono suggerire il livello di lesione: paralisi e atrofia di certi gruppi muscolari (tabella 10.3) e/o scomparsa di determinati ROT; livello superiore dell'ipo-anestesia cutanea.
- La paresi/paralisi spastica sotto lesionale ha un valore diagnostico topografico relativo: una paraplegia/paraparesi spastica indica solo una lesione midollare sotto il livello cervicale, mentre una tetraparesi riguarda una lesione del midollo cervicale alto.

Scale di valutazione

L'entità del danno midollare è misurata con la scala ASIA¹ (tabella 10.4, pag. 321). Oltre al **danno primario**, diretto, legato all'evento, esiste un **danno secondario**, più tardivo (nell'arco delle ore successive), legato a meccanismi ipossici, infiammatori, ischemici, cui possono contribuire fattori sia locali (vasospasmo, perdita di autoregolazione) sia fattori sistemici (instabilità cardiovascolare/ipotensione in caso di shock neurogeno, ipossia da disfunzione respiratoria). Lo score ASIA a 72 ore pertanto può essere più affidabile ai fini di un giudizio prognostico rispetto alla valutazione immediata.²

Effetti sistemici del danno midollare

Il danno midollare cervicale, specie post-traumatico, può associarsi a *shock neurogeno* (19% delle lesioni cervicali e 7% delle lesioni toraciche sopra T6).

Lo shock neurogeno si distingue da quello ipovolemico (ad esempio in caso di emorragia post-traumatica) per la presenza di:

- Ipotensione.
- Bradicardia.
- Vasodilatazione periferica con estremità calde.

Lo shock ipovolemico è caratterizzato da ipotensione tachicardia e vasocostrizione con estremità fredde. L'ipotensione è legata a una perdita del tono simpatico e una riduzione delle resistenze vascolari periferiche, la bradicardia a una prevalenza del tono vagale in

Tabella 10.3 Muscoli da testare per stabilire il livello lesionale motorio¹¹

Flessori del gomito (C5)

Estensori del polso (C6)

Estensori del gomito (C7)

Flessori delle dita (C8)

Abduttori del V dito (T1)

Flessori della coscia (L2)

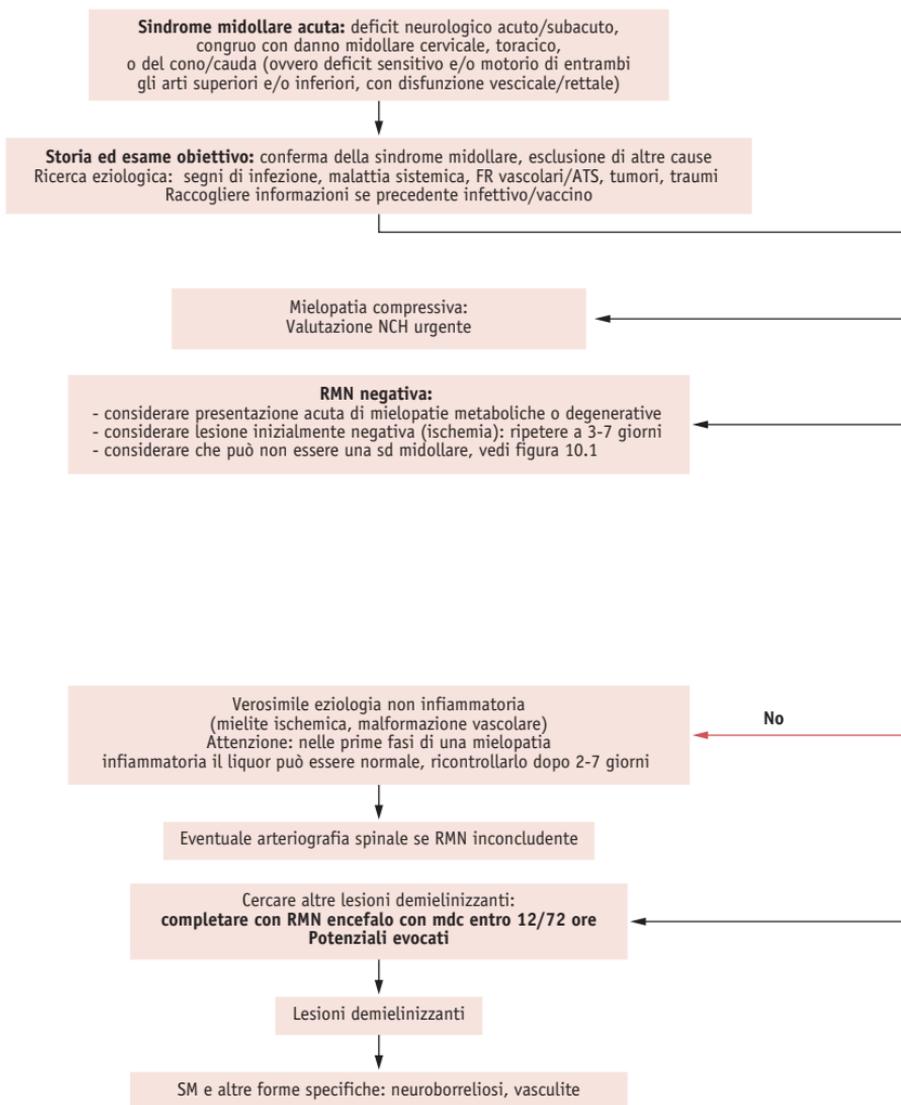
Estensori del ginocchio (L3)

Flessori dorsali della caviglia (L4)

Estensori lunghi dell'alluce (L5)

Flessori plantari della caviglia (S1)

Tenere presente che nelle lesioni post-traumatiche (ad esempio fratture vertebrali) il livello scheletrico e quello neurologico possono non essere sovrapponibili a causa della prossimalizzazione del midollo durante lo sviluppo endouterino. Il livello neurologico corrisponde alla sede di frattura solo a livello cervicale.

Figura 10.2 **Diagnosi differenziale delle mieliti**

Vedi anche capitolo *Febbre e segni neurologici*

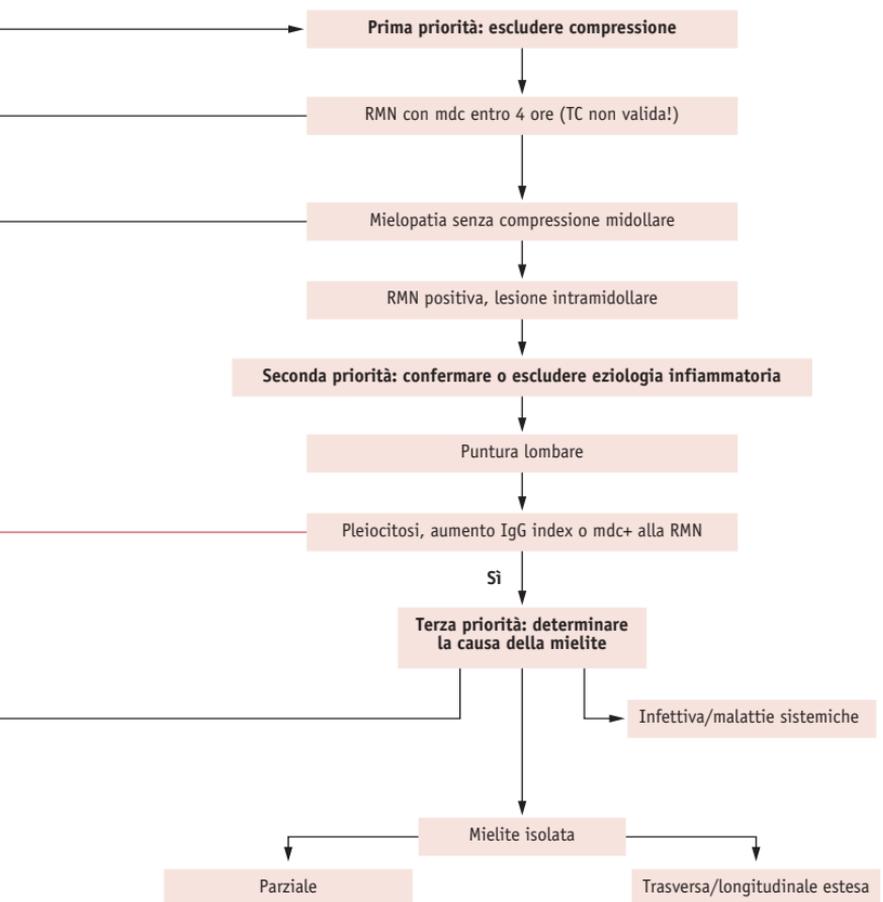
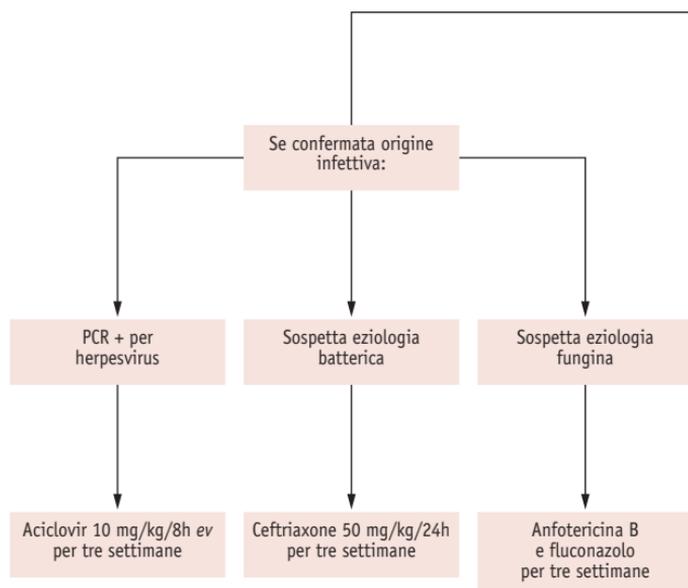


Figura 10.3 **Approcci terapeutici**

Sindrome midollare acuta

Se altra eziologia
(non chirurgica):

Metilprednisolone ev 1 grammo in F 250 cc per 3-7 gg
 Oppure: prednisone per os 1250 mg/di per 3-7 gg
 Oppure: metilprednisolone per os 1 grammo /di per 3-7 gg
 Desametasone 160-200 mg per os/ev al di per 3-7 gg

Nessun miglioramento in 7 gg

Plasmaferesi 3-7 vv IgIV

Nessun miglioramento in 7 gg

Ciclofosfamide ev 1 bolo
15 mg/kg in F 250 cc

Rituximab ev
375 mg/m²

caso di lesione cervicale alta che danneggia le efferenze simpatiche cardiache.

Lo shock spinale inizia entro pochi minuti dall'evento e può durare sei settimane e più, ma è più evidente nelle prime due settimane; si associano areflessia e ipotono, mentre la risoluzione è caratterizzata dal recupero di tono e riflessi. Lo si sospetta se la PA sistolica è <90 mmHg in concomitanza di FC <80 bpm. Va trattato, perché contribuisce all'ipoperfusione midollare e al danno secondario: si utilizzano plasma expanders (isotonici) fino a 2 litri se PA <85 mmHg, per almeno una settimana, monitorando la diuresi (se inferiore a 30 ml/h si aggiunge bassa dose di dopamina 2-5 mcg/kg/min).

Dopo il periodo di shock spinale possono verificarsi episodi imprevedibili di rialzo pressorio, con sudorazione e bradicardia, alternati a episodi di ipotensione, noti come **disreflessia autonoma**; il rischio è maggiore nelle lesioni sopra T6. Rappresenta una risposta esagerata del sistema neurovegetativo in risposta a stimoli sottilezionali; spesso lo stimolo scatenante è il posizionamento del catetere vescicale o una sovra distensione di vescica e retto.³

Disfunzione respiratoria

Nella valutazione neurologica iniziale è importante cercare di stabilire il livello lesionale sensitivo/motorio, al fine sia di mirare l'imaging, sia di valutare il rischio di **disfunzione respiratoria**, specie se il paziente deve essere trasferito in ambulanza presso un'altra struttura per accertamenti e cure. La tabella 10.3 illustra i gruppi muscolari da esaminare per stabilire il livello lesionale motorio.

Vanno ricercati i segni clinici di disfunzione dei muscoli inspiratori (ridotta espansione della gabbia toracica in inspirazione, tachicardia, movimento paradossale della parete toracica, utilizzo dei muscoli accessori). Le lesioni sopra T4 si associano a un rischio elevato di insufficienza respiratoria, mentre sotto T4 la funzione respiratoria è via via migliore, e sotto T11 non c'è alcun rischio di disfunzione respiratoria e la tosse è efficace.

Più in dettaglio:

- lesione C1/C2: CV residua 5-10% del normale, assenza del riflesso della tosse;
- lesione C3/C6: CV 20% del normale, tosse debole e inefficace;
- lesione T2/T4: CV 30-50% del normale, tosse debole.

Centri di integrazione midollari:

- diaframma: C3-C5;
- muscoli inspiratori: intercostali interni (T1-T10), SCM (XI), scaleni (C3-C8);
- muscoli espiratori: muscoli addominali (obliquo esterno, obliquo interno, trasverso, retto), intercostali esterni (T1-T11).

Disfunzione perineale

L'accertamento di un'eventuale **disfunzione perineale** (anche questa indagabile sia sul versante sensitivo sia motorio) ha un significato prognostico: definisce la completezza della lesione e la possibilità di recupero motorio; il significato è meglio definito dopo il periodo di shock spinale.⁴

I disturbi della minzione si verificano nel 50-100% delle lesioni midollari di varia natura (in rari casi ne rappresentano la modalità d'esordio, prima dello sviluppo di segni sensitivi e motori), con pattern diversi a seconda della sede della lesione (soprasacrale, sacrale, post-sacrale/cauda) e del coinvolgimento prevalentemente sensitivo, motorio, o entrambi.

Nella fase di shock spinale la vescica è sempre areflessica e ipotonica (paralisi del detrusore, inconsapevolezza del riempimento vescicale): il quadro clinico è quello della **ritenzione urinaria acuta**, con eventuale incontinenza da eccessivo riempimento. L'assenza dei riflessi bulbo-cavernoso e pudendo- anale e, nel maschio, l'assenza del riflesso cremasterico, confermano l'origine neurologica della disfunzione vescicale nei casi dubbi (ad esempio se mancano altri segni di coinvolgimento midollare o nelle lesioni isolate parziali del cono e della cauda, in cui può mancare il coinvolgimento motorio).

La gestione in ambiente di emergenza si limita al posizionamento del catetere vescicale.

Dopo un periodo variabile (da pochi giorni a 12 settimane) ricompare l'attività riflessa sotto-lesionale e i disturbi sfinterici assumono caratteristiche diverse e più peculiari, illustrate in tabella 10.5 (pag. 322), a seconda della sede della lesione.⁵

Cause di para- e tetraplegie acute

Mielopatie vascolari

MIELOPATIE ISCHEMICHE

Sono più frequenti delle mielopatie emorragiche, e comunque nettamente più rare rispetto alle ischemie cerebrali (1% di tutti gli ictus e 5% delle mielopatie acute). Ciò in virtù del fatto che le arterie spinali sono raramente sede di aterosclerosi e che il supporto vascolare (tre arterie longitudinali, la spinale anteriore, unica, che irrori i due terzi anteriori del midollo, e le due arterie spinali posteriori, una per lato, terzo posteriore del midollo) ha molti collateralari extra e intraspinali, collegati l'uno all'altro da complesse anastomosi.⁶

Le cause possono essere: vasculiti, interventi chirurgici sull'aorta, emboli, dissecazione aorta/vertebrale, stati protrombotici, ma anche una grave ipotensione e/o arresto cardiaco. Il quadro clinico dipende dall'arteria coinvolta. Si può sospettare una mielopatia ischemica in caso di:

- Esordio acutissimo: sd. completa in pochi minuti o al massimo poche ore.
- Se è coinvolta **l'arteria spinale anteriore**, l'evento più frequente, sono presenti:
 - dolore a cintura o radicolare, *seguito da*:
 - para o tetraparesi flaccida (la sede è solitamente medio o basso toracica, quindi solitamente si tratta di una paraparesi);
 - disfunzione vescicale/rettale;

- perdita della sensibilità termica e dolorifica al di sotto del livello della lesione, **con risparmio della sensibilità vibratoria e propriocettiva** (dissociazione);
- RMN: lesione allungata, "a penna", nel midollo anteriore, ma può essere normale nelle prime 24 ore
- Se coinvolta l'arteria spinale posteriore, evento molto raro, solitamente si tratta di un coinvolgimento bilaterale e contemporaneo con comparsa di:
 - atassia da sofferenza delle corna/cordoni posteriori;
 - paralisi/paresi se coinvolto anche il funicolo laterale;
 - RMN: lesione triangolare nel midollo posteriore ma può essere normale nelle prime 24 ore.

Le ischemie midollari si dividono in:

- Primitive: aterosclerosi; vasculite dei vasi spinali in corso di vasculiti sistemiche.
- Secondarie: compressione delle arterie spinali da parte di tumori/ascessi o altre cause compressive: tener presente che anche queste sono emergenze chirurgiche perché possono essere trattate con una decompressione precoce.

Considerare la possibilità di una patologia dell'aorta (dissecazione o aneurisma esteso): la diagnosi richiede Doppler dei vasi addominali e angio-TC. In questo caso la sede della lesione midollare è solitamente medio o basso toracica e i sintomi possono essere fluttuanti.

EMORRAGIE SPINALI E MALFORMAZIONI VASCOLARI

Analogamente a quelli intracranici, i sanguinamenti spinali possono essere subaracnoidei, parenchimali (ematomielia), epidurali, sottodurali (questi ultimi due spesso rappresentano emergenze chirurgiche). La causa più frequente è un trauma, possibilmente associato a una predisposizione (aumento del rischio di sanguinamento, ad esempio in corso di terapia anticoagulante), ma esistono anche sanguinamenti spontanei, solitamente nel contesto di angiomi cavernosi (malattia di Rendu-Osler), malformazioni artero-venose, fistole A-V durali o tumori spinali. I sanguinamenti epidurali possono complicare inoltre semplici procedure quali la puntura lombare.

La clinica, anche qui caratterizzata da dolore all'esordio, è praticamente indistinguibile dalle forme ischemiche (anche se è possibile che il deficit motorio sia più spesso incompleto, specie all'esordio): per la diagnosi differenziale è necessaria la RMN.

I reperti neuroradiologici varieranno in base all'età del coagulo. Nelle prime 24 ore l'ematoma appare solitamente isointenso in T1 e iperintenso in T2; dopo 24 ore, diventa iperintenso in T1 e T2.

Le malformazioni vascolari (fistole durali artero-venose, più frequenti dopo la quinta decade di vita e nel maschio, o MAV intramidollari, più comuni intorno ai 20 anni) possono dare origine a una concomitanza di meccanismi emorragici (da congestione venosa) e ischemici (da meccanismi di furto).

Il quadro clinico è caratterizzato da una paraplegia progressiva con deterioramenti periodici, acuti o subacuti, a volte anche transitori, che si verificano in ortostatismo/durante il cammino.

La diagnosi richiede la RMN (lesione longitudinale estesa iperintensa in T2 e/o enhancement serpiginoso in T1, tortuosità dei vasi sulla superficie del midollo) e a volte la angio-RMN, mentre per impostare il corretto trattamento serve l'angiografia.

Mielopatie infiammatorie e/o infettive

Le forme infiammatorie acute possono interessare il midollo in modo diretto (mieliti) o secondario a compressione: anche qui è necessaria la RMN.

Le mieliti isolate (o idiopatiche) vanno distinte dalle mieliti nel contesto di una malattia infiammatoria sistemica, o del SNC (SM o NMO) o da un'infezione diretta⁷ (figura 10.2).

Un precedente infettivo o una vaccinazione sono suggestivi di mielite trasversa post-infettiva (ma l'assenza di un precedente clinicamente evidente non esclude questa diagnosi), ovvero causata da

una reazione immunitaria innescata dall'evento infettivo. L'esordio invece nel contesto di un evento infettivo suggerisce un'infezione diretta, più spesso virale. Vanno ricercati poi eventuali segni e sintomi di infiammazione sistemica.⁸

Solo dopo aver escluso eventuali compressioni con la RMN, è sempre indicato l'esame del liquor, sia per confermare la diagnosi sia per la diagnosi differenziale con le malattie infiammatorie del SNC (bande oligoclonali); a tal fine è utile anche l'esecuzione dei potenziali evocati multimodali (nelle croniche infiammatorie come SM si osserva tipicamente un allungamento della latenza, nelle forme monofasiche è più tipica una riduzione dell'ampiezza).⁹

Le cause più frequenti di compressione estrinseca, tra le eziologie infiammatorie, sono le spondilodisciti e gli ascessi epidurali, solitamente da infezione batterica (più spesso stafilococchi, più raramente streptococchi, gram negativi, e raramente micobatteri). Solitamente vi è un fattore predisponente (diabete, immunodepressione, malattie croniche disabilitanti): se non c'è, tener presente le cause iatrogene (ad esempio dopo iniezioni epidurali).

Le spondilodisciti coinvolgono più spesso la colonna toracica o lombare. I sintomi sono spesso aspecifici o possono anche essere clinicamente silenti e manifestarsi solo quando si sviluppano i sintomi neurologici da coinvolgimento del midollo o delle radici. Anche qui l'esame fondamentale per la diagnosi è la RMN.

Il decorso clinico degli ascessi epidurali, solitamente localizzati a livello toracico, è inizialmente caratterizzato da dolore locale, con o senza componente radicolare; solitamente sono presenti segni e sintomi di infezione sistemica, ma possono anche mancare. Con la progressione si sviluppa una paraparesi con livello sensitivo e disfunzione vescicale e rettale.

Gli elementi chiave per il sospetto clinico sono quindi:

- il decorso relativamente più lento;
- la presenza di foci infettivi in altre sedi;
- il dolore.

Anche qui l'esame di elezione è la RMN. La terapia è chirurgica e antibiotica, con prognosi influenzata dalla precocità della diagnosi e dall'entità del danno motorio al momento della diagnosi.

Patologie espansive non infiammatorie

Il meccanismo è quello della compressione diretta sul midollo spinale o indiretta, mediante occlusione dei vasi. Le forme compressive rappresentano la causa più frequente di mielopatia nell'anziano. Solitamente il contesto è quello di una mielopatia cronica, ma può esserci una presentazione acuta o subacuta nel caso di tumori a rapido accrescimento (ad esempio le metastasi) o nelle fratture vertebrali patologiche, o nel caso di sanguinamento/ischemia intra-tumorale. Tener presente la possibilità di una localizzazione intra-midollare di linfoma, che può essere difficile da individuare in quanto sia clinicamente sia radiologicamente risponde alla terapia con steroidi (da sospettare in caso di recidiva nella stessa sede o persistenza di presa di contrasto).

Talora il danno midollare può essere comunque la complicità di radio e/o chemioterapia intratecale (in particolare methotrexate o citarabina). Solitamente queste mielopatie da tossicità da chemioterapia hanno un esordio subacuto-cronico, ma possono anche manifestarsi in modo più acuto-subacuto nell'ambito di una sindrome paraneoplastica come la **sindrome del motoneurone** (ad esordio subacuto e andamento progressivo e asimmetrico, spesso associata a linfomi e anticorpi anti-Hu) oppure come **mielopatia necrotizzante** (una sindrome midollare acuta rapidamente ascendente, più spesso associata a linfomi non Hodgkin e anticorpi ANNA-3) o ancora come **neuronopatia sensitiva subacuta** (caratterizzata dalla perdita della sensibilità propriocettiva e vibratoria più che di quella superficiale con conseguente atassia sensitiva; più spesso associata a microcitomi polmonari e anticorpi anti-Hu).¹⁰

Tra le cause benigne, l'ernia discale mediana, più spesso a livello L3/L4 o L4/L5 (ma anche toracica o cervicale), che a questo livello

comprime la cauda e porta a una paralisi flaccida da interessamento poliradicolare, deficit sensitivo, e disfunzione sfinterica.

Tabella 10.4 Scala ASIA^{1 2}

A Completa	Deficit motorio e sensitivo completo a livello S4-S5
B Sensitiva incompleta	Deficit motorio completo con conservazione della sensibilità al di sotto del livello neurologico che include S4-S5
C Motoria incompleta	La motilità volontaria è conservata al di sotto del livello neurologico e più della metà dei muscoli chiave ha una validità inferiore a 3
D Motoria incompleta	La motilità volontaria è conservata al di sotto del livello neurologico e più della metà dei muscoli chiave ha una validità uguale o superiore a ≥ 3
E Normale	Nessun deficit neurologico (non ipovalidità muscolare, sensibilità integra, non disturbi sfinterici, ma possibili alterazioni dei riflessi)

NB. Perché una lesione mielica possa essere definita incompleta da un punto di vista motorio (livelli C/D), devono essere presenti o una contrazione anale volontaria oppure un parziale risparmio sensitivo e motorio di oltre 3 metameri al di sotto del livello motorio.

Tabella 10.5 Vescica neurologica: pattern distintivi a seconda della sede della lesione

Detrusore (D) vs Sfintere Uretrale Esterno (S)	Sede lesione	Quadro clinico
D+, S + (co-contrazione durante minzione: dissinergia D-S)	Sopra sacrale	Completa: - perdita del controllo inibitorio volontario della minzione - minzione frequente con svuotamento incompleto; talora incontinenza da urgenza - vescica piccola con compliance ridotta, iper-reflessica Incompleta: - può essere conservato il rilassamento sinergico dello S e ci può essere svuotamento completo, ma solitamente permane incontinenza da urgenza
D- S +	Cono	- Perdita del controllo parasimpatico sul D, acontrattile - Ritenzione urinaria. Minzione volontaria talora possibile utilizzando sforzo mm addominale, ma con svuotamento incompleto
D-, S-	Cauda S2-S4	- Perdita controllo sul D (parasimpatico) e sullo S (somatico) con o senza deafferentazione sensitiva - Insensibilità al riempimento vescicale: vescica dilatata per compliance aumentata, acontrattile - Assenza del riflesso della minzione - Ritenzione urinaria con incontinenza da stress

Segue

Tabella 10.5 Segue

Detrusore (D) vs Sfintere Uretrale Esterno (S)	Sede lesione	Quadro clinico
D+, S – o normale	Lesione sopra-pontina	<ul style="list-style-type: none"> - Perdita del controllo inibitorio - Iperattività detrusoriale neurogena - Le contrazioni detrusoriali non inibite determinano frequenza minzionale, urgenza e incontinenza da urgenza - Il residuo vescicale post-minzionale è assente o insignificante

Legenda: + iperattivo/ipер-reflessico, - flaccido o iporefflessico
Nella fase di shock spinale la vescica è sempre ipotonica e arefflessica.
Nelle settimane successive il pattern del disturbo urinario varia a seconda della sede della lesione. Nella tabella sono rappresentati schematicamente i quattro meccanismi principali, nella realtà esistono aspetti misti a seconda della completezza o meno della lesione e della presenza di eventuali fattori concomitanti o meccanismi di compenso.⁵

Bibliografia

1. American Spinal Injury Association. Reference manual for the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. Chicago, IL: American Spinal Injury Association, 2003.
2. Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). J Spinal Cord Med 2011; 34(6): 535-46.
3. Partida E, Mironets E, Hou S, Tom VJ. Cardiovascular dysfunction following spinal cord injury. Neural Regen Res 2016; 11(2): 189-94.
4. Hou S, Rabchevsky AG. Autonomic consequences of spinal cord injury. Compr Physiol 2014; 4(4): 1419-53.
5. Afsar SI, Sarifakioglu B, Yalbuzađ ŞA, Saraçgil Coşar SN. An unresolved relationship: the relationship between lesion severity and neurogenic bladder in patients with spinal cord injury. J Spinal Cord Med 2016; 39(1): 93-8.

6. Martirosyan NL, Feuerstein JS, Theodore N, Cavalcanti DD, Spetzler RF, Preul MC. Blood supply and vascular reactivity of the spinal cord under normal and pathological conditions. *J Neurosurg Spine* 2011; 15(3): 238-51.
7. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. 2002; 59(4): 499-505.
8. West TW1, Hess C, Cree BA. Acute transverse myelitis: demyelinating, inflammatory, and infectious myelopathies. *Semin Neurol*. 2012; 32(2): 97-113.
9. Beh SC, Greenberg BM, Frohman T, Frohman EM. Transverse myelitis. *Neurol Clin* 2013; 31(1): 79-138.
10. Flanagan EP1, McKeon A, Lennon VA, et al. Paraneoplastic isolated myelopathy: clinical course and neuroimaging clues. *Neurology* 2011; 76(24): 2089-95.
11. Daniels L, Worthingham C. *Muscle testing: techniques of manual examination*. 3rd ed. Philadelphia Saunders, 1972.

11.

Traumi cranici lievi e moderati

Coordinatore: Marina Diomedì

Gruppo di lavoro: Elio Agostoni, Arturo Consoli, Domenico Consoli, Franco Galati, Leandro Provinciali, Paolo Stanzione

Definizione ed epidemiologia

Un trauma cranio-encefalico (TC) si definisce secondo i seguenti criteri: un insulto strutturale indotto traumaticamente e/o un'alterazione delle funzioni fisiologiche cerebrali risultato di una forza esterna che produca l'insorgenza o il peggioramento di almeno uno dei seguenti sintomi clinici:

- un periodo di perdita o diminuzione del livello di coscienza;
- qualsiasi perdita di memoria immediatamente prima o dopo il trauma;
- qualsiasi alterazione dello stato mentale al momento del trauma (confusione, disorientamento, rallentamento psichico);
- deficit neurologici focali transitori o non transitori;
- lesioni intracraniche.

Alcuni soggetti esposti a una forza esterna ne riceveranno un trauma limitato allo scalpo od al cranio senza coinvolgimento dell'encefalo. Tutti coloro che a seguito di un evento di applicazione di forza esterna hanno presentato i sintomi sopra riportati possono dirsi essere stati affetti da TC.

Il trauma cranico è un **evento estremamente comune** nelle società avanzate sia in ambiente domestico, che lavorativo, che stradale. In questi paesi rappresenta la principale causa di morte per i sog-

getti al di sotto dei 45 aa.^{1,2} Per questa causa, in Italia, nel 2001 sono decedute 6742 persone di cui 73,7% maschi e 26,3% femmine. L'incidenza totale nel 2001 è stata di 10 morti per 100.000, con un andamento progressivamente decrescente negli anni a partire dai 23 morti ogni 100.000 del 1989. Contrariamente a quanto si potrebbe supporre, in Italia l'incidenza nelle classi di età sopra i 70 aa (30/100.000) è quasi doppia rispetto alla classe di età normalmente supposta più a rischio (18-24 aa, tasso di 18/100.000)³ mentre in Europa^{1,2} e negli USA⁴ la massima incidenza è tra i 15 e i 24 aa (32.8/100.00) e negli ultra 65aa è di 31.4/100.000. La più frequente causa del trauma varia notevolmente a seconda dell'età: gli incidenti stradali sono la principale causa di trauma in età giovanile (più spesso associato a frattura del cranio o del massiccio facciale), mentre le cadute sono la principale causa di trauma negli anziani, meno frequentemente associate a fratture del cranio più frequentemente ad ematomi intracranici (epidurali/subdurali, intraparenchimali). Al di là dei decessi, i ricoveri per trauma cranico sono stati stimati in 126.000, nel 2001, di cui 103.000 per trauma grave e 23.000 per trauma lieve. Tutto questo produce, oltre ai 6742 morti, 15.000 invalidi permanenti e 600.000 accessi di Pronto Soccorso.³

Nosografia e diagnosi

I traumi cranici si dividono in traumi con e senza frattura del cranio e con o senza ferita penetrante. Lo strumento universalmente accettato per la stadiazione della sintomatologia clinica posttraumatica (tabella 11.1) è la Glasgow Coma Scale/Score (GCS).^{5,6}

In base al risultato della GCS, e ad altri dati anamnestici relativi alla presenza o meno di perdita di coscienza (loss of consciousness, LOC) e di amnesia (post-traumatic amnesia, PTA) e a fattori di rischio specifici per la traumatologia encefalica (Risk Factors, RF), il trauma viene suddiviso nei quadri sindromici descritti nelle tabelle 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7 secondo le linee-guida della EFNS.^{7,8}

Tabella 11.1 Glasgow Coma Scale/Score (GCS)

Funzione	Punteggio		
Risposta verbale	Nessuna	1	Assenza di verbalizzazione di qualsiasi tipo
	Incomprensibile	2	Grugniti/gemiti, nessun linguaggio
	Inappropriata	3	Intelligibile, non frasi prolungate
	Confusa	4	Conversa, ma è confuso, disorientato
	Orientata	5	Consapevole del tempo, del luogo e delle persone
Apertura occhi	Nessuna	1	Anche alla pressione sovraorbitaria
	Al dolore	2	Pressione sullo sterno, su arto, sovraorbitaria
	Agli ordini verbali	3	Risposta non specifica, non necessariamente ad un comando
	Spontanea	4	Occhi aperti, non necessariamente cosciente
Risposta motoria	Nessuna	1	A qualsiasi tipo di dolore, l'arto rimane flaccido
	In estensione	2	Spalla addotta e spalla e avambraccio ruotati internamente
	In flessione	3	Risposta in flessione al dolore o assunzione di postura emiplegica
	Allontanamento	4	Allontanamento dell'arto al dolore, le spalle si abducono
	Localizza il dolore	5	Arto tenta di allontanare lo stimolo doloroso; pressione sovraorbitaria/toracica
	Obbedisce ai comandi	6	Esegue semplici comandi

Punteggio = somma dei punti delle tre componenti (varia da 3/15 a 15/15)

Tabella 11.2 Sviluppo di danno cerebrale nei diversi tipi di trauma cranico

Lieve	GCS = 13-15
Categoria 0	GCS = 15 No LOC, no PTA = trauma cranico, no TBI Non fattori di rischio
Categoria 1	GCS = 15 LOC <30 min, PTA >1h Non fattori di rischio
Categoria 2	GCS = 15 Presenza di fattori di rischio
Categoria 3	GCS = 13-14 LOC <30 min, PTA >1h Con/senza fattori di rischio
Moderato	GCS = 9-12
Severo	GCS ≤8
Critico	GCS = 3-4, assenza di reattività pupillare e assenza di risposta motoria o risposta in decerebrazione

Nei traumi moderati o severi lo sviluppo di danno cerebrale è ovviamente più probabile

Oltre il 95 % dei traumi cranici è classificato come lieve; all'interno di questa categoria si possono individuare soggetti a basso o alto rischio di sviluppare danno cerebrale in base alla presenza o meno di caratteristiche cliniche o fattori di rischio (tabella 11.4)

TBI = trauma cranio-encefalico; GCS = Glasgow Coma Scale; LOC = perdita di coscienza; PTA = amnesia post-traumatica.

La valutazione della GCS dovrebbe essere effettuata e comunicata come valore risultante dei tre item oltre che valore somma (ad esempio GCS 13/15: V4, O4, M5).

In alcuni pazienti (con demenza o precedenti disturbi neurologici) la GCS basale pre-trauma potrebbe essere inferiore a 15 pertanto va tenuto conto di ciò durante la valutazione.

Tabella 11.3 Classificazione nazionale e internazionale del trauma cranico sulla base del punteggio alla GCS

Classificazione internazionale		ASSR Traumi 2006	
Mild	13-15	Lieve	14-15
Moderate	9-12	Moderato	9-13
Severe	3-8	Severo	≤8

Tabella 11.4 Trauma cranico lieve (Mild) o concussione

	GCS 13-15	LOC +/-	PTA +/-	
<i>All'interno del trauma lieve la EFNS⁷ ha individuato quattro livelli:</i>				
Grado 0	GCS 15/15	LOC -	PTA -	RF -
In questo caso è improprio parlare di trauma che abbia riguardato l'encefalo, si tratta di trauma del cranio.				
Grado 1	GCS 15/15	LOC <30 min	PTA <1 h	RF -
In questo caso si tratta di trauma dell'encefalo e conseguentemente vengono raccomandati ma non resi obbligatori accertamenti neuroradiologici come la TC cranio od almeno Rx.				
Grado 2	GCS 15/15	LOC irrilevante	PTA irrilevante	RF +
La presenza di fattori di rischio indipendentemente dal quadro clinico deve indurre alla esecuzione di una TC cranio. I RF sono elencati nella tabella 11.5 sottostante.				
Grado 3	GCS 13-14/15	LOC irrilevante	PTA irrilevante	RF irrilevante
Un grado di GCS inferiore a 15/15 deve indurre in ogni caso ad effettuare una TC indipendentemente dalla presenza o meno di altri deficit come la perdita di coscienza e la amnesia.				

Tabella 11.5 Fattori di rischio per lo sviluppo di danno cerebrale nel trauma cranico lieve

-
- Storia del trauma non chiara o ambigua
 - Amnesia post-traumatica persistente (potrebbe essere interpretata come risposta verbale alla GCS=4 e quindi GCS <15)
 - Amnesia retrograda >30 min
 - Trauma sopra la clavicola inclusi segni clinici di frattura cranica (frattura base cranica o frattura con depressione della teca)
 - Cefalea severa, diffusa, persistente
 - Vomito ripetuto
 - Deficit neurologici focali
 - Crisi epilettiche
 - Età <2 anni
 - Età >60 anni
 - Coagulopatia
 - Dinamica del trauma ad alta energia o politrauma
 - Abuso alcol/droghe
-

Tabella 11.6 L'emergenza sanitaria in tema di trauma cranico: criteri per l'ospedalizzazione

-
- Alterato livello di coscienza (GCS <15)
 - Uso di anticoagulanti o altri problemi medici significativi
 - GCS 15 ma uno dei seguenti:
 - Amnesia continua (>5 min)
 - Nausea e/o vomito continui
 - Una crisi comiziale post evento
 - Segni neurologici focali
 - Irritabilità o alterazioni del comportamento
 - Evidenza clinica o radiologica di frattura cranica o sospetta ferita penetrante
 - Alterazione alla TC cranio
 - Cefalea severa o altri sintomi neurologici
 - Paziente con problemi sociali o che non può essere osservato da adulto affidabile
-

Tabella 11.7 All'arrivo in Ospedale

All'arrivo in Ospedale è sempre consigliabile:

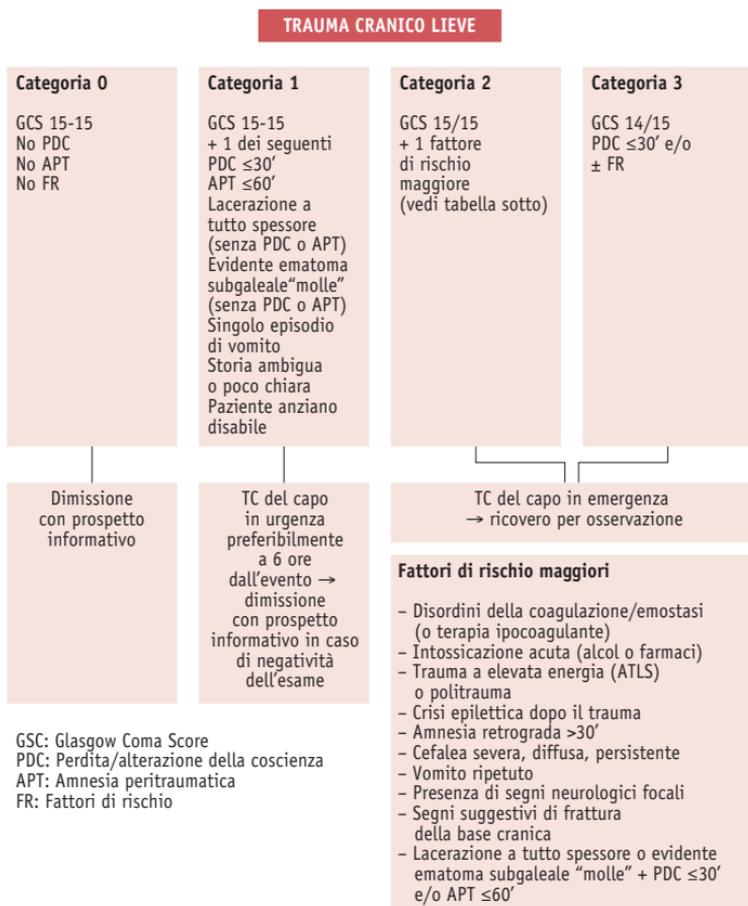
- Contattare personale istruito/specializzato (unità di neuroscienze)
- Individuare subito se lieve-moderato-severo o politrauma
- Escludere intossicazione (alcol, sostanze d'abuso)
- Se politrauma eseguire ABCD ed aggiungere esami diagnostici specifici (TC cervicale, RX per eventuali fratture, ecc.)
- Se GCS ≤ 8 contattare anestesista
- Se lieve, individuare quelli a basso-alto rischio di evoluzione

I fattori di rischio che possono rendere un trauma cranico lieve meritevole di considerazione maggiore, allo stesso livello di trauma medio grave, sono riportati in tabella 11.2 e nell'insero della figura 11.1 mentre la sottostante tabella 11.8 riporta i criteri per considerare a "elevata energia" le modalità dell'evento che ha prodotto il trauma, indipendentemente dalla clinica del paziente. In presenza di tali modalità, anche in assenza di una clinica che deponga per trauma medio-grave il paziente va considerato a rischio. In termini di fattori aggravanti il trauma cranico lieve, va tenuto presente quanto illustrato nelle figure 11.1 e 11.2.

Tabella 11.8 Criteri per identificare il "trauma ad elevata energia" proposti da ATLS

- Eiezione dall'auto
- Deceduti nello stesso veicolo
- Pedone proiettato o arrotato
- Incidenti d'auto ad elevata velocità:
 - velocità iniziale >64 km/h
 - deformazione del veicolo >50 cm
 - intrusione nel comparto passeggeri >30 cm
- Tempo di estricazione >20 min
- Cadute da >6 m
- Capottamento del veicolo
- Auto contro pedone a velocità >8 km/h
- Incidente motociclistico a velocità >32 km/h o con separazione del pilota dal veicolo

Figura 11.1 Algoritmo decisionale per pazienti affetti da trauma cranico lieve



I pazienti che presentano PDC >30' o APT >60' rientrano nella categoria "Trauma cranico di entità moderata"

Figura 11.2 Algoritmo per la diagnosi e il trattamento del trauma cranico lieve dell'adulto

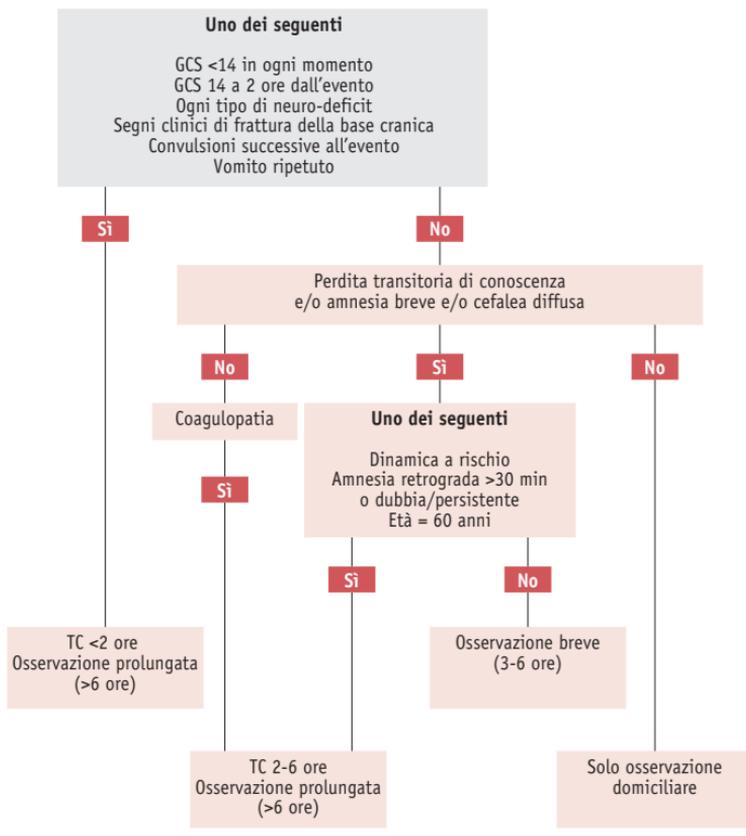


Figura 11.3 Linee guida, Department of veterans affairs - presentazione (A)

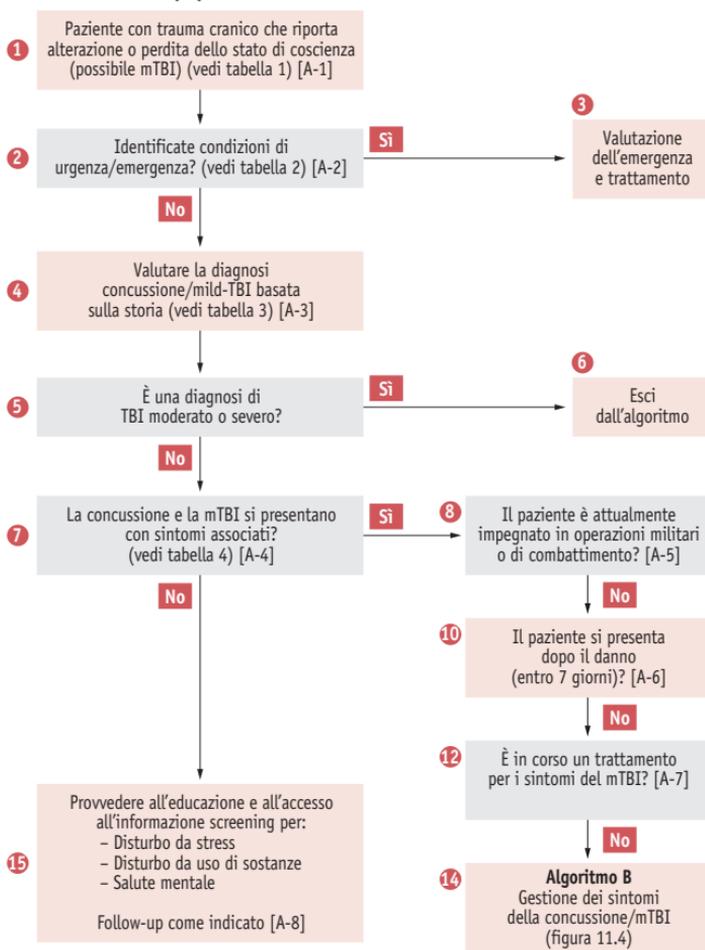


Tabella 4 Sintomi correlati post-concussione/mTBI*

Sintomi fisici	Sintomi cognitivi	Sintomi emozionali
cefalea, vertigine, disturbi d'equilibrio, nausea, fatica, insonnia, visione offuscata, sensibilità alla luce, ipo/anacusia, iperosmia, convulsioni, deficit neurologici transitori, parestesie	attenzione, concentrazione, memoria, velocità di elaborazione, giudizio, controllo esecutivo	depressione, ansia, agitazione, irritabilità, impulsività, aggressione

*I sintomi che si sviluppano entro 30 giorni dal trauma

Tabella 1 Possibili cause di trauma cranico

- Detonazione o esplosione
- Scuotimento della testa o testa scossa da oggetto o caduta
- Movimenti di accelerazione / decelerazione (id incidenti stradali) [A-1]

Tabella 2 Indicatori per immediato trasferimento in ambiente specialistico

- | | |
|---|---|
| 1 Alterazione di coscienza attuale | 7 Cefalea ingravescente |
| 2 Declino progressivo all'esame neurologico | 8 Disorientamento spaziale o per le persone |
| 3 Asimmetria pupillare | 9 Comportamento incongruo o confusione e irritabilità |
| 4 Convulsioni | 10 Parola abburattata |
| 5 Vomito ripetuto | 11 Instabilità posturale |
| 6 Diplopia | 12 Segni focali motori o sensitivi agli arti |

Tabella 3 Criteri diagnostici per concussione/mild TBI

- Perdita o diminuzione del livello di coscienza per meno di 30 minuti
- Perdita della memoria per eventi precedenti fino a un giorno prima del trauma
- Alterazione di coscienza/stato mentale per 0-24 h dopo il trauma
- Imaging strutturale normale
- Glasgow Coma Score: 13-15 (miglior valore entro le prime 24 h se possibile) [A-3]

Sì

9

Segui la guida per la gestione del mTBI in operazioni militari o di combattimento

Sì

11

Segui protocolli per la gestione del mTBI acuto in pazienti civili

Sì

13

Algoritmo C
Follow-up dei sintomi persistenti della concussione/mTBI (figura 11.5)

Nel trauma cranico lieve, in assenza di lesioni extracraniche significative ed entro le 6 ore dal trauma, il dosaggio sierico dei livelli di S-100 β <0,1 μ g/l potrebbe servire a differenziare il paziente a basso rischio e quindi dimissibile senza TC da quello a rischio moderato.⁹

La diagnosi di possibile lesione traumatica cerebrale va presa in considerazione, sia quando in anamnesi venga riportato un trauma cranio facciale o quando siano evidenti segni di trauma sulla cute del cranio o della faccia, sia quando nell'anziano, o nel paziente a rischio per coagulopatie, vi sia stato un trauma che non abbia direttamente coinvolto il cranio ma che, per contraccolpo può aver prodotto una lesione del tessuto cerebrale o un versamento emorragico subaracnoideo o subdurale.

