

®

APPUNTI DI NEUROLOGIA E MEDICINA INTERNA

di **Nicola Pietrafusa**

con la collaborazione di (in ordine alfabetico) **Sergio Altomare, Alessandra Bavaro, Mafalda Carnicelli, Simone Cepparulo, Rosa Cortese, Vincenzo Felica, Alessandro Introna, Antonio Leo, Elena Luciannatelli, Concetta Luisi, Paola Mancino, Antonio Scarafino**

Copertina di Sergio Altomare

Anno 2017

III edizione

*L'uomo è l'espressione massima della dignità:
rispettarlo, amarlo, cercarlo
non è compito facile.*

Voi siete capaci di tutto questo
una paziente della Clinica Neurologica "L. Amaducci"

Data-driven decisions tend to be better decision

McAfee e Brynjolfsson

“Ebbene io vi dico: chiedete e vi sarà dato, cercate e troverete, bussate e vi sarà aperto. Perché chi chiede ottiene, chi cerca trova, e a chi bussa sarà aperto.”

Luca 11, 9-10



“Peanuts” di Charles Monroe Schulz

Prefazione

Siamo un gruppo di Specializzandi in Neurologia dell'Università di Bari che negli anni di internato e di specializzazione ha raccolto una miriade di appunti più o meno ordinati, più o meno leggibili, più o meno accartocciati nelle tasche del camice...

Lo scopo di questo compendio è raggruppare le conoscenze che finora ci sono sembrate utili (talora indispensabili) per orientarsi al meglio nello sconfinato mondo della Neurologia, con un occhio vigile e sempre ben aperto sulla Medicina Interna.

Si tratta di un *work in progress*, per cui ogni correzione, ogni aggiornamento, ogni implementazione sono doverosi e ben accetti.

Certi della collaborazione di tutti, lo Staff vi augura Buon Lavoro!

E che l'*Evidence Based Medicine* sia con voi!

Paola Mancino

Ringraziamo la dott. ssa Francavilla, il dott. Guido, la dott. ssa La Neve, il dott. Mezzapesa, il dott. Petruzzellis, la dott. ssa Savarese, il dott. Tartaglione, la dott. ssa Tortorella e tutti gli strutturati della Neurologia del Policlinico di Bari per il loro prezioso aiuto!

Per errori e/o imprecisioni contattare:
nicolapietrafusa@gmail.com

INDICE

I PARTE – NEUROLOGIA	8
ALGORITMO DIAGNOSTICO IN PZ CON COMPROMISSIONE DELLA COSCIENZA	9
GLASGOW COMA SCALE	10
SEMEIOLOGIA DEL COMA	11
RESPIRI PATOLOGICI	12
DISTURBI DEL CAMPO VISIVO	13
DISTURBI PUPILLARI	14
NEUROANATOMIA DELL'ENCEFALO E DEL MIDOLLO SPINALE	18
SPETTROSCOPIA	19
LIQUOR CEREBROSPINALE	20
NERVI DELL'ARTO SUPERIORE	24
NERVI DELL'ARTO INFERIORE	26
MUSCOLI CLINICAMENTE RILEVANTI E LORO INNERVAZIONE	27
DISTRIBUZIONI SENSITIVE CUTANEE DEI NERVI PERIFERICI (VENTRALE)	29
DISTRIBUZIONI SENSITIVE CUTANEE DEI NERVI PERIFERICI (DORSALE)	30
DERMATOMERI IN PROIEZIONE ANT. E INNERVAZIONE SINGOLI N. PERIFERICI	31
DERMATOMERI IN PROIEZIONE POST. E INNERVAZIONE SINGOLI N. PERIFERICI	32
DERMATOMERI	33
TOPOGRAFIA SENSITIVA PERIFERICA DEL CAPO	34
MUSCOLATURA OCULARE: INNERVAZIONE E RISCONTRI CLINICI	35
ESAME NEUROVESTIBOLARE E SINDROMI VERTIGINOSE PERIFERICHE	41
SINDROMI CEREBELLARI	46
DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE ATASSIE	48
SINDROMI MIDOLLARI	49
VALUTAZIONE MEDICA DI SOSPETTA MIELITE ACUTA TRASVERSA	53
SINDROMI DEL TRONCOENCEFALO	55

SINTOMATOLOGIA DA LESIONE DELL'IPOGLOSSO	58
PRINCIPALI SINDROMI CLINICHE FOCALI RICONDUCIBILI A TUMORI	59
SINOPSI DELLE SINDROMI DI PARALISI MULTIPLE DEI NERVI CRANICI	62
SINDROME MENINGEA	63
SENSIBILITÀ SUPERFICIALI E PROFONDE	64
RIFLESSI FISIologici E PATOLOGICI	65
DIAGNOSI ENCEFALITE LIMBICA	67
GENETICA MALATTIE NEURODEGENERATIVE	69
VASCOLARIZZAZIONE DEL SNC	70
DIAGNOSI DIFFERENZIALE SEDE DEGLI ICTUS ISCHEMICI	72
CLASSIFICAZIONE BAMFORD E TOAST	73
CAUSE DI ICTUS ISCHEMICO	74
CAUSE DI ICTUS EMORRAGICO	75
VALUTAZIONE NEL PAZIENTE CON STROKE E NIHSS	76
PREPARAZIONE E DOSAGGI ACTILYSE	79
PROCEDURA TRATTAMENTO TROMBOLITICO ENDOVENOSO E INTRAARTERIOSO	82
TERAPIE DELL'ICTUS	93
DISSECAZIONE DEI VASI EPIDURALI	98
CAUSE DI TROMBOSI VENOSA CEREBRALE	100
ICTUS GIOVANILE	100
EMORRAGIA SUBARACNOIDEA	103
SEGNALE IN RM DELL'EMORRAGIA CEREBRALE	105
DIAGNOSI DIFFERENZIALE AFASIE	106
TETANIA E BOTULISMO	107
COLLOQUIO PSICHICO	108
SINDROME MALIGNA DA NEUROLETTICI	109
DOSAGGI ED EQUIVALENZE BDZ	110
CONVERSIONE FARMACI ANTIPSICOTICI E BDZ	112
PROTOCOLLO SINDROME DI GUILLAIN-BARRÉ	113

TRATTAMENTO STATO EPILETTICO	115
TERAPIA ANTIEPILETTICA	120
DIAGNOSI SCLEROSI MULTIPLA (E CRITERI MAGNIMS CONSENSUS 2016)	125
SISTEMI FUNZIONALI	129
EDSS	131
PROTOCOLLO DIAGNOSTICO E DIAGNOSI DIFFERENZIALE S.M.	133
TERAPIA POUSSÉE SM E DEI SINTOMI SECONDARI	135
NEUROMIELITE OTTICA DI DEVIC (CRITERI 2006 E 2015)	137
CRITERI DIAGNOSTICI DELL'ADEM	138
CRITERI RIS	138
ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO NEI PARKINSONISMI	139
UPDRS III	141
FARMACI PARKINSON	143
POTENZIALI CAUSE DI PARKINSONISMO FARMACO-INDOTTO	145
PROTOCOLLO SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	146
ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO NELLE MALATTIE DEL MOTONEURONE	149
MANUAL MUSCLE TESTING	151
FARMACI E MIASTENIA	152
DIAGNOSI E TRATTAMENTO MIASTENIA GRAVIS	159
DIAGNOSI E TERAPIA DELLE CEFALEE PRIMARIE	164
DIAGNOSI E TRATTAMENTO DISTURBI DEL SONNO	174
TERAPIA DELLE DEMENZE	180
MALATTIA DI CREUTZFELDT-JAKOB	181
ENCEFALOPATIA DI WERNICKE	181
IPERTENSIONE ENDOCRANICA IDIOPATICA	182
ACCERTAMENTO DI MORTE	183
ALTRE SCALE NEUROLOGICHE	185

II PARTE – MEDICINA INTERNA	189
TROMBOEMBOLIA POLMONARE	190
EDEMA POLMONARE ACUTO	191
FARMACI PIÙ USATI NELLA PRATICA CLINICA	192
NAO	206
ANTIBIOTICOTERAPIA	214
CONVERSIONI VELOCITÀ INFUSIONI	215
CALCOLO DELLA PERSPIRATIO INSENSIBILIS	215
PRINCIPALI PREPARATI CORTICOSTEROIDEI E CONVERSIONE CC	216
FARMACI E FAVISMO	218
LINEE GUIDA TAO	220
CARDIOLOGIA	224
EGA - DISTURBI RESPIRATORI	234
INTERPRETAZIONE EPATITI VIRALI	237
SOLUZIONI ELETTROLITICHE	238
ANEMIE	239
CAUSE DI DISELETTROLITEMIA	240
PROTOCOLLO TRATTAMENTO INSULINICO INTENSIVO NEI PAZIENTI CRITICI	243
NUTRIZIONE TRAMITE SNG	245
NUTRIZIONE PARENTERALE	245
NUTRIZIONE TRAMITE PEG	245
INDICE ANALITICO	253

I PARTE – NEUROLOGIA

Procedura nei pazienti con compromissione della coscienza di origine dubbia

Protezione delle funzioni vitali (respiro, circolazione):

Esame orientativo:

- Punteggio GCS
- Rigidità nucale e movimento del capo
- Posizione e movimenti degli occhi, ROV
- Dimensioni e reazioni delle pupille
- Riflessi di difesa (corneale, faringeo)
- Sistema motorio (postura, tono, riflessi, segni piramidali)
- Modalità di respiro

1. Coma semplice (metabolico, intossicazione, ipossia)
2. Coma che comporta emiparesi del volto (insulto ischemico, emorragia endocranica, ESA, trauma cranico, encefalite)
3. Coma da interessamento bulbare (trombosi basilare, trauma cranico, emorragia)
4. Coma con multipli segni focali (insulti multipli, endocardite)
5. Coma con interessamento meningeo (ESA, meningite)

Anamnesi patologica, EGA, ECG

Segni di ipoglicemia
→ controllo della glicemia, segni di erniazione

Glucosio al 33 %, 50-125 mL e.v.

→ **Mannitolo al 18 %**, 50-200 g nelle 24 ore
(ovvero da 100 mL x 3 a 100 mL x 10/die) e.v.

Ematochimica (screening in urgenza, tossicologia)

Glicemia, EGA, pH, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, GR, Hb, GB, PCR, PT (INR), PTL, Creatinina, Azotemia, ALT, AST, GGT, ammoniemia, CPK, CPK-MB, Troponina I

TC cranio senza mezzo di contrasto

Emorragia ? Dislocamento cerebrale ? Congestione ventricolare ?

→ NCH

In funzione della diagnosi presunta:

Liquor:	Infezione ? Infiammazione ? ESA ?
ECD/AngioTC cranio	Trombosi basilare ? Trombosi dei seni ?
RMN encefalo	Lesione del tronco ? se TC cranio non dirimente
EEG	Stato Epilettico ? Intossicazione ? Encefalopatia metabolica ?
Esami di laboratorio speciali	Disordini endocrinologici (TSH, T3, T4) ? Screening tossicologico ? Livello sierico FAE ?
Screening per infezioni	Organismo patogeno ? Emocoltura ?

GLASGOW COMA SCALE (GCS)		
Aprire gli occhi	Spontaneamente	4
	Dietro comando verbale	3
	Al dolore	2
	Nulla	1
Migliore risposta verbale	Orientato	5
	Confuso	4
	Parole inappropriate	3
	Suoni incomprensibili	2
	Nulla	1
Migliore risposta motoria	Ubbidisce ai comandi	6
	Localizza il dolore	5
	Si allontana dal dolore	4
	Flessione al dolore	3
	Estensione al dolore	2
	Nulla	1
Punteggio GCS		3-15

GCS > 8 = Soporoso		
> 12	Lieve	
12 - 9	Moderato	
Sonnolenza: soporoso, facile da risvegliare		
Stupore: stato ipnoide, difficile da risvegliare		
GCS < 8 = Incosciente		
8 - 7	Coma di grado I	Coma superficiale
6 - 5	Coma di grado II	
4	Coma di grado III	Coma profondo
3	Coma di grado IV	

Coma di grado I: movimenti difensivi orientati, tono normale, assenza di compromissione dei movimenti pupillari e oculari, riflesso oculo-vestibolare (ROV) positivo.

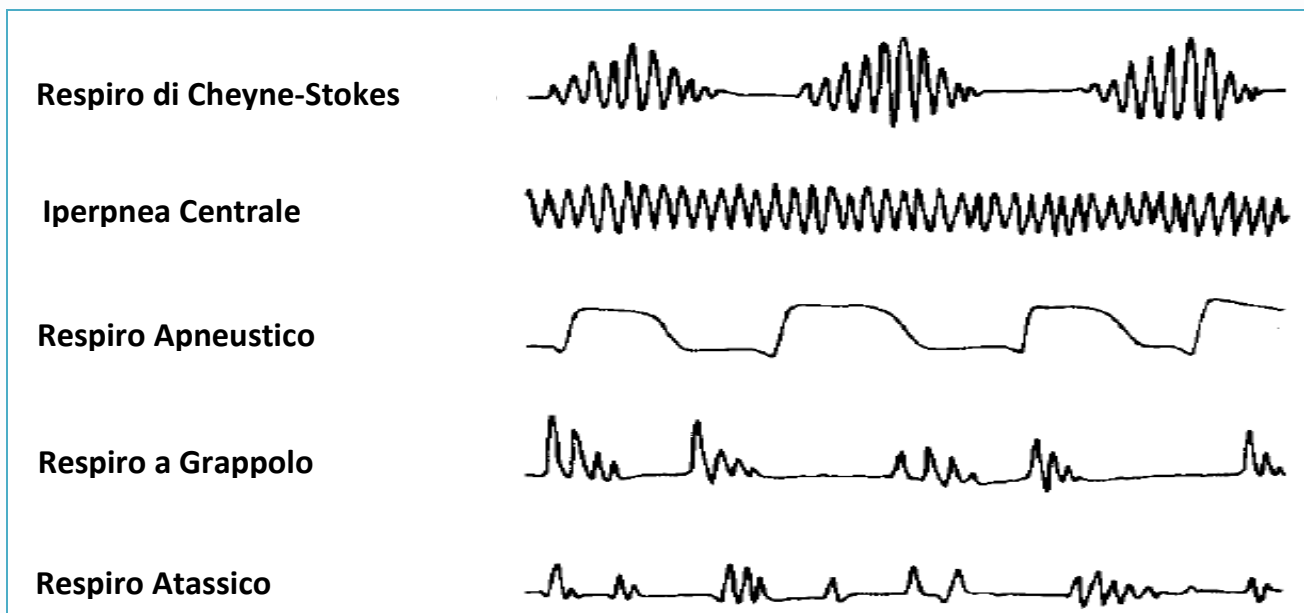
Coma di grado II: movimenti difensivi non orientati, tono da normale ad aumentato, reazione alla luce intatta, pupille variabili.

Coma di grado III: movimenti non orientati, tono aumentato, estensione e flessione generalizzate, pupille variabili (prevalentemente contratte, asimmetriche), ridotta reazione alla luce, ROV alterato.

Coma di grado IV: assenza di reazione al dolore, tono flaccido, pupille dilatate e fisse, ROV negativo, perdita cranio-caudale dei riflessi bulbari.

ELEMENTI SEMEIOTICI DEL COMA		SEDE DELLA LESIONE			
		EMISFERI	DIEN- CEFALO	MESEN- CEFALO	PONTE- BULBO
1. Coscienza	• Stadio 1 • Stadio 2 • Stadio 3	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓
2. Respiro	• Cheyne-Stokes • Iperventilazione centrale • Apneustico • A grappolo • Atassico • Regolare Lento	✓	✓	✓	✓ ✓ ✓ ✓
3. Pupille (*)	• < 2 mm reagenti • 2-5 mm non reagenti • 1-2 mm non reagenti	✓	✓	✓	✓
4. Mov. Oculari	• Lenti, coniugati o divergenti • Deviazione coniugata laterale • Deviazione strabica • Assenza fenomeno occhi di bambola	✓ ✓	✓		✓ ✓
5. Motilità	• Rigidità decorticata • Rigidità decerebrata • Rigidità decorticata arti sup. e risposta flessione arti inf	✓	✓	✓	✓
(*) < 2 mm = miosi > 2-5 mm = posizione intermedia > 6 mm = midriasi					

RESPIRI PATOLOGICI



Respiro di Cheyne-Stokes → è un respiro periodico che alterna l'iperpnea con l'apnea; la fase iperpnoica ha un andamento di graduale crescendo e decrescendo e dura più a lungo della fase apnoica. È dovuto a lesioni cerebrali, ma anche ad alterazioni metaboliche o anossia.

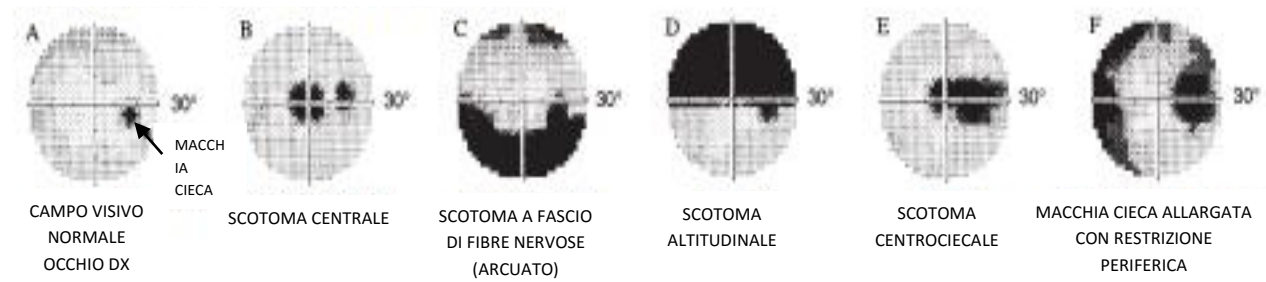
Iperventilazione centrale neurogena (respiro periodico) → si tratta di una iperpnea regolare, rapida (40-60 al minuto), profonda, senza alterazioni dell'equilibrio acido-base (normali valori della gas analisi). Si ritrova nelle lesioni a livello tegmentale della porzione ponto-mesencefalica.

Respiro apneustico → consiste in una pausa del respiro che interviene nella fase inspiratoria ed è raro nell'uomo. Si riscontra quando esiste una lesione a livello del terzo rostrale del ponte; si ritrova anche nell'ipoglicemia, nell'anossia e nelle meningiti gravi.

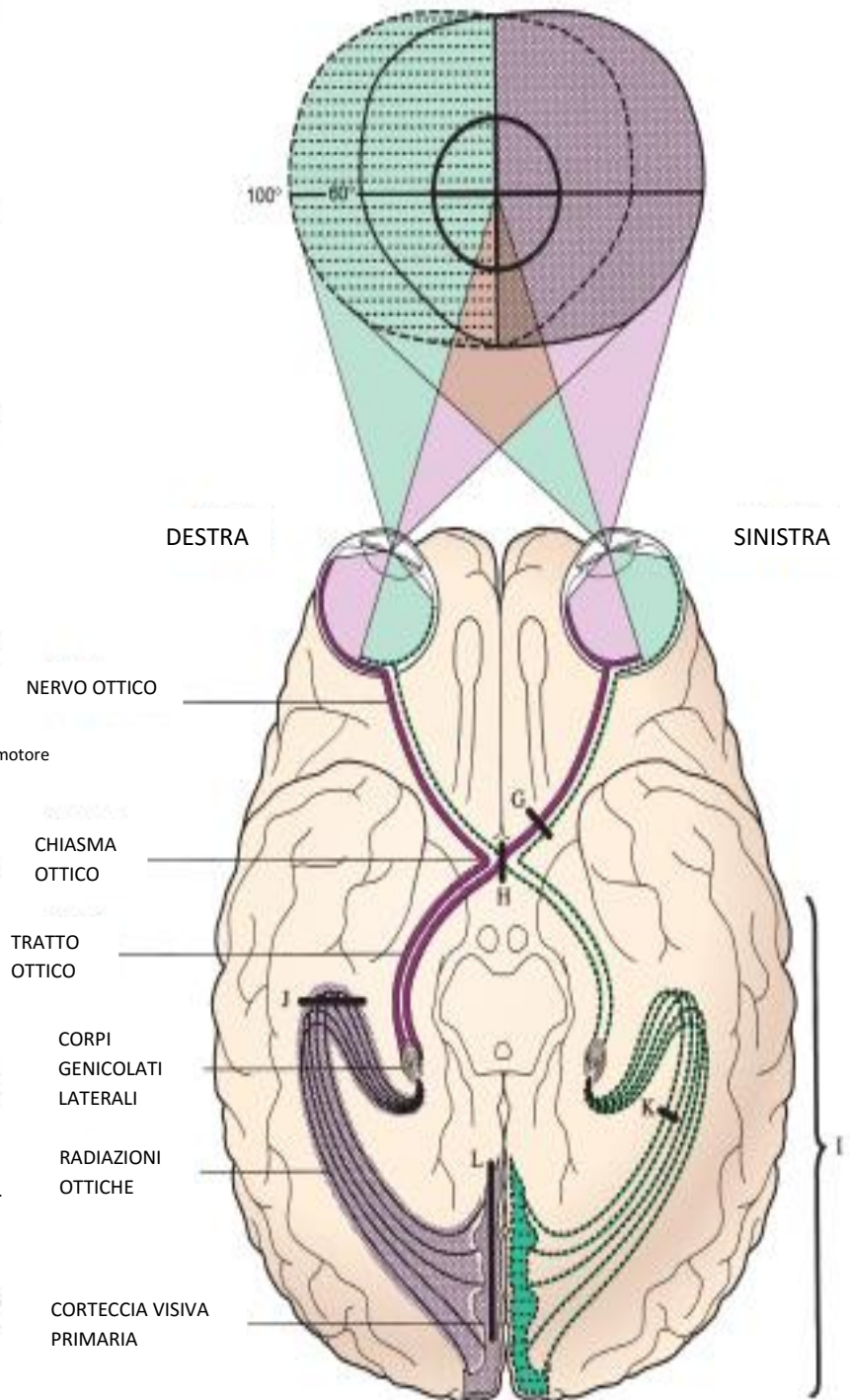
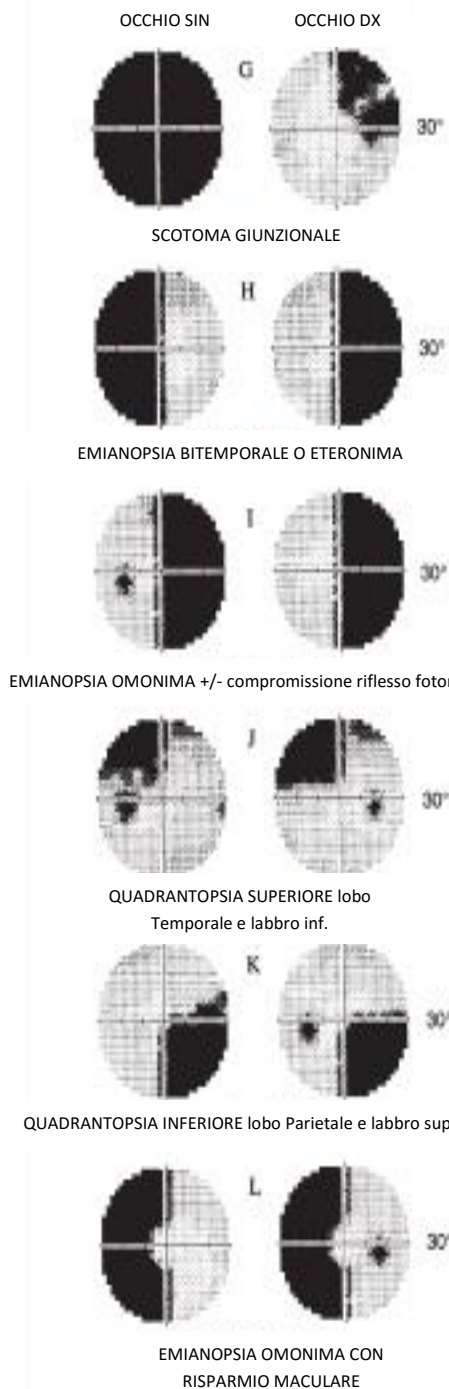
Respiro a grappolo → consiste in sequenze di atti respiratori irregolari per ampiezza, seguiti da pause irregolari. Si verifica per lesioni bulbari rostrali o pontine caudali.

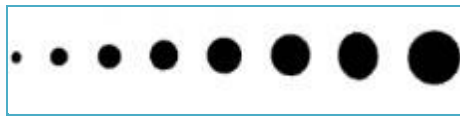
Respiro atassico → consiste in un respiro che si effettua in maniera irregolare e impossibile a prevedersi (respiro di Biot). Una lesione dei centri respiratori bulbari, a livello della porzione dorso-mediale del bulbo, nella formazione reticolare, causa questo tipo di respiro: in particolare lesioni tumorali, emorragiche, la poliomielite e talora malattie demielinizzanti.

DIFETTI DEL CAMPO VISIVO MONOCULARE O PRECHIASMATICI



DIFETTI DEL CAMPO VISIVO BINOCULARE O POSTCHIASMATICI





2 3 4 5 6 7 8 9

Pupillometro—diametro della pupilla in mm

REAZIONE LUCE/ CONVERGENZA NEI DISTURBI PUPILLARI

Disturbo pupillare	Stato iniziale		↓	Luce				↓	Convergenza		Patologia
	dx	sin		dx	sin	dx	sin		dx	sin	
Pupilla fissa (dx)											Difetto efferente parasimp dal n. W-E attraverso III n.c. a sfintere pupilla (es. ↑ICP)
Pupilla amaurotica (dx)											Difetto afferente per L. del nervo ottico (amaurosi)
Pupilla fissa (bilaterale)											L. medio-cerebrale circoscritta
Pupilla tonica											Sdr di Adie

ALTERAZIONI DELLA PUPILLA A RIPOSO

MIDRIASI BILATERALE

- congenita; giovani adulti con simpaticotonia; portatori di lenti a contatto
- tossico-farmacologica (belladonna, triciclici, cocaina, tossina botulinica)
- lesioni bilaterali del tegmento mesencefalico, che interrompono la via del riflesso della luce
- sindrome di Miller Fisher (variante della s. di Guillain Barré con triade: oftalmoplegia, atassia e areflessia) ed alcune polineuropatie autonome
- morte cerebrale

MIOSI BILATERALE

- età avanzata
- lesioni bilaterali diencefalo e troncoencefalo
- tossico-farmacologica: pilocarpina, morfinoderivati (pupille a punta di spillo, con diametro < 1 mm), organofosforici ecc.

ANISOCORIA

MIDRIASI

- paralisi del terzo nervo cranico; segno di ernia uncale, emorragia subaracnoidea, aneurisma dell'a. comunicante post, fistole carotido-cavernose
- irritazione del simpatico: rarissima
- pupilla tonica (sindrome di Adie)
- emicrania oftalmoplegica
- traumi (frammenti di corpo estraneo)
- infiammazioni locali (presenza di sinechie)
- applicazione unilaterale di farmaci midriatici (parasimpaticolitici es. atropina, tropicamide o simpaticomimetici es. amfetamine)

MIOSI

- sindrome di Bernard-Horner
- farmaci ad azione miotica (parasimpaticomimetici es. pilocarpina)
- iriditi

ALTERAZIONI DEL RIFLESSO ALLA LUCE E DELLA ACCOMODAZIONE – CONVERGENZA

- lesioni dell'area afferente (cioè del nervo ottico); le lesioni retrogenicolate non causano alterazioni del riflesso fotomotore
- lesione della porzione efferente (cioè del nervo oculomotore)
- ganglionite ciliare acuta

Paralisi oculosimpatica – Sdr di Claude-Bernard-Horner: espressione di una lesione a qualunque livello della via simpatica

- **CENTRALE** (primo neurone): Il primo neurone si trova nell'ipotalamo posteriore (centro di Karpus-Kreidl). Discende senza decussare lungo il tronco encefalico e termina nel centro cilio-spinale di Budge (nel corno intermedio laterale tra C8 e T2)
Etiologia: malattia del tronco encefalico (neoplastica, vascolare, demielinizzante), siringomielia, sindrome bulbare laterale (Wallenberg), tumori del midollo spinale, neuropatia autonoma diabetica
- **PREGANGLIARE** (secondo neurone): il secondo neurone esce dal midollo con le radici anteriori C8-D2, risale lungo la catena simpatica paravertebrale del torace e del collo e termina nel ganglio cervicale superiore, sotto la base del cranio
Etiologia: sindrome di Pancoast (tbc o adenocarcinoma dell'apice polmonare), aneurismi dell'aorta o della succlavia, aneurismi/dissezioni della carotide interna, lesioni a livello del collo (linfonodi, traumi, post-chirurgia), traumi del plesso brachiale
- **POSTGANGLIARE** (terzo neurone): dal ganglio cervicale superiore prende origine il terzo neurone simpatico, che accompagna la carotide interna nel cranio e, nella fossa cranica media, si unisce alla branca oftalmica del quinto, con la quale penetra nell'orbita attraverso la fessura sfenoidale superiore. Le fibre si staccano dalla branca oftalmica come nervi ciliari lunghi, raggiungono il polo posteriore del globo ed infine il muscolo dilatatore della pupilla ed il muscolo tarsale
Etiologia: cefalea a grappolo, patologia della parete carotidea extra o intracranica (aneurisma dissecante, periarterite, sindrome del seno cavernoso), tumore rinofaringeo, otite media, massa del seno cavernoso

È monolaterale. Caratterizzata da:

- miosi (se c'è deficit del simpatico prevarrà il tono parasimpatico iridocostrittore)
- ptosi lieve e ipostenia del muscolo di Muller (componente liscia del muscolo elevatore della palpebra)
- enoftalmo in quanto il simpatico ha anche azione trofica sul grasso periorbitario → ipotrofia del grasso con retrazione del bulbo e riduzione della rima palpebrale
- sintomi accessori: ridotta sudorazione e vasocostrizione omolaterali (se la lesione è al di sotto del ganglio cervicale superiore in quanto le fibre sudoripare per il volto decorrono lungo l'arteria carotide esterna)

Dissociazione luce-accomodazione

Il riflesso alla luce è assente o debole ma la risposta all'accomodazione è normale

Può essere:

- Monolaterale: difetto afferente di conduzione, herpes zoster oftalmico
- Bilaterale: neurosifilide, diabete di tipo I, distrofia miotonica, encefalite, amiloidosi familiare, alcolismo cronico

Si ritiene che nel nucleo di Edinger-Westphal esistano aree distinte:

- una ventrale implicata nell'accomodazione
- una dorsale deputata alla costrizione pupillare
- nucleo di Perlia in connessione con il nucleo di Edinger-Westphal che costituisce la componente viscerale del nervo oculomotore

Dissociazione luce-accomodazione

Pupilla tonica di Adie

- Dovuta a lesione delle fibre postgangliari dello sfintere pupillare e del muscolo ciliare
- Colpisce giovani donne
- Benigna, può conseguire a malattia virale
- Unilaterale nell'80% dei casi ma a distanza di mesi o di anni ci può essere interessamento anche del secondo occhio
- pupilla ampia e regolare
- il riflesso alla luce diretto è assente o torpido ed è associato a movimenti vermicolari del margine pupillare; il riflesso consensuale è assente o torpido
- la pupilla risponde lentamente all'accomodazione con altrettanto lenta dilatazione pupillare successiva
- l'accomodazione manifesta tonicità per cui dopo aver fissato un oggetto vicino il rilasciamento del muscolo ciliare avviene lentamente
- nei casi di lunga durata la pupilla può diventare piccola ("piccola vecchia Adie")

Pupilla di Argyll-Robertson

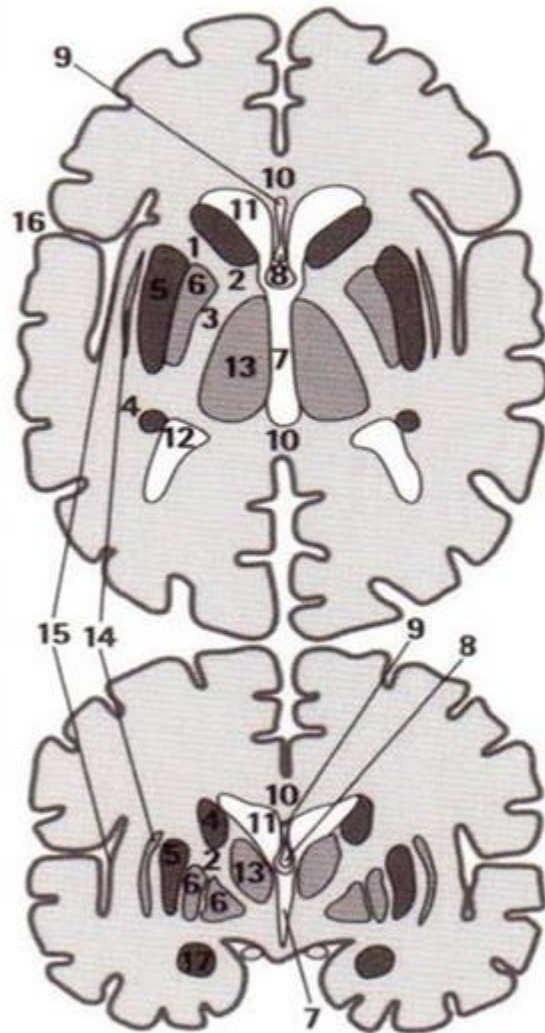
- Un tempo si pensava fosse segno patognomiconico di neurosifilide invece è presente anche in forme vasculopatiche
- Caratterizzata da miosi, assenza del riflesso fotomotore alla luce e conservazione del riflesso per vicino in occhi con funzione visiva normale
- Coinvolgimento bilaterale ma asimmetrico
- La sede dell'alterazione è la parte dorso-rostrale del mesencefalo
- Il danno è a carico dei neuroni internucleari che connettono il nucleo pretettale al nucleo di Edinger-Westphal, con risparmio delle vie discendenti dalla corteccia responsabili dell'accomodazione

Pupilla di Argyll-Robertson inversa

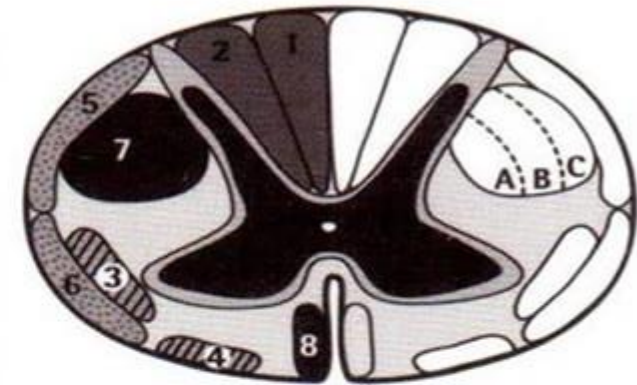
- Presenza del riflesso fotomotore e assenza di accomodazione e convergenza
- La lesione è localizzata nel breve tratto che unisce il nucleo di Perlia al nucleo di Edinger-Westphal
- Evenienza rara
- In corso di botulismo o di tumori dei tubercoli quadrigemelli anteriori

NEUROANATOMIA DELL' ENCEFALO E DEL MIDOLLO SPINALE

Sezione orizzontale, sezione coronale



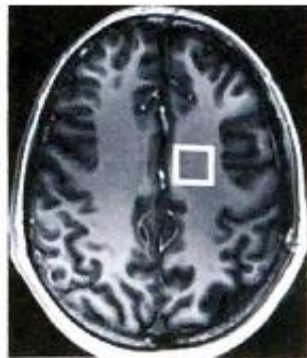
1. Braccio anteriore della capsula interna
2. Ginocchio della capsula interna
3. Braccio posteriore della capsula interna
4. Nucleo lentiforme, putamen
- 5,6. Nucleo lentiforme, globo pallido
7. Terzo ventricolo
8. Fornice
9. Setto pellucido
10. Corpo calloso
11. Corno frontale del ventricolo laterale
12. Corno occipitale del ventricolo laterale
13. Talamo
14. Capsula esterna + claustrum + capsula estrema
15. Insula
16. Solco laterale
17. Amigdala
18. Tratto ottico



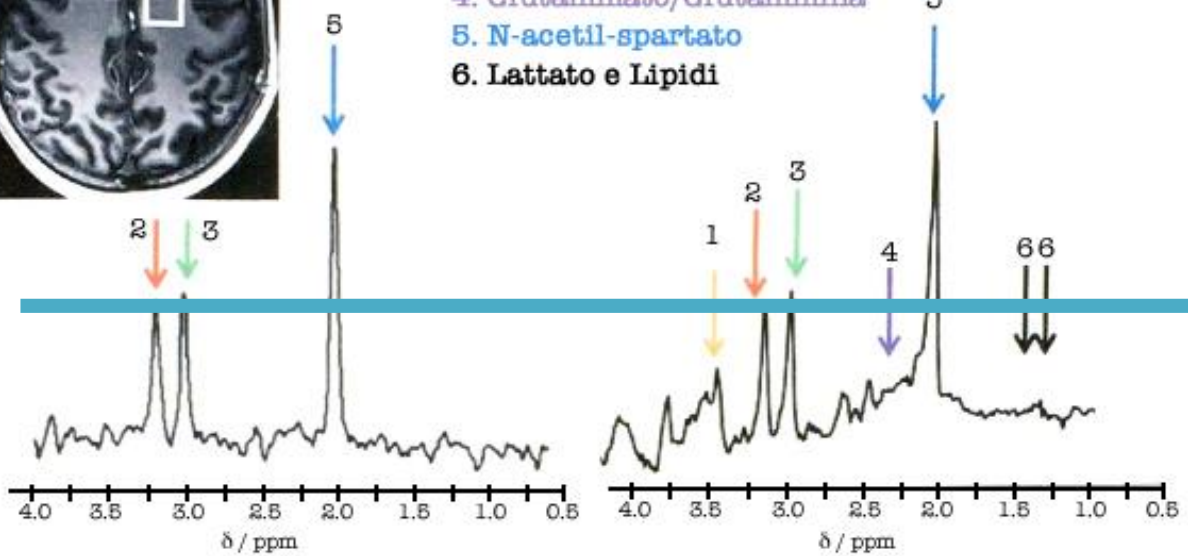
Sezione trasversale

1. Fascicolo gracile (tocco leggero, propriocezione, vibrazione)
2. Fascicolo cuneato (tocco leggero, pressione lieve, vibrazione, propriocezione)
3. Tratto spinotalamico laterale (dolore, temperatura)
4. Tratto spinotalamico anteriore (tocco, pressione intensi)
5. Tratto spinocerebellare dorsale (propriocezione)
6. Tratto spinocerebellare anteriore (propriocezione)
7. Tratto corticospinale (via piramidale crociata, A= braccio, B= tronco, C= gamba)
8. Tratto corticospinale anteriore (via piramidale diretta)