A pagina 334 si riporta l'algoritmo decisionale (figura 11.3) messo a punto dal Department of Veterans Affairs/Department of Defense USA che presenta percorsi sostanzialmente sovrapponibili a quelli sopra riportati dalle linee-guida europee, con maggior attenzione all'informazione da fornire al paziente e ai suoi familiari.¹⁰

Nella figura 11.4 viene illustrata la gestione dei sintomi correlati al trauma e viene evidenziato un fattore di rischio non considerato nei precedenti pannelli europei: trauma cranico pregresso recente, inusuale tra persone comuni ma facilmente riscontrabile in atleti o militari esposti a rischio, che in base alla letteratura costituisce un fattore di rischio per lesioni cerebrali definitive.^{11 12} La figura, inoltre, estende il suo interesse anche a follow-up dei possibili disturbi post-traumatici presentati da pazienti che abbiano subito un trauma cranico lieve.

La gestione dei disturbi post-traumatici viene poi completata nella figura 11.5 dove vengono anche esaminate le possibili cause di vantaggio secondario o di problematiche psicosociali lavorative o familiari.

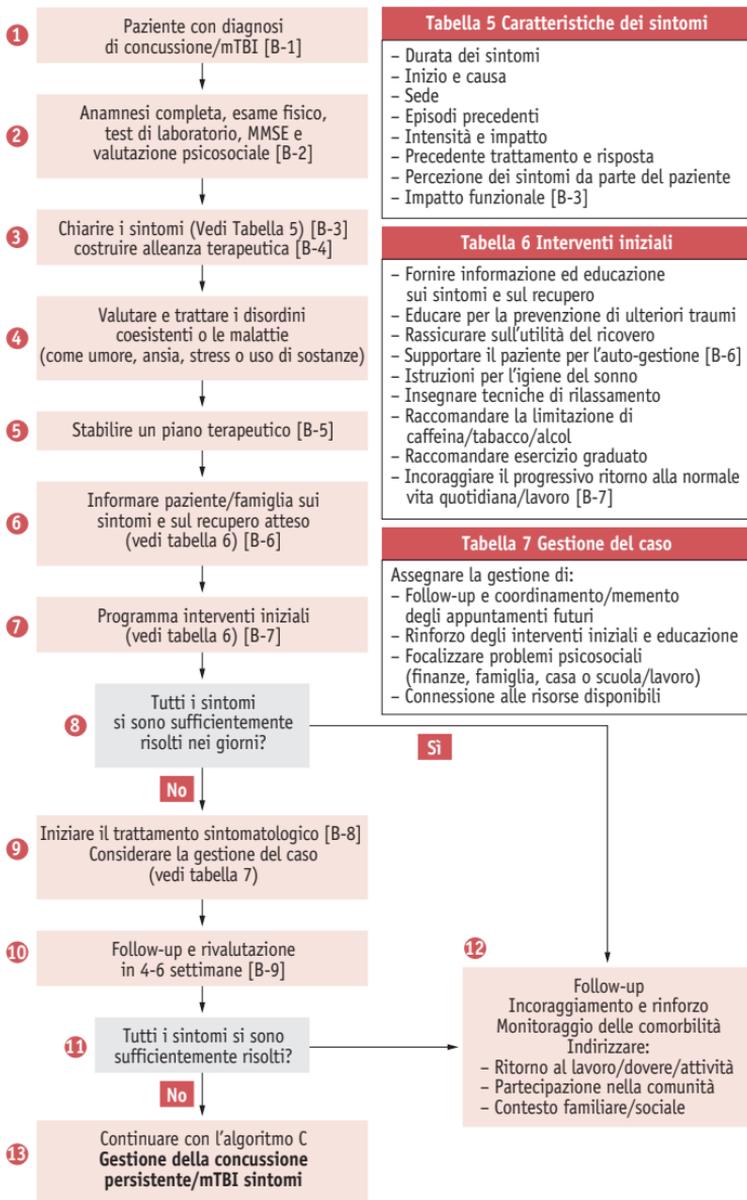
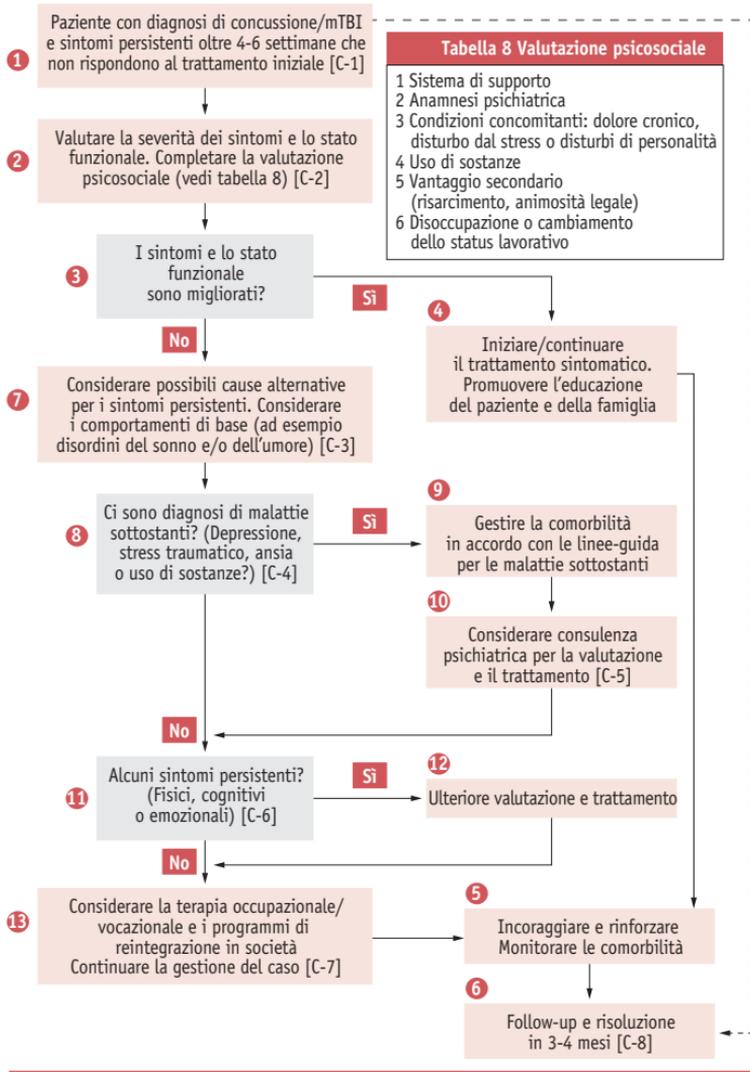
Figura 11.4 **Gestione dei sintomi (B)**

Figura 11.5 Follow-up dei sintomi persistenti (C)



Trauma cranico moderato

I traumi moderati, severi, e critici (GCS <14, tabella 11.3) devono **sempre essere ospedalizzati**. La loro stadiazione avviene secondo l'algoritmo riportato nelle figure contenenti i criteri di definizione della popolazione da considerare come colpita da trauma cranico. Vengono di seguito riportati i criteri temporali per la effettuazione della valutazione ai *red flags* degli accertamenti diagnostici da effettuare all'ingresso e i criteri di trasferimento (tabelle 11.9, 11.10, 11.11, e 11.12).

Tabella 11.9 Indicazioni al ricovero in Ospedale senza specifica di reparto di destinazione

-
- Alterato livello di coscienza (GCS <15)
 - Uso di anticoagulanti o altri problemi medici significativi
 - GCS 15 ma uno dei seguenti:
 - Amnesia continua (>30 min)
 - Nausea e/o vomito continui
 - Crisi comiziale post evento
 - Segni neurologici focali
 - Irritabilità o alterazioni del comportamento
 - Evidenza clinica o radiologica di frattura cranica o sospetta ferita penetrante
 - Alterazione alla TC cranio
 - Cefalea severa o altri sintomi neurologici
 - Paziente con problemi sociali o che non può essere osservato da adulto affidabile
-

In tutti i casi in cui vi sia indicazione alla esecuzione di una TC cranio e/o del rachide cervicale e di paziente giunto in un PS privo di tale attrezzatura, vi è l'indicazione immediata al trasferimento in altra struttura per la esecuzione dell'esame. Se le condizioni del paziente lo permettono è consigliabile effettuare il trasferimento direttamente in una struttura che disponga, oltre che della attrezzatura TC, anche di reparto/servizio di consulenza in PS di Neurochirurgia per eventuale valutazione neurochirurgica. La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) è indicata in presenza di segni e sintomi riferibili al midollo cervicale o in caso di sospetto danno vascolare

(ad esempio mal-allineamento vertebrale, frattura che interessa il forame trasverso o i processi laterali o una insufficienza di circolo vertebro- basilare).

Tabella 11.10 Indicazioni sui tempi di esecuzione della TC cranio in caso di truma cranico

Da eseguire immediatamente (urgenza) se	Da eseguire entro 6-8 ore se GCS 15 ma
<ul style="list-style-type: none"> • GCS ≤ 12 (apertura degli occhi al dolore, non parla) • GCS < 15 a due ore dall'evento • Deficit neurologico focale • Sospetto clinico di frattura cranica • Perdita di coscienza prolungata (> 5min) • Crisi epilettica post traumatica • Vomito ripetuto (≥ 2 episodi) • Cefalea persistente severa • Disturbo della coagulazione noto 	<ul style="list-style-type: none"> • Perdita di coscienza o amnesia e: <ul style="list-style-type: none"> - Età ≥ 65 anni - Disordini della coagulazione - Dinamica a rischio - Amnesia retrograda > 30 min • Uso di anticoagulanti

Considerare l'esecuzione della TC cranio nei pazienti che ritornano in PS < 48 ore lamentando qualsiasi disturbo che si possa mettere in relazione al trauma. L'esecuzione della TC cranio va considerata in tutti i pazienti in terapia anticoagulante, anche in assenza di perdita di coscienza o amnesia.¹³

Tabella 11.11 Indicazioni alla esecuzione di esami associati alla TC cranio

Imaging del rachide cervicale nel trauma cranico

RX in tre proiezioni del rachide cervicale se: <ul style="list-style-type: none"> • Dolore al collo e <ul style="list-style-type: none"> - età > 65 aa - dinamica a rischio • Si ritiene pericoloso valutare l'escursione dei movimenti del collo 	TC del rachide cervicale (entro 1 ora) se: <ul style="list-style-type: none"> • GCS < 13 alla valutazione iniziale • Paziente intubato • Sospetto di alterazione nonostante RX normale • Politrauma • Necessaria una diagnosi certa in urgenza (es per intervento chirurgico)
--	--

Tabella 11.12 Indicazioni al trasferimento per esecuzione TC cranio/rachide e/o valutazione neurochirurgica

- Da ospedale senza TC se il paziente rientra nei casi delle tabelle 11.10 e 11.11 a ospedale con TC e NCH
- Da ospedale senza NCH se la TC cranio documenta lesione intracranica (tabella 11.13) a ospedale con NCH
- Indipendentemente dai risultati della TC cranio qualora le caratteristiche cliniche suggeriscano come appropriate la valutazione, il monitoraggio e il trattamento da parte di unità di neuroscienze specialistica da ospedale privo di neuroscienze a ospedale con neuroscienze/NCH

Nella tabella 11.13 è riportata la classificazione dei quadri radiologici in TC cranio del trauma cranico, in base ai tipi di presentazione radiologica.^{14 15}

Tabella 11.13 Classificazioni dei quadri TC nel trauma cranico

Interpretazione delle neuroimmagini

Danno diffuso, non visibile	Danno intracranico non visibile alla TC
Danno diffuso	Cisterne visibili con shift <5 mm, presenza di lesioni, ma non lesioni iperdense o a densità mista >25 cc.
	Può includere frammenti di osso e corpi estranei.
Danno diffuso con edema	Cisterne compresse o assenti, shift <5 mm, non lesioni iperdense o a densità mista >25 cc
Danno diffuso con shift	Shift >5 mm, non lesioni iperdense o a densità mista >25 cc
Lesioni con effetto massa	Lesioni iperdense o a densità mista >25cc
Emorragia subaracnoidea	Presente o meno

All'accertamento diagnostico segue l'algoritmo decisionale per il reparto di ricovero in prima istanza del paziente con trauma cranico moderato in base alle risultanze radiologiche. La Neurochirurgia

costituisce reparto di elezione per i pazienti elencati nella tabella 11.14. La valutazione del Neurochirurgo deve essere effettuata in prima istanza ed è quindi necessaria la ospedalizzazione del paziente in Ospedale ove è presente la Neurochirurgia.

Tabella 11.14 Indicazioni al ricovero in ospedale dotato di Unità Operativa di Neurochirurgia

-
- Lesione intracranica potenzialmente suscettibile di trattamento neurochirurgico
 - Coma prolungato (GCS ≤ 8) dopo rianimazione iniziale
 - Confusione persistente >4 h
 - Deterioramento del livello di coscienza (perdita di 1 punto nella sottoscala motoria o verbale o 2 punti nella sottoscala apertura degli occhi della GCS)
 - Segni focali neurologici
 - Crisi epilettica senza recupero completo
 - Frattura cranica (*compound depressed*)
 - Lesione penetrante accertata o sospetta
 - Perdita di *liquor* o altri segni di frattura basi cranio
-

La indicazione al trattamento chirurgico delle lesioni intraparenchimali è riassunta nella successiva tabella 11.15 in base alle raccomandazioni.^{16 17}

Tabella 11.15 Indicazioni al trattamento chirurgico delle lesioni emorragiche intraparenchimali postraumatiche

-
- Paziente con lesione emorragica intraparenchimale e segni di deterioramento neurologico progressivo riferibile alla lesione, ipertensione intracranica refrattaria alla terapia medica o segni di effetto massa alla TC, necessita di trattamento chirurgico
 - Paziente con GCS 6-8 e contusioni frontali o temporali >20 cm³ con shift della linea mediana ≥ 5 mm e/o compressione delle cisterne alla TC; pazienti con qualsiasi lesione >50 cm³, necessita di trattamento chirurgico
 - Paziente con lesione emorragica intraparenchimale senza compromissione neurologica, PIC controllata e senza segni di effetto massa alla TC necessita di stretto monitoraggio clinico e radiologico (TC seriate)
-

Mentre quelle per il trattamento chirurgico degli ematomi epidurali e subdurali sono riassunte nelle tabelle 11.16 e 11.17 come suggerito dalle BTF Surgical Guidelines.^{16 17}

Tabella 11.16 Indicazioni al trattamento chirurgico dell'ematoma epidurale acuto

-
- Ematoma epidurale $>30 \text{ cm}^3$ va evacuato chirurgicamente indipendentemente dal punteggio GCS
 - Ematoma epidurale $<30 \text{ cm}^3$, con spessore $<15 \text{ mm}$, con shift della linea mediana $<5 \text{ mm}$ in pazienti con GCS >8 senza deficit focali va gestito con TC cranio seriata e stretta osservazione neurologica in un centro neurochirurgico
-

Timing:

- Paziente in coma (GCS <9) con ematoma epidurale acuto ed anisocoria necessita di evacuazione chirurgica in urgenza
 - Non ci sono dati per consigliare un tipo di trattamento rispetto ad un altro, tuttavia la craniotomia garantisce una evacuazione più completa dell'ematoma
-

Tabella 11.17 Indicazioni al trattamento chirurgico dell'ematoma subdurale acuto

-
- Un ematoma subdurale acuto con spessore $>10 \text{ mm}$ o shift della linea mediana $>5 \text{ mm}$ alla TC necessita di evacuazione chirurgica indipendentemente dal punteggio GCS.
 - Il paziente con ematoma subdurale acuto in coma (GCS <9) necessita di monitoraggio della PIC
 - Il paziente in coma (GCS <9) con ematoma subdurale con spessore $<10\text{-mm}$ e shift della linea mediana $<5 \text{ mm}$ necessita di evacuazione chirurgica se la GCS si riduce di 2 o più punti dal momento del trauma all'ospedalizzazione e/o il paziente presenta anisocoria o midriasi fissa e/o la PIC $>20 \text{ mm Hg}$.
-

Timing:

- In caso di indicazione chirurgica l'evacuazione andrebbe effettuata al più presto
-

La indicazione rimane ovviamente di stretta pertinenza NCH

Segue la tabella per i controlli da effettuare nei pazienti con trauma cranico moderato in base alla evoluzione del quadro clinico (tabella 11.18 e figura 11.6).

Tabella 11.18 Osservazione clinica

I parametri da osservare sono:

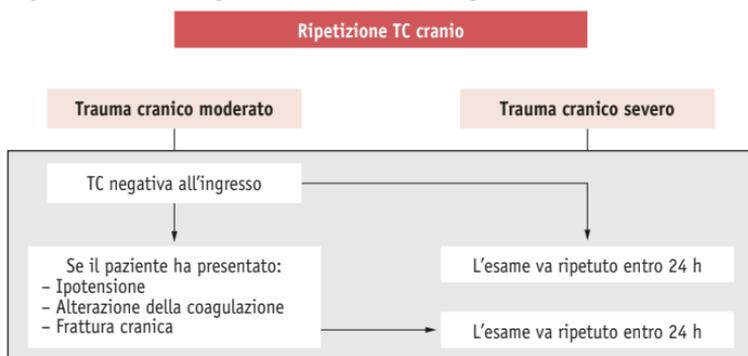
- GCS
- Pupille (dimensioni e reattività)
- Movimenti degli arti
- Parametri vitali
 - PA
 - Saturazione O₂
 - Frequenza cardiaca e respiratoria
 - Temperatura corporea
- Segni di alterazione comportamentale o della parola

Frequenza delle osservazioni:

- Ogni ½ ora per 2 ore
- Ogni 1 ora per 4 ore
- Ogni 2 ore per 6 ore
- Di seguito ogni 4 ore fino a che non ritenuto più necessario

Non presenti studi per stabilire il timing

Figura 11.6 **Timing dei controlli radiologici**



Bibliografia

1. Jennett B. Epidemiology of head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 362-9.
2. Kraus JF, McArthur DL, Silverman TA, Jayaraman M. Epidemiology of brain injury. *Neurotrauma*. New York: McGraw-Hill, pp. 13-30; 1996.
3. Giustini M, Pitidis A. Epidemiologia del trauma cranico in Italia. *Emergenza Neurochirurgica Integrata – Rimini* 10 settembre 2004.
4. Kraus JF, Black MA, Hessel N, et al. The incidence of acute brain injury and serious impairment in a defined population. *Am J Epidemiol* 1984; 119(2): 186-201.
5. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2(7872): 81-4.
6. Teasdale G, Murray G, Parker L, Jennett B. Adding up the Glasgow Coma Score. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1979; 28(1): 13-6.
7. Vos PE, Battistin L, Birbamer G, et al. EFNS guideline on mild traumatic brain injury: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2002; 9: 207-19.
8. Vos PE, Alekseenko Y, Battistin L et al. European Federation of Neurological Societies. Mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol* 2012; 19(2): 191-8.
9. Zongo D, Ribéreau-Gayon R, Masson F et al. S100- β protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury. *Ann Emerg Med* 2012, 59: 209-18.
10. Cifu D, Hurley R, Peterson M et al. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Concussion/Mild Traumatic Brain Injury. Management of Concussion/mTBI Working Group. *J Rehabil Res Dev* 2009; 46(6): CP1-68.
11. Vagnozzi R, Signoretti S, Tavazzi B, et al. Temporal window of metabolic brain vulnerability to concussion: a pilot 1H-magnetic resonance spectroscopic study in concussed athletes--part III. *Neurosurgery* 2008; 62(6): 1286-95.
12. Vagnozzi R, Signoretti S, Cristofori L, et al. Assessment of metabolic brain damage and recovery following mild traumatic brain injury: a multicentre, proton magnetic resonance spectroscopic study in concussed patients. *Brain* 2010; 133(11): 3232-42.
13. National Clinical Guideline Centre (UK). Head injury: triage, assessment, investigation and early management of head injury in children, young people and adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 [www.nice.org.uk/guidance/cg176]

14. Duhaime AC, Gean AD, Haacke EM, et al. Common data elements in radiologic imaging of traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2010; 91(11): 1661-6.
15. Haacke EM, Duhaime AC, Gean AD et al. Common data elements in radiologic imaging of traumatic brain injury. *J Magn Reson Imaging*. 2010; 32(3): 516-43.
16. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al. Surgical Management of Traumatic Brain Injury Author Group. Surgical management of traumatic parenchymal lesions. *Neurosurgery* 2006; 58(3 Suppl): S25-46.
17. Carney N, Totten AM, O'Reilly C et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. 4th Ed. *Neurosurgery* 2016: 1-10.

12.

Dolori muscolari, deficit di forza e/o disturbi sensitivi

Coordinatore: Giuseppe Vita

Gruppo di lavoro: Anna Mazzeo, Olimpia Musumeci,

Lucio Santoro, Angelo Schenone, Paola Tonin,

Antonio Toscano, Gian Luca Vita

(con il patrocinio dell'Associazione Italiana di Miologia e dell'Associazione per lo Studio del Sistema Nervoso Periferico)

Introduzione

Le malattie neuromuscolari possono esordire in modo acuto e talora in modo focale, rendendo non facile la diagnosi differenziale con un disturbo della forza dovuto a una patologia del sistema nervoso centrale (vedi percorso *Deficit neurologici focali*, capitolo 9).

Un aspetto non trascurabile è che una diagnosi precoce di una malattia neuromuscolare porta ad una terapia tempestiva e ad un maggiore possibilità di miglioramento o di guarigione.¹

Gli algoritmi diagnostici che vengono qui proposti sono delle raccomandazioni che devono tenere conto di alcuni importanti aspetti quali l'insorgenza acuta compresa da alcune ore ad alcuni giorni, la distribuzione dei sintomi, l'identificazione di fattori scatenanti, le patologie associate, i sintomi e/o segni associati, la disponibilità o meno di alcuni esami diagnostici.

La divisione tra alcuni algoritmi è talvolta solo parziale, poiché ad esempio una debolezza muscolare con esordio acuto va prima differenziata se miogena o neurogena, oppure nel giro di ore o di pochi giorni il quadro clinico può modificarsi passando dalla presenza di isolati dolori muscolari alla associazione di una debolezza muscolare (tabella 12.1).

Tabella 12.1 Semeiotica della debolezza muscolare acuta: note essenziali

Di origine muscolare

- debolezza prossimale, simmetrica, persistente
- assenza di disturbi sensitivi
- riflessi profondi diminuiti (soprattutto nei distretti con maggiore debolezza)
- aspetti talora associati: rabdomiolisi, mioglobinuria, cardiomiopatia
- CK poco o molto aumentato

Di origine della giunzione neuromuscolare

- debolezza prossimale o distale, dei muscoli oculari e della faccia
- presenza di fluttuazioni della faticabilità
- assenza di disturbi sensitivi
- riflessi profondi normali
- CK normale

Di origine neurogena

- debolezza muscolare prossimale e distale, spesso asimmetrica
- ipotonia, ipotrofia, ipo-areflessia
- possibile presenza di disturbi sensitivi
- CK normale o poco aumentato

Approfondimenti su "Neuromuscular Disease Center" della Washington University, St. Louis, MO USA (<http://neuromuscular.wustl.edu/alfindex.htm>).

Paziente con esordio acuto di dolori muscolari diffusi

I dolori muscolari costituiscono un sintomo frequente e poco specifico, riscontrabile in diverse patologie di origine muscolare ed extramuscolare. Nell'ambito delle malattie muscolari, le mialgie possono rappresentare l'unico sintomo o presentarsi in associazione ad altri segni e sintomi quali, ad esempio i crampi/contratture, la fatica, la debolezza muscolare, la rabdomiolisi e la mioglobinuria.

Per orientare la diagnosi in presenza di dolori muscolari è importante valutare:²

- L'insorgenza a riposo o a seguito di fattori scatenanti quali l'esercizio fisico, il digiuno prolungato, la febbre, l'esposizione al freddo o una anestesia generale.

- La distribuzione del dolore se diffusa a più gruppi muscolari, generalizzata o focale (ovvero limitata ad un singolo distretto muscolare).
- L'associazione con altri segni e sintomi suggestivi di malattia muscolare quali il facile affaticamento, l'emissione di urine scure (tipo color "coca cola" = mioglobinuria), un deficit di forza prossimale o la rhabdmiolisi (ovvero necrosi muscolare con presenza di elevati valori di CK sierico).³

Nei pazienti con insorgenza di **dolori muscolari a riposo**, bisogna valutare l'anamnesi alla ricerca di elementi suggestivi di danno muscolare acquisito quali assunzione di farmaci (ad esempio, statine, antibiotici, neurolettici)⁴ o le patologie associate di tipo extramuscolare (ad esempio, malattie autoimmuni, forme neoplastiche o infezioni recenti). L'esame neurologico deve rivolgere l'attenzione alla presenza di debolezza muscolare specie a distribuzione prossimale.

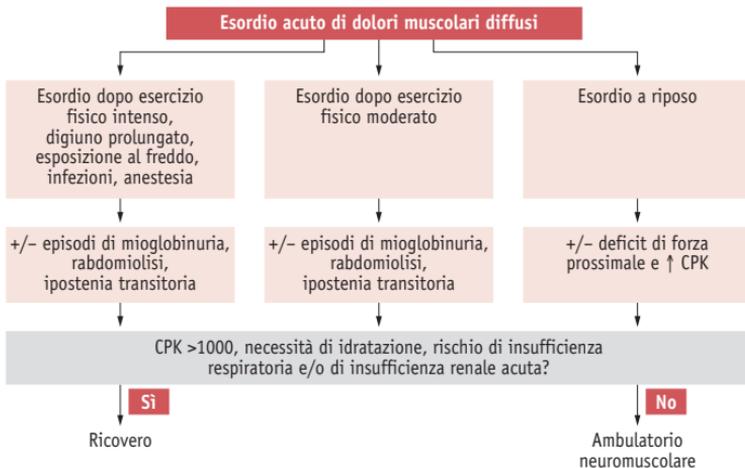
Nei pazienti con **dolori muscolari dopo attività fisica** (figura 12.1), digiuno, prolungata esposizione al freddo ecc. si possono manifestare mialgie ai quattro arti; soprattutto in questi casi è utile valutare la presenza di un'associata debolezza muscolare o di mioglobinuria e/o di rhabdmiolisi.

La presenza di **iperCKemia** indirizza in ogni caso la diagnosi verso una malattia muscolare.

La **necessità del ricovero** è legata al rischio di una diffusione del pattern miopatico con comparsa di deficit dei muscoli respiratori o al rischio di anuria per insufficienza renale acuta da mioglobinuria.^{5 6} In quest'ultimo caso, la terapia indicata è l'idratazione forzata e, se necessario, il trattamento dialitico. Superata la fase acuta, l'esecuzione di EMG e biopsia muscolare permetterà di definire meglio la diagnosi e consentirà anche una corretta diagnostica differenziale tra diverse miopatie di origine genetica con presentazione clinica atipica.

Infatti, lo **studio morfologico muscolare** potrà indirizzare la diagnosi verso una miopatia metabolica ad esempio da accumulo di

Figura 12.1 **Algoritmo del paziente con esordio acuto di dolori muscolari**



glicogeno (glicogenosi muscolari) o da accumulo di lipidi o da alterazioni mitocondriali⁷ da confermare con l'esecuzione di test biochimici e genetico-molecolari.

Una precisa **diagnosi biochimico-genetica** oggi si impone in quanto alcune miopatie metaboliche possono essere trattate con successo con farmaci specifici. In particolare, vi sono forme di miopatia da accumulo di lipidi che rispondono in maniera drammatica al trattamento con riboflavina⁸ ed è disponibile la terapia enzimatica sostitutiva per la glicogenosi di tipo II (malattia di Pompe) che può presentarsi con episodi acuti di insufficienza respiratoria.⁹

Non è superfluo sottolineare che alcuni **aspetti morfologici** sono **peculiar** di specifiche patologie muscolari: ad esempio l'evidenza di infiltrati infiammatori suggerisce una diagnosi di miopatia infiammatoria, patologia anch'essa trattabile, generalmente con successo, con cortisonici e immunosoppressori.

Una condizione particolare è la comparsa di dolore muscolare e ipostenia muscolare a distribuzione focale (ad esempio muscoli tibiali anteriori) dopo esercizio fisico prolungato, come ad esempio nei maratoneti (**sindrome compartimentale**). Una sintomatologia simile può comparire nella miosite focale. In tali casi l'EMG mostrerà un danno muscolare focalizzato con risparmio degli altri distretti.¹⁰

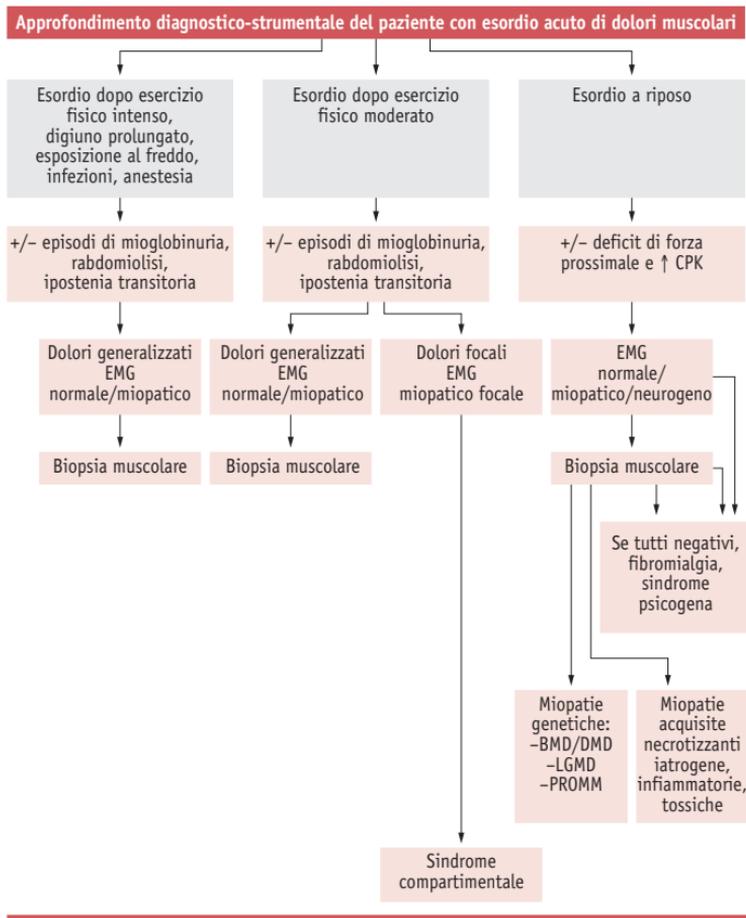
È necessario segnalare che in condizioni di mialgie diffuse, una volta espletate tutte le procedure diagnostiche, l'assenza di risultati patologici (CPK, EMG e biopsia muscolare normali) deve opportunamente porre il dubbio di trovarsi di fronte ad una **affezione di natura psicogena**. È utile in questi casi ricorrere a una consulenza psichiatrica e psicologica.

Infine appare opportuno ricordare che non è infrequente il riscontro di pazienti che lamentano dolori intensi e diffusi e che recano spesso certificazioni di diagnosi di **"fibromialgia"**, malattia che ad oggi non ha specifici marker diagnostici.

Appare evidente dalle considerazioni sopra riportate che l'identificazione delle cause del dolore muscolare acuto necessita di un approccio multimodale presso centri che siano dotati delle risorse adatte a eseguire una complessa diagnostica di laboratorio. La figura 12.2 riassume le tappe di un approfondimento diagnostico-strumentale di 1° livello del paziente con esordio acuto di dolori muscolari.

Nel caso si sospetti una miopatia metabolica, *red flags* di sintomi e segni possono aiutare a differenziare le differenti malattie (figura 12.3). A questo punto, solamente un approfondimento diagnostico-strumentale di 2° livello con esami biochimici e genetici potrà portare alla diagnosi conclusiva (figura 12.4).

Figura 12.2 Approfondimento diagnostico-strumentale di 1° livello nel paziente con esordio acuto di dolori muscolari



Paziente con debolezza muscolare acuta generalizzata (miogena)

La debolezza **a insorgenza acuta (ore, uno-due giorni)** dovuta a malattie muscolari è riconducibile a poche condizioni cliniche. In linea generale è importante considerare:

- contesto in cui viene visto il paziente (PS, unità di terapia intensiva, reparto di medicina);
- distribuzione della debolezza (generalizzata o focale, molto rara nelle miopatie);
- persistenza o l'eventuale carattere fluttuante;
- coinvolgimento di muscoli oculari o di muscoli dipendenti da altri nervi cranici (ad esempio IX, X);
- associazione con mialgie, febbre, lesioni cutanee;
- identificazione di fattori scatenanti la sintomatologia.

L'algoritmo è stato costruito cercando di tenere conto della sua applicabilità nella realtà nazionale e delle situazioni che possono presentarsi più frequentemente. Sono stati quindi escluse le condizioni di rara evenienza. Una prima, importante distinzione è stata fatta tra la debolezza che si presenta a riposo (figura 12.5) e quella che compare in corso o dopo attività fisica (figura 12.6).

I casi con **debolezza che compare a riposo** sono stati suddivisi nell'algoritmo in due categorie: quelli non associati ad aumento di CK e quelli con aumento di CK.

Un paziente può manifestare **debolezza acuta con CK normale**; in questo caso il dosaggio degli ormoni tiroidei può portare ad una diagnosi di ipertiroidismo; ancora, l'anamnesi positiva, la presenza di disautonomia e lo studio neurofisiologico completo di stimolazione ripetitiva e studio della singola fibra può condurre alla diagnosi di botulismo.

Quando la **debolezza si associa a CK aumentato** lo scenario diventa più complesso per il configurarsi di situazioni molto diverse fra loro. Ad esempio un paziente si presenta in PS con debolezza generalizzata, insorta da qualche ora, di gravità tale da condurre a una paraparesi o tetraparesi flaccida senza coinvolgimento dei muscoli respiratori o cardiaco; il dosaggio degli ioni plasmatici, esame che viene eseguito di routine, può condurre rapidamente alla diagnosi di paralisi ipokaliemica o iperkaliemica (esistono forme genetiche e forme acquisite). Le cause acquisite di ipokaliemia comprendono: diarrea cronica, uso prolungato di diuretici, iperaldosteronismo,

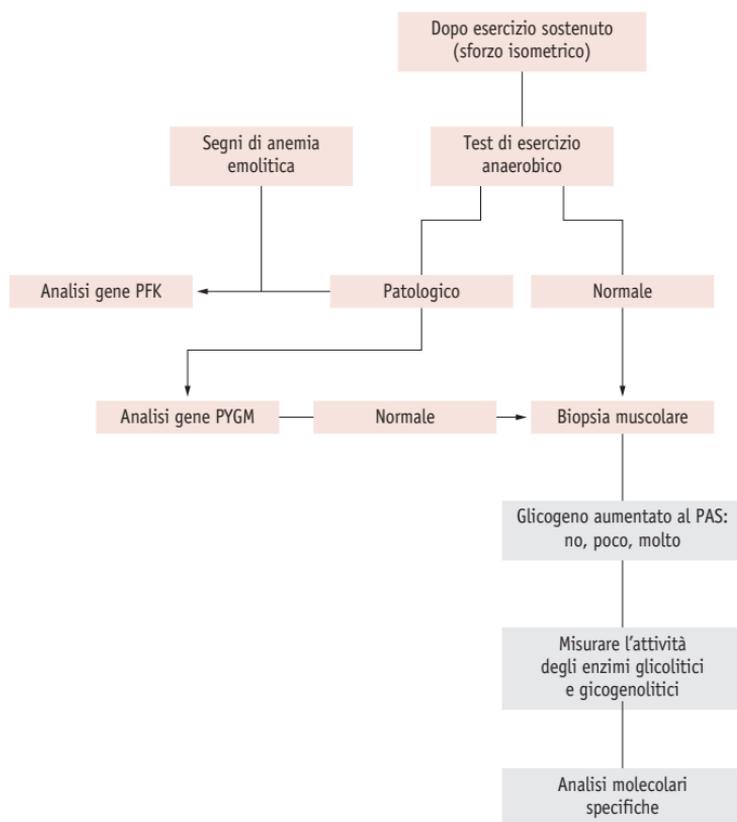
Figura 12.3 **Red flags** diagnostiche e diagnosi differenziale nelle miopatie metaboliche

	Sintomi	Piosi	Oftalmoplegia	Intolleranza all'esercizio	Rabdomioli	Mialgie	Debolezza muscolare prossimale	Debolezza muscolare distale
Miopatie mitocondriali	MELAS	X	X	X			X	
	MERRF			X			X	
	Kearn-Sayre	X	X	X			X	
	cPEO	X	X	X				
Miopatie da accumulo di lipidi	Deficit di CPTII			X	X			
	MADD			X	X		X	
	NLSD			X			X	
	Deficit di TFP			X				
Miopatie da accumulo di glicogeno	GSD II	X		X		X	X	
	GSD III			X	X		X	X
	GSD IV			X			X	
	GSD V			X	X	X		
	GSD VII			X				
	Diagnosi differenziale	Miastenia gravis, OPMD, miopatie congenite	Miastenia gravis, OPMD, miopatie congenite	Miastenia gravis, disturbi endocrini	Cause iatrogene e tossiche	Miopatie infiammatorie, distrofie muscolari	Miopatie infiammatorie, distrofie muscolari	Miopatie distali

Legenda: MELAS: encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica; MERRF: encefalomiopatia mitocondriale con fibre rosse stracciate; CPEO: oftalmoplegia esterna cronica progressiva; CPT II: carnitina palmitoil transferasi II; MADD: miopatia da deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi; NLSD: miopatia da accumulo di lipidi neutri; TFP: proteina trifunzionale; OPMD: distrofia muscolare oculo-faringea.

Ipoglicemia				X	X
Retinopatia/cataratta	X	X			Distrofie miotoniche
Lipomatosi	X				Abuso di alcol
Anomalia di Jordan			X		
Ittiosi			X		Ittiosi genetica
Macroglossia				X	Malattie lisosomiali
Neuropatia periferica	X	X	X	X	Neuropatie
Incontinenza urinaria					Sclerosi multipla
Ipoacusia	X	X	X	X	Distrofia facio-scapolo-omeroale
Coinvolgimento epatico			X	X	X
Coinvolgimento cardiaco	X	X		X	Distrofinopatie, distrofie miotoniche
Coinvolgimento SNC	X	X	X	X	Sclerosi multipla, leucoencefalopatie

Figura 12.4 **Approfondimento diagnostico-strumentale di 2° livello nel paziente con esordio acuto di dolori muscolari, iperCKemia e intolleranza allo sforzo**



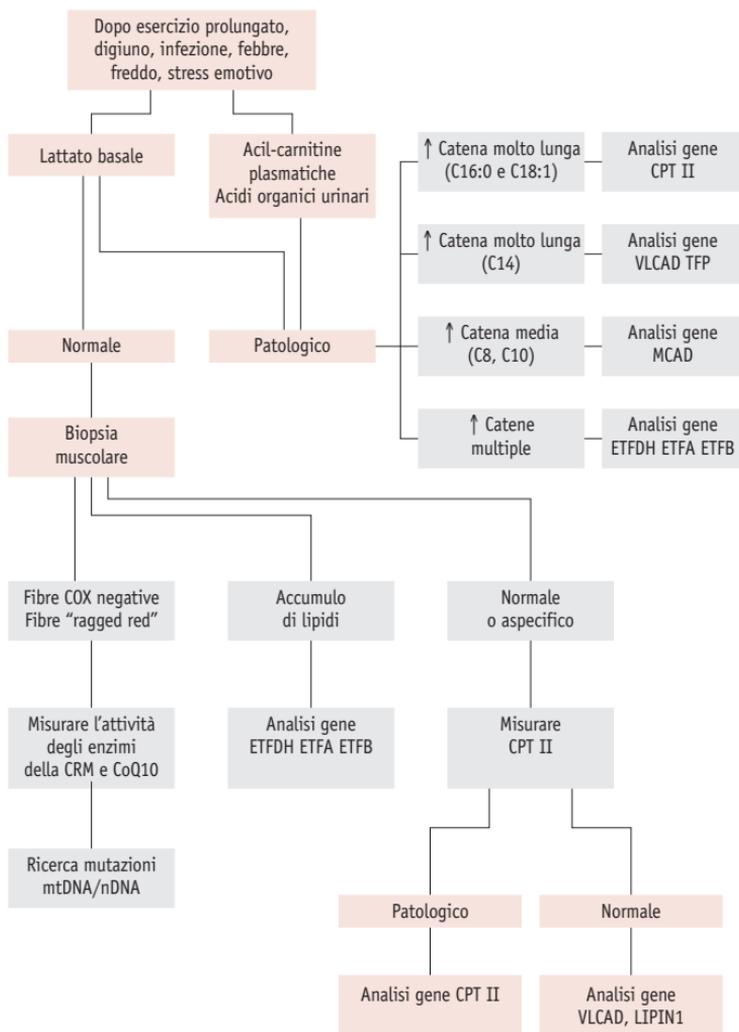


Figura 12.5 Algoritmo del paziente con debolezza muscolare acuta generalizzata, insorta a riposo

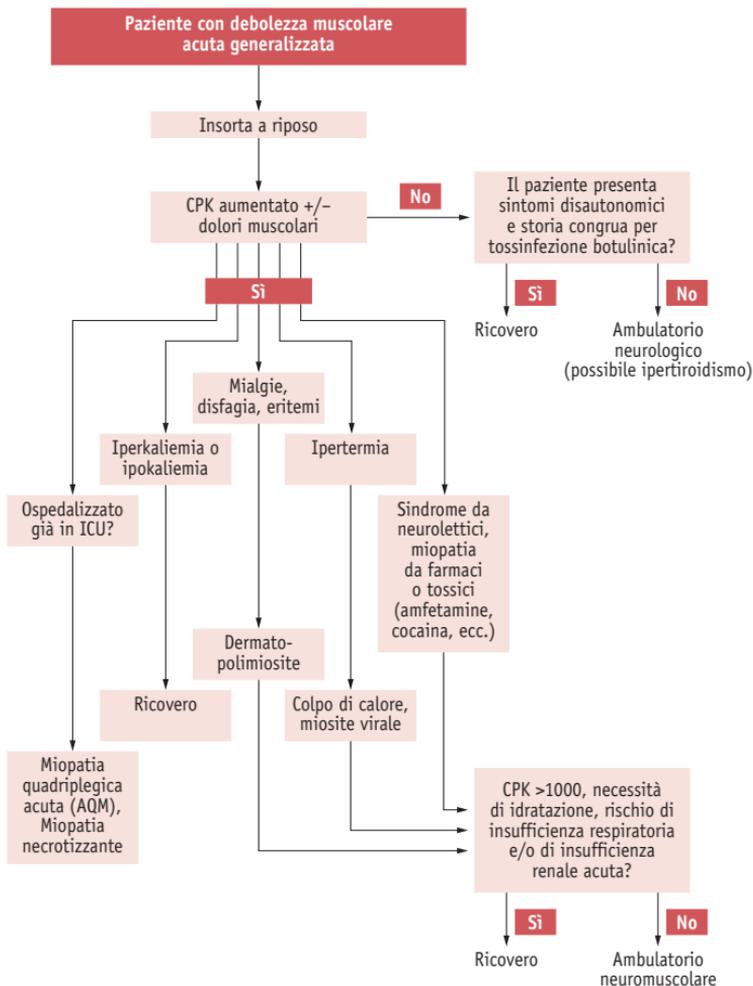
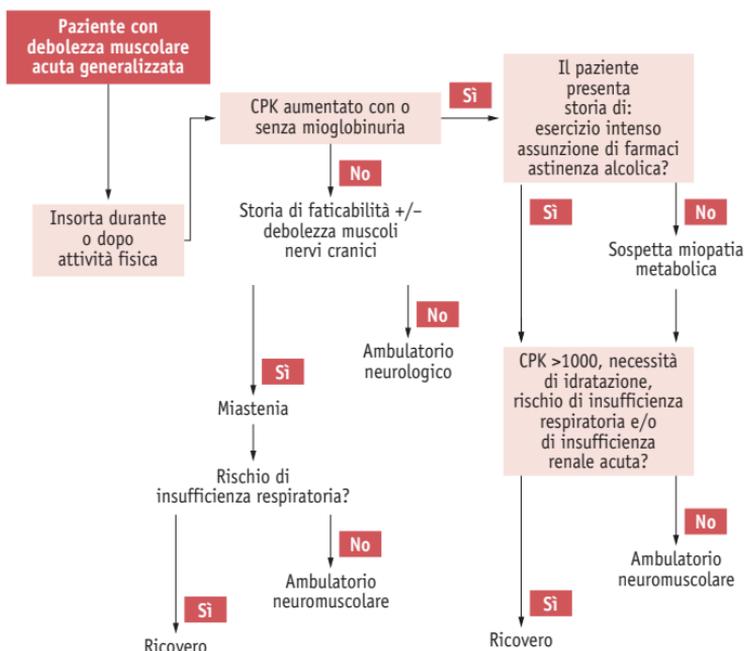


Figura 12.6 **Algoritmo del paziente con debolezza muscolare acuta generalizzata, insorta durante o dopo attività fisica**



abuso di liquirizia, uso smodato di caffè o tè, tossicità da gossipolo contenuto nei semi di cotone e usato dalla popolazione cinese (molto numerosa in Italia) come contraccettivo maschile. Il rilievo di elevati livelli degli ormoni tiroidei può portare alla diagnosi di paralisi ipokaliemica da tireotossicosi.¹¹

Debolezza muscolare con alterati livelli di potassiemia si riscontra anche in alcune canalopatie. La diagnosi di **paralisi periodica ipokaliemica** genetica si basa su una storia di episodi, di durata variabile da ore a giorni, di paralisi flaccida, di ipokaliemia durante gli attacchi, di assenza di miotonia sia clinica che all'EMG, di presenza di

fattori scatenanti quali cibi ricchi di carboidrati, assunzione di alcol, infusioni di glucosio. Il protocollo neurofisiologico di Fournier è risultato molto utile nella diagnostica differenziale delle varie forme.¹²

La diagnosi di **paralisi periodica iperkaliemica** genetica viene formulata in presenza di attacchi di paralisi flaccida che può associarsi a debolezza di muscoli degli occhi, della gola e del tronco, di iperkaliemia, (>5 mmol/l), esordio prima di 20 anni, fattori scatenanti quali assunzione di cibi ricchi di potassio dopo riposo o esercizio, di glucocorticoidi, esposizione al freddo, stress emotivo. **Il rischio cardiaco della iperkaliemia e della ipokaliemia impone un codice rosso.**

Se la debolezza muscolare si associa ad **aumento di CK, mialgie, disfagia, possibili lesioni cutanee** è verosimile che il paziente sia affetto da una **miopatia infiammatoria**, polimiosite o dermatomiosite.¹³ Frequentemente questi pazienti sono inizialmente visti da colleghi internisti, reumatologi, dermatologi e il neurologo viene interpellato successivamente. Da tenere a mente sono le forme paraneoplastiche dell'anziano. La conferma diagnostica si ha con lo studio istologico, istochimico e immunoistochimico della biopsia muscolare.

In **presenza di febbre** va considerata anche la possibilità di **miosite virale**. In questi casi, oltre ai sintomi (mialgia) e segni di miopatia (debolezza muscolare) sono presenti anche sintomi legati alla malattia sistemica. I virus responsabili sono diversi (influenza A e B, enterovirus, EB, adenovirus, HIV), ma i più frequenti sono quelli dell'influenza A e B. La miosite dovuta a questi virus si caratterizza per l'improvvisa comparsa, di solito nei primi giorni di convalescenza, di mialgie agli arti inferiori con difficoltà a deambulare. L'EMG mostra segni miopatici; in questi casi non vi è indicazione alla biopsia muscolare, il trattamento è sintomatico e la malattia si risolve in qualche giorno.¹⁴

Inoltre, sono note **cause fisiche** caratterizzate, ad esempio, da aumento elevato della temperatura corporea quale si osserva nei colpi di calore, nell'ipertermia maligna, nella sindrome da neurolettici, oppure casi legati all'assunzione di sostanze tossiche (amfetamine,

cocaina, ecc.). Il danno muscolare può essere talmente grave da condurre alla comparsa di mioglobinuria.

Un ambiente dove è possibile osservare pazienti con debolezza muscolare a insorgenza acuta sono anche le **unità di terapia intensiva** (Intensive Care Unit – ICU).¹⁵ La **miopatia quadriplegica acuta** è stata inizialmente osservata in pazienti asmatici trattati con steroidi e bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, ma poi riportata anche in soggetti sottoposti a trapianto d'organo. Il quadro clinico è quello di una grave debolezza di tutti i muscoli volontari prevalente nei distretti prossimali. La debolezza dei muscoli respiratori ostacola lo svezzamento dei pazienti dal supporto ventilatorio.¹⁶ Alla biopsia muscolare si osserva la perdita dei filamenti di miosina (al microscopio ottico si osservano segni indiretti di perdita di miofilamenti che invece è visibile all'esame ultrastrutturale e all'Western Blot). Altri pazienti possono presentare **mionecrosi massiva** (miopatia acuta necrotizzante) con vacuolizzazioni e fagocitosi delle fibre muscolari.

Altra possibile causa di debolezza muscolare acuta con aumento di CK è l'**assunzione di farmaci**. Sono state individuate diverse classi di farmaci come gli antipsicotici e antidepressivi, i sedativi ipnotici, gli antistaminici, i chemioterapici, gli ipolipemizzanti (ad esempio statine) e molti altri farmaci. Spesso il disturbo muscolare si manifesta per l'uso concomitante di più farmaci, probabilmente per un effetto sinergico.⁴

Anche la debolezza che compare in corso o dopo **attività fisica** (figura 12.6) può essere associata o meno a mioglobinuria. Una causa di mioglobinuria può essere l'eccessiva attività muscolare come quella dei maratoneti, oppure quella legata a convulsioni o nella sindrome da astinenza alcolica.

Le **miopatie metaboliche**, intese come miopatie dovute a difetti enzimatici (deficit di carnitina palmitoil trasferasi, di miofosforilasi, di fosfofruttochinasi, degli enzimi della catena respiratoria) possono essere associate o meno alla comparsa di mioglobinuria.

Infine va ricordato il possibile esordio acuto di **miastenia**.

Paziente con debolezza muscolare acuta (neurogena e non traumatica)

La classificazione delle malattie del Sistema Nervoso Periferico non è agevole in considerazione del loro polimorfismo clinico. Sul piano pratico, per un immediato orientamento diagnostico, è utile adottare il criterio della distribuzione del deficit, distinguendo le forme focali da quelle diffuse. L'analisi di eventuali **disturbi delle sensibilità associati o isolati** e la loro distribuzione forniranno ulteriori dati diagnostici (figura 12.7).

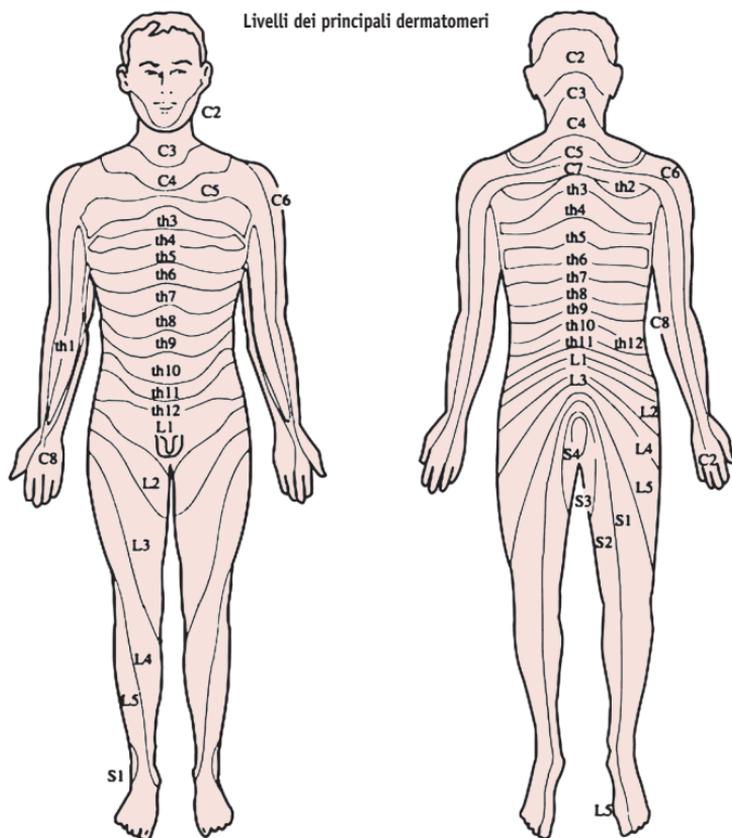
La valutazione della distribuzione somatica dei sintomi e dei segni è un elemento indispensabile per arrivare alla ipotesi diagnostica di compromissione di un singolo nervo, di una/più radici o di plesso. In questi casi il paziente va indirizzato ad un ambulatorio neuromuscolare per eseguire un esame neurofisiologico (figura 12.8).

Se invece la distribuzione dei sintomi/segni ad esordio acuto è bilaterale e simmetrica o più raramente asimmetrica, il paziente va sempre ricoverato¹⁷ (figura 12.9).

Non vi è dubbio che la **sindrome di Guillain-Barré (GBS)**, in una delle sue varianti, sia la causa più frequente di ipostenia acuta. Avanzata questa ipotesi diagnostica sulla base dei dati anamnestici (frequente riferita infezione respiratoria o intestinale), il paziente deve essere sottoposto ad esame elettrofisiologico¹⁸ e rachicentesi. Il ricovero è necessario perché il 20% dei pazienti può avere bisogno di degenza in una unità di terapia intensiva con eventuale ventilazione meccanica a causa del coinvolgimento dei muscoli respiratori.^{19 20} Un'altra possibile evenienza che richiede provvedimenti urgenti è la disautonomia parossistica con una percentuale variabile tra 1/3 e 2/3 di pazienti affetti da GBS.^{21 22}

Una diagnosi differenziale da considerare nei casi di neuropatie acute è la **porfiria**.²³ Le porfirie sfuggono spesso alla diagnosi perché possono avere manifestazioni cliniche proteiformi e mimare molte altre patologie. La variante più frequente è la **Porfiria Acuta Intermittente**, con trasmissione autosomica dominante, bassa

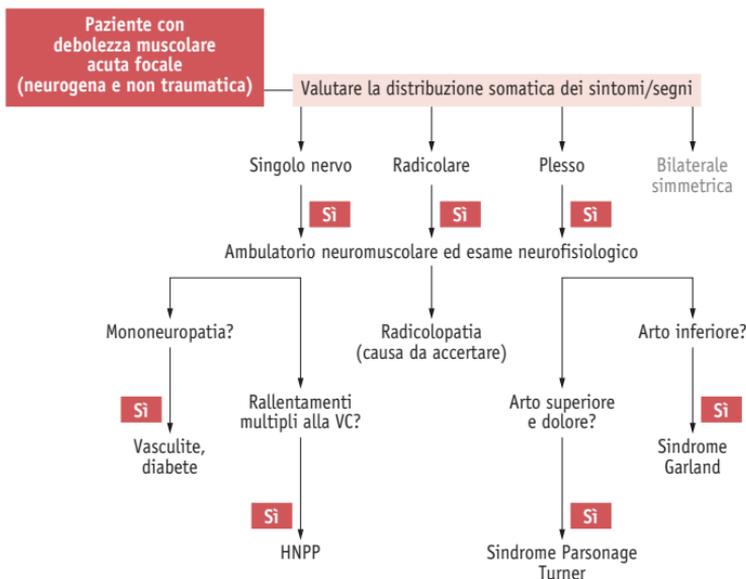
Figura 12.7 Dermatomi cutanei



C5 Clavicole
 C5, 6, 7 Aree laterali degli arti superiori
 C8, T1 Aree mediali degli arti superiori
 C6 Pollice
 C6, 7, 8 Mano
 C8 4° e 5° dito
 T4 Capezzoli
 T10 Ombelico
 T12 Regione inguinale

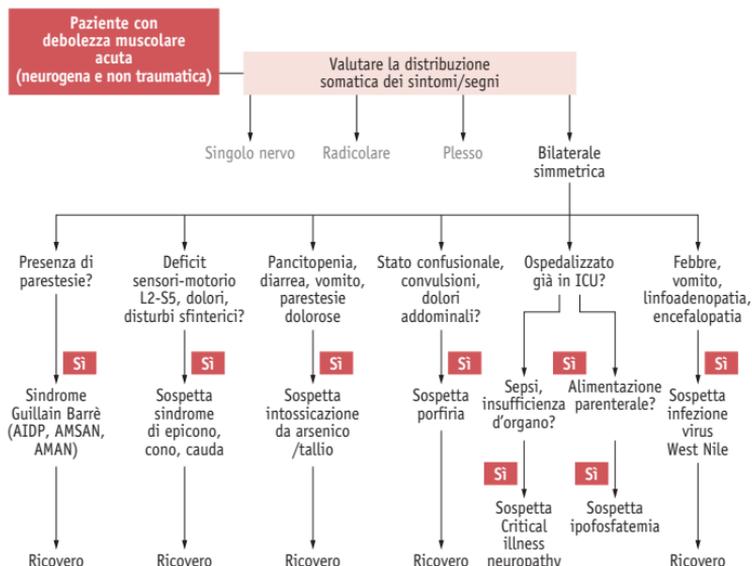
L1, 2, 3, 4 Aree anteriori degli arti inferiori
 L4, 5, S1 Piede
 L4 Alluce
 S1, 2, L5 Aree posteriori degli arti inferiori
 S1 Margine laterale del piede e 5° dito
 S2, 3, 4 Area perineale

Figura 12.8 Algoritmo del paziente con debolezza muscolare acuta focale (neurogena e non traumatica)



penetranza e prevalenza compresa tra 1 e 10 per 100.000. La manifestazione clinica più frequente è il dolore addominale acuto, associato a nausea, vomito e agitazione. In alcuni casi è possibile vi sia inizialmente dolore al dorso, successivamente esteso alle radici degli arti, e rapida evoluzione verso un quadro di severa neuropatia prevalentemente motoria e autonoma con possibilità di insufficienza respiratoria.²⁴ La compromissione facciale e bulbare è spesso presente e i riflessi sono generalmente assenti, con la possibile e paradossale conservazione degli achillei. I disturbi sensitivi sono meno frequenti e talvolta riguardano esclusivamente il tronco e le radici degli arti. È evidente la forte similitudine di un tale quadro clinico con una GBS; la **diagnosi differenziale** deve fondarsi sulla storia clinica (eventuali fattori scatenanti), eventuale familiarità ed indagini biochimiche (dosaggio nelle urine del porfobilinogeno

Figura 12.9 Algoritmo del paziente con debolezza muscolare acuta diffusa (neurogena e non traumatica)



e dell'acido delta-aminolevulinico). Un test semplice che può essere utile in prima istanza è la coloritura scura delle urine esposte al sole (polimerizzazione del porfobilinogeno in eccesso). La diagnosi precoce è determinante per la vita del paziente, sarà possibile infatti individuare gli eventi o fattori trigger; in caso di crisi convulsive evitare la somministrazione di barbiturici.

Le **intossicazioni acute da metalli pesanti** (arsenico e tallio) sono un ottimo esempio della regola generale che sostiene che le sostanze neurotossiche sono raramente selettive per il sistema nervoso. Infatti, in queste intossicazioni il quadro clinico è caratterizzato dal coinvolgimento simultaneo o sequenziale di più organi. Questo è un elemento particolarmente utile per una diagnosi differenziale

precoce. Sia il tallio che l'arsenico sono contenuti in pesticidi e l'assunzione accidentale è dunque possibile. In entrambi i casi la fase clinica che precede quella neuropatica è caratterizzata da disturbi gastrointestinali (diarrea, nausea, vomito) e autonomici (tachicardia e iper/ipotensione). I sintomi neuropatici, che si manifestano immediatamente dopo, sono inizialmente di tipo sensitivo con parestesie urenti e dolorose con propagazione disto-proximale, seguiti rapidamente da ipostenia ingravescente che può anche determinare insufficienza respiratoria.^{25 26}

L'insorgenza acuta di ipostenia può interessare anche **pazienti affetti da altre patologie** e complicarne il quadro clinico. La più frequente di queste evenienze riguarda i pazienti in condizioni critiche, degenti in ICU.¹⁶ La presenza di una patologia neuromuscolare viene abitualmente rilevata in modo acuto quando emerge la difficoltà a svezzare i pazienti dalla ventilazione artificiale. In realtà è molto probabile che la sintomatologia neuromuscolare sia insorta qualche tempo prima, ma per le condizioni dei pazienti è molto difficile rilevarla. Una diagnosi precoce è importante per evitare una prolungata degenza nelle ICU e migliorare l'outcome a lungo termine. Sul piano clinico, poiché i pazienti sono spesso tetraplegici o tetraparetici gravi, bisogna porre molta attenzione al respiro e alla capacità di espettorare. Un valido aiuto diagnostico può venire dal monitoraggio elettrofisiologico che nei pazienti critici evidenzia precocemente una caduta di ampiezza dei CMAPs e dei potenziali sensitivi (SAPs). Sono stati individuati alcuni fattori di rischio per l'insorgenza della **critical illness neuro-miopia**, quali la sepsi, l'insufficienza d'organo multipla, l'uso degli steroidi e/o dei bloccanti neuromuscolari, la prolungata immobilità e la iperglicemia.²⁷ La patologia viene attribuita a degenerazione assonale indotta dalla reazione sistemica infiammatoria con microvasculite, ma esistono dati cospicui in favore di una transitoria ineccitabilità dei canali voltaggio-dipendenti del sodio che precede o sostituisce la degenerazione cellulare, con conseguente paralisi funzionale di assoni e fibre muscolari.²⁸ È necessario monitorare attentamente anche la **fosfatemia** (l'insulina sposta i fosfati all'interno delle cellule) per evitare l'insorgenza di una tetraparesi areflessica, che sebbene piuttosto rara, deve

essere considerata nella diagnosi differenziale nei pazienti con critical illness, operati recentemente o in nutrizione parenterale prolungata.²⁹ Nei casi di grave ipofosfatemia è possibile osservare anche stato confusionale, convulsioni, encefalopatia e coma. Più frequentemente il quadro clinico consiste in una rapida evoluzione di parestesie alle labbra, disartria per disturbo della propriocettività della lingua, parestesie agli arti, tetraipostenia e atassia.

La **febbre West Nile** (West Nile Fever) è una malattia provocata dal virus West Nile. I serbatoi del virus sono gli uccelli selvatici e le zanzare, le cui punture sono il principale mezzo di trasmissione all'uomo. Il periodo di incubazione dal momento della puntura della zanzara infetta varia fra 2 e 14 giorni, ma può essere anche di 21 giorni nei soggetti con deficit a carico del sistema immunitario. La maggior parte delle persone infette non mostra alcun sintomo. Fra i casi sintomatici, circa il 20% presenta sintomi leggeri: febbre, mal di testa, nausea, vomito, linfonodi ingrossati, sfoghi cutanei. La paralisi flaccida acuta è identica a quella da poliovirus e può rapidamente determinare insufficienza respiratoria. I sintomi più gravi si presentano in media in meno dell'1% delle persone infette e comprendono febbre alta, forti mal di testa, debolezza muscolare, disorientamento, tremori, disturbi alla vista, torpore, convulsioni, fino alla paralisi e al coma. Alcuni disturbi neurologici possono essere permanenti. Nei casi più gravi (circa 1 su mille) il virus può causare un'encefalite letale. La diagnosi viene prevalentemente effettuata attraverso test di laboratorio (Elisa o Immunofluorescenza) effettuati su siero e, dove indicato, su fluido cerebrospinale, per la ricerca di anticorpi del tipo IgM.

Se il deficit motorio è limitato agli arti inferiori con deficit sensitivo, dolori e disturbi sfinterici, bisogna pensare ad una sospetta sindrome di epicono, cono, cauda.

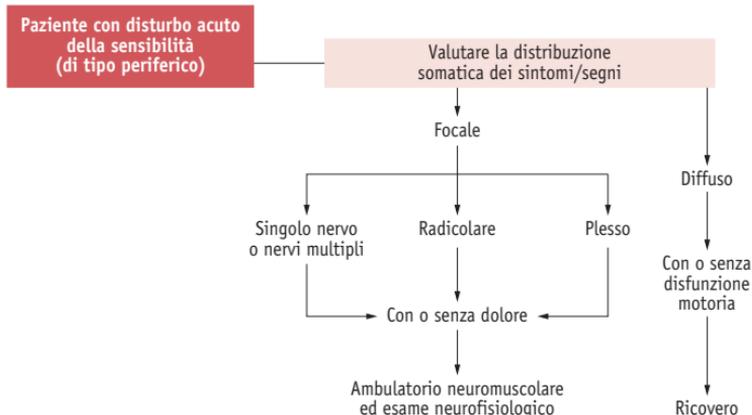
Paziente con disturbo acuto della sensibilità (di tipo periferico)

Anche i disturbi acuti delle sensibilità, non traumatici, possono essere distinti in base alla loro distribuzione in "focali" e "diffusi". I disturbi "focali" comprendono anche quelli a distribuzione multifocale, poiché riconoscono meccanismi patogenetici simili (figura 12.10).

La distinzione fra **disturbi acuti delle sensibilità focali/multifocali e diffusi** si basa essenzialmente sulla clinica. D'altra parte in sede di Pronto Soccorso, ove vengono valutate le emergenze neurologiche, normalmente non sono disponibili ulteriori strumenti diagnostici.³⁰

In seguito, la diagnosi differenziale fra forme con interessamento di uno o più nervi, di una o più radici o di una porzione di plesso, da un lato e dall'altro, nell'ambito dei disturbi diffusi, fra forme con

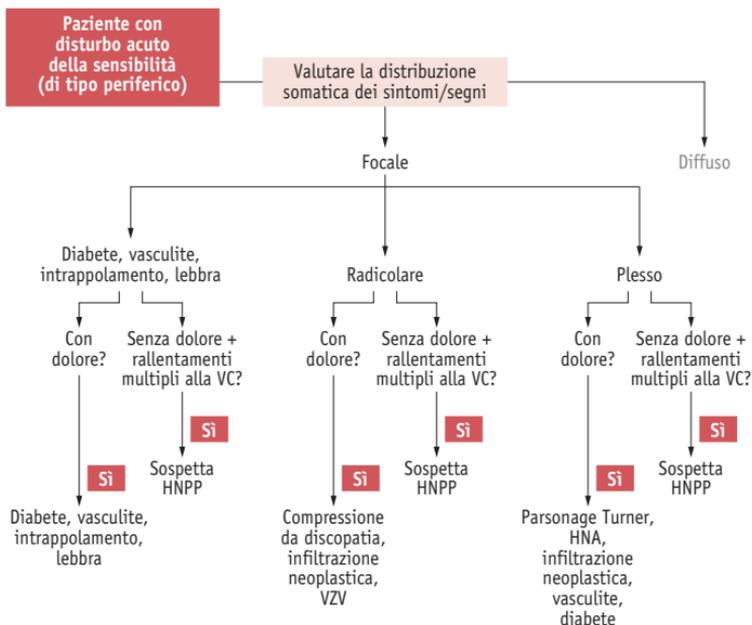
Figura 12.10 **Algoritmo del paziente con disturbo acuto della sensibilità (di tipo periferico)**



disfunzione motoria o senza disfunzione motoria, avviene non solo grazie alla clinica ma anche attraverso un accurato esame di neurofisiologia clinica. La figura 12.11 riassume le tappe di un approfondimento clinico e neurofisiologico del paziente con disturbo acuto della sensibilità e distribuzione focale.

È opportuno distinguere le forme focali in base alla **presenza o assenza di dolore**. Infatti, i disturbi acuti della sensibilità per interessamento compressivo, traumatico o vasculitico di uno o più nervi, le lesioni compressive o infiltrative di una o più radici nervose e le lesioni di plesso su base autoimmune, vasculitica o ereditaria sono normalmente accompagnati da un grado variabile di **dolore o**

Figura 12.11 **Approfondimento diagnostico clinico-neurofisiologico del paziente con disturbo acuto della sensibilità e distribuzione focale**

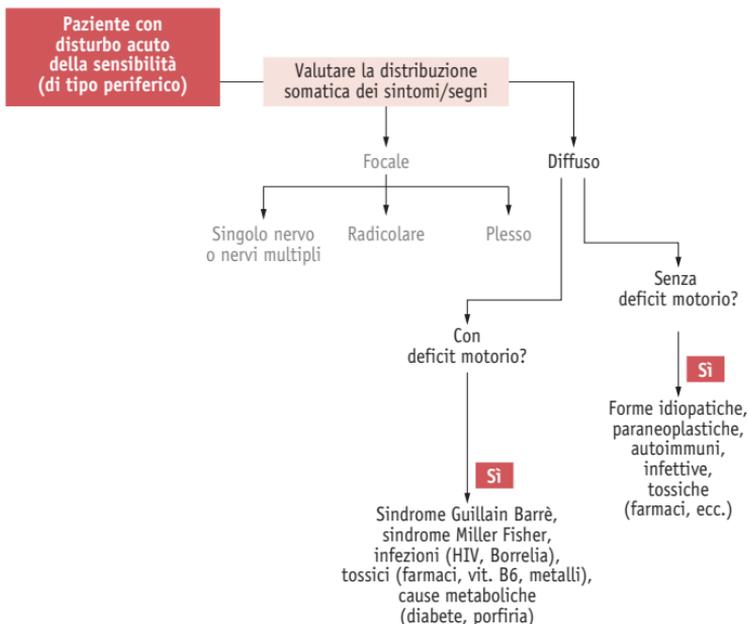


altri sintomi positivi. Possono naturalmente associarsi anche sintomi o segni motori.

Al contrario, il **dolore** è tipicamente **assente** nella neuropatia ereditaria con aumentata suscettibilità dei nervi al danno da compressione (HNPP). La HNPP si manifesta, tipicamente, con disturbi sensitivi ad esordio acuto (ipoestesia e/o parestesie) e distribuzione nel territorio di un o più nervi o radici o plesso. Anche nella HNPP possono associarsi sintomi o segni motori.

I disturbi sensitivi acuti diffusi riconoscono una patogenesi differente se si associano o meno a **sintomi e/o segni di disfunzione motoria**. Ciò si può stabilire, ancora una volta, in base alla clinica e allo studio neurofisiologico. Nel primo caso (con disfunzione motoria) rientrano, soprattutto, le forme disimmuni acute come la sindrome di Guillain-Barrè e la sindrome di Miller Fisher. Quest'ultima si caratterizza per la presenza di atassia, areflessia e oftalmoparesi (che rappresenta la principale disfunzione motoria).³¹ Nell'approfondimento diagnostico strumentale (figura 12.12) sono riportate le altre ipotesi diagnostiche in caso di disturbo acuto delle sensibilità con grado variabile di disfunzione motoria.³² Sono poi citate le forme in cui, per definizione, sono assenti sintomi e segni motori e che possono avere esordio acuto (anche se talvolta sono subacute o più raramente croniche).³³

Figura 12.12 Approfondimento diagnostico clinico-neurofisiologico nel paziente con disturbo acuto della sensibilità e distribuzione diffusa



Bibliografia

1. Bucelli R, Harms MB. Neuromuscular Emergencies. Semin Neurol 2015; 35: 683-9
2. Berardo A, DiMauro S, Hirano MA. Diagnostic algorithm for metabolic myopathies. Curr Neurol Neurosci Rep 2010, 10: 118-26.
3. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for Clinicians. Critical Care 2005; 9: 158-69.
4. Argov Z. Drug-induced myopathies. Current Opinion in Neurology 2000; 13: 541-54.
5. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. N Engl J Med 2009; 361: 62-72.

6. DiMauro S, DiMauro PM. Muscle carnitine palmyltransferase deficiency and myoglobinuria. *Science* 1973, 182: 929-31.
7. Andreu AL, Hanna MG, Reichmann H, et al. Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome b gene of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 1999, 341: 1037-44.
8. Bruno C, DiMauro S. Lipid storage myopathies. *Curr Opin Neurol* 2008, 21: 601-6.
9. van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol* 2017; 24: 768-e31.
10. McDonald S, Bearcroft P. Compartment syndromes. *Semin Musculoskelet Radiol* 2010, 14: 236-44.
11. Chaudhry MA, Wayangankar S. Thyrotoxic Periodic Paralysis: A Concise Review of the Literature. *Curr Rheumatol Rev* 2016; 12: 190-4.
12. Fournier E. Electrophysiological signs of muscle channelopathies by causal mutation. *Rev Neurol* 2005; 161: 1251-59.
13. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. *Current Opinion in Pharmacology* 2010; 10: 1-7.
14. Crum-Cianflone NF. Bacterial, Fungal, Parasitic, and Viral Myositis. *Clinical Microbiology Reviews* 2008; 21: 473-94.
15. Griffiths RD, Hall JB. Intensive care unit-acquired weakness. *Critical Care Medicine* 2010; 38: 770-87.
16. Upinder K, Dhand MD. Clinical approach to the weak patient in the intensive care unit. *Respiratory Care* 2006; 51: 1024-41.
17. Santoro L. Il paziente critico con polinevrite acuta. *Atti del 40° Congresso della Società Italiana di Neurologia, Padova 21-25/11/2009.*
18. Uncini A, Yuki N. Electrophysiologic and immunopathologic correlates in Guillain-Barré syndrome subtypes. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 869-84.
19. Durand MC, Porcher R, Orlikowski D et al. Clinical and electrophysiological predictors of respiratory failure in Guillain-Barré syndrome: a prospective study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 1021-8.
20. Walgaard C, Lingsma HF, Drenthen J et al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2010; 67: 781-7.
21. Bycroft J, Shergill IS, Chung EA et al. Autonomic dysreflexia: a medical emergency. *Postgrad Med J* 2005; 81: 232-5.
22. Truax BT. Autonomic disturbances in the Guillain-Barré syndrome. *Semin Neurol* 1984; 4: 462-8.

23. Ventura P, Cappellini MD, Rocchi E. The acute porphyrias: a diagnostic and therapeutic challenge in internal and emergency medicine. *Intern Emerg Med* 2009; 4: 297-308.
24. Lin CS, Krishnan AV, Lee MJ et al. Nerve function and dysfunction in acute intermittent porphyria. *Brain* 2008; 131: 2510-9.
25. Greenberg SA. Acute demyelinating polyneuropathy with arsenic ingestion. *Muscle Nerve* 1996; 19: 1611-3.
26. Zhao G, Ding M, Zhang B et al. Clinical manifestations and management of acute thallium poisoning. *Eur Neurol* 2008; 60: 292-7.
27. Khan J, Morrison TB, Rich MM et al. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 2006; 67: 1421-5.
28. Novak KR, Nardelli P, Cofe TC et al. Inactivation of sodium channels underlies reversible neuropathy during critical illness in rats. *J Clin. Invest* 2009; 119: 1150-8.
29. Siddiqui MF, Bertorini TE. Hypophosphatemia induced neuropathy: clinical and electrophysiologic findings. *Muscle Nerve* 1998; 21: 650-2.
30. Thomas PK, Ochoa J. Clinical features and differential diagnosis, in: *Peripheral Neuropathy*, Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds.), 3rd ed: W.B. Saunders Co., Philadelphia, 749-68, 1993.
31. Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller-Fisher syndrome. *Muscle Nerve* 2007; 36: 615-7.
32. Mitsumoto H, Wilbourn AJ. Causes and diagnosis of sensory neuropathies: a review. *J Clin Neurophysiol* 1994; 11: 553-67.
33. Koike H, Atsuda N, Adachi H et al. Clinicopathological features of acute autonomic and sensory neuropathy. *Brain* 2010; 133: 2881-96.

13.

Urgenze nei disturbi del movimento

Coordinatore: Carlo Colosimo

Gruppo di lavoro: Francesca Galletti, Giovanni Cossu

Introduzione

Nell'ambito dei disturbi del movimento, si possono presentare situazioni che richiedono un inquadramento diagnostico-terapeutico in emergenza. Sia i disturbi ipocinetici di tipo parkinsoniano che le varie forme ipercinetiche, possono, infatti, avere un esordio acuto (figura 13.1). Nel contempo, si possono verificare complicanze acute di patologie già cronicamente presenti, come la malattia di Parkinson.¹

Il pronto inquadramento di un nuovo disturbo ipocinetico (rallentamento o vero e proprio blocco del movimento) oppure ipercinetico (caratterizzato dalla presenza di movimenti involontari), così come la brusca esacerbazione di una patologia nota è di grande importanza. Tale quadro, infatti, può rappresentare un sintomo precoce

Figura 13.1 **Disturbi del movimento in emergenza**



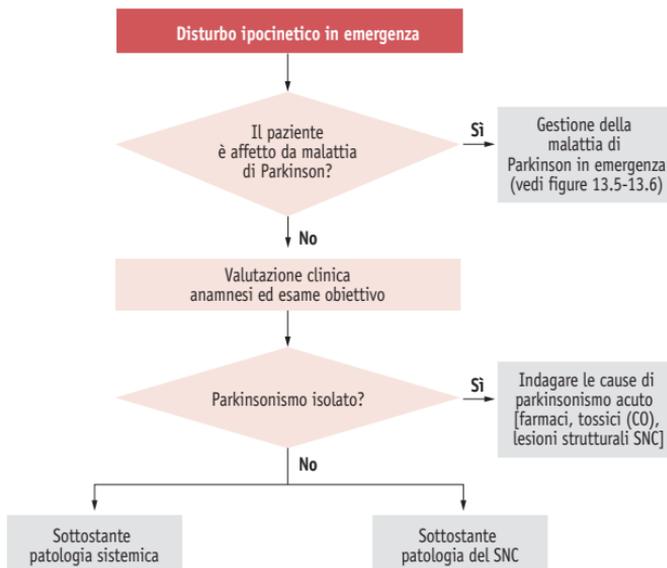
di una condizione encefalopatica sostenuta da un disturbo extra-neurologico sistemico del quale può consentire una diagnosi tempestiva.²

D'altro canto, anche la brusca esacerbazione di un disturbo già noto richiede un intervento urgente da parte dello specialista.³

Disturbi ipocinetici

I disturbi ipocinetici sono caratterizzati dalla presenza di bradicinesia e rigidità. La gestione di un quadro di questo tipo, in emergenza, richiede, innanzitutto, di escludere se un paziente sia affetto da malattia di Parkinson o da un parkinsonismo già noto, in quanto specifiche condizioni inerenti la patologia di base possono motivare un accesso in Pronto Soccorso (figura 13.2). In tutti gli altri casi,

Figura 13.2 **Disturbo ipocinetico in emergenza.**
Molta parte dei disturbi ipocinetici acuti ruota intorno alla MP



è necessario esaminare le situazioni predisponenti a un parkinsonismo acuto, che può presentarsi isolato, oppure accompagnato da altri segni e sintomi di compromissione neurologica oppure di alterazione sistemica.¹

Quando il paziente non è affetto da malattia di Parkinson

Il **parkinsonismo ad esordio acuto**, isolato è un evento raro e, nella maggior parte dei casi, è secondario all'esposizione a sostanze tossiche.² Sono stati descritti casi associati ad avvelenamento da cianuro, manganese, metanolo e all'esposizione al monossido di carbonio e organofosfati.⁴⁻⁶ Queste sostanze possono, infatti, indurre un danno acuto a carico dei nuclei della base. Per una diagnosi immediata può essere dirimente un'anamnesi accurata, con la ricostruzione di dove e come il paziente ha trascorso le ultime ore, se persone che erano con lui hanno presentato lo stesso quadro clinico e se presenta altri sintomi espressione di tossicità a carico di organi bersaglio della sostanza incriminata.

Un quadro di parkinsonismo acuto associato ad altri segni e sintomi di compromissione del sistema nervoso centrale può raramente manifestarsi in alcune forme di encefalite, come quella letargica e dopo eventi cerebrovascolari acuti.⁷⁻⁸ Tuttavia, in tali casi, il parkinsonismo si manifesta in genere come esito a distanza di settimane/mesi più che in fase acuta.

Di fronte a un paziente con un disturbo ipocinetico acuto, associato a segni e sintomi di interessamento sistemico, come febbre e turbe vegetative, è necessario prendere in accurata considerazione l'anamnesi farmacologica.

Nello 0,2% dei pazienti che hanno assunto dei neurolettici si può, infatti, presentare una **sindrome maligna da neurolettici**. Questo grave quadro si manifesta più frequentemente nei giovani adulti, di sesso maschile, dopo alcuni giorni, in genere 2 o 3, dall'inizio della terapia o a seguito di incremento posologico. Più frequentemente, si associa all'assunzione di aloperidolo, flufenazina e clopromazina.

Sul versante clinico, il disturbo ipocinetico si caratterizza per la presenza di rigidità diffusa e bradicinesia, accompagnata a febbre, fino a 39 °C, turbe vegetative (tachicardia, tachipnea, alterazioni della pressione arteriosa) e compromissione dello stato di coscienza. Gli esami di laboratorio possono supportare la diagnosi, mostrando un aumento degli enzimi muscolari, in particolare delle CPK fino a valori superiori di 1000 UI/L. Tale incremento è espressione di rhabdmiolisi, che spesso conduce a un quadro di insufficienza renale; concomita, inoltre, leucocitosi. La sindrome maligna da neurolettici peggiora nelle prime 48-72 ore e può persistere per giorni. È associata a una mortalità del 5-20%.⁹

L'assunzione di farmaci che potenziano la neurotrasmissione serotoninergica può, invece, indurre una **sindrome serotoninergica**. Questa condizione generalmente si associa all'uso contemporaneo di più farmaci, appartenenti alle classi degli inibitori del re-uptake della serotonina, inibitori delle monoaminoossidasi di tipo B, antidepressivi triciclici e triptani oppure di sostanze d'abuso, come la cocaina e le amfetamine. Il quadro clinico si può sviluppare nell'arco di giorni, con un disturbo caratterizzato da rigidità, febbre, turbe vegetative e dello stato di coscienza. Si possono associare mioclono e crisi epilettiche. Gli esami di laboratorio possono documentare un aumento degli enzimi muscolari, meno accentuato rispetto alla sindrome maligna da neurolettici.¹⁰

Due quadri che entrano in diagnosi differenziale con la sindrome maligna da neurolettici sono la catatonìa letale e l'ipertermia maligna. La prima condizione può manifestarsi nell'ambito di gravi forme di psicosi, in cui il paziente presenta rigidità, associata all'assunzione di posture catatoniche. L'ipertermia maligna è, invece, un quadro secondario alla somministrazione di anestetici ed è di raro riscontro in Pronto Soccorso.²

VALUTAZIONE CLINICA

Anamnesi: nell'ambito del percorso diagnostico-terapeutico di un paziente con un disturbo ipocinetico acuto in emergenza, l'anamnesi gioca un ruolo fondamentale:

- Innanzitutto si deve chiarire se il paziente è affetto da malattia di Parkinson e da un parkinsonismo già noto.
- Successivamente, deve essere valutato se il paziente è stato esposto a tossici ambientali o potrebbe aver assunto sostanze tossiche (ricostruzione di dove e come il paziente ha trascorso le ultime ore, se persone che erano con lui hanno presentato lo stesso quadro clinico e se presenta altri sintomi espressione di tossicità a carico di organi bersaglio della sostanza incriminata).
- Deve, inoltre, essere accuratamente ricostruita l'anamnesi farmacologica e, quindi, il tipo di sostanze aggiunte di recente e eventuali modificazioni posologiche, considerando anche una possibile automedicazione del paziente.
- È necessario infine prendere in esame le eventuali patologie in comorbilità (ad esempio un disturbo psichiatrico, malattie respiratorie, tiroidee o epatiche).

Esame obiettivo: innanzitutto, il rilievo dei parametri vitali (temperatura corporea, frequenza cardiaca e respiratoria) diviene fondamentale per distinguere un parkinsonismo acuto da un quadro di sindrome maligna da neurolettici o sindrome serotoninergica. All'esame obiettivo viene riscontrato uno stato di grave ipertonìa di tipo rigido, con distribuzione solitamente diffusa. Tipicamente, nella sindrome serotoninergica, possono essere descritte anche ipercinesie, prevalentemente un mioclono.

Se, invece, si evidenzia uno stato di contrattura e, quindi, non proprio di rigidità in distretti più localizzati dovrebbe essere considerata una diagnosi alternativa, dal tetano (in cui in genere si osserva un interessamento tipico della muscolatura masticatoria e degli arti) alla sindrome dell'uomo rigido (in cui sono in genere coinvolti i muscoli paravertebrali del rachide lombare e prossimali degli arti inferiori).¹¹

Il riscontro, all'esame obiettivo, di altri segni e sintomi di compromissione del sistema nervoso centrale dovrebbe far deporre per forme secondarie ad encefaliti o eventi cerebrovascolari acuti.

QUALI ESAMI?

Di fronte ad un paziente con un disturbo ipocinetico acuto, diviene importante l'esecuzione degli esami di laboratorio:

- Emocromo: riscontro di leucocitosi nella sindrome maligna da neurolettici o nelle forme secondarie a quadri infettivi.
- Funzionalità epatica: aumento delle transaminasi nella sindrome maligna da neurolettici.
- Funzionalità renale: alterata nella sindrome maligna da neurolettici.
- CPK e altri enzimi muscolari: aumentati in maniera elevata nella sindrome maligna da neurolettici e, in minor misura, nella sindrome serotoninergica.
- Emogasanalisi: determinazione di carbossiemoglobina per escludere forme di parkinsonismo su base tossica.
- Elettroliti: talora un quadro di grave ipocalcemia può indurre contratture diffuse, che possono mimare una rigidità.
- Esame tossicologico: anche con l'esecuzione di test specifici quando il rischio di esposizione a tossici è elevato.

Per quanto riguarda gli esami di neuroimmagini, va esclusa essenzialmente la presenza di alterazioni di segnale a livello del mesencefalo e/o dei gangli della base compatibile con patologia vascolare, tossico-dismetabolica o infiammatoria.

QUANDO RICOVERARE?

Di fronte a un paziente con un disturbo ipocinetico acuto in Pronto Soccorso, si rende necessario procedere con il ricovero, per l'osservazione clinica e per instaurare un trattamento tempestivo.

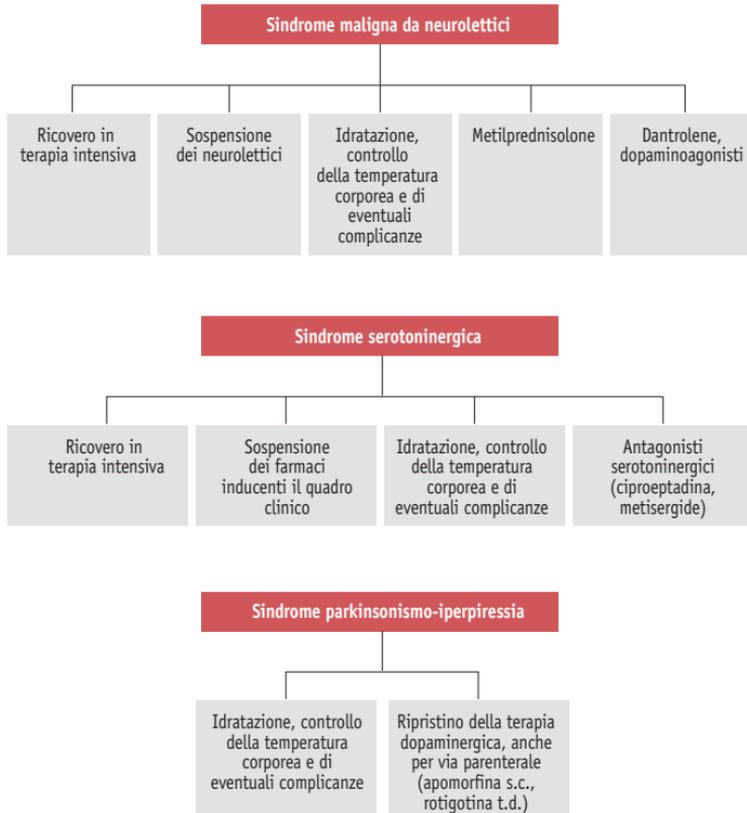
TERAPIA

L'individuazione di una sostanza tossica deve necessariamente prevedere la sospensione della stessa, così come la diagnosi di patologie sottostanti che possano richiedere un trattamento specifico.

Per quanto attiene quadri specifici, come la sindrome maligna da neurolettici e quella serotoninergica, è necessario il monitoraggio

in terapia intensiva, la sospensione dei farmaci scatenanti, un'adeguata idratazione ed eventualmente la somministrazione di farmaci specifici come agonisti dopaminergici per via parenterale o transdermica, o antagonisti serotoninergici (figura 13.3).

Figura 13.3 **Terapia dei disturbi ipocinetici acuti**

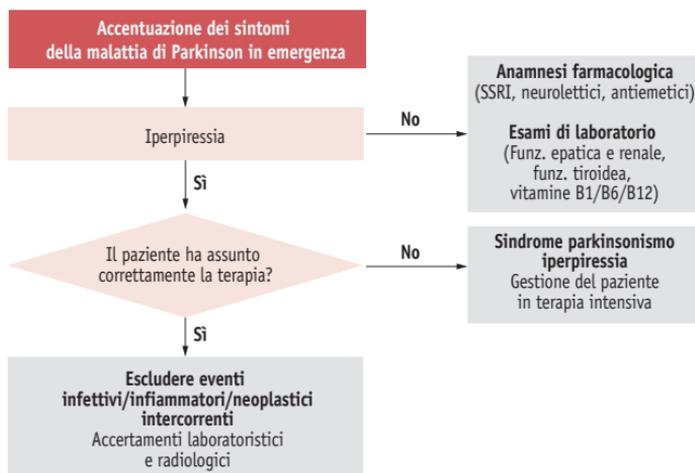


Quando il paziente è affetto da malattia di Parkinson

Diversi studi hanno documentato che circa il 35-60% dei pazienti affetti da malattia di Parkinson può accedere al Pronto Soccorso.^{12 13}

Il paziente può presentarsi in grave stato di "off" a seguito di una mancata assunzione della terapia dopaminergica; sul versante anamnestico, infatti, la prima cosa da indagare è proprio l'aderenza al trattamento. Quando viene effettuata una brusca riduzione o la sospensione della terapia dopaminergica si può manifestare un quadro clinico sovrapponibile a quello della sindrome maligna da neurolettici, chiamato parkinsonismo-iperpiressia.^{14 15} Tuttavia, sono stati descritti casi in cui il quadro clinico si presentava anche dopo modificazioni terapeutiche non dopaminergiche e anche in pazienti portatori di stimolazione cerebrale profonda.¹⁶ Il paziente parkinsoniano con acinesia acuta si presenta in grave off, con marcata acinesia e rigidità. Possono concomitare febbre, alterazioni dello stato di coscienza e turbe vegetative (figura 13.4). Agli esami di laboratorio può essere riscontrato un aumento delle CPK. Il paziente può andare

Figura 13.4 Iperpiressia



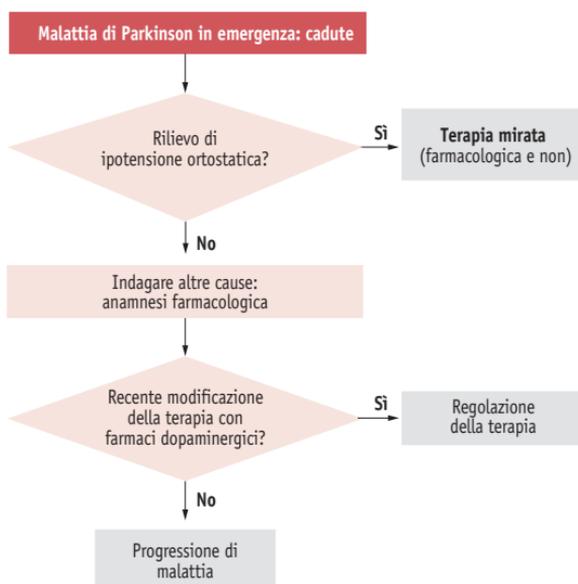
incontro rapidamente a delle complicanze, come insufficienza renale acuta, polmonite *ab ingestis*, tromboembolismo venoso e coagulazione intravasale disseminata. La mortalità arriva fino al 4% dei casi.¹⁷ Il trattamento consiste nel ripristino immediato della terapia dopaminergica, oltre che nelle misure di supporto. È stato proposto, inoltre, l'utilizzo di elevate dosi di metilprednisolone.¹⁸

Le cause extra-neurologiche che più frequentemente motivano gli accessi del paziente parkinsoniano in Pronto Soccorso sono: le cadute, le infezioni delle vie respiratorie e del tratto urinario, i disturbi psichiatrici, le complicanze gastrointestinali ed eventi cardiovascolari.¹³ La durata della malattia e la disabilità motoria non sono correlate, tuttavia, alla frequenza degli accessi.³

Cadute: l'instabilità posturale, i fenomeni di freezing e di ipotensione ortostatica sono all'origine delle cadute nel paziente parkinsoniano (figura 13.5). Circa il 70% dei malati presenta almeno una caduta per anno.¹⁹ In molti casi le cadute hanno conseguenze rovinose, con traumi cranici, del bacino e degli arti. La valutazione, quindi, del paziente parkinsoniano in Pronto Soccorso richiede un attento esame obiettivo alla ricerca dei segni di traumatismo.