Spettroscopia

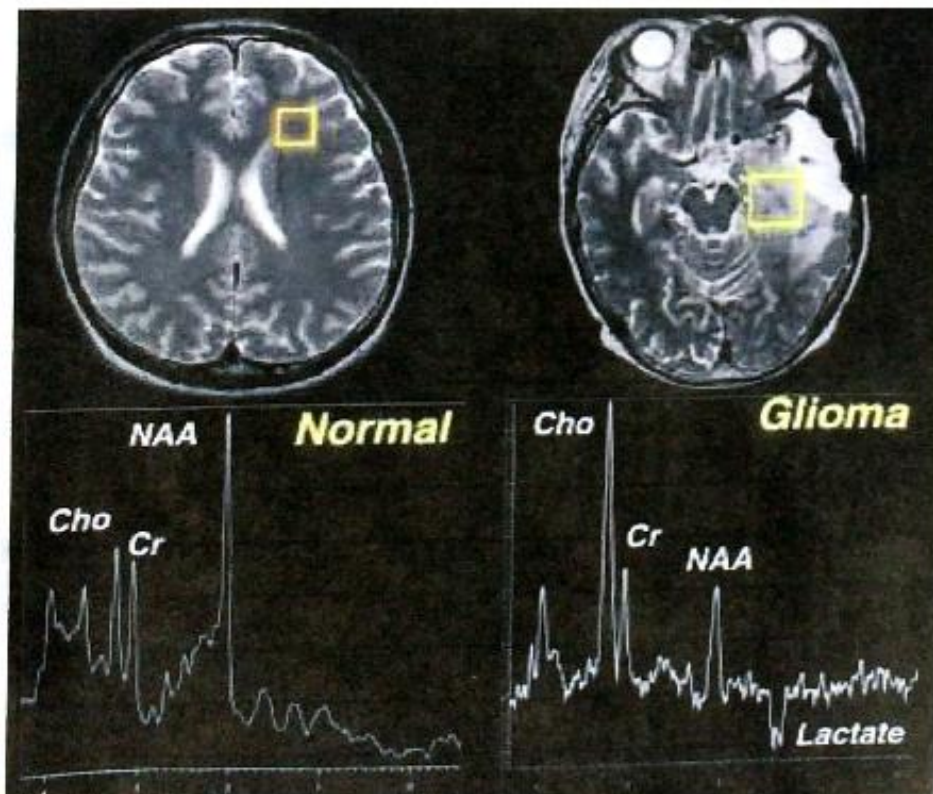


1. Mio-inositilo
2. Colina
3. Creatina
4. Glutammato/Glutammina
5. N-acetil-spartato
6. Lattato e Lipidi



A. Long TE (144 ms) MRS spectrum

B. Short TE (35 ms) MRS spectrum



Liquor cerebrospinale						
	Normale	Meningite Batterica acuta (NON TBC)	Meningite tubercolare	Meningite virale acuta	Malattia infiammatoria SNC (es. S.M.)	Sdr di Guillain-Barré
Aspetto	Limpido incolore "acqua di rocca"	Smerigliato lattescente opalescente purulento	Limpido/ giallino/ smerigliato	Opalescente	Normale	Normale o xantocromico
Conta cell/μ	< 5	Dell'ordine di migliaia	Dell'ordine di 10-1000/mm ³	Dell'ordine di centinaia	< 50	< 10 (max. 50)
Cellule	Linfociti/ monociti	Granulociti > linfociti	Linfo-monociti (nella fase iniziale anche neutrofili)	Linfociti > granulociti	Linfociti/ monociti	Linfociti
Proteine totali mg/L	< 500	> 1000 (fino a 5000)	Aumentate	Normali (fino ad un massimo di 1000)	Normali o lievemente aumentate	Massicciamente aument. (fino a 1000)
Rapp. glucosio LCS/ plasma	> 0.5	< 0.3	< 0.3	> 0.6	Normale	Normale
Lattato mmol/L	< 2.1	> 2.1	Normale o aumentato	< 2.1	Normale	Normale
Altro	ICP: 6-22 cm H ₂ O (decub. lateral); 20-40 cm H ₂ O (decub. ass iso)	Pressione ↑↑	Pressione ↑ reticolo di Mya (reticolo di fibrina e albumina); IgA	Pressione ↑ PCR del virus+ Indice xantocromico in VZV e HSV	Bande oligoclonali, sintesi intratecale di Ig (SM)	Dissociaz albumino - citologica
	Nella meningite batterica trattata, negli stati immunodepressi o nella meningite asettica è possibile un numero inferiore di cellule NB: la proteinorachia è age-related: dopo 60 anni 1mg/anno ca (Qalb >15aa <5.0; > 40 aa < 6.5; > 60 aa < 8.0); nel L GR/GB: 1000/1					

IPOGLICORACCHIA (<45 mg/dl)/ RAPPORTO GLU LIQUOR/SIERO <0.4-0.5

- INFEZIONI BATTERICHE (in ordine di frequenza Streptococcus pneumoniae, Streptococcus gruppo B, Enterococcus, Staphylococcus aureus, Stafilococco coagulasi-negativo, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Brucella);
- INFEZIONI DA MICOBATTERI TUBERCOLARI E NON;
- INFEZIONI FUNGINE (es Criptococcus neoformans (anche a cellularità normale in HIV+); Histoplasma capsulatum);
- INFEZIONI PARASSITARIE (Toxoplasma Gondii; amebe);
- INFEZIONI VIRALI (pochissimi casi ipoglicoracchia lieve (30-45) specie da HSV; West Nile Virus; VZV; CMV e infezioni acute da HIV);
- CAUSE NON INFETTIVE: carcinomatosi; linfoma CNS; sarcoidosi con infiltrazione meningeale; neurosifilide; emorragia subaracnoidea;
- CAUSE GENETICHE: malattia deVivo (deficit espressione GLUT 1 su BEE);

CAUSE:

- intake di GLU inibito a livello di BEE per le sue alterazioni;
- aumentato trasporto di GLU a livello dei villi aracnoidei;
- aumento glicolisi anaerobia da Leucociti e in minor misura batteri;
- aumentato metabolismo neuronale per sofferenza;

LATTATO (vr 25-31 mg/dl 2.7-3.5 mmol/L)

Correla inversamente con ratio GLU L/S (eccetto che nelle patologie mitocondriali dove è sempre aumentato);

- non dipende dalla concentrazione plasmatica di LAT (non attraversa BEE);
- aumenta in infezioni batteriche, fungine, metastasi leptomeningee, SME;

INDICE XANTOCROMICO

Ossiemoglobina (rilasciata da eritrociti per emolisi) picco d'assorbimento 415 nm;

Bilirubina (emoglobina convertita da macrofagi presenti in aracnoide e plessi corioidei da 9-10 h sino a 5-6 giorni dopo sanguinamento) picco d'assorbimento a 450-460 nm;

Xantocromia si definisce per picco d'assorbimento a 415 nm maggiore di 0.023 Unità di assorbimento o un picco d'assorbimento a 450-460 nm;

In ESA si deve avere picco d'assorbimento netto a 450-460nm > di 0.0007 UA (solo picco d'assorbimento di ossiemoglobina è insufficiente);

INFIAMMAZIONE

1. aumento del QAlb (poco sensibile e specifico: aumenta anche in processi non infiammatori come tumori ed ESA. **In SM non sempre aumentato**);

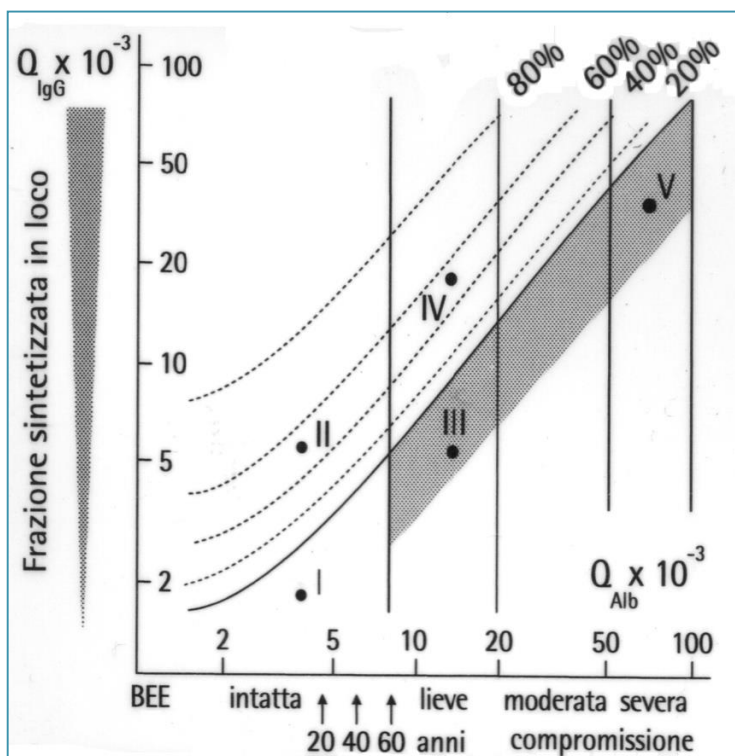
2. Aumento cellularità;

3. SI di Ig con metodi quantitativi (nefelometria) o con analisi qualitative (IEF);

METODI QUANTITATIVI:

INDICE DI LINK: normale (quoziente IgG/quoziente Alb) **<0.7** (70-90% SM aumenta);

GRAFICO DI REIBER:



I: Range normale

II: Sintesi intratecale di Ig senza compromissione della barriera ematoencefalica (BEE)

III: Lieve disfunzione della BEE (per es., meningite virale)

IV: Sintesi intratecale di Ig (50 %) con compromissione della BEE

V: grave compromissione della BEE (per es., meningite batterica)

METODI QUALITATIVI:

BO valutabili con IEF

Presenti in malattie autoimmuni (LES; Sjogren); neuro-Beçhet; neuro-sarcoidosi; neurosifilide; meningiti/encefaliti; malattie paraneoplastiche;

Elevata sensibilità in SM, ma bassa specificità; **non rientra nei criteri diagnostici di SM-RR ma ancora in quelli per SM-PP** (punto C dei criteri: **presenza di BO e/o alto IgG index**);

In SM numero di BO: più alto è il numero, peggiore sarà la prognosi a lungo termine;

BO predice conversione di CIS a SM.

Pattern liquorali:

nel liquor la presenza di IgG, IgA e IgM non sempre ha lo stesso significato del sangue periferico;

- quadro liquorale con **netto incremento di IgA** suggestivo di **forma tubercolare**;
- aumento limitato di IgM, cellularità aumentata, lattato normale e danno di barriera suggestivo di Neuroborreliosi acuta;
- IgG associata a IgA tipica per persistenza di infezione batterica;
- **aumento di sole IgG con BO evidenti e negatività per altri parametri di infiammazione SM**;

MARKERS NEURODEGENERAZIONE LIQUORALE/SIERO

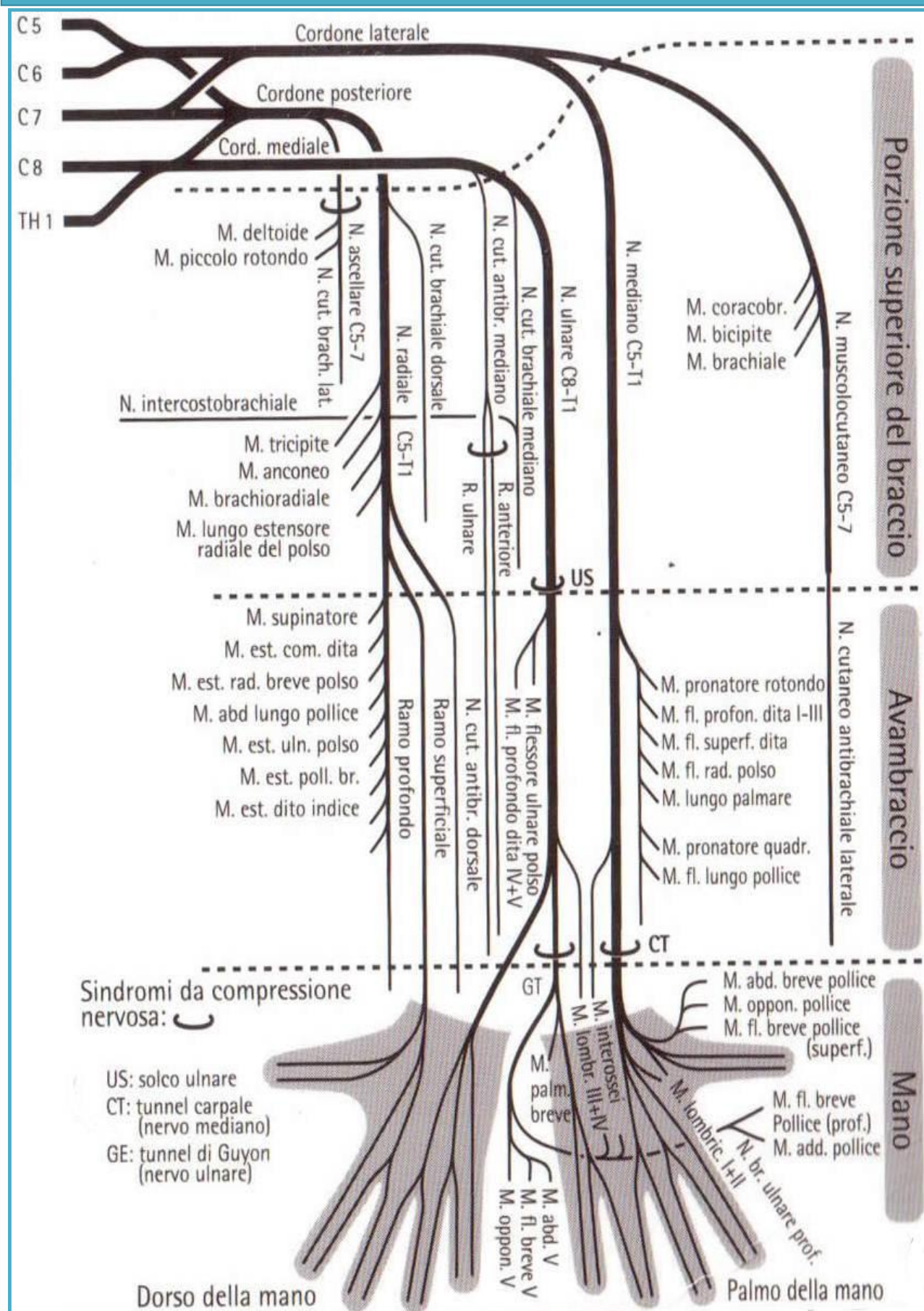
DIAGNOSI	T-TAU	p-TAU	B-1-42	B-1-40	B-1-38	CSF S-100	Siero S-100	CSF H-FABP	Siero H-FABP	14.3.3
AD	↑↑	↑↑	↓↓	↔↓	↔	?	?	↔	↔	+raro
VaD	↑	↔	?	?	?	?	?	?	?	?
DLB	↑	↑	↔↓	?	↔	?	?	↑	↑↑	-
PDD	↔↑	↔↑	↔↓	↓	↓	?	?	?	?	?
FTLD	↑	↑	↔	?	↔↓	↑	?	?	?	-
MSA	↑	↑	↔↓	↔↓	?	?	?	?	?	-
CJD	↑↑↑	↑	↔↓	↔↓	↔↓	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑	+
vCJD	↑↑	?	?	?	?	↑↑	?	?	?	+raro
ALS	↑	↓	?	?	?	?	?	?	?	?

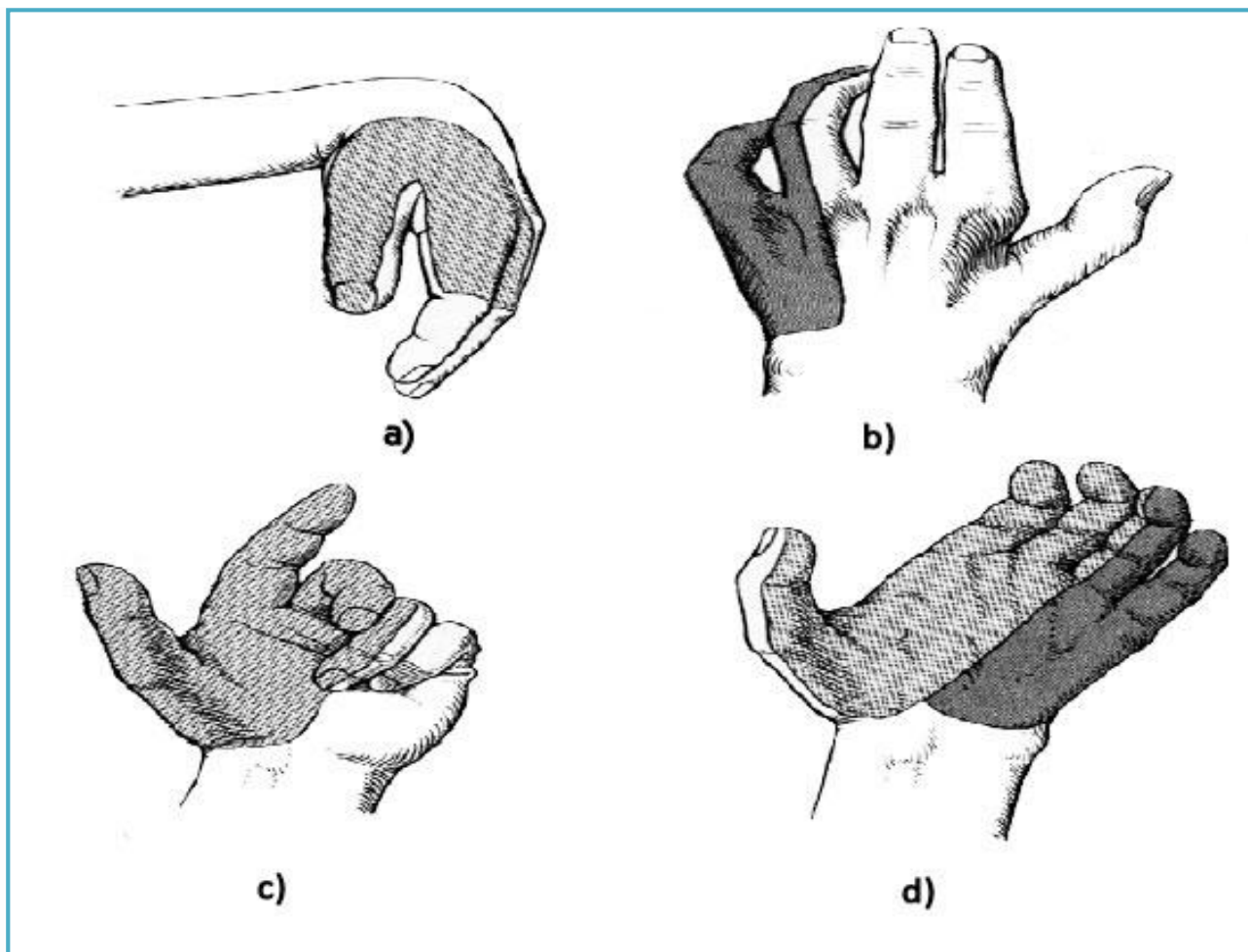
ANNOTAZIONI:

In tutti i casi si deve considerare l'effetto del normale invecchiamento. Quindi i valori sono da considerare rispetto a una popolazione di uguale età.

- In **ALS**: ratio **ptau/tau** ridotto rispetto controlli corretti per età.
- In **CJD**: valori di T-Tau sono più bassi (ma comunque più alti vs ctrl) nei casi di Met/Val pol 129 e Insonnia Fatale Familiare; NSE liquorale è aumentata.
- In **CIS-SM**: NSE sierico e liquorale è ridotta rispetto ctrl match-età.
- In **preclinical-AD**: ↓B-1-42 predice il decadimento cognitivo e quindi le modifiche in ribasso del MMSE. Il rapporto B42/B40 è più basso nei pz che sviluppano demenza.
- Nelle **AD** la B 1-42 è ridotta e Tau e Ptau sono entrambe aumentante, oppure B 1-42 è ridotta e solo una tra Tau e Ptau è aumentata. Se solo B 1-42 è ridotta e Tau/PTau normali, è poco probabile che non sia AD.

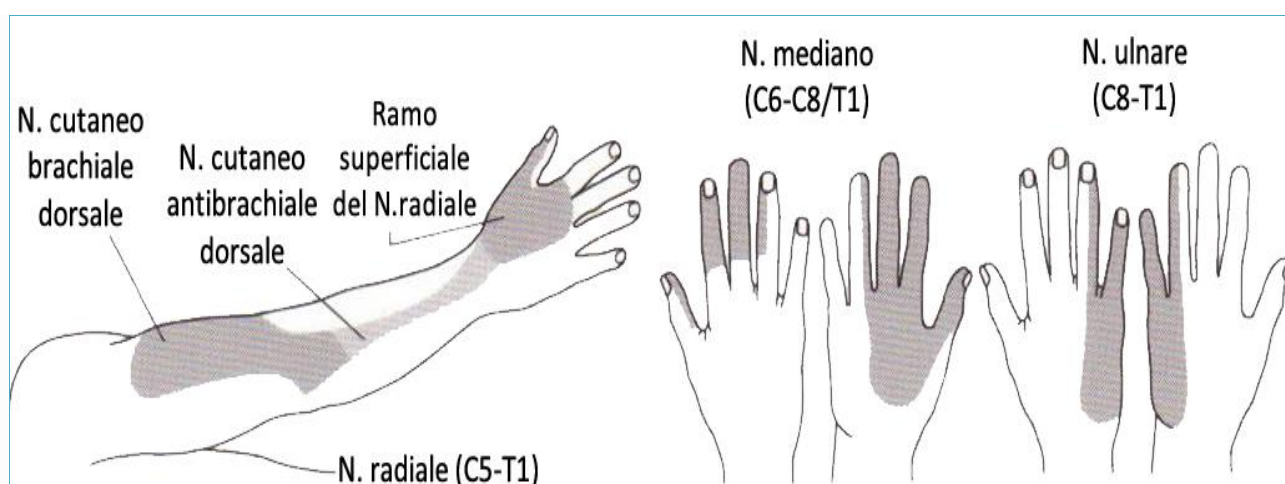
NERVI DELL'ARTO SUPERIORE



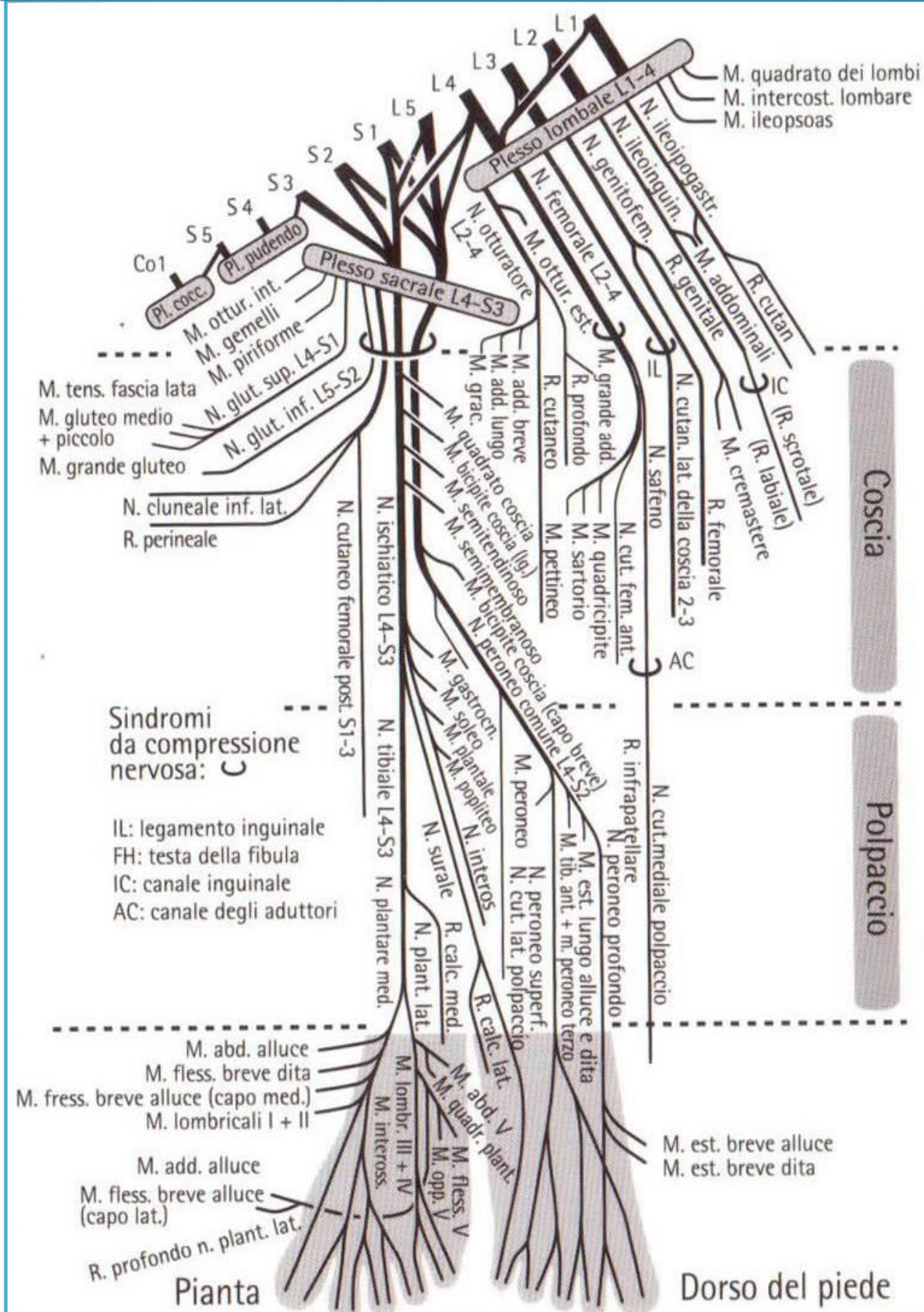


Sindromi da paralisi flaccide: (a) mano cadente (nervo radiale); (b) mano ad artiglio (nervo ulnare); (c) mano da benedizione (nervo mediano); (d) mano da scimmia (nervi mediano ed ulnare).

INNERVAZIONE CUTANEA DELL'ARTO SUPERIORE



NERVI DELL'ARTO INFERIORE



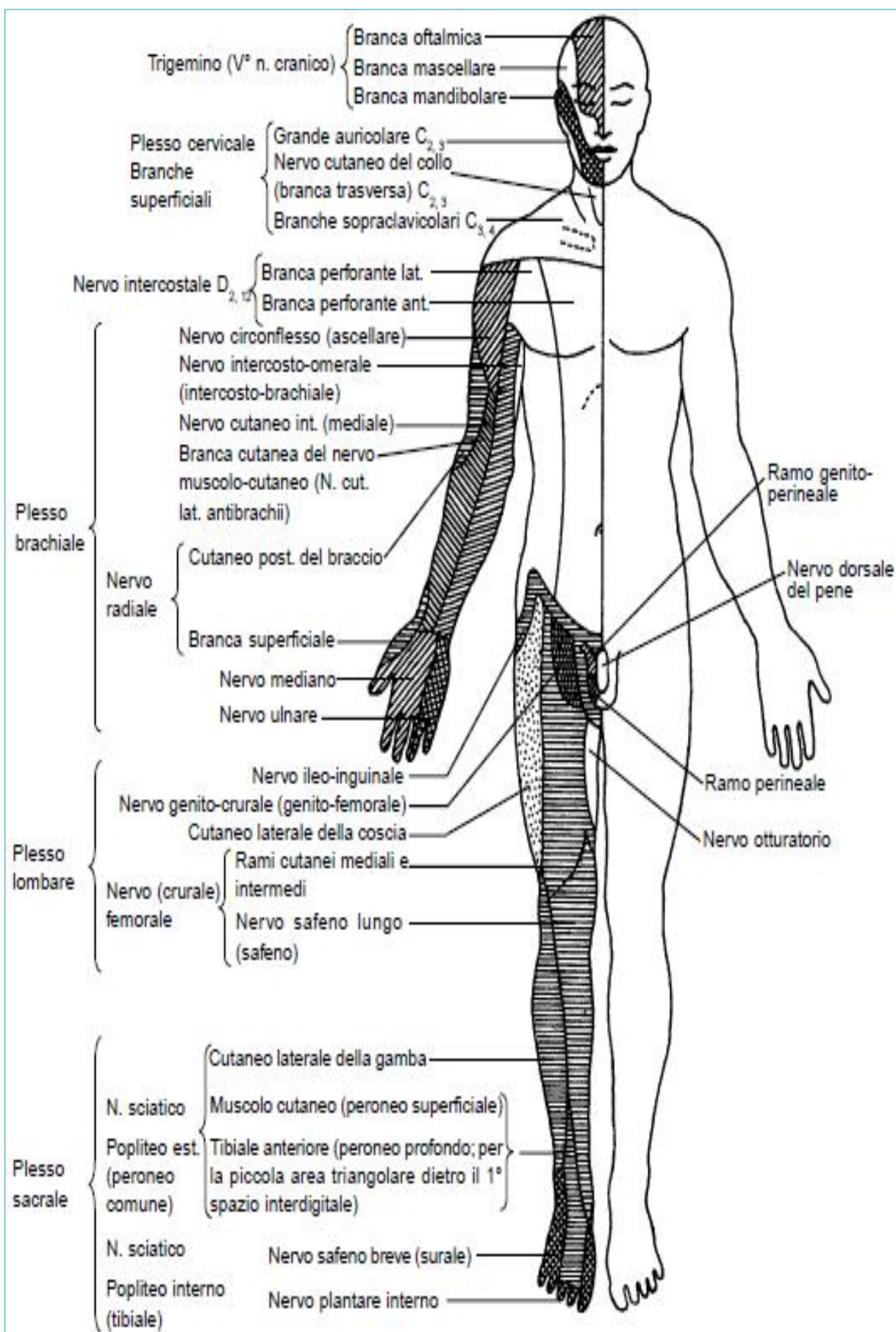
MUSCOLI CLINICAMENTE RILEVANTI E LORO INNERVAZIONE

ARTI SUPERIORI [PLESSO BRACHIALE (C4) C5 – T1]

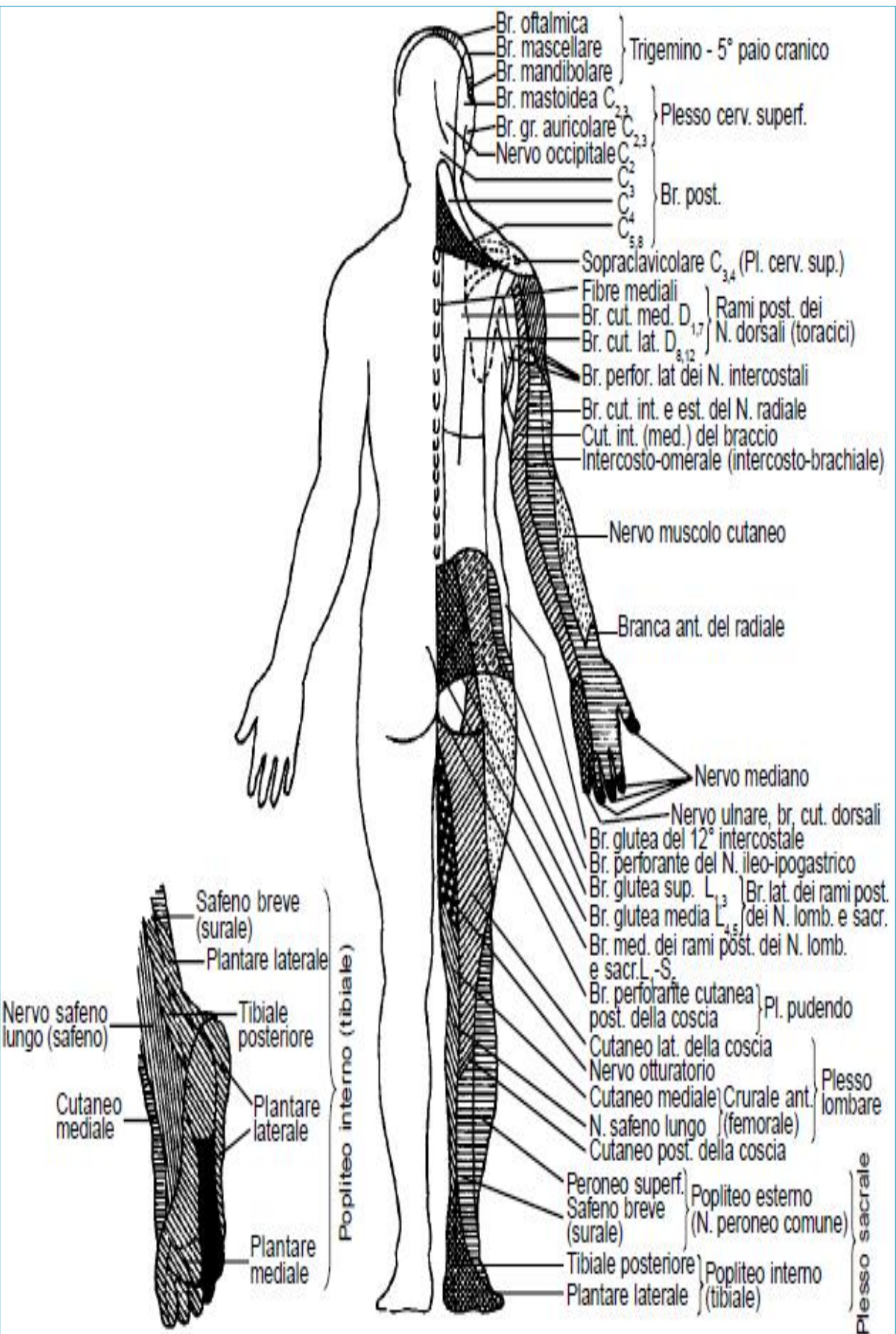
Muscoli	Miomeri	Nervi	Test
Romboide	C4-C5	N. Scapolare dorsale	Adduzione della scapola verso la colonna vertebrale
Sopra e infraspinoso	C4-C6	N. soprascapolare	Rotazione laterale della porzione superiore del braccio
Grande rotondo	C5-C6	N. soprascapolare	Retroversione del braccio
Piccolo rotondo	C5-C6	N. ascellare	Rotazione laterale, adduzione del braccio
Dentato anteriore	C5-C7	N. toracico lungo	Elevazione in avanti del braccio
Deltoidi	C5-C6	N. ascellare	Abduzione della porzione superiore del braccio (> 60°)
Grande pettorale	C5-T1	NN. pettorali	Unione delle mani davanti al corpo
Bicipite e brachiale	C5-C6	N. muscolo cutaneo	Flessione del braccio in supinazione
Brachioradiale	C5-C6	N. radiale	Flessione del braccio in posizione intermedia
Supinatore	C5-C6	N. radiale	Supinazione dell'avambraccio
Tricipite	C6-C8	N. radiale	Estensione del braccio
Estensori del polso (rad+ uln)	C6-C8	N. radiale	Dorsiflessione della mano
Estensore comune delle dita	C6-C8	N. radiale	Estensione delle dita in tutte le articolazioni
Abduttore est + lungo del pollice	C7-C8	N. radiale	Estensione e abduzione del pollice
Pronatore rotondo	C6-C7	N. mediano	Pronazione del braccio flesso
Flessore radiale del polso	C6-C7	N. mediano	Flessione palmare e abduzione radiale
Flessore superficiale delle dita	C7-C8	N. mediano	Flessione delle dita a livello dell'art. prossimale/intermedia
Flessore prof del pollice e delle dita (II, III)	C7-C8	N. mediano	Flessione del 1°-3° dito a livello dell'art. distale
Abduttore breve del pollice	C7-C8	N. mediano	Abduzione insufficiente al "grip test"
M. opponente del pollice	C7/C8	N. mediano	Opposizione pollice-mignolo

Adduttore del pollice	C8-T1	N. ulnare	Abduzione del pollice (segno di Froment)
Flessore ulnare del polso	C7-T1	N. ulnare	Flessione palmare e abduzione ulnare
Flessore profondo delle dita (IV,V)	C7-T1	N. ulnare	Flessione del 5° dito a livello dell'articolazione distale
M. interossei della mano	C8-T1	N. ulnare	Allargamento e adduzione delle dita
Ipotenar (flessore breve, opponente + abd. mignolo)	C8-T1	N. ulnare	Flessione, opposizione e abduzione del mignolo a livello dell'art. prossimale
Lombricali	C7-T1	N. mediano (dita I-II) N. ulnare (dita III-IV)	Flessione delle dita a livello delle art. pros. ed estensione a livello dell'art. intermedie e distali
ARTI INFERIORI (PLESSO LOMBOSACRALE L1-S3)			
Ileopectineo	L1-L4	N. femorale	Flessione dell'anca
M. quadricipite della coscia	L2-L4	N. femorale	Estensione del ginocchio
Adduttore lungo, grande, breve + gracile	L2-L4	N. otturatorio	Adduzione dell'anca
Gluteo medio e piccolo	L4-S1	N. gluteo superiore	Abduzione dell'anca
Gluteo grande	L5-S2	N. gluteo inferiore	Estensione dell'anca
M. bicipite della coscia, semitendinoso, semimembranoso	L5-S2	N. sciatico	Flessione del ginocchio
Tibiale anteriore	L4-L5	N. peroneo profondo	Dorsiflessione del piede
Estensore lungo dell'alluce	L5	N. peroneo profondo	Estensione dell'alluce
Estensore lungo e breve delle dita	L5-S1	N. peroneo profondo	Estensione delle dita II-V/I-V
Peroneo	L5-S1	N. peroneo superficiale	Eversione del piede
Tibiale posteriore	L5-S1	N. tibiale	Flessione + supinazione (inversione) del piede
M. tricipite del polpaccio	L5-S2	N. tibiale	Flessione plantare del piede