Infezioni: la disfagia, di frequente riscontro nelle fasi avanzate di malattia, può determinare fenomeni di *ab ingestis* e, conseguentemente, infezioni delle alte vie respiratorie. D'altro canto, le disfunzioni del tratto urinario, frequenti in tali pazienti, predispongono ad eventi infettivi. Le infezioni possono interferire con la performance motoria e, quindi, l'intervento dello specialista diviene dirimente per un adeguamento dello schema terapeutico.

Disturbi psichiatrici: i disturbi psichiatrici sono tra i sintomi non-motori che più frequentemente si accompagnano alla malattia di Parkinson. Accanto alla compromissione della sfera affettiva, questi pazienti possono presentare fenomeni dispercettivi, come allucinazioni visive fino a un vero e proprio delirio, più spesso a contenuto paranoideo e di gelosia. Nella valutazione di questi quadri è necessario, innanzitutto, stabilire se di recente sono state fatte modificazioni terapeutiche, come aggiunta di nuovi farmaci dopaminergi-

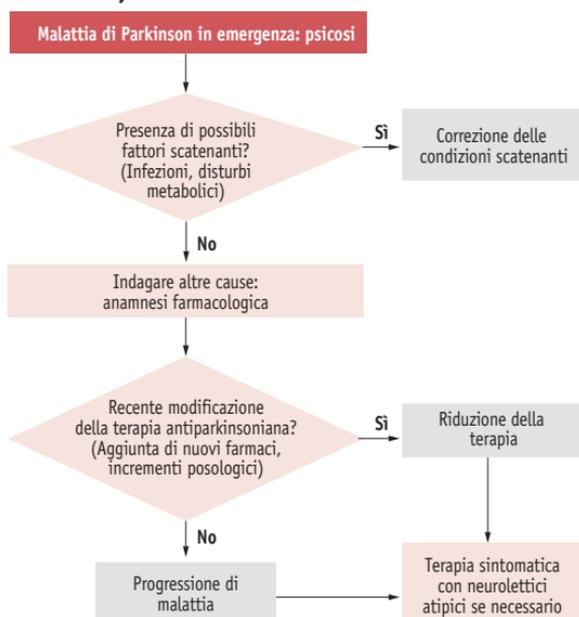
Figura 13.5 **Cadute**

ci o incrementi posologici di quelli preesistenti (figura 13.6). Tali quadri possono, inoltre, essere complicati da disturbi metabolici, disidratazione o complicanze infettive. Sul versante terapeutico, devono essere corrette tutte le condizioni precipitanti, così come andrebbero interrotte le terapie con un possibile effetto psicoaffettivo. Sarebbe opportuno eseguire un adeguamento dello schema posologico della terapia dopaminergica, senza inficiare la performance motoria. Se si ritiene indicata terapia neurolettica, i farmaci di prima scelta sono la clozapina e la quetiapina a basse dosi.

Ipercinesie

I disturbi ipercinetici rappresentano una situazione di frequente riscontro in emergenza (figura 13.7), in quanto possono avere un

Figura 13.6 **Psicosi (altro elemento precipitante condizione di emergenza in PD)**

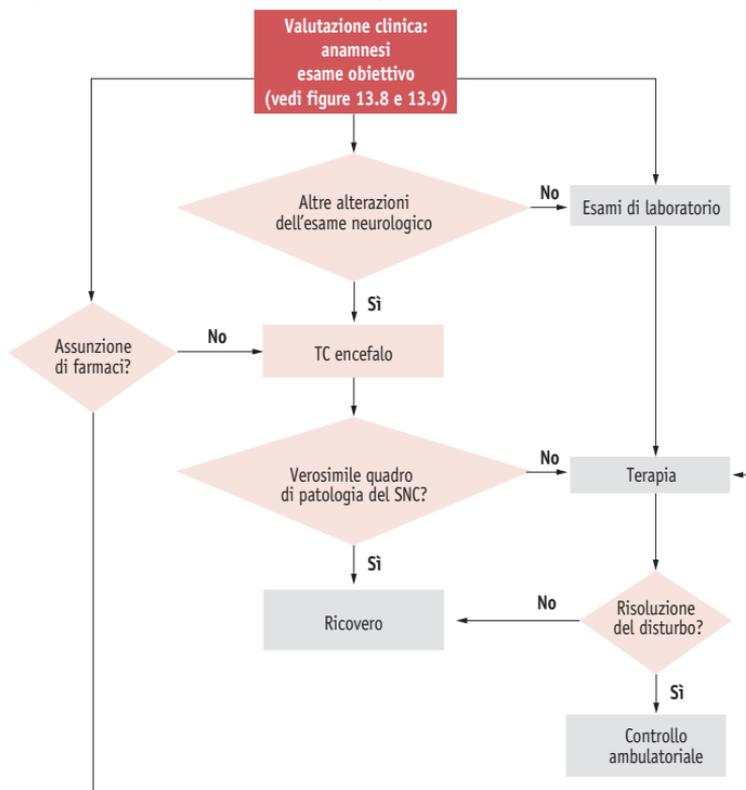


esordio acuto, complicare improvvisamente il decorso di patologie sistemiche o rappresentare l'evento avverso di una terapia farmacologica.²⁰

L'approccio diagnostico-terapeutico alle ipercinesie non può prescindere da una distinzione clinica dei vari quadri semeiologici²¹ (figura 13.8).

Corea: movimento involontario, irregolare, afinalistico, ad esordio brusco, di breve durata, espressione di un'attivazione casuale di più distretti muscolari. Il paziente può parzialmente sopprimere una corea o incorporare i movimenti in un'attività prevalentemente finalistica.

Figura 13.7 Ipercinesie in emergenza

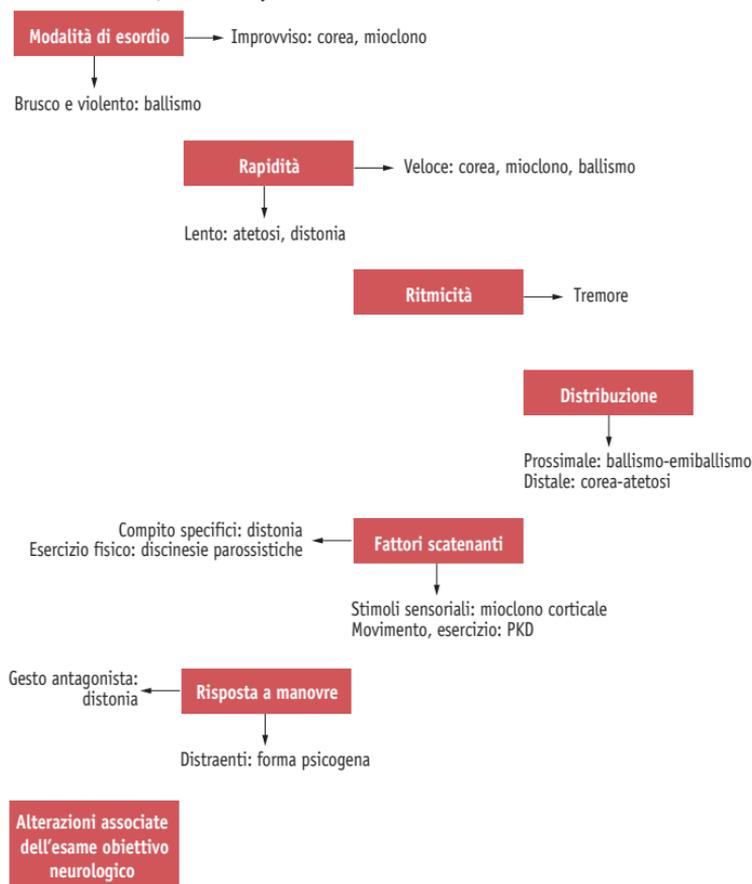


Ballismo: movimento involontario, ad esordio brusco, rapido e ampio, tipicamente violento e grossolano, coinvolgente la muscolatura prossimale degli arti e che può, quindi, mimare il gesto del lancio di un oggetto. Frequentemente viene interessato un emilato del soma.

Atetosi: movimento involontario lento e sub continuo, stereotipato, prevalentemente di flessione-estensione delle articolazioni distali degli arti.

Mioclono: contrazione involontaria e aritmica di uno o più muscoli, ad esordio improvviso, di breve durata (mioclono positivo), oppure interruzione della contrazione di uno o più muscoli interessati nel mantenimento di una postura (mioclono negativo).

Figura 13.8 Ipercinesie (importante l'inquadramento semeiologico del tipo di ipercinesia perché ogni specifico disordine del movimento correla con cause e modalità di trattamento peculiari)



Distonia: contrazione involontaria di muscoli agonisti e antagonisti, che porta all'esecuzione di movimenti ripetitivi di torsione oppure all'assunzione di posture abnormi, schematizzate, prevedibili, sempre nella stessa direzione, aggravate o slatentizzate dall'esecuzione di compiti o azioni; si possono tipicamente risolvere con il cosiddetto "gesto antagonista".

Miochimia: contrazione involontaria di un certo numero di unità motorie, visibili come onde continue all'osservazione del segmento muscolare.

Tremore: movimento involontario, di tipo oscillatorio, attorno ad un asse, caratterizzato da un'ampiezza simmetrica in entrambe le direzioni, dovuto alla ritmica contrazione alternata di muscoli agonisti e antagonisti.

Discinesie parossistiche: combinazione di più disturbi ipercinetici, corea, atetosi, ballismo e posture distoniche, che si presentano uni o bilateralmente, con interessamento di più segmenti corporei. Gli episodi hanno una durata compresa tra minuti e ore; possono essere indotti da movimenti improvvisi (discinesie parossistiche cinesigeniche) o sostanze assunte dal paziente, come caffè/ alcolici o da privazione di sonno (discinesie parossistiche non-cinesigeniche). Talora, il paziente può anche cadere in terra, non riuscire a parlare, ma senza presentare una compromissione dello stato di coscienza.

"Mimics": ci sono quadri che possono mimare un disturbo ipercinetico, ad esempio *crisi epilettiche* a semeiologia focale motoria, in cui i movimenti involontari si manifestano in forma di mioclono ritmico/pseudoritmico, interessanti unilateralmente un segmento corporeo. Nelle crisi ad origine dall'area motoria primaria, le scosse cloniche interessano più segmenti corporei in senso disto-prossimale, secondo la cosiddetta marcia *jacksoniana*.²²

Nelle crisi si può avere una compromissione dello stato di coscienza, assente invece nei disturbi ipercinetici. Tuttavia, non va trascurato che movimenti di tipo mioclonico possono avere un'origine

critica, rappresentando l'espressione clinica di crisi a semeiologia generalizzata in pazienti affetti da quadri sindromici specifici.²²

Per approfondimento vedere il capitolo *Manifestazioni epilettiche motorie e non motorie*.

In caso di **sindrome tetanica** il paziente presenta in genere spasmi che interessano distretti muscolari specifici del capo e del tronco, associandosi a dolore, intense reazioni neurovegetative e manifestazioni sistemiche, che differenziano il quadro da una vera e propria ipercinesia.

Un disturbo ipercinetico può essere anche su base *psicogena*, simulando un tremore o una distonia. Generalmente questi movimenti hanno un esordio acuto e un pattern inconsistente, incongruo, che si modifica rapidamente in termini di distribuzione corporea e gravità. Possono regredire con manovre distraenti e rispondere a trattamenti placebo. Sono spesso, ma non sempre, associati ad altre manifestazioni psichiatriche.

Per approfondimento vedere il capitolo *Sintomi funzionali in neurologia*.

VALUTAZIONE CLINICA

Anamnesi: alcuni elementi anamnestici possono già rappresentare un ausilio importante nell'orientamento diagnostico (figura 13.9):

- **Familiarità:** stabilire la presenza di un membro della famiglia affetto da una sindrome ipercinetica è importante, in quanto si potrebbe avere a che fare con la prima manifestazione di una malattia ereditaria. La corea, ad esempio, si può presentare in forme familiari, non solo nella malattia di Huntington e nella neuroacantocitosi, ma anche in varianti benigne ereditarie, ad esordio nell'infanzia. Nel contempo, altre patologie geneticamente determinate, dai disturbi del metabolismo, le malattie da accumulo lisosomiale, fino alla malattia di Wilson, si possono manifestare con vari disturbi ipercinetici.

Figura 13.9 Ipercinesie: dati anamnestici

Ipercinesie: dati anamnestici					
Familiarità	Età e sesso	Patologie concomitanti e predisponenti	Esposizione a sostanze tossiche	Fattori scatenanti	Assunzione di farmaci
Malattia di Huntington Malattia di Wilson Disturbi del metabolismo Malattie da accumulo lisosomiale	Corea senile Corea <i>gravidarum</i>	Malattie cerebrovascolari Cardiopatie congenite Sclerosi multipla Encefaliti virali e batteriche HIV, TBC Malattia di Creutzfeld-Jacob Malattia di Whipple Corea di Sydenham Malattie autoimmuni (LES, SAFL) Disturbi metabolici acquisiti Quadri paraneoplastici Trauma	Metalli Alcol Cocaina Amfetamine	Privazione ipnica Stress emotivo Movimento Esercizio fisico	Neurolettici Metoclopramide Calcio antagonisti Inibitori delle MAO Triptani

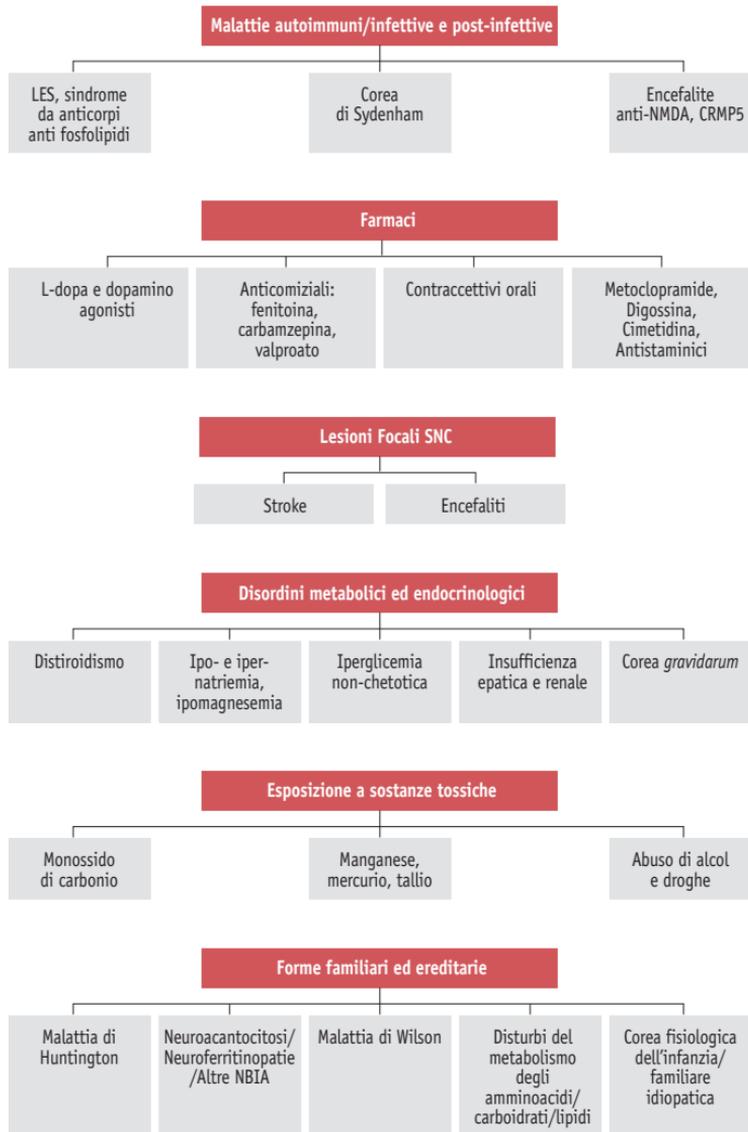
- **Età:** l'esordio di alcuni quadri può essere caratteristico in alcune fasce di età. La **corea benigna ereditaria**, ad esempio, si può manifestare dopo i 60 anni, in pazienti senza familiarità, né altre manifestazioni neurologiche associate.
- **Sesso:** il sesso e lo stato fisiologico del soggetto in esame possono essere di ausilio nella diagnosi. La **corea gravidarum** si presenta, in genere, nel primo trimestre e si risolve nel terzo, oppure subito dopo il parto. Le modificazioni ormonali possono slatentizzare quadri di corea, che dovrebbe essere tempestivamente diagnosticate e trattate, con idratazione, riposo e la correzione di eventuali condizioni predisponenti.²³ Per approfondimento vedere il capitolo *Urgenze neurologiche in gravidanza e puerperio*.

- **Patologie concomitanti e predisponenti:** un disturbo ipercinetico acuto può essere la manifestazione di quadri più complessi di compromissione del sistema nervoso centrale o di patologie sistemiche. Nell'1-4% dei pazienti con *stroke* si possono associare quadri caratterizzati da ipercinesie, in genere corea, ballismo e distonia.²⁴ Il disturbo si può manifestare in fase acuta, all'atto dell'esordio o dopo alcuni mesi. Nella maggior parte dei casi, è interessato un emilato del soma, controlateralmente alla lesione (figura 13.10); questa è generalmente localizzata nei nuclei della base, tipicamente nel caudato nell'emicoorea e nel nucleo subtalamico di Luys nell'emiballismo. Tuttavia, anche un danno talamico o cerebellare può determinare un disturbo del movimento di tipo ipercinetico, in quest'ultima sede anche omolaterale alla lesione.²⁵ La causa più comune è l'ictus ischemico, secondario a malattia dei piccoli vasi.⁸

Un'ipercinesia ad esordio acuto può far parte anche del quadro clinico di forme di **encefalite** batterica e virale. Sono stati descritti, inoltre, casi di corea associati alla meningite da tubercolosi e da infezione da HIV.^{26 27} Il mioclono si può associare più tipicamente a forme di encefalite subacuta, come la panencefalite sclerosante progressiva, la malattia di Creutzfeldt-Jakob e quella di Whipple.

Tuttavia, la forma più frequente di corea associata a un agente infettivo è quella di *Sydenham*, che si manifesta da 1 a 6 mesi, dopo un'infezione acuta da streptococco beta-emolitico di gruppo A. La corea è, in genere, bilaterale, con distribuzione asimmetrica e con interessamento dei muscoli della lingua, della masticazione e della fonazione, con conseguente turbe dell'espressione verbale. Si associano frequentemente disturbi comportamentali e alterazioni della sfera affettiva.²⁸ Per approfondimento vedi il capitolo *Febbre e sistema nervoso centrale*.

La corea è, inoltre, uno dei disturbi ipercinetici che si associa più frequentemente a **malattie autoimmuni**, dal LES alla sindrome da anticorpi antifosfolipidi. In questo quadro, la corea si può manifestare precocemente, anche in fase iniziale di malattia e può essere slatentizzata dall'assunzione di contraccettivi orali e dalla gravidanza.²⁹

Figura 13.10 **Corea ad insorgenza acuta**

Nei **disordini dismetabolici**, invece, più frequentemente si può avere mioclono e ballismo. La seconda causa più frequente di emiballismo è, infatti, una grave iperglicemia non chetonica, più comune nelle donne e che può essere la manifestazione iniziale di diabete mellito.³⁰ Il mioclono si può presentare in associazione a insufficienza renale ed epatica e a seguito di anossia cerebrale (figura 13.11), secondaria ad arresto cardiaco o insufficienza respiratoria acuta.³⁰ In fase acuta, dopo l'insulto anossico, è possibile osservare uno stato di male mioclonico, che può durare ore o giorni. Successivamente, permane una condizione di mioclono a origine corticale, assente a riposo, ma slatentizzato dai movimenti e, talora, dagli stimoli sensitivi (sindrome di Lance-Adams).³¹

Un mioclono, in genere multifocale, può essere comunque espressione di una **crisi epilettica**, nel contesto di sindromi comiziali note, come l'epilessia generalizzata idiopatica e l'epilessia mioclonica progressiva.³²

In quadri neurologici di natura **paraneoplastica**, si possono avere disturbi ipercinetici, come il mioclono. La sindrome opsoclonomioclono, caratterizzata da movimenti saccadici aritmici, continui, multidirezionali e da mioclono del tronco e degli arti, è generalmente associata nell'adulto a carcinoma del polmone (prevalentemente microcitoma) e della mammella, mentre nel bambino al neuroblastoma.³³

Un disturbo del movimento di tipo ipercinetico può, inoltre, complicare il decorso di altre patologie con interessamento diretto sia del sistema nervoso centrale, come la sclerosi multipla (i cosiddetti "spasmi tonici") e il trauma cranico.

Una distonia acuta, a tipo "torcicollo", ad esordio improvviso in epoca pediatrica, può essere la complicità di una tonsillite e, quindi, di un ascesso retrofaringeo oppure di una neoformazione in fossa cranica posteriore o del rachide cervicale.^{34 35}

- **Esposizione a sostanze tossiche:** nella raccolta delle informazioni anamnestiche, è necessario vagliare l'eventuale esposizione a tossici ambientali, come il monossido di carbonio e i metalli (mercurio, manganese, tallio) e l'assunzione di sostanze d'abuso, come l'alcol, la cocaina e le amfetamine (figura 13.12).

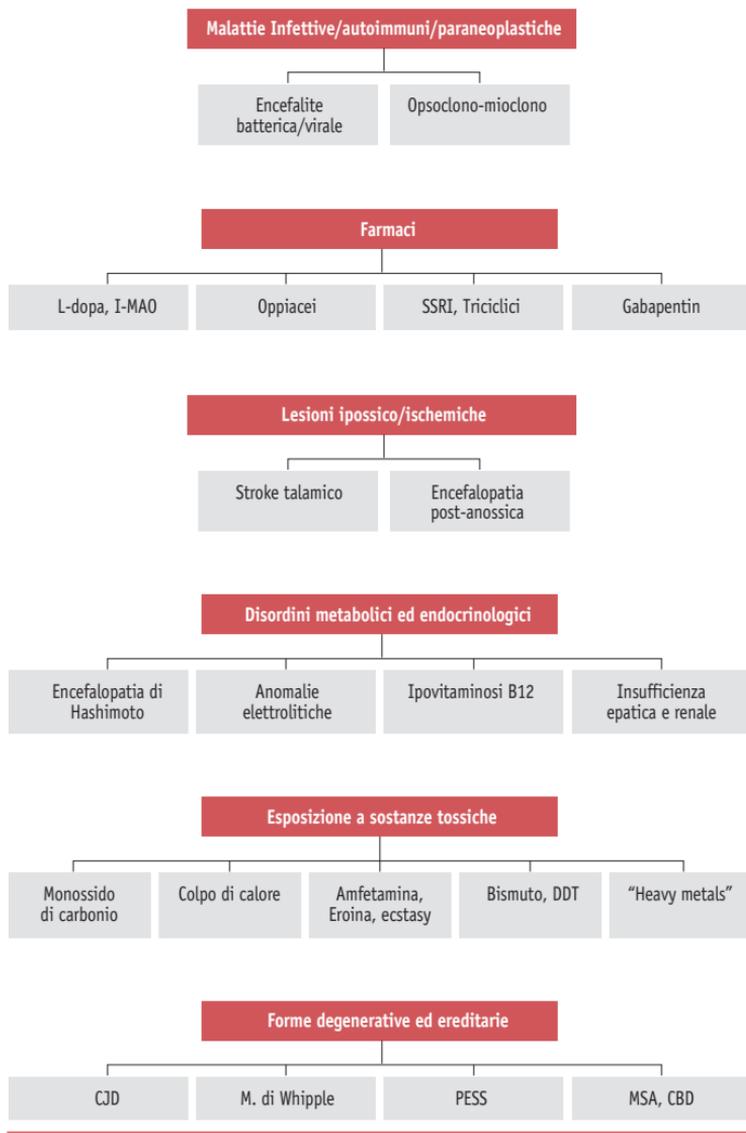
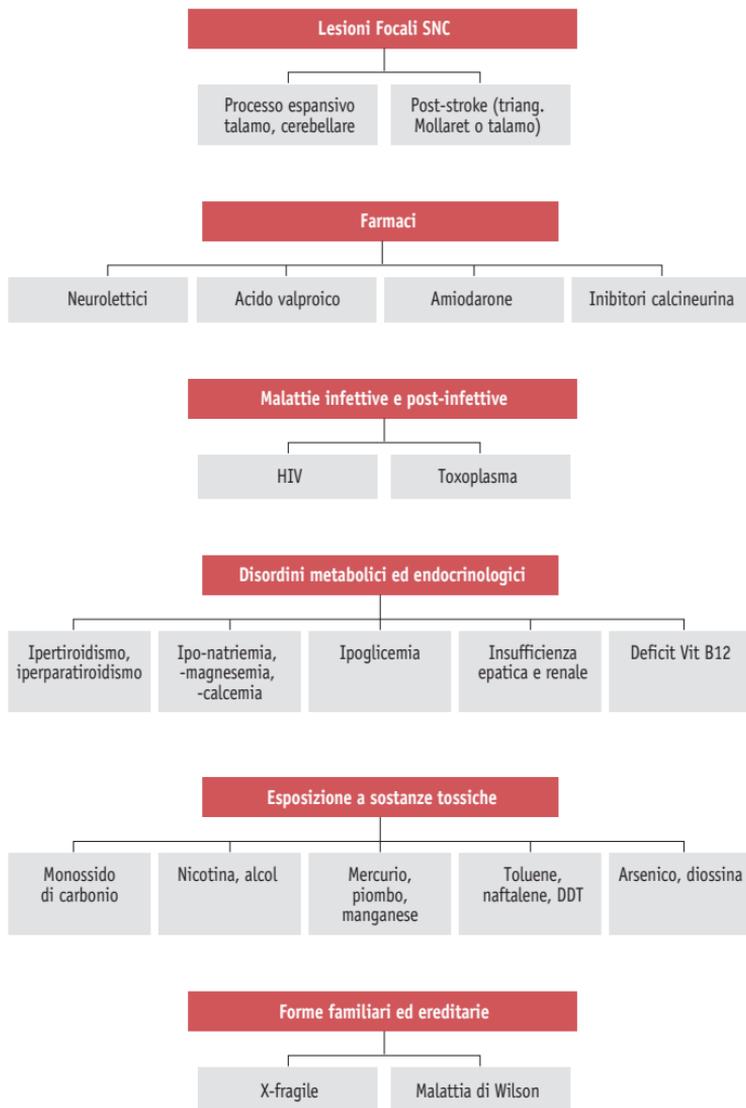
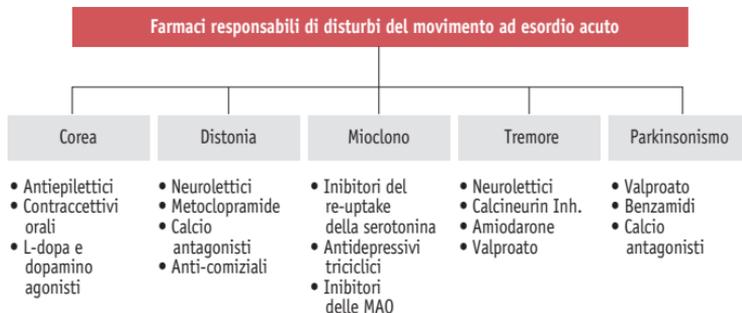
Figura 13.11 **Mioclono in acuzie**

Figura 13.12 Tremore in acuzie



- **Assunzione di farmaci:** un accurato esame della terapia assunta dal paziente può essere dirimente a livello diagnostico, in quanto numerose classi farmacologiche possono indurre disturbi ipercinetici (figura 13.13). Una corea può essere scatenata da farmaci neurolettici, anticomiziali, steroidi, contraccettivi orali, oppiacei e antidepressivi triciclici. Il mioclono si può manifestare a seguito dell'assunzione di inibitori selettivi del re-uptake della serotonina, di inibitori delle MAO e di triptani. Tuttavia, il disturbo più frequentemente associato all'assunzione di farmaci è la distonia acuta. Si tratta di una condizione di comune riscontro in Pronto Soccorso, indotta da farmaci che determinano un blocco dei recettori dopaminergici D2 striatali.²⁰ Gli antipsicotici sono tra i farmaci maggiormente implicati, in particolare i neurolettici tipici, come l'aloiperidolo e la flufenazina. La distonia si verifica generalmente entro poche ore o giorni dall'inizio del trattamento o dell'incremento di dose.³⁶ La giovane età, il sesso femminile, l'abuso di cocaina e un'anamnesi positiva per pregressa distonia rappresentano dei fattori di rischio.³⁶ Anche la metoclopramide, un antiemetico di uso comune, può innescare una reazione distonica acuta nell'0,2-1% dei soggetti che lo assumono, più frequentemente in epoca giovanile e nel sesso femminile.³⁷ Anche altre categorie di farmaci possono essere coinvolte, tra cui calcio-antagonisti (cinnarizina, flunari-

Figura 13.13 **Farmaci e disturbi del movimento ad esordio acuto**



zina), anticomiziali (carbamazepina, fenitoina), antimalarici e sostanze di abuso, come la cocaina e la 3,4 metilenediossiamfetamina.³⁶ La distonia acuta indotta da farmaci generalmente interessa la muscolatura del capo e del collo (torcicollo, trisma, apertura forzata della bocca, blefarospasmo). Più raramente, possono essere interessati i muscoli delle dita. Talora, la distonia è visibile solo quando i muscoli sono in fase di attività. Caratteristica è la crisi oculogira, in cui il paziente presenta una deviazione forzata dello sguardo, prevalentemente verso l'alto, della durata anche di ore.³⁷ Anche la cosiddetta sindrome di Gerhardt può essere la manifestazione di una distonia acuta indotta da farmaci. Si tratta di un quadro in cui le corde vocali vanno incontro ad uno spasmo in adduzione durante l'inspirazione, causando un grave stridore e una compromissione respiratoria.³⁸

Esame obiettivo: l'esame obiettivo di un paziente con disturbo ipercinetico ad esordio acuto è mirato a definire le caratteristiche semeiologiche del movimento e l'associazione di eventuali alterazioni del restante esame obiettivo neurologico:

- **Rapidità:** un movimento rapido e di breve durata è tipico della corea, del mioclono e del ballismo; in quest'ultimo caso il movimento può essere talora violento. Un movimento più lento caratterizza la distonia e l'atetosi. Il tremore può essere rapido o lento, a seconda della frequenza del movimento.
- **Ritmicità:** il tremore è l'unico movimento involontario caratterizzato da una ritmicità; tutti gli altri disturbi ipercinetici hanno una connotazione di irregolarità.
- **Distribuzione:** nella corea, nella distonia e nel tremore possono essere coinvolti tutti i segmenti muscolari, da quelli del volto a quelli degli arti. Il ballismo interessa tipicamente la muscolatura prossimale degli arti, mentre l'atetosi quella più distale. Il mioclono si può manifestare in maniera focale, interessando soltanto alcuni gruppi muscolari, oppure coinvolgendo, in modo più esteso, la muscolatura del tronco. Il mioclono assiale, ad esempio, si caratterizza per una contrazione in flessione del tronco e del collo, con abduzione degli arti e flessione delle anche. Il mioclono propriospinale coinvolge la muscolatura paravertebrale, determinando dei movimenti in flessione del tronco.

Per quanto attiene il lato del soma interessato, disturbi come la corea, la distonia, le atetosi e il mioclono possono avere una manifestazione bilaterale, talora asimmetrica. Il tremore e il ballismo possono spesso interessare solo un emilato.

- **Fattori scatenanti:** alcuni gesti o azioni volontarie possono indurre la comparsa di un disturbo ipercinetico. La distonia, ad esempio, è spesso innescata dall'esecuzione di compiti motori specifici. Altri disturbi, invece, come il mioclono possono essere scatenati da stimoli sensoriali.
- **Risposta a manovre:** possono essere applicate delle manovre al paziente con risoluzione del quadro, ad esempio, un "gesto antagonista" in una distonia. D'altro canto, un disturbo ipercinetico su base psicogena si può risolvere o modificare nel pattern facendo eseguire al paziente manovre *distraenti* (tabella 13.1).
- **Compromissione del restante esame neurologico:** il riscontro di un'alterazione concomitante del restante esame neurologico può essere dirimente sia per la diagnosi differenziale, ad esempio una compromissione dello stato di coscienza potrebbe far orientare verso un fenomeno critico piuttosto che ipercinetico, sia per la definizione del meccanismo eziopatogenetico sottostante.

Tabella 13.1 Aspetti clinici peculiari dei disturbi ipercinetici su base psicogena

Pattern non congrui con un disturbo su base organica:

- distonia fissa
- distribuzione non usuale: esordio agli arti inferiori in età adulta, distonia emifacciale
- pattern di attivazione inconsistenti
- *facies martyrea*

Effetto distrazione, effetto placebo persistente

Assenza di altri segni organici

Estrema lentezza generalizzata, posture bizzarre

Anamnesi positiva per disturbo psichiatrico

QUALI ESAMI STRUMENTALI?

Anche se la valutazione clinica (anamnesi ed esame obiettivo) rappresenta il cardine dell'approccio diagnostico a un disturbo del movimento di tipo ipercinetico, si può rendere necessaria l'esecuzione di esami strumentali e di laboratorio.

Un paziente che presenta una compromissione del restante esame obiettivo neurologico, una distribuzione confinata a un emilato del soma e un'anamnesi negativa per l'assunzione di farmaci o per esposizione a sostanze tossiche, deve essere sottoposto a un esame TC encefalo in urgenza.

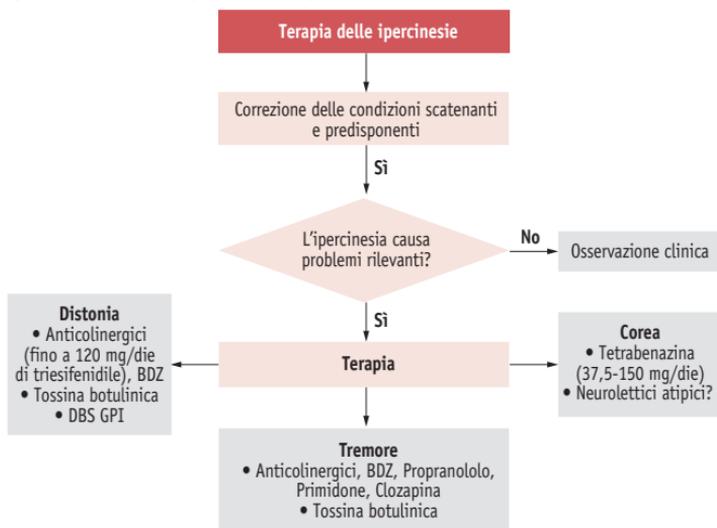
Per quanto attiene gli esami di laboratorio, potrebbe essere utile l'esecuzione di emocromo, della funzionalità epatica e renale, degli elettroliti e del TSH, per una puntualizzazione eziopatogenetica. In alcuni casi in cui si sospetta un'esposizione a sostanze tossiche, va considerata anche l'esecuzione di un'emogasanalisi e di un esame tossicologico.

QUANDO RICOVERARE?

Un paziente con un disturbo ipercinetico a esordio acuto, valutato in Pronto Soccorso, dovrebbe essere ricoverato quando si sospetta una sottostante patologia del sistema nervoso centrale o di altri organi, che richieda un pronto intervento terapeutico. Nel momento in cui, inoltre, la terapia applicata non conduce a una risoluzione del quadro, può essere consigliata una breve osservazione clinica.

TERAPIA

La terapia dei disturbi ipercinetici acuti è mirata soprattutto alla correzione delle condizioni scatenanti e predisponenti. In casi specifici e quando l'intensità dei sintomi sia grave, come nella distonia acuta, si può ricorrere all'utilizzo di anticolinergici, mentre nella corea dell'Huntington può essere adoperata con successo la tetrabenazina, che è un depletore presinaptico di dopamina (figura 13.14). Le forme acute di emiballismo sono spesso autolimitanti, e non richiedono in genere un trattamento sintomatico. Nelle forme

Figura 13.14 **Terapia delle ipercinesie**

ipercinetiche legate all'uso di neurolettici tipici è auspicabile il tentativo di passare a neurolettici atipici.

Bibliografia

1. Robotom BJ, Weiner WJ, Factor SA. Movement disorders emergencies Part 1. Arch Neurol 2011; 68(5): 567-72.
2. Kipps CM, Fung VSC, Grattan-Smith P, de Moore GM, Morris JGL. Movement disorder emergencies. Mov Disord 2005; 20(3): 322-34.
3. Guneyssel O, Onultan O, Onur O. Parkinson's disease and the frequent reasons for emergency admission. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2008; 4(4): 711-4.
4. Uitti RJ, Rajput AH, Ashenhurst EM, Rozdilsky B. Cyanide-induced parkinsonism: a clinicopathologic report. Neurology 1985; 35: 921-5.
5. Choi IS. Parkinsonism after carbon monoxide poisoning. Eur Neurol 2002; 48: 30-3.

6. Bhatt MH, Elias MA, Mankodi AK. Acute and reversible parkinsonism due to organophosphate pesticide intoxication: five cases. *Neurology* 1999; 52: 1467-1.
7. Dale RC, Church AJ, Surtees RA, et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain* 2004; 127: 21-3.
8. Caproni S, Colosimo C. Movement disorders and cerebrovascular disease: from pathophysiology to treatment. *Expert Rev Neurother* 2017; 17: 509-19.
9. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth* 2000; 85: 129-35.
10. Iqbal MM, Basil MJ, Kaplan J, Iqbal MT. Overview of serotonin syndrome. *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24(4): 310-8.
11. Meinck HM, Thompson PD. Stiff man syndrome and related conditions. *Mov Disord* 2002; 17: 853-66.
12. Guttman M, Slaughter PM, Theriault ME, De Boer DP, Naylor CD. Parkinsonism in Ontario: comorbidity associated with hospitalization in a large cohort. *Mov Disord* 2004; 19: 49-53.
13. Woodford H, Walker R. Emergency hospital admissions in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(9): 1104-8.
14. Sechi GP, Tanda F, Mutani R. Fatal hyperpyrexia after withdrawal of L-DOPA. *Neurology* 1984; 34: 249-51.
15. Friedman JH, Feindberg SS, Feldman RG. A neuroleptic malignant like syndrome due to levodopa therapy withdrawal. *JAMA* 1985; 254: 2792-5.
16. Factor SA. Fatal parkinsonism-hyperpyrexia syndrome in a Parkinson's disease patient while actively treated with deep brain stimulation. *Mov Disord* 2007; 22: 148-9.
17. Newman EJ, Grosset DG, Kennedy PG. The parkinsonism-hyperpyrexia syndrome. *Neurocrit Care* 2009; 10(1): 136-40.
18. Sato Y, Asoh T, Metoki N, Satoh K. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy on neuroleptic malignant syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(5): 574-6.
19. Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 721-5.
20. Cossu G, Colosimo C. Hyperkinetic Movement Disorder Emergencies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17(1): 6. doi: 10.1007/s11910-017-0712-7.
21. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Principles and practice of movement disorders. *Expert Consult, 2nd Edition*. Saunders 2011.

22. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51(4): 676-85.
23. Pathania M, Upadhyaya S, Lali BS, Sharma A. Chorea gravidarum: a rarity in West still haunts pregnant women in the East. *BMJ Case Rep* 2013; doi: 10.1136/bcr-2012-008096.
24. Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, Bogousslavsky J. Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke: the Lausanne Stroke Registry. *J Neurol Sci* 1997; 146(2): 109-16.
25. Handley A, Medcalf P, Hellier K, Dutta D. Movement disorders after stroke. *Age and Ageing* 2009; 38: 260-6.
26. Alarcon F, Duenas G, Cevallos N, Lees AJ. Movement disorders in 30 patients with tuberculosis meningitis. *Mov Disord* 2001; 15: 561-9.
27. Sevigny JJ, Chin SS, Milewski Y, Albers MW, Gordon ML, Marder K. HIV encephalitis simulating Huntington's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 610-3.
28. Cardoso F, Vargas AP, Oliveira LD, Guerra AA, Amaral SV. Persistent Sydenham's chorea. *Mov Disord* 1999; 14: 805-7.
29. Cervera R, Asherson RA, Font J, et al. Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine* 1997; 76(3): 203-12.
30. Robottom BJ, Factor SA, Weiner WJ. Movement disorders emergencies Part 2. *Arch Neurol* 2011; 68(6): 719-24.
31. Lance JW, Adams RD. The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain* 1963; 86: 111-36.
32. Engel J. ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803.
33. Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ for the Spanish Opsoclonus-Myoclonus Study Group. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001; 124: 437-43.
34. Harries PG. Retropharyngeal abscess and acute torticollis. *J Laryngol Otol* 1997; 111: 1183-5.
35. Kumandas S, Per H, Gumus H, et al. Torticollis secondary to posterior fossa and cervical spinal cord tumors: report of five cases and literature review. *Neurosurg Rev* 2006; 29(4): 333-8.
36. van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ* 1999; 319: 623-6.

37. Koban Y, Ekinci M, Cagaty HH, Yazar Z. Oculogyric crisis in a patient taking metoclopramide. *Clinical ophthalmology* 2014; 8: 567-9.
38. Marion MH, Klap P, Perrin A, Cohen M. Stridor and focal laryngeal dystonia. *Lancet* 1992; 339: 457-8.

14.

Sintomi funzionali in neurologia

Coordinatore: Carlo Serrati

Gruppo di lavoro: Cinzia Finocchi, Marta Melis,
Maurizio Melis

Per sintomi funzionali si intendono correntemente dei disturbi “fisici” che non sono attribuibili ad una sottostante patologia organica e di cui si suppone un’origine psicogena. La manifestazione neurologica (paresi, disturbo del visus, tremore, ecc.), vista l’alta prevalenza, le difficoltà nella diagnosi differenziale con varie malattie neurologiche comuni, e le scarse prospettive di trattamento, costituisce un’importante sfida per il clinico.

La prima difficoltà che si incontra affrontando questo argomento è quella terminologica. Nella letteratura neurologica prevalgono i termini “psicogeno”, che fa riferimento esplicito alla supposta origine psichica, e “funzionale” che suona più neutro ed è preferito tra le associazioni di pazienti. Nella letteratura psichiatrica si fa riferimento prevalentemente al termine “Disturbo di Conversione” per il quale il DSM V definisce precisi criteri diagnostici che sono riportati in tabella 14.1.

In questo testo è stato preferito il termine “funzionale” anche in considerazione del fatto che le attuali teorie sull’eziologia di questi sintomi comprendono modelli misti, psicologici, biologici e sociali, quindi un modello puramente psicologico non risulta adeguato.¹

Tabella 14.1 Criteri del DSM V per il Disturbo di Conversione

A. Uno o più sintomi di alterazione della funzioni motorie volontarie o sensoriale.

B. I risultati clinici forniscono le prove dell'incompatibilità tra il sintomo e condizioni neurologiche o mediche conosciute.

C. Il sintomo o deficit non sono meglio spiegati da altro disturbo mentale o medico.

D. Il sintomo o deficit causa disagio clinicamente significativo, o menomazione nel funzionamento sociale, lavorativo, o in altre aree importanti, oppure richiede valutazione medica.

Specificare:

- Con debolezza o paralisi
 - Con movimento anomalo (tremore, disturbi della deambulazione)
 - Con sintomi riguardanti la deglutizione
 - Con sintomi riguardanti l'eloquio
 - Con attacchi epilettiformi o convulsioni
 - Con anestesia o perdita di sensibilità
 - Con sintomi sensoriali specifici
 - Con sintomi misti
-

Epidemiologia

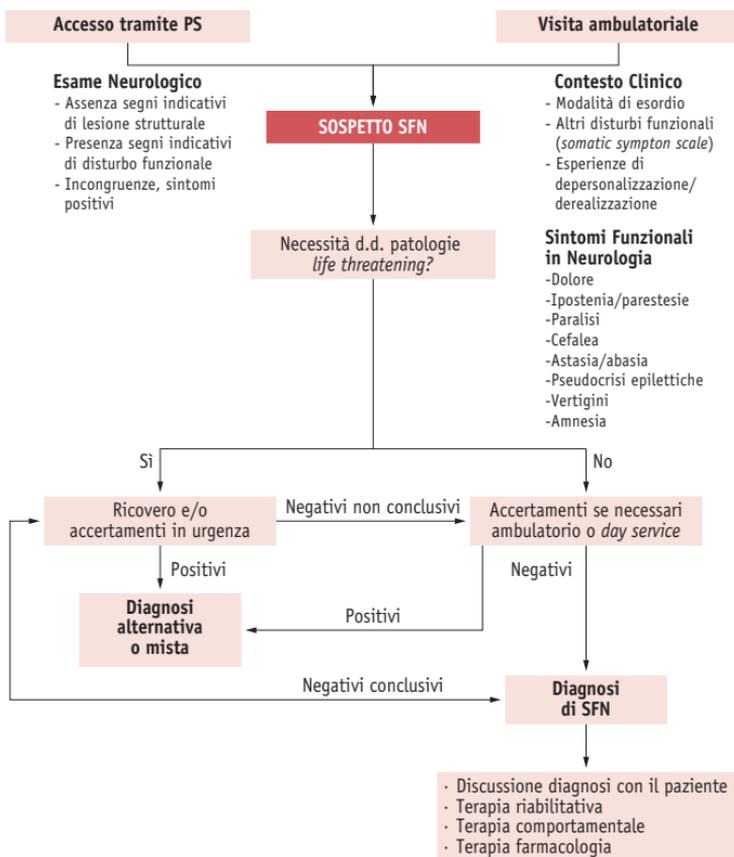
I sintomi funzionali neurologici (SFN) sono comuni. Costituiscono la seconda causa per un consulto ambulatoriale neurologico dopo la cefalea. Una revisione sistematica su 21 studi europei ha trovato una prevalenza del 6% sulla popolazione generale.² Uno studio di coorte prospettico multicentrico su 3781 pazienti visitati ambulatorialmente presso strutture neurologiche ospedaliere, ha riscontrato che in circa il 16% dei casi non era rilevata, totalmente o almeno in parte, una sintomatologia spiegabile con una patologia neurologica organica.³

Anamnesi e inquadramento clinico

La diagnosi di SFN è complicata e si basa su un corretto inquadramento anamnestico, sull'assenza di segni indicativi di patologia

neurologica organica e, se presenti, sul rilievo di segni indicativi di origine funzionale. Adeguate prescrizioni diagnostiche per escludere varie patologie neurologiche possono essere necessarie in molti casi. L'algoritmo (figura 14.1) indica i principali momenti del percorso diagnostico del soggetto con SFN. Ottenuta secondo questi criteri la diagnosi di SFN ha una buona affidabilità e il tasso di diagnosi errate è di circa il 5% nella maggior parte degli stu-

Figura 14.1 **Algoritmo paziente con sospetto disturbo funzionale**



di sull'argomento,⁴ paragonabile a quello delle principali malattie neurologiche.

La diagnosi non può ovviamente essere basata unicamente sull'anamnesi, ma nell'anamnesi esistono vari aspetti da considerare che aumentano la probabilità che il sintomo sia di origine funzionale. Il paziente frequentemente si presenta con una lunga storia clinica di disturbi non inquadrati, che spesso riguardano anche altre branche della medicina e che è utile ricercare e valorizzare per una corretta interpretazione.

I sintomi di origine più frequentemente funzionale divisi per le varie specialità mediche:

- Cardiologia: dolore toracico non cardiaco, palpitazioni benigne.
- Otorinolaringoiatria: globo faringeo, disfonia funzionale.
- Gastroenterologia: intestino irritabile, dispepsia funzionale.
- Reumatologia: fibromialgia.
- Immunologia: intolleranza ambientale idiopatica (*multiple chemical sensitivity*).
- Medicina Interna: sindrome da fatica cronica.
- Ginecologia: dolore pelvico cronico.
- Pediatria: dolore addominale non specifico.

Sintomi che più frequentemente risultano di origine funzionale in ambito neurologico (in ordine di frequenza):

1. dolore,
2. ipoestesia/parestesie,
3. paralisi,
4. cefalea,
5. astasia/abasia,
6. pseudocrisi epilettiche,
7. vertigini,
8. amnesia.

Elementi utili in anamnesi per sollevare il sospetto di SFN:

- Presenza di sintomi multipli, depressione o ansia.
- Storia di precedenti sintomi funzionali o interventi chirurgici senza riscontro di patologia.

- Variabilità dei sintomi.
- Esperienze critiche in età infantile, esistenza di modelli di malattia vicini, recenti eventi stressanti.
- Esperienze di sintomi di depersonalizzazione/derealizzazione spesso associate a sensazioni di panico (tabella 14.2)

Tabella 14.2

Depersonalizzazione

Mi sono sentito strano

Mi sono sentito come se fluttuassi

Mi sono sentito privo di corpo/scollegato/distaccato/distante da me stesso

Mi sono sentito lontano da tutto

Mi sono sentito in un posto tutto mio/tutto solo

Mi sono sentito come se ci fossi e nello stesso tempo non ci fossi

Vedevo e sentivo tutto ma non riuscivo a reagire

Derealizzazione

L'ambiente circostante mi è sembrato irreali/distante

Mi sono sentito come se fossi drogato

Mi sembrava di vedere il mondo attraverso un velo o un vetro

Mi sono sentito tagliato fuori o distante dall'ambiente circostante

Gli oggetti sembravano più piccoli/irreali/artificiali

La Somatic Symptom Scale-8 (tabella 14.3) dà una valutazione quantitativa del carico di "funzionalità" del paziente: un punteggio 0-3 indica un carico minimo, 4-7 basso, 8-11 medio, 12-15 alto e 16-32 molto alto.

Esame neurologico

Un accurato esame neurologico da parte di un neurologo esperto è cruciale per la diagnosi perché consente da una parte di escludere segni obbiettivi indicativi di patologia del sistema nervoso e dall'altra di riscontrare spesso incongruenze o segni positivi, indicativi di disturbo funzionale.

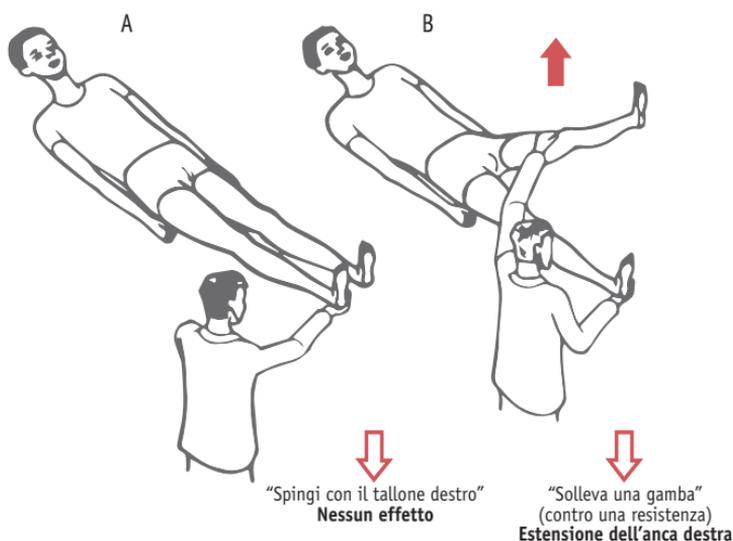
Tabella 14.3 Somatic Symptom Scale-8

Durante la scorsa settimana quanto è stato disturbato dai seguenti sintomi	Per niente	Poco	Talvolta	Abbastanza	Molto
Problemi a stomaco o intestino	0	1	2	3	4
Dolore alla schiena	0	1	2	3	4
Dolore a braccia, gambe, articolazioni	0	1	2	3	4
Cefalea	0	1	2	3	4
Dolore toracico o respiro corto	0	1	2	3	4
Vertigini	0	1	2	3	4
Stanchezza	0	1	2	3	4
Disturbi del sonno	0	1	2	3	4
SSS-9 Score	=	-----+	-----+	-----+	-----

Paralisi non organica, elementi incongruenti sospetti:

- Assenza del segno di Babinsky.
- Riflessi profondi normali, simmetrici.
- Ipostenia fluttuante.
- Interessamento non selettivo di flessori ed estensori (nella paralisi centrale), interessamento che non rispetta una distribuzione radicolare o di nervo (nella paralisi periferica).
- Debolezza con cedevolezza dell'arto: arto che cede al minimo tocco (se il paziente ha dolore cercare di ottenere la collaborazione chiedendogli di resistere per un attimo).
- Segno di Hoover: l'ipostenia di estensione dell'anca non si presenta quando si chiede di flettere l'anca controlaterale contro resistenza (figura 14.2).
- Segno dell'abduzione dell'anca: la ipostenia di abduzione dell'anca non si presenta quando si chiede al paziente di abduire contro resistenza l'anca opposta.

Figura 14.2 Segno di Hoover



- Andatura trascinata (il disturbo della marcia avviene con trascinamento dell'arto ipostenico senza le caratteristiche della andatura falciante o di altre andature patologiche neurologiche).

Nelle **vertigini e nei disturbi dell'equilibrio** risulta indicativa una scomparsa degli stessi con manovre distraenti, ad esempio normalizzazione della prova di Romberg chiedendo al soggetto sull'attenti a occhi chiusi di identificare delle lettere tracciate sulla fronte.

Nei **disturbi visivi** sono considerati test indicativi di disturbo funzionale:

- Fogging test (per disturbo visivo monoculare): vengono applicate delle lenti a gradazione crescente che progressivamente rendono sempre più sfuocata l'immagine nell'occhio non affetto mentre si effettua un test di acuità visiva binoculare. Il paziente

che mantiene una buona acuità visiva dimostra di vedere bene con l'occhio affetto.

- **Visione tubulare:** il paziente presenta un difetto di campo visivo della stessa ampiezza a un metro e due metri (figura 14.3)

Le **distonie e i tremori** rappresentano tra il 60 e il 90% di tutti i disturbi del movimento funzionali.⁵ Alcune caratteristiche dei disturbi appaiono supportare la diagnosi:

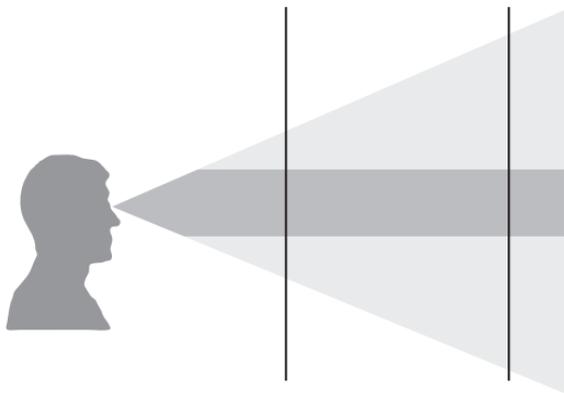
- Esordio improvviso.
- Decorso statico.
- Remissione spontanea.
- Sintomi parossistici.

Come per le altre sindromi funzionali sono di rilievo i fattori di rischio per disturbi da conversione, eventi stressanti, somatizzazioni in altra sede, comorbilità psichiatrica, possibilità di vantaggi dalla diagnosi di malattia.

Caratteristiche dell'esame obiettivo indicative di una possibile eziologia funzionale dei disturbi del movimento:

- Movimento inconsistente ed incongruo (spezzo bizzarro).
- Variabilità nel tempo (direzione, ampiezza, frequenza ecc.).

Figura 14.3 **Visione tubulare**



- Risoluzione, o attenuazione, con distraibilità.
- Entrainment test (richiesto di copiare il tremore effettuato dall'esaminatore, il paziente produce un tremore sovrapponibile).

La non risposta alla terapia è un elemento di rinforzo spesso utile.

La diagnosi differenziale tra crisi e **pseudocrisi epilettiche**, basata su un insieme di elementi talora solo riportati dal soggetto o da testimoni e in altre situazioni osservati direttamente, merita una trattazione a parte. Questo è un rilevante problema diagnostico in epilettologia, tenendo anche conto del fatto che si stima che oltre il 40% dei soggetti epilettici⁶ presenta anche pseudocrisi funzionali complicando non poco le valutazioni relative alla risposta o meno alle terapie antiepilettiche. Per approfondimento vedere il capitolo *Manifestazioni epilettiche motorie e non motorie*.

Elementi positivi suggestivi di pseudocrisi:^{7 8}

- Lunga durata: crisi che durano più di due minuti e senza una chiara delimitazione nelle caratteristiche cliniche di crisi focale o generalizzata.
- Pianto o urla durante la crisi.
- Chiusura forzata degli occhi con resistenza alla apertura durante la crisi.
- Capacità di rendersi conto e riportare gli eventi durante una crisi apparentemente generalizzata.
- Manifestazioni motorie anomale come movimenti ondulatori, movimenti asincroni non ritmici degli arti, movimenti di negazione con il capo, opistotono.

Per il ruolo di EEG e Video EEG nella diagnosi differenziale tra crisi e pseudocrisi si veda il paragrafo *Indagini Strumentali*.

Indagini strumentali

Il percorso diagnostico strumentale del soggetto con SFN non è standardizzabile perché dipende dalla persistenza di ragionevoli dubbi diagnostici differenziali dopo un attento inquadramento

anamnestico e l'esame neurologico. In alcuni soggetti anamnesi ed esame neurologico possono essere sufficienti, non di rado il soggetto si presenta alla visita con una documentazione strumentale già assolutamente esaustiva.

Sia che la presentazione avvenga in contesto di PS che in contesto ambulatoriale occorre per prima cosa identificare la presenza di dubbi di diagnosi differenziale con condizioni potenzialmente rischiose per la vita del paziente: in tal caso gli accertamenti necessari verranno richiesti in regime di urgenza. La gestione delle emergenze nel soggetto con SFN è molto problematica e la possibilità di confronto con il responsabile delle cure primarie del paziente o il facile accesso a una cartella clinica digitale potrebbe risultare risolutivo in urgenza. Per la prosecuzione delle indagini o per i casi in cui gli accertamenti siano necessari ma senza caratteristiche di urgenza è proponibile un percorso ambulatoriale *fast track*.

Fattori da tenere in considerazione:

- Gli esami ritenuti necessari per escludere patologie organiche devono essere effettuati in tempi ragionevoli, in modo da non prolungare il periodo di incertezza sulla malattia.
- Il prolungamento degli esami per vari mesi può causare una notevole ansia e conseguente frustrazione.
- Tenere conto che talvolta è necessario formulare due diagnosi, ad esempio disturbo funzionale sovrapposto a sclerosi multipla o crisi comiziali e pseudocrisi.
- Spiegare chiaramente e in anticipo in cosa consistono tutti gli esami e quale risultato si attende. Aiutare i pazienti ad attendersi risultati negativi può migliorare l'esito in caso di sintomi funzionali.
- Fornire informazioni sulla probabilità di un risultato incidentale non correlabile ai sintomi (circa il 10-15% nella RM cerebrale).
- Gli esami sono spesso sollecitati dal paziente ma occorre tener conto che una metanalisi⁹ indica come l'esecuzione di accertamenti diagnostici non rassicura i pazienti, non riduce l'ansia aspecifica, né fa evolvere positivamente i sintomi, tuttavia determina una piccola riduzione nel numero delle successive visite cliniche.

Test psicologici. Test come il Minnesota Multiphasic Personality Inventory sono utili per identificare malattie psichiatriche, come la depressione, nei pazienti in cui vi sia incertezza diagnostica dopo il colloquio clinico. Inoltre, il test psicologico può aiutare a valutare i punti di forza del paziente, decidere quali trattamenti sono indicati, e monitorare l'impatto del trattamento nel corso del tempo.

Ruolo dell'EEG. Nella diagnosi differenziale tra crisi epilettiche e pseudocrisi funzionali l'EEG può svolgere un ruolo importante anche se occorre tener presente che non è comune riuscire a registrare una crisi e che il tracciato intercritico non è significativo in molti soggetti epilettici. Particolarmente utile può essere il ricorso al **Video EEG** che diventa indispensabile se il soggetto mette in dubbio la diagnosi o deve essere modificata una diagnosi errata di epilessia formulata precedentemente. Occorre tener conto che alcuni tipi di crisi, ad esempio nell'epilessia del lobo frontale, possono presentarsi con eventi strani mentre il paziente è in stato di coscienza, ma possono non essere rilevati dall'elettroencefalografia. Per una diagnosi significativa occorre inoltre accertarsi che l'evento registrato sia lo stesso che colpisce solitamente il paziente. L'elettroencefalografia può essere ancora più utile se il reparto che esegue l'esame dispone di un protocollo per l'induzione di crisi con suggestione. Questa procedura può essere eseguita apertamente, senza bisogno di ingannare il paziente.¹⁰

Terapia

Il trattamento dei disturbi neurologici funzionali è poco codificato, principalmente per l'incompleta comprensione della fisiopatologia e dei fattori di mantenimento di queste condizioni. Diversi studi che hanno confrontato i profili psicometrici tra i pazienti con disturbi funzionali e i gruppi di controllo non hanno dimostrato livelli più elevati di comorbidità psichiatrica. Nonostante questo sulla base della diffusa convinzione dell'eziologia psicologica dei disturbi funzionali, i neurologi spesso indirizzano i pazienti verso una valutazione psichiatrica e raccomandano la psicoterapia con l'obiettivo di scoprire e risolvere un conflitto psicologico sottostante. Sebbene

manchino solide evidenze, i risultati riportati dalla psicoterapia o dalla terapia antidepressiva sono stati modesti.^{11 12}

Dire prima al paziente cosa ha (e solo più tardi cosa non ha) è un passo fondamentale. Una chiara spiegazione dell'origine dei disturbi al paziente può essere utile per favorire un processo di accettazione della diagnosi.

La collaborazione dello psichiatra può essere essenziale ma occorre che venga creato un gruppo multidisciplinare e che tutti i soggetti coinvolti siano esperti nell'argomento, altrimenti il passaggio del paziente a un altro specialista può creare frustrazione e portare alla ripetizione di accertamenti inutili.

In soggetti in cui il colloquio e i test psicologici abbiano identificato chiari tratti depressivi o di ansia possono essere di ausilio specifiche terapie farmacologiche. In alcuni soggetti sono state descritti discreti miglioramenti del disturbo funzionale con farmaci serotoninergici.

In specifiche situazioni possono rivelarsi utili approcci di tipo riabilitativo e terapeutico comportamentale. Particolarmente interessanti in tal senso sono i buoni risultati riportati da Czarnecki et al. applicando, presso la Mayo Clinic, un protocollo di terapia fisica e occupazionale, della durata di cinque giorni, con un miglioramento dei disturbi motori nel 73,5% dei pazienti.^{11 12}

Bibliografia

1. Vuilleumier P. Functional neuroanatomical correlates of hysterical sensorimotor loss. *Brain* 2001; 124: 1077-90.
2. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology* 2011; 21: 655-79.
3. Stone J, Carson A, Duncan R, et al. Who is referred to neurology clinics. The diagnosis made in 3781 new patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 747-51.

4. Stone J, Carson A, Duncan R, et al. Symptoms 'unexplained by organic disease' in 1144 new neurology out-patients: how often does the diagnosis change at follow-up? *Brain* 2009; 132: 2878-88.
5. Sa DS, Galvez-Jimenez N, Lang AE. Psychogenic movement disorders. In: Watts RL, Strandaert D, Obeso JA, eds. *Movement Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill 2012; 975-1003.
6. Krumholz A, Niedermeyer E. Psychogenic seizures. A clinical study with follow-up data. *Neurology* 1983; 33: 498-502.
7. Stone J. Functional neurological disorders: the neurological assessment as treatment. *Pract Neurol* 2016; 16: 7-17.
8. Reuber M, Elger CE. Psychogenic nonepileptic seizures: a review and update. *Epilepsy and Behaviour* 2003; 4: 205-16.
9. Rolfe A, Burton C. Reassurance after diagnostic testing with a low pretest probability of serious disease: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2013; 173(6): 407.
10. McGonigal A, Russell AJC, Mallik AK, Oto M, Duncan R. Use of short term video EEG in the diagnosis of attack disorders. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 549-51.
11. Voon V, Lang AE. Antidepressant treatment outcomes of psychogenic movement disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1529-34.
12. Kompolti K, Wilson B, Stebbins G, Bernard B, Hinson V. Immediate vs. delayed treatment of psychogenic movement disorders with short term psychodynamic psychotherapy: randomized clinical trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 60-3.

15.

Il deficit neurologico transitorio

Coordinatore: Fabrizio Antonio de Falco

Gruppo di lavoro: Valeria Piras, Rosa Napoletano,
Arturo de Falco

Introduzione e definizioni

Con il termine *transient neurological attack* (TNA) si definisce un improvviso disturbo neurologico che si risolve completamente nelle 24 ore. I TNA possono presentarsi con sintomi focali, non focali o misti e il percorso diagnostico, data la natura transitoria del disturbo, si basa nella maggior parte dei casi inizialmente sul solo riferito anamnestico. Per tale motivo la sua genesi può essere di difficile identificazione in Pronto Soccorso ed è necessaria un'attenta valutazione clinica e strumentale associata a una solida conoscenza delle possibili sindromi che entrano in diagnosi differenziale.¹ All'interno del capitolo dei deficit neurologici transitori (TNA), l'attacco ischemico transitorio (TIA) rappresenta la diagnosi che ha le implicazioni più importanti in termini di prognosi e terapia. È ormai noto infatti che l'ischemia cerebrale transitoria non rappresenta un'entità benigna, ma presuppone un alto rischio di recidiva e stroke ischemico.² Numerosi lavori in letteratura hanno dimostrato che la diagnosi differenziale tra TIA e TNA non ischemici (NI-TNA) può risultare estremamente difficoltosa e che esiste un'ampia variabilità "operatore-dipendente" nell'inquadramento di tali disturbi, non solo tra neurologi e non neurologi ma anche tra neurologi esperti di stroke e neurologi non esperti di patologia cerebrovascolare.³⁻⁶ Va rilevato che benché i TNA che si presentano con sintomi focali orientano più spesso verso una diagnosi di TIA, esistono TNA focali

non ischemici così come esistono TIA a espressione clinica apparentemente non focale, in particolare per interessamento del circolo vertebro-basilare.⁷

I sintomi transitori che più frequentemente portano il paziente all'osservazione del neurologo e pongono la necessità di una diagnosi differenziale tra TIA e NI-TIA sono:⁸

- Deficit motorio.
- Deficit sensitivo.
- Afasia.
- Disartria.
- Vertigini/instabilità.
- Cecità monoculare transitoria.
- Deficit visivo corticale (emianopsia ma anche cecità bilaterale isolata o fenomeni visivi positivi).
- Diplopia.

Tali sintomi possono presentarsi in maniera isolata o associata.

Sintomi transitori meno comuni e spesso non focali sono:

- Disturbi cognitivi transitori mal definiti.
- Disturbi amnesici.
- Disturbi della coscienza.
- Disturbi distonici del movimento.

Circa il 60% dei pazienti che afferiscono all'ospedale con presunto TIA non riceve una diagnosi finale di TIA, ma presentava invece un NI-TNA.⁹⁻¹³ Pertanto, nell'approccio clinico al paziente con TNA andrà posta particolare attenzione alla diagnosi differenziale tra:

- TNA non ischemici (NI-TNA).
- TNA ischemici o ischemie cerebrali transitorie(TIA).

NI-TNA

Le cause più frequenti di NI-TNA sono:

- Aura emicranica.
- Crisi epilettiche, in particolare focali e con deficit postcritico.

- Sincope.
- Disturbi d'ansia/conversione somatica.
- Vertigini periferiche transitorie.

Cause meno frequenti di NI-TNA sono:

- Amnesia globale transitoria.
- Encefalopatie metaboliche reversibili (ad esempio ipoglicemia).
- Sclerosi multipla.
- Tumori cerebrali.
- Ematomi subdurali o emorragie intracraniche.
- Mielopatie compressive o fistole durali.
- Neuropatie relate alla posizione o compressione di radici spinali (paralisi del radiale negli alcolisti).
- Paralisi di Bell.

Cause più frequenti di NI-TNA

AURA EMICRANICA

L'aura emicranica è definita come un complesso di sintomi neurologici che spesso accompagnano la cefalea emicranica. L'aura si presenta come deficit neurologico progressivo con successivo recupero. È causata dal fenomeno della *cortical spread depression* che si verifica nelle regioni corticali corrispondenti alle manifestazioni cliniche. Tipicamente l'aura si manifesta prima dell'inizio dell'attacco di emicrania e la cefalea inizia contemporaneamente alla fine dell'aura o immediatamente dopo. Raramente la cefalea può presentarsi una o più ore dopo l'aura. Nei casi atipici l'aura può presentarsi durante o dopo la cefalea. In alcuni casi l'aura può non essere seguita da cefalea. La durata tipica dell'aura è di 20-30 minuti. Raramente può durare più di un'ora. I sintomi clinici dell'aura si possono manifestare con disturbi visivi corticali positivi o negativi (emianopsia), sintomi sensitivi, deficit motori e disturbi del linguaggio. I sintomi visivi sono i più frequenti. Per la gestione della cefalea emicranica si rimanda all'algoritmo specifico per la *Cefalea* (capitolo 5).

CRISI EPILETTICHE

Una crisi epilettica viene definita come una transitoria comparsa di segni e/o sintomi neurologici causati da una abnorme iperattività neuronale. Le crisi epilettiche e in particolar modo quelle focali possono essere seguite da paralisi post-critica o perdita di altre funzioni. I segni e i sintomi inizialmente di carattere positivo variano secondo l'area cerebrale interessata dal processo patogenetico. Mentre i sintomi positivi di tipo convulsivo sono facilmente diagnosticabili, le crisi afasiche e i sintomi negativi post-critici possono entrare in diagnosi differenziale con il TIA. La diagnosi finale di epilessia rinvia per la sua gestione all'algoritmo specifico *Manifestazioni epilettiche motorie e non motorie* (capitolo 4).

SINCOPE

La sincope viene definita come un'improvvisa e transitoria perdita di coscienza associata a perdita del tono posturale seguita da rapido e completo recupero. La sincope è causata da un'improvvisa riduzione della perfusione cerebrale e può talora essere accompagnata da brevi manifestazioni motorie di tipo tonico o da clonie di brevissima durata. Per quanto attiene alla diagnostica eziopatogenetica si rimanda all'algoritmo specifico sui *Disturbi transitori di coscienza* (capitolo 1).

DISTURBI FUNZIONALI

Vengono definiti come disturbi psicologici con conversione somatica e si presentano con sintomi neurologici che non riconoscono un'eziologia organica identificabile nell'ambito del sistema nervoso. La nosologia dei disturbi funzionali accessuali è complessa ed è basata sui fenomeni presentati nel corso della somatizzazione. Sintomi psicogeni transitori, motori e/o sensitivi positivi o negativi, o caratterizzati da disturbi del movimento, rappresentano la causa di un elevato numero di accessi in Pronto Soccorso. Fino al 25% dei casi di pazienti con sospette manifestazioni epilettiche che giunge in Pronto Soccorso risulta in realtà affetto da crisi funzionali non epilettiche. Indicatori di disturbi funzionali sono l'insorgenza in situazioni di stress emotivo, la presenza di molti sintomi associati,

l'elevata variabilità dei sintomi, e un'anamnesi di precedenti manifestazioni non riconducibili a una patologia organica. Per la gestione e la diagnostica differenziale del disturbo funzionale transitorio si rinvia all'algoritmo specifico.

DISFUNZIONE VESTIBOLARE PERIFERICA

Si caratterizza per il sintomo vertigine definito come un'illusione di movimento di sé o dell'ambiente circostante, di un senso di rotazione, di un impulso rotatorio, o di uno spostamento laterale. La vertigine vestibolare è causata da una disfunzione vestibolare a livello delle sue componenti periferiche. La vertigine posizionale parossistica benigna (VPPB) è la causa più frequente di vertigine periferica. Questa sindrome è caratterizzata dall'insorgenza rapida di vertigine oggettiva, associata a cambiamenti di posizione del capo, che dura in genere meno di 30-60 secondi. Anche per questo disturbo si rinvia all'algoritmo specifico (capitolo 8).

Cause meno frequenti di NI-TNA

AMNESIA GLOBALE TRANSITORIA

L'amnesia globale transitoria è una sindrome caratterizzata da un disturbo amnesico transitorio ad esordio acuto con severa amnesia anterograda per gli eventi recenti con impossibilità a ritenere nuove informazioni, talora associata a lieve amnesia retrograda in assenza di altri deficit cognitivi o neurologici focali. L'amnesia generalmente si risolve entro 24 ore. L'età di presentazione in genere è al di sopra dei 50 anni. Si tratta di un fenomeno non ricorrente anche se in alcuni casi può recidivare dopo alcuni anni. L'etiologia non è chiara. Entra in diagnosi differenziale con fenomeni epilettici di tipo parziale con alterazione della consapevolezza o con ischemia transitoria in particolare talamica o ippocampale. In alcuni casi sono state rilevate delle anomalie nelle sequenze DWI in RM ma il significato di queste anomalie rimane poco chiaro.

ENCEFALOPATIE METABOLICHE REVERSIBILI ED EFFETTI DEI FARMACI

Le encefalopatie metaboliche comprendono un gruppo di patologie che possono determinare disturbi neurologici anche transitori non causati da danno strutturale primitivo del SNC ma secondari a patologie sistemiche quali diabete (ipoglicemia), epatopatie (encefalopatia epatica), insufficienza renale (encefalopatia uremica), ipossia, ipercapnia, squilibrio idroelettrolitico o deficit vitaminico. Il meccanismo fisiopatogenetico è caratterizzato dall'alterazione del metabolismo energetico cellulare del SNC. Le cause principali sono la carenza di glucosio, di ossigeno o di cofattori necessari al metabolismo energetico cellulare. Le encefalopatie metaboliche possono svilupparsi in maniera acuta o subacuta e i sintomi almeno nelle fasi iniziali possono essere transitori se sono ancora possibili meccanismi di compenso cellulare o se la patologia di base viene trattata. I sintomi più frequenti sono di tipo negativo e generalmente comprendono alterazioni della vigilanza e disturbi neuropsicologici ma possono anche presentarsi con deficit focali, in particolare nell'ipoglicemia.

Molti farmaci possono indurre disturbi neurologici transitori sia per idiosincrasia (ad esempio crisi neurodislettiche da neurolettici o da altri farmaci di uso più comune come la metoclopramide), sia per induzione di disturbi confusionali acuti in pazienti fragili e con scarsa riserva cognitiva. Si rimanda per tali effetti all'algoritmo "stato confusionale o delirium".

SCLEROSI MULTIPLA

La Sclerosi Multipla è una patologia demielinizzante multifocale del SNC che può causare una vasta gamma di sintomi neurologici transitori o progressivi. La demielinizzazione determina un'alterazione nella trasmissione dell'impulso nervoso che si traduce in un deficit neurologico. Le tipiche *poussées* durano generalmente settimane o mesi e possono recuperare completamente o parzialmente. In alcuni casi i pazienti affetti da sclerosi multipla presentano brevi e transitori deficit neurologici che possono durare da secondi a minuti e non sono correlati alla presenza di nuove placche di demielinizzazione. I sintomi possono essere di tipo negativo quali deficit del vi-

sus, ipoestesia, paresi, diplopia e atassia o positivi quali parestesie, nevralgia trigeminale, fosfeni, spasmi muscolari, mioclimie facciali e fenomeno di Lhermitte. Questi deficit neurologici transitori sono causati dall'ipereccitabilità degli assoni demielinizzati nei quali si generano impulsi elettrici ectopici, scariche assiali sincrone, irradiazione di impulsi e interazioni sinaptiche.

LESIONI STRUTTURALI DELL'ENCEFALO (TUMORI, EMORRAGIE E MALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE)

Alcuni tumori dell'encefalo, in particolare i meningiomi possono causare NI-TNA. Sintomi focali negativi sono verosimilmente causati dalla riduzione anche transitoria della perfusione cerebrale secondaria all'effetto massa provocato da queste lesioni. I tumori possono andare incontro a emorragie intralesionali con sintomi focali anche transitori o possono causare crisi epilettiche focali con sintomi positivi transitori. Le malformazioni artero-venose possono andare incontro ad anomalie di flusso secondarie a emorragie o trombosi oppure alterare localmente la perfusione cerebrale. Le neuroimmagini generalmente consentono un rapido inquadramento diagnostico.

MIELOPATIA COMPRESSIVE O FISTOLE DURALI

La mielopatia compressiva da spondilosi o da ernia del disco si presenta tipicamente con spasticità, ipostenia disturbi della sensibilità e degli sfinteri con andamento progressivo. Raramente si può presentare come NI-TNA caratterizzato da parestesie urenti, disturbi della sensibilità e deficit motori dall'ipostenia fino alla tetraplegia che si risolvono in 10-15 minuti e occasionalmente in un periodo più lungo fino a 48 ore. Generalmente questo tipo di NI-TNA si verifica in pazienti già affetti da stenosi del canale cervicale che subiscono un trauma. Questo fenomeno viene chiamato anche neuropressia midollare cervicale.

Anche le malformazioni artero-venose durali spinali (di cui le fistole durali sono le più frequenti) determinano fenomeni di sofferenza

mielica secondari all'edema dovuto alla congestione venosa. Raramente questi fenomeni possono avere carattere transitorio.

NEUROPATIE RELATE ALLA POSIZIONE O COMPRESSIONI DI RADICI SPINALI

Nell'ambito dei disturbi del SNP il blocco transitorio della conduzione nervosa noto come neuroaprassia può essere responsabile di NI-TNA. Le cause più frequenti sono la compressione e lo stiramento generalmente causati da posture scorrette, utilizzo di laccio o stretching di un nervo durante un intervento chirurgico. Questi fenomeni portano a un'ischemia transitoria del nervo che a sua volta porta a una alterazione del trasporto assonale. Questo si traduce in un blocco funzionale reversibile dei meccanismi di generazione e propagazione del potenziale d'azione con conseguente deficit motorio e/o sensitivo a carico del nervo, plesso o radice nervosa interessata. Esempio paradigmatico è la paralisi transitoria del radiale detta "del sabato sera" dovuta a condizioni di compressione del nervo da posture inusuali facilitate dall'abuso di alcolici.

PARALISI DI BELL

La paralisi periferica del facciale difficilmente è confondibile con un evento neurologico focale transitorio e tuttavia rientra nelle cause di ricovero per "sospetto TIA" nelle casistiche riportate in letteratura.

ANGIOPATIA AMILOIDE CEREBRALE E "AMYLOID SPELLS"

Un cenno in particolare va fatto per l'angiopatia amiloide cerebrale, patologia caratterizzata da deposito di beta-amiloide a livello dei vasi di medio e piccolo calibro del parenchima cerebrale e delle leptomeningi.¹⁴ Tipicamente patologia dei pazienti anziani, sebbene rara è sempre più diagnosticata, anche grazie al riconoscimento di molteplici forme di presentazione oltre alla più comune e devastante emorragia cerebrale intraparenchimale. In seguito alle nuove evidenze i criteri diagnostici sono stati revisionati,¹⁵ e la diagnosi di probabile angiopatia amiloide cerebrale è oggi più frequente. I *transient focal neurological episodes* o *amyloid spells* costituiscono

no la manifestazione clinica di angiopatia amiloide più frequente dopo l'emorragia cerebrale intraparenchimale.¹⁶ Si tratta di episodi di breve durata, stereotipati, ricorrenti di ipostenia, ipoestesia, parestesie o altri sintomi corticali che possono irradiarsi a zone contigue del corpo. I sintomi deficitari sono tanto frequenti quanto i sintomi positivi (ad esempio aura visiva positiva, movimenti involontari). La diagnostica differenziale con il TIA pone importanti risvolti terapeutici, considerato l'aumentato rischio di sanguinamento nei pazienti con angiopatia amiloide cerebrale.

TNA ischemico (TIA)

L'ischemia cerebrale transitoria si definisce come un episodio transitorio di deficit neurologico causato da un'ischemia focale dell'encefalo, del midollo spinale o della retina, in assenza di lesioni infarziali acute evidenziabili alle neuroimmagini.¹⁷

Circa il 23% degli ictus ischemici sono preceduti da TIA, spesso durante la stessa giornata.¹⁸ Una meta-analisi ha evidenziato che dopo un TIA il rischio di ictus a sette giorni è del 5,2%;¹⁹ questo rischio è particolarmente alto nelle prime 24 ore.²⁰

Gli attacchi ischemici transitori sono espressione di una riduzione del flusso sanguigno in una zona del parenchima cerebrale. I meccanismi attraverso cui ciò avviene sono essenzialmente:

- embolismo artery-to-artery, o da fonte cardiogena, o da arco aortico;
- arteriopatia dei grossi vasi (arteria intracranica in situ o grosso vaso extracranico);
- arteriopatia dei piccoli vasi (arterie perforanti).

I sintomi sono essenzialmente focali e transitori, causati da riduzione del flusso ematico in una specifica area cerebrale. Clinicamente si evidenzia una perdita temporanea della funzione a cui è deputata l'area cerebrale temporaneamente interessata dalla transitoria ischemia.

Alcuni segni sono altamente localizzatori:

- Amaurosi fugace da interessamento dell'arteria retinica.
- Amaurosi fugace, associata a emiparesi controlaterale o afasia da interessamento dell'arteria carotide interna.
- Ipostenia bilaterale, vertigine, perdita dell'udito, emianopsia o diplopia sono caratteristici di un interessamento del circolo vertebro-basilare.

Emiparesi e/o disartria possono invece essere espressione di interessamento di diversi territori vascolari (circolo anteriore o posteriore).

Stratificazione del rischio di ictus nel paziente con TIA

Lo score ABCD2 (figura 15.1) è considerato lo strumento iniziale di stratificazione del rischio di ictus, e prende in considerazione età (Age), pressione arteriosa (Blood pressure), caratteristiche cliniche (Clinical features), durata dei sintomi (Duration) e diabete (Diabetes).²¹ A ciascuno di questi fattori è applicato un punteggio come riportato nella figura 15.1.²² Questo strumento è di facile e rapida applicazione in un setting di emergenza (struttura di I livello).

Dopo un'iniziale stratificazione del rischio con lo score ABCD2 per tutti i TIA è indicato praticare un ecocolorDoppler dei TSA e dove disponibile una RMN encefalo con sequenze DWI. Lo score ABCD3-I, come mostrato nella figura 15.2^{23 24} incorpora un punteggio legato all'imaging (lesioni in DWI-RMN, stenosi emodinamiche all'ecocolorDoppler dei tronchi sovraortici) e la evenienza di un altro TIA nella settimana precedente come elemento clinico aggiuntivo. Questo score correla meglio con il rischio di ictus ischemico rispetto al precedente ABCD2 score, ma è applicabile in strutture di maggiore complessità (II livello).

Per la gestione ed il trattamento del TIA si rimanda all'algoritmo sui *Deficit neurologici focali* (capitolo 9).

Figura 15.1 ABCD2 Score

ABCD2 algorithm(1) predicts a patient's very early risk of stroke following a TIA.

The score is calculated according to 5 important clinical features:

Symbol	Clinical feature	Criterion	Point
A	Age	≥ 60	1
B	Blood pressure	$\geq 140/90$ mmHg	1
C	Clinical features of the TIA	unilateral weakness	2
		speech disturbance without weakness	1
D1	Duration of symptoms	≥ 60 min	2
		10-59 min	1
		<10 min	0
D2	Diabetes	diagnosed with diabetes?	1

The corresponding 2 day risks for a subsequent stroke are:

ABCD2 score	Risk of stroke at 2 days
0-3	1%
4-5	4%
6-7	8%

La diagnostica differenziale tra NI-TNA e I-TNA (TIA)

In uno studio su 100 pazienti con sintomi neurologici focali transitori inizialmente diagnosticati come TIA, il 60 % risultarono affetti da NI-TNA.⁹ In tale studio l'età media e la presenza di sintomi clinici come disturbi motori o della parola, anche associati, sintomi associati sensori-motori, disturbi visivi o sensitivi isolati non erano significativamente diversi tra i due gruppi. Anche il punteggio ABCD2 non era differente nei due gruppi. Solo la gradualità d'esordio, la presenza di sintomi aspecifici e l'anamnesi di precedenti episodi transitori non definiti erano risultati significativi a favore della diagnosi di NI-TNA. Nella valutazione strumentale, la positività della MR-DWI, dell'ecocolorDoppler e dell'ecocardiografia erano significativamente a favore della diagnosi di TIA, mentre la positività dell'esame EEG di un NI-TNA.

Figura 15.2 **ABCD2 e ABCD3-I Score**

	ABCD ²	ABCD ³ -I
Age ≥60 y	1	1
Blood pressure ≥140/90 mm Hg	1	1
Clinical features		
Unilateral weakness	2	2
Speech impairment without weakness	1	1
Duration		
≥60 min	2	2
10–59 min	1	1
Diabetes mellitus present	1	1
Dual TIA (TIA prompting medical attention plus at least another TIA in the preceding 7 d)	NA	2
Imaging: ipsilateral ≥50% stenosis of internal carotid artery	NA	2
Imaging: acute diffusion-weighted imaging hyperintensity	NA	2

Alcuni elementi clinici aiutano tuttavia nella diagnosi differenziale tra TIA e NI-TNA.

Le domande da porsi di fronte a un paziente che giunge all'osservazione per un deficit neurologico transitorio sono le seguenti:

- Il paziente ha un'alta probabilità a priori di aver avuto un evento cerebrovascolare, per storia clinica ed età?
- Il deficit è stato focale o non focale?
- I sintomi sono stati "positivi" o "negativi"?
- Quali sono state le modalità di insorgenza e di progressione dei sintomi?
- Qual è stata la durata dei sintomi?
- Ci sono stati dei fattori precipitanti?
- Ci sono stati dei sintomi associati?

Anamnesi ed età

I TIA sono rari in pazienti giovani e in assenza di fattori di rischio cerebrovascolare (ad esempio ipertensione, dislipidemia, diabete mellito, fibrillazione atriale).

Un'anamnesi positiva per pregressi episodi cerebrovascolari aumenta la probabilità che il paziente abbia avuto un TIA.

Nei pazienti giovani l'emicrania è la causa più frequente di NI-TNA.

Un'anamnesi positiva per disturbi del metabolismo indirizza verso una diagnosi di NI-TNA, anche se può talora essere un elemento confondente (ad esempio pazienti diabetici in terapia ipoglicemizzante possono presentare NI-TNA legati all'ipoglicemia ma sono più a rischio di TIA)

Crisi epilettiche e sincopi possono insorgere ad ogni età, nonostante le cause sottostanti possano essere differenti (tabella 15.1).

Tabella 15.1 Sintomi focali e non focali

Sintomi focali	Sintomi non focali o atipici
Emiparesi	Riduzione dello stato di coscienza
Emi-ipoestesia	Perdita di coscienza
Disfasia/Afasia	Confusione
Disartria/ Anartria	Amnesia
Amaurosi fugace	Instabilità posturale
Emianopsia	Vertigine non rotatoria
Diplopia	Fenomeni visivi positivi
Emi-atassia	Segni vegetativi
Vertigine	Parestesie diffuse
Parestesie lateralizzate	Ipostenia bilaterale
	Malessere generale

Un deficit focale fortemente localizzatorio orienta in prima istanza per un TIA (ad esempio amaurosi fugace o una s. alterna oculopiramidale per un TIA carotideo)

È improbabile che sintomi isolati riferibili al tronco-encefalo (come la sola diplopia, la sola vertigine o la sola perdita improvvisa dell'udito) siano espressione di un TIA vertebro-basilare, sebbene questa possibilità possa verificarsi raramente in modalità atipica.⁸

Alcune condizioni possono presentarsi con segni focali in associazione con segni non focali, come mostrato nella tabella 15.2.

Tabella 15.2. Frequenza di sintomi focali e non focali in cause frequenti e meno frequenti di TNA

	Sintomi focali	Sintomi non focali
Epilessia	+++	++
TIA	++++	+
Aura emicranica	++++	+
Sincope	-	++++
Vestibulopatia	++	++
Disturbi metabolici	+	+++
Lesioni strutturali	+++	+
Sclerosi multipla	++++	+
Disturbi psichiatrici	++	++
Neuropatie e radicolopatie	++++	-
Amnesia globale transitoria	++++	-

Natura dei sintomi

La presenza di sintomi positivi o negativi può aiutare nella diagnosi differenziale tra TIA e NI-TNA:

- **Sintomi positivi:** sono espressione di un'iperattività neuronale. Sintomi positivi tipici possono essere visivi (ad esempio linee

luminose, scotomi scintillanti), uditivi (ad esempio tinnito, acufeni, musica), somato-sensitivi (ad esempio disestesie urenti, parestesie), motori (ad esempio clonie, movimenti involontari ripetitivi, tremori).

- Sintomi negativi: sono espressione di una perdita di funzione, come nel caso di una amaurosi, un deficit di forza, un'ipoestesia, un'afasia.

Le crisi epilettiche e l'emicrania con aura sono caratterizzate spesso, ma non sempre, da sintomi positivi.

Tuttavia un'accurata anamnesi degli eventi è in grado di evidenziare una storia tipica per crisi e la presenza di movimenti involontari prima della paresi.

I TIA sono pressoché inequivocabilmente caratterizzati da sintomi negativi focali.

Sintomi negativi di breve durata che si ripetono in maniera stereotipata sono più indicativi di *amyloid spells*, tuttavia è necessario escludere patologie carotidee o stenosi intracraniche che con un meccanismo emodinamico possono dar luogo a TIA ripetuti che interessano lo stesso territorio vascolare.

Modalità di esordio e progressione dei sintomi

Nell'aura emicranica, i sintomi positivi caratteristicamente interessano una modalità per volta e successivamente lasciano il posto a sintomi negativi.

Nell'aura emicranica è possibile un interessamento visivo con scotomi scintillanti seguito da deficit del campo visivo, o disturbi parestesici che "marciano" dalla mano, interessando avambraccio e braccio in successione, per poi scomparire e lasciare eventualmente spazio a deficit di forza nello stesso territorio. Sebbene più frequentemente nell'aura emicranica sia interessata una sola modalità sensitiva, è possibile che ci sia un interessamento sequenziale di

diverse modalità (ad esempio prima visiva, poi somato-sensoriale), espressione dell'interessamento progressivo di diverse regioni corticali.

Nel TIA la perdita di funzione insorge acutamente e improvvisamente e, se interessa più domini, tutti si presentano contemporaneamente.

La crisi epilettica progredisce molto rapidamente (pochi secondi) in un solo dominio.

Durata dei sintomi

La durata dei sintomi è anch'essa elemento utile per predire la causa del deficit neurologico transitorio.

I TIA durano tipicamente meno di un'ora.

L'aura emicranica dura caratteristicamente 20-30 minuti, anche se raramente può persistere per ore.

Le crisi epilettiche sono di breve durata, andando dai 30 secondi ai 3 minuti, anche se alcuni tipi di crisi (ad esempio assenze, crisi atoniche) possono durare anche pochi secondi, ma lo stato post critico può permanere anche alcune ore.

La sincope è molto breve, della durata di pochi secondi, a meno che il paziente non venga artificialmente mantenuto in piedi senza possibilità di raggiungere la posizione supina.

I TIA possono presentarsi in cluster nell'arco di giorni o settimane.

Disturbi neurologici transitori che si ripetono nell'arco di anni sono più probabilmente riconducibili a crisi epilettiche, sincope e aura emicranica.

Fattori precipitanti

Fattori scatenanti le crisi epilettiche sono molteplici: deprivazione di sonno, alcol, astinenza da droghe, stimolazione luminosa ripetitiva, sospensione di farmaci anticonvulsivanti, febbre.

In pazienti con stenosi di grossi vasi e intracraniche, i TIA possono verificarsi in condizioni di ipotensione, o in rapidi passaggi posturali, o dopo assunzione di farmaci ipotensivi.

Il movimento del capo induce o esacerba le vertigini di origine periferica.

La sincope può essere scatenata dalla minzione, dalla vista del sangue (prelievi ematici prevalentemente in pazienti di sesso maschile) o da altri fattori emozionali, episodi di diarrea e vomito.

L'uso di farmaci, la febbre e la disidratazione, malattie intercorrenti possono transitoriamente scompensare malattie metaboliche già note o patologie degenerative o vascolari cerebrali croniche, inducendo in genere disturbi cognitivi confusionali.

Farmaci neurolettici e non solo possono indurre crisi neurodislettiche.

Lo stress e le situazioni conflittuali sono alla base dei fenomeni transitori da conversione somatica, nelle loro più varie manifestazioni.

Sintomi associati

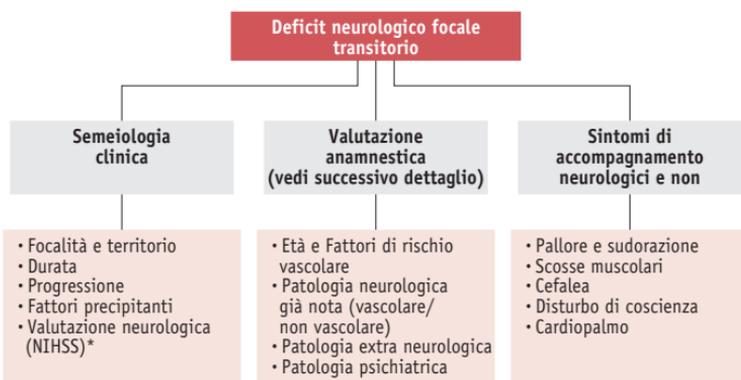
Anche i sintomi associati offrono importanti spunti per la diagnosi differenziale tra TIA e NI-TNA.

Morsus o perdita di urine sono tipicamente associati a crisi epilettiche, così come la dolorabilità muscolare.

Malessere generale, sudorazione profusa, nausea e pallore possono precedere la sincope (soprattutto quella di origine vaso-vagale).