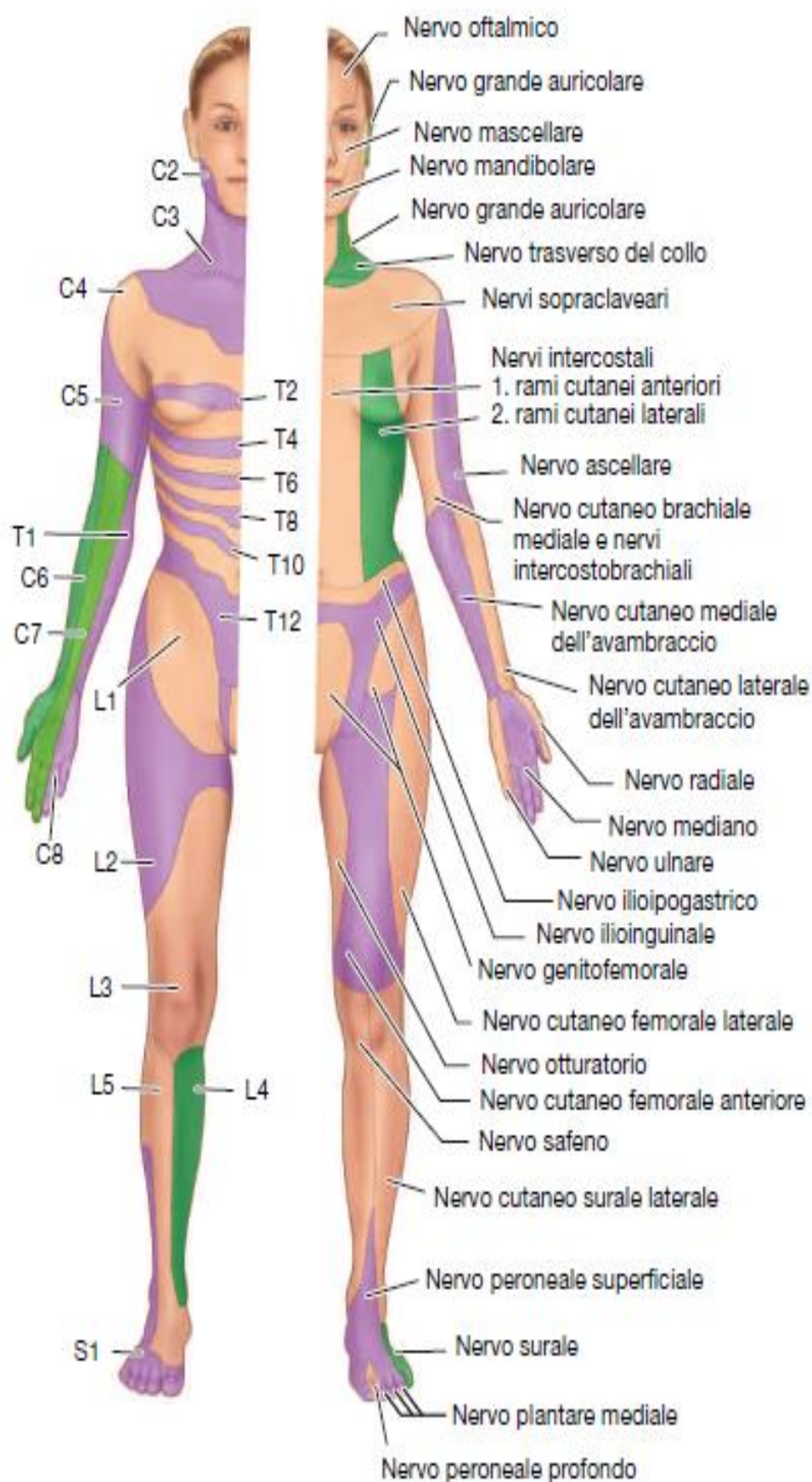
Distribuzioni sensitive cutanee dei nervi periferici (superficie ventrale del corpo)



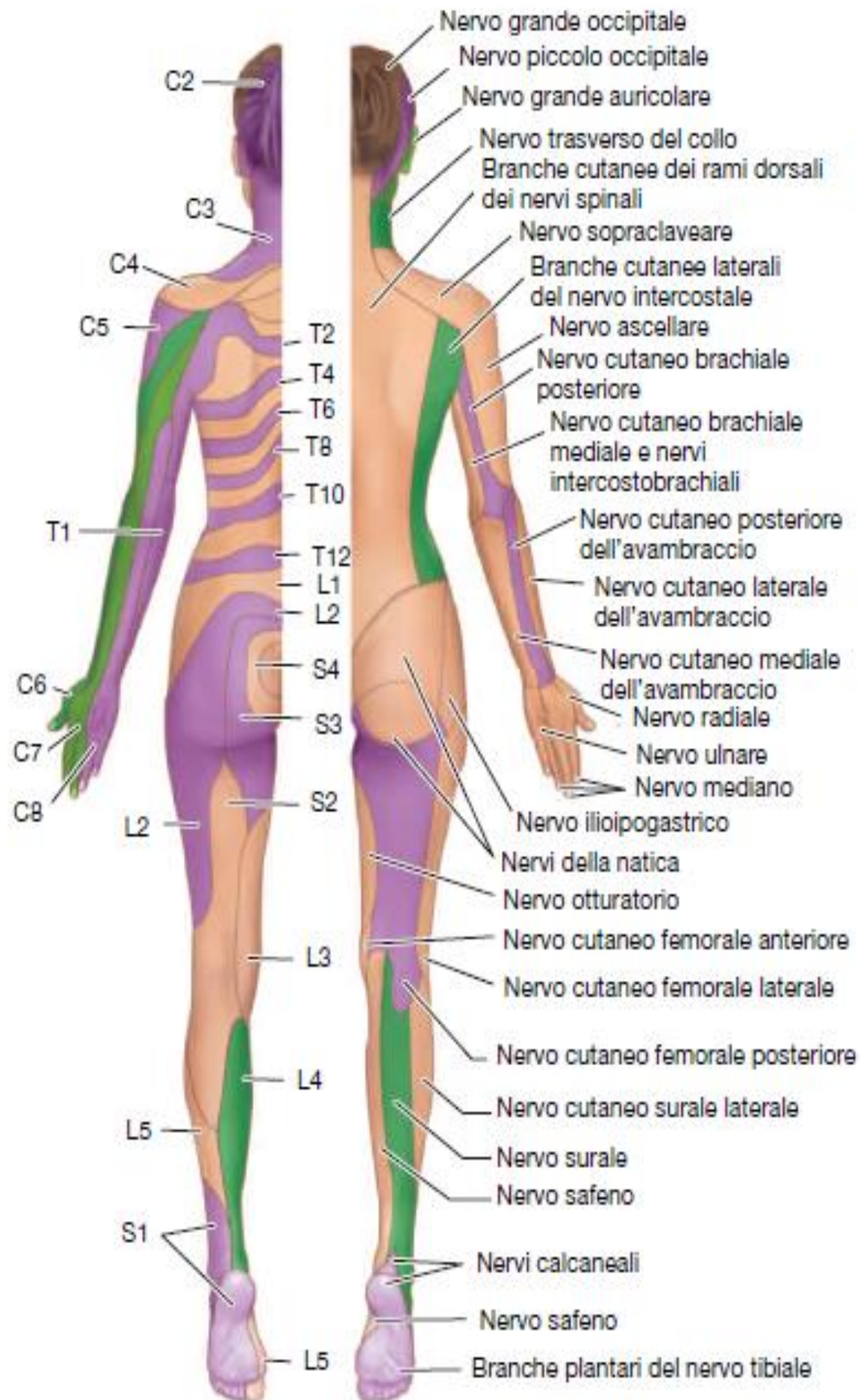
Distribuzioni sensitive cutanee dei nervi periferici (superficie dorsale del corpo)



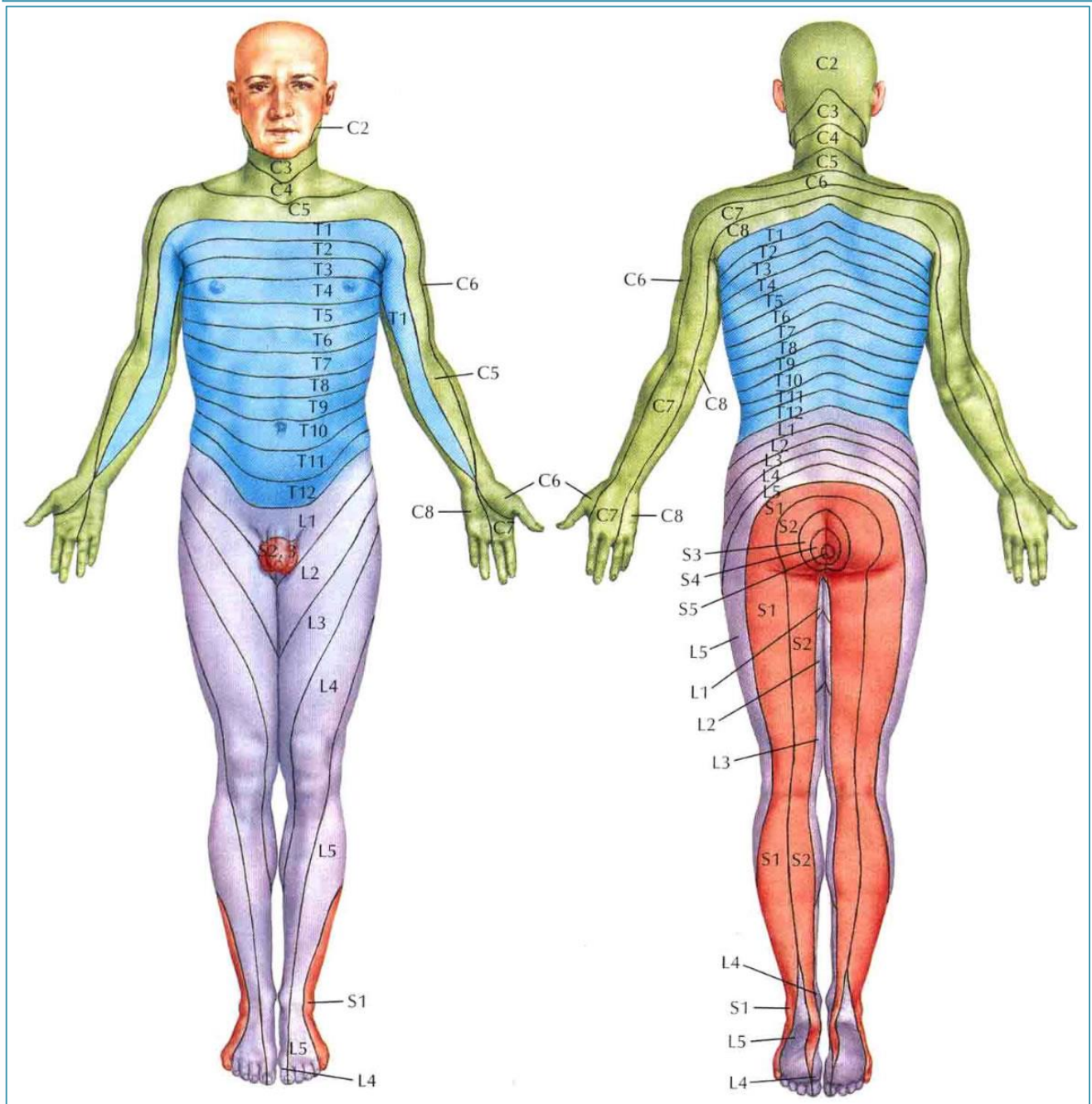
Dermatomeri in proiezione anteriore e aree cutanee innervate da singoli n.



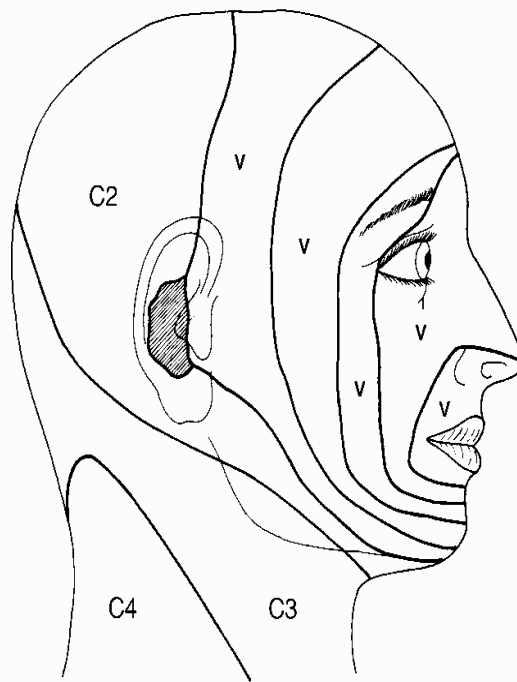
Dermatomeri in proiezione posteriore e aree cutanee innervate da singoli n.



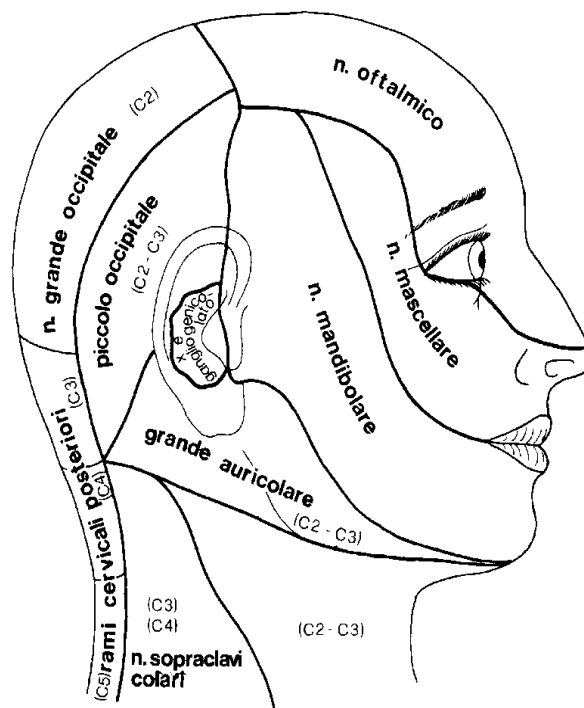
Dermatomeri



La demarcazione schematica dei dermatomeri li mostra come distinti. In realtà vi è una considerevole sovrapposizione tra due dermatomeri adiacenti



**Topografia sensitiva cutanea nucleare
del trigemino (disposizione cosiddetta a cipolla)**



Topografia sensitiva periferica del capo

Muscolatura oculare: innervazione e riscontri clinici					
Nervo	Muscolo	Funzione principale	Posizione dell'occhio paretico	Immagine doppiata: direzione dello sguardo	Posizione e tipo di immagine sdoppiata
III	Retto mediale	Adduzione	Temporale	Nasale	Affiancata, crociata
	Retto superiore	Elevazione	In basso e temporale	In alto e temporale	Diagonale, verticale
	Retto inferiore	Depressione	In alto e temporale	In basso e temporale	Diagonale, verticale
	Obliquo inferiore	Elevazione	In basso e nasale	In alto e nasale	Diagonale, verticale
IV	Obliquo superiore	Depressione	In alto e nasale	In basso e nasale	Diagonale, verticale
VI	Retto laterale	Abduzione	Nasale	Temporale	Affiancata, parallela

Rilevanza topodiagnostica delle anomalie dei movimenti oculari				
Anomalia	Midollo	Ponte	Mesencefalo	Cervelletto
Deviazione obliqua	Lesione omolaterale	Lesione omo o controlaterale	Lesione controlaterale	Lesione controlaterale
	Pontomidollare: lesione omolaterale			
		Pontomesencefalica: lesione controlaterale		
Oftalmoplegia internucleare		Lesione omolaterale	Lesione omolaterale	
Paralisi dello sguardo orizzontale		Lesione omolaterale	Caudale: les. Omolaterale Rostrale: les. controlaterale	
One-and-a-half syndrome		Lesione omolaterale		
Paralisi dello sguardo verticale			Mesencefalica	
Disturbo della convergenza + divergenza			Mesencefalica	

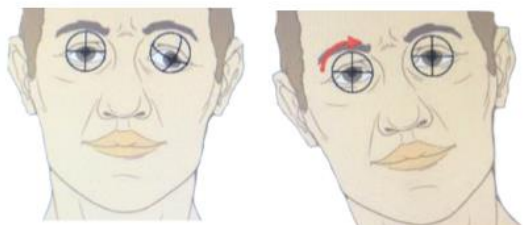
LE SINDROMI DA LESIONE DEI NERVI OCULOMOTORI

NERVO	NEUROLOGICAMENTE	CAUSE
Nervo oculomotore comune III N.C.	• ptosi palpebrale (paralisi dell'elevatore); • strabismo divergente (exotropia) per paresi del retto mediale e prevalenza del retto laterale, innervato dal VI; • difetto di rotazione dell'occhio verso l'interno, l'alto e il basso (per la paresi del retto mediale, retto superiore, obliquo inferiore e retto inferiore); • diplopia orizzontale nella posizione primaria dello sguardo, che diventa massima nello sguardo orizzontale verso il lato opposto, campo d'azione del retto mediale paretico (diplopia eteronima); • midriasi fissa omolaterale, per paralisi del parasimpatico pupillo-costrittore	– oftalmoplegia diabetica (con frequente risparmio della componente intrinseca); – lesioni nucleari: infarti, m. demielinizzanti, tumori; – lesioni delle fibre intrap: infarti (sdr alterne mesencefaliche) e, raramente, tumori; – lesioni a livello interpeduncolare: aneurismi, traumi, meningiti, emorragie subaracnoidee; – lesioni del seno cavernoso: aneurismi, tumori (meningiomi, tumori extrasellari, metastasi); – lesioni a livello dell'orbita: traumi, tumori. Poiché la miastenia (talora anche la miopatia distiroidea) possono mimare vari tipi di paresi oculari, il test al Tensilon e i tests di funzionalità tiroidea devono essere eseguiti in tutti i pazienti con pupille normali
Nervo trocleare IV N.C.	• inclinazione compensatoria della testa verso il lato opposto rispetto all'occhio affetto; • slivellamento dei globi oculari sul piano orizzontale con lieve elevazione di quello affetto (prevalenza dell'obliquo inferiore, con rotazione dell'occhio in alto all'interno); • difetto di rotazione dell'occhio in basso e all'esterno; • diplopia verticale massima nello sguardo in basso e verso il lato opposto al muscolo paretico	– traumi cranici (la paresi può essere bilaterale); – diabete (specie negli anziani); – infarti mesencefalici; – patologia del seno cavernoso e/o fessura orbitale superiore; – patologia orbitale; Anche in questo caso, poiché la miastenia (talora anche la miopatia distiroidea) possono presentarsi con paresi oculari di vario tipo, il test al Tensilon e i tests di funzionalità tiroidea devono essere eseguiti nei soggetti con paresi del IV paio

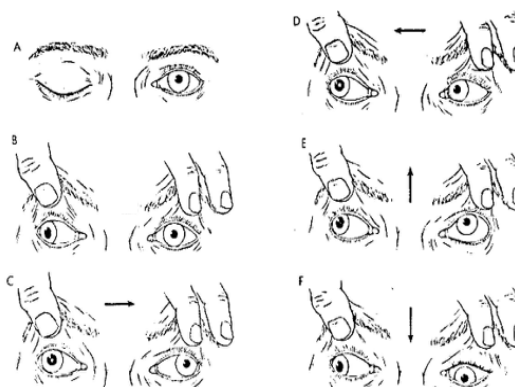
Nervo abducente VI N.C.	• strabismo convergente (esotropia), per paresi del retto laterale e prevalenza del retto mediale; • difetto di rotazione dell'occhio verso l'esterno, sul piano orizzontale; • diplopia orizzontale, che diventa massima nello sguardo diretto verso il lato dell'occhio affetto (diplopia omonima)	– diabete; – sindrome da ipertensione endocranica; – sindromi pontine (infarto, tumore, malattie demielinizzanti) e, meno frequentemente, sindromi dell'angolo ponto-cerebellare; – sindromi da lesione della fossa media (tumori); – sindromi del seno cavernoso e della fessura orbitale superiore; – sindromi del clivus (tumori nasofaringei). Anche per la paralisi del VI, la miastenia e la miopatia distiroidea devono essere prese in considerazione, eventualmente con esecuzione del test al Tensilon e dei tests di funzionalità tiroidea
Riassumendo, le cause della paralisi dei nervi oculomotori possono essere localizzate in varie sedi:		
a livello del tronco encefalico, ove i nuclei oculomotori e/o il tratto intrassiale del nervo possono essere colpiti da tumori, infiammazioni, infarti. Spesso esiste una emiplegia controlaterale (sindromi alterne di Weber o di Millard- Gubler)	davanti al tronco, ove i nervi possono essere interessati da tumori, aneurismi della basilare, meningiti croniche della base (sarcoidosi, carcinomatosi)	nel seno cavernoso e nella fessura sfenoidale superiore, ove le lesioni più comuni sono i tumori e gli aneurismi
Conviene ricordare, infine, che nelle persone anziane paralisi isolate di nervi oculomotori (soprattutto del III) sono spesso causate da ischemia dei tronchi nervosi, su base aterosclerotica o diabetica. Queste forme sono benigne.		



IV n.c.: TROCLEARE



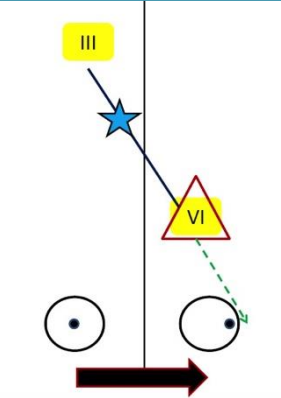
Paralisi III n.c.: oculomotore



LE SINDROMI DA PARALISI COMBinate DEI MUSCOLI OCULOMOTORI

FORME NEUROGENE	Quasi sempre unilaterali. Clinicamente si hanno segni di paralisi dei muscoli innervati dai tre oculomotori, con o senza interessamento pupillare. L'oftalmoplegia può associarsi a difetto visivo per lesione del nervo ottico (lesioni orbitarie o della fessura sfenoidale), ad esoftalmo, a disturbi nel territorio della branca oftalmica del V. Se l'oftalmoplegia si associa a dolore si parla di "<i>oftalmoplegia dolorosa</i>", dalle svariate eziologie. La Sindrome di Tolosa-Hunt è una varietà di oftalmoplegia dolorosa dall'esordio acuto e regressione spontanea o dopo cortisone, ma può recidivare omo- o controlateralmente, sostenuta da un processo infiammatorio granulomatoso aspecifico, localizzato nel seno cavernoso e nell'avventizia della carotide.
FORME MIOGENE	Miopatia distiroidea – Causa più comune di diplopia cronica nell'adulto, data da retrazione fibrotica dei muscoli extraoculari: ne consegue una limitazione della rotazione oculare nella direzione opposta a quella del muscolo retratto. Tutti i muscoli estrinseci dei due occhi possono essere colpiti in varie combinazioni. All'oftalmoplegia si possono associare esoftalmo, retrazione della palpebra superiore che non segue l'occhio nello sguardo verso il basso (segno di Graefe), edema palpebrale, iperemia congiuntivale nei punti di inserzione dei muscoli oculomotori. Alcuni pz sono eutiroidei. L'ecografia dei muscoli oculomotori è utile. Altre patologie miogene – distrofie muscolari o patologie mitocondriali (ad es. PEO)

ALTERAZIONI DELLA MOTILITÀ OCULARE CONIUGATA

Paralisi dello sguardo orizzontale	Se la lesione è emisferica , è paralizzato lo sguardo verso il lato opposto alla lesione per cui lo sguardo è deviato verso il lato opposto all'emiplegia	Se la lesione è pontina , è paralizzato lo sguardo verso il lato della lesione e deviazione tonica degli occhi verso il lato opposto per cui lo sguardo è deviato verso il lato dell'emiplegia
Paralisi dello sguardo verticale	Le lesioni cerebrali emisferiche unilaterali non interferiscono con i movimenti di verticalità. La paralisi dello sguardo associato verso l'alto e/o verso il basso (la paralisi verso l'alto è più comune) è determinata da una lesione a livello della porzione rostrale del tetto mesencefalico. Le paralisi dello sguardo coniugato verso il basso sono estremamente rare e si riscontrano per lesioni mesencefaliche bilaterali in aree dorsomediali al nucleo rosso. La sindrome di Parinaud consiste in un'alterazione della motilità coniugata verso l'alto e talora verso il basso , cui si possono eventualmente associare alterazioni pupillari (midriasi con pupille non reagenti alla luce, ma reagenti alla accomodazione, fenomeno di Argyll-Robertson), retrazione palpebrale (segno di Collier) o ptosi, nistagmo retrattorio ed edema papillare. La sindrome è ritenuta patognomonica di tumori dei tubercoli quadrigemini, ma è osservabile in tutte le lesioni che provocano un'alterazione dell'area pretettale, con particolare frequenza in caso di tumori epifisari o di lesioni vascolari localizzate.	
 Paralisi internucleare	La lesione del FLM causa una oftalmoplegia internucleare: un occhio non può essere addotto, mentre l'altro viene abdotto ma presenta ampie scosse di nistagmo. La lesione è omolaterale all'occhio che non adduce. La condizione simula una paresi del retto mediale, la cui integrità è però dimostrata dal fatto che la convergenza dei due occhi è normale. Le cause più comuni di oftalmoplegia internucleare sono la sclerosi multipla, gli infarti ed i tumori del tronco encefalico. Sindrome "one and half" (uno e mezzo) . Può essere considerata come la combinazione tra una paralisi orizzontale ed una paralisi internucleare, ed è dovuta ad una lesione che, oltre a distruggere il generatore pontino ingloba anche il fascicolo longitudinale mediale omolaterale. L'occhio del lato leso non è in grado di abduire a causa della paralisi orizzontale, né di addurre a causa della paralisi internucleare ("uno"); mentre l'occhio del lato opposto non adduce per la paralisi orizzontale ("mezzo") e presenta un nistagmo in abduzione per la paralisi internucleare. Le cause più frequenti sono la sclerosi multipla e, nell'anziano, la malattia cerebrovascolare.	

**Paralisi globale
dello sguardo**

Sindrome di Guillain-Barré e varie forme di oftalmoplegia cronica esterna progressiva, es. la **sindrome di Kearns-Sayre** (malattie mitocondriali). Se il soggetto è anziano, va considerata la possibilità di una **paralisi sopranucleare progressiva**. Se è alcolista, potrebbe trattarsi di **encefalopatia di Wernicke**.

L'ampiezza della rima palpebrale può essere:

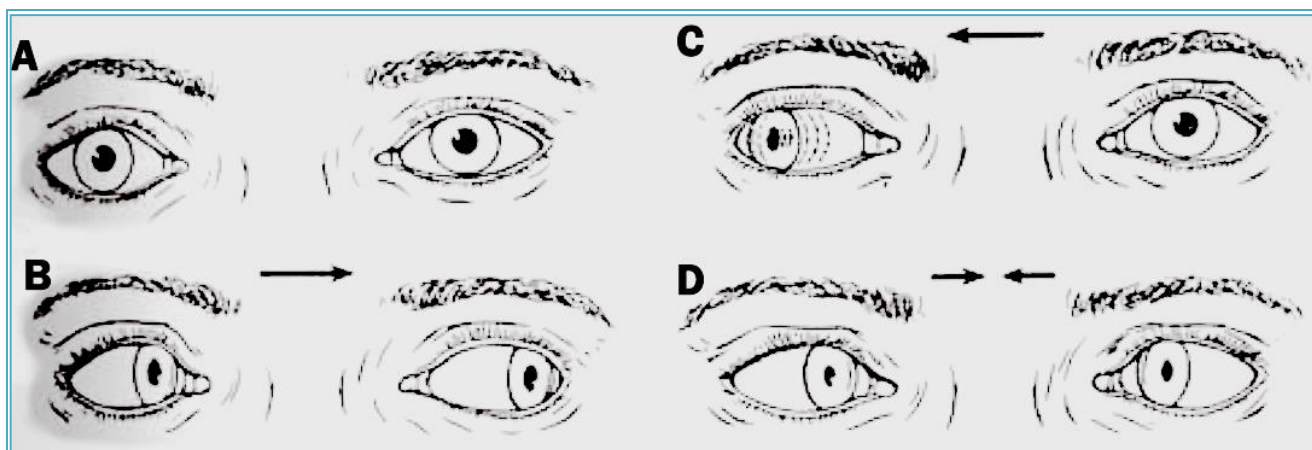
aumentata, a causa di una paralisi del muscolo orbicolare dell'occhio con abbassamento della palpebra inferiore (ad esempio in caso di paralisi del VII di tipo periferico con lagoftalmo)

diminuita, per la presenza di una ptosi della palpebra superiore dovuta a paralisi del muscolo elevatore della palpebra, innervato dal III nervo cranico; va ricordato che un restringimento della rima palpebrale può essere determinato da una paralisi del **muscolo tarsale di Müller**, innervato dal simpatico cervicale, che contribuisce al sollevamento della palpebra. Questa "ptosi", associata a miosi ed enoftalmo, configura la **sindrome di Bernard- Horner**

Le cause più comuni di ptosi unilaterale della palpebra superiore sono rappresentate da una **lesione parziale del III nervo cranico** e da **miastenia** che, peraltro, può essere responsabile anche di una ptosi bilaterale. Quest'ultima, a sua volta, può anche essere dovuta ad una miopatia iniziale (tipo oftalmoplegia esterna progressiva).

Fra le cause di **alterazione della motilità palpebrale** vanno ancora ricordati:

– il blefarospasmo; – l'aprassia di apertura delle palpebre; – l'allargamento della rima palpebrale per contrazione tonica dei muscoli lisci della palpebra superiore può dipendere da irritazione del simpatico (che associato a midriasi ed esoftalmo configura la **sindrome di Pourfour du Petit**), oppure dalla presenza di un gozzo esoftalmico; – la retrazione spastica e la retrazione tonica palpebrale possono verificarsi sia nel gozzo esoftalmico che nelle lesioni, in genere tumorali, del mesencefalo.



Oftalmoplegia internucleare

ESAME NEUROVESTIBOLARE			
Vertigine	vertigini soggettive (sensazione di spostamento del corpo rispetto all'ambiente)		vertigini oggettive (sensazione di spostamento dell'ambiente rispetto al corpo)
Nistagmo	piano (nistagmo orizzontale, verticale, rotatorio, obliquo, retrattorio)	direzione della scossa rapida (nistagmo battente a dx, a sin, in alto o in basso)	grado (vedi sotto)
Nistagmo di origine oculare: nistagmo optocinetico, che compare fisiologicamente quando una successione di oggetti in rapido movimento nel campo visivo o quando il soggetto si muove in relazione ad una serie di oggetti fissi		Nistagmo di origine vestibolare periferica: nistagmo abitualmente orizzontale, talora con componente rotatoria, di grado variabile dal 1° al 3°, (vestibolare armonica)	Nistagmo da lesione del sistema nervoso centrale: lesioni a livello del tronco encefalico o del cervelletto, può essere orizzontale o verticale, raramente rotatorio, di 2° o 3°grado. Più persistente nel tempo del Ny di origine labirintica
opsoclono: movimenti oculari continui, in tutte le direzioni dello sguardo, raccolti in episodi accessuali, con periodi intervallari di quiescenza. Si può osservare nelle encefaliti di tronco		"ocular bobbing": movimenti oculari rapidi verso il basso, con ritorno lento verso l'alto, oltre la linea mediana. Si osserva nelle lesioni acute pontine, e prognosi sfavorevole	
dismetria oculare: movimenti incoordinati oculari, con superamento del bersaglio visivo e progressivo avvicinamento a questo; esprime presenza di lesione acuta emisferica cerebellare.		nistagmo pendolare: movimenti simmetrici e ripetitivi, con stessa velocità nelle due direzioni dello spazio. Si osserva nei difetti visivi congeniti gravi (per fissazione oculare imperfetta) o anche, indipendentemente dalla presenza di difetti visivi, alla nascita (nistagmo congenito, sporadico o ereditario), oppure verso il 4°-12° mese di vita (spasmus nutans, benigno)	
Asimm. di posiz.	Si valutano con la "prova degli indici" e la "prova di Romberg"		
1° GRADO solo se guarda nella direzione della fase rapida 2° GRADO anche nella posizione primaria dello sguardo 3° GRADO anche se guarda nella direzione della fase lenta		MORFOLOGIA: BIFASICO (periferico) PENDOLARE (centrale) RITMO: RITMICO (periferico) ARITMICO (centrale) EVOLUZIONE : TRANSITORIO e/o PAROSSISTICO (periferico) PERMANENTE e/o COSTANTE (centrale) VISIONE : INIBITO DALLA VISIONE (periferico) NON INIBITO (centrale)	
VALUTAZIONE NISTAGMO SPONTANEO			
NISTAGMO DI POSIZIONE compare assumendo una particolare posizione e PERSISTE finché la posizione viene mantenuta (comunque oltre 3 - 4 minuti) a volte non associato a vertigine soggettiva, molto spesso centrale. Va ricercato nelle posizioni: supino, decubito laterale dx e sx, supino con capo iperesteso (posizione di Rose)			

NISTAGMO POSIZIONALE

compare assumendo una particolare posizione ma SCOMPARE anche se la posizione viene mantenuta (comunque entro 1 minuto). Quasi SEMPRE associato a vertigine soggettiva → manovre di Semont e Dix-Hallpike

Prova	Esecuzione	Periferico	Centrale
Prova di Romberg	pz in piedi, talloni uniti, punte divaricate di 30°, occhi chiusi; durata della prova 30" max 60"	latenza e lenta deriva, a volte lateropulsione, verso lato malato	instabilità già ad occhi aperti, poi senza latenza oscillazioni sul piano sagittale, tendenza ad allargare la base
Prova della marcia	necessita di almeno 6 – 7 metri di spazio, occhi chiusi, 5 passi avanti e 5 all'indietro	il pz deviando sempre verso il lato malato, disegna una "stella"	
Prova di Unterberger (marcia sul posto)	"segnare il passo", ginocchia alte ma non troppo, compiere 30 – 50 passi, è usuale un avanzamento rettilineo	devia verso il lato malato di oltre 45°	esegue passi scoordinati, senza vera rotazione

Ricordare il **Romberg sensibilizzato - Fukuda: variante di Unterberger** (piegando il capo da un lato, l'individuo sano ruota in senso opposto)

	nistagmo spontaneo	Romberg ed Unterberger	test di Halmagyi
Sindrome vestibolare armonica periferica: deviazioni toniche tutte dalla stessa parte (quella lesa, fase deficiaria)	- "diretto" verso lato colpito ("batte" verso il sano) - "unidirezionale" non cambia direzione con la posizione	(se possibili) devia verso il lato colpito	positivo quando ruota il capo verso il lato colpito

Sindrome disarmonica centrale: deviazioni pluridirezionali non omogenee

Neurite e neuronite vestibolare o DEFICIT VESTIBOLARE ACUTO UNILATERALE IDIOPATICO	In genere episodio ISOLATO (molto rare ma possibili le forme recidivanti) - Nel 70% dei casi i sintomi ed il nistagmo scompaiono spontaneamente in 7 – 10 giorni per l'instaurarsi del "compenso centrale" - In genere dopo 1 – 2 mesi risposta normale alle prove caloriche - Head Shaking Test positivo nel 50 % dei casi anche dopo 6 mesi
insorgenza rapida (1 – 2 ore, spesso improvvisa) di vertigine (oggettiva) con modesti sintomi vegetativi ed assenza di sintomi cocleari (ipoacusia) e segni neurologici.	
la vertigine NON è posizionale i sintomi sono di LUNGA DURATA (24 ore) con un graduale recupero SPONTANEO	

Diagnosi Differenziale	Diagnosi Differenziale
- s. di Wallenberg; patologia di a. vertebrale o PICA o a. fossetta laterale bulbo (rara da neoplasia o forme degenerative) 1) s. vestibolare armonica periferica (nistagmo, vertigine, s.vegetativi, prove spontanee indistinguibili da neuronite) ma associata a: - IPSILAT. : paralisi velo-faringo-laringea (disfagia, disfonia) da lesione X - paresi trapezio e SCM da lesione XI - ipoestesia termo-dolorifica emivolto da lesione radice discendente V - s. Claude Bernard Horner da lesione fibre oculopupillari bulbo - CONTROLAT.: ipoestesia termo-dolorifica emisoma (eventuale emiparesi) s. vestibolare pontina: in genere per neoplasie o forme degenerative, rare le forme vascolari. - vertigine modesta ricorrente con scarsi sintomi vegetativi - Ny di I° (compare guardando nella direzione della fase rapida), bilaterale aritmico, spesso associato ad un Ny verticale (verso l'alto o il basso) - deficit del OKT e riflessi visuo-oculomotori	- M. di Ménière: presenza di sintomi cocleari, s. vegetativi più intensi, durata di minuti - V.P.P.B.: la vertigine è chiaramente posizionale e rapidamente esauribile - Tumarkin, fistole e deiscenze (Tullio): rare e vertigini brevi (a volte tipo VPPB) - Labirintite suppurativa: sintomi uguali ma è presente un'otite acuta o cronica - S. di Ramsay-Hunt: presenza di vescicole da HZ nel CUE, frequente coinvolgimento del VII (paresi) e della coclea - Labirintite traumatica: trauma in anamnesi, possibile otorragia, spesso lesione coclea - Labirintite vascolare: (emorragica, trombotica, embolica da decompressione) rara, pz a rischio; se dell'AUI coinvolge anche la coclea; se dei rami terminali provoca una VPP atipica; non è mai coinvolto il VII. Ricordare la "vertigine da ipotensione" (non solo ortostatica), consigliare Holter pressorio. - Sclerosi multipla: può dare una vertigine assai simile alla neuronite ma il Ny è in genere meno tipico (a volte verticale o dissociato) e l'andamento è tendenzialmente cronico o ricorrente (a poussées).
<u>TERAPIA SINTOMATICA</u> RIPOSO in ambiente tranquillo e buio TORCAN supp. (limitare alla fase più acuta) PLASIL fl i.m. <u>TERAPIA "PATOGENETICA"</u> ANTIVIRALI (per es. valaciclovir 500 mg 1 cp x2 al dì) CORTISONICI (Medrol 16 mg 1-2 cp al dì, dimezzare dose ogni 4 gg)	

Caratteristiche del nistagmo di origine centrale in rapporto alla sede di lesione

Sede della lesione	Direzione del nistagmo	Caratteristiche particolari
<i>Bulbare</i>	Rotatorio	
<i>Pontina laterale</i>	Orizzontale	Si può associare a paralisi oculare coniugata
<i>Pontina paramediana</i>	Orizzontale	Si può associare a paralisi internucleare
<i>Mesencefalica (tettale)</i>	Retrattorio	
<i>Cerebellare laterale</i>	Orizzontale (batte verso la lesione)	
<i>Cerebellare diffusa</i>	Tutte le direzioni (fase lenta verso il centro)	

Caratteristiche differenziali della vertigine posizionale (V.P.) in rapporto alla sede del danno

Sintomi o segni	V.P. Periferica	V.P. Centrale
Latenza	1-40 sec.	Immediata
Durata	meno di 1 minuto	Persistente
Intensità	elevata	Modesta
Direzione nistagmo	fissa, orizzontale	Variabile
Faticabilità	presente	Assente

VERTIGINE POSIZIONALE PAROSSISTICA BENIGNA

SINTOMATOLOGIA CLINICA CARATTERISTICA

- crisi di intensa vertigine oggettiva scatenata dai movimenti del capo
- di breve durata (sempre inferiore al minuto) anche mantenendo la
- posizione scatenante
- ripetibile (si ripresenta rifacendo il movimento scatenante)
- affaticabile (ripetendo più volte il movimento la v. diminuisce fino a scomparire)
- spesso associata a reazioni neurovegetative (sudorazione, nausea, vomito)

RICERCA DEL PATOGNOMONICO NISTAGMO POSIZIONALE PAROSSISTICO

- avere LATENZA (iniziare 3 – 15 sec. dopo il posizionamento)
- essere PAROSSISTICO (con una fase di incremento ed una di decremento)
- avere DURATA < 1 MINUTO
- essere ASSOCIATO A VERTIGINE oggettiva
- essere RIPETIBILE ripetendo la manovra
- essere FATICABILE cioè non essere più eccitabile dopo molte manovre

Tutte le forme centrali sono atipiche fino a prova contraria

Tutte le forme centrali sono severe fino a prova contraria

Nausea e vomito: nel periferico più frequenti e intensi

Andatura: nel centrale più instabile e pluridirezionale

Romberg: cadute verso il lato lesa nel periferico

Ipoacusia: rarissima nel centrale

FARMACI VERTIGINI

- **Vertiserc** 8, 16, 24 mg cp; 8 mg/ml → 24 mg x 2/die per almeno 1 mese
- **Microser** 8, 16, 24 mg cp; 12,5 mg/ml → 24 mg x 2/die per almeno 1 mese
- **Arlevertan** 20+40 mg cp → 1 cp x 3 volte/die (no se ClCr ≤ 25)
- **Torecan** 6,5 mg supp. → 1 x 3/die (limitare alla fase più acuta)
- **Levopraid/Levobren** 25, 50, 100 mg cp; 2,5% gtt; 25, 50 mg in 2 ml fl → ½-1 fl da 50 mg im o ev; 1 cp da 50 mg x 3/die
- **Stugeron** 25, 75 mg cp; 75 mg/ml gtt 1 ml = 25 gtt = 75 mg → sino a 75 mg x 2/die

SINDROMI CEREBELLARI

<i>sede anatomica</i>	<i>Denominazione</i>	<i>sede della lesione</i>	<i>sintomi omolaterali</i>	<i>cause più comuni</i>
1. Sindrome flocculo-nodulare	Sindrome archi-cerebellare o vestibolo cerebellare	Lobo flocculo-nodulare o peduncolo cerebellare inferiore	- Atassia statica e dinamica senza dismetria agli arti (instabilità sia nella marcia che nella postura eretta); - rotazione del capo (occipite verso il lato opposto alla lesione); - nistagmo lento (accennato), irregolare, orizzontale verso il lato della lesione, soppresso dalla fissazione	Tumori della linea mediana (in particolare medullo-blastoma)
2. Sindrome del lobo anteriore	Sindrome paleo-cerebellare o spino-cerebellare	Alterazione dei riflessi posturali e della sinergia della marcia	- marcia a base allargata, con barcollamenti e arti lievemente rigidi* - i disturbi agli arti superiori sono molto modesti; manca l'ipotonìa (e quindi anche i riflessi non sono pendolari)	Atrofia cerebellare tardiva a predominanza corticale (parte rostrale lobo anteriore)
3. Sindrome del lobo posteriore	Sindrome neo-cerebellare o cortico-ponto-cerebellare	Lobo posteriore	- ipotonìa** degli arti e talora del tronco (se unilaterale è omolaterale alla sede della lesione cerebellare) - dismetria (indice-naso, calcagno-ginocchio e calcagno-tibia strisciata) (prova di Stewart Holmes positiva)*** - adiadococinesia - atassia statica - astenia o ipostenia - tremore cinetico - disartria - turbe della scrittura	Atrofia olivo-ponto-cerebellare di Dejerine-Thomas, lesioni tumorali, vascolari e infiammatorie

* **rigidità degli arti durante la marcia.** Si tratta di un'esagerazione del riflesso di sostegno «positivo» cioè di un riflesso posturale che si manifesta con estensione degli arti inferiori in risposta ad una leggera pressione sulla pianta del piede (cosiddetta «**reazione di appoggio**»).