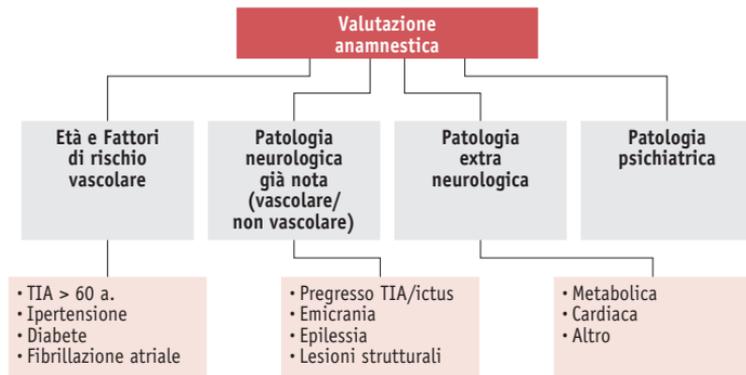
Il vomito può associarsi frequentemente all'emicrania e talora alla sincope, ma quasi mai a TIA e crisi epilettica. Nausea, vomito, fotofobia e fonofobia sono spesso associati a emicrania.

Algoritmo diagnostico del paziente con deficit neurologico transitorio

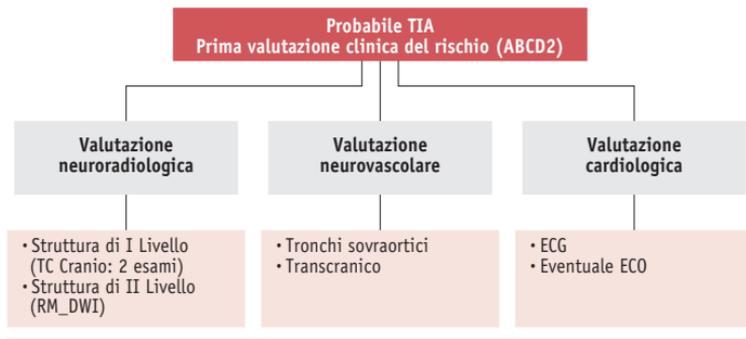


*Moreau et al.²⁵

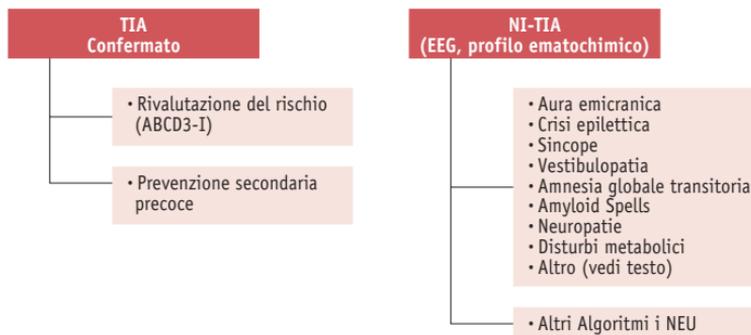
Algoritmo diagnostico della valutazione anamnestica



Algoritmo diagnostico per probabile TIA



Algoritmo diagnostico



Bibliografia

1. Bos MJ, van Rijn MJ, Witteman JC, et al. Incidence and prognosis of transient neurological attacks. *JAMA* 2007; 298: 2877.
2. Giles MF, Rothwell PM et al. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neur* 2007; 6: 1063-72.
3. Castle J, Mlynash M, Lee K, et al. Agreement regarding diagnosis of transient ischemic attack fairly low among stroke-trained neurologists. *Stroke* 2010; 41: 1367-70.
4. Kraaijeveld CL, van Gijn J, Schouten HJ, Staal A. Interobserver agreement for the diagnosis of transient ischemic attacks. *Stroke* 1984; 15: 723-5.
5. Tomasello F, Mariani F, Fieschi C, et al. Assessment of inter-observer differences in the Italian multicenter study on reversible cerebral ischemia. *Stroke* 1982; 13: 32-5.
6. Koudstaal PJ, Gerritsma JG, van Gijn J. Clinical disagreement on the diagnosis of transient ischemic attack: is the patient or the doctor to blame? *Stroke* 1989; 20: 300-1.
7. Plas GJ, Booi HA, Brouwers PJ, et al. Nonfocal symptoms in patients with Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke: occurrence, clinical determinants, and association with cardiac history. *Cerebrovasc Dis* 2016; 42: 439-45.

8. Lavallée PC, Sissani L, Labreuche J, et al. Clinical significance of isolated atypical transient symptoms in a cohort with transient ischemic attack. *Stroke* 2017; 48: 1495-500.
9. Nadarajan V, Perry RJ, Johnson J, Werring DJ. Transient ischaemic attacks: mimics and chameleons. *Pract Neurol* 2014;14(1): 23-31.
10. Prabhakaran S, Silver AJ, Warrior L, et al. Misdiagnosis of transient ischemic attacks in the emergency room. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 630-5.
11. Ferro JM, Falcao I, Rodrigues G, et al. Diagnosis of transient ischemic attack by the non neurologist. A validation study. *Stroke* 1996; 27: 2225-9.
12. Martin PJ, Young G, Enevoldson TP, et al. Over diagnosis of TIA and minor stroke: experience at a regional neurovascular clinic. *QJM* 1997; 90: 759-63.
13. Calanchini PR, Swanson PD, Gotshall RA, et al. Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischaemic attacks. IV. The reliability of diagnosis. *JAMA* 1977; 238: 2029-33.
14. Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol*. 2011; 70(6): 871.
15. Linn J, Halpin A, Demaerel P, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010; 74: 1346e50.
16. Charimidou A, Gang Q, Werring Dj. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 124e137.
17. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009; 40(6): 2276.
18. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology* 2005; 64(5): 817-20.
19. Chandratheva A, Mehta Z, Geraghty OC, et al. Population based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA. *Neurology* 2009; 72: 1941-7.

20. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS Study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007; 370(9596): 1432-42.
21. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007; 369: 283.
22. Sheehan OC, Kyne L, Kelly LA, et al. Population-based study of ABCD2 score, carotid stenosis, and atrial fibrillation for early stroke prediction after transient ischemic attack. The North Dublin TIA Study. *Stroke* 2010; 41: 844-50.
23. Merwick A, Albers GW, Amarenco P, et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1060-9.
24. Song B, Fang H, Zhao L, et al. Validation of the ABCD3-I score to predict stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2013; 44(5): 1244-8.
25. Moreau F, Jeerakathil T, Coutts SB, FRCPC for the ASPIRE investigators. Patients referred for TIA may still have persisting neurological deficits. *Can J Neurol Sci* 2012; 39: 170-3.

16.

Urgenze neurologiche in gravidanza e puerperio

Coordinatore: Alfonso Ciccone

Gruppo di lavoro: Alessandra Bucci, Elisa Ciceri,

Francesca Romana Pezzella, Marco Russo, Giorgio Silvestrelli

Introduzione

Le donne in gravidanza, post-partum e puerperio (tabella 16.1) con sintomi neurologici acuti rappresentano una categoria di pazienti particolarmente delicata la cui gestione diagnostica e terapeutica deve tenere in considerazione anche la salute del prodotto del concepimento e del bambino nel caso di allattamento al seno.

I sintomi neurologici acuti che si presentano nella donna in gravidanza e post-partum possono essere:

- Manifestazione di una patologia neurologica preesistente che si riacutizza.
- Prima manifestazione di una patologia non correlata alla gravidanza.
- Manifestazione di patologie neurologiche acute che ricorrono più frequentemente durante gravidanza e il puerperio.

Trattandosi di un capitolo estremamente vasto (tabella 16.1) abbiamo scelto di dare maggior enfasi alle patologie neurologiche acute che ricorrono più frequentemente durante gravidanza e il puerperio, puntando quindi su algoritmi diagnostici anche già trattati in altri capitoli, dove il fatto che la paziente sia una donna in gravidanza o una puerpera può modificare significativamente il percorso diagnostico-terapeutico in urgenza.

Inoltre uno spazio *ad hoc* è stato dedicato agli esami neuroradiologici e alle terapie in gravidanza e puerperio.

Tabella 16.1 Definizioni

Stato di gravidanza o di gestazione: stato della donna che porta nel proprio utero il prodotto del concepimento.

Post-partum: periodo che comincia subito dopo l'espulsione degli annessi fetali e termina due ore dopo; il post-partum non appartiene alle fasi del parto ed è invece la prima fase del puerperio.

Puerperio: periodo che interviene tra l'espulsione della placenta e il ritorno dell'utero al normale stato pre-gravidico; di solito dura da 6 a 8 settimane.

Pre-eclampsia (nota anche come **gestosi** o **tossiemia gravidica**): è una sindrome caratterizzata dalla presenza di *ipertensione arteriosa, proteinuria ed edemi* dopo la ventesima settimana di gestazione in donne precedentemente normotese. La frequenza di questa condizione è del 2-8% delle gravidanze. Criteri diagnostici di pre-eclampsia lieve: PA $\geq 140/90$ e proteinuria $\geq 0,3$ g h24; severa: almeno due episodi di ipertensione arteriosa con valori $\geq 160/110$ a distanza di almeno 6 h, proteinuria ≥ 5 g h24 e almeno un segno di danno d'organo.

Eclampsia: è una grave patologia della gravidanza, potenzialmente letale, caratterizzata dai sintomi/segni della pre-eclampsia a cui si associano *convulsioni*. Essa rappresenta la complicanza più temibile della pre-eclampsia. La sindrome eclamptica può manifestarsi prima, durante o dopo il parto. Nella maggior parte dei casi l'eclampsia è preceduta dai segni della pre-eclampsia, in particolare ipertensione arteriosa e proteinuria. L'unico segno caratteristico dell'eclampsia è la comparsa delle convulsioni eclamptiche: scosse tonico-cloniche generalizzate, della durata di pochi minuti. Le convulsioni possono essere precedute da:

- sintomi visivi (scotomi, fosfeni, diplopia),
 - cefalea persistente in sede occipitale o frontale,
 - stato confusionale,
 - alterazione dello stato di coscienza fino al coma,
 - dolore addominale localizzato all'epigastrio o all'ipocondrio destro.
-

Fisiopatologia

Diversi fattori fisiopatologici predispongono la donna in gravidanza e post-partum a patologie neurologiche acute.

Elevati valori di estrogeni stimolano la produzione di fattori della coagulazione aumentando il rischio trombo-embolico. Allo stesso tempo l'aumento del plasma e del volume ematico favorisce lo sviluppo di ipertensione arteriosa. L'incremento della concentrazione di progesterone nella fase tardiva della gravidanza tende ad aumentare la distensione delle pareti venose e il rischio di sanguinamento dei piccoli vasi sanguigni arteriosi.

Nel periodo post-partum si verifica invece una caduta degli alti livelli estrogenici. La combinazione di queste variazioni ormonali può determinare una maggiore permeabilità capillare ed edema vasogenico.

La condizione di gravidanza determina pertanto una diversa concentrazione ematica estro-progestinica, modifica la reattività vascolare cerebrale con fenomeni di vasodilatazione e costrizione e incrementa i valori di pressione arteriosa; queste alterazioni possono determinare modificazioni dell'attività bioelettrica cerebrale e/o della circolazione cerebrale provocando crisi epilettiche, ischemie cerebrali transitorie o permanenti, emorragie cerebrali intraparechimali o subaracnoidee e trombosi venose cerebrali.

È inoltre da ricordare che alcune disfunzioni specifiche della gravidanza possono determinare le sindromi pre-eclamptica ed eclamptica con conseguenti manifestazioni neurologiche acute: i meccanismi patologici ipotizzati sono diversi e includono una disfunzione endoteliale nel sinciziotrofoblasto e nell'arteria uterina con squilibrio tra sostanze vasocostrittrici e vasodilatatrici; ne consegue un circolo vizioso di eventi (vasocostrizione sistemica, ipertensione, aumentata viscosità ematica) che può portare a manifestazioni neurologiche acute come la sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (RCVS) e la leucoencefalopatia posteriore reversibile (PRES).

Sindromi neurologiche

I disturbi neurologici più frequenti durante lo stato di gravidanza sono spesso secondari a:

- Trombosi venosa cerebrale (CVT).
- Sindrome da vasospasmo cerebrale reversibile (RCVS).
- Sindrome di encefalopatia reversibile posteriore (PRES).
- Complicanze neurologiche da eclampsia.
- Altre rare cause di deficit neurologico acuto:
 - embolia di liquido amniotico;
 - corio carcinoma;
 - embolia gassosa;
 - encefalopatia di Wernicke;
 - porpora trombotica trombocitopenica;
 - syndrome HELLP;
 - apoplezia pituitaria;
 - corea gravidica.

Di seguito una breve descrizione dei singoli quadri che saranno di riferimento per gli algoritmi.

CVT. Rappresenta un'importante causa di ictus cerebrale da considerare soprattutto nelle donne durante la gravidanza o post-partum. Un picco d'incidenza nel primo trimestre potrebbe essere attribuibile a donne che rimangono incinte con alla base uno stato di trombofilia, ma più del 75% dei casi di CVT sono post-partum. I fattori di rischio includono il taglio cesareo, la disidratazione, il parto traumatico, l'anemia, le elevate concentrazioni di omocisteina e la bassa pressione di liquido cefalorachidiano (LCR) causata dalla puntura durale per l'anestetico neurassiale. Si pensa che la CVT sia più comune nei paesi poveri che nei paesi ad alto reddito a causa della maggiore frequenza di malnutrizione, infezioni e disidratazione. Le pazienti con CVT in corso di gravidanza o assunzione di contraccettivo orale hanno generalmente prognosi migliore a lungo termine dei pazienti con CVT senza stato di gravidanza. La maggior parte delle pazienti presenta cefalea diffusa, progressivamente inaggravante e continua, anche se il 10% presenta cefalea di forte intensità di tipo trafittivo. Altri sintomi includono vertigini, nau-

sea, convulsioni, edema della papilla, segni di lateralità, letargia e coma. La presentazione specifica dipende dalla misura e posizione dei seni durali e delle vene drenanti coinvolti, circoli collaterali, effetti sulla pressione intracranica ed eventuali emorragie o infarti cerebrali venosi associati. I sintomi variano e possono cambiare nel tempo. Senza mezzo di contrasto la tomografia computerizzata (TC) cerebrale è spesso negativa, ma il 30% dei casi potrebbe mostrare segni indiretti di trombosi o di infarto. Gli infarti venosi spesso subiscono trasformazione emorragica. La risonanza magnetica (RM) cerebrale con sequenze *spin-echo* rappresenta l'indagine diagnostica di prima scelta nella diagnosi di CVT.

RCVS. È caratterizzata dall'improvvisa comparsa di cefalea diffusa di forte intensità e reversibile vasocostrizione cerebrale. Due terzi dei pazienti con RCVS sviluppano sintomi entro una settimana dal parto e dopo una normale gravidanza. La RCVS è associata non solo alla condizione di post-partum, ma anche all'uso di farmaci immunosoppressivi, di sostanze vasoattive (tra cui inibitori della ricaptazione della serotonina, la cocaina e la fenilpropanolamina), vari altri farmaci, sostanze endogene, tumori secernenti catecolamine, dissezioni arteriose cranio-cervicali e altre condizioni. La ricorrenza quotidiana di episodi di cefalea trafittiva ad esordio improvviso e di forte intensità con durata di diverse settimane dopo il primo episodio è quasi patognomonico. La cefalea è spesso accompagnata a vomito, stato confusionale, fotofobia e alterazioni del visus. La cefalea nella RCVS può essere scambiata per una cefalea sentinella da emorragia subaracnoidea aneurismatica. Nella diagnosi differenziale aiuta la ricorrenza. Quando si sviluppano crisi epilettiche o deficit neurologici focali, questi seguono quasi sempre la cefalea. I sintomi di solito regrediscono in 2-3 mesi. Sebbene nella maggior parte dei casi la RCVS abbia un outcome favorevole, esiste una molteplice variabilità di evoluzione fino all'esito fatale descritto nelle pazienti in post-partum. Le complicanze più frequenti sono le emorragie subaracnoidee seguite dalle emorragie intraparenchimali e dalle ischemie cerebrali. Le complicanze emorragiche di solito precedono quelle ischemiche. In pazienti senza infarto, la malattia si risolve spontaneamente. Una piccola percentuale di pazienti con RCVS ha anche dissezioni arteriose cervico-craniali. A meno che non sia

presente una complicanza emorragica, l'LCR è di solito normale, ma può mostrare un basso numero di linfociti e un lieve aumento delle proteine. In assenza di emorragia, la TC encefalo è di solito normale. Per quanto riguarda indagini neuroradiologiche è importante riconoscere che la RCVS è un processo dinamico. Il TCD e valutazioni angiografiche dirette o indirette (angio-TC e angio-RM) sono utili ma potrebbero risultare nella norma nel corso della malattia in alcuni casi. L'angiografia diretta può rivelare vasocostrizione arteriosa multifocale e segmentaria dopo il terzo giorno, ed è in grado di rilevare dissezioni arteriose. Indagini non invasive come la TC o la RM con sequenze angiografiche sono positive in circa l'80% dei pazienti e, a volte, possono evidenziare zone di alternanza di dilatazione e costrizione vascolare arteriosa che possono essere indistinguibili da quelle osservate in corso di vasculite. Il Doppler transcranico può essere utilizzato per monitorare la risoluzione della vasocostrizione e la normalizzazione delle velocità dei flussi.

PRES. È una sindrome caratterizzata da cefalea, convulsioni, encefalopatia e disturbi del visus dovuta ad edema vasogenico reversibile evidenziabile con indagine neuroradiologica (TC o RM) dell'encefalo. Il sospetto di PRES si pone in pazienti con ipertensione arteriosa acuta, pre-eclampsia o eclampsia, patologia renale, sepsi e in soggetti in trattamento con immunosoppressori e altri farmaci. I sintomi si sviluppano senza prodromi e progrediscono rapidamente in 12-48 h. Circa il 90% dei pazienti ha crisi epilettiche a possibile esordio focale e con secondaria generalizzazione con movimenti tonico-clonici e in genere le crisi sono precedute da alterazioni della vista con offuscamento del visus bilaterale o cefalea non trafittiva. Gravi sintomi possono verificarsi anche in assenza di ipertensione grave. In relazione alla localizzazione dell'edema vasogenico prevalentemente a livello del lobo occipitale, circa il 40% dei pazienti ha sintomi visivi come allucinazioni visive, visione offuscata, scotomi e diplopia; 1-15% dei pazienti ha transitoria cecità corticale. La retina e le pupille sono normali. Molte pazienti sono confuse e hanno deficit mnesici. Il monitoraggio EEG (elettroencefalogramma) è in grado di rilevare attività epilettiforme in corso. La TC mostrerà edema solo nel 50-60% dei pazienti per cui si dovrebbe eseguire una RM cerebrale quando si sospetta una PRES.

La RM encefalo rivela edema focale, più frequentemente nei lobi parieto-occipitali. A differenza delle lesioni ischemiche dell'arteria cerebrale posteriore, le lesioni occipitali risparmiano il lobo occipitale mediale e la corteccia calcarina. Circa un terzo delle pazienti presenta edema in altre aree del cervello, ma quasi tutte hanno concomitante coinvolgimento posteriore. I sintomi visivi spesso si risolvono completamente in ore o giorni; la risoluzione dell'edema neuroradiologico è più lunga rispetto alla clinica. Nelle pazienti eclamptiche, la PRES non è l'unica possibile spiegazione per le crisi epilettiche; raramente, le donne in gravidanza o post-partum sviluppano PRES per altri motivi (come l'uso di farmaci o RCVS) e non come risultato di eclampsia. Così, anche se vi è sovrapposizione nella maggior parte dei pazienti, eclampsia e PRES possono verificarsi in modo indipendente. Studi di confronto tra le caratteristiche cliniche e radiologiche di PRES in pazienti non in gravidanza rispetto a pazienti in gravidanza hanno riportato risultati contrastanti. Anche se un piccolo studio (21 pazienti) non ha trovato differenze,² un più ampio studio (96 pazienti) ha mostrato che le pazienti con PRES ed eclampsia o pre-eclampsia hanno più comunemente cefalea come esordio, meno probabilità di essere confuse e più probabilità di avere sintomi visivi rispetto a pazienti con PRES senza eclampsia o pre-eclampsia.³ In considerazione dei piccoli numeri di pazienti in entrambi gli studi, è difficile trarre conclusioni definitive su queste differenze. PRES e RCVS condividono in parte gli stessi fattori di rischio e possono coesistere. Le lesioni della PRES non sono sempre reversibili se i fattori che la determinano non vengono rimossi.

Complicanze neurologiche da eclampsia. Le crisi epilettiche sono il segno caratteristico di eclampsia. Le crisi epilettiche eclamptiche sono di solito tonico-cloniche generalizzate e durano circa 1 minuto. I sintomi che possono precedere le crisi includono cefalea persistente frontale o occipitale, visione offuscata, fotofobia nei quadranti in alto a destra o dolore epigastrico e alterazione dello stato di coscienza. In circa un terzo dei casi non viene segnalata ipertensione arteriosa e proteinuria prima della crisi epilettica. Esistono diverse ipotesi sul meccanismo delle convulsioni eclamptiche: un'alterata autoregolazione vascolare cerebrale in risposta all'ipertensione arteriosa potrebbe portare a vasospasmo arterioso

e conseguente ischemia con edema citotossico; in alternativa la perdita di autoregolazione, in risposta all'ipertensione arteriosa, potrebbe portare alla disfunzione endoteliale, aumentando la permeabilità capillare con edema vasogenico; questa vasculopatia può anche provocare PRES o regioni di ischemia ed emorragia cerebrale. Sebbene l'edema vasogenico focale è caratteristico dell'eclampsia, fino a un quarto dei pazienti ha aree di edema citotossico persistente, corrispondente a ischemia o emorragia focale. Pertanto le aree di ischemia o emorragia della PRES e anche della RCVS possono contribuire a crisi epilettiche eclamptiche. Circa il 90% dei casi di eclampsia si verifica in corrispondenza o dopo 28 settimane di gestazione. Poco più di un terzo delle crisi eclamptiche si verifica a termine, e si può sviluppare intrapartum o entro 48 ore dal parto. La cosiddetta tardo o post-partum-eclampsia, cioè eclampsia che inizia più di 48 ore dopo il parto, è sempre più segnalata. In un ampio studio di eclampsia post-partum, i due terzi dei pazienti sono stati dimessi e riammessi a causa di tardivi sintomi post-partum di pre-eclampsia, più comunemente cefalea. La percentuale di pre-eclampsia ed eclampsia diagnosticata dopo il parto è 11-55% e la cifra potrebbe aumentare con un migliore riconoscimento pre-partum. Le donne in post-partum a volte ignorano sintomi, come ad esempio cefalea o dolore addominale, e cercano cure mediche solo dopo crisi epilettiche. Le pazienti con eclampsia post-partum, soprattutto quelle con ritardata eclampsia post-partum, hanno una maggiore incidenza di trombosi venosa cerebrale, emorragia cerebrale e ischemia cerebrale acuta rispetto alle pazienti eclamptiche con diagnosi pre-partum. Anche se la maggior parte delle donne con eclampsia tipica non ha bisogno di indagini neuroradiologiche dell'encefalo, dopo il parto pazienti eclamptiche, quelle con deficit focali neurologici, disturbi visivi persistenti e sintomi refrattari al magnesio e il trattamento antipertensivo dovrebbe sottoporsi a una valutazione diagnostica completa, comprensiva preferibilmente di RM. Le indagini neuroradiologiche potrebbero anche rivelare aree di vasocostrizione coerente con RCVS inoltre, raramente, le pazienti in stato di gravidanza, specialmente quelle con RCVS, possono sviluppare dissezioni arteriose cranio-cervicali. I reperti neuroradiologici nelle pazienti con pre-eclampsia ed eclampsia includono l'infarto,

l'emorragia, la vasocostrizione, la dissezione e l'edema sia vasogenico che citotossico.

Altre rare cause di deficit neurologico acuto

L'**embolia di liquido amniotico** e il **coriocarcinoma metastatico** sono due condizioni specifiche della gravidanza che si possono presentare con sintomi neurologici. L'embolia di liquido amniotico provoca agitazione, confusione, convulsioni, encefalopatia e insufficienza cardiovascolare e respiratoria durante o subito dopo il parto. Il coriocarcinoma è un raro tumore del tessuto trofoblastico e dà metastasi al cervello nel 20% dei pazienti. Poiché il tumore può causare effetto massa, sanguinare e invadere molteplici vasi cerebrali le manifestazioni cliniche e la diagnosi neuroradiologica possono essere varie.

L'**embolia gassosa** si verifica quando l'aria che entra nel miometrio durante il parto passa nella circolazione venosa fino al ventricolo destro determinando una riduzione della gittata cardiaca e le conseguenti crisi epilettiche e alterazioni dello stato di vigilanza durante la fase del parto o subito dopo. Quasi ogni sintomo neurologico focale o generalizzato può verificarsi anche a causa di shunt gassoso destro-sinistro intracardiaco attraverso un forame ovale pervio. Presenza di aria nelle vene retiniche e il cosiddetto soffio cardiaco "a ruota di mulino" suggeriscono la diagnosi.

Una **encefalopatia di Wernicke** può complicare l'iperemesi gravidica. In uno studio su 625 pazienti con encefalopatia di Wernicke non correlata ad abuso alcolico, 76 donne (12%) avevano iperemesi. Movimenti oculari anomali sono quasi sempre presenti, ma la classica triade di confusione, manifestazioni oculari (ad esempio, diplopia e nistagmo) e anomalie dell'andatura si verifica in una minoranza di pazienti. Alcune pazienti hanno una altrimenti inspiegabile acidosi metabolica. Per la diagnosi non sono necessarie indagini ematologiche né risonanza magnetica ma è sufficiente la risposta clinica alla somministrazione di tiamina per via endovenosa. Lo

studio con RM encefalo nel sospetto di encefalopatia di Wernicke appare indicato.

Le donne in gravidanza sono particolarmente a rischio di **porpora trombotica trombocitopenica** (PTTC), che si presenta più comunemente alla fine del secondo o all'inizio del terzo trimestre. La classica pentade comprende trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica, febbre e disfunzioni neurologiche e renali. Le manifestazioni neurologiche, che sono presenti in più della metà dei pazienti, includono cefalea ad andamento remittente, crisi epilettiche e deficit neurologici focali e/o generalizzati. La presenza della PRES è comune in queste pazienti. Importante è la diagnosi differenziale con la HELLP syndrome; questa è una particolare forma di pre-eclampsia, descritta nel 1982 da Weinstein, come entità nosologica la cui sigla deriva dalla triade sintomatologica "Hemolysis, elevated Enzymes Liver e Low Platelet count". La HELLP compare nel terzo trimestre di gravidanza e/o nelle prime settimane dopo il parto, nonostante in circa l'11% delle pazienti si verifichi a partire dalla 27^a settimana di gestazione. Compare spesso in concomitanza con un quadro tipico di pre-eclampsia, ma talora anche in assenza di ipertensione arteriosa, con un'incidenza che va dallo 0,2 allo 0,6% delle gravide. A confronto l'eclampsia presenta un'incidenza del 5-10%. La HELLP si verifica fra il 4 e il 12% delle pazienti che presentano pre-eclampsia o eclampsia. Presenta alto rischio di morbilità e mortalità materna. Quando si presenta nel post-partum, l'esordio si verifica entro le 48 ore dopo il parto, ma anche sette giorni dopo, in seguito a una gravidanza condotta senza complicazioni apparenti. È possibile che la sindrome origini da meccanismi patogenetici comuni (danno endoteliale, vasospasmo, alterazione del rapporto vasocontrittori/vasodilatatori) responsabili di un variabile spettro di manifestazioni patologiche in gravidanza o nel post-partum. La varietà dell'esordio può rendere difficile la diagnosi: circa il 90% delle pazienti presenta malessere generale, il 65% dolore epigastrico, il 30% nausea e vomito, il 31% cefalea. Inoltre scotomi, dispnea, subittero, ipertensione, proteinuria. Poiché la diagnosi precoce è difficile, tutte le gravide che presentano malessere generale o sintomi suggestivi per infezione virale nel terzo trimestre dovrebbero controllare emocromo e funzionalità epatica.

Le tre principali alterazioni riscontrabili nella HELLP sono l'emolisi, l'innalzamento degli enzimi epatici e la riduzione delle piastrine. La mortalità nelle donne con HELLP è di circa 1,1%, mentre quella neonatale va dall'8 al 22-24%. L'1-25% delle pazienti con HELLP va incontro a complicanze quali CID, distacco di placenta, ARDS, sindrome epatorenale, ematoma sottocapsulare e rottura di fegato; il feto va frequentemente incontro a ritardo di crescita e distress respiratorio.

L'**apoplessia pituitaria**, infarto acuto o emorragia della ghiandola spesso nel contesto di una mancata precedente diagnosi di adenoma, si presenta con cefalea, alterazioni del visus, oftalmoplegia e riduzione dello stato di vigilanza e di coscienza. Anche se durante la gravidanza si verifica un lieve ingrossamento della ghiandola pituitaria, la gravidanza di per sé è raramente causa di apoplessia pituitaria. L'apoplessia pituitaria si distingue dalla sindrome di Sheehan (necrosi ipofisaria ischemica, caratterizzata da insufficienza ipofisaria – ipopituitarismo – con comparsa settimane o mesi dopo la grave emorragia post-partum) e dall'ipofisite linfocitaria (cefalea e sintomi visivi che presentano acutamente nelle pazienti in stato di gravidanza, ma in genere con un esordio più lento che in pazienti non in gravidanza). La RM encefalo è solitamente diagnostica.

La **corea gravidica** è una condizione caratterizzata da irregolari, brevi, imprevedibili movimenti a scatti di più parti del corpo che raramente porta a pericolo di vita. Questa condizione è spesso associata anche ad altre patologie durante la gravidanza quali febbre reumatica, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, ictus, malattia di Wilson, tireotossicosi e inizia in genere dopo il primo trimestre, ma può presentare dopo il parto. I sintomi di solito si risolvono spontaneamente nel giro di alcune settimane o mesi, o potrebbero placarsi dopo il parto. Anche in questo caso la RM encefalo può essere indicata.

Le principali caratteristiche cliniche delle condizioni sopra-elencate all'esordio e le indicazioni diagnostiche sono riassunte nella tabella 16.2.

Tabella 16.2 Caratteristiche cliniche all'esordio e indicazioni diagnostiche delle specifiche urgenze neurologiche in gravidanza e post-partum.

	Esordio con deficit neurologico acuto	Esordio con crisi epilettica	Esordio con cefalea	Modalità d'esordio	Evoluzione	
Eclampsia		✓	✓	A	↓/=	
CVT	✓	✓	✓	A/I	↓	
PRES	✓	✓	✓	A	↓	
RCVS			✓	A	=	
Ischemia e/o emorragia cerebrale/ESA	✓	✓	✓	A/I	↓	
PTTC o HELLP	✓	✓	✓	A/I	↓/=	
Encefalopatia di Wernicke	✓			I	=/↓	
Corea gravidica	✓			I	=/↑	
Alterazione ipofisaria			✓	I/C	=/↓	
Embolia gassosa e liquido amniotico	✓			A	↓/=	

Cefalea nota: cefalea con caratteristiche di intensità, localizzazione e frequenza già note alla paziente. Cefalea non nota: cefalea con caratteristiche di intensità, localizzazione e frequenza non note alla paziente.

Esordio: A = acuto; I = inaggravante; C = cronico. Evoluzione: ↑ miglioramento; = stabile; ↓ peggioramento; n.s. = non significativo

	Diagnosi laboratoristica	Liquido cefalora- chidiano	EEG	Diagnosi neuro- nosologica	Diagnosi neuro- radiologica	Altro
	Sì proteinuria	n.s.	Sì	n.s.	No	Risposta al MgSO ₄
	n.s.	Possibile ipertensione endocranica	No	n.s.	RM	RM
	n.s.	n.s.	No	n.s.	RM	RM
	n.s.	Possibile pleiocitosi e ↑ proteine	No	Doppler TSA e TC	Angio RM	Angio RM
	n.s.	n.s. (tranne ESA)	No	Doppler TSA e TC	TC/RM	TC/RM
	Emocromo e chimica	n.s.	No	n.s.	RM	RM
	Emocromo e chimica	n.s.	No	n.s.	n.s.	Risposta alla tiamina
	n.s.	n.s.	No	n.s.	n.s.	n.s.
	Dosaggio ormonale	n.s.	No	n.s.	RM	RM
	n.s.	n.s.	No	n.s.	RM	RM

Algoritmi diagnostici

Per l'inquadramento diagnostico e la definizione dei percorsi delle principali emergenze/urgenze durante la gravidanza o immediatamente dopo il parto ci siamo avvalsi dei dati basati sull'evidenza disponibile in letteratura.

Le principali espressioni cliniche di una sofferenza neurologica acuta nelle donne in gravidanza e post-partum sono spesso in sovrapposizione tra loro e diverse malattie possono anche coesistere. Tuttavia i dettagli, come ad esempio le caratteristiche della cefalea, l'evoluzione dei sintomi nel corso del tempo e la frequenza di alcuni sintomi come convulsioni o disturbi visivi, possono aiutare a definire la diagnosi.

Algoritmo crisi epilettica

Le donne in gravidanza o post-partum che presentino crisi epilettiche possono essere distinte in tre categorie:

1. Pazienti **già affette da epilessia** prima della gravidanza, evenienza più frequente.
2. Pazienti che presentano un **nuovo disturbo epilettico non legato eziologicamente** alla gravidanza (ad esempio crisi epilettica da neoplasia cerebrale non nota o da ipoglicemia).
3. Pazienti che presentano **una nuova crisi epilettica eziologicamente correlata** allo stato gravidico (ad esempio crisi causate da eclampsia, emorragia cerebrale, CVT, RCVS, PRES, PTT). Mentre nelle pazienti affette da PRES le crisi epilettiche sono frequenti e in genere si verificano all'esordio della patologia senza sintomi prodromici, in caso di CVT le crisi tendono a verificarsi più tardivamente e quasi sempre dopo la cefalea; la TC encefalo può risultare normale in entrambe le condizioni. Le crisi epilettiche sono molto meno comuni in caso di RCVS.

Per quanto riguarda le donne in gravidanza e post-partum appartenenti alle prime due categorie, l'approccio diagnostico non differisce da quello sistematico che si attua in tutti i pazienti con nuova crisi epilettica. Per le donne appartenenti alla terza categoria, invece,

non esistono ancora sufficienti dati di letteratura che permettano di stabilire quale sia il miglior work-up iniziale. Tuttavia, considerando che esiste un ampio spettro di diagnosi differenziali e che la sensibilità della TC cerebrale è bassa, è auspicabile che tutte le donne in gravidanza e post-partum con disturbo epilettico di nuova insorgenza vengano sottoposte ad approfondite indagini diagnostiche inclusa, di solito, la RM encefalo, al fine di stabilire la causa delle crisi. L'unica eccezione all'esecuzione di routine di neuroimmagini è rappresentata da quelle pazienti le cui crisi epilettiche sono compatibili con una tipica eclampsia prenatale, caso in cui si dovrà procedere al trattamento specifico della stessa.

L'algoritmo sulla crisi epilettica nella gravida e nella puerpera è rappresentato nella figura 16.1.

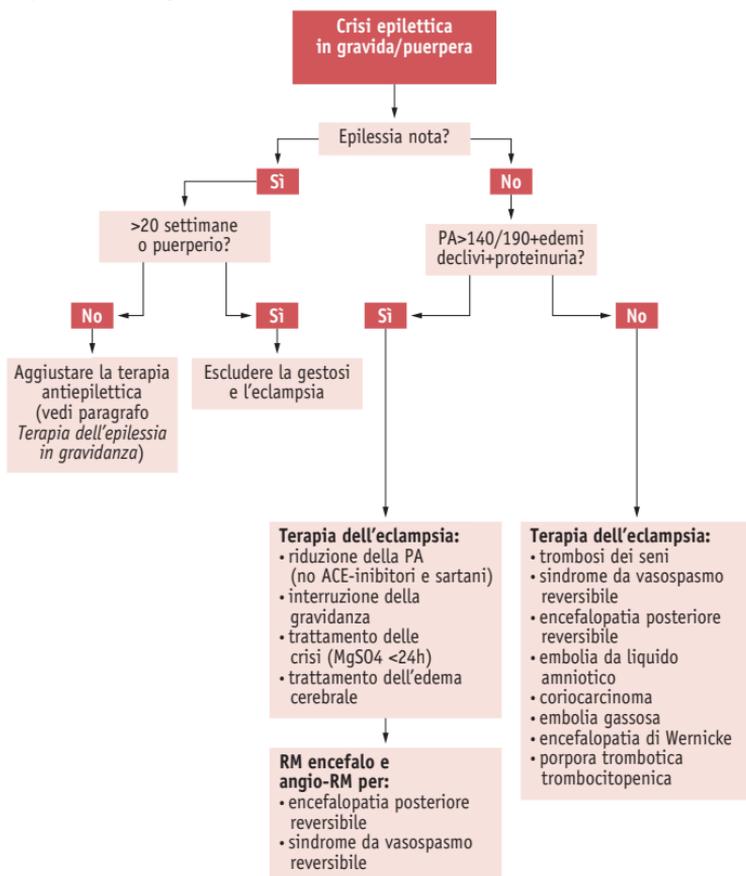
Approccio terapeutico

Terapia dell'epilessia in gravidanza. L'epilessia non sembra alterare significativamente il tasso di fertilità femminile e si stima che una proporzione variabile tra lo 0,2% e lo 0,7% delle donne in gravidanza sia affetta da tale patologia. Durante la gravidanza, nella maggior parte delle donne con epilessia, non si verificano cambiamenti nella frequenza delle crisi. Tuttavia nel 15-30% dei casi si può osservare un loro incremento di frequenza legato probabilmente all'effetto degli estrogeni e del progesterone sull'eccitabilità neuronale.

Altri fattori, legati alla gravidanza, che potrebbero peggiorare il controllo delle crisi sono la carenza di sonno, lo stress e l'ansia, i cambiamenti nella farmacocinetica dei farmaci antiepilettici (FAE), la minor compliance alla terapia per preoccupazioni legate alla teratogenicità o il passaggio a farmaci meno efficaci perché ritenuti meno teratogeni.

Il controllo delle crisi prima della gravidanza è probabilmente il più importante fattore predittivo di controllo delle crisi durante la gravidanza. Infatti le donne che non hanno crisi nei nove mesi che precedono la gravidanza hanno un'alta probabilità di rimanere libere da crisi durante la gravidanza.

Figura 16.1 Algoritmo crisi epilettica



La frequenza di crisi durante il travaglio o nelle 24 ore seguenti viene invece riportata pari a circa 2,5%, con un rischio maggiore quando il controllo delle crisi in gravidanza è stato incompleto.

La gestione della gravidanza di donne epilettiche è complessa e necessita un approccio multidisciplinare e una coordinazione tra diversi specialisti (epilettologo, ginecologo, teratologo, genetista, neonatologo, pediatra).

La terapia farmacologica rappresenta il cardine della cura dell'epilessia, ma non permette un adeguato controllo delle crisi in circa il 15-20% dei casi.

Un buon controllo delle crisi in gravidanza è fondamentale in quanto, soprattutto in casi di crisi generalizzate tonico-cloniche e "stato epilettico", esse si associano a complicanze materne e fetali (ipossia e acidosi materna e fetale, aborto e minaccia di parto prematuro, emorragia fetale intracranica e bradicardia fetale, morte endouterina fetale e decesso della madre).

L'incidenza di malformazioni congenite tra i figli di madri epilettiche è circa 2-3 volte superiore a quella nella popolazione generale. Sebbene sia stato ipotizzato che l'epilessia aumenti di per sé il rischio malformativo, oggi si ritiene che tale incremento di difetti congeniti sia da attribuirsi principalmente alla terapia antiepilettica.

I rischi materno-fetali connessi con uno scarso controllo delle crisi in gravidanza sono oggi considerati maggiori rispetto a quelli connessi con il trattamento farmacologico e la terapia è pertanto generalmente indicata, soprattutto se la donna presenta crisi prima della gravidanza.

La terapia farmacologica deve essere costantemente monitorata, in quanto la gravidanza determina significative variazioni nella farmacocinetica dei farmaci (assorbimento, distribuzione ed eliminazione) e di conseguenza variazioni della loro concentrazione plasmatica, talora clinicamente rilevanti. Nella maggior parte dei casi, la concentrazione plasmatica dei farmaci antiepilettici diminuisce durante la gravidanza per tornare rapidamente ai valori pregravidici dopo il parto.

La terapia farmacologica si avvale di diversi tipi di farmaci, somministrati in mono o politerapia, a secondo del tipo di epilessia, della gravità della patologia e della risposta del paziente alla terapia stessa. Mentre non è prevedibile la minore o maggiore suscettibilità di un feto a sviluppare malformazioni se esposto a un dato farmaco, è stato dimostrato che vi sono farmaci (come la fenitoina e l'acido

valproico) che comportano un maggiore rischio di danno fetale rispetto ad altri (come ad esempio la carbamazepina) (figura 16.2).

Figura 16.2 Profilo di rischio teratogeno dei farmaci antiepilettici (include dati su malformazioni fetali maggiori, crescita fetale e outcome cognitivi, dove disponibili)



Profilo di rischio teratogeno dei farmaci antiepilettici (include dati su malformazioni fetali maggiori, crescita fetale e disturbi cognitivi, dove disponibili).

* dati relativi ai disturbi cognitivi non ancora disponibili

In generale è consigliabile:

- Prescrivere il farmaco più efficace per la paziente e con i minori rischi materno-fetali.
- Somministrare i farmaci di cui si ha maggior esperienza clinica (ad esempio da più tempo in commercio) e al più basso dosaggio efficace.
- Assumere il farmaco in monoterapia.

Attenzione:

- La somministrazione in gravidanza di più farmaci antiepilettici è associata con un maggior rischio teratogeno.
- La maggior parte dei farmaci antiepilettici determina una diminuzione dei livelli plasmatici di folati. È pertanto indicata una adeguata supplementazione di acido folico (4-5 mg/die) in epoca pre-concezionale (2-3 mesi) e in gravidanza.

Farmaci antiepilettici classici (in ordine di scelta):

- Benzodiazepine (tra cui diazepam, clonazepam e clobazam).
- Carbamazepina.

- Etosuccimide.
- Barbiturici (fenobarbital e primidone).
- Fenitoina.
- Acido Valproico (evitare, se possibile).

Attenzione:

Escluse le benzodiazepine (in generale), la carbamazepina è il farmaco antiepilettico classico per cui, ad oggi, sono stati evidenziati minori effetti teratogeni.

Nuovi farmaci antiepilettici (in ordine di scelta):

- Lamotrigina.
- Levetiracetam.
- Topiramato.
- Gabapentin.
- Vigabatrin.
- Oxcarbazepina.
- Pregabalin.
- Felbamato.

Attenzione:

- Gli studi disponibili in campo umano circa gli effetti dell'uso dei nuovi farmaci antiepilettici sono ad oggi scarsi.
- La lamotrigina è il farmaco antiepilettico di nuova generazione per cui, ad oggi, sono stati evidenziati minori effetti teratogeni.

Terapia dell'epilessia durante l'allattamento. L'assunzione materna di farmaci antiepilettici in monoterapia è nella maggior parte dei casi compatibile con l'allattamento al seno. In caso di politerapia, il rischio di eventuali effetti sul lattante va valutato caso per caso.

Farmaci antiepilettici classici (in ordine di scelta):

- Farmaci compatibili con allattamento (in monoterapia):
 - Carbamazepina.
 - Acido valproico.
 - Fenitoina.

Attenzione:

- È necessario un monitoraggio clinico del lattante, ed eventualmente controllare la funzionalità epatica (carbamazepina).
- In caso di politerapia, la decisione di allattare in corso di trattamento va valutata attentamente caso per caso.

- Farmaci da evitare:
 - Barbiturici (fenobarbital e primidone).
 - Etosuccimide.
 - Benzodiazepine (tra cui diazepam, clonazepam e clobazam).

Nuovi farmaci antiepilettici:

- Farmaci compatibili con allattamento (in monoterapia):
 - Lamotrigina.
 - Levetiracetam.
 - Topiramato.
 - Gabapentin.
 - Vigabatrin.
 - Oxcarbazepina.
 - Pregabalin.

Attenzione:

- gli studi disponibili in campo umano circa gli effetti dell'uso dei nuovi farmaci antiepilettici sono ad oggi scarsi;
- tendono a passare nel latte in maggiori quantità rispetto ai farmaci antiepilettici classici;
- in monoterapia sono generalmente compatibili con l'allattamento; è tuttavia necessario un adeguato monitoraggio clinico del lattante (ed eventualmente il dosaggio sierico del farmaco);
- in caso di bambini nati prematuri e di politerapia, la decisione di allattare in corso di trattamento va valutata attentamente caso per caso;
- farmaci da evitare:
 - felbamato.

Algoritmo cefalea

Le cefalee primarie, in particolare l'emicrania e la cefalea tensiva, sono le più comuni forme di cefalea sia in gravidanza che nel post-partum. Questo dato, paradossalmente, rende la diagnosi più difficile se non si presta molta attenzione ad alcune caratteristiche della cefalea che fanno sospettare una forma secondaria. In caso di cefalea isolata, ovvero non associata a segni o sintomi neurologici focali né a febbre né ad alterazione della coscienza, bisogna quindi ricordarsi di interrogare specificamente le pazienti riguardo le cosiddette *red flags*:

- Si tratta di una **cefalea severa ad esordio improvviso** (*thunder-clap headache*)?
- Si tratta di una **cefalea nuova, inusuale**, di cui la paziente non ha mai avuto esperienza?
- Si è verificato un **cambiamento nel pattern** usuale della cefalea?
- È presente **ipertensione arteriosa**?
- La paziente ha una **storia di precedenti malattie cerebrovascolari**?

Si stima che circa il 40% delle donne in post-partum soffra di cefalea, spesso nella prima settimana dopo il parto. In genere l'**emicrania** migliora durante la gravidanza ma spesso recidiva dopo il parto a causa della caduta dei livelli ematici degli estrogeni. Sebbene sia possibile l'insorgenza di una nuova emicrania durante la gravidanza, il clinico deve essere molto cauto nel formulare tale diagnosi. La ricorrenza di più episodi (almeno cinque attacchi di emicrania e almeno dieci attacchi di cefalea tensiva) è indispensabile per fare diagnosi; di conseguenza dopo il primo attacco di una nuova cefalea insorta durante la gravidanza non è possibile formulare una diagnosi definitiva di cefalea primaria.

Le **pazienti con pre-eclampsia** spesso presentano una cefalea pulsante, bilaterale, che può accompagnarsi a offuscamento della vista e scotomi scintillanti.

Tutte le donne in gravidanza che presentino una nuova cefalea devono ricevere uno screening per pre-eclampsia. Si possono associare ipertensione, edemi, dolore in epigastrio o ipocondrio destro, iperreflessia osteo-tendinea, proteinuria e, occasionalmente, irrequietezza o agitazione. Altre alterazioni degli esami ematochimici che destano preoccupazione in pazienti con pre-eclampsia sono la trombocitopenia, l'emoconcentrazione, il rialzo delle transaminasi, il rialzo della creatinina.

Pazienti con cosiddetta *thunderclap headache* necessitano di indagini tempestive.

Tutte le pazienti con cefalea violenta con nuchalgia a "pugnalata", ad esordio improvviso, devono essere sottoposte ad accurate indagini per escludere un'emorragia subaracnoidea: in genere andrà eseguita una TC encefalo e, se negativa, una puntura lombare. Se le indagini non dimostrano un'emorragia subaracnoidea andranno considerate altre patologie come la PRES, la CVT, la RCVS, la dissecazione arteriosa a livello extra o intra-cranico. Se la TC cerebrale e la puntura lombare fossero negative in presenza di forte sospetto clinico, potrebbe essere indicata l'esecuzione di una RM encefalo con sequenze in diffusione e con sequenze per lo studio sia del circolo arterioso che venoso.

Nel periodo del post-partum le **cefalee primarie** sono frequenti; uno studio su 95 pazienti con cefalea post-partum severa, resistente ai trattamenti standard, ha evidenziato come nel 39% dei casi si trattasse di cefalea tensiva, nel 24% fosse presente uno stato di pre-eclampsia o eclampsia, nel 16% si trattasse di cefalea post puntura durale accidentale in corso di anestesia epidurale, nell'11% si trattasse di emicrania, nel 3% la cefalea fosse secondaria a emorragia pituitaria o tromboosi dei seni venosi, mentre nell'1% dei casi fossero presenti lesioni espansive cerebrali.

Nelle pazienti sottoposte ad anestesia spinale, è importante ricordare la possibilità di **cefalea post puntura durale**. Questa cefalea, fa parte della cosiddetta sindrome da ipotensione liquorale, causata da una ridotta pressione intracranica dovuta a perdita di liquor, ha

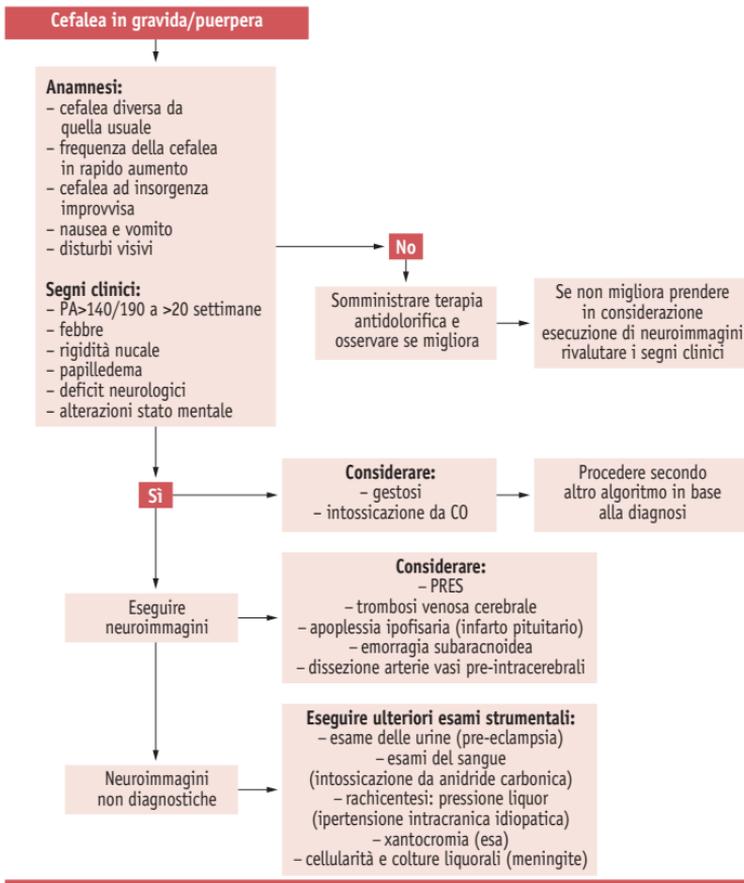
spesso una localizzazione nucale e occipitale, tipicamente inizia 1-7 giorni dopo il parto, peggiora con la stazione eretta e si risolve dopo 10-15 minuti che la paziente rimane sdraiata. Tinnito, ipoacusia e diplopia si possono associare. L'incidenza della cefalea dopo puntura spinale (PDPH) è di circa 0,5-1,5% delle donne sottoposte ad anestesia spinale; la cefalea in genere si risolve entro 48 ore nelle pazienti sottoposte a procedura di *blood patch* epidurale. Anche le donne che non hanno eseguito l'anestesia spinale possono, raramente, presentare cefalea da ipotensione liquorale, a causa di lacerazioni durali da spinta durante il parto. Sebbene nella maggior parte dei casi la cefalea da ipotensione liquorale si risolva senza conseguenze, è bene ricordare alcune rare complicanze come gli ematomi subdurali, la PRES e la CVT. L'ipotensione intracranica può causare ematomi subdurali probabilmente per lacerazione da stiramento delle vene a ponte cerebrali. In queste pazienti può essere assente la caratteristica posturale della cefalea in quanto l'ipotensione intracranica causata dalla perdita di liquor viene compensata da un aumento della pressione intracranica secondario all'ematoma. Un altro indizio diagnostico è rappresentato dalla mancata risposta al trattamento con *blood patch*. Per la diagnosi corretta di sindrome da ipotensione liquorale la RM encefalo anche con contrasto è indicata.

Nella maggior parte dei casi, è più probabile che le cefalee secondarie si verifichino nel post-partum piuttosto che durante la gravidanza; di conseguenza il medico deve sempre considerare la possibilità di una cefalea secondaria a una delle cause severe sopradette nei casi in cui il quadro clinico-anamnestico renda improbabile un'emicrania o una cefalea da puntura spinale.

L'algoritmo per la cefalea nella gravida e nella puerpera è rappresentato nella figura 16.3.

Approccio terapeutico

Terapia dell'emicrania. Il trattamento dell'emicrania in gravidanza è indicato in quanto le complicanze materne e fetali correlate con la malattia possono essere più dannose della terapia, soprattutto

Figura 16.3 **Algoritmo cefalea**

se gli attacchi di emicrania sono frequenti, gravi e associati a nausea, anoressia, vomito, ipotensione o disidratazione. Poiché nella maggior parte delle donne la sintomatologia si attenua o scompare dopo il primo trimestre di gravidanza, spesso la terapia può essere modificata nel corso della gravidanza fino alla sospensione.

La terapia di prima scelta è la terapia "non farmacologica": riposo evitando fattori ambientali e alimenti scatenanti, biofeedback,

ghiaccio, tecniche di rilassamento, agopuntura. Qualora la terapia non farmacologica non fosse sufficiente, è possibile prescrivere alcuni tra i farmaci approvati nelle linee-guida per il trattamento dell'emicrania, tenendo conto del fatto che per la maggior parte di essi, gli studi in campo umano sugli effetti della loro assunzione in gravidanza sono insufficienti (www.farmaciegravidanza.gov.it).

In generale è consigliabile:

- Prescrivere il farmaco più efficace per la paziente e con i minori rischi materno-fetali.
- Somministrare i farmaci di cui si ha maggior esperienza clinica (ad esempio da più tempo in commercio) e al più basso dosaggio efficace.
- Assumere il farmaco in monoterapia.

Terapia sintomatica dell'emicrania in gravidanza. La terapia farmacologica include in ordine di rapporto rischio-benefico (minor rischio e massima efficacia):

- Paracetamolo: evitare la somministrazione in associazione con pseudoefedrina, acido acetilsalicilico o altri FANS.
- Acido acetilsalicilico.
- Ibuprofene.
- Indometacina.
- Sumatriptan.

Attenzione:

I FANS (acido acetilsalicilico, ibuprofene, indometacina) sono da evitare nel terzo trimestre di gravidanza per gli effetti sulla circolazione fetale.

In caso di nausea e/o vomito, i farmaci in ordine di rapporto rischio-benefico (minor rischio e massima efficacia) sono:

- Piridossina (Vitamina B6).
- Prometazina; dimenidrinato.
- Proclorperazina, clorpromazina.
- Metoclopramide.

Attenzione:

- In caso di mancata efficacia dei precedenti può essere utilizzato il domperidone.
- Per farmaci di recente immissione nel mercato quali l'ondansetron non vi sono sufficienti dati e quindi vanno evitati.
- Se la sintomatologia persiste e non risponde ai trattamenti precedentemente elencati: metilprednisolone.

Terapia di profilassi in gravidanza. È indicato prescrivere una terapia profilattica qualora si presentino tre o più attacchi gravi di emicrania al mese, particolarmente invalidanti e non responsivi al trattamento sintomatico.

Un approccio non farmacologico sarebbe preferibile, ma se non efficace sono indicati:

- Beta-bloccanti (propranololo e metoprololo) a basse dosi, per l'emicrania senza aura.
- Amitriptilina per emicrania senza e con aura.

Attenzione:

- I beta-bloccanti se assunti nel terzo trimestre di gravidanza possono indurre bradicardia, ipotensione e ipoglicemia fetale/neonatale.
- L'amitriptilina può associarsi a crisi d'astinenza o segni di *distress* neonatale. È pertanto necessario un attento monitoraggio di tali segni e sintomi, in periodo pre-natale e post-natale.

Per la terapia sintomatica durante l'allattamento sono indicati:

- Paracetamolo.
- FANS.
- Sumatriptan.

Attenzione:

- L'acido acetilsalicilico ad alte dosi è controindicato.
- Nimesulide e piroxicam sono da evitare.
- Si consiglia di allattare otto ore dopo l'assunzione di sumatriptan.

Terapia di profilassi durante l'allattamento:

- Basse dosi di beta-bloccanti, al dosaggio efficace più basso possibile (da evitare atenololo e nebivololo).
- L'amitriptilina è da usare con cautela per gli effetti sul neonato (tabella 16.3).

Tabella 16.3. Profilo di rischio per i farmaci contro l'emicrania in gravidanza e puerperio.

Farmaco	Prima del concepimento	I trimestre	II trimestre	III trimestre	Allattamento
Terapia sintomatica					
Paracetamolo	●	●	●	●	●
Sumatriptan	●	●	●	●	●
Altri triptani	●	●	●	●	●
FANS: ibuprofene, diclofenac, naprossene	●	●	●	●	●
Terapia di profilassi					
Beta-bloccanti: metoprololo, propranololo	●	●	●	●	●
Antidepressivi triciclici: amitriptilina	●	●	●	●	●
Antiepilettici: valproato	●	●	●	●	●
Antiepilettici: topiramato	●	●	●	●	●

● Considerato sicuro

● Generalmente considerato sicuro (incertezza legata a certi specifici farmaci di una classe o ad un periodo specifico della gravidanza o ai dati limitati)

● L'aumento del rischio di danno fetale non può essere escluso o perché ci sono studi che rivelano effetti dannosi o perché mancano dati che supportano la sicurezza

● Controindicato

Algoritmo deficit neurologico acuto

Pazienti in gravidanza o post-partum con persistenti sintomi motori, sensitivi o visivi ad esordio acuto (con o senza cefalea), in genere necessitano di indagini accurate e urgenti per escludere le cause più gravi.

Deficit motori, sensitivi, visivi o disturbi del linguaggio transitori nelle donne gravide sono più probabilmente riconducibili a **emicrania con aura** anche in assenza di cefalea. Alcuni indizi anamnestici possono aiutare il medico a riconoscere un disturbo di origine emicranica: i sintomi neurologici iniziano in modo graduale e più spesso includono fenomeni positivi (ad esempio fotopsie o scotomi scintillanti) piuttosto che negativi (ad esempio scotomi negativi o più raramente perdita parziale/totale del campo visivo). I sintomi positivi (visivi o sensitivi come formicolio o sensazione di puntura di spillo) diffondono gradualmente e spesso sono seguiti da perdita di funzione (ad esempio scotomi o intorpidimento). In genere i sintomi si risolvono in una modalità (ad esempio visiva) per poi svilupparsi in un'altra modalità (ad esempio somatosensoriale o afasica). Mediamente ogni sintomo regredisce in 20-30 minuti.

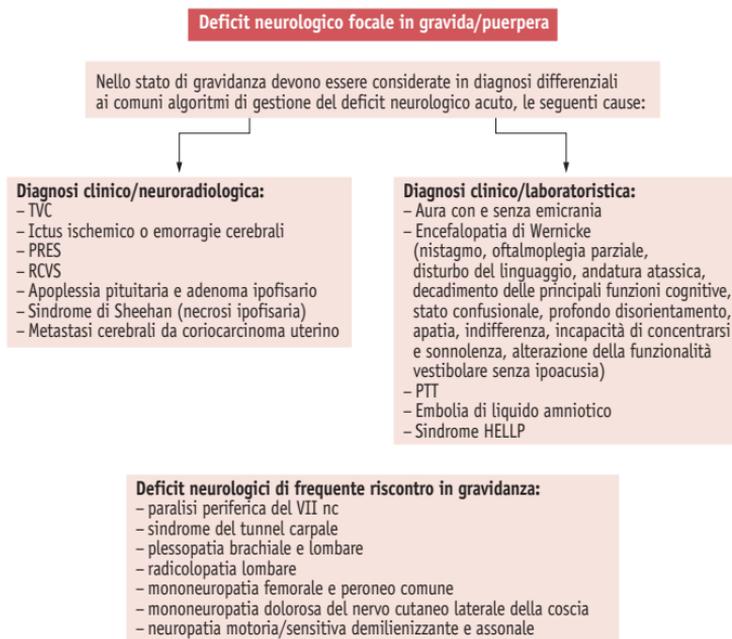
Poiché i sintomi visivi sono frequenti nella pre-eclampsia, la diagnosi di aura emicranica non dovrebbe essere formulata senza prendere in considerazione altre **patologie che possono interessare le vie visive** come la PRES, l'apoplezia pituitaria, l'ictus. Da considerare anche le emorragie orbitarie che si presentano con diplopia acuta, proptosi e dolore oculare, di solito durante il primo trimestre (da iperemesi) o durante il parto (da spinta).

L'**ictus cerebrale** nelle donne in gravidanza e post-partum è raro; tuttavia il rischio è maggiore rispetto alle donne non gravide di pari età, soprattutto alla fine della gravidanza e nel primo puerperio. In letteratura sono riportati tassi variabili di ictus in gravidanza e puerperio: ogni 100.000 parti si stimano 4-11 ictus ischemici; 3,7-9 emorragie cerebrali; 2,4-7 emorragie subaracnoidee; 0,7-24 trombosi dei seni venosi.

La pre-eclampsia e l'eclampsia rivestono un ruolo causale nel 25-50% dei casi di ictus ischemico. Altri fattori di rischio per ictus sono l'età, la razza afro-americana, l'ipertensione e le patologie cardiache, il parto cesareo, l'emicrania, la trombofilia, la trombocitopenia, l'anemia falciforme, il lupus eritematoso sistemico. La presenza di trombocitopenia può suggerire anche la cosiddetta *HELLP syndrome* (emolisi, elevati enzimi epatici, piastrinopenia) o la porpora trombotica trombocitopenica, la cui incidenza è aumentata in gravidanza e la cui presentazione clinica può essere simil ictale. Un'altra causa di ictus in gravidanza è la dissecazione delle arterie cervico-craniali, anche se non esistono dati epidemiologici sicuri che dimostrino un'aumentata incidenza di questa patologia nelle donne in gravidanza e post-partum. Le pazienti con dissecazione arteriosa cervicale spesso presentano cefalea nucale isolata senza deficit neurologici, ma a volte si possono presentare infarti cerebrali sintomatici. Possibili fattori causali sono la manovra di Valsalva durante il parto o mal posizionamento della paziente con collo iperesteso durante l'anestesia, sebbene non vi siano evidenze a riguardo.

Nelle pazienti con **emorragia cerebrale e con emorragia subaracnoidea** è relativamente frequente la presenza di malformazioni vascolari e aneurismi. Le emorragie subaracnoidee che si verificano in prossimità del circolo del Willis sono più spesso suggestive della presenza di aneurismi mentre le emorragie subaracnoidee della convessità suggeriscono più spesso una RCVS o una CVT. Sia gli infarti che le emorragie cerebrali possono essere determinati da vasculopatie, incluse la RCVS e la pre-eclampsia. Infine, sono da ricordare, tra le cause rare di ictus nelle donne in gravidanza e post-partum la porpora trombotica trombocitopenica, l'apoplessia pituitaria, l'embolia amniotica, il coriocarcinoma, l'embolia gassosa, il cardioembolismo da cardiomiopatia post-partum. In queste pazienti è necessario eseguire ampie indagini diagnostiche, incluso l'imaging vascolare, al fine di identificare la causa specifica e quindi attuare uno specifico trattamento.

L'algoritmo del deficit neurologico acuto nella gravida e nella puerpera è rappresentato nella figura 16.4.

Figura 16.4 **Algoritmo deficit neurologico acuto**

Il trattamento in acuto con fibrinolisi *ev* (t-PA non teratogeno e non passa la barriera placentare) e la trombectomia sono controindicati nelle linee-guida per il rischio di sanguinamento placentare il primo e utilizzo di mdc il secondo; è opportuno considerare ciascun caso clinico singolarmente

TVC= trombosi venosa cerebrale

PRES= sindrome da encefalopatia reversibile

RCVS= sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile

PTT= porpora trombotica trombocitopenica

HELLP= *hemolysis elevated liver enzymes low platelet count*

Approccio terapeutico

TERAPIA ANTIAGGREGANTE

Acido acetilsalicilico

Caratteristiche farmacocinetiche. L'acido acetilsalicilico (ASA) appartiene alla categoria dei FANS che inibiscono la sintesi delle prostaglandine agendo sull'enzima ciclossigenasi; a basse dosi

viene utilizzato come antiaggregante piastrinico nella prevenzione di eventi trombotici. Ha un'emivita di eliminazione di circa 6 h, i suoi metaboliti di 3-12 h (a seconda della dose) e passa la barriera placentare.

■ Basse dosi (75-100 mg/die)

I trimestre gravidanza: i dati disponibili in campo umano, su ampi campioni di donne trattate con basse dosi di ASA in gravidanza, non hanno ad oggi evidenziato un aumento di anomalie congenite nei nati esposti rispetto all'atteso. Le sporadiche segnalazioni di malformazioni in case report sono da considerare aneddotiche in quanto non presentano un pattern specifico e non sono state confermate dagli studi epidemiologici successivi.

II-III trimestre gravidanza: numerosi studi non hanno evidenziato, per esposizione materna a basse dosi, effetti avversi fetoneonatali. In particolare non è stato osservato, rispetto all'atteso, un aumentato rischio di emorragie (intracraniche, gastrointestinali, ecc.) e di alterazioni nella circolazione (chiusura del dotto di Botallo) nel feto/neonato. Alcuni autori suggeriscono tuttavia di sospendere la terapia almeno cinque giorni prima del parto.

■ Medie (>100-300 mg/die) e alte dosi (>300 mg/die)

I trimestre: i dati disponibili in campo umano, su ampi campioni di donne trattate con tale sostanza in gravidanza non hanno ad oggi evidenziato un aumento di anomalie congenite nei nati esposti rispetto all'atteso. Alcuni studi segnalano un aumentato rischio per gastroschisi, atresia intestinale e criptorchidismo in feti/neonati esposti a sostanze analgesiche in combinazione (tra cui paracetamolo, pseudoefedrina, aspirina e altri FANS) durante il primo e secondo trimestre. I risultati ottenuti in tali studi possono tuttavia essere viziati da fattori confondenti. Le sporadiche segnalazioni di malformazioni in case report sono da considerare aneddotiche in quanto non presentano un pattern specifico e non sono state confermate dagli studi epidemiologici successivi.

II-III trimestre: **è sconsigliata l'assunzione dopo la 28^a-30^a settimana di gravidanza**, in quanto l'ASA può determinare il

restringimento o la chiusura prematura del dotto arterioso fetale (con conseguente ipertensione polmonare) e riduzione della funzionalità renale (con conseguente *oligoidramnios*). L'assunzione in prossimità del parto aumenta il rischio di emorragie (tra cui intracraniche, gastrointestinali) nel feto/neonato, soprattutto se prematuro. A causa della riduzione della contrattilità uterina, l'ASA può prolungare la durata della gravidanza e del travaglio.

Allattamento al seno: **l'assunzione di ASA è sconsigliata** in quanto il farmaco passa nel latte materno. In caso di ripetute assunzioni materne, anche a basse dosi, può accumularsi e determinare effetti tossici nel neonato a causa della ridotta clearance.

Clopidogrel e associazione di più antiaggreganti

Al momento, in letteratura non sono presenti studi che attestino la sicurezza o la tossicità del clopidogrel e associazione di più antiaggreganti (clopidogrel/ASA e ASA/dipiridamolo) sulla salute del feto, quando assunto in gravidanza e durante l'allattamento.

TERAPIA ANTICOAGULANTE

L'uso del trattamento anticoagulante è molto problematico in quanto molti anticoagulanti attraversano la barriera placentare.

Antagonisti della vitamina K (warfarin e acenocumarolo)

Il warfarin e l'acenocumarolo attraversano la placenta e sono responsabili di possibili fetopatie:

- **Warfarin**: è **controindicato nelle donne in gravidanza** o che potrebbero iniziare una gravidanza poiché il farmaco attraversa la barriera placentare e può causare emorragie fatali del feto in utero, difetti congeniti e aborto. Il warfarin non viene escreto nel latte e **può essere somministrato con sicurezza durante l'allattamento**.
- **Acenocumarolo**: ha un'emivita più breve rispetto al warfarin (10-24 h), un effetto sul PT più rapido e una durata d'azione più breve (2 gg). La dose giornaliera è di 1-8 mg die. *I trimestre*:

gli studi presenti in letteratura sugli effetti dell'uso dell'acenocumarolo e più in generale dei cumarolici durante il primo trimestre di gravidanza segnalano un aumento, rispetto all'atteso, del rischio di anomalie congenite. Il periodo di maggiore sensibilità del feto è tra la 6^a e la 12^a settimana dal concepimento. È segnalato inoltre un aumento del rischio di aborto spontaneo. *II-III trimestre*: anomalie del SNC e dell'occhio sono state riportate in caso di assunzione di cumarolici nel 2-3 trimestre di gravidanza. L'uso di acenocumarolo e in generale dei cumarolici nell'ultimo periodo di gravidanza può indurre rallentata crescita fetale, emorragia materna e placentare, microemorragie cerebrali fetali e neonatali, perdita fetale. *Allattamento*: il farmaco passa nel latte materno dove si ritrova a basse concentrazioni. **Non vi sono controindicazioni per l'allattamento al seno durante la terapia materna con acenocumarolo.** È indicato il controllo dei parametri coagulativi del neonato e va valutata con il pediatra curante l'indicazione alla somministrazione di vitamina K.

Eparina frazionata ed eparine a basso peso molecolare

L'eparina frazionata e le eparine a basso peso molecolare (EBPM) non attraversano la placenta e ancora oggi non è stata dimostrata la loro possibile azione fetopatica.

Antagonisti diretti del fattore II e X (DOACs: dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban)

Al momento, in letteratura non sono presenti studi che attestino la sicurezza o la tossicità dei DOACs sulla salute del feto, quando assunto in gravidanza e durante l'allattamento.

Terapia di ricanalizzazione nell'ictus ischemico acuto

TRATTAMENTO FIBRINOLITICO EV (T-PA)

Il *t-PA* **non ha effetti teratogeni** poiché non passa la placenta. Tuttavia, in donne in gravidanza, sussiste il rischio potenziale di

travaglio prematuro, distacco della placenta o morte del feto, anche se i casi clinici riportati in letteratura si sono risolti il più spesso in maniera positiva. Qualora non presenti altre controindicazioni assolute, la terapia trombolitica in gravidanza va considerata bilanciando i benefici attesi rispetto ai potenziali rischi per il feto e per la paziente e va discussa con la paziente e/o i familiari.

TROMBECTOMIA MECCANICA

Non vi sono linee-guida sulla trombectomia meccanica intra-arteriosa nell'ictus ischemico acuto in donne in gravidanza: l'utilizzo di mezzo di contrasto durante la procedura endovascolare rappresenta una controindicazione che diventa relativa per il fatto che il trattamento è salvavita (vedi i paragrafi sulla *fluoroscopia*, sul *mezzo di contrasto* e la tabella riassuntiva).

Algoritmo febbre e segni neurologici

Un episodio febbrile durante la gravidanza dovrebbe essere considerato con la massima attenzione: una temperatura corporea superiore a 38,0 °C durante la gravidanza dovrebbe indurre la paziente a cercare immediatamente consiglio medico. Le possibili cause dell'iperpiressia e le conseguenze della febbre sono variabili a seconda della fase della gravidanza (trimestre di gravidanza, travaglio o periodo postnatale) e possono essere di natura infettiva e non infettiva. Un rialzo termico si può riscontrare in presenza di infezioni sistemiche (sepsi) o localizzate, di connettivopatie (LES, artrite reumatoide, sindrome di Sjogren, malattia di Behçet) di malattie oncologiche, di malattia emolitica.

La diagnosi precoce in caso di febbre in gravidanza è obbligatoria in ragione delle possibili conseguenze sia per la madre sia per il feto.

L'ipertermia in presenza di sintomi e/o segni neurologici in gravidanza necessita di immediata presa in carico multidisciplinare al fine di poter determinare una diagnosi tempestiva di condizioni potenzialmente nocive/letali per la madre e per il bambino. Per quan-

to riguarda l'algoritmo diagnostico si rimanda a quanto presentato nel capitolo *Febbre e segni neurologici* elencando di seguito alcune condizioni che debbono essere considerate in particolare durante la gravidanza:

Malattie ematologiche. Alcune condizioni quali le microangiopatie trombotiche possono essere caratterizzate da febbre e segni neurologici. In particolare (come già precedentemente accennato) la **porpora trombotica trombocitopenica** e la **sindrome uremico emolitica**, per quanto non specifiche della gravidanza, presentano un'aumentata incidenza in tale situazione. La porpora trombotica trombocitopenica si sviluppa relativamente precocemente nella gravidanza (II trimestre), è caratterizzata da una pentade di segni e sintomi clinici che comprendono l'anemia emolitica microangiopatica, la piastrinopenia, **segni e sintomi neurologici variabili e fluttuanti (dalla confusione alle convulsioni e ai deficit focali)**, l'alterata funzionalità renale e la **febbre**, anche se nella loro completezza sono presenti in meno del 40% delle pazienti. Le manifestazioni cliniche della sindrome uremico emolitica sono simili, questa condizione si presenta nel 90% dei casi nel post-partum (mediamente dopo tre settimane). Dal punto di vista clinico le manifestazioni neurologiche prevalgono nella porpora trombotica trombocitopenica e quelle renali nella sindrome uremico emolitica. Il plasma-exchange, purché iniziato rapidamente, ha portato a un significativo miglioramento della prognosi delle pazienti affette da porpora trombotica trombocitopenica con remissioni >75%, mentre resta severa la prognosi della sindrome uremico emolitica in gravidanza come pure nei casi sporadici dell'adulto non associati alla gravidanza. Come già detto in precedenza è importante la diagnosi differenziale di queste condizioni con la pre-eclampsia e la sindrome HELLP soprattutto per aspetti prognostici e terapeutici. Si consideri che diversamente dalla pre-eclampsia e dalla sindrome HELLP, la porpora trombotica trombocitopenica e la sindrome uremico-emolitica mantengono valori normali di antitrombina e il decorso in gravidanza non è migliorato dal parto, che non ha quindi valore terapeutico.

Malattie infiammatorie/autoimmunitarie. La gravidanza può determinare una **riacutizzazione del LES**, solitamente di modesta entità, più frequentemente **nei primi due trimestri di gestazione**. Occorre tenere presente che molti farmaci utilizzati per controllare il LES possono essere impiegati durante la gravidanza; ciò vale per gli steroidi, gli antimalarici (ad esempio idrossiclorochina) e la ciclosporina. Quindi in presenza di anamnesi positiva per connettivopatie è possibile che la febbre associata a segni e sintomi neurologici possa essere manifestazione di una riacutizzazione. Per quanto concerne la malattia di Behcet, alcuni studi hanno evidenziato come la gravidanza possa esacerbare i sintomi neurologici di tale condizione infiammatoria, mentre altre analisi retrospettive recenti hanno concluso che il corso della malattia sembra migliorare durante la gravidanza, soprattutto nei pazienti trattati con colchicina, e che non vi sia un aumento delle complicanze legate alla gravidanza. In questi casi un'anamnesi accurata e gli esami di laboratorio ed eventuale studio neuroradiologico rappresentano i cardini del percorso diagnostico. In caso di episodio febbrile seguito dopo qualche giorno da disturbo della sensibilità degli arti inferiori o da disturbo di forza, si prenda in considerazione la **polineuropatia acuta di demielinizzazione infiammatoria** (AIDP o sindrome di Guillan-Barré), questa condizione è di raro riscontro in gravidanza. Il quadro clinico è tipicamente caratterizzato da disturbo motorio e di forza progressivo degli arti inferiori e da ipo/areflessia. In alcuni casi l'infezione antecedente che ha determinato l'episodio febbrile è dovuta al *Campylobacter jejuni* o al citomegalovirus (CMV). L'infezione da CMV è importante da identificare poiché può conferire un rischio significativo per il feto tramite trasmissione intrauterina. L'incidenza di AIDP non sembra aumentare durante la gravidanza, quanto piuttosto nel periodo immediatamente dopo il parto, come accade anche nelle pazienti affette da sclerosi multipla.

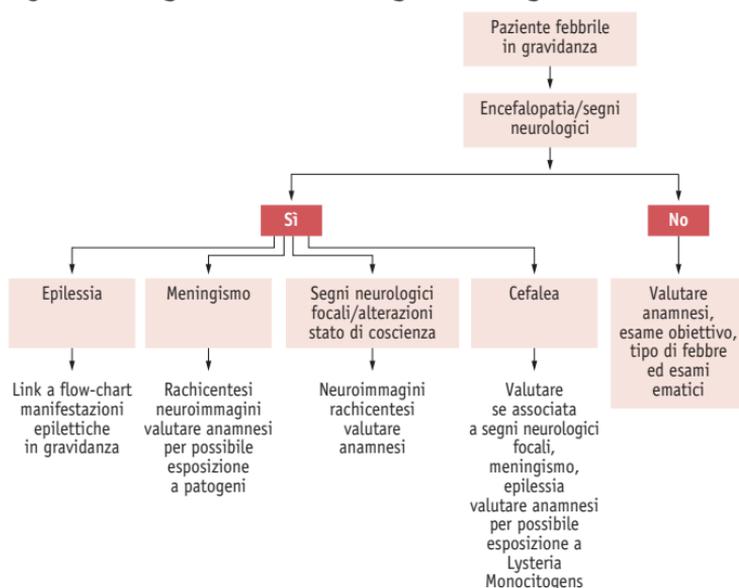
Nel sospetto di sindrome di Guillan-Barré potrebbe essere necessario un esame liquorale per verificare la presenza della caratteristica dissociazione albumino-citologica (elevato livello di proteine nell'ambito di un campione altrimenti non infiammatorio). La rachicentesi può essere eseguita in sicurezza anche in gravidanza. Gli studi neurofisiologici potranno mostrare una polineuropatia demi-

linizzante. Tuttavia, occorre tenere presente che sia l'esame liquorale che l'elettroencefalografia possono essere normali in una piccola percentuale di pazienti. Il trattamento della sindrome di Guillain-Barré con plasmaferesi e/o immunoglobuline ev è indicato anche in gravidanza. La sindrome di Guillain-Barré non sembra influenzare l'attività contrattile uterina e quindi l'espletamento del parto dovrebbe basarsi solo su indicatori ostetrici. È comunque consigliato garantire a queste pazienti la presenza dell'anestesista durante il parto ed è sconsigliato l'uso di succinilcolina. Nel sospetto di patologie demielinizzanti la RM è indicata.

Malattie infettive. La presenza di cefalea, febbre e sintomi/segni neurologici quali papilledema, disturbi visivi, letargia, confusione mentale richiede immediata attenzione e valutazione al fine di poter individuare eventuali condizioni infettive che possono presentarsi anche in corso di gravidanza. La **meningite batterica** in corso di gravidanza rappresenta un fenomeno piuttosto raro, di estrema gravità e comporta un elevato rischio di mortalità per madre e bambino. La presentazione clinica è tipica con febbre elevata cefalea, stato mentale alterato, rigidità nucale. Infezioni dell'orecchio e/o della mastoide rappresentano un fattore di rischio, non sembrano esservi patogeni associati al rischio di meningite in gravidanza a eccezione della listeria *monocytogenes*, un batterio gram-positivo, ampiamente diffuso nell'ambiente, con un tropismo intracellulare. Si trova nel 2-13% dei campioni alimentari (carne macinata, pesce affumicato, formaggi e salumi). Le donne in gravidanza hanno un rischio aumentato di 12 volte rispetto agli adulti sani di sviluppare un'infezione da listeria, a causa della diminuzione dell'immunità cellulare. In due terzi dei casi l'infezione si sviluppa durante il terzo trimestre come una sindrome influenzale. La diagnosi è basata su emocolture ed è bene precisare che si desidera effettuare una ricerca per listeria. Qualora l'infezione venga confermata è necessario un trattamento di emergenza durante la gravidanza, valutare un parto operatorio prematuro o l'interruzione della gravidanza in quanto la compromissione fetale è severa e la mortalità perinatale raggiunge il 25-50% dei casi. Durante la gravidanza, il dosaggio raccomandato per listeriosi è di 2 grammi di ampicillina ogni 6-8 ore, che è una dose che consente infiltrazione e incrocio intracellulari adeguati a

livello della placenta. La durata ottimale della terapia nella gravidanza non è stata stabilita, ma 3-4 settimane di trattamento è considerato come periodo minimo (figura 16.5).

Figura 16.5 **Algoritmo febbre e segni neurologici**



Approccio terapeutico

Terapia antibiotica (tabella 16.4). La meningite batterica durante la gravidanza è una malattia non comune, con una sostanziale mortalità per madre e bambino, pertanto richiede una gestione intensiva e multidisciplinare del caso in ambiente appropriato. Si consideri che patogeni diversi da *S. pneumoniae* e *L. monocytogenes* che causano meningite batterica durante la gravidanza sono rari e sono riportati solo in casi isolati. La scelta della terapia antimicrobica ini-

ziale si basa sui batteri più comuni che possono causare meningite, in base all'età del paziente, all'ambiente clinico e antibiogramma.

La terapia combinata con vankomicina e una cefalosporina di terza generazione (ceftriaxone o cefotaxime) è diventata l'approccio standard alla terapia empirica antimicrobica in caso di meningite batterica. Il desametasone associato o meno alla prima dose di antibiotici ha dimostrato di ridurre il rischio di morte e di disabilità neurologica negli adulti con meningite pneumococcica.

Si consideri che i seguenti antibiotici dovrebbero essere evitati perché potenzialmente dannosi per il bambino: cloramfenicolo, ciprofloxacina, kanamicina, streptomina, gentamicina, nitrofurantoina, tetracicline, sulfonamidi.

Le pazienti affette da listeriosi senza anomalie del liquido cefalorachidiano possono essere trattate per due settimane; la meningite deve essere trattata per tre settimane; le ricadute sono state documentate con durate più brevi di terapia. Una terapia protratta, oltre le tre settimane potrebbe essere necessaria in caso di encefalite,

Tabella 16.4 In caso di infezione da listeria *monocitogens* severa

Antibiotico	Dose adulti
Ampicillina	2 g/dose IV, ogni 4 ore
Gentamicina	1-2 mg/kg/dose IV, ogni 8 ore (monitorare livelli plasmatici)
Trimethoprim-sulfametossazolo	5 mg TMP/kg/dose IV (max 160 mg TMP), ogni 6 ore
Penicillina G	4 milioni di unità IV, ogni 4 ore

Si ricordi che:

- trimethoprim-sulfametossazolo è controindicato nel primo trimestre di gravidanza e durante il nono mese. È anche controindicato nei neonati di età inferiore alle otto settimane;
- cefalosporina è inefficace in caso di infezione da *L. Monocitogens*;
- il paziente affetto da listeriosi non necessita di isolamento.

accesso cerebrale ed endocardite e deve essere considerata in qualsiasi caso in una persona immunocompromessa.

Algoritmo delirium e psicosi gravidica

La diagnosi e il trattamento precoce dei disturbi psichiatrici in gravidanza possono prevenire la morbilità nel post-partum, limitando così i rischi per la madre e il bambino. Sia la psicoterapia che la farmacoterapia dovrebbero essere presi in considerazione. Il verificarsi di franchi episodi psicotici in gravidanza è piuttosto rara, tuttavia nelle donne con una storia di psicosi (disturbo bipolare, depressione psicotica, schizofrenia), in particolare psicosi occorsa durante le gravidanze precedenti, i tassi di recidiva sono elevati.

Sintomi neuropsichiatrici possono complicare alcune condizioni che si sviluppano in gravidanza. È il caso dell'eclampsia in cui si possono verificare sintomi psichiatrici, in particolare allucinazioni visive. Il meccanismo per il quale si verificano tali disturbi è stato attribuito al danno corticale della corteccia occipitale. Recentemente sono stati descritti casi di pazienti affette da pre-eclampsia che pure riferivano allucinazioni visive.

Il disturbo psicotico, in una paziente con anamnesi negativa per malattie psichiatriche, abuso di sostanze stupefacenti, potrebbe essere la manifestazione di uno stato di male non convulsivo. Si tratta di condizioni piuttosto rare, ma come descritto in alcuni casi in letteratura, i cambiamenti ormonali correlati alla gravidanza possono essere una spiegazione plausibile per l'esacerbazione di una sindrome epilettica. Come è noto lo stato di male non convulsivo può produrre un ampio spettro di sintomi clinici a seconda delle regioni e dell'area relativa della sostanza cerebrale che è resa disfunzionale da scariche epilettiche persistenti. Lo stato di male non convulsivo può causare comportamenti ictali simili a psicosi. In questo caso è necessario un iter diagnostico completo: EEG, eventualmente RM encefalo.

Per approfondimento riferirsi al capitolo *Manifestazioni epilettiche motorie e non motorie*.

In presenza di cambiamenti improvvisi dello stato mentale e di comparsa di disturbi neurovegetativi e iperattività neuromuscolare, se la paziente è in terapia con SSRI è bene prendere in considerazione la **sindrome serotoninergica**. Questa condizione potenzialmente letale è innescata dall'assunzione di due o più farmaci che aumentano il livello di serotonina, con conseguente soppressione della sintesi o rilascio del neurotrasmettitore stesso. L'incidenza della sindrome serotoninergica sta progressivamente aumentando per la maggiore diffusione della prescrizione di farmaci serotoninergici. In ostetricia vengono comunemente utilizzati nel travaglio e durante il parto sostanze quali fentanil, granisetron, idrocodone, meperidina, metoclopramide, ondansetron, ossicodone che possono favorire l'insorgenza della sindrome serotoninergica in presenza di determinati fattori di rischio quali terapia con triciclici, SSRI ma anche antipsicotici e antidolorifici. La gravidanza per alcune caratteristiche potrebbe rappresentare un rischio.

La terapia di questa grave condizione prevede l'eliminazione di tutti gli agenti serotoninergici, terapia di supporto fino a quando i sintomi si risolvono, questo accade in circa 24-72 ore nel 60% dei casi. Il periodo di tempo dipende dall'emivita del farmaco.

Eventuali azioni di supporto possono includere:

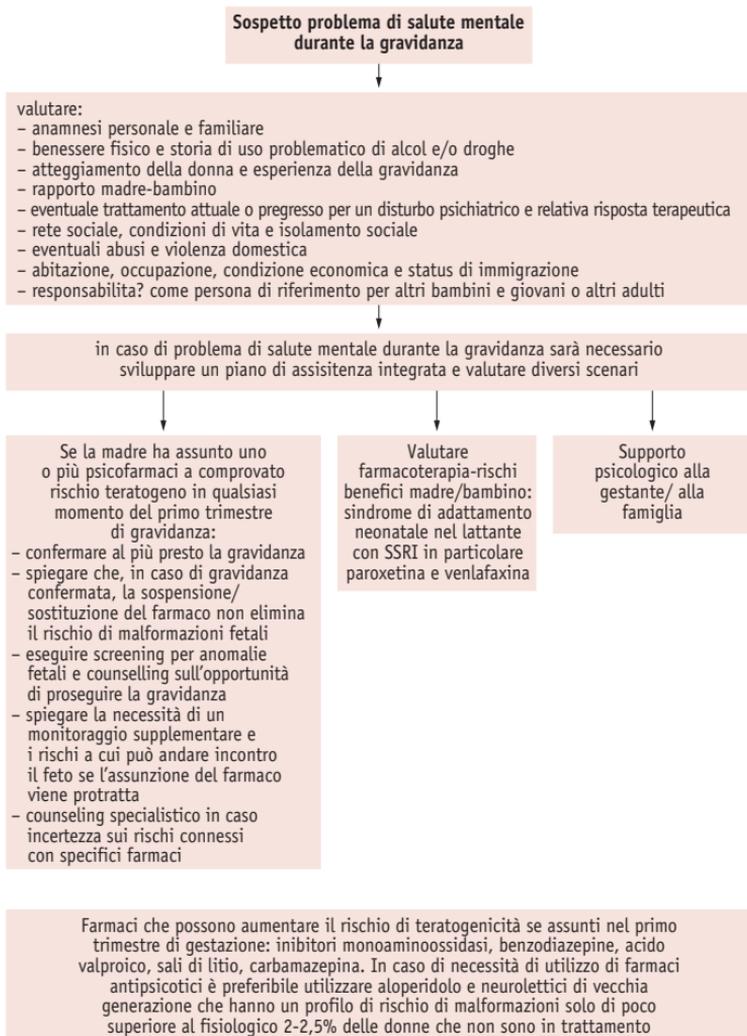
- somministrazione di ossigeno;
- liquidi per via endovenosa;
- monitoraggio cardiaco continuo;
- eventuale intubazione delle vie aeree.

La sindrome serotoninergica da moderata a grave può richiedere:

- sedazione con benzodiazepine;
- somministrazione di antagonisti della serotonina come antidoto, come la ciproptadina.

L'algoritmo sul delirium e sulla psicosi gravida è rappresentato nella figura 16.6.

Figura 16.6 Algoritmo delirium e psicosi gravidica



Approccio terapeutico

TERAPIA DEI DISTURBI PSICOTICI

Anche se la gravidanza è da considerarsi un evento fisiologico nella vita di una donna, nelle pazienti affette da disturbi psichiatrici, le fluttuazioni ormonali, il cambiamento della struttura corporea, le difficoltà lavorative, lo stress, la scarsa aderenza alle terapie farmacologiche possono peggiorare la patologia preesistente e determinare un significativo aumento del rischio di complicanze materne, fetali e neonatali.

La gestione della gravidanza di donne affette da disturbi psicotici è complessa e necessita un approccio multidisciplinare e una coordinazione tra diversi specialisti (psichiatra, ginecologo, teratologo, genetista, neonatologo, pediatra).

Il trattamento dei disturbi psicotici si basa sulla terapia farmacologica e la psicoterapia.

I farmaci antipsicotici utilizzati agiscono prevalentemente attraverso l'azione antagonista sui recettori dopaminergici D2.

In gravidanza una patologia psicotica non trattata o trattata in maniera non efficace può determinare significative ripercussioni sia in dal punto di vista psicologico che fisico nella madre, nel figlio e nella famiglia. È pertanto necessario un attento monitoraggio clinico per prevenire o diagnosticare precocemente eventuali ricadute della patologia materna soprattutto in puerperio e nel primo anno di vita del neonato.

È inoltre indicato:

- Programmare la gravidanza informando la donna/coppia delle possibili complicanze materne e ostetriche e dei possibili rischi embrio-fetali (anche a distanza) correlati con la patologia materna e l'assunzione di farmaci in gravidanza.
- Informare la paziente circa i rischi associati a una non adeguata terapia della patologia psichiatrica in gravidanza.

- Assumere un'adeguata supplementazione di acido folico a partire da almeno 1-3 mesi prima della gravidanza e in gravidanza.
- Non fumare.
- Astenersi dall'assunzione di sostanze voluttuarie (droghe, alcol).
- Continuare la terapia durante la gravidanza per contenere la patologia materna (sia in caso di gravidanza programmata che non programmata).
- Monitorare costantemente la terapia farmacologica in quanto la gravidanza determina significative variazioni nella farmacocinetica dei farmaci (assorbimento, distribuzione ed eliminazione) con conseguenti variazioni della loro concentrazione plasmatica, talora clinicamente rilevanti.
- Promuovere modelli di controllo, supporto psico-sociale e di monitoraggio della patologia con la donna e la sua famiglia.
- Effettuare un accurato monitoraggio ostetrico (tra cui ecografie ostetriche di secondo livello) in caso di uso di farmaci antipsicotici.
- Controllare l'andamento ponderale e del metabolismo glucidico e lipidico, in particolare in caso di uso di farmaci antipsicotici di seconda generazione.
- Programmare il parto ed effettuare un follow-up clinico a breve e a lungo termine del neonato-bambino.

TERAPIA FARMACOLOGICA IN GRAVIDANZA

La terapia farmacologica si avvale di diversi tipi di farmaci, somministrati in mono o politerapia, a seconda della gravità della patologia e dell'efficacia della terapia stessa.

In generale è consigliabile:

- Prescrivere il farmaco più efficace per la paziente e con i minori rischi materno-fetali.
- Somministrare i farmaci di cui si ha maggior esperienza clinica (ad esempio da più tempo in commercio) e al più basso dosaggio efficace.
- Assumere il farmaco in monoterapia.

Ad oggi i dati sulla sicurezza degli antipsicotici di seconda generazione sono maggiori di quelli relativi agli antipsicotici di prima generazione.

Farmaci antipsicotici di prima generazione:

- Aloperidolo (è il farmaco di prima generazione per cui ci sono maggiori dati di sicurezza).
- Clorpromazina.

Farmaci antipsicotici di seconda generazione:

- Quetiapina (scarso passaggio placentare).
- Clozapina.
- Olanzapina.
- Risperidone (lieve aumento del rischio malformativo).

Le benzodiazepine **sono indicate** in associazione a farmaci antipsicotici.

Attenzione:

- Durante la gravidanza è necessario un adeguato monitoraggio della terapia farmacologica a causa delle variazioni della farmacocinetica.
- Il rischio di diabete gestazionale e basso peso alla nascita può essere aumentato dagli antipsicotici di seconda generazione.

TERAPIA FARMACOLOGICA DURANTE L'ALLATTAMENTO

Attenzione:

La clozapina è controindicata durante l'allattamento per l'aumentato rischio di agranulocitosi e crisi epilettiche.

Molti antipsicotici di prima generazione (aloperidolo, perfenazina, clorpromazina) sono escreti nel latte materno in piccole quantità (Relative Infant Dose, RID<10%).

Tra gli antipsicotici di seconda generazione la quantità escreta nel latte materno è:

- Bassa per olanzapina e quetiapina.

- Moderata per risperidone e aripiprazolo.
- Alta per amisulpiride.

Non sono stati riportati gravi eventi avversi. Sono riportati casi di sonnolenza, irritabilità, anomalie motorie e difficoltà di suzione dopo l'esposizione a questi farmaci e i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati, specialmente se prematuri o con basso peso alla nascita. Sono inoltre riportati casi di ritardo di sviluppo nei neonati esposti ad antipsicotici con l'allattamento, mentre ci sono pochi dati sugli outcome neurocognitivi a lungo termine.