** **manovra del ballottamento** (l'arto superiore sostenuto a livello dell'avambraccio viene ritmicamente scosso e la mano dimostra una grande estensione di movimento rispetto al

normale), con la **prova di mantenere gli avambracci verticali** (in caso positivo la mano omolaterale alla lesione si flette). L'ipotonìa comporta anche la **pendolarità dei riflessi** e, in parte, la comparsa di un **tremore attitudinale**. L'alterazione del **tono attitudinale** realizza le asimmetrie di posizione spontanee (in posizione eretta l'arto omolaterale alla lesione è lievemente flesso) e provocate (gli arti superiori protesi ad occhi chiusi deviano e le dita della mano non sono allineate)

*** **prova della deviazione degli indici (past-pointing)**: l'esaminatore è di fronte al soggetto con l'arto superiore in posizione orizzontale e gli indici che si toccano: il soggetto viene invitato a sollevare l'arto in posizione verticale e quindi, ad occhi aperti e poi ad occhi chiusi, raggiungere col suo indice l'indice dell'esaminatore. Nel cerebellare o nel soggetto affetto da malattia labirintica si osserva una deviazione verso il lato leso e/o un arresto oltre la meta, più evidente ad occhi chiusi. La positività nel cerebellare è molto precoce

SEGNII NELLA SINDROME CEREBELLARE

Le alterazioni dell'equilibrio e della coordinazione di origine cerebellare si caratterizzano per un corteo di sintomi quali:

Disartria	alterata fonazione per incoordinazione dei muscoli laringei per cui il ritmo della fonazione può essere accelerato, la parola scandita o esplosiva
Nistagmo	fase rapida nella direzione dello sguardo (guardando a sinistra batterà a sinistra, guardando a destra batterà a destra)
Atassia statica	caratterizzata dalla tendenza alla caduta quando il soggetto mantiene la stazione eretta a piedi uniti. In casi di lesioni lievi si noterà la danza dei tendini (contrazioni alterne dei muscoli antagonisti), la manovra di Romberg è negativa (non peggiora con la chiusura degli occhi) e alla prova della spinta il paziente non è capace di correggere la postura per cui cade. Alla prova di Mingazzini (in piedi con braccia tese in avanti) gli arti superiori mostrano instabilità
Atassia dinamica	a occhi aperti la marcia è definita a zig-zag, nella marcia a tandem il paziente mette i piedi alternamente ai lati della linea.
Tremore intenzionale	compare nell'atto di compiere un movimento
Dismetria	incapacità di raggiungere correttamente un bersaglio è un'alterazione della fluidità del movimento
Braditelecinesia	lentezza del movimento. Si chiede al paziente di toccarsi il naso con l'indice ad occhi aperti e il movimento si blocca verso la fine (fenomeno del <i>freinage</i>)
Adiadococinesia	incapacità di eseguire movimenti rapidi coordinati
Pendolarità del riflesso	il riflesso evocato si ripete dopo una singola stimolazione
Prova del rimbalzo (prova di Stewart Holmes)	chiedendo al paziente di flettere il braccio contro resistenza dell'esaminatore, lasciando improvvisamente andare il braccio la mano del paziente si sbatte contro il torace o la spalla in quanto non è capace di correggere rapidamente la forza

CARATTERISTICHE DELL'ATASSIA CEREBELLARE, DELL'ATASSIA SENSITIVA E DEI DISTURBI FRONTALI DELLA MARCIA			
	<i>Atassia cerebellare</i>	<i>Atassia sensitiva</i>	<i>Marcia da disturbo frontale</i>
Base d'appoggio	Allargata	Ristretta, sguardo verso il basso	Allargata
Velocità	Variabile	Lenta	Molto lenta
Passo	Irregolare, oscillante	Regolare con deviazione della direzione	Corto, strisciante
Romberg	+/-	Instabilità, caduta	+/-
Calcagno-ginocchio	Anormale	+/-	Normale
Inizio	Normale	Normale	Esitante
Cambi di direzione	Instabilità	+/-	Esitante, più passi
Instabilità posturale	+	+++	++++ sinergie posturali deficitarie nel rialzarsi da una sedia
cadute	Tardive	Frequenti	Frequenti

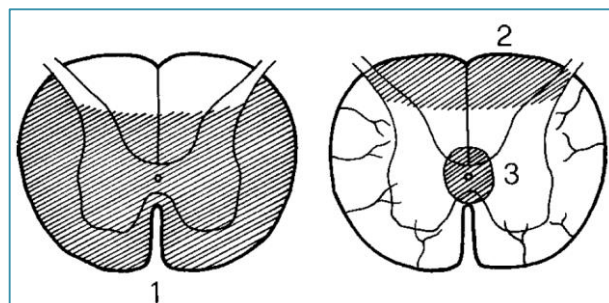
SINDROMI MIDOLLARI		
SINDROME	CLINICA	CAUSE
SINDROME SEGMENTARIA VENTRALE O DELLE CORNA ANTERIORI	- paralisi flaccida nel territorio muscolare dipendente dai segmenti midollari lesi; - abolizione dei riflessi, atrofia ed ipotonia muscolare, fascicolazioni; - turbe della sudorazione e della vasomotilità;	poliomielite, talora obliterazione dell'arteria spinale anteriore
SINDROME SEGMENTARIA DORSALE O DELLE CORNA POSTERIORI	dissociazione di tipo siringomielico* delle sensibilità e ipo- o anestesia termodolorifica "sospesa" , cioè di uno o più dermatomeri contigui e abolizione dei riflessi profondi	tumori intramidollari
SINDROME SEGMENTARIA VENTRALE E DORSALE ASSOCIATE O CENTROMIDOLLARE	associazione sintomatologica delle due sindromi	si riscontra in casi di ematomielia, nella siringomielia e in alcuni casi di rammollimento midollare
SINDROME DEL CORDONE ANTERO-LATERALE	- sindrome piramidale: paresi o paralisi omolaterale con spasticità, iperreflessia osteotendinea, fenomeno di Babinski; - ipoestesia o anestesia termodolorifica nella metà controlaterale del corpo al di sotto del segmento midollare colpito per lesione irritativa del fascio spino-talamico, in caso di traumi, tumori intramidollari o siringomielia, si possono manifestare dolori cordonali. I dolori, di tipo urente, con distribuzione sottolesionale controlaterale oppure metamerica, a seconda che il fascio sia lesa nel cordone antero-laterale o a livello della decussazione. Raramente si manifestano disturbi dell'equilibrio e della coordinazione per lesione dello spino-cerebellare diretto e crociato	=
SINDROME DEL CORDONE POSTERIORE	Deficit omolaterale delle sensibilità profonde e tattile discriminativa (dissociazione tabetica delle	=

	sensibilità**): batiestesia, pallestesia, pallestesia, perdita della discriminazione tattile, della stereognosia e della dermolessia. In caso di lesioni irritative si manifestano dolori di tipo cordonale o parestesie a tipo scarica elettrica (segno di Lhermitte)	
SINDROME ASSOCIATA DEI CORDONI LATERALI E POSTERIORI O SINDROME DA SCLEROSI COMBINATA	- segni di compromissione dei cordoni laterale o posteriore: segni piramidali o disturbi delle sensibilità profonde con atassia - segni di compromissione dei cordoni antero-laterali: Babinski, da un deficit motorio anche lieve e scomparsa dei riflessi addominali.	atassia spino-cerebellare, sclerosi multipla, epatopatie croniche, deficit di vit B12, mielopatia da. Spondilartrosi, tumori
SINDROME SEGMENTARIA E SINDROME CORDONALE ASSOCIATE	La lesione associata delle cellule delle corna anteriori e dei cordoni laterali, con relativa sintomatologia di tipo piramidale associata ad atrofia muscolare e fascicolazioni	SLA, siringomielia, tumori intramidollari, mielopatia attinica, mielomalacia ed ematomielia
SINDROME TRASVERSA COMPLETA	- <u>shock midollare</u>: paraplegia o tetraplegia flaccida con marcata ipotonia muscolare, abolizione dei riflessi sia tendinei che cutanei, anestesia totale nelle regioni corporee sottostanti la sede della lesione, ritenzione di urine e feci, impossibilità all'erezione ed all'eiaculazione, comparsa di turbe trofiche della cute e delle masse muscolari, scomparsa della sudorazione, vasoparalisi con conseguente caduta della pressione arteriosa ed ipotermia cutanea - <u>fase cronica</u>: riflessi di difesa, tra cui il riflesso di triplice retrazione dell'arto inferiore e i vari fenomeni di automatismo spinale: l'evacuazione riflessa della vescica e del retto	cause traumatiche (frattura o lussazione vertebrale), mielite acuta (mielite traversa), rammollimento midollare e, molto raramente, in caso di tumore
SINDROME TRASVERSA INCOMPLETA	persistenza di alcuni riflessi cutanei, e comparsa precoce dei riflessi di automatismo midollare, segno di Babinski, e disturbi del controllo sfinterico. L'attitudine degli arti è in	trauma o ad un processo infiammatorio

	estensione e progressivamente aumentano di intensità i ROT e si realizza l'assai più frequente paraparesi spastica in estensione	
SINDROME DA EMISEZIONE MIDOLLARE O SINDROME DI BROWN-SÉQUARD	- omolateralmente alla lesione: paralisi spastica per lesione delle vie piramidali, abolizione della sensibilità profonda e tattile discriminativa per lesione dei cordoni posteriori; - controlateralmente alla lesione: anestesia termica e dolorifica - omolateralmente alla lesione si può osservare una banda di anestesia totale (per compromissione di due o tre radici posteriori o delle corna posteriori dei segmenti midollari corrispondenti) al di sopra della quale esiste una banda d'iperestesia (per irritazione vie spino-talamiche)	lesioni traumatiche, ad ematomielia o focolaio mielitico unilaterali, a tumori intra- o extramidollari
SINDROME DELLA CAUDA EQUINA	- completa (lesione bilaterale delle radici lombosacrali a partire dalla 2a radice lombare): paraplegia flaccida, con scom- parsa dei riflessi medio-plantare, achilleo e iporeflessia rotulea; forti dolori di tipo radicolare e anestesia ai due arti inferiori sino alla radice delle cosce (a sellino). Ritenzione urinaria e, meno spesso, incontinenza) - incompleta: <u>una varietà alta (L₂-L₃-L₄)</u> paresi dell' estensione della gamba sulla coscia (quadricipite femorale), diminuzione del riflesso rotuleo e ipo-anestesia nei distretti radicolari corrispondenti; <u>una varietà media (L₅-S₁-S₂)</u> paresi dei muscoli innervati dallo sciatico, ipo- o areflessia achillea, alterazioni delle funzioni vescicali, rettale e genitale ed ipoestesia del piede, faccia posteriore della gamba e della coscia; <u>una varietà bassa (S₃-S₄-S₅)</u>, simile alla precedente per quanto riguarda i disturbi genito-urinari mentre l'anestesia è perineale;	tumori intrarachidei, soprattutto gli ependimomi e i neurinomi, più rari i meningiomi e i carcinomi metastatici; ernie discali mediane L ₄ –L ₅ e L ₅ –S ₁

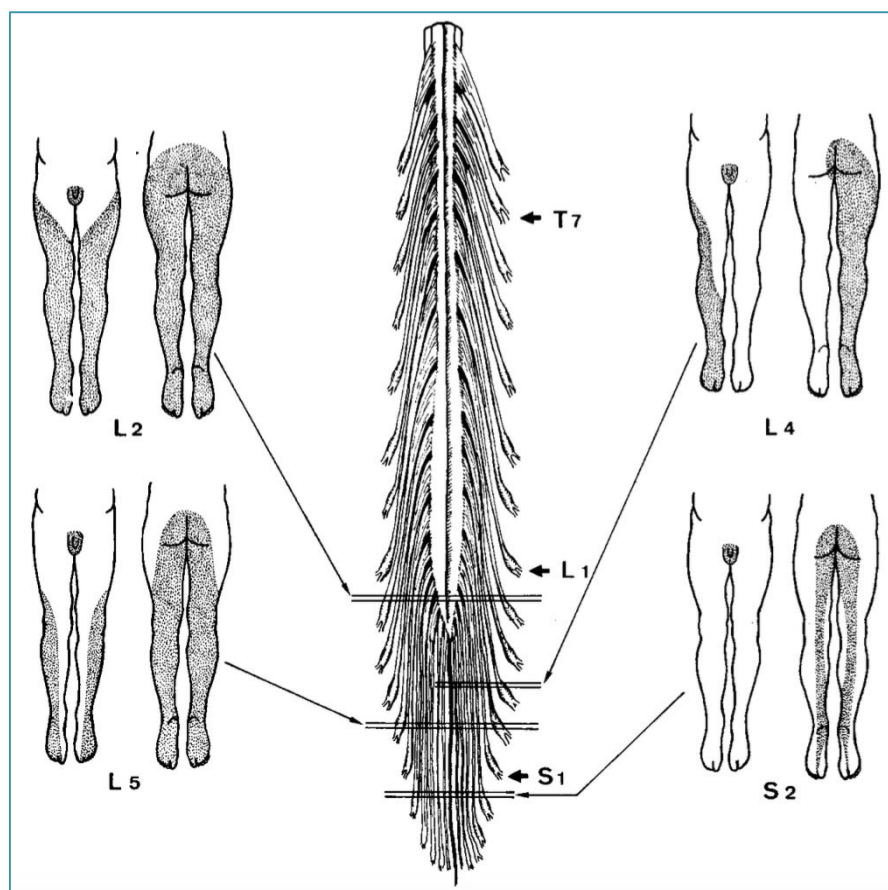
* **dissociazione di tipo siringomielico:** ipo- anestesia termodolorifica con conservazione delle sensibilità profonde, per lesioni del fascio spino-talamico dorsolaterale

** **dissociazione tabetica:** perdita delle sensibilità profonde e della tattile-discriminativa e conservazione della sensibilità termodolorifica per lesione delle colonne dorsali



Schema della topografia di lesione nelle ischemie midollari.

- 1 = sindrome dei $\frac{3}{4}$ anteriori del midollo o sindrome dell'arteria spinale anteriore;
2 = sindrome del quarto posteriore del midollo o sdr dell'arteria spinale posteriore;
3 = sindrome del rammollimento centromidollare o «rammollimento a matita»



Distribuzione del disturbo sensitivo nelle sindromi della cauda: sindrome da lesione completa (L2); da lesione lombosacrale incompleta unilaterale (L4); da lesione lombosacrale bilaterale (L5); da lesione sacrale (S1).

VALUTAZIONE MEDICA DI SOSPETTA MIELITE ACUTA TRASVERSA	
<i>Segni e Sintomi</i>	<i>Valutazione Suggestita</i>
Febbre	Rachicentesi: Colorazione di Gram e coltura batterica
Meningismo	Rachicentesi e PCR: herpes simplex tipo 1, 2 e 6 (HSV-1, HSV-2 e HSV-6), Virus Varicella Zoster (VZV), Citomegalovirus (CMV), Virus di Epstein Barr (EBV), enterovirus e HIV
Eritemi	Rachicentesi: Colture virali
Concomitanza Infettiva Sistemica	Rachicentesi: Striscio per Bacilli Acid-Fast e coltura per tubercolosi
Stato Immunitario Compromesso	Rachicentesi HSV, VZV e anticorpi retrovirus umano dei linfociti T di tipo 1 (Human T-cell lymphotropic virus) (HTLV-1)
Infezione Genitale Ricorrente	Rachicentesi anticorpi anti-Borrelia Burgdorferi
Sintomi di Radiculopatia Zoster	Rachicentesi test per la ricerca della malattie veneree (VDRL)
Residenza in una zona endemica per infezioni parassitarie	Radiografia Toracica; sierologia per anticorpi HSV,VZV,HTL-1, Borrelia Burgdorferi; Sierologia per Epatite A,B,C e micoplasma; considerare sierologia per parassiti
Adenopatia	Rachicentesi esame con indian ink e colture fungine
Eritemi	Siero di conversione dell'enzima che converte l'angiotensina (ACE)
Ulcere orali o genitali	Autoanticorpi ANA, ds-DNA, SS-A (Ro), SS-B (La), Sm (Smith), RNP
Adenopatia	Livelli del complemento
Livedo Reticularis	Analisi delle Urine con analisi per l'ematuria
Sierosite	Biopsia delle labbra/ghiandole salivari
Fotosensibilità	Tomografia Computerizzata toracica

Artrite Infiammatoria	Test di Schirmer
Eritema Nodoso	Radiografia Toracica
Xerostomia	Anticorpi antifosfolipidici (anticorpi anti-cardiolipina, Tempo al veleno di vipera Russel diluito, tempo di tromboplastina parziale)
Cheratite Congiuntivite Contratture o ispessimento pelle; Anemia/Leucopenia/Trombocitopenia Fenomeno di Reynaud Storia Clinica di trombosi arteriosa e venosa	Assetto auto-anticorpale, valutazione reumatologica
Sclerosi Multipla	RMN encefalica; Potenziali evocati; Rachicentesi: Bande Oligoclonali
Neuromielite Ottica (Malattia di Devic)	Potenziali evocati; RMN encefalica (generalmente negativa)
Mielite Trasversa Idiopatica Assenza di evidenze cliniche o paracliniche indicanti una diversa categoria diagnostica	Potenziali Evocati; Elettromiografia/velocità di conduzione nervosa

SINDROMI DEL TRONCOENCEFALO

SINDROMI BULBARI						
<i>sede anatomica</i>	<i>eponimo</i>	<i>sede della lesione</i>	<i>sintomi omolaterali</i>	<i>sintomi controlaterali</i>	<i>cause più comuni</i>	<i>freq.</i>
1. S. bulbare para-mediana	Sindrome di Déjèrine	area bulbare interolivare paramed.	- paralisi del XII con atrofia linguale	emiparesi o emiplegia	vascolari (rammollimento)	molto rara
2. S. bulbare laterale	Sindrome di Wallenberg	Area retrolivare	- emianestesia facciale termodolorifica; - paralisi faringolaringopalatina; - s. di Bernard-Horner; - atassia; - nistagmo;	- emianestesia corporea termodolorifica	vascolari (rammollimento)	molto freq.
3. S. bulbare laterale estensiva	Sindrome di Babinski Nageotte		- emianestesia facciale termodolorifica; - paralisi faringolaringopalatina associata a paralisi VI-VII, XI; - s. di Bernard-Horner; - atassia; - nistagmo;	- emianestesia corporea termodolorifica con emiparesi	vascolari (rammollimento)	molto freq.
4. S. bulbare laterale parziale	a) S. di Avellis b) S. di David-Wolfstein c) S. di Millian-Meunier	a) nucleo ambiguo b) associato a via piramidale e via spino-talamica c) n. Ambiguo e corpo restiforme	a) paralisi faringolaringopalatina c)+ b) sindrome cerebellare	b) a + emianestesia corporea termodolorifica	vascolari (rammollimento)	molto freq.

SINDROMI PONTINE						
<i>sede anatomica</i>	<i>eponimo</i>	<i>sede della lesione</i>	<i>sintomi omolaterali</i>	<i>sintomi controlaterali</i>	<i>cause comuni</i>	<i>freq.</i>
1. S. pontina ventrale, terzo caudale	Sindrome di Millard-Gubler	Piede pontino	deficit periferico VII e VI	emiparesi o emiplegia	tumorali	freq.
2. S. pontina ventrale, terzo medio e rostrale	Sindrome pontina paramed.	Piede pontino terzo medio e rostrale	paraparesi o paraplegia tetraparesi o teraplegia	emiparesi o emiplegia	vascolari (rammollimento)	rara
3. S. pontina tegmentale, terzo caudale	Sindrome di Foville inferiore o sindrome Foville-Millard-Gubler		deficit VII periferico, VI; ipoestesia dell'emifaccia, paralisi laterale dello sguardo, turbe cerebellari	Emianestesia corporea tattile profonda	tumorali	freq.
4. S. pontina tegmentale, terzo medio	Sindrome sensitiva alterna o sindrome di Grenet	Nucleo V sensitivo e motorio, lemnisco mediale, fascio spino-talamico	anestesia facciale globale o termodolorifica, talvolta paralisi muscoli masticatori	emianestesia corporea termodolorifica	tumorali	rara
5. S. pontina tegmentale, terzo rostrale	Sindrome di Foville superiore o sindrome di Raymond-Cestan	Tegmento pontino terzo rostrale	paralisi laterale coniugata dello sguardo; emiatassia; emiasinergia; movimenti coreoatetotici	emiipoestesia superficiale e profonda, atassia	tumorali	freq.
	sindrome della a. cerebel. superiore		atassia, S.di Bernard-Horner, tremore o mioclonie ritmiche	ipoanestesia termodolorifica o globale, ipoacusia	vascolari (rammollimento)	rara

6. S. pontina laterale	Sindrome di Marie-Foix		atassia	emiparesi, emiipoestesia termodolorifica	vascolari (rammollimento)	molto rara
SINDROMI MESENCEFALICHE						
sede anatomica	eponimo	Sede della lesione	sintomi omolaterali	sintomi controlaterali	cause più comuni	freq.
Sindrome ventrale	S. di Weber	Piede del peduncolo cerebrale, vie cortico spinali e cortico-bulbari, fibre radicolari del III paio e s. nigra	paralisi del III	emiparesi o emiplegia	Tumori, traumi, (rari emor. ed infarti)	Freq.
Sindrome tegmentale ventrale						
	S. di Benedikt	Nucleo rosso, fascicolo longitudinale e mediale, nuclei e fibre del III, lemnisco mediale e talvolta lemnisco laterale	paralisi del III	emiparesi e movimenti involontari	tumoral	rara
	S. n. rosso inferiore		paralisi del III	atassia		
	S. superiore del nucleo rosso o S. di Claude superiore o di Nielsen			movimenti involontari		
	S. control del n. rosso			Atassia talora con movimenti involontari		
Sindrome tegmentale dorsale						
a) Collicolo inferiore	Sindrome dell'art. cerebel. superiore	Peduncolo cerebel.sup, lemnisco med e lat, fibre oculo-pupillari, collicolo inferiore	atassia, s. di Bernard-Horner, tremore o mioclonie ritmiche	ipoanestesia termo-dolorifica o globale ipoacusia o sordità	vascolari (rammollimento)	rara

b) Collicolo superiore	Sindrome di Parinaud	Collicolo superiore	Paralisi coniugata oculare verticale (alto o basso)		tumorale	freq.
---------------------------------------	----------------------------	------------------------	---	--	----------	-------

Sintomatologia da lesione dell'IPOGLOSSO		
Lesione unilaterale del XII	<u>In posizione di riposo</u> (sul pavimento buccale)	→ la lingua appare mediana con la punta deviata verso il <u>lato sano</u> per azione del m. STILO-GLOSSO che “tira” verso il lato sano
	<u>A lingua protrusa</u>	→ si osserva deviazione verso il lato della lesione per azione del muscolo genio-glosso controlaterale che “spinge” l'emilingua all'infuori
Lesione sopranucleare (lesione vie cortico-bulbari)	- non atrofia - deviazione della lingua protrusa verso il LATO OPPOSTO alla lesione (e quindi verso il lato plegico) per azione del m. GENIO-GLOSSO ipsilaterale (che spinge l'emilingua verso il lato opposto)	
Nella sindrome pseudobulbare la lesione è BILATERALE		
CAUSA: spesso vascolare e con segni associati a lesione delle vie lunghe		

**PRINCIPALI SINDROMI CLINICHE FOCALI RIPORTABILI A TUMORI INTRACRANICI
INFRATENTORIALI E DELLA BASE (correlazione anatomo-clinica)**

TUMORI INFRATENTORIALI	
Angolo pontocerebellare	Deficit unilaterali, in successione, di: - VIII (disturbi cocleo-vestibolari) - VII (paralisi periferica del faciale) - V (ipoestesia dell'emifaccia omolaterale e abolizione del riflesso corneale) - VI (paresi del retto laterale)
Cervelletto	
- Verme	Posizione coatta del capo ('atteggiamento processionale') Nistagmo Atassia statica e, in minor misura, dinamica
- Emisferi	Sindrome cerebellare emisferica (asinergia, dismetria, adiadococinesia, lateropulsione omolaterali)
Tronco encefalico	Sindromi alterne
TUMORI DELLA BASE CRANICA	
Apice dell'orbita	Sindrome di Rollet: deficit II, III, IV, VI e V (branca oftalmica)
Fessura sfenoidale	Sindrome di Foix: deficit III, IV, VI e V (una o più branche)
Apice della rocca	Sindrome di Gradenigo: deficit V e VI
Spazio retro-sfenoidale	Sindrome di Jacod: deficit II, III, IV, V e VI
Forame giugulare	Sindrome di Vernet: deficit IX, X e XI
Spazio latero-condiloideo posteriore	Sindrome di Sicard-Collet: deficit IX, X, XI e XII
Spazio retro-parotideo posteriore	Sindrome di Villaret: deficit IX, X, XI, XII e sindrome di Bernard-Horner Sindrome di Tapia: deficit X, XII e talora XI
Base cranica	Sindrome di Garcin: deficit dal III al XII di un lato
Forame magno	Algie suboccipitali o cervicali, associate ad ipostenia brachio-crutale e talora ad iporeflessia osteo-tendinea

**PRINCIPALI SINDROMI FOCALI IN RAPPORTO ALLA LOCALIZZAZIONE DEL TUMORE
INTRACRANICO SOPRATENTORIALE (correlazione anatomo-clinica)**

<i>SEDE DEL TUMORE</i>	<i>PRINCIPALI SEGNI NEUROLOGICI</i>
LOBO FRONTALE	
Regione pre-frontale:	
Anteriore	Disturbi psichici: deficit mnesici, disinteresse, indifferenza affettiva, disinibizione, moria. Turbe della statica e della marcia (astasia-abasia, aprassia della marcia)
Antero-laterale	Crisi oculo-cefalogire, deficit faciale e, nel caso di localizzazione nell'emisfero dominante, disartria e aprassia della mano sinistra
Antero-mediale	Crisi jacksoniane motorie crurali, crisi palilaliche e disturbi sfinterici
Regione orbitaria	Anosmia associata a sindrome di Foster-Kennedy (atrofia ottica dal lato del tumore, stasi papillare controlaterale)
Area prerolandica o motoria	Crisi jacksoniane motorie, emiparesi o emiplegia facio-brachio-crurale con diverso gradiente a seconda della sede del tumore e, nel caso di localizzazione nell'emisfero dominante, afasia di Broca. La localizzazione a livello del lobulo paracentrale dà luogo a crisi jacksoniane e monoparesi crurali; nel caso di compromissione bilaterale (p.es. meningiomi della falce) si ha paraparesi crurale
LOBO PARIETALE	
Area postrolandica o sensitiva	Crisi jacksoniane sensitive con localizzazione prevalentemente a livello cheiro-orale e crurale. Emianestesia epicritica
Regione posteriore	Emisfero dominante: aprassia ideo-motoria, sindrome di Gerstmann. Emianopsia laterale omonima nei

	quadranti inferiori (lesioni profonde) Emisfero non dominante: emisomatoagnosia e emineglect, aprassia unilaterale. Emianopsia laterale omonima nei quadranti inferiori (lesioni profonde)
LOBO TEMPORALE	Crisi convulsive con valore localizzatore: crisi uncinate, crisi uditive, stati onirici. A queste si possono associare, a seconda della localizzazione:
2/3 posteriori	emianopsia laterale omonima nel quadrante superiore (quadrantopsia), associata ad afasia di Wernicke se è interessato l'emisfero dominante
2/3 anteriori	assenza di manifestazioni cliniche o presenza di turbe del comportamento, manifestazioni deliranti o demenziali
LOBO OCCIPITALE	Emianopsia laterale omonima cui possono associarsi allucinazioni visive elementari. Nelle lesioni bilaterali può esservi agnosia visiva
CORPO CALLOSO	Disturbi psichici di tipo 'prefrontale'. Aprassia ideomotoria della mano sinistra. Disturbi della statica e della marcia (astasia-abasia fronto-callosa). Disturbi mnesici di tipo Korsakoff (coinvolgimento del fornice)
VENTRICOLI	Segni neurologici focali generalmente incostanti e modesti (emianopsia laterale omonima, emiparesi, emiipoestesia, etc)
REGIONE SELLARE E PARASELLARE	Disturbi visivi (emianopsia bitemporale). Disturbi endocrinologici
REGIONE PINEALE	Sindrome di Parinaud. Idrocefalo triventricolare. Disturbi endocrinologici (pubertà precoce, macrogenitosomia)

Sinopsi delle sindromi da paralisi multiple dei nervi cranici

<i>Sede</i>	<i>Nervi coinvolti</i>	<i>Eponimo</i>	<i>Eziologia</i>
Apice dell’orbita	II-III-IV-VI-V (branca oftalmica)	<i>Rollet</i>	Neoplasie, traumi dell’orbita
Fessura sfenoidale	III-IV-VI-V (branca oftalmica)	<i>Foix</i>	Neoplasie regionali, granulomatosi, aneurismi carotidei, trombosi del seno cavernoso, traumi
Seno cavernoso anteriore	III-IV-VI-V (branca oftalmica)	<i>Tolosa-Hunt</i>	
Seno cavernoso medio e posteriore	III-IV-VI-V (branca oftalmica, mascellare e, talora, mandibolare)		
Spazio retro-sfenoidale	II-III-IV-V-VI	<i>Jacod</i>	Tumori della fossa cranica media
Apice della rocca	V-VI	<i>Gradenigo</i>	Petrositi, tumori della rocca
Meato acustico interno	VII-VIII		Tumori della rocca e dell’angolo pontocerebellare (neurinomi, meningiomi)
Angolo ponto-cerebellare	V-VI-VII-VIII e talora IX		
Foro giugulare	IX-X-XI	<i>Vernet</i>	Tumori, aneurismi
Spazio condiloideo laterale	IX-X-XI-XII	<i>Sicard-Collet</i>	Tumori del collo, della parotide, del glomo carotideo, linfadenopatie neoplastiche/infiammatorie/granulomatose, traumi
Spazio retro-parotideo posteriore	IX-X-XI-XII + sindrome di Claude Bernard-Horner	<i>Villaret</i>	
	X-XII e talora XI	<i>Tapia</i>	
Base cranica	dal III al XII di un lato	<i>Garcin</i>	Neoplasie della base cranica e del rinofaringe

SINDROME MENINGEA

All'esordio la sindrome meningea si manifesta con alcuni segni e sintomi aspecifici (febbre se meningite infettiva, fotofobia) cui fanno seguito, entro 1-2 giorni, segni e sintomi di ipertensione endocranica (cefalea e vomito "cerebrale") con eventuale **alterazione dello stato di coscienza** (fino al coma). Gli elementi più caratteristici del quadro clinico sono invece dipendenti dal coinvolgimento delle radici spinali nel processo flogistico cui derivano la sintomatologia dolorosa e le tipiche posture antalgiche.

Il paziente si presenta tipicamente in decubito laterale, capo in estensione, cosce flesse sul bacino e gambe sulle cosce (atteggiamento a "**cane di fucile**").

In genere, si riscontrano anche **rigidità nucale** (mentre nel bambino piccolo possono essere presenti forme senza rigidità, o "nuca molle"), **opistotono**,

- **segno di Kernig** (l'estensione passiva della gamba flessa sulla coscia a paziente supino provoca dolore e resistenza),

- **segno di Brudzinsky** (la flessione forzata del collo a paziente supino provoca la flessione involontaria delle ginocchia [**Brudzinsky 1** o del collo]; alla flessione passiva dell'arto inferiore esteso al ginocchio segue flessione riflessa dell'arto controlaterale [**Brudzinsky 2** o controlaterale]),

- **segno di Lasègue** (flessione della coscia sul bacino a gamba estesa: il malato avverte un dolore vivo provocato dallo stiramento del nervo sciatico che si irradia alla colonna vertebrale; può essere indicativo anche di irritazione meningea).

La **cefalea** è diffusa ma può avere prevalente localizzazione occipitale o frontale.

Il **vomito** è definito "**cerebrale**": indipendente dai pasti, non si accompagna a nausea, è improvviso e violento, talvolta addirittura "**a getto**";

nel corredo della sintomatologia dipendente dall'ipertensione endocranica si possono riscontrare alterazioni del fondo oculare fino alla **papilla da stasi**.

Infine, si possono riscontrare **bradicardia** e segni vegetativi, quali il segno di **Trousseau** o **dermografismo rosso**.

Sensibilità elementari	Sensibilità complesse o combinate (epicritiche)
La sensibilità superficiale comprende tre differenti modalità somestesiche esplorabili in termini di qualità, intensità, durata, localizzazione ed estensione spaziale dello stimolo: 1) sensibilità tattile (meccanoestesia della cute glabra e pelosa, della cornea e delle mucose); 2) sensibilità termica (termoestesia per caldo e freddo); 3) sensibilità dolorifica superficiale (puntoria). Ciascuna di esse è mediata da specifici recettori e trasportata con alta conservazione somatotopica alla corteccia sensitiva da specifiche vie nervose afferenti. La sensibilità profonda comprende: 1) sensibilità al movimento (chinestesia) ed alla posizione dei segmenti corporei (batiestesia); 2) sensibilità alla pressione ed al peso (bariestesia); 3) sensibilità alla vibrazione (pallestesia); 4) sensibilità dolorifica profonda. Anche per queste sensibilità, esistono recettori sensitivi specifici, sottocutanei, osteo-articolari, muscolari e tendinei, e relative vie nervose afferenti somatotopicamente arrangiate.	Le sensibilità complesse, o combinate o associate, derivano da un'attivazione simultanea di varie modalità somestesiche estero- e propriocettive, e comprendono in particolare: 1) sensibilità epicritica tattile e dolorifica, o capacità di discriminare spazialmente due stimoli meccanici tattili applicati simultaneamente su punti vicini della cute; 2) grafoestesia o dermolessia, o capacità di identificare tattilmente simboli grafici tracciati sulla cute; 3) stereoestesia o capacità di percepire dimensioni e forma tridimensionale degli oggetti manipolati. Queste sensibilità integrano più di una classe recettoriale e più di una via sensitiva alla volta, e riflettono le continue interazioni che esistono fra le diverse modalità sensitive ad ogni livello del neurasse (spinale, bulbare, talamico e corticale).
Sensibilità viscerale, o enterocettiva	

RIFLESSI	CENTRO	NERVO AFFERENTE	NERVO EFFERENTE
<i>Riflessi profondi</i>			
Masseterino	Ponte	V sensitivo	V motorio
Bicipitale	C ₅ - C ₆	Muscolo-cutaneo	Muscolo-cutaneo
Tricipitale	C ₆ - C ₇	Radiale	Radiale
Radio-flessore	C ₅ - C ₆	Radiale	Radiale
Cubito-pronatore	C ₈ - T ₁	Mediano	Mediano
Patellare o Rotuleo	L ₂ - L ₃ - L ₄	Femorale	Femorale
Achilleo	L ₅ - S ₁ - S ₂	Tibiale	Tibiale
Medio-plantare	L ₅ - S ₁ - S ₂	Tibiale	Tibiale
<i>Riflessi superficiali</i>			
Corneale	Ponte	V	VII
Faringeo	Bulbo	XI	IX - X
Addominale superiore	T ₇ - T ₉	Intercostali	Intercostali
Addominale medio	T ₉ - T ₁₁	Intercostali	Intercostali
Addominale inferiore	T ₁₁ - T ₁₂	Intercostali	Intercostali
Cremasterico	L ₁ - L ₂	Femorale	Genito-femorale
Cutaneo plantare	L ₅ - S ₁ - S ₂	Tibiale	Tibiale
Anale	S ₄ - S ₅	Pudendo	Pudendo

I RIFLESSI PATOLOGICI

IL FENOMENO DI BABINSKI: strisciando con un oggetto appuntito lungo il margine esterno della pianta del piede si ottiene, in condizioni normali, la flessione delle dita. In condizioni patologiche, e cioè nella lesione delle vie piramidali, si ottiene invece una estensione o dorsiflessione dell'alluce al punto di congiunzione metatarso-falangeo. Qualche volta si ha pure l'allargamento a ventaglio delle ultime quattro dita (fenomeno di Duprè).

Una risposta analoga al segno di Babinski può essere ottenuta anche con altre manovre :

- **SEGNO DI OPPENHEIM:** si provoca strisciando lungo il margine anteriore della tibia il pollice e l'indice, facendoli scorrere dal ginocchio verso il piede, seguendo la cresta tibiale
- **SEGNO DI GORDON:** si stringono con forza tra le mani le masse muscolari dei gemelli
- **SEGNO DI SCHAEFFER:** si provoca pizzicando il tendine d'Achille tra il dito indice ed il pollice
- **SEGNO DI BING:** pungere più volte lievemente la superficie dorso-laterale del piede
- **SEGNO DI GONDA STRANSKY:** tirare brevemente in fuori e in basso il 4° dito e subito interrompere
- **SEGNO DI CHADDOCK:** strisciare con una punta smussa la cute intorno al malleolo esterno

Segno di Hoffmann: si ottiene “pizzicando” con il proprio pollice l'unghia del dito medio del paziente, sostenendone la mano. La risposta consiste nella flessione di pollice ed indice.

Il **CLONO** della **caviglia**, si ottiene per brusca flessione dorsale passiva del piede.

Il **clono patellare** si evoca portando verso il basso la rotula.

RIFLESSI PRIMITIVI O ARCAICI

Sono **SEGNI DI LIBERAZIONE FRONTALE (SLF)**, riflessi normalmente presenti nel bambino piccolo, che scompaiono nell'adulto e possono ricomparire nelle encefalopatie degenerative.

Riflesso di prensione (grasping) *L'esaminatore posiziona il medio e l'indice sul palmo della mano del soggetto. Il reperto è patologico se il soggetto stringe le dita.*

Riflesso di protrusione delle labbra (segno del grugno) *L'esaminatore percuote con l'indice la zona tra il labbro superiore ed il naso del soggetto. Il reperto è patologico quando il soggetto sporge in fuori le labbra serrate.*

Riflesso palmo-mentoniero *L'esaminatore striscia sull'eminanza tenar della mano del soggetto. Il reperto è patologico se il soggetto contrae i muscoli mentonieri ipsilaterali e l'orbicolare della bocca (abbassamento della rima orale dallo stesso lato).*

Mancata perseverazione motoria *L'esaminatore dice al soggetto di chiudere gli occhi e di mantenerli chiusi. Il reperto è patologico se l'ordine viene eseguito ma il soggetto desiste rapidamente.*

DIAGNOSI ENCEFALITE LIMBICA

- Quadro clinico (deficit di memoria anterograda, crisi epilettiche e sintomi psichiatrici)
- RMN encefalo (lesioni temporali di solito bilaterali);
- Rachicentesi diagnostica (può essere anche negativa o con poche cellule);
- AutoAb:
 - Anti – VGCC (voltage gated calcium channel);
 - Anti – VGKC (voltage gated potassium channel);
 - Anti – LGI 1;
 - Anti – CASPR 2; }
 - Anti – NMDAR;
 - Anti – AMPAR 1 e 2;
 - Anti – GABA-B e A R;
 - Anti – GAD-65;
 - Anti – onconeurali;

Proteine associate a VGKC, responsabili della maggior parte delle enc. precedentemente attribuite allo stesso

(anti - Hu - Ri - Yo -Ma 2/Ta - CV2/CRMP5 - amfifisina)

- Anti – cerebellari (pattern anti-nucleo delle cell neuronali e gangli dorsali, pattern anti-citoplasma delle cell del Purkinje, anti-nucleo cell neuronali);
- Assetto autoanticorpale

ANTICORPI CONTRO ANTIGENI INTRACELLULARI (ANTI-ONCONEURALI CLASSICI ED ALTRI)

Anticorpi	Antigeni	Sindrome	Neoplasia più frequente
Anti-Hu (ANNA-1)	Hu protein	Encefalomyelitis, neuropatia sensitiva, degenerazione cerebellare	SCLC, neuroblastoma
Anti-Ri (ANNA-2)	NOVA	Sindrome mioclono opsocloro	cr mammario, SCLC
Anti-Yo (PCA-1)	CDR2, CDR62	Degenerazione cerebellare	cr ovarico, mam e uterino
PCA-2	Purkinje cell protein	Encefalite, neuropatia	SCLC

Anti-PNMA1 (Ma 1)	Ma protein	Romboencefalite, Encefalite Limbica	cr mammario, altri tumori
Anti-PNMA1 (Ma 2)	Ma protein	Romboencefalite, Encefalite Limbica	Tumore testicolare
Anti-CV2/Anti-CRMP5	Collapsin response-mediated protein	Encefalite Limbica	SCLC, Timoma
Ant-glia nuclear Ab (AGNA)	SOX 1 protein	Lamber-Eaton, Degenerazione cerebellare	SCLC
Anti-recoverina	Recoverina	Retinopatia	SCLC
Anti-amfifisina	amfifisina	Sindrome di Stiff-person	cr mammario, SCLC
Anti-GAD 65	Glutamic acid dec	Sindrome di Stiff-person	cr mammario, SCLC, cr colon
ANTICORPI CONTRO ANTIGENI DI SUPERFICIE			
Anti-AQP4 (NMO IgG)	AQP4	Neuromielite ottica	-
Anti-NMDAR	Subunit of receptor	Anti-glutammato R encefalite	Teratoma (ovaio, testicolo)
Anti-AMPA R (GlutR1 e Glur2)	GlutR1 e Glur2 subunit R	Encefalite Limbica	cr mammario, timoma, cr polmonare
Anti-mGluR1	Metabotropic glutamate R	Degenerazione cerebellare	Linfoma di H
GABA_B R	Ex cell domain GABA B1 sub of R	Encefalite Limbica	SCLC
Anti-LGI1	Leucin-rich glioma inactivated 1	Encefalite Limbica	SCLC, teratoma ovarico, Timoma, altri tumori
Anti-CASPR2	Contactin-associated protein-like 2	Encefalite Limbica, neuromiotonia, sindrome di Morvan	Timoma, cr uterino
Anti DNER (Anti-Tr)	Delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor	Degenerazione cerebellare	Linfoma di H
Anti-titina	Titina	Miastenia gravis	Timoma

GENETICA MALATTIE NEURODEGENERATIVE

- **DIAGNOSI DEMENZA FRONTO-TEMPORALE**

- TDP43
- C9ORF72
- MAPT
- PROGRANULINA

- **SLA:**

- SOD 1
- ALS 2
- TARDBP
- FUS/TLS
- C9ORF72
- PGRN
- MAPT

- **DEMENTIA DI ALZHEIMER:**

- APP
- PSEN 1
- PSEN 2
- CLU
- CR 1
- PICALM

- **MALATTIA DI PARKINSON:**

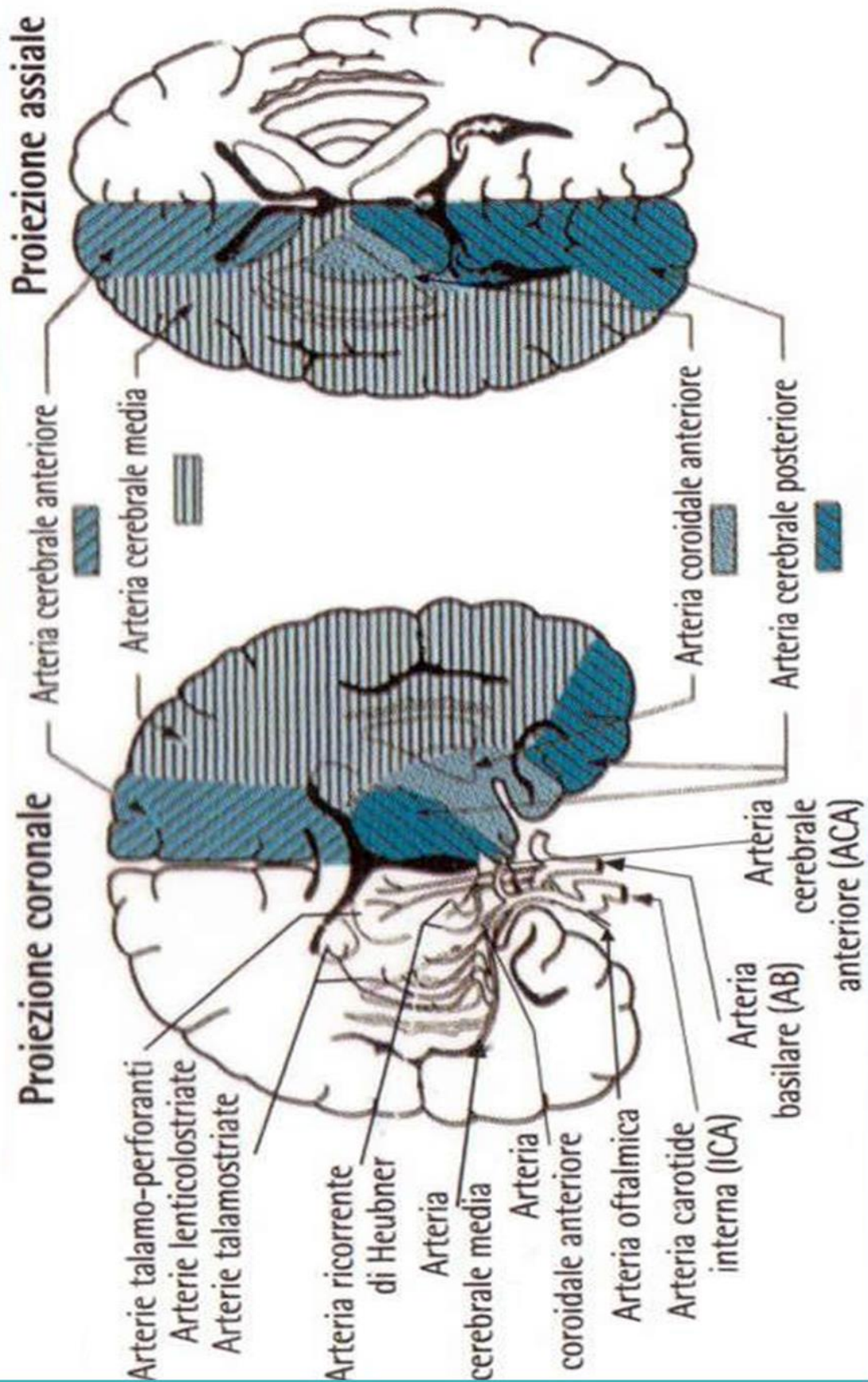
- LRRK2-1
- PINK 1
- DJ – 1
- PARK-1

Screening Parkinsonismi giovanili (disordini del movimento ad esordio < 40-50 aa):

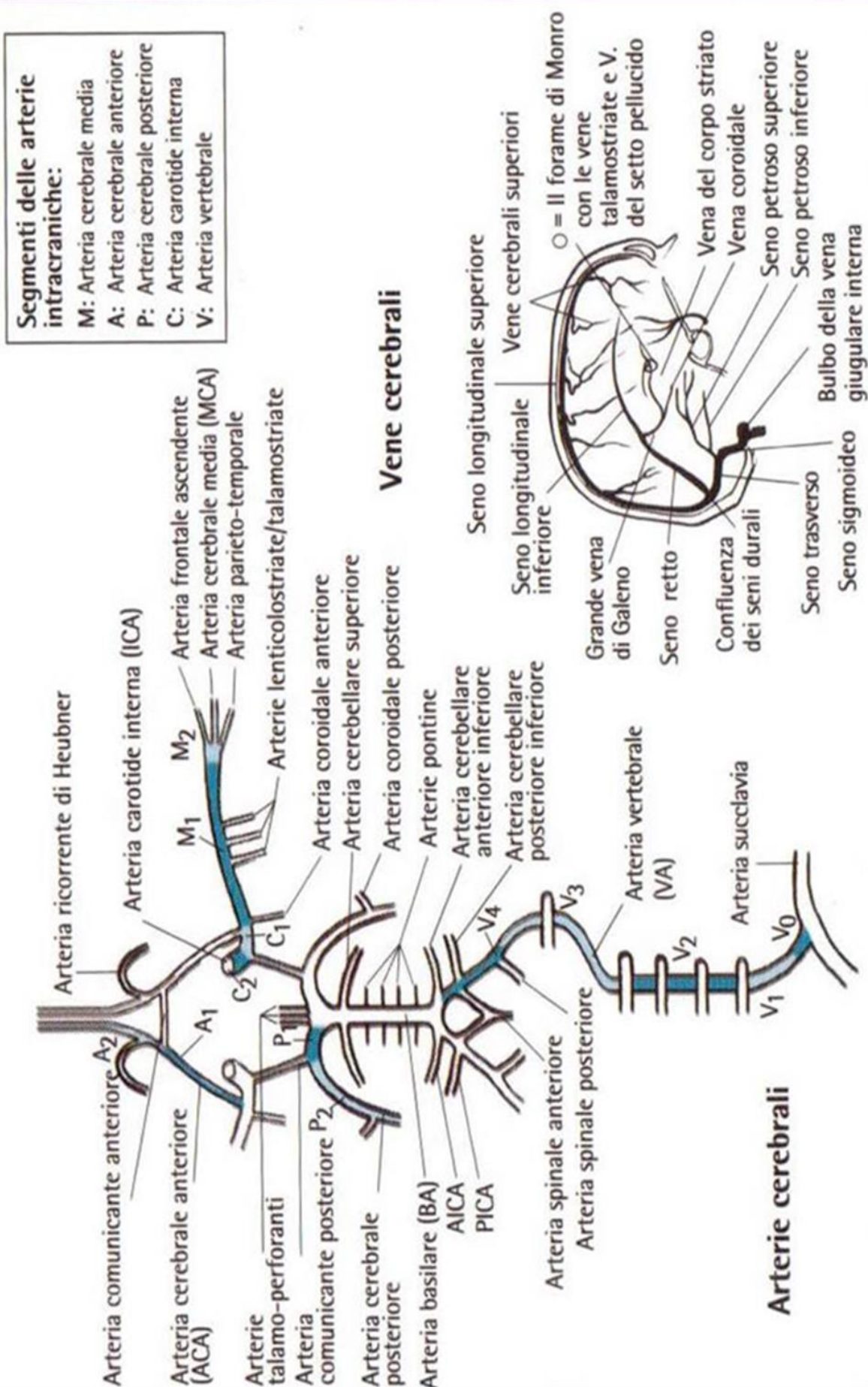
Oncomarcatori; Ceruloplasmina; Cupremia, Cupruria; Acantociti (> 15 %); RMN encefalo, DAT SCAN; genetica; assetto autoimmune; valutazione neuropsicologica.

Nelle demenze ricerca tau – p tau – β amiloide su liquor (Vedi Liquor).

TERRITORI VASCOLARI DEGLI EMISFERI CEREBRALI



VASI CEREBRALI

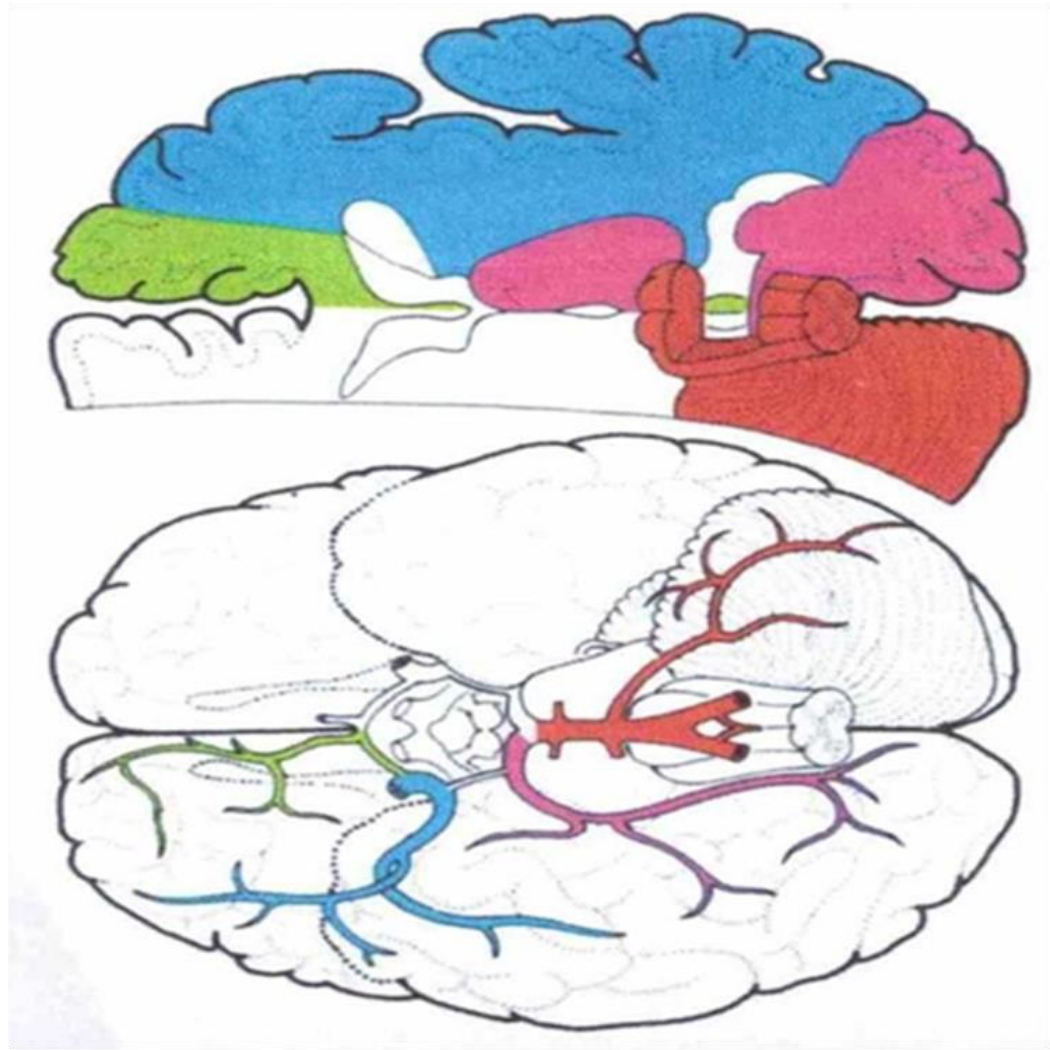


DIAGNOSI DIFFERENZIALE SEDE DEI DISTURBI DI CIRCOLO CEREBRALE

ARTERIE

ZONE IRRORATE

SINTOMI

Territorio
cerebrale
medio

Territorio cerebrale anteriore

Territorio
cerebrale
posterioreTerritorio
vertebro-
basilare[illegible]

Classificazione Bamford

SINDROME COMPLETA DEL CIRCOLO ANTERIORE → tutti i seguenti segni:

- Emiparesi o emiplegia facio-brachio-crusale controlaterale
- Emiipoestesia o emianestesia controlaterale
- Emianopsia laterale omonima controlaterale
- Rotazione preferenziale o forzata di capo e occhio verso il lato della lesione cerebrale
- Disturbi delle funzioni simboliche:
 - Afasia, se è colpito l'emisfero dominante per il linguaggio
 - Emisomatoagnosia, emianattenzione, anosodiaforia se è colpito l'emisfero 'minore'

SINDROME PARZIALE DEL CIRCOLO ANTERIORE → uno dei seguenti segni o combinazioni di segni, riferibili allo stesso emisfero:

- Deficit sensitivo-motorio + emianopsia
- Deficit sensitivo-motorio + compromissione di una funzione corticale superiore
- Compromissione di una funzione corticale superiore + emianopsia
- Deficit motorio-sensitivo puro meno esteso che in una sindrome lacunare (p.es. monoparesi)
- Deficit di una funzione corticale superiore isolata

SINDROMI DEL CIRCOLO POSTERIORE → uno dei seguenti segni:

- Paralisi di almeno un nervo cranico omolaterale con deficit motorio e/o sensitivo controlaterale
- Deficit motorio e/o sensitivo bilaterale
- Paralisi coniugata dello sguardo (orizzontale o verticale)
- Disfunzione cerebellare senza deficit di vie lunghe omolaterale
- Emianopsia laterale omonima isolata o cecità corticale

SINDROMI LACUNARI → ictus o TIA senza afasia, disturbi visuospaziali e senza compromissione definita del tronco encefalico e della vigilanza. Principali forme:

- Ictus motorio puro: deficit motorio puro che deve coinvolgere almeno metà faccia e l'arto superiore o l'arto superiore e quello inferiore
- Ictus sensitivo puro: deficit sensitivo, anche solo soggettivo, che deve coinvolgere almeno metà faccia e l'arto superiore o l'arto superiore e quello inferiore
- Ictus sensitivo-motorio
- Emiparesi atassica: incluse la sindrome della mano goffa-disartria e la sindrome emiparesi brachio-crusale con atassia omolaterale

Classificazione Etiopatogenetica: Criteri TOAST

- Aterosclerosi (Malattia dei grossi vasi)
- Cardioembolismo
- Sindrome lacunare (Malattia dei piccoli vasi)
- Altra etiologia determinata
- Etiologia indeterminata

CAUSE DI ICTUS ISCHEMICO

CAUSE COMUNI	CAUSE NON COMUNI
• Trombosi ○ Ictus lacunare (piccoli vasi) ○ Trombosi dei grandi vasi ○ Disidratazione • Occlusione embolica ○ Artero-arteriosa - Biforcazione carotidea - Arco aortico - Dissezione arteriosa ○ Cardioembolica - Fibrillazione atriale - Trombo murale - Infarto miocardico - Miocardiopatia dilatativa - Lesioni valvolari ▪ Stenosi mitralica ▪ Valvole meccaniche ▪ <u>Endocardite batterica*</u> - Embolo paradossso ▪ Difetto settale interatriale ▪ Forame ovale pervio ▪ Aneurisma settale atriale	• Alterazioni dovute a ipercoagulabilità ○ Deficit di proteina C ○ Deficit di proteina S ○ Deficit di antitrombina III ○ Sindrome antifosfolipidica ○ Mutaz. del fattore V di Leiden ○ Mutaz. di protrombina G20210 ○ Patologia maligna sistemica ○ Anemia falciforme ○ β-talassemia ○ Policitemia vera ○ LES ○ Omocisteinemia (C677T, A1298C) ○ Porpora trombotica trombocitopenica ○ CID ○ Disproteinemie ○ Sindrome nefrosica ○ Malattie infiammatorie intestinali ○ Contraccettivi orali • Trombosi dei seni venosi • Displasia fibromuscolare • Vasculite ○ Vasculite sistemica (PAN, arterite di Wegener, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti) ○ Vasculite primitiva del SNC ○ Meningite (sifilide, tubercolosi, fungina, batterica, da zoster) • Cardiogene ○ Calcificazione della mitrale ○ Mixoma atriale ○ Tumori intracardiaci ○ Endocardite marantica ○ Endocardite di Libman-Sacks • Vasospasmo da emorragia subaracnoidea • Droghe: cocaina, amfetamina • Malattia di moyamoya • Eclampsia

* ENDOCARDITE INFETTIVA - CRITERI CLINICI DI DUKE

Criteri clinici definitivi

2 criteri maggiori o 1 criterio maggiore + 3 criteri minori o 5 criteri minori

Criteri clinici di probabilità

1 criterio maggiore + 1 criterio minore o 3 criteri minori

CRITERI MAGGIORI

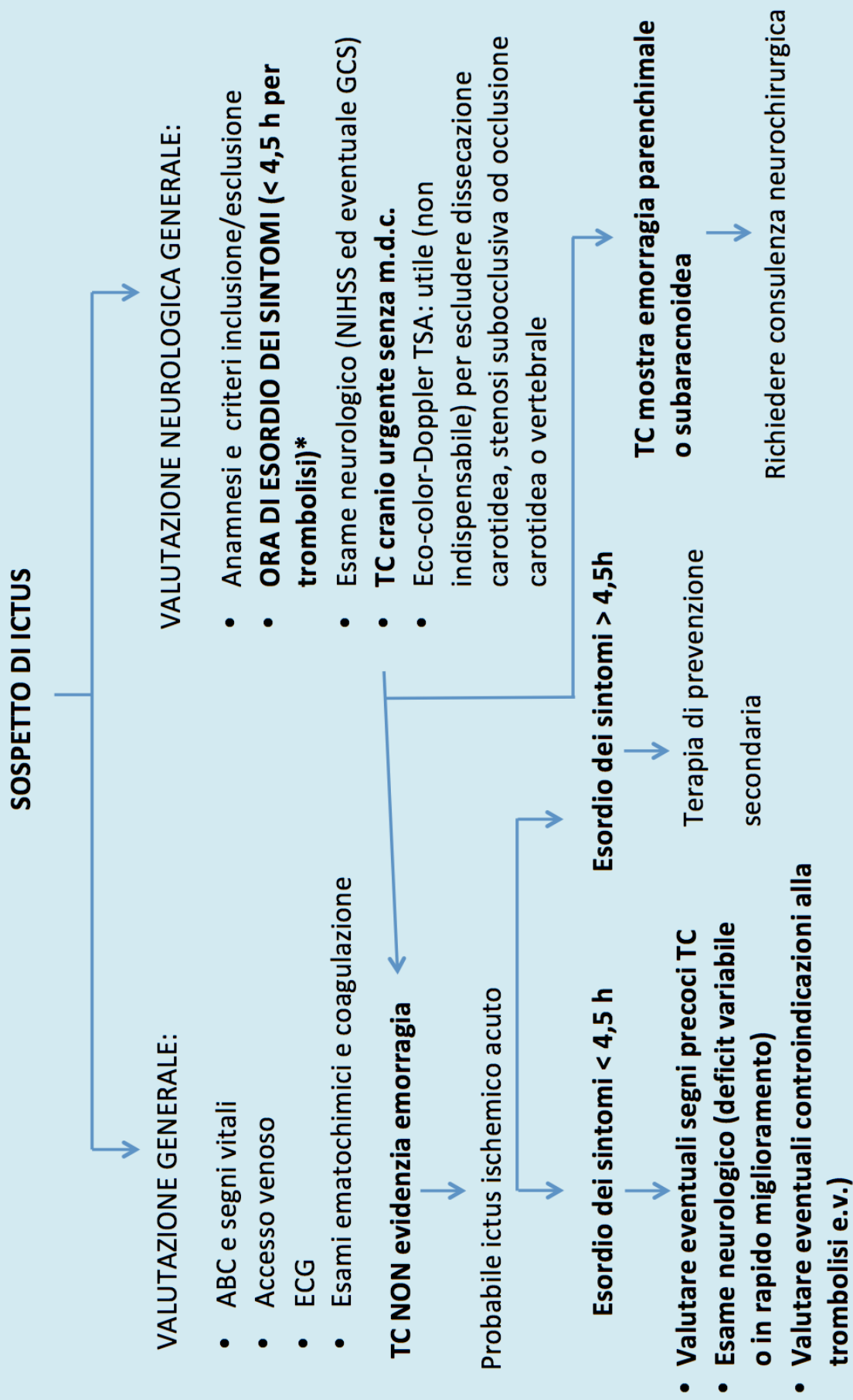
- Microbiologici → Microorganismi tipici (*S. viridans*, *S. bovis*, *HACEK*, *S. aureus*, *Enterococchi*); Microorganismi isolati in maniera continuativa (2 a > 12h, 3 a > 1h); *Coxiella burnetii* isolamento o sierologia > 1:800
- Di coinvolgimento cardiaco → Nuovo soffio cardiaco; Ecocardio + (massa intracardiaca oscillante, ascesso perianulare, nuova deiscenza valvola protesica)

CRITERI MINORI

- Predisposizione a endocardite infettiva o tossicodipendenza → Condizioni ad alto, medio e basso rischio (valvulopatie, protesi valvolari, cardiopatie, prolasso mitralico, cardiopatia..)
- Febbre
- Fenomeni vascolari → Chiazze di *Janeway*
- Fenomeni immunologici → RA test, glomerulonefrite, noduli di *Osler*, macule di *Roth*...
- Criteri microbiologici → Emocolt. + per germi non tipici

CAUSE DI EMORRAGIA INTRACRANICA		
CAUSA	LOCALIZZAZIONE	COMMENTI
Trauma cranico	Intraparenchimale; lobi frontali, lobi temporali anteriori; subaracnoidea	Lesione da colpo e contraccolpo nella decelerazione cerebrale
Emorragia ipertensiva	Putamen, globo pallido, talamo, emisfero cerebellare, ponte	Emorragia dai piccoli vasi di queste regioni
Trasformazione di precedente infarto ischemico	Gangli della base, regioni sottocorticali, lobare	Si verifica nell' 1-6 % degli ictus ischemici con vasti infarti emisferici
Neoplasia cerebrale metastatica	Lobare	Polmonare, coriocarcinoma, melanoma, carcinoma a cellule renali, tiroideo, mixoma atriale
Coagulopatia	Qualsiasi	Causa non comune; spesso associata a ictus precedente o ad anomalie vascolari di base
Assunzione di droghe	Lobare, subaracnoidea	Cocaina, amfetamina, fenilpropanolamina
Malformazione arterovenosa	Lobare, intraventricolare, subaracnoidea	Rischio di sanguinamento intorno al 2-4 % annuo
Aneurisma	Lobare, intraparenchimale, raramente subdurale	Forme micotiche e non micotiche di aneurisma
Angiopatia amiloide	Lobare	Malattia degenerativa dei vasi intracranici, legata alla M. di Alzheimer, rara in pazienti di età < 60 anni
Angioma cavernoso	Intraparenchimale	Angiomi cavernosi multipli legati a mutazioni nei geni KRIT1, CCM2 e PDCD10
Fistola arterovenosa durale	Lobare, subaracnoidea	Provoca sanguinamento per ipertensione venosa
Teleangectasie capillari	Generalmente tronco encefalo	Causa rara di emorragia

Valutazione del paziente con sospetto di ictus in fase acuta



NIH STROKE SCALE	
ISTRUZIONI	PUNTEGGIO
1a. Livello di coscienza: Vigilanza Chiedere informazioni circa il ricovero	0. Vigile 1. Soporoso , ma obbedisce, risponde o esegue in seguito a stimoli di modesta entità. 2. Stuporoso , presta attenzione solo in seguito a stimolazioni ripetute 3. Comatoso , gli stimoli suscitano solo risposte motorie riflesse o nessuna risposta.
1b. Livello di coscienza: orientamento -In che mese siamo? -Quanti anni hai?	0. Risponde correttamente ad entrambe le domande. 1. Risponde correttamente ad una delle due domande. 2. Non risponde correttamente a nessuna delle due domande.
1c. Livello di coscienza: comprensione ed esecuzione di ordini semplici 1) Chiuda gli occhi - Li riapra. 2) Chiuda la mano a pugno - La riapra.	0. Esegue correttamente entrambi gli ordini. 1. Esegue correttamente uno dei due ordini. 2. Non esegue correttamente nessuno dei due ordini.
2. Sguardo	0. Normale. 1. Paralisi parziale dello sguardo orizzontale 2. Deviazione forzata dello sguardo, o paralisi totale.
3. Campo visivo	0. Normale. Assenza di deficit campimetrici. 1. Emianopsia parziale (quadrantopsia), oppure se c'è estinzione visiva. 2. Emianopsia completa. 3. Emianopsia bilaterale (include la cecità bilaterale di qualunque causa).
4. Paralisi del facciale	0. Assente. Movimenti facciali simmetrici. 1. Paresi lieve. Spianamento del solco naso-labiale. Asimmetria del sorriso. 2. Paresi parziale. Ipostenia totale o subtotale della metà inferiore della faccia. 3. Paralisi completa mono o bilaterale.
5. Motilità degli arti superiori Posizionare l'arto con le palme verso il basso, a 90° se il pz è seduto e a 45° se è supino e chiedere di mantenere la posizione per 10 secondi.	0. Nessuno slivellamento per 10" 1. Slivellamento senza caduta prima che siano trascorsi 10" 2. Caduta prima di 10" 3. Presenza di movimento a gravità eliminata 4. Nessun movimento

6. Motilità degli arti inferiori Posizionare l'arto con un angolo di 30° a pz supino e chiedere di mantenere la posizione per 5 secondi.	0. Nessuno slivellamento per 5" 1. Slivellamento (senza caduta) prima che siano trascorsi 5" 2. Caduta prima di 5" 3. Presenza di movimento a gravità eliminata 4. Nessun movimento
7. Atassia degli arti Si chiede di eseguire la manovra i-n e c-g (solo in assenza di deficit stenico)	0. Assente / deficit di forza tale da comprometterne l'esecuzione 1. Presente o all'arto superiore o all'inferiore 2. Presente sia all'arto superiore che all'arto inferiore.
8. Sensibilità Con l'aiuto di uno spillo.	0. Normale 1. Ipoestesia lieve o moderata. Il paziente riferisce che la puntura di spillo è meno acuta sul lato affetto. Ipoestesia grave. Il paziente non sente di essere toccato sul lato affetto.
9. Linguaggio Al paziente si chiede di descrivere la vignette allegata e di leggere l'elenco di frasi allegato oppure ci si basa sulle informazioni riguardanti la comprensione che si deducono dalle sezioni precedenti della scala.	0. Normale 1. Afasia da lieve a moderata: Fluenza e/o comprensione sono un po' ridotte. 2. Afasia grave: Fluenza frammentaria e/o comprensione deficitaria. Lo scambio di informazioni è modesta e la comunicazione è possibile solo grazie allo sforzo dell'ascoltatore. 3. Muto, afasia totale: Fluenza e comprensione totalmente inefficace. (oppure nel caso in cui al punto 1a il punteggio è 2 o 3 a patto che il pz non sia capace di comunicare).
10. Disartria Si chiede al paziente di ripetere alcune parole. In caso di afasia grave si valuta la chiarezza dell'articolazione del linguaggio.	0. Assente 1. Disartria lieve-moderata: il pz pronuncia male alcune parole ma l'eloquio è comprensibile. 2. Disartria grave: l'articolazione della parola è talmente alterata da rendere le parole incomprensibili. NV. Intubato o altro impedimento fisico all'articolazione della parola.
11. Inattenzione/Estinzione <u>-Sensitiva:</u> toccando simultaneamente la parte dx e sx del corpo. <u>-Visiva:</u> facendo muovere simultaneamente le dita nei 2 emicampi visivi. <u>-Uditiva:</u> chiamandolo da entrambi i lati.	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.

Modalità di preparazione e somministrazione di Actilyse e.v.

Come si prepara il farmaco ?

- Il contenuto di un flaconcino per uso iniettabile di Actilyse liofilizzato (20 mg o 50 mg) va sciolto, in condizioni asettiche, con acqua per preparazioni iniettabili secondo una delle seguenti modalità per ottenere una concentrazione finale di alteplase 1 mg/ml o alteplase 2 mg/ml:

Per procedere con la dissoluzione di devono utilizzare le cannule di trasferimento incluse nelle confezioni di Actilyse 20 mg e Actilyse 50 mg

Flaconcino di Actilyse	20 mg	50 mg
------------------------	-------	-------

Volume di acqua per preparazioni iniettabile da aggiungere al liofilizzato:

Concentrazione finale:

(a) alteplase 1 mg/ml (ml)	20	50
(b) alteplase 2 mg/ml (ml)	10	25

La soluzione ricostituita deve essere somministrata per via e.v.