Algoritmo sulle sindromi vertiginose

Capogiri e svenimenti sono disturbi abbastanza comuni in gravidanza ma, nella maggior parte dei casi, non si tratta di vere e proprie vertigini quanto di episodi pre-sincopali, con disequilibrio (*dizziness*) ed episodi di offuscamento visivo (capitolo sulle *vertigini* per le definizioni e la diagnosi differenziale), che dipendono dal lieve calo di pressione in corso di gravidanza legato alla dilatazione dei vasi sanguigni a causa dei mutamenti ormonali e del passaggio di una parte del sangue al feto. Quindi, sebbene l'approccio alla paziente vertiginosa gravida o in puerperio non differisca dall'approccio al paziente vertiginoso generico, esso deve tener conto dell'importanza della diagnosi differenziale con la pseudo-vertigine con particolare riferimento all'ipotensione arteriosa sintomatica legata alla condizione di gravidanza (capitolo sulle *vertigini*).

Inoltre a volte è difficile distinguere gli attacchi di vertigini dagli attacchi di nausea e vomito, che sono abbastanza comuni, specialmente nel I trimestre di gravidanza. In questi casi ricercare la presenza del nistagmo è di particolare aiuto nella diagnosi differenziale (vedi algoritmo sulle vertigini nel capitolo dedicato).

Approccio terapeutico

Tradizionalmente, i medici sono abbastanza riluttanti a prescrivere gli antiemetici, specialmente durante il primo trimestre, a meno che non si debba trattare iperemesi gravidica. Tuttavia, molti farmaci sono sicuri ed efficaci per l'uso antiemetico. Gli antiistaminici H1, molto efficaci nelle pazienti con nausea dovuta a cause vestibolari, possono essere somministrati durante episodi di vertigine.

I dati disponibili suggeriscono che meclizina e dimenidrinato sono gli antiemetici con il rischio più basso di teratogenicità.

Quando il vomito è continuo, potrebbe anche essere considerata la metoclopramide per via sistemica. Per quanto riguarda l'ondasetron, i dati di sicurezza non sono sufficienti per raccomandarlo come antiemetico in gravidanza.

Tra i farmaci più recenti, la piridossina (vitamina B6) sembra essere efficace nel ridurre la severità della nausea nel primo trimestre di gravidanza, senza evidenze di teratogenicità.

Lo zenzero/ginger, viene usato per prevenire la cinetosi.

Al contrario, l'uso di betaistina, ampiamente prescritto e utilizzato dai medici per le vertigini, è controindicato durante la gravidanza. Le manovre di liberazione e gli esercizi vestibolari possono essere eseguite su pazienti in gravidanza con vertigine posizionale parossistica.

Ci sono pochi dati sul corso della malattia di Menière durante la gravidanza.

Anche se i diuretici dovrebbero essere evitati in gravidanza, possono essere somministrati come terapia di mantenimento nel primo trimestre in dosi ridotte. Tuttavia, la loro somministrazione oltre la 12esima settimana non è più consigliata, a causa di possibile ipotermia, iperbilirubinemia, trombocitopenia, ipoperfusione placentare.

tare. Pertanto, sembra che la combinazione di dimenidrato e vitamina B6 sia più sicura durante le recidive della malattia di Menière.

Esami diagnostici e radioprotezione in gravidanza

Gli strumenti diagnostici a disposizione della neuroradiologia utilizzano le radiazioni ionizzanti (radiologia convenzionale, TC e procedure in scopia), le radiofrequenze (risonanza magnetica) e gli ultrasuoni (ecografia). Non esistono indicazioni specifiche per pazienti che si sottopongono in stato di gravidanza ad esami neuroradiologici, per cui ci si riferisce alla normativa radiologica. La normativa pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale, il cui riferimento è il decreto legislativo 187 del 26/05/2000, tratta in generale la radioprotezione durante la gravidanza e l'allattamento.

I punti fondamentali prevedono che il prescrivente l'esame al momento dell'indagine diagnostica o del trattamento, insieme allo specialista, debba effettuare un'anamnesi accurata della paziente per accertarsi se sia o meno in stato di gravidanza.

Nei casi in cui la gravidanza non possa essere esclusa, lo specialista deve considerare la dose che deriverà all'utero a seguito della prestazione.

Se la dose stimata fosse superiore ad 1 millisivert occorrerà riferirsi al principio ALARA (As Low As Reasonably Achievable), con particolare attenzione alla giustificazione, necessità o urgenza dell'esame, considerando le possibili alternative o la procrastinazione dell'esame o del trattamento.

I principi fondamentali della radioprotezione (ALARA) sono:

- Giustificazione: i tipi di attività che comportano esposizione alle radiazioni ionizzanti devono essere preventivamente giustificati e periodicamente riconsiderati alla luce dei benefici che da essi derivano.

- **Ottimizzazione:** le esposizioni alle radiazioni ionizzanti devono essere mantenute al livello più basso ragionevolmente ottenibile tenuto conto dei fattori economici e sociali.
- **Limitazione delle dosi:** la somma delle dosi ricevute e impiegate non deve superare i limiti prescritti in accordo con le disposizioni-normative dei relativi provvedimenti applicativi.

Con riferimento all'allegato 187 sulle disposizioni specifiche per le esposizioni durante la gravidanza, nei casi in cui questa sia certa, l'esposizione ai raggi dell'embrione e del feto è possibile ma solo nei casi di necessità accertata o di urgenza.

Pertanto, quando non sia possibile rinviare l'indagine o il trattamento, lo specialista deve informare la donna sui possibili rischi al feto derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, o elettromagnetiche o agli ultrasuoni, a seconda dell'esame a cui sarà sottoposta.

Radiazioni ionizzanti

Le cellule che si riproducono più rapidamente e le cellule eutrofiche sono le più sensibili alle radiazioni e la sensibilità delle cellule aumenta a seconda dello stadio di divisione cellulare. Cellule in via di formazione possono quindi essere danneggiate più facilmente di quelle già completamente formate e sono maggiormente radiosensibili. Pertanto, quando non sia possibile rinviare l'indagine o il trattamento, lo specialista deve informare la donna sui possibili rischi al feto derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, o elettromagnetiche o agli ultrasuoni, a seconda dell'esame a cui sarà sottoposta.

Vanno valutati i due tipi di effetti possibili:

- **Effetti deterministici:** gli effetti deterministici sono quelli che presentano un valore soglia di dose al di sopra del quale colpiscono tutti o quasi tutti i soggetti irradiati. Con l'aumentare della dose si osserva un aggravio dei sintomi.

- *Effetti stocastici*: sono di tipo probabilistico quindi la loro frequenza di comparsa è funzione della dose di raggi a cui il soggetto è sottoposto. Non hanno gradualità di manifestazione con la dose assorbita, sono un fenomeno tutto o nulla.

I rischi di esposizione ai raggi X per l'embrione e il feto sono correlati allo stadio di gestazione e alla dose assorbita, e sono maggiori negli stadi iniziali, durante il periodo dell'organogenesi e nelle prime fasi fetali quindi nel I trimestre, mentre sono inferiori nel III trimestre (tabella 16.5).

La normativa purtroppo non prende in considerazione il caso di una donna che abbia già fatto un esame diagnostico in gravidanza senza che si sapesse. In quel caso l'esperto qualificato determinerà a posteriori la dose somministrata.

La ICRP (Commissione Internazionale per la Protezione Radiologica) nella pubblicazione 60 del 1990 al paragrafo 3.4.4 "effetti dell'esposizione pre-natale" dice che, quando il numero delle cellule dell'embrione è piccolo ed esse non si sono ancora differenziate (entro le prime tre settimane dal concepimento) il danno più pro-

Tabella 16.5 Rischio embrionale e fetale per le radiazioni ionizzanti

Rischio per embrione e feto in funzione dell'età gestazionale al momento dell'esposizione e della dose.

Non impianto (entro 3° settimana)

Aborto spontaneo (entro 3° settimana)

Morte del feto (entro 3° settimana)

Malformazioni corporee e degli organi (2° e 3° mese)

Riduzione del quoziente di intelligenza (QI) (dopo il 3° mese)

Grave ritardo mentale

Sviluppo di cancro e leucemia in età infantile

Dosi di 0,1 Sv (100mGy) nel primo mese di gravidanza possono provocare l'aborto

L'esposizione ad alte dosi tra la 8-15 settimana può provocare riduzione di 30 punti del QI Sv-1

Modificata da: Wagner e Applegate⁴⁸

babile a queste cellule si manifesta come incapacità di impiantarsi nella parete uterina o come morte dell'embrione, evento che solitamente passa inosservato. L'esposizione di un embrione durante le prime tre settimane dalla fertilizzazione non sembra dare luogo ad effetti probabilistici o deterministici nel bambino nato vivo. Durante il restante periodo dell'organogenesi principale, la radiazione può produrre malformazioni negli organi che si vanno sviluppando al momento della esposizione. Nell'uomo questi effetti sono di natura deterministica.

Sulla base dei possibili effetti sul feto è stato proposto uno schema di azioni per valutare le procedure di aborto terapeutico, secondo il quale tale eventualità deve essere presa seriamente in considerazione quando la dose al feto o all'embrione durante i primi quattro mesi di gravidanza supera i 100 mGy, mentre per dosi tra 10 e 100 mGy l'aborto terapeutico è suggerito solo quando esistano ulteriori indicazioni (vedi ICRP 1984).

L'esame o il trattamento mediante radiazioni dovrà essere effettuato utilizzando il minor numero possibile di proiezioni, riducendo al minimo la durata della scopia o il numero delle scansioni nel caso di esami tomografici con tecnica convenzionale, procedendo a un'accurata collimazione del fascio diretto schermato ove possibile il prodotto del concepimento.

Occorrerà programmare l'ottenimento dell'informazione desiderata ponendo particolare attenzione alla scelta del tracciante nel caso della medicina nucleare, riducendo al minimo la quantità somministrata e accelerando, ove possibile, l'eliminazione del radio-farmaco.

Se esiste incertezza sullo stato di gravidanza e non è possibile rinviare l'indagine o il trattamento, questi devono essere effettuati seguendo le raccomandazioni indicate al punto precedente.

Nel caso in cui si possa programmare l'esame o il trattamento, potrà essere effettuata una valutazione della dose al feto, richiedendo la stima preventiva da parte del fisico sanitario specialista e l'eventua-

la dosimetria in vivo. L'esame verrà condotto registrando i parametri tecnici e trasmettendoli al fisico specialista per il calcolo della dose.

Fluoroscopia

Gli studi di valutazione dell'esposizione fetale stimata per le procedure di ablazione cardiaca sono rassicuranti sia per il radiologo che per il paziente; in effetti l'esposizione alle radiazioni risulta essere generalmente molto bassa, anche se un'esposizione superiore alla durata di >35 minuti determina una dose intorno a 105 mGy all'utero.

Analogamente bassa è la dose per le procedure spinali, durante le quali l'utero è fuori del fascio di radiazioni.

I dati in letteratura per le procedure endovascolari neuroradiologiche sono scarsi, ma possiamo dedurre che nel caso in cui il feto non sia incluso nel fascio radiante, come per i trattamenti cerebrali, non ci siano controindicazioni, a patto che siano messe in atto tutte le precauzioni già discusse nei paragrafi precedenti.

Medicina nucleare

La maggior parte delle procedure utilizza radionuclidi a vita breve (quale il tecnezio-99m), che non comportano dosi fetali elevate. Inoltre la dose fetale può essere ridotta mediante idratazione materna per favorire una rapida eliminazione del tracciante attraverso le urine.

Tuttavia alcuni radionuclidi attraversano la placenta e possono causare rischi al feto (iodio-131), in particolare dopo la decima settimana quando la tiroide del feto inizia ad accumulare iodio. Alte dosi alla tiroide del feto possono comportare un ipotiroidismo permanente.

Risonanza Magnetica Nucleare

In assenza di dati che dimostrino l'embrio-tossicità diretta sullo sviluppo del feto la RM dovrebbe essere consigliata alle donne in gravidanza laddove le alternative diagnostiche comportino esposizioni a radiazioni ionizzanti. Tuttavia ogni caso deve essere considerato singolarmente e la RM può essere effettuata solo dopo l'approvazione del medico radiologo.

I potenziali danni da considerare in caso di RM includono:

- **Danno termico:** maggiore vulnerabilità durante l'organogenesi, con elevata suscettibilità del sistema nervoso (I trimestre). Tuttavia l'aumento di temperatura calcolata al feto non è risultato essere teratogeno.
- **Danno da rumore:** elevata suscettibilità dell'apparato uditivo fetale agli stimoli acustici, soprattutto dopo la 24esima settimana quando si ritiene che il sistema uditivo fetale sia sviluppato.

È comunque consigliabile evitare la RM entro i primi tre mesi ma, se clinicamente indicato, le sequenze ad alto SAR (Specific Absorption Rate, esprime la misura della percentuale di energia elettromagnetica assorbita dal corpo umano esposto a un campo magnetico) dovrebbero essere applicate per tempi brevi ed eventualmente intervallate a sequenze a basso SAR.

È contestualmente necessario evitare il riscaldamento della madre con adeguata areazione, mantenendo bassa la temperatura della stanza, senza utilizzare coperte.

È indispensabile informare la paziente del fatto che ad oggi non sono stati riportati effetti dannosi dall'utilizzo clinico della RM con campo a 1,5 Tesla o meno. Non essendoci esperienza circa l'utilizzo di campi magnetici maggiori, questi dovrebbero essere per ora evitati.

Se l'addome non è il target dell'esame è raccomandabile, se possibile, tenere lontano il feto dalla bobina di radiofrequenze.

Poiché il riscaldamento materno può ridurre la perfusione placentare bisogna porre un'attenzione particolare in caso di pazienti con insufficienza placentare e in caso di pazienti con alterata termoregolazione o con febbre.

Mezzo di contrasto

Non esistono linee-guida specifiche per donne gravide o puerpere, i dati che riportiamo nella tabella allegata al presente paragrafo sono estrapolati dalle linee-guida ESUR (Società Europea di Radiologia Urogenitale) e EFSUMB sui mezzi di contrasto (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology). Nella pratica clinica, se possibile, è sempre meglio evitare durante la gravidanza il mezzo di contrasto (mdc) endovena. La US Food and Drug Administration classifica i mezzi di contrasto iodati come classe B e il gadolinio come classe C.

Nella classe B gli studi sugli animali non hanno dimostrato rischi per il feto, ma non ci sono studi metodologicamente validi e controllati nelle donne in gravidanza oppure gli studi sugli animali hanno rilevato una tossicità, che non è stata confermata da studi metodologicamente validi e controllati in donne al primo e ai trimestri successivi di gravidanza.

Nella classe C gli studi sugli animali hanno rilevato una tossicità per il feto e non ci sono studi metodologicamente validi e controllati sull'uomo, tuttavia i potenziali benefici del farmaco potrebbero giustificare l'utilizzo nella donna in gravidanza nonostante i potenziali rischi per il feto.

Attualmente l'uso del gadolinio nelle donne in gravidanza viene comunque sconsigliato, sebbene le dosi utilizzate nella pratica clinica abbiano bassa probabilità di determinare effetti avversi; il gadolinio dovrebbe essere utilizzato esclusivamente se il medico radiologo ritiene che le informazioni che esso può fornire determinino un beneficio per la madre superiore a tutti i potenziali rischi.

L'utilizzo del gadolinio durante l'allattamento è invece ritenuto sicuro in quanto la quantità escreta nel latte materno è molto bassa come pure la quantità assorbita dall'intestino del neonato. In via precauzionale viene comunque raccomandata astensione dall'allattamento al seno nelle 24 ore successive alla somministrazione di gadolinio.

Per quanto riguarda il mdc iodato, solo una piccola quantità passa nel latte materno e non viene assorbita attraverso l'intestino; pertanto non è necessaria alcuna precauzione particolare o cessazione dell'allattamento al seno.

Ovviamente resta obbligatorio ottenere il consenso informato della paziente prima della somministrazione di qualsiasi mdc.

Seguono la tabella 16.6 sull'utilizzo dei mezzi di contrasto e la tabella 16.7 sugli esami diagnostici e sulla radioprotezione in gravidanza e puerperio.

Tabella 16.6 Utilizzo dei mezzi di contrasto in gravidanza e puerperio

	Mdc iodati	Mdc a base gadolinio	Mdc ecografici
Gravidanza	Somministrare solo se strettamente necessario. Se somministrato controllare la funzionalità tiroidea del nascituro durante la prima settimana di vita.	Quando l'indicazione è strettamente necessaria, somministrare la dose minore possibile. Sono preferibili i mezzi di contrasto a base di gadolinio più stabili (agenti macrociclici). Non necessari controlli o precauzioni per feto o neonato.	Non consigliato
Allattamento	Dopo la somministrazione, non è necessario sospendere l'allattamento.	Dopo la somministrazione sospendere l'allattamento per 24 h.	Non consigliato
Gravida puerpera con insufficienza renale	Attenzione alle reazioni avverse renali. Non necessarie precauzioni per feto o neonato.	Non somministrare	Non consigliato

Tabella 16.7 *Key messages* sulle indagini neuroradiologiche in gravidanza e puerperio.

La selezione della modalità di indagine neuroradiologica deve seguire il principio che il fattore più importante per la salute del feto è la salute della madre.

Le radiazioni ionizzanti devono essere somministrate secondo il principio ALARA.

Le radiazioni ionizzanti entro 50mGy non sono associate ad aumentata incidenza di anomalie o aborti spontanei.

La TC smdc permette di escludere sanguinamenti, idrocefalo e lesioni occupanti spazio in urgenza.

La RM può essere eseguita se clinicamente indicata utilizzando sequenze a basso SAR.

La angio-RM senza contrasto (TOF) arteriosa o venosa è da preferire a acquisizioni angio-TC.

La somministrazione di mezzi di contrasto RM e TC è da evitare, ma può essere effettuata in circostanze selezionate in accordo con il neuroradiologo.

Per lo studio del rachide e del midollo è senz'altro preferibile la RM, anche se la TC può essere effettuata dopo il primo trimestre qualora il feto non fosse incluso nel fascio primario, e la valutazione della dose di competenza del Fisco Sanitario non lo controindicasse.

Bibliografia

1. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media. Version 10.3 2017. Disponibile online: <https://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/Contrast-Manual>.
2. ACR. 2013. ACR-SPR Practice Guideline for Imaging Pregnant or Potentially Pregnant Adolescents and Women with Ionizing Radiation. American College of Radiologists. https://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Pregnant_Patients.pdf?la=en
3. Adriani KS, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in pregnancy: report of six cases and review of the literature. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(4): 345-51.
4. Advice on Limiting Exposure to Electromagnetic Fields (0-300 GHz). Documents of the NRPB 2004; 15(2): 1-35.
5. Allais G. The risks of women with migraine during pregnancy. *Neurol Sci* 2010; 31 Suppl 1: S59-61.
6. Amudsen S, Nordeng H, Nezvalová-Henriksen K, Stovner LJ, Spigset O. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. et al. *Nat Rev Neurol* 2015; 11 (4): 209-19.
7. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013; 54(9): 1621-7.
8. Baysinger CL. Imaging during pregnancy. *Anesth Analg* 2010; 110: 863-7.
9. Board of the Faculty of Clinical Radiology. Standards for intravascular contrast administration to adult patients. 2nd ed. London: Royal College of Radiologists; 2011.
10. Cagnetti C, Lattanzi S, Foschi N, Provinciali L, Silvestrini M. Seizure course during pregnancy in catamenial epilepsy. *Neurology* 2014; 83(4): 339-44.
11. Clark D, Morgan A, Hananeia L, Coulter D, Olds R. Drug metabolism genotypes and their association with adverse drug reactions in selected populations: a pilot study of methodology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000; 9(5): 393-400.
12. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al.; World Federation for Ultrasound in Medicine; European Federation of Societies for Ultrasound. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39(2): 187-210.

13. Edlow JA, Caplan LR, O'Brien K, Tibbles CD. Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and post-partum women. *Lancet Neurol* 2013; 12(2): 175-85.
14. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on contrast media. Disponibile online: <http://www.esur.org/guidelines/>
15. Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004; 27: 197-202.
16. Gazzetta Ufficiale n. 157 del 07 luglio 2000 - Supplemento Ordinario n. 105.
17. Ginsberg JS, Crowther MA. Direct oral anticoagulants (DOACs) and pregnancy: A plea for better information. *Thromb Haemost.* 2016; 116(4): 590-1.
18. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73(2): 133-41.
19. International Commission on Radiological Protection. Biological Effects After Prenatal Irradiation (Embryo and Fetus). Bethesda, Md: ICRP Publication 2003; 90:1-200.
20. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 105 "Radiological Protection in Medicine". *Ann ICRP* 2007; 37(6). Disponibile online: <http://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20105>
21. International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and Medical Radiation. Bethesda, Md: ICRP Publication 84. *Ann. ICRP* 2000; 30 (1).
22. International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. *Ann ICRP* 1991; 21 (1-3).
23. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, et al.; ACR Blue Ribbon Panel on MR Safety. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(6): 1447-74.
24. Kinney MO, Morrow J. Epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2016; 353: i2880.
25. Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, et al. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J Headache Pain* 2011; 12(4): 443-51.

26. La Neve A, Boero G, Francavilla T, Plantamura M, De Agazio G, Specchio LM. Prospective, case-control study on the effect of pregnancy on seizure frequency in women with epilepsy. *Neurol Sci* 2015; 36(1): 79-83
27. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Scheel M, Endres M, Siebert E. Clinical and radiological differences in posterior reversible encephalopathy syndrome between patients with preeclampsia-eclampsia and other predisposing diseases. *Eur J Neurol* 2012; 19: 935-43.
28. Mannion A, Slade P. Psychotic-like experiences in pregnant and postpartum women without a history of psychosis. *Schizophr Res* 2014; 160(1-3): 118-23.
29. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *J Psychopharmacol* 2017; 31(5): 519-52.
30. McDonnell MN1, Hillier SL. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Jan 13; 1:CD005397.
31. Mortimer AM, Bradley MD, Likeman M, Stoodley NG, Renowden SA. Cranial neuroimaging in pregnancy and the post-partum period. *Clin Radiol* 2013; 68(5): 500-8.
32. Parikh T, Goyal D, Scarff JR, et al. Antipsychotic drugs and safety concerns for breast-feeding infants. *South Med J* 2014; 107: 686-8.
33. Pennell PB. Use of Antiepileptic Drugs During Pregnancy: Evolving Concepts. *Neurotherapeutics* 2016; 13: 811-20.
34. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med* 2012; 33(1): 33-59.
35. Raaymakers BW, Raaijmakers AJ, Lagendijk JJ. Feasibility of MRI guided proton therapy: magnetic field dose effects. *Phys Med Biol* 2008; 53(20): 5615-22. doi: 10.1088/0031-9155/53/20/003.
36. Roth C, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: is there a difference between pregnant and non-pregnant patients? *Eur Neurol* 2009; 62: 142-8.
37. Sances G. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003; 23(3): 197-205.
38. Schaap TP, Schutte JM, Zwart JJ, Schuitemaker NW, van Roosmalen J; Dutch Maternal Mortality Committee. Fatal meningitis during

- pregnancy in the Netherlands: a nationwide confidential enquiry. *BJOG* 2012; 119(13): 1558-6.
39. Silberstein SD. Migraine and pregnancy. *Neurologic Clinics* 1997; 15(1): 209-31.
 40. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al.; Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011; 21(12): 2527-41.
 41. Tettenborn B. Stroke and pregnancy. *Neurol Clin* 2012; 30(3): 913-24.
 42. Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53(5): e85-8.
 43. Tirada N, Dreizin D, Khati NJ, Akin EA, Zeman RK. Imaging pregnant and lactating patients. *Radiographics* 2015; 35(6): 1751-65.
 44. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013; 54(3): 405-14.
 45. Uguz F. Second-generation antipsychotics during the lactation period: A comparative systematic review on infant safety. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 244-52.
 46. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kalviainen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 186-92.
 47. Vlastarakos PV1, Nikolopoulos TP, Manolopoulos L, Ferekidis E, Kreatsas G. Treating common ear problems in pregnancy: what is safe? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265(2): 139-45.
 48. Wagner LK, Applegate K. ACR practice guideline for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation. American College of Radiology (ACR). Disponibile on line: www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/dx/Pregnancy.aspx. Accessed December 1, 2011. Revised 2013 (Resolution 48).

17.

Ipertensione e sistema nervoso centrale

Coordinatore: Paolo Bovi
Gruppo di lavoro: Monica Carletti

Introduzione

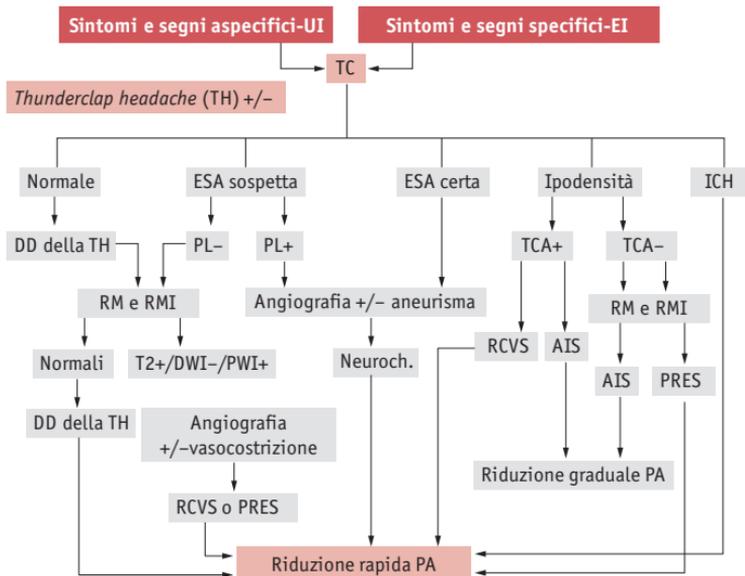
Il presente algoritmo decisionale si riferisce all'inquadramento clinico, diagnostico e terapeutico delle condizioni in cui si manifesta una sofferenza del Sistema Nervoso Centrale (SNC) in concomitanza al riscontro di valori pressori elevati (figura 17.1).

Si distingue un'ipertensione essenziale (la quota prevalente) e un'ipertensione secondaria a varie condizioni soprattutto renali ed endocrine.

A livello del SNC le manifestazioni più gravi associate all'ipertensione arteriosa sono le occlusioni vascolari (per l'azione di accelerazione della aterosclerosi), i sanguinamenti (per la concomitanza del danno della parete arteriosa) e l'encefalopatia ipertensiva.

Esse hanno caratteristiche differenti sia per quanto riguarda l'aspetto clinico che per quanto riguarda l'approccio diagnostico e terapeutico.

Figura 17.1 **Sintomi e segni di danno cerebrale, associati a ipertensione arteriosa di grado severo (UI-EI)**



Iperensione arteriosa

Crisi ipertensiva

La "crisi ipertensiva" è una condizione medica in cui i valori pressori sono generalmente >180/110 mmHg (tabella 17.1).

Dal punto di vista fisiopatologico nelle crisi ipertensive ha un ruolo fondamentale l'endotelio vasale:

- In condizioni di pressione arteriosa normale esso mantiene un adeguato tono vasale modulando le resistenze vascolari attraverso un'equilibrata produzione di sostanze vasoattive, in particolare vasodilatatrici, quali ossido nitrico (NO) e prostaciclina (PGI₂).

Tabella 17.1 Classificazione della PA sisto-diastolica in soggetti >18 anni

PA ottimale:	<120 e <80 mmHg
PA normale:	<130 e <85 mmHg
PA normale alta:	tra 130-139 e tra 85-89 mmHg
Ipertensione lieve (grado I):	tra 140-159 e tra 90-99 mmHg
Ipertensione moderata (grado II):	tra 160-179 e tra 100-109 mmHg
Ipertensione grave (grado III):	=/>>180 e =/>>110 mmHg

- In caso di ipertensione moderata si assiste invece a un repentino cambiamento delle resistenze vascolari in risposta a un eccesso di produzione di catecolamine, angiotensina II (ATII), vasopressina (ADH), aldosterone, trombossano A2 (TxA2) ed endotelina1 (ET1) e ad una ridotta produzione di NO e PGI2.
- Se l'incremento pressorio è esagerato si ha la perdita completa del controllo dell'endotelio sul tono vasale, con conseguente iperperfusionazione degli organi bersaglio, necrosi fibrinoide della parete vasale, aumento della permeabilità endoteliale ed edema tissutale perivascolare.

Nell'ambito delle crisi ipertensive è importante distinguere le **urgenze ipertensive** (UI) e le **emergenze ipertensive** (EI), poiché diverse sono le caratteristiche cliniche e diversa è la modalità dell'approccio terapeutico (tabella 17.2).

Per il clinico, e quindi anche per il neurologo, è l'EI che riveste particolare interesse (tabelle 17.3 e 17.4).

Encefalopatia ipertensiva

Questo termine va riservato alle situazioni di sofferenza cerebrale in corso di ipertensione arteriosa grave, con esclusione dell'ictus acuto (ischemico o emorragico).

Tabella 17.2 Differenze tra UI e EI

Urgenza ipertensiva	Emergenza ipertensiva
Valore assoluto PA	Rapidità incremento PA
Sintomi e segni aspecifici	Sintomi e segni specifici
Danno d'organo possibile	Danno d'organo in atto
Riduzione PA <24-48 h	Riduzione PA <1-2 h
Farmaci per <i>os</i>	Farmaci <i>ev</i>
Monitoraggio non intensivo	Monitoraggio intensivo
Osservazione	Ospedalizzazione

Tabella 17.3 Eziologia della EI

Patologia renale parenchimale (glomerulonefrite acuta, vasculite, sindrome uremico-emolitica)
Stenosi delle arterie renali
Porpora trombotica trombocitopenica
Gravidanza
Patologie endocrinologiche (feocromocitoma, m. di Cushing, reninoma, iperaldosteronismo)
Intossicazione da metalli (piombo)
Farmaci (simpaticomimetici, eritropoietina, ciclosporina, IMAO)
Droghe (cocaina, anfetamina)
Ipertensione preesistente (più raramente)

Tabella 17.4 Danno d'organo nella EI

Cervello (encefalopatia ipertensiva, ictus ischemico, ictus emorragico)
Cuore (sindrome coronarica acuta, angina instabile, scompenso cardiaco)
Rene (insufficienza renale acuta)
Aorta (dissecazione)
Placenta (pre-eclampsia, eclampsia)

Grazie ai meccanismi propri della **autoregolazione cerebrale**, in soggetti normali, tra 60 e 120 mmHg di PA media, il flusso ematico cerebrale (CBF) rimane costante.

In risposta ad un'ipotensione sistemica, le arteriole cerebrali si dilatano per mantenere un'adeguata perfusione tissutale.

Viceversa, in risposta a un aumento di pressione sistemica, si ha una vasocostrizione arteriolare per impedire un'eccessiva perfusione tissutale.

Tuttavia, per ulteriori aumenti della PA sistemica (>220/110 nei soggetti ipertesi, ma anche già >160/100 in soggetti precedentemente normotesi), tale capacità di autoregolazione viene persa, con conseguente vasodilatazione, iperperfusione, stravasamento di proteine e fluidi nello spazio perivascolare ed edema vasogenico, realizzandosi il quadro clinico-radiologico della encefalopatia ipertensiva (tabella 17.5).

Tabella 17.5 Caratteristiche della encefalopatia ipertensiva

Presentazione clinica: in genere sub-acuta piuttosto che acuta.

Valori di PA anamnestica: più spesso nel paziente normoteso con brusco rialzo pressorio piuttosto che nell'iperteso cronico.

Sintomi e segni: rilevanti e significativi, anche se aspecifici, di danno cerebrale (cefalea, vomito, disturbi visivi, stato confusionale, alterazione del livello di coscienza, crisi epilettiche).

Localizzazione della sofferenza: prevalentemente, anche se non esclusivamente, a carico del circolo posteriore.

Decorso: quadro clinico-radiologico in genere, anche se non necessariamente, reversibile.

Sindromi specifiche

Vi sono due condizioni peculiari, sia dal punto di vista fisiopatologico che clinico-radiologico, nell'ambito dell'encefalopatia iper-

tensiva: la **PRES** e la **RCVS**, che tuttavia non sono esclusive della condizione di ipertensione arteriosa.

PRES

Descritta nel 1996 con l'acronimo RPLS (*Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*), a significare le tre caratteristiche salienti: reversibilità, localizzazione posteriore e interessamento della sostanza bianca sottocorticale.

L'acronimo PRES (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*) compare nel 2010, quando non si parla più di leuco-encefalopatia ma di globale encefalopatia, dato il possibile interessamento anche corticale e del circolo anteriore, pur se prevalentemente sottocorticale e del circolo posteriore.

La patogenesi è legata sia a un danno da iperperfusion cerebrale con edema vasogenico, quale si realizza in corso di severa ipertensione arteriosa (2/3 dei casi); sia a un danno diretto endoteliale da sostanze tossiche esogene o endogene, quale si realizza in condizioni cliniche diverse dalla ipertensione arteriosa (1/3 dei casi) (tabelle 17.6, 17.7, 17.8, 17.9, 17.10, 17.11)

Tabella 17.6 PRES-condizioni associate (*triggers*)

Iperensione arteriosa: in particolare la crisi ipertensiva "de novo".

Terapia immunosoppressiva: dopo trapianto di organi solidi, midollo osseo o cellule staminali.

Malattie autoimmunitarie: in parte con un meccanismo mediato dalla terapia immunosoppressiva in atto.

Malattie renali: in parte con un meccanismo mediato dalla ipertensione arteriosa conseguente alla nefropatia.

Pre-eclampsia/eclampsia: in relazione al rilascio di "tossine" endogene.

Tabella 17.7 PRES-manifestazioni cliniche

Alterazione del livello di coscienza

Deficit cognitivi

Cefalea, nausea, vomito

Crisi epilettiche

Disturbi visivi

Deficit neurologici focali

Possibili segni di mielopatia

Possibili complicazioni (stato di male epilettico, ischemia cerebrale, emorragia intraparenchimale)

Tabella 17.8 PRES-criteri diagnostici fondamentali

Sintomi e segni neurologici ad esordio subacuto

Neuroimaging da edema vasogenico

Reversibilità dei segni clinici-radiologici

Tabella 17.9 PRES-neuroimaging

TC encefalo: negativa o con ipodensità a localizzazione prevalente parieto-occipitale, spesso sproporzionata alla clinica.

RM encefalo: iperintensità in T2 e FLAIR da edema vasogenico; aumento di valore in ADC; DWI negativa (se positiva, indicativa di lesione ischemica concomitante).

Imaging di flusso: alla RM PWI e/o alla SPECT prevalente incremento della perfusione nelle aree di edema vasogenico; più raramente riduzione, in relazione alla diversa patofisiologia della PRES e allo stadio della evoluzione clinica osservato.

Imaging vascolare: angio-TC e angio-RM in genere negative per occlusioni vascolari; possibili aspetti di vasocostrizione e di vasospasmo alla angiografia convenzionale.

Tabella 17.10 PRES-diagnosi differenziale

Ictus ischemico: rilevante, in relazione sia alla scelta di una terapia di rivascularizzazione sia alla modalità di riduzione della PA

RCVS: rilevante, per la somiglianza dei dati clinici e radiologici e la possibile coesistenza delle due sindromi, in relazione alla classe farmacologica antipertensiva da utilizzare

Tabella 17.11 PRES-approccio terapeutico

Controllo della PA: preferire il labetalolo

Terapia antiepilettica

Eliminazione dei fattori triggers

Terapia della eventuale patologia associata

Antivasospastici: nimodipina, in caso di vasospasmo cerebrale

RCVS

La *Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome* (RCVS) è una condizione caratterizzata dall'insorgenza iperacuta di intensa cefalea ("thunderclap headache") e dal riscontro radiologico di vasocostrizione segmentaria delle arterie cerebrali. L'età di comparsa è tra i 20 e i 50 anni, con rapporto F:M di 3:1.

La patogenesi è un'alterazione del tono vasale da iperattività simpatica e/o da danno endoteliale diretto (tabelle 17.12, 17.13, 17.14)

Poiché la *thunderclap headache* è una caratteristica di molte altre condizioni cliniche, sia primarie che secondarie, è fondamentale la diagnosi differenziale; va precisato tuttavia che nella RCVS essa ha una caratteristica peculiare poiché si manifesta con un andamento di "va e vieni" del dolore, a crisi che recedono mediamente in tre ore (tabella 17.15).

La vasocostrizione cerebrale può non evidenziarsi nei primi giorni dall'esordio di una RCVS, in quanto inizialmente interessa i piccoli

Tabella 17.12 RCVS-condizioni associate (*triggers*)

Farmaci vasoattivi: simpaticomimetici, pseudoefedrina, bromocriptina, ergotamina, SSRI, triptani, interferone, FANS

Sostanze voluttuarie vasoattive: alcol, anfetamina, cannabis, cocaina, ecstasy, nicotina

Gravidanza e post-partum

Emocomponenti

Emicrania

Tumori: feocromocitoma, paraganglioma

Traumi

Dissecazione TSA

Chirurgia della testa e del collo

Tabella 17.13 RCVS-manifestazioni cliniche

Thunderclap headache: è la caratteristica distintiva e saliente della sindrome, presente nel 94%-100% dei pazienti e sintomo isolato nei 3/4 dei casi.

Crisi epilettiche

Segni e sintomi di encefalopatia

Deficit neurologici focali: da ischemia cerebrale in seguito alla vasocostrizione o da emorragia intracranica

Tabella 17.14 RCVS-criteri diagnostici fondamentali

Cefalea acuta e severa, con o senza segni/sintomi neurologici di accompagnamento

Decorso unifasico della sindrome senza la comparsa di nuovi sintomi dopo 1 mese dall'esordio

Mancata evidenza di ESA da rottura di aneurisma

Dati del LCS normali o quasi normali

Vasocostrizione arteriosa segmentaria multipla dimostrata con CTA/MRA o angiografia convenzionale

Reversibilità della anomalie angiografiche entro 12 settimane dall'esordio

Tabella 17.15 RCVS-neuroimaging

TC encefalo: negativa o (più raramente) con immagini di schemia o sanguinamento

RM encefalo: negativa o (più raramente) con immagini di schemia o sanguinamento

TCD: riduzione o accelerazione di flusso

Imaging vascolare: alla TCA, RMA o meglio alla angiografia convenzionale immagini di vasocostrizione e di vasospasmo segmentari

vasi periferici (non visibili) e solo in un secondo momento, con andamento centripeto, si estende ai vasi di medio e grosso calibro (visibili); ciò impone cautela nella esclusione della diagnosi di RCVS nelle prime fasi (tabelle 17.16, 17.17)

PRES & RCVS

Le due sindromi sono spesso associate, anche perché sono molte le cause potenziali in comune (tabella 17.18):

Tabella 17.16 RCVS-diagnosi differenziale

ESA da rottura di aneurisma: rilevante, per la ricerca e l'esclusione della sacca aneurismatica

Angioite primitiva del SNC (PACNS): rilevante, per la eventuale biopsia leptomeningea e la specifica terapia

Cefalea a grappolo

Trombosi venosa cerebrale

Apoplessia pituitaria

Nevralgia del nervo grande occipitale di Arnold

ICH ipertensiva

Arterite a cellule giganti di Horton

Dissecazione arteriosa

Ipotensione liquorale

Idrocefalo intermittente

Tabella 17.17 RCVS-approccio terapeutico

Controllo della PA: preferire i vasodilatatori (nitrati)

Terapia antiepilettica

Eliminazione dei fattori *triggers*

Terapia della eventuale patologia associata

Antivasospastici: nimodipina per il vasospasmo cerebrale (come nella ESA da rottura di aneurisma) per 4-12 settimane

Tabella 17.18 PRES & RCVS - Condizioni associate/*triggers* in comune

Ipertensione arteriosa

Eclampsia e pre-eclampsia

Terapia immunosoppressiva

Chemioterapia

Malattie autoimmunitarie

Infezioni e sepsi

Altre condizioni (ipomagnesemia, ipercalcemia, ipercolesterolemia, immunoglobuline *ev*, s. di Guillain-Barré, esposizione a mezzo di contrasto, ecc.)

La base patofisiologica sembra essere comune, relativa alla alterazione del tono simpatico vasale, con la differenza che è prevalentemente ridotto nella PRES e prevalentemente aumentato nella RCVS; questo dato implica l'utilizzo di classi diverse di farmaci antipertensivi.

PRES e RCVS si sovrappongono in modo significativo per modalità di esordio, di sintomatologia, di decorso e di prognosi.

Anche il risultato del neuroimaging talvolta si sovrappone; infatti un edema vasogenico reversibile PRES-like si incontra in una percentuale che va dal 9 al 38% dei pazienti con RCVS e, del resto, circa l'85% dei pazienti con PRES presenta, quando viene praticata l'angiografia, vasocostrizione cerebrale RCVS-like.

Pertanto è ragionevole pensare che PRES e RCVS siano due aspetti di uno spettro fenomenologico di una sottostante condizione patofisiologica comune, che riguarda in grado diverso l'alterazione del tono vasale e la disfunzione endoteliale, anche in relazione al momento in cui la sindrome viene osservata e studiata.

CONTROLLO DELLA PA NEL DANNO CEREBRALE

Nella EI con danno cerebrale i farmaci più usati sono sostanzialmente gli stessi in caso di encefalopatia ipertensiva, di ictus emorragico e di ictus ischemico.

La differenza fondamentale è che in caso di encefalopatia ipertensiva, così come nell'ictus emorragico, la PA deve essere ridotta rapidamente; mentre deve essere ridotta gradatamente nell'ictus ischemico.

I pazienti con encefalopatia ipertensiva devono essere individuati e trattati prontamente poiché la reversibilità del quadro clinico-radiologico dipende, almeno in parte, da un corretto controllo della PA.

La PA media deve essere ridotta del 20-25% entro le prime 2 h dalla presentazione clinica e portata gradatamente a valori normali nelle successive 24 h (tabella 17.19).

Tabella 17.19 Terapia antipertensiva nel danno cerebrale

Labetalolo (Trandate)

Meccanismo d'azione: simpaticolitico ad azione solo periferica, antagonista dei recettori alfa-1 e beta-1 e minimo agonista beta-2; riduce le resistenze periferiche.

Via e modalità di somministrazione:

- in bolo *ev*: 50 mg in 1 m, seguiti da dosi di 50 mg ogni 5-10 m, max. 200 mg;
- in infusione: 200 mg in 200 cc di fisiol. (1 mg = 1 ml) a circa 2 ml/m.

Controindicazioni: asma, scompenso cardiaco, bradicardia, blocchi A-V, acidosi metabolica, insufficienza renale.

Clonidina (Catapresan)

Meccanismo d'azione: simpaticolitico ad azione solo centrale, agonista alfa-2; inibisce la produzione di catecolamine riducendo il tono simpatico.

Via e modalità di somministrazione:

- *im*: 150 mcg;
- *ev*: 150 mcg diluiti in 10 ml di fisiol. in 10 m;
- in infusione: 0.2 mcg/kg/m.

Controindicazioni: bradicardia, blocchi A-V, PRES.

Urapidil (Ebrantil)

Meccanismo d'azione: simpaticolitico ad azione sia periferica che centrale, antagonista dei recettori alfa-1; riduce sia le resistenze periferiche che il tono simpatico centrale.

Via e modalità di somministrazione:

- in bolo *ev*: 25 mg in 1 m, seguiti da dosi di 25 mg ogni 2 m, max. 100 mg;
- in infusione: 250 mg in 500 cc di fisiol. (1 mg = 2 ml) a circa 4 ml/m

Controindicazioni: stenosi aortica.

Nitroglicerina (Venitrin), Nitroprussiato sodico

Meccanismo d'azione: profarmaci che liberano ossido nitrico (NO) a livello della muscolatura liscia vasale, provocando vasodilatazione.

Via e modalità di somministrazione:

- nitroglicerina: in infusione: 10 mg in 500 cc di fisiol. (1 mg = 50 ml) a 0,75-1,5-3 mg/h.
- nitroprussiato sodico: in infusione: 1 fiala ricostituita diluita in 1000 cc di gluc. (100 mcg = 1 ml) a 3 mcg/kg/m.

Controindicazioni: ipertensione endocranica, ICH, PRES.

Bibliografia

Paragrafo "Ipertensione arteriosa"

1. Lassen NA. Regulation of cerebral circulation. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 197; 145:78-80.
2. Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E, Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J* 1973; 1(5852): 507-10.
3. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, et al. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159(2): 379-83.

Paragrafo "PRES"

4. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334(8): 494-500.
5. Brubaker LM, Smith JK, Lee YZ, Lin W, Castillo M. Hemodynamic and permeability changes in posterior reversible encephalopathy syndrome measured by dynamic susceptibility perfusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(4): 825-30.
6. Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, Shapiro R, Marsh JW. Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(5): 924-30.
7. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(6): 1036-42.
8. Lee VH, Wijdicks EF, Manno EM, Rabinstein AA. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol* 2008; 65(2): 205-10.
9. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(5): 427-32.
10. Pirker A, Kramer L, Voller B, Loader B, Auff E, Prayer D. Type of edema in posterior reversible encephalopathy syndrome depends on serum albumin levels: an MR imaging study in 28 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011 32(3): 527-31.
11. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Endres M, Siebert E. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: the retrospective Berlin PRES study. *J Neurol* 2012; 259(1): 155-64.

12. Marra A, Vargas M, Striano P, Del Guercio L, Buonanno P, Servillo G. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses. *Med Hypotheses* 2014; 82(5): 619-22.
13. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol* 2015; 14(9): 914-25.
14. Hinduja A, Habetz K, Raina S, Ramakrishnaiah R, Fitzgerald RT. Predictors of poor outcome in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Int J Neurosci* 2016; 1-10.
15. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol* 2017; 264(8): 1608-16.

Paragrafo "RCVS"

16. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome *Lancet Neurol* 2012; 11 : 906-17.
17. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, part 1: epidemiology, pathogenesis, and clinical course. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015 ; 36(8): 1392-9.
18. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, part 2: diagnostic work-up, imaging evaluation, and differential diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36(9): 1580-8.

Paragrafo "Controllo della PA nel danno cerebrale"

19. Pak KJ, Hu T, Fee C, Wang R, Smith M, Bazzano LA. Acute hypertension: a systematic review and appraisal of guidelines. *Ochsner J* 2014; 14(4): 655-63.
20. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5): 507-20.

Finito di stampare nel mese di ottobre 2017
da Ti Printing S.r.l.
Via delle Case Rosse 23, 00131 Roma
per conto de Il Pensiero Scientifico Editore

LA NEUROLOGIA DELL'EMERGENZA-URGENZA

Algoritmi decisionali

Una seconda edizione, aggiornata e rivista, ma soprattutto arricchita da numerosi nuovi algoritmi, articolati in diciassette capitoli divisi per processi patologici:

1. Disturbi transitori di coscienza
2. Disturbi della vigilanza e comi
3. Stato confusionale o delirium
4. Manifestazioni epilettiche motorie e non motorie
5. Cefalea
6. Febbre e segni neurologici
7. Disturbi acuti della visione
8. Vertigini
9. Deficit neurologici focali
10. Para- e tetraplegie
11. Traumi cranici lievi e moderati
12. Dolori muscolari, deficit di forza e/o disturbi sensitivi
13. Urgenze nei disturbi del movimento
14. Sintomi funzionali in neurologia
15. Il deficit neurologico transitorio
16. Urgenze neurologiche in gravidanza e puerperio
17. Ipertensione e sistema nervoso centrale

Ricco di informazioni agevolmente adottabili nella pratica clinica, è uno strumento utile per il neurologo, l'urgentista, il medico che si trova nella necessità di operare in modo logico, veloce e competente.