Come si somministra il farmaco nell'ictus ischemico acuto?

- La dose raccomandata è di 0,9 mg/Kg, dose massima 90 mg.

Somministrare il 10 % della dose complessiva in bolo e.v. e la restante parte in infusione endovenosa in 60 minuti.

Schema del dosaggio di Actilyse in funzione del peso corporeo

Peso Kg	Dose tot. mg	Bolo mg=ml	Dose inf	Peso Kg	Dose tot. mg	Bolo mg=ml	Dose inf
40	36.0	3.6	32.4	57	51.3	5.1	46.2
41	36.9	3.7	33.2	58	52.2	5.2	47.0
42	37.8	3.8	34.0	59	53.1	5.3	47.8
43	38.7	3.9	34.8	60	54.0	5.4	48.6
44	39.6	4.0	35.6	61	54.9	5.5	49.4
45	40.5	4.0	36.5	62	55.8	5.6	50.2
46	41.4	4.1	37.3	63	56.7	5.7	51.0
47	42.3	4.2	38.1	64	57.6	5.8	51.8
48	43.2	4.3	38.9	65	58.5	5.9	52.6
49	44.1	4.4	39.7	66	59.4	5.9	53.5
50	45.0	4.5	40.5	67	60.3	6.0	54.3
51	45.9	4.6	41.3	68	61.2	6.1	55.1
52	46.8	4.7	42.1	69	62.1	6.2	55.9
53	47.7	4.8	42.9	70	63.0	6.3	56.7
54	48.6	4.9	43.7	71	63.9	6.4	57.5
55	49.5	4.9	44.6	72	64.8	6.5	58.3
56	50.4	5.0	45.4	73	65.7	6.6	59.1

Schema del dosaggio di Actilyse in funzione del peso corporeo						
Peso Kg	Dose tot. mg	Bolo mg=ml	Dose inf	Peso Kg	Dose tot. mg	Bolo mg=ml
74	66.6	6.7	59.9	91	81.9	8.2
75	67.5	6.7	60.8	92	82.8	8.3
76	68.4	6.8	61.6	93	83.7	8.4
77	69.3	6.9	62.4	94	84.6	8.5
78	70.2	7.0	63.2	95	85.5	8.6
79	71.1	7.1	64.0	96	86.4	8.6
80	72.0	7.2	64.8	97	87.3	8.7
81	72.9	7.3	65.6	98	88.2	8.8
82	73.8	7.4	66.4	99	89.1	8.9
83	74.7	7.5	67.2	100	90.0	9.0
84	75.6	7.6	68.0	> 100	idem	
85	76.5	7.7	68.8			
86	77.4	7.7	69.7			
87	78.3	7.8	70.5			
88	79.2	7.9	71.3			
89	80.1	8.0	72.1			
90	81.0	8.1	72.9			

PROCEDURA PER IL TRATTAMENTO TROMBOLITICO ENDOVENOSO E INTRAARTERIOSO dott. Petruzzellis

TROMBOLISI EV STANDARD

0-4.5 ore dall'esordio

Età > 18 anni

La procedura ev si effettua fino a 4,5 ore dall'esordio

Criteri Inclusione

- Pazienti di ambo i sessi di età superiore ai 18 anni
- Ictus ischemico responsabile di un deficit misurabile di linguaggio, motorio, di sguardo, del visus e/o di neglect. L'ictus ischemico è definito come un evento caratterizzato da un deficit neurologico focale ad esordio improvviso, presumibilmente causato da ischemia cerebrale dopo esclusione TC di un'emorragia cerebrale
- Inizio dei sintomi entro 4.5 ore (dalla somministrazione di rt-PA)
- Sintomi presenti per almeno 30 minuti e non significativamente migliorati prima del trattamento (**NOTA 1**). I sintomi vanno distinti da sincope, crisi epilettica o emicrania.
- I pazienti (o un familiare) debbono aver espresso la loro volontà ad essere trattati e aver dato il consenso all'utilizzo dei loro dati ed alle procedure di follow-up

Criteri di Esclusione

Controindicazioni assolute

- Emorragia intracranica alla TC cerebrale
- Sospetto clinico di ESA, anche se TC normale
- Somministrazione di eparina endovena nelle precedenti 48 ore e aPTT eccedente di 1.5 volte il limite normale superiore del laboratorio
- Conta piastrinica < 100.000/mm³
- Diatesi emorragica nota
- Sanguinamento grave in atto o recente

Controindicazioni relative

- Ictus grave clinicamente (es. NIHSS >25) e/o sulla base di adeguate tecniche di neuroimmagini (ASPECTS score <7 [se DWI <4-5] per il circolo anteriore e <8 per circolo posteriore) vedi scenario 2
- Insorgenza dell'ictus > 4.5 ore od ora di insorgenza non nota o al risveglio (vedi scenario 3)
- Deficit lieve o rapido miglioramento dei sintomi (**NOTA 1**)
- Crisi convulsiva all'esordio dell'ictus (**NOTA 2**)
- Paziente con storia di ictus e diabete concomitante (**NOTA 3**)
- Ictus con grave disabilità negli ultimi 3 mesi (**NOTA 10**)
- Storia di ematoma intraparench. cerebrale e/o emorragia subaracnoidea (**NOTA 10**)
- Ipertensione arteriosa grave non controllata:

PAS > 185 mmHg o PAD > 110 mmHg o terapia aggressiva* necessaria per riportare la PA entro questi limiti (*urapidil ev). Secondo le linee guida italiane SPREAD, la terapia trombolitica ev può essere somministrata una volta raggiunto e mantenuto il range pressorio PAS< 185 e PAD <110. Tale range dovrà essere mantenuto anche nelle

successive 24 ore dopo la terapia trombolitica.

- Glicemia < 50 o > 400 mg/dl (**NOTA 4**)
- Endocardite batterica (**NOTA 5**)
- pz in tp anticoagulante orale (TAO) o con eparina a basso peso molecolare (**NOTA 7**)
- Intervento chirurgico maggiore o grave trauma (<3 mesi) (**NOTA 6**)
- Recenti (<10 giorni) massaggio cardiaco esterno, trauma, parto, puntura di vaso sanguigno non comprimibile (ad esempio vena succlavia o giugulare, cateterismo per posizionamento pace-maker o defibrillatore, cateterismo arteria polmonare, sostituzione valvolare per via percutanea, cateterismo per dialisi)
- Gravidanza (**NOTA 8**)
- Storia di patologie del SNC (neoplasia, aneurisma, intervento chirurgico cerebrale o midollare) (**NOTA 9**)
- Aneurisma arterioso, malformazione artero-venosa, neoplasia con aumentato rischio emorragico (**NOTA 9**)
- Malattia ulcerosa del tratto gastroenterico (<3 mesi)
- Pancreatite acuta
- Grave epatopatia, compresa insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale (varici esofagee), epatite attiva
- Retinopatia emorragica, es in diabetici alterazioni del visus
- Alto rischio emorragico per comorbidità

Monitoraggio neurologico paziente sottoposto a trombolisi e.v. e/o i.a.(prime 24 ore): durante l'infusione e l'ora successiva: ogni 15 min; per 6 ore: ogni 30 min; per 16 ore: ogni 60 minuti

Nota 1: SINTOMI LIEVI o IN MIGLIORAMENTO

Non vi è un limite inferiore al punteggio NIHSS, in particolare quando il deficit riguarda il linguaggio e il circolo posteriore per il quale è nota la minore sensibilità del punteggio NIHSS. Particolare attenzione prima di escludere un paziente dal trattamento trombolitico in caso di disturbi di tipo afasico o motorio in rapido miglioramento specie con NIHSS di partenza elevati. E' documentato infatti che pazienti con NIHSS>10 mostrano generalmente un'occlusione di un principale vaso intracranico. Il rapido miglioramento potrebbe essere correlato all'attivazione di temporanei compensi emodinamici, senza ricanalizzazione del vaso occluso. In caso di punteggio molto basso (NIHSS<4) ma con documentazione di un vaso maggiore chiuso al neuroimaging vascolare (angio-TC, angio-RM ed ECD TSSA, congruo con i sintomi, la trombolisi è da considerare. Il 30% dei pazienti lievi hanno presentato successivamente un peggioramento clinico con conseguente esito sfavorevole; mentre la percentuale di complicanze emorragiche sistemiche ed intracraniche è più bassa, attestandosi tra 1-2%. Un outcome benigno è ipotizzabile in pazienti con NIHSS 1-3 con un ottimale livello di vigilanza e sintomi isolati caratterizzati da disartria, deficit del VII nervo cranico, della sensibilità o errori nelle domande sul livello di vigilanza (in ogni item il punteggio deve essere di 1). Mentre fattori prognostici negativi sono rappresentati dal deficit dell'arto inferiore, dall'emi-inattenzione, dall'età avanzata, dalla razza nera, dal sesso femminile, dal riscontro anamnestico di diabete mellito e/o ipertensione arteriosa.

NOTA 2. CRISI CONVULSIVA ALL'ESORDIO DELL'ICTUS

La crisi epilettica all'esordio non è una controindicazione assoluta al trattamento trombolitico, ma potrebbe essere necessario dimostrare con tecniche di neuroimmagini la diagnosi certa di ictus. Prima di escludere il paziente dal trattamento pertanto è indicato eseguire in urgenza all'arrivo in SU, contestualmente alla TC encefalo basale, negativa per emorragia, ed all'angio-TC intracranica anche RM encefalo con sequenze DWI e FLAIR o perfusion-TC (p-CT). In caso di conferma di ictus (occlusione vaso intracranico e/o alterazione in DWI o p-CT) si può procedere con trattamento trombolitico ev standard entro 4.5 ore dall'esordio. In letteratura ci sono 300 casi trattati in letteratura con 2 sole complicanze emorragiche (sICH), di cui una in un paziente che aveva storia pregressa di intervento chirurgico per neoplasia cerebrale.

NOTA 3. PAZIENTE con STORIA di ICTUS e DIABETE CONCOMITANTE

Nel caso di questi pazienti non vi è una controindicazione in base ai dati del registro SITS-ISTR, che mostrano simile beneficio della terapia trombolitica rispetto ai pazienti non diabetici. Un recente studio su 29.500 pazienti ha confrontato l'esito nei diabetici (19%), con pregresso ictus (17%) o con entrambe le condizioni (6%) sottoposti a trombolisi nel registro SITS-ISTR con quello di pazienti di controllo, non trattati con trombolisi provenienti dal registro VISTA (Virtual International Stroke Trials Archive). Anche in questa categoria di pazienti la trombolisi endovenosa determina outcome migliori (Mishra Neurology 2011;77:1866). Le attuali linee guida italiane (www.iso-spread.it) indicano la possibilità di trattamento con trombolisi endovena in questi pazienti (Raccomandazione 10.5 grado B).

NOTA 4. GLICEMIA < 50 o > 400 mg/dl

Valori di glicemia <50 mg/dl necessitano l'immediata correzione per escludere "stroke-mimic" da ipoglicemia con segni neurologici focali. Qualora il disturbo neurologico permanga occorre dimostrare con tecniche di neuroimmagini la diagnosi certa di ictus. Prima di escludere il paziente dal trattamento pertanto è indicato eseguire in urgenza - all'arrivo in SU - contestualmente alla TC encefalo basale ed angio-TC intracranica, anche RM encefalo con sequenze DWI e FLAIR oppure perfusion-TC. In caso di conferma di ictus (occlusione vaso intracranico e/o alterazione in DWI o p-CT) si può procedere con trattamento trombolitico ev standard entro 4.5 ore dall'esordio.

In caso di valori di glicemia >400 mg/dl, prima di escludere il paziente dal trattamento, si può abbassare la glicemia con insulina rapida ev. In caso di valori glicemici sotto i 200 mg/dl, si può procedere con trattamento trombolitico ev standard entro 4.5 ore dall'esordio.

NOTA 5. ENDOCARDITE BATTERICA

L'endocardite batterica è una controindicazione relativa alla trombolisi endovenosa, per il rischio di disgregazione del trombo ed embolizzazione settica. Pochi sono i dati di letteratura, relativi a casi clinici di trattamenti trombolitici per ictus (8 casi su mitrale) ed infarto miocardico acuto. I rischi sono rappresentati principalmente da complicanze emorragiche (2-8%) e dall'embolizzazione settica. Si consiglia pertanto nel paziente con ictus ischemico acuto con nota/sospetta endocardite batterica dopo valutazione clinica, uno studio neuroradiologico completo (RM DWI, angioTC TSA e intracranica) e di considerare come prima scelta terapeutica la trombolisi intra-arteriosa (trombectomia).

NOTA 6. INTERVENTO CHIRURGICO MAGGIORE O GRAVE TRAUMA RECENTE

In caso di pazienti con ictus ischemico acuto e recente intervento chirurgico maggiore o trauma maggiore (<14 giorni secondo lo studio NINDS e le linee guida AHA, <3 mesi per EMEA), dopo valutazione clinica, del rischio emorragico e neuroradiologica approfondita (RM encefalo con DWI, FLAIR e TOF), è da considerarsi la possibilità di trombolisi intraarteriosa, secondo le linee guida americane (Meyers P et al, J NeuroIntervent Surg 2010;2:177-188). In caso non sia possibile trattare il paziente con trombolisi intrarteriosa non va comunque esclusa a priori la possibilità di trattare con trombolisi endovenosa alla luce anche dei dati di letteratura sui trattamenti off-label (21 casi con 1 emorragia intracranica sintomatica e 2 emorragie sistemiche controllate solo con emotrasfusione).

NOTA 7. TERAPIA ANTICOAGULANTE

PAZIENTI IN TAO INR<1.7

Secondo le linee guida americane ed italiane (raccomandazione 10.10 grado D) i pazienti in TAO con INR <1.7 possono essere sottoposti a trombolisi endovenosa. Recenti studi hanno inoltre valutato il rischio emorragico in pazienti trattati con trombolisi endovenosa e INR<2, il quale non è risultato aumentato (1-3).

PAZIENTI IN TAO INR >1.7<3

In questi pazienti è indicata solo la trombectomia meccanica (57 pazienti in warfarin con INR 1.8 e 17 pazienti in terapia con anticoagulanti orali diretti), previa disponibilità del neuroradiologo interventista, studio neuroradiologico (RMN encefalo con sequenze DWI-FLAIR e MRA-TOF intracranica oppure angio-TC e perfusion-TC), informazione del paziente e dei famigliari dei rischi e benefici della procedura (aumento non significativo delle emorragie intracraniche sintomatiche: 7.1%).

PAZIENTI IN NAO

In questi pazienti potrebbe essere utile considerare la trombectomia meccanica, tuttavia si può considerare la terapia trombolitica endovenosa, soppesando attentamente il rapporto rischio/beneficio se:

In corso di terapia con rivaroxaban

- assunzione del farmaco da più di 12 ore;
- PTT ed INR normali ed attività antiXa bassa

oppure

- dosaggio farmaco >100 ng/ml trombectomia
- <100 ng/ml trombolisi endovena

In corso di terapia con dabigatran

- assunzione ultima dose 48 ore prima, PTT normale e Clear. creati >50 ml/m
- assunzione ultima dose 24 ore prima, TT normale e Clear. creatinina >50 ml/m
- concentrazione dabigatran 10-50 ng/ml.

Non sono presenti dati sul trattamento con apixaban (due pazienti trattati senza complicanze emorragiche e con outcome ottimale).

NOTA 8. GRAVIDANZA

L'ictus in gravidanza pone una serie di quesiti legati a:

- conseguenze potenzialmente devastanti per la madre (12% delle morti materne) e per il prodotto del concepimento (aborto, parto prematuro e distacco di placenta)
- problemi nella terapia (trombolisi ed antitrombotici)
- incidenza 4-210/100.000 parti
- 2% hanno trombosi dei seni venosi cerebrali
- Rischi: età >35, razza nera, ipertensione, fumo, cardiopatia, diabete, LES, falcemia, emicrania, droghe e alcool, parto cesareo, trombofilia, gravidanze multiple, parità elevata, infezioni ed eclampsia

Trombolisi e gravidanza

Diversi sono i casi riportati in letteratura di pazienti in gravidanza trattati con trombolisi.

I dati di una revisione del 2006 su 28 casi di donne gravide di cui 10 con ictus possono essere così riassunti:

- I casi di ictus trattati con rt-PA sono solo 11 e.v. e 5 i.a.: nessuna conseguenza anche nel successivo sviluppo psicofisico per il bambino, 5 emorragie intracraniche, di cui una solo sintomatica ed un'emorragia uterina.
- Un caso di trombosi dei seni venosi trattata con successo e bambino normale.
- rt-PA non passa la placenta e non è risultato teratogeno negli studi animali.
- 2/28 casi di morte fetale dopo trombolisi per altre cause (EP ed IMA).
- 8% emorragie maggiori materne in donne trattate per altri eventi tromboembolici con rtPA per via endovenosa.

In letteratura sono riportati in totale dati su 30 pazienti con ictus in gravidanza trattate con

trombolisi, i principali rischi possono essere distacco di placenta, parto prematuro, emorragia retroplacentare ed aborto. Tuttavia i colleghi che hanno condotto l'analisi riconducevano l'esito sfavorevole per quanto riguarda il feto alle gravi condizioni della madre (rtPA utilizzato prevalentemente per embolia polmonare) e non al trattamento in sé. Pertanto, in base ai dati disponibili, si può suggerire che il trattamento in gravidanza è fattibile, anche tenendo conto che il 42-63% delle donne con ictus in gravidanza hanno deficit residui (2).

Antitrombotici in gravidanza (secondo linee guida AHA)

Il Warfarin è embriotossico tra la 6 e la 12 settimana di gestazione ed è da evitare nelle ultime settimane per evitare sanguinamenti da trauma al feto.

L'aspirina alla dose di <150 mg è sicura dopo il 1 trimestre.

In caso di ictus ed alto rischio tromboembolico (valvulopatia e coagulopatia):

Eparina a basso peso molecolare (LMWH) da sospendere 24 ore prima dell'induzione del parto oppure passare a Warfarin dopo la 13 settimana fino a metà 3° trimestre (*Classe IIb, Livello di evidenza C*)

In caso di ictus e basso rischio tromboembolico:

LMWH nel primo trimestre poi aspirina a basse dosi fino alla fine della gravidanza.

Trombolisi e mestruazione

Seppure il trattamento sia controindicato in caso di potenziali fonti di sanguinamento, 9 pazienti sono state trattate nel trial NINDS (5 rt-PA e 4 placebo) e 25 in letteratura (streptokinasi, urokinasi e rt-PA). Su 29 trattate solo 2 hanno richiesto trasfusione.

Usare con cautela, avvertire la paziente e predisporre per trasfusione.

NOTA 9.

La presenza di un aneurisma cerebrale non rotto non aumenta il rischio di emorragia (120 pazienti con aneurismi trattati con rtPA e 6.7% emorragia intracranica sintomatica, di cui 1.8% soltanto in relazione alla presenza dell'aneurisma). Il rischio relativo per emorragia intraparenchimale è di 1.65 calcolato su 49 pazienti (Chen F et al. *Post-Thrombolysis Hemorrhage Risk of Unruptured Intracranial Aneurysms*. Eur Neurol 2014;73:37-43). Gli aneurismi a rischio rottura sono quelli di dimensioni >7 mm. Non ci sono dati sufficienti sulle malformazioni artero-venose cerebrali (2 casi di cui uno trattato per embolia polmonare).

Per quanto concerne le neoplasie del SNC, il rischio emorragia sintomatica è alto nelle metastasi cerebrali (50%). Tuttavia, in generale, non vi è nessuna differenza per efficacia e sicurezza e l'incremento della mortalità sembra dovuto alla comorbidità non all'rtPA in sé.

In letteratura sono segnalati 12 casi di trombolisi sistemica per motivi diversi in pazienti con neoplasie intracraniche con una sola complicanza emorragica, in un paziente con glioblastoma. Sono, invece, 8 i casi di sospetta ischemia cerebrale trattati con rtPA endovena, di cui 2 pazienti con glioblastoma senza che poi si sia evidenziata la lesione. Si è avuta una sola complicanza emorragica, mentre un buon outcome si è ottenuto nei 2 pazienti con meningioma (Thorleif Etgen et al. *Thrombolysis for Ischemic Stroke in Patients with Brain Tumors*. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2014;23:361-366).

Per quanto riguarda i pregressi interventi su SNC non si evidenzia nessun rischio di incremento delle complicanze emorragiche e di un outcome scarso. Tuttavia in letteratura sono descritti solo 8 casi di intervento per ematoma subdurale post-traumatico e 2 di posizionamento di derivazione ventricolare per idrocefalo.

NOTA 10

ICTUS ischemico PREGRESSO <3 MESI

I dati della letteratura non indicano un aumento delle complicanze emorragiche e di un outcome scarso (249 pazienti provenienti dal registro SITS-EAST). Sono –inoltre– stati descritti 30 casi di trombolisi ripetute, con timing minimo di 2 giorni, senza reazioni immunologiche e con 2 soli casi di emorragia fatale; e recentemente altri 24 casi da un registro di singolo centro tedesco con nessuna complicanza emorragica ed un solo evento di angioedema orale e buon outcome nel 42%. Tuttavia la decisione terapeutica va presa caso per caso sulla base delle dimensioni della pregressa lesione, sul “timing” dell'evento precedente, sull'età del paziente, sull'aspettativa di vita (rapporto rischio/beneficio) ed infine sulla gravità del nuovo evento (di solito più grave del precedente), anche sulla base di una più estesa valutazione neuroradiologica (RM diffusione e perfusione oppure pCT).

TROMBOLISI IA da sola o in associazione (bridge) 0-6 ore dall'esordio

La procedura IA con stent retriever dovrebbe cominciare quanto prima possibile rispetto all'esordio dei sintomi (non è raccomandato attendere il termine e/o la risposta alla terapia trombolitica per via endovenosa) e la puntura femorale non dovrebbe avvenire oltre le 5 ore dall'esordio. Il "goal" terapeutico è rappresentato da un grado di riperfusione angiografica 2b/3 secondo scala TICI e può essere raggiunto anche con utilizzo di trombolisi farmacologica o con l'ausilio di altri device (attualmente il sistema e la procedura che determinano il più elevato tasso di ricanalizzazione minimizzando il rischio di embolizzazione distale non sono stati ancora stabiliti).

Criteri Inclusione

- Età >18 anni
- NIHSS >6
- Occlusione documentata di M1 o sifone carotideo
- Inizio dei sintomi entro 4.5 ore dalla somministrazione di rt-PA
- ASPECTS >6
- mRS <1
- Obbligo di consenso informato scritto da parte del paziente o di un familiare
- Disponibilità sala angiografica e neuroradiologo interventista
-

Controindicazioni assolute

- Emorragia intracranica alla TC cerebrale
- Sospetto clinico di ESA, anche se TC normale
- Somministrazione di eparina endovena nelle precedenti 48 ore e aPTT eccedente di 2 volte il limite normale superiore del laboratorio
- Conta piastrinica < 30.000/mm³
- TAO con INR >3
- Diatesi emorragica nota
- Sanguinamento grave in atto o recente

Benefici incerti ma terapia ragionevole entro le 6 ore dall'esordio su M2, M3, arteria vertebrale, arteria cerebrale posteriore, arteria cerebrale anteriore ed arteria basilare (Raccomandazione Classe IIb, Livello di Evidenza C).

Benefici incerti ma terapia ragionevole entro le 6 ore in pazienti con NIHSS <6, ASPECTS score <6 ed mRS >1 (Raccomandazione Classe IIb, Livello di Evidenza B-R).

Benefici non noti ma terapia ragionevole entro le 6 ore su pazienti di età inferiore ai 18 anni (Raccomandazione Classe IIb, Livello di Evidenza C).

Iniziare la procedura oltre le 6 ore dall'esordio è di incerta efficacia (Raccomandazione Classe IIb, Livello di Evidenza C).

In pazienti con controindicazioni alla terapia trombolitica per via endovenosa attentamente selezionati la procedura entro le 6 ore dall'esordio è ragionevole (Raccomandazione Classe IIa, Livello di Evidenza C). L'eventuale concomitante angioplastica e/o stenting di una stenosi/occlusione prossimale cervicale va considerata ma l'utilità non è nota. (Raccomandazione Classe IIb, Livello di Evidenza C).

In caso di occlusione dell'arteria basilare, è possibile procedere alla trombectomia per via intra-arteriosa anche a 12 ore dall'esordio, in *assenza di ampia lesione in DWI* (obbligatoria RM encefalo) *a livello pontino e di infarto bitalamico*.

In caso di occlusione acuta dell'arteria carotide interna all'origine associata o meno ad occlusione tandem a livello intracranico è possibile eseguire trombectomia con outcome favorevole. I dati in letteratura di confronto tra endovena ed intra-arteria (Studio ICARO-3 con 648 pazienti) confermano la superiorità della procedura endovascolare, anche al netto di un incremento del rischio emorragico. Analoghi risultati di buona efficacia e sicurezza, anche se su solo 47 pazienti di un singolo centro, nel caso di trombectomia intracranica assistita da procedura di stenting carotideo al collo. Infine un breve cenno sulla sicurezza dell'endoarterectomia carotidea da effettuarsi in urgenza dopo trombolisi endovenosa: nessun aumento delle complicanze con timing medio di 2.4 giorni.

SCENARIO 2

TRATTAMENTO in CASO di CONTROINDICAZIONI RELATIVE a TROMBOLISI EV

1. GRAVITA' CLINICA

Ictus grave clinicamente (es. NIHSS >25), in particolare per coinvolgimento del circolo posteriore (occlusione dell'arteria basilare) o se intubato o sedato prima della valutazione neurologica (NIHSS non valutabile).

Prima di escludere il paziente dal trattamento perché troppo grave o non valutabile eseguire in urgenza all'arrivo in SU, contestualmente alla TC cranio ed angio-TC intracranica, anche RM encefalo con sequenze DWI e FLAIR oppure perfusion-TC.

1° scelta

Trombolisi ENDOVENOSA (EV) associata a Trombectomia INTRA-ARTERIOSA (IA) con i seguenti criteri di inclusione:

- Ampia lesione in MRI DWI assente (ASPECTS score >4-5) con occlusione di arteria intra e/o extracranica, in particolare da considerare in pazienti con ictus da occlusione del circolo vertebro-basilare
- Risultano soddisfatti tutti i rimanenti criteri di inclusione ed esclusione (assoluti e relativi) per trombolisi ev
- Disponibile la sala angiografica
- Disponibile il Neuroradiologo interventista

2° scelta

Trombectomia INTRA-ARTERIOSA (IA) con i seguenti criteri di inclusione:

- Ampia lesione in MRI-DWI assente (ASPECTS score >4-5) con occlusione di arteria intra e/o extracranica
- Risultano soddisfatti i rimanenti criteri di inclusione ed esclusione assoluti per trombolisi ev ma è presente altro criterio di esclusione relativa
- Disponibile la sala angiografica
- Disponibile il Neuroradiologo interventista

SCENARIO 3

TROMBOLISI in PAZIENTI con ICTUS NON DATABLE o al RISVEGLIO

Prima di escludere il paziente dal trattamento eseguire in urgenza all'arrivo in SU, contestualmente alla TC encefalo basale, negativa per emorragia, ed angio-TC intracranica anche RM encefalo con sequenze DWI-FLAIR.

1° scelta

Trombolisi ev (*Raccomandazione 10.3 Grado D*)

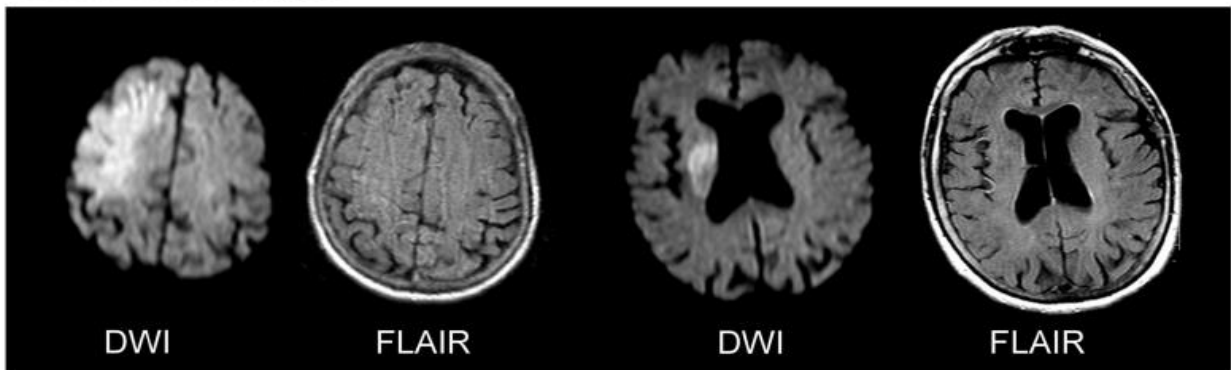
- Ampio mismatch presente in MRI DWI-FLAIR
- Risultano soddisfatti tutti i rimanenti criteri di inclusione ed esclusione (assoluti e relativi) per trombolisi ev
- Informazione del paziente e dei famigliari sui rischi e benefici della terapia
- Se presente occlusione di grosso vaso e soddisfatti criteri inclusione e controindicazioni assolute per procedura endovascolare associare trombectomia

2° scelta

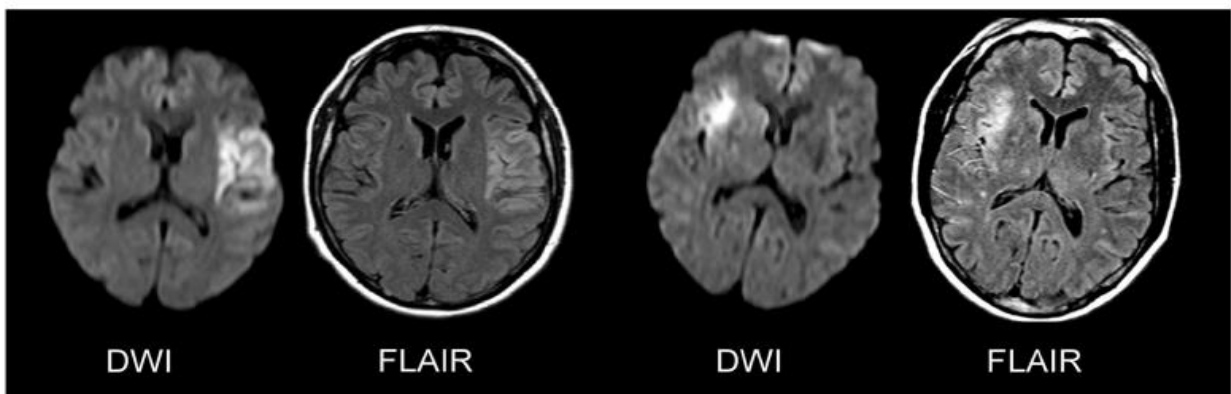
Trombectomia IA

- Mismatch presente a MRI DWI-FLAIR
- Presenza di occlusione di grosso vaso
- Non risultano soddisfatti i criteri di esclusione relativi per trombolisi ev
- Risultano soddisfatti criteri inclusione e controindicazioni assolute per procedura endovascolare

DWI-FLAIR-mismatch



No DWI-FLAIR-mismatch



SCENARIO 4

TRATTAMENTO TROMBOLITICO in PAZIENTI di ETA' > 80 ANNI

Il paziente con ictus ischemico, di età superiore agli 80 anni ed in ottime condizioni può essere indirizzato al trattamento trombolitico alla luce delle evidenze di letteratura (registro SITS ed IST-3) e delle linee guida italiane (*Raccomandazione 10.1 Grado A*).

In caso di ictus con NIHSS>17 o comunque clinicamente classificabili come TACI alla classificazione OCSF di Bamford, potrebbe essere utile eseguire in urgenza all'arrivo in SU, contestualmente alla TC cranio ed angio-TC intracranica, anche RM encefalo con sequenze DWI-FLAIR oppure perfusion-TC al fine di stratificare il rischio/beneficio del trattamento nell'ultraottante. Tuttavia l'uso routinario di tali metodiche non è indicato e comunque non dovrebbe ritardare significativamente l'avvio della terapia trombolitica.

1° scelta

Criteri di inclusione per trombolisi ev

- mRS 0-1 pre ictus (si raccomanda al momento della raccolta anamnestica dai familiari un'attenta valutazione delle performance motorie e cognitive tali da garantire un reale grado di autonomia pre-ictus)
- Ampia lesione in DWI assente
- Risultano soddisfatti tutti i rimanenti criteri di inclusione ed esclusione (assoluti e relativi) per trombolisi ev
- Se presente occlusione di un grosso vaso, se disponibili sala angiografica e neuroradiologo interventista, se accessibilità lesione, considerare trombectomia IA

2° scelta

Criteri di inclusione per trombectomia IA

- mRS 0-1 pre ictus (si raccomanda al momento della raccolta anamnestica dai familiari un'attenta valutazione delle performance motorie e cognitive tali da garantire un reale grado di autonomia pre-ictus)
- Ampia lesione in DWI assente
- Valutazione TSA per accessibilità anatomica al trattamento (alla luce delle frequenti tortuosità dei vasi dell'anziano).
- Soddisfatti i rimanenti crit. di inclusione/esclusione (solo assoluti) per trombolisi ev
- disponibile la sala angiografica
- disponibile il Neuroradiologo interventista

SCENARIO 5

TRATTAMENTO RESCUE (trombolisi ev a dose piena seguita da trombectomia IA)

Criteri di inclusione:

- paziente sottoposto a trombolisi ev
- non miglioramento dopo trombolisi ev (miglioramento <4 punti NIHSS entro la fine dell'infusione di rtPA, e comunque NIHSS>10)
- riscontro di arteria intracranica occlusa (o extracranica: carotide interna o vertebrale) a una delle seguenti indagini: EcoDoppler, AngioTC o AngioRM eseguita prima o dopo trombolisi endovenosa
- non ampia lesione in DWI pre-trombolisi endovenosa e/o rivalutaz TC post-trombolisi
- presenza di Neuroradiologo interventista, disponibilità della sala angiografica

GESTIONE DELLE COMPLICANZE

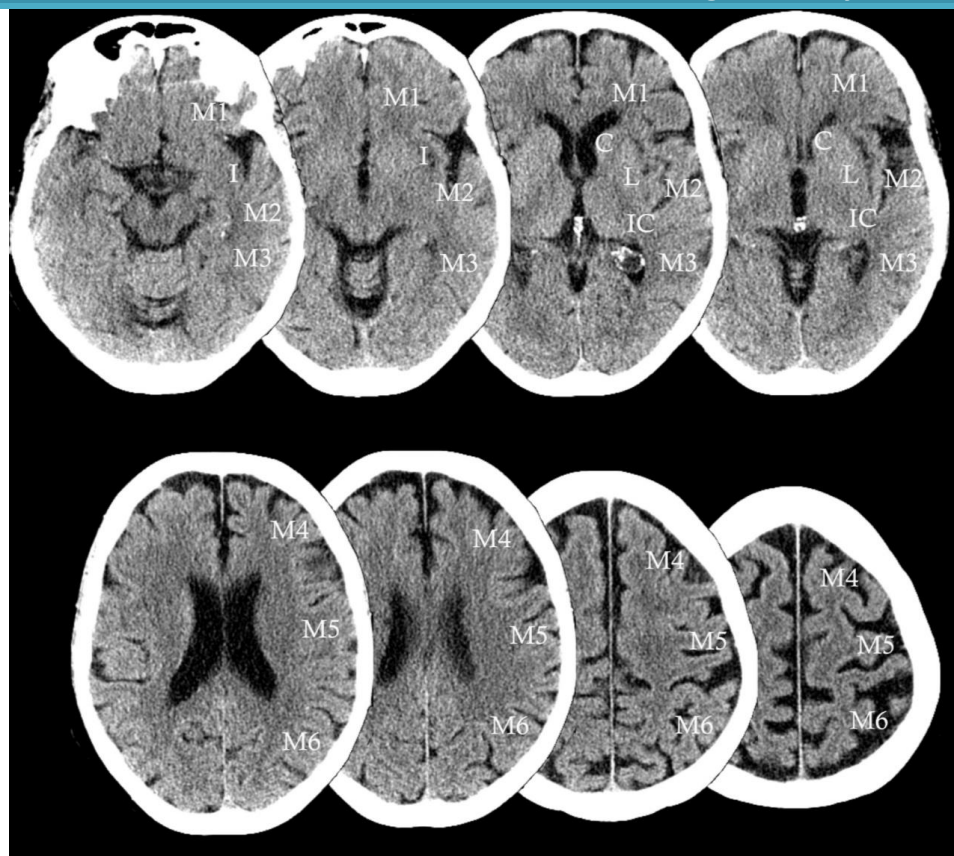
EMORRAGIE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TERAPIA TROMBOLITICA (VEDI SEDAN SCORE)

- Tenere sotto controllo PA (preferibile sistolica 140 mmHg).
- Se durante procedura endovascolare è stata utilizzata eparina non frazionata utilizzare solfato protamina per antagonizzare effetto.
- Se utilizzato rtPA endovena si può considerare la somministrazione di Tranex o complesso protrombinico o la trasfusione di piastrine.
- Qualora indicato considerare la terapia chirurgica.

ALTRE COMPLICANZE

- Angioedema orolinguale da attivazione della bradichinina: associazione con la terapia domiciliare con ACE-inibitori. Non richiede l'intervento dei rianimatori e può essere trattato con cortisone ed anti-istaminico.
- Ipotensione: trattamento con idrocortisone e colloidi (Emagel).
- Crisi epilettica per neurotossicità diretta (azione sui recettori NMDA): tp con anti-epilettici.
- Edema cerebrale: utile trattamento chirurgico decompressivo (emicraniectomia per circolo anteriore o suboccipitale associata o meno a drenaggio ventricolare per circolo posteriore) entro le 48 ore, soprattutto se emisfero non dominante ed età <60 anni (anche <70 anni).

ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score)



Calcolo dell'estensione dell'infarto: si suddivide il territorio dell'ACM in dieci zone (vedi sotto) e si sottrae un punto per ogni area interessata da ipodensità o rigonfiamento cerebrale focale; la grandezza dell'infarto è inferiore ad 1/3 quando il punteggio è superiore a 7. TC normale: punteggio 10 punti. Punteggio di 0 indica il coinvolgimento diffuso di tutto il territorio della ACM.

C- caudato, I- corteccia Insulare, IC- capsula interna, L- nucleo lenticolare, M1- corteccia ACM anteriore, M2- corteccia ACM laterale alla corteccia insulare, M3- corteccia ACM posteriore, M4, M5, M6- sono territori ACM anteriore, laterale e posteriore immediatamente (circa 2 cm) sopra a M1, M2 e M3, rostralmente ai gangli della base

ICTUS ISCHEMICO

TERAPIA ANTIAGGREGANTE/ANTICOAGULANTE

- PAZIENTE SOTTOPOSTO A TROMBOLISI O TROMBECTOMIA → ASA 250-300 mg/die dopo 24h dalla trombolisi (non va fatta se c'è sanguinamento), dopo 4 settimane ASA 100 mg a vita
- PAZIENTE NON SOTTOPOSTO A TROMBOLISI →
 - SEMPRE ASA 250-300mg da subito, eccetto se la lesione è molto estesa (in quel caso si può aspettare fino a 72h), dopo 4 settimane ASA 100 mg a vita
 - Profilassi trombo-embolica se il pz è plegico e la lesione non è molto estesa (anticoagulante a dosaggio profilattico TVP es. Clexane 4000 UI/die)

❖ ECCEZIONI ALL' ASA

- **TROMBOSI DEI SENI VENOSI** → *anticoagulante a dosaggio completo* adeguata al peso
- **Pz precedentemente anticoagulato con INR non in range** anticoagulante (<2)* → Clexane 4000 UI x 2, poi anticoagulazione a dosaggio completo (ad es Clexane 8000UI x 2) attenendosi alla **regola 1-3-7-14**.
- **Pz precedentemente anticoagulato con INR in range** (INR tra 2 e 3)* →
 - Nessuna terapia fin quando INR rimane in range,
 - poi, quando INR < 2 → Clexane 4000 UI x 2/die fino a che si può passare al dosaggio completo (Clexane 8000UI x 2/die; NAO; TAO) attenendosi alla regola del 1-3-7-14.
- **Pz da anticoagulare** (es nuovo riscontro di FA) →
 - Clexane 4000UI x 2/die, poi passare a dosaggio completo (Clexane 8000UI x 2/die; NAO; TAO) secondo la regola 1-3-7-14.
- **STENOSI INTRACRANICA DA PLACCA ATEROMASICA (>50%)** → *doppia antiagggregazione* (ASA 100 mg + Clopidogrel 75mg) per 3 mesi, poi ASA 100mg
- **DISSEZIONE** → due possibili scelte terapeutiche:
 - ASA → qualsiasi sia la causa e la sede (scelta consigliata)
 - *Anticoagulazione a dosaggio pieno* → solo se riguarda dei vasi cerebro-afferenti extracranici con ematoma sub-intimale. (Non è stata accertata una superiorità rispetto all'antiaggregante)In caso di dissezione di una arteria intracranica o di dissezione dei vasi extracranici con ematoma sub-avventiziale la terapia deve essere antiaggregante (non anticoagulante per il rischio di sanguinamento).

*Range anticoagulante: 2-3, eccetto per protesi valvolari meccaniche 2,5-3,5

Regola 1-3-7-14 → l'anticoagulazione a pieno dosaggio è subordinata a presenza di sangue e dimensione della lesione.

Lesione piccola → giorno successivo

Lesione intermedia → dopo 3 giorni

Lesione grande → dopo 7 giorni

Lesione estesa (più di 1/3 del territorio dell'ACM) → dopo 14 giorni

NB → la terapia anticoagulante ha solo un ruolo preventivo.

RECIDIVA DI ICTUS

In caso di recidiva in pz precedentemente in terapia con ASA 100mg le possibilità sono:

- Passare ad altro antiaggregante →
 - Aggiungere Plavix 75mg per 5 giorni, poi sospendere ASA (rimane solo Plavix)
 - Passare a Ticlopidina 250mg x2 (eseguendo almeno 2 controlli di emocromo al mese per i primi 3 mesi)
 - Passare a Dipyridamolo 200mg a lento rilascio + ASA 25mg x 2/die

TERAPIA PROFILATTICA DELLE TROMBOSI VENOSE PROFONDE

Eparina a basso peso molecolare al dosaggio considerato come profilattico. (la conta piastrinica periodica è consigliata nei primi 15 giorni di terapia)

Le calze elastiche a compressione graduata non sono indicate

TERAPIA CON STATINA

La terapia in **prevenzione primaria**, a potenza variabile a seconda del caso e del numero di FR, va avviata in caso di:

- Ipercolesterolemia → La terapia statinica va avviata in tutti i seguenti casi
 - ✓ Colesterolo totale (CT) > 200 mg/dl
 - ✓ CT > 190 mg/dl o LDL > 160 mg/dl in pz con <2 fattori di rischio cardiovascolare
 - ✓ CT > 160 mg/dl o LDL > 130mg/dl in pz con >2 fattori di rischio cardiovascolare
 - ✓ CT > 130 mg/dl o LDL > 100mg/dl in pz con coronaropatia o rischio equivalente (compreso diabete)
 - ✓ LDL > 70mg/dl in pz con malattia coronarica + altro fattore di rischio

N.B: il diabete è considerato come un FR speciale (al pari di un pregresso IMA)

- In caso di placca ateromasica (con stenosi moderata-grave >50%, placca instabile, ulcerata ecc) ai vasi cerebro-afferenti → terapia a potenza elevata* (anche in assenza di elevati valori di colesterolo)
- In caso di Stenosi intracranica → terapia a potenza elevata* (anche in assenza di elevati valori di colesterolo)

La terapia in **prevenzione secondaria** (ad esempio in seguito ad un evento cerebro-vascolare ad eziologia ateromastica) va sempre eseguita ad a potenza elevata se tollerato.

* Terapia con statina a potenza elevata → in pz di età <75 aa che tollerano bene il farmaco → Atorvastatin 40-80mg/die; Rosuvastatin 20-40mg/die. Nel caso di pz di età >75aa o che non tollerano il farmaco si passa a farmaci a moderata intensità.

Terapia con statina a potenza moderata → Atorvastatin 10-20mg, Rosuvastatin 5-10 mg, Simvastatin 20-40 mg, Pravastatin 40-80mg, Lovastatin 40mg, Pitavastatin 2-4mg.

TERAPIA ANTIEDEMIGENA

Va effettuata solo in caso di ipertensione endocranica

- Agenti osmotici: Mannitolo 18%, 4-5 flaconi/die (prestare attenzione ad emocromo per l'emolisi, agli elettroliti per l'ipersodiemia e alla funzionalità renale)
- Furosemide: 10mg ogni 2-8h (meno usata)

GESTIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE IN CASO DI SANGUINAMENTO

- Ictus emorragico → antagonizzare l'anticoagulante
- ESA → antagonizzare anticoagulante
- Trauma cranico con sanguinamento → antagonizzare anticoagulante
- Ematoma sub-durale cronico → antagonizzare anticoagulante
- Ematoma sub-durale acuto → antagonizzare anticoagulante

ANTAGONIZZAZIONE DELL'EFFETTO ANTICOAGULANTE

1. TAO: se il pz è in TAO e si presenta con sanguinamento → **IL TARGET INR È <1,4.**
 - **Konakion:** 1 fl (10mg) eccetto se peso < 50kg (in quel caso ½ fl) (l'emivita del Coumadin è 40h, Il Konakion comincia ad agire dopo 12-24h)
 - **Complesso protrombinico:** (es Human complex, Feiba, Kedcom, Protromplex, integrano il complesso protrombinico) secondo schema seguente:

INR	% COMPLESSO PT CIRCOLANTE FUNZIONANTE
>5	5%
4.0-4.9	10%
2.6-3.9	15%
2.2-2.5	20%
1.9-2.1	25%

1.7-1.8	30%
1.4-1.6	40%
1.0-1.3	100%

TARGET INR=1.4 → 40% complesso PT funzionante

FORMULA PER CALCOLARE LA DOSE

(%TARGET del complesso PT funzionante - % del complesso PT funzionante) x Peso in KG

ESEMPIO: paziente 70kg, INR 2,5 → % complesso funzionante 20% (calcolato tramite la tabella sopra)

Calcolo: $(40\% - 20\%) \times 70 \rightarrow 20 \times 70 \rightarrow 1400$

Tenendo conto che ciascun flacone contiene 500 Unità che vanno a rimpiazzare il complesso protrombinico → es Uman complex 3 flaconi (bisogna arrotondare sempre per eccesso)

2. AOD

- Pradaxa → Praxbind 5 g (2 fiale) a prescindere da peso e PTT. E' un anticorpo monoclonale dunque lega direttamente e rapidamente il farmaco circolante.
- Xarelto, Eliquis → Human complex, 50 UI pro/kg (in attesa di antidoti specifici in via di sperimentazione).

GESTIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE IN CASO DI TRAUMA SENZA SANGUINAMENTO

- Trauma cranico senza sanguinamento in paziente ad elevato rischio emorragico → sospendere terapia anticoagulante per 24-48h poi TC controllo.
- Trauma cranico senza sanguinamento in paziente ad elevato rischio trombo-embolico (protesi valvolare meccanica, trombo in camere cardiache di sinistra) → riprendere la terapia il prima possibile.

DOSAGGIO EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE IN BASE AL PESO CORPOREO

	Dalteparina (NB x1/die)	Reviparina	Parnaparina	Bemiparina (NB x1/die)
< 50 kg	Non prevista	Non prevista	3200 U x 2/die	3500 U x 1/die
50-69 kg	7500 U x 1/die	4200 U x 2/die	4250 U x 2/die	5000 U x 1/die-
70-89 kg	10000 U x 1/die		6400 U x 2/die	
90-110 kg	12500 U x 1/die	6300 U x 2/die		7500 U x 1/die

	Nadroparina	Enoxaparina
< 50 kg	2850 U x 2 = 0.3 ml x 2 al dì sottocute	2000 U x 2 = 0.2 ml x 2/die sottocute
50-69 kg	3800 U x 2 = 0.4 ml x 2/die sottocute	4000 U x 2 = 0.4 ml x 2/die sottocute
70-89 kg	5700 U x 2 = 0.6 ml x 2/die sottocute	6000 U x 2 = 0.6 ml x 2/die sottocute
90-110 kg	7600 U x 2 = 0.8 ml x 2/die sottocute	8000 U x 2 = 0.8 ml x 2/die sottocute
> 110 kg	9500 U x 2 = 1 ml x 2/die sottocute	10000 U x 2 = 1 ml x 2/die sottocute

B): Rischio tromboembolico basso-moderato

Nadroparina:	
< 50 Kg:	2850 U /die (= 0.3 ml x 1 al dì sottocute),
50-70 Kg:	3800 U/die (= 0.4 ml x 1 al dì sottocute),
> 70 Kg:	5700 U/die (= 0.6 ml x 1 al dì sottocute)785
Enoxaparina:	4000 U /die(= 0.4 ml x 1 al dì sottocute)
Dalteparina:	5000 U/die
Reviparina:	
< 50 Kg:	1750 U/die
> 50 Kg:	4200 U/die
Parnaparina:	4250 U/die

DISSECAZIONE DEI VASI EPIAORTICI

La dissecazione dei vasi epiaortici (DAC) è responsabile del 20%-25% degli ictus ischemici giovanili. La dissecazione tende a colpire generalmente i segmenti extracranici dei vasi epiaortici e coinvolge più frequentemente l'arteria carotide interna rispetto alla vertebrale. La dissecazione interessa più frequentemente l'intima con formazione di un ematoma intramurale ad evoluzione stenotica e, più raramente, il settore subavventiziale con formazione di uno pseudoaneurisma a rischio di rottura.

CAUSE:

- traumi cervicali maggiori;
- microtraumatismi ripetuti a livello cervicale in attività (occupazionali, sportive, manovre chiropratiche);
- genetici (**deficit di $\alpha 1$ antitripsina, iperomocistienemia con MTHFR genotipo TT**);
- malattie congenite del connettivo (**Ehlers-Danlos tipo IV, sindrome di Marfan**, necrosi cistica della media, rene policistico, osteogenesi imperfetta);
- displasia fibromuscolare;
- moyamoya;
- emicrania;
- infezioni;
- contraccettivi orali;
- artrite temporale, PAN;
- sifilide meningovascolare;
- **Mutazione del Fattore V di Leiden**;
- **ipertensione arteriosa** e altri fattori di rischio(**PCR, glic., Col LDL ac. Folico, Vit. B12**).

La dissecazione della carotide interna si presenta clinicamente con:

- *sintomi o segni locali*: dolore continuo alla regione anteriore del collo, dolore facciale, cefalea ipsilaterale fronto-temporale, sindrome di Horner omolaterale parziale (ptosi, miosi ma non anidrosi) nel 40% dei casi, tinnito pulsante, paresi dei nervi cranici nel 10% dei casi (principalmente IX, X e XII, più raramente XI, V, oculomotori) per compressione diretta o compromissione dei *vasa nervorum*;
- *manifestazioni ischemiche*: TIA emisferici o amaurosi fugace omolaterale (30% dei casi) che possono precedere un'ictus ischemico con infarto localizzato generalmente nel territorio della arteria cerebrale media.

La dissecazione della vertebrale si presenta clinicamente con:

- *sintomi e segni locali*: cervicalgia e/o cefalea posteriore ipsilaterale o diffusa, raramente radiculopatia cervicale (generalmente a livello C5-C6);
- *manifestazioni ischemiche* indicative di coinvolgimento del circolo posteriore (compresa la sindrome di Wallenberg e gli infarti cerebellari). I TIA sono meno frequenti rispetto alla dissecazione carotidea ed è possibile un infarto midollare cervicale.

DIAGNOSI:

- RMN encefalo (scansione assiale T1 con sottrazione del segnale del tessuto adiposo, FAT-SAT) + AngioRMN dei vasi del distretto intracranico;
- Eco-color-doppler TSA e transcranico;
- Angiografia.

TERAPIA:

- ASA 300 mg per una settimana poi passa a 100 mg/die sino a controllo ECD TSA o
- Coumadin

La terapia anticoagulante è ritenuta poco sicura nelle dissecazioni intracraniche, in modo particolare se è coinvolta l'arteria vertebrale, per il rischio di emorragia subaracnoidea.

Viene consigliata la ripetizione di uno studio dei vasi epiaortici con angio-RM o angio-TC a distanza di 3 mesi: in caso di risoluzione delle anomalie vascolari si sospendono i dicumarolici, in caso di persistenza delle irregolarità del lume viene raccomandato di proseguire la TAO per altri tre mesi. A 6 mesi viene consigliato in ogni caso di sospendere la TAO; se persistono anomalie della parete vascolare viene consigliata una terapia antiaggregante a vita.

CAUSE DI TROMBOSI VENOSA CEREBRALE

- Gravidanza;
- Puerperio;
- Interventi chirurgici;
- Uso di contraccettivi orali;
- Traumi cranici;
- Tumori (Meningiomi, tumori maligni, metastasi);
- Malnutrizione e disidratazione (trombosi marantiche);
- Infezioni con tromboflebite (batteriche, fungine);
- Disturbi ematologici (policitemia, anemia a cellule falciformi, leucemia, piastrinosi);
- Coagulazione intravascolare disseminata;
- Malattia di Behçet;
- Sindromi paraneoplastica con stato ipercoagulativo;
- Trombofilie ereditarie o acquisite;

ICTUS GIOVANILE

Cause

1. **cardiopatie emboligene** (difetti del setto interatriale, interventricolare, dotto arterioso pervio, stenosi aortica, coartazione aortica, tenosi mitralica, cardiopatia reumatica, rhabdomioma, mixoma atriale, protesi valvolari endocarditi, miocarditi. cardiomiopatie, aritmie);
2. **malattie ematologiche** (anomalie della coagulazione di tipo congenito [deficit degli inibitori della coagulazione quali antitrombina III, proteina C ed S, mutazione fattore II e del fattore V "Leiden"] o acquisito [sindrome da anticorpi antifosfolipidi, CID] e patologie coinvolgenti gli elementi corpuscolari del sangue [policitemia vera, trombocitemia essenziale, anemia a cellule falciformi];
3. **malattia di Moyamoya**;
4. **dissecazione dei vasi del collo e displasia fibromuscolare**;
5. **malattie metaboliche** (malattia di Fabry [deficit dell' α -enzima galattosidasi A], omocistinuria, aciduria metilmalonica, MELAS, deficit di ornitina transcarbamilasi);
6. **CADASIL**;
7. **malattie del collagene** (sdr di Marfan, Pseudoxantoma elasticum, sdr di Ehlers Danlos di tipo IV);
8. **vasculiti**;
9. **emicrania; abuso di droghe e sostanze analoghe**;
10. **trombosi dei seni e vene cerebrali**;
11. **altre cause (sindrome di Sneddon)**.

Anamnesi

L'anamnesi deve considerare attentamente:

1. familiarità per malattie metaboliche, ictus e demenza vascolare;
2. traumi recenti al capo e regione cervicale;
3. presenza di febbre di origine sconosciuta o recenti infezioni;
4. presenza di cardiopatie potenzialmente emboligene, cardiopatia ipertrofica o emopatie correlate ad un aumentato rischio vascolare;
5. presenza di coronaropatia ad esordio precoce;
6. abuso di sostanze a scopo terapeutico o voluttuario;
7. assunzione di estroprogestinici;
8. storia di emicrania;
9. storia familiare o personale di rottura di organi interni (utero, esofago, stomaco, intestino);
10. presenza di insufficienza renale e proteinuria inspiegate;
11. presenza di ipoacusia, deficit visivi, parestesie dolorose, crisi epilettiche;
12. intolleranza allo sforzo fisico e/o mialgie.

Esame clinico generale

Deve mirare alla ricerca di segni obiettivi che possano "svelare" la presenza di una causa rara con particolare riguardo a:

cute (livedo racemosa, angiocheratomi, petecchie, papule, xantomi, fenomeno di Raynaud, iperelasticità della cute);

apparato muscolo-scheletrico ("habitus marfanoide", bassa statura, iposviluppo somatico, deformità scheletriche, iperlassità legamentosa);

occhio (uveite, strie neoagiodi retiniche, retinite pigmentosa, cataratta, opacità corneali, ectopia lentis, teleangectasie congiuntivali, ptosi, oftalmoparesi);

apparato uditivo (ipoacusia);

nervo periferico (polineuropatia);

sistema endocrino (ipogonadismo, ipotiroidismo, diabete tipo I).

Esami ematologici

- routine ematologica comprensiva di:
emocromo, glicemia, PT, PTT, INR, creatinina, azotemia, VES, PCR, CPK;
- quadro lipidico (colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi, lipoproteina (a) Apo A1, Apo B;
- omocisteina, B₁₂, folati;
- acido lattico, ammonio, alfa1-antitripsina

- dosaggio alfa-galattosidasi A
- *screening* per trombofilia:
livelli di fibrinogeno, antitrombina, proteina C, proteina S, fattore VIII, attività LAC, anticorpi anticardiolipina e anti-B2 glicoproteina1, APC *resistance*, mutazione fattore V tipo Leiden e fattore II G20210A
- *screening* immunoreumatologico:
Anticorpi Anti Nucleo (ANA), Anti Nucleo Estraibili (ENA), anti antigeni dei neutrofili (cANCA e pANCA), livelli di C3 e C4
- elettroforesi emoglobina
- anticorpi anti-varicella e anti-HIV
- dosaggio urinario acidi organici e aminoacidi/*screening* tossicologico
- ricerca mutazione NOTCH3 [2 e mutazioni su DNA mitocondriale

Altri esami

- esame urine con ricerca proteinuria e microalbuminuria;
- ECG eco-Doppler dei tronchi sovraortici; Doppler transcranico;
- TAC/angio-TC dei vasi epiaortici e intracranici/ RM encefalo (T1,T2,T2-star, FLAIR, DWI);
- ECG Holter;
- ecocardiogramma trans-toracico ecocardiogramma trans-esofageo con contrasto;
- elettromiografia e/o elettroencefalografia;
- angiografia cerebrale;
- visita oculistica, esame con lampada a fessura e/o fluoroangiografia;
- biopsia cerebrale e/o di altri parenchimi (cute, muscolo, rene).

EMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Emorragia subaracnoidea - SCALA DI HUNT E HESS				
Grado	Livello di coscienza	Descrizione	GCS	Deficit motorio
0	Cosciente	Asintomatico	15	Assente
1	Cosciente	Asintomatico, lieve cefalea, lieve rigidità nucale	15	Assente
2	Cosciente	Cefalea da moderata a severa, rigidità nucale, assenza di deficit neurologici diversi dalla paralisi dei nervi cranici	13-14	Assente
3	Soporoso o confuso	Lieve deficit neurologico focale	13-14	Presente
4	Stuporoso	Emiparesi da moderata a severa	7-12	Presente o assente
5	Coma profondo	Postura decerebrata	3-6	Presente o assente

TERAPIA DEL VASOSPASMO

Il VASOSPASMO insorge dopo 3 giorni, picco a 7-10 giorni, si risolve spontaneamente dopo 21 giorni.

L'IPERIDratazione non è più raccomandata;

NIMODIPINA [Nimotop 30 mg cp, Nimotop 30 mg/0,75 ml gtt, Nimotop 10 mg/50 ml fl]

Ricorda:

- gocce → 1 contagocce da 0,75 ml = 15 gtt, **1 gtt = 2 mg**
- fiale → **5 ml = 1 mg**
 - inizia con fiale per infusione endovenosa per la durata di 2 ore, con dosaggi non superiori a **1 mg/ora**, ovvero **Nimotop in pompa siringa in infusione continua a 5 ml/ora**;
 - se l'infusione è ben tollerata e, soprattutto, se non subentra un considerevole calo pressorio, il dosaggio va aumentato, dopo la seconda ora, con velocità di infusione da mantenersi entro i **2 mg/ora, ovvero 10 ml/ora di Nimotop**;

- nei pazienti con peso corporeo **molto inferiore a 70 kg e/o pressione arteriosa labile**, si consiglia di iniziare il trattamento mediante un dosaggio di **0,5 mg/ora**, ovvero **2,5-3 ml/ora**;
- Se il pz deglutisce iniziare con NIMOTOP gtt (stessa efficacia, < effetto su PA):
- terapia per os: **30 gtt x 6 per 21 giorni, poi 30 x 5 per 4 gg, poi 30 x 4 per 4 gg, poi 20 x 4 per 4 gg, poi 20 x 3 per 4 gg, poi 15 x 3 per 4 gg, poi 15 x 2 per 4 gg, poi sospende** (monitorando la pressione arteriosa);
- nella profilassi e nel trattamento dei deficit neurologici ischemici conseguenti a vasospasmo cerebrale indotto da emorragia subaracnoidea, terminata la terapia parenterale (che si pratica **sino al 14 giorno dall'esordio**), si raccomanda di proseguire la somministrazione di nimodipina per via orale per circa 7 giorni (**60 mg - 2 compresse da 30 mg o 1,5 ml di soluzione, corrispondenti a 2 contagocce riempiti fino alla tacca ovvero 30 gtt per 6 volte al giorno, ad intervalli di 4 ore**);
- in caso di gravi alterazioni della funzionalità renale ed epatica eventuali effetti collaterali, come l'abbassamento della pressione arteriosa, possono essere più pronunciati; in questi casi, se necessario, la dose dovrebbe essere ridotta;
- attenzione a RIFAMPICINA, FENOBARBITAL, FENITOINA O CARBAMAZEPINA → riducono l'efficacia;
- antibiotici macrolidi (es. ERITROMICINA); inibitori delle proteasi anti-HIV (es. RITONAVIR); antimicotici azolici (es. KETOCONAZOLO); antidepressivi NEFAZODONE e FLUOXETINA; QUINUPRISTIN/DALFOPRISTIN; CIMETIDINA; ACIDO VALPROICO → inibiscono citocromo P450 3A4 e determinano aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina.

Nota bene:

1. L'ESA spontanea è dovuta nell'85% dei casi a rottura di aneurisma arterioso;
2. Lo studio con Doppler transcranico è indicato nei soggetti con emorragia subaracnoidea per la valutazione del vasospasmo;
3. L'esame del Liquor cerebrospinale è indicato solo se sussiste il sospetto clinico di emorragia subaracnoidea e la TC risulta negativa dopo almeno 6 ore dall'esordio dei sintomi

Table 2. Signal characteristics of ICH on different MR sequences dependent on the time from onset [14]. ICH: intracerebral hemorrhage; T1w: T1-weighted sequence; T2w: T2-weighted sequence; T2*-GRE: T2*-weighted gradient-echo sequence.

ICH stage	Time from onset	Hemoglobin state/ blood degradation product	MR signal intensity		T2*-GRE
			T1w	T2w	
Hyperacute	< 6 h	Intracellular oxyhemoglobin	Isointense	Hyperintense (may have hypointense rim)	Hypointense
Acute	7 h–3 days	Intracellular deoxyhemoglobin	Isointense	Hypointense	Profoundly hypointense
Early subacute	4–7 days	Intracellular methemoglobin	Hyperintense	Hyperintense	Profoundly hypointense
Late subacute	1–4 weeks	Extracellular methemoglobin	Hyperintense	Hyperintense	Profoundly hypointense
Early chronic	Months	Extracellular methemoglobin + ferritin/hemosiderin wall	Hyperintense	Hyperintense with pronounced low signal rim	Profoundly hypointense
Late chronic	Months to years	Hemosiderin	Isointense	Hypointense	Profoundly hypointense

SINDROMI	Fluenza	Reperimento vocaboli	Parafasie fonemiche	Parafasie semantiche	Comprensione orale	Ripetizione	Frequenza %
BROCA	non fluente	alterato	frequenti	assenti	abbastanza buona	alterata	20
WERNICKE	fluente	alterato	frequenti	frequenti	gravemente alterata	alterata	20
GLOBALE	non fluente	alterato	frequenti	assenti	gravemente alterata	alterata	20
CONDUZIONE	fluente	variabile	assai frequenti	rare	abbastanza buona	gravemente alterata	9
AMNESTICA	fluente	alterato	assenti	assenti	normale	normale	8
TRANS- CORTICALE MOTORIA	non fluente	normale	rare	assenti	normale	normale	4
TRANS- CORTICALE SENSORIALE	fluente	alterato	frequenti	frequenti	gravemente alterata	normale	2

TETANIA LATENTE – SPASMOFILIA

- EMG con prova ischemia/polipnea
- Segno di Trousseau: stringere il manicotto dello sfingomanometro e iperventilare (30 atti/min) → crampo tetanico della mano (mano ad ostetrico)
- Segno di Chvostek: percuotere con il dito a metà della linea che unisce il lobo dell'orecchio e la commessura labiale → contrazione orbicolare delle labbra
- Segno di Weiss: percuotere a livello dell'angolo esterno dell'orbita → contrazione dell'orbicolare delle palpebre
- Dosaggio ematico di Calcio totale e **Calcio ionizzato**

TETANIA MANIFESTA

- Contratture, convulsioni (contrazioni toniche), mano ad ostetrico, trisma, opistotono, risus sardonicus, spasmo faringeo, laringeo, singhiozzo, coliche epatiche e renali, stipsi spastica.

BOTULISMO

- **Incubazione 12 - 36 h**
 - Inizio con disturbi gastroenterici: nausea, vomito, dolori addominali, meteorismo, astenia, "capogiri", non febbre, non diarrea, poi
 - blocco secrezioni: secchezza fauci
 - paralisi più frequenti e precoci: oculari III° - IV° - VI° n. c. (**paralisi accomodazione e midriasi** sono i primi segni neurologici, poi, diplopia, strabismo, ptosi palpebrale)
 - disturbi deglutizione e fonazione (Glossofaringeo, Vago)
 - paralisi del facciale bilateralmente
 - paralisi periferica simmetrica discendente
 - paralisi muscol. liscia: ritenzione urinaria, meteorismo, stipsi, ileo paralitico
 - coscienza e sensibilità conservate
 - l' exitus è paralisi respiratoria o bulbare; infezioni batteriche secondarie
- **Praticare clisteri e gastrolusi** per impedire ulteriore assorbimento della tossina
- **Denuncia obbligatoria e immediata**
 - Contattare Centro Antiveneni Foggia o Napoli (0881/732326 o 081/7472870)
 - Prelevare una provetta di siero 10-15 ml, min 3 ml, per rilevare la tossina) e feci 25-50 g per rilevare le spore (feci spontanee, feci dopo clistere 30 ml di acqua distillata sterile se stipsi o 4-5 tamponi rettali) I campioni inviati in condizioni di refrigerazione.
 - Compilare modulo segnalazione Botulismo (scaricabile da internet) e inviarlo ai numeri di fax indicati sul modulo (Ministero Sanità, Istituto Superiore Sanità)
- **Siero antibotulinico ABE** (Immunoglobuline di origine equina anti tossina botulinica sierotipi A, B e E) fornito dal C.A.
 - Premedicazione con idrocortisone 15-30 mg/Kg e antistaminici anti-H1 e.v.
 - Flaconi da 250 ml (Behring), 1 flacone in infusione endovenosa lenta. Si somministra una seconda dose dopo 24-48 ore solo se si evidenzia una progressione della sintomatologia.

COLLOQUIO PSICHICO

Paziente disponibile al colloquio, curato nella persona, con abbigliamento adeguato rispetto all'età, al sesso ed agli usi sociali del momento; mimica del volto e gestualità in accordo tra espressioni del viso e contenuto affettivo della situazione; lucido ed orientato nel tempo, nello spazio, verso la propria persona e verso terzi; durante il colloquio non è mai distratto da stimoli irrilevanti e mantiene a lungo l'attenzione sull' oggetto della conversazione. La memoria appare ben conservata, narra i fatti relativamente alla propria infanzia ed adolescenza con notevole partecipazione affettiva ed adeguati al proprio livello socio-culturale. Non presenta incoerenza ideativa né difficoltà a riconoscere le persone; Il linguaggio all'inizio poco fluente e con risposte brevi e poco elaborate, appare poi, durante il colloquio, più ricco nei contenuti, senza latenza nelle risposte. **Disturbi della dinamica del discorso** (logorrea, flusso inarrestabile di parole. Verbigerazione, dipanarsi automatico di frasi senza fine né senso. Mutismo. Balbuzie. Palilalia, ripetizione incoercibile di parole); **l'umore appare** (tendenzialmente deflesso con note di apatia). **Preoccupata per il suo stato di salute. Buona la partecipazione emotiva alle circostanze che descrive nel colloquio** (anche se a volte emergono caratteri di ansietà ed irrequietezza soprattutto in relazione ai pensieri che la paziente ha circa..). **Motricità** (Agitazione psico-motoria. Atti impulsivi). **Servizio militare assolto; Scolarità e formazione professionale** (collocamenti in istituti o collegi; spostamenti di domicilio); **Religione, Anamnesi familiare; Vita sentimentale e sessuale** (Educazione ricevuta, esperienze traumatiche, sviluppo puberale, primi rapporti e loro qualità, caratteristiche della vita sentimentale, insoddisfazioni sessuali e suoi motivi, gravidanze, aborti, menopausa); **Status socio-professionale** (successi e insuccessi professionali, soddisfazioni, stabilità e cambiamenti, creatività o monotonia del lavoro, malattie o incidenti professionali); **Vita di relazione** (matrimoni, separazioni, divorzi; caratteristiche della vita familiare, soprattutto per quanto riguarda eventuali conflitti; relazioni con i figli e con i genitori; relazioni amicali, sociali, professionali; interessi ed hobby); **Traumi affettivi** (lutti, abbandoni, rotture, allontanamenti; sconvolgimenti esistenziali come spostamenti di domicilio, emigrazione, licenziamenti, disoccupazione, pensionamento); **Anamnesi psicopatologica** (investigare eventuali antecedenti psichiatrici, ad es. precedenti cure e ricoveri; Investigare anche gli antecedenti somatici, in particolare: traumatismi, alcoolismo, tossicomanie, malattie endocrine, convulsioni, malattie psico-somatiche, allergie, interventi chirurgici); **Alimentazione; Controllo sfinterico; Sonno; Atti impulsivi o acting out** (azioni improvvise e non meditate, spesso aggressive, abitualmente in rottura con i valori abituali o le convenzioni sociali dell'ambiente); Al termine del colloquio esprime (...) e la volontà di proseguire l'iter diagnostico e terapeutico intrapreso.

SINDROME MALIGNA DA NEUROLETTICI

Sindrome Maligna da Neurolettici

(non confondere con l'**Ipertermia Maligna**, patol. muscolare da anestetici e/o succinilcolina)

Caratterizzata dalla triade clinica costituita da:

- Rigidità: rigidità marcata con acinesia di gravità tale da allettare il paziente. Possono seguire rhabdmiolisi con incremento dei livelli ematici di CPK e mioglobinememia, con mioglobinuria che a sua volta induce una rapida insufficienza renale, disfagia può divenire grave al punto da condurre a polmonite da aspirazione. Il paziente diviene mutacico ed il livello di coscienza può fluttuare
- Disautonomia: febbre, tachipnea, tachicardia e pressione arteriosa labile, incontinenza urinaria, scialorrea, dispnea, discinesia
- alterazione dello stato mentale

Inoltre:

- insorge dopo pochi giorni dall'inizio della terapia con neurolettici (tutti gli antagonisti D2)
- raggiunge l'acme in poche ore e può durare da 5 a 10 giorni
- si calcola che abbia un'incidenza dello 0.02 % (↓ con l'introduzione dei neurolettici atipici)
- forme fruste, in cui non si assiste ad aumento di CPK o delle mioglobinemie
- soggetti a rischio sono maschi giovani, non schizofrenici, con danni cerebrali, alcolisti, tossicodipendenti con condizioni generali scadute sono un fattore di rischio.

Laboratorio:

- Elevati livelli di CPK (range normale **26-192 U/L**, possono arrivare a 10.000 o più)
- Leucocitosi, Alterata funzionalità epatica, Mioglobinememia (> **55 ng/ml**)

Diagnosi differenziale

- sindrome serotoninergica, la catatonia letale, intossicazione da monossido di carbonio, tossicità da salicilati amfetamine, cocaina e fenciclidina

Trattamento

- Sospensione del neurolettico,
- monitoraggio condizioni vitali,
- bilancio idrolettrolitico (acidosi!),
- antipiretici
- **DANTRIUM** 20 mg polvere per soluzione (alcalino!!) → ev alla dose di 1-2,5 mg/kg, valutando il livello di CPK, fino a raggiungere i 10 mg/kg
- Considera anche **DOMPERIDONE** 30 mg/8 h, **ONDASETRONE** 4 mg e.v. /8 h, **APOMORFINA** 50-100mg/die, **AMANTADINA** 200-300 mg/die, **BROMOCRIPTINA** 5mg/4h
- NO ANTICOLINERGICI → facilitano la disautonomia-diaforesi

Farmacocinetica delle benzodiazepine con indicazione prevalentemente ansiolitica ¹								
Molecola	Picco plasm. (ore)	Emivita plasm. (ore)	Metabolita attivo (t 1/2 in ore)	Durata d'azione	Note	Forma Farmaceutica	Dose (mg)	Dose equivalente (mg)
Alprazolam (Frontal, Mialin, Valeans, Xanax)	1-2	10-15	12	breve	Alta lipofilia, veloce assorbimento	0,25; 0,50; 1 mg cpr 0,75 mg/ml gtt	0,5-6	0,25
Bromazepam (Lexotan, Lexotan plus, Compendium, Lexil)	1-8	10-20	3-H-bromazepam (10-20)	media	-	1,5; 3 mg cpr 1,3; 3; 6 mg cps; 2,5 mg/ml gtt; 6 mg cp	3-18	1,5
Clobazam (Frisium)	1-5	10-38	N- demetilclobazam (150)	lunga	Rischio di accumulo	10 mg cps	10-30	5
Clonazepam * (Rivotril)	1-4	18-56	Presenti	lunga	-	0,5; 2 mg cpr 2,5 mg/ml gtt 1 mg/1 ml im o ev	0,5-10	0,5
Delorazepam (En)	1-1,5 (cpr) 0,45 (gtt)	80-100	Lorazepam	lunga	-	0,5; 1; 2 mg cpr 1 mg/ml gtt 0,5; 2; 5 mg/ml im o ev	1-6	1
Clorazepato (Transene)	1	50-120	Demetildiazepam (40-100)	lunga	Rischio di accumulo	5; 10; 15 mg cps	7,5-60	7,5
Clordiazepossido (Librax con clidinio bromuro, Limbitryl, Diapatol, Sedans con amitriptilina, Librium, Reliberan)	0,5-6	5-30	Demetilclor- diazepossido, demetildiazepam, oxazepam (50-120)	lunga	Rischio di accumulo	10; 20 mg cps 10 mg cpr	15-100	10
Clotiazepam (Rizen, Tienor)	1,5	4-6	Nd	breve	-	5; 10 mg cpr 10 mg/ml gtt	5-30	2,5

Diazepam ** (Aliseum, Ansiolin, Diazemuls, Eridan, Noan, Tranquirit, Valium, Vatron)	0,5-1,5	20-30	Demetildiazepam, oxazepam, temazepam (50-120)	lunga	Alta lipofilia, veloce assorbimento, rapida distribuzione iniziale tissutale, rischio di accumulo, poco assorbibile im	2,5; 5; 10 mg cpr 2; 5; 10 mg cps; 5 mg/ml gtt; 5 mg conf; 5 mg/ml im o ev; 120 ml scir	2-60	5
Etizolam *** (Depas, Pasaden)	1,5-4	6	Vari, 15 ore	breve	-	0,5; 1 mg cpr; 0,5 mg/ml gtt	0,50-2	5
Ketazolam (Anserem)	3	2	Diazepam e altri 100	lunga	Rischio di accumulo	15; 30; 45 mg cps	5-30	5
Lorazepam *** (Control, Lorans, Tavor, Dorom)	2-6	10-20	No	breve	Coniugato con acido glucuronico assorbibile anche im	1; 2,5 mg cpr 2 mg/ml gtt; 4 mg/ml im o ev	2-10	1
Oxazepam (Limbial, Serpax)	3	5-12	No	breve	Coniugato con acido glucuronico	15; 30 mg cpr 15 mg/ml gtt	15-60	15
Pinazepam (Domar)	1	10-15	Demetildiazepam (50-120)	lunga	-	2,5; 5; 10 mg cps	5-20	2,5
Prazepam ** (Prazene, Trepidan)	2,5-75	30-120	Demetildiazepam, oxazepam	lunga	Rischio di accumulo	10-20 mg cpr 5 mg/ml gtt	20-40	10

* registrato come antiepilettico; ** registrato con azione ansiolitica, anticonvulsione e miorilassante; *** registrato anche come ipnotico

Nota: il "rischio di accumulo" è inteso sempre per somministrazioni ripetute e prolungate o brevi ma ravvicinate nel tempo

A lungo termine → assuefazione, ansia di rebound, depressione, ottundimento cognitivo.

Per sospendere le BDZ ed evitare una sindrome da astinenza:

- sostituisci con Gabapentin, Pregabalin (evitare Zolpidem, Zopiclone),
- riduci gradualmente BDZ usando formulazioni in gocce.
- Se il dosaggio è alto all'inizio la riduzione può essere più veloce; maggiore è il tempo di utilizzo più lenta dovrà essere la velocità di riduzione (utilizza cut-off di 6 mesi).
- Lorazepam (1-2,5 mg) → solitamente a dosaggi di 7,5 mg/die; ridurre per ultima la somministrazione serale; **1 mg = 20 gtt** – 2,5 mg = 50 gtt; 50+50+50 → all'inizio riduco di 1 gtt ogni 3 giorni, lasciando quella serale; quando arrivo a metà del dosaggio iniziale, riduco di 1 gtt ogni 5-6 giorni. Per la somministrazione serale: ↓ di 1 gtt ogni 10 gg. Se pz assume solo 50 gtt la sera, riduco di una gtt/settimana. Mi fermo all'ultima dose efficace
- Alprazolam usato negli attacchi di panico, ma possono essere usate altre BDZ. Nel disturbo di panico abbiamo: attacco di panico, ansia anticipatoria, fobia da evitamento; le BDZ curano solo l'ansia da evitamento, non il disturbo; per cui somministro SSRI o Triciclici + BDZ e poi, dopo 4-5 settimane riduco / sospendo BDZ. Solitamente si assumono 2-3 mg/die → togli 1 gtt per somministrazione / settimana.

Conversione mg/gtt dei principali farmaci antipsicotici/BDZ

Principio attivo	Brands	Conversione mg/gtt
Aloperidolo 2 mg/mL	Serenase/Haldol	1 mg = 10 gtt
Aloperidolo 10 mg/mL		1 mg = 2 gtt
Amitriptilina	Laroxyl	2 mg = 1 gtt
Alprazolam	Xanax/Frontal/Valeans	0,25 mg = 10 gtt
Ac. Valproico	Depakin	200 mg = 1 mL
Bromazepam	Lexotan/Compendium	1 mg = 10 gtt
Diazepam	Valium/Ansiolin/Tranquirit	5 mg = 1 gtt
Clorpromazina	Largactil/Prozin	2 mg = 1 gtt
Clotiapina	Entumin	33 mg = 10 gtt
Delorazepam	En	0,5 mg = 13 gtt
Risperidone	Risperdal 1 mg/mL	1 mg = 1 mL
Paroxetina mes.	Daparox	1 mg = 1 gtt
Paroxetina clor.	Sereupin/Eutimil	2 mg = 1 mL
Trazodone 25 mg/mL	Trittico	1 mg = 1 gtt
Trazodone 60 mg/mL		2 mg = 1 gtt
Levosupliride	Levopraid/Levobren	1,6 mg = 1 gtt

PROTOCOLLO SINDROME DI GUILLAIN BARRÉ

Diagnosi e monitoraggio:

- markers oncologici;
- markers epatitici;
- indici di funzionalità epatica, sodiemia, VES, glicemia;
- autoanticorpi (AMA, ASMA, NA, LKM, anti-DNA, anti-ENA, ANCA, anti-ASCA, APCA) per screening vasculitico; indici di flogosi;
- virologia IgG – IgM Barr virus (EBNA IgG, VCA-EBV IgG, VCA-EBV Igm, R. di P. Bunnell), Enterovirus su siero (Anti-COX_A, Anti-COX_{B3}, Anti-ECHO)
- Ab anti-gangliosidi (GQ1B, GM1, GD1a, GT1b); Ab anti-Mag;
- Ormoni tiroidei e anticorpi antitiroide; Indici muscolari;
- Ab Anti Ach-R per diagnosi differenziale con Miastenia gravis;
- Porfobilinogeno urinario e ac. δaminolevulinico sierico per diagnosi differenziale con Porfiria;
- diagnosi differenziale con MGUS;
- Test HIV in soggetti a rischio;
- Coprocultura e sierologia per *C. jejuni*
- Coprocultura per poliovirus nelle sindromi motorie pure;
- Sierologia per CMV, EBV e *M. pneumoniae*
- Droghe, tossine, Pb, As, Tl;
- Elettromiografia (stimolazione ripetitiva - EMG di singola fibra): uno studio minimo dovrebbe includere tre nervi sensitivi (velocità di conduzione ed ampiezza), tre nervi motori (latenza distale, ampiezza e velocità di conduzione) con onde F e riflessi H tibiali bilaterali;
- Rachicentesi diagnostica dopo 15 gg dall'infezione;
- Profilo pressorio, monitoraggio diuresi, % SO₂, frequenza cardiaca.

Terapia:

- **PRIVIGEN o VENITAL** - IgG vena 0,4 gr/kg p.c./die per 5 gg;
Infondere l'immunoglobulina umana normale per via endovenosa. La velocità di infusione iniziale è di 0,3 ml/kg p.c./h. Se ben tollerata, la velocità di somministrazione può essere aumentata gradualmente a 4,8 ml/kg p.c./h. Un flaconcino da 25 ml contiene: 2,5 g; un flaconcino da 50 ml contiene: 5 g; un flaconcino da 100 ml contiene: 10 g; un flaconcino da 200 ml contiene: 20 g.

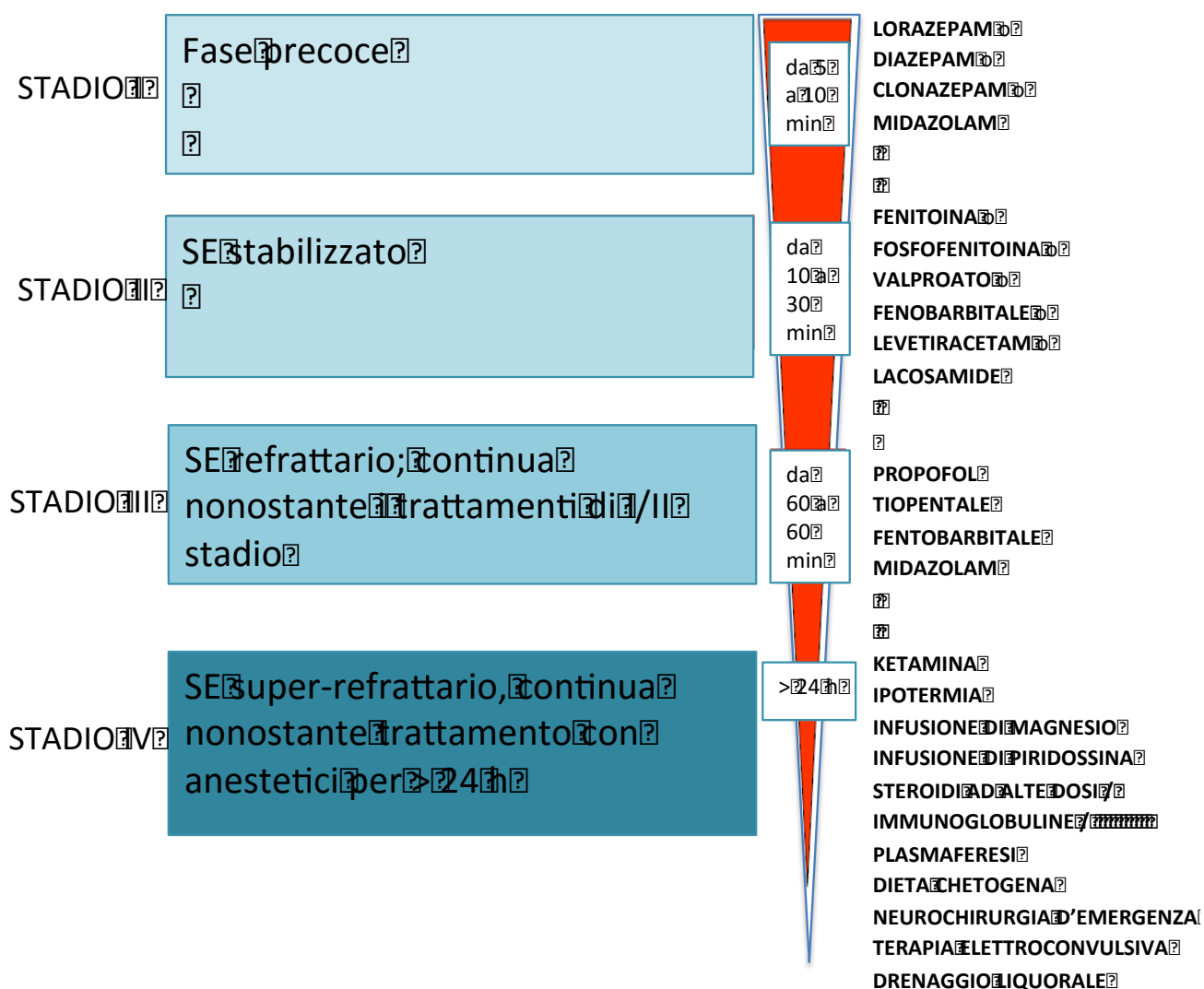
Es: paziente di 66 Kg → 0,4g x 66Kg x 5 gg = 132 g distribuiti così: 30g + 20g + 20g + 20g + 20g.
- **PLASMAFERESI** 200-250 ml/Kg di plasma in 4-6 trattamenti a giorni alterni;
- **O2-TERAPIA se dispnea (con EGA);**

- **NUTRIZIONE PARENTERALE se disfagia.**
- **DOLORE** oppioidi, Carbamazepina, Gabapentin
- **IPONATRIEMIA** → SIADH: dare Na⁺ e ridurre i fluidi; monitorare PVC;
→ NATRIURESI: dare Na⁺ e aumentare volume plasmatico; monitorare PVC.

PARALISI FLACCIDA ACUTA: DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Ictus del tronco
- Encefalite del tronco
- Poliomielite anteriore acuta
 - Causata da poliovirus
 - Causata da altri virus neurotropi
- Mielopatia acuta
 - Lesioni occupanti spazio
 - Mielite acuta trasversa
- Neuropatia periferica
 - Sindrome di Guillain-Barré
 - Neuropatia post vaccino antirabbico
 - Neuropatia difterica
 - Metalli pesanti, tossici biologici o intossicazione da farmaci/droghe
 - Porfiria acuta intermittente
- Neuropatia in corso di vasculite
- Neuropatia in corso di malattie critiche
- Neuropatia in corso di linfoma
- Disordini della trasmissione neuromuscolare
 - Miastenia gravis
 - Tossici biologici o industriali
- Disordini del muscolo
 - Ipokaliemia
 - Ipofosfatemia
 - Miopatia infiammatoria
 - Rabbdomiolisi acuta
 - Trichinosi
 - Paralisi periodiche

TRATTAMENTO DELLO SE



MANAGEMENT DELLO SE “INIZIALE” (primi 20-30 minuti)

Misure generali:

- assicurare la pervietà delle vie aeree e somministrare ossigeno;
- valutare e normalizzare la condizione cardio-circolatoria (ECG),
- assicurare un accesso venoso;
- eseguire un prelievo venoso per: emocromo, VES o PCR, coagulazione, CPK, LDH, funzionalità epatica e renale, elettroliti (compresi calcio e magnesio quando possibile), glicemia, eventuale dosaggio dei farmaci antiepilettici, eventuali analisi tossicologiche;
- in assenza di controindicazioni somministrare e.v. glucosio (preceduto da tiamina 100 mg i.m. in pazienti con sospetto abuso cronico di alcool) per adeguato controllo dei valori glicemici;
- monitorare e trattare l'acidosi.

Trattamento farmacologico (Linee Guida LICE):

Lorazepam 0.05-0.1 mg/kg e.v. in bolo (generalmente 4 mg alla velocità massima 2 mg/min) ripetibile per una volta dopo almeno 10 minuti. **Tavor fiale 2 mg/ml.**

Diazepam 0.1 mg/kg e.v. in bolo (5-10 mg e.v. alla velocità di 5 mg/min, generalmente 60 sec) ripetibile per una volta dopo non meno di 10 minuti (non superare 20 mg). **Valium fiale 10 mg/2 ml – o per via endorettale (specie bambini) Micronan microclismi 5 -10 mg in 2.5 ml.**

La somministrazione di benzodiazepine può indurre insufficienza respiratoria, oltre che sedazione. Ove non sia possibile la somministrazione di benzodiazepine per via endovenosa, lorazepam e diazepam alle stesse dosi possono essere somministrati per via rettale ma non per via i.m.

Altri farmaci utilizzabili:

Clonazepam 1 mg e.v. in bolo (velocità massima 0,5 mg/min) ripetibile per una volta dopo almeno 5 minuti. * *non disponibile in Italia*

Oppure, se la via e.v. è difficoltosa o impossibile:

Midazolam 10 mg per via oromucosale (5 mg nei pazienti più anziani o con peso inferiore ai 50 kg) ripetibile una volta dopo almeno 10 minuti. In alternativa, iniezione di 10 mg/2 ml per via buccale. * *in Italia tuttavia il midazolam non ha indicazione per lo stato di male epilettico*

MANAGEMENT DELLO SE “DEFINITO” (da 20-30 minuti a 60 minuti)

Misure generali (in aggiunta a quelle già adottate nel punto precedente):

- stabilire la causa dello SE;
- iniziare il monitoraggio EEG, nel caso non sia già in corso, per confermare la diagnosi e verificare l'efficacia della terapia;
- monitorare e trattare le modificazioni patologiche della pressione arteriosa;
- programmare un probabile trasferimento in terapia intensiva per proseguire il trattamento;
- correggere eventuali alterazioni metaboliche.

Trattamento farmacologico (Linee Guida LICE):

Fenitoina: 15-18 mg/kg e.v.

- deve essere somministrata ad una velocità non superiore a 50 mg/min;
- ulteriori 5 mg/kg e.v. possono essere somministrati in caso di mancato controllo delle crisi;
- non deve essere assolutamente diluita in soluzione glucosata perché la soluzione precipita;
- deve essere infusa utilizzando un accesso venoso indipendente; questo deve essere un grosso vaso per ridurre il rischio di flebite;
- deve essere monitorata la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa;
- è il farmaco indicato dalla maggior parte dei protocolli per il trattamento dello SE “definito”, ma può indurre effetti collaterali quali sedazione, ipotensione, aritmie cardiache, “purple glove syndrome”, reazioni cutanee di gravità variabile fino alla sindrome di Stevens-Johnson;
- la depressione respiratoria è teoricamente possibile ma estremamente rara;
- è controindicata in presenza di blocco atrio-ventricolare di II grado o grave ipotensione;
- in caso di risoluzione dello stato di male, se si decide di proseguire il trattamento con una dose di mantenimento, è consigliabile non superare i 300-400 mg/die a seconda del peso corporeo, shiftando il prima possibile alla formulazione in compresse per ridurre il rischio di flebite.

Aurantia fiale da 250 mg/5ml

Valproato di sodio:

- 15 mg/kg (alcuni protocolli suggeriscono fino a 30 mg/kg) in infusione e.v. in almeno 5 min (velocità consigliata 3-6 mg/kg/min) seguita da 1-2 mg/kg/h in infusione continua secondo l'evoluzione clinica;
- Il Valproato ha il vantaggio di non indurre ipotensione, depressione respiratoria o eccessiva sedazione. Controindicato in pazienti con trombocitopenie e/o disfunzioni epatiche severe. **Depakin fiale 400 mg/4 ml.**

Mantenimento Depakin: 1-2 mg /Kg/h

Es:

- 2 mg x 70 Kg (peso paziente) = 140 mg.
- 140 mg x 24 h = 3360 mg
- 3360 mg / 400 mg/fl = 8.4 circa 8 fl
- 4 fl in 250 sono 500 ml di soluzione fisiologica/die in infusione continua a 21 ml/h

Fenobarbital:

- 10-20 mg/kg e.v. infusi in almeno 10 minuti (50-75 mg/min);
- può indurre sedazione, ipotensione e depressione respiratoria e quindi richiedere assistenza respiratoria. Per tale motivo il farmaco è attualmente in disuso. **Fenobarbital fiale 100 mg/1 ml.**

Altri farmaci utilizzabili, sebbene al momento non indicati dalle Linee Guida LICE (in corso di revisione):

Levetiracetam:

- 30 mg/kg (range 30–60) infusi in almeno 10 minuti in bolo; terapia di mantenimento: 500/1000 mg x2/die.
- non induce depressione respiratoria né alterazioni della funzionalità cardiaca. Valutare insufficienza renale. **Keppra fiale 500 mg/5 ml**

Lacosamide:

- 200-400 mg e.v. in bolo (o con diluizione in SF 100 cc) in 10-15 min; maximum infusion rate: 60 mg/min (in minimo tre minuti). **Vimpat 10 mg/ml (1 flaconcino da 20 ml di soluzione per infusione contiene 200 mg di Lacosamide)**. Terapia d'attacco: 1 fl in 100 cc di SF in 15 minuti, seguita dalla somministrazione di ½ fiala in 100 cc di SF dopo 12 ore; terapia di mantenimento: 1/2 fl x 2 v/die e.v. in SF 100 cc.
- Monitorare ECG. È controindicata in caso di blocco atrio-ventricolare di II e III grado, sconsigliata (o comunque da utilizzare con cautela) in caso di BAV di I grado (PR>200 msec).

MANAGEMENT DELLO SE “REFRATTARIO” (> 60 minuti), necessaria assistenza rianimatoria

Propofol 2 mg/kg e.v. in bolo, da ripetere se necessario, e quindi infusione continua inizialmente a 5–10 mg/kg/h, da ridurre a una dose sufficiente a mantenere il burst-suppression pattern, usualmente 1–3 mg/kg/h.

Thiopental 100–250 mg e.v. in bolo in 20 secondi con successivi boletti di 50 mg ogni 2-3 minuti fino ad ottenere il burst-suppression pattern all'EEG, ottenuto il quale, infusione continua e.v. di mantenimento, generalmente 3–5 mg/kg/h.

Midazolam 0.1–0.3 mg/kg e.v. in bolo alla velocità massima di 4 mg/min, seguito da infusione continua alla dose sufficiente a mantenere il burst-suppression pattern, generalmente 0.05–0.4 mg/kg/h.

Raccomandazioni:

- In caso di SEGC, in fase di pre-ospedalizzazione, o comunque ove non sia possibile la somministrazione di benzodiazepine per via endovenosa, lorazepam e diazepam alle stesse dosi possono essere somministrati per via rettale ma non per via i.m.
- Soprattutto nel bambino diazepam per via rettale rappresenta, probabilmente, la scelta preferibile.
- Nel caso di SE in pazienti con epilessia nota, deve essere proseguita la terapia antiepilettica precedentemente in atto.
- Lo SE può produrre una condizione di edema del parenchima cerebrale ma non esistono studi dimostranti l'utilità di una terapia antiedemigena nel trattamento dello SE. L'uso di antiedemigeni (ad es. mannitolo, steroidi) è indicato solo in casi selezionati in base all'analisi completa del quadro clinico.
- È indicato il dosaggio plasmatico dei farmaci antiepilettici; tuttavia eventuali modificazioni terapeutiche devono basarsi principalmente sul quadro clinico del paziente.

Le indicazioni terapeutiche elencate riguardano il trattamento dello stato di male convulsivo generalizzato, che rappresenta una condizione di emergenza.

Lo **SE di assenza**, gli **SE mioclonici** in corso di epilessia mioclonica, gli **SE parziali non associati ad alterazione della coscienza** e gli **SE parziali complessi in pazienti con epilessia nota** non presentano i caratteri dell'emergenza come gli SEGC ma necessitano, comunque, di un trattamento appropriato, sebbene non esistano al momento protocolli condivisi.

Sono pertanto indicati gli schemi terapeutici utilizzati nello SEGC iniziale e definito ma personalizzati in base alle diverse situazioni cliniche (ad esempio negli SE focali si prediligono i farmaci sodio-bloccanti, quali fenitoina e lacosamide; negli SE di assenza alcuni farmaci, come fenitoina e la lacosamide, non rappresentano una valida scelta e si predilige il valproato; negli SE mioclonici non sono indicati i farmaci sodio-bloccanti e una scelta terapeutica valida può essere costituita dal levetiracetam o dal valproato).

Lo **SE mioclonico in un paziente con encefalopatia post-anossica** ha di per sé una prognosi infausta e il suo controllo non modifica probabilmente la prognosi, per cui non è indicato il trattamento con protocolli aggressivi che prevedono l'uso di alte dosi di farmaci antiepilettici o l'anestesia generale.

Posologia FAE					
Legenda: Dose in mg/die; E.C.: effetti collaterali; ->: 7 giorni; -->: 10 giorni; ---> : 15 giorni; Na-b: FAE Sodio-bloccante					
Farmaco	Formulazioni	Titolazione	Posologia max	Decalage	Note
Lacosamide	Vimpat: - cp da 50, 100, 200 mg - fl da 200 mg	50 mg ---> 100 mg e stop: - se non Na-b ---> 100 mg x 2 - se Na - b valutati E.C. prima di aumentare	200 mg x 2 anche: 200 + 100 + 200 mg	100 mg ogni 15 giorni, se E.C. più rapida	Considera associazione con Na-B
Levetiracetam	Keppra: - cp 500, 1000 mg - soluz orale (100 mg = 1 mL) - fl 500 mg in 5 mL	Inizia con 250 mg x 2 e stop	se necessario, aumenti di 500/1000 mg sino max 1500 mg x 2	500 mg ogni 15 giorni	
Zonisamide	Zonegran: - cp 25, 50 e 100 mg	25 mg x 2 ---> 50 mg x 2 ---> 100 mg x 2 e stop, valutati E.C., poi 100 mg x 3 e stop	200 + 100 + 200 mg	100 mg ogni 15 giorni	
Valproato	Depakin: - cp 200 e 500 mg - cp Chrono 300, 500 mg - granulato 100, 250, 500, 750, 1000 mg - soluz orale (200 mg = 1 mL) - fl 400 mg in 4 mL	- se I FAE 300 mg e stop - se add-on 300 mg ---> 600 mg e stop	1000 x 2 mg, anche maggiore in base al livello VPA	250 mg ogni 15 giorni, non in unica soluzione	Inibitore enzimatico
Topiramato	Topamax: - cp 15, 25, 50, 100 e 200 mg	25 mg --> 50 mg --> 75 mg --> 100 mg e stop, valutati E.C., poi 50 mg + 100 mg --> 100 mg x 2	- 150 x 2 mg - TPM + induttori: max 200 mg x 3	50 mg ogni 15 giorni	
Fenobarbitale	Gardenale: - cp 50 e 100 mg Luminale: - cp 15 e 100 mg - fl 200 mg in 1 mL I.M.	25 mg ---> 50 mg ---> 75 mg ---> 100 mg e stop	50 + 100 mg o 150 mg, max 100 mg x 2, sulla scorta del livello plasmatico	25 mg ogni 30-45 giorni, non in unica soluzione	Induttore enzimatico
Fenitoina	Dintoina: - cp 100 mg Aurantini: - fl 250 mg in 5 mL	100 mg, quindi aumenti di 25 mg in base al livello PHT (cinetica non lineare)	100 mg x 3	25 mg ogni 15 giorni, non in unica soluzione	Induttore enzimatico

Lamotrigina			25 mg ---> 50 mg, poi 25 + 50 mg ---> 50 mg x 2 e stop	200 mg x 3	50 mg ogni 15 giorni	Rash, ridurre lentamente il FAE induttore
Lamotrigina +VPA	Lamictal: - cp 25, 50, 100 e 200 mg		12,5 mg a di alterni ---> 12,5 mg ---> 25 mg ---> 50 mg x 2 e stop	100 mg x 2		
Lamotrigina + induttore			25 mg ---> 50 mg, poi 25 + 50 mg ---> 50 mg x 2 e stop	200 mg x 3		
Eslicarbazepina	Zebinix: - cp 800 mg		400 mg ---> 800 mg e stop ricorda: - CBZ/ESL = 1: 1,5 - OXC/ESL = 1: 1,3	400 mg + 800 mg	400 mg ogni 15 giorni	Considera associazione con Na-B
Perampanel	Fycompa: - cp 2, 4, 6, 8, 10 e 12 mg		2 mg ---> 4 mg e stop	12 mg	2 mg ogni 15 giorni	Ridotto da CBZ, OXC e PHT
Oxcarbazepina	Tolep: - cp 300, 600 mg		300 mg ---> 600 mg e stop ricorda: - CBZ/OXC = 1: 1,5	800 mg x 3	300-600 mg ogni 15 giorni	Induttore enzimatico
Carbamazepina	Tegretol a rilascio modificato: - cp 200 e 400 mg - cp CR 200 e 400 mg - soluz orale (1 mL = 20 mg)		200 mg -> 400 mg e stop	600 + 400 + 600 mg anche maggiore in base al livello CBZ	400 mg ogni 7-15 giorni, non in unica soluzione	Induttore enzimatico
Rufinamide	Inovelon: - cp 100, 200 e 400 mg		400 mg ---> 400 mg x 2 ---> 800 mg x 2 e stop 400 mg ---> 400 mg x 2 e stop	1800 mg (30-50 Kg) 2400 mg (50-70 Kg) 3200 mg (> 70 Kg)	400 mg ogni 15 giorni	
Rufinamide + VPA						
Clobazam	Frisium: - cp 10 mg		10 mg e stop	10 mg x 3	10 mg ogni 15 giorni	
Clonazepam	Rivotril: - cp 0,5 e 2 mg - gtt 2,5 mg/mL (1 gtt = 0,1 mg)		0,5 mg -> 0,5 mg x 2 -> 1 mg x 2 -> 2 mg x 2 e stop	4 mg x 2	Molto lenta	

FAE	INDICAZIONI	INTERAZIONI	EFFETTI COLLATERALI
Carbamazepina (CBZ)	EF (prima scelta), S. di Lennox-Gastault (seconda scelta)	<u>Induttore enzimatico</u> , il suo metabolismo è rallentato dai macrolidi, azoli e dal Verapamil (aumento dei livelli di CBZ)	Rash (frequente), Leucopenia, epatopatia (rara)→controllo emocromo e fz epatica a 10 gg. Vertigini, atassia, diplopia, sonnolenza
Clobazam (CLB)	EF, EGI, anche 1 o 2 cp al bisogno nelle crisi in cluster	Non significative interazioni metaboliche	Sonnolenza
Clonazepam (CZP)	EF, EGI	Non significative interazioni metaboliche	Sonnolenza, atassia
Eslicarbazepina (ESL)	EF (seconda scelta, terapia aggiuntiva)	Riduce le concentrazioni di contraccettivi orali	Vertigini, atassia, diplopia, iponatriemia (rara)
Fenitoina (PHT)	EF (seconda scelta a causa della cinetica non lineare e degli effetti collaterali)	<u>Induttore enzimatico</u> , gli antibiotici, l'isoniazide e l'OXC potrebbero rallentare il metabolismo; accelera il metabolismo dei cortisonici che rallentano il metabolismo della PHT	Rash, iperplasia gengivale (più frequente), anemia megaloblastica o aplastica (rara). Aritmie cardiache. Vertigini, atassia, diplopia, tremore. Atrofia cerebellare (rara)
Fenobarbital (PB)	EF, PGTCs e EMG (seconda scelta per effetti collaterali)	<u>Induttore enzimatico</u>	Sonnolenza, atassia, deficit attentivi, irrequietezza, epatotossicità, malattia di Dupuytren
Lacosamide (LCM)	EF (seconda scelta)	Non significative interazioni metaboliche	Vertigini, atassia, diplopia, allungamento del PR, ideazione suicidaria
Lamotrigina (LTG)	EF PM a tipo assenza, S. di Lennox-Gastault, PGTCs,	Il suo metabolismo è accelerato dai contraccettivi orali e rallentato dalla sertralina; VPA ne aumenta significativamente i livelli plasmatici	Rash (frequente, raramente S. di Stevens-Johnson), dermatite bollosa (rara) Vertigini, atassia, diplopia

Levetiracetam (LEV)	EMG, PGTCs, PM a tipo assenza (seconda scelta) EF (prima scelta negli anziani o pz in politerapia)	Non significative interazioni metaboliche	Irritabilità, sonnolenza
Oxcarbazepina (OXC)	EF (seconda scelta)	Incrementa i livelli di PHT e PB (inibitore CYP2C19) Blando <u>induttore enzimatico</u>	Rash (più raramente della LTG e CBZ), Iposodiemia (frequente) → Monitoraggio sodiemia, dieta ipersodica. Vertigini, atassia
Perampanel	EF (terapia aggiuntiva)	Il suo metabolismo è ridotto da CBZ, PHT, OXC (induttori).	Vertigini, sonnolenza, possibili sintomi psichiatrici
Rufinamide (RFM)	S. di Lennox-Gastaut	Aumentato metabolismo di contraccettivi orali; VPA ne aumenta significativ. i livelli plasmatici	Sonnolenza, nausea
Topiramato (TPM)	EF (prima scelta se emicrania) PGTCs e EMG (seconda scelta), S. di Lennox-Gastaut	Aumentato metabolismo di contraccettivi orali	Calcolosi renale, glaucoma Irritabilità, depressione, parestesie, calo ponderale
Valproato (VPA)	EGI, S. di West, S. di Lennox-Gastaut EF (seconda scelta)	Inibitore enzimatico, aumenta i livelli di LTG, RFM, CBZ e TPM; il suo metabolismo è accelerato dagli induttori (in particolare, CBZ, PHT)	Alopecia, piastrinopenia, aumento ponderale Alterazione indici di funzionalità epatica, iperammoniemia Tremore, sonnolenza
Zonisamide (ZNS)	EF (seconda scelta)	Non significative interazioni metaboliche	Sonnolenza, atassia, vertigini

LEGENDA:

Epilessia Focale: EF

Epilessia Generalizzata Idiopatica: EGI

Epilessia Mioclonica Giovanile: EMG

Epilessia Generalizzata Idiopatica con crisi primariamente Generalizzate: PGTCs

Effetti collaterali non dose dipendenti (in grassetto): possono richiedere l'immediata sospensione del farmaco. Per quanto concerne gli effetti collaterali dose dipendenti, questi possono andare in remissione in seguito ad aggiustamenti posologici del farmaco somministrato o dei FAE associati.

Gli induttori enzimatici determinano riduzione dei livelli ematici degli altri FAE, del Coumadin e NAO (in particolare CBZ e PHT), e dei contraccettivi orali.

L'associazione tra farmaci sodio-bloccanti (CBZ, OXC, PHT, LCM, LTG, ESL), può aumentare il rischio di insorgenza di effetti collaterali quali vertigini, atassia, diplopia, sonnolenza → eventuali aggiustamenti posologici.

Non vi sono interazioni significative con gli anestetici.

Farmaci che possono indurre aumento della frequenza delle crisi:

- antidepressivi triciclici
- antibiotici chinolonici e beta lattamici
- ciclosporina
- disulfiram
- tramadolo
- teofillina
- cloroquina, meflochina

Raccomandazioni:

- Iniziare il trattamento con una monoterapia.
- Non sostituire mai un farmaco prima di essere giunti alle dosi massime tollerate.
- Un isolato aumento delle gamma-GT in caso di farmaci induttori epatici non ha significato patologico.
- Il dosaggio ematico dei FAE non deve indurre ad aggiustamenti posologici in caso di libertà da crisi, ed è utile solo in alcune circostanze (mancata risposta clinica, interazioni farmacologiche, comparsa di effetti collaterali, gravidanza, scarsa compliance, presenza di comorbidità che possano influire sulla farmacocinetica).
- La sostituzione di un farmaco va fatta gradualmente, sospendendo lo stesso solo dopo aver raggiunto lo steady state con il secondo.
- In caso di insuccesso con la monoterapia si può pensare a una biterapia.
- Non deve mai essere modificata la dose di due farmaci contemporaneamente.
- Suddividere la dose giornaliera il meno possibile, tenendo conto dell'emivita del farmaco.
- Regolare ritmo sonno-veglia e astensione dall'abuso di alcolici sono norme particolarmente importanti in alcune forme di epilessia (Epilessie Generalizzate Idiopatiche).
- La sospensione della terapia può essere presa in considerazione dopo alcuni anni di libertà da crisi (generalmente dopo almeno 5 anni) e deve essere monitorata mediante EEG seriati per verificare che non ricompaiano anomalie epilettiformi. Il rischio di recidiva è del 10% in caso di PM a tipo assenza, 50% in caso di Epilessia Focale, supera il 90% in caso di Epilessia Mioclonica Giovanile.

CRITERI DI RMN DELLA REVISIONE 2010 DEI CRITERI DI McDONALD PER LA DIMOSTRAZIONE DELLA DISSEMINAZIONE NELLO SPAZIO DELLE LESIONI (DIS)

La DIS può essere dimostrata da ≥ 1 lesioni su immagini pesate in T2 in almeno due delle seguenti quattro sedi del SNC:

- Periventricolare
- Juxtacorticale
- Infratentoriale
- Midollare

NB: la captazione del mezzo di contrasto non è richiesta per la DIS.

Se un soggetto presenta una sindrome del tronco encefalo o del midollo spinale le lesioni spinali sintomatiche sono escluse dai criteri e non contribuiscono alla conta lesionale.

CRITERI DI RMN DELLA REVISIONE 2010 DEI CRITERI DI McDONALD PER LA DIMOSTRAZIONE DELLA DISSEMINAZIONE NEL TEMPO DELLE LESIONI (DIT)

La DIT può essere dimostrata da:

- Una nuova lesione(i) su sequenze pesate in T2 e/o lesione(i) captante(i) il gadolinio ad un esame RMN di follow-up confrontato con quello basale, indipendentemente dalla tempistica della RMN basale.
- Presenza simultanea di lesioni asintomatiche sia captanti che non-captanti il gadolinio, indipendentemente dal tempo intercorso tra esordio ed esame di RMN.

CRITERI DELLA REVISIONE 2010 DEI CRITERI DI McDONALD PER LA DIAGNOSI DI SM IN PAZIENTI CON QUADRO PROGRESSIVO DALL'ESORDIO (SMPP)

La SMPP può essere diagnosticata in soggetti con:

1. Un anno di progressione della malattia (determinata sia retrospettivamente che prospetticamente)
2. IN AGGIUNTA a due dei tre seguenti criteri:
 - a. Evidenza di DIS encefalica sulla base di ≥ 1 lesioni e su sequenze pesate in T2^a in almeno 1 sede caratteristica per SM (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale)
 - b. Evidenza di DIS midollare sulla base di ≥ 2 lesioni su sequenze pesate in T2^a nel midollo spinale
 - c. Positività del LCS (evidenza di bande oligoclonali e/o elevato indice IgG)

NB: se un soggetto presenta una sindrome del tronco encefalo o del midollo spinale le lesioni spinali sintomatiche sono escluse dai criteri.

a) non è richiesta la presenza di lesioni captanti il gadolinio

McDONALD 2010. CRITERI PER LA DIAGNOSI DI SM

Presentazione clinica	Dati aggiuntivi necessari per la diagnosi di SM
2 o più attacchi ^a ; evidenza clinica obiettiva di 2 o più lesioni o evidenza clinica obiettiva di 1 lesione con ragionevole evidenza storica di un precedente attacco ^b	Nessuno ^c
2 o più attacchi ^a ; evidenza clinica obiettiva di 1 lesione	Disseminazione nello spazio, dimostrata da: • ≥ 1 lesioni su sequenze pesate in T2 in almeno due delle quattro sedi tipiche di SM nel SNC (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale o spinale)^d OPPURE • Un ulteriore attacco clinico^a che coinvolga una diversa sede del SNC
1 attacco ^a ; evidenza clinica obiettiva di 2 o più lesioni	Disseminazione nel tempo, dimostrata da: • Presenza simultanea di lesioni asintomatiche captanti e non-captanti il gadolinio a qualsiasi tempo OPPURE • Una nuova lesione su sequenze pesate in T2 e/o lesione (i) captante (i) il gadolinio alla RM di follow-up, indipendentemente dal tempo intercorso rispetto alla RM basale OPPURE • Secondo attacco clinico^a
1 attacco ^a ; evidenza clinica obiettiva di una lesione (sindrome clinica isolata)	Disseminazione nello spazio e nel tempo, dimostrata da: • Per la DIS: ≥ 1 lesioni e su sequenze pesate in T2 in almeno due delle quattro sedi tipiche per SM del SNC (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale o spinale)^d OPPURE secondo attacco clinico^a che coinvolga una sede diversa del SNC • Per la DIT: presenza simultanea di lesioni asintomatiche captanti e non-captanti il gadolinio, indipendentemente dal tempo intercorso rispetto alla RM basale OPPURE una nuova lesione su sequenze pesate in T2 e/o lesione (i) captante (i) il gadolinio alla RM di follow-up indipendentemente dal tempo intercorso rispetto alla RM basale OPPURE secondo attacco clinico^a
Progressione neurologica insidiosa suggestiva di SM (SMPP)	Un anno di progressione della malattia (determinata retrospettivamente o prospettivamente) PIU' due dei tre seguenti criteri ^d : • Evidenza di DIS encefalica sulla base di ≥ 1 lesioni su sequenze pesate in T2 nelle sedi tipiche per SM

	(periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale); • Evidenza di DIS nel midollo spinale sulla base di ≥ 2 lesioni midollari su sequenze pesate in T2; • Positività LCS (evidenza di bande oligoclonali e/o elevato indice IgG)
--	--

Se i criteri sono soddisfatti e non vi è evidenza per una miglior spiegazione dell'esordio clinico la diagnosi è SM; se ci sono sospetti ma i criteri non sono completamente soddisfatti la diagnosi è di 'possibile SM'; se durante la valutazione si evidenzia un'altra diagnosi che spieghi meglio l'esordio clinico la diagnosi è di 'non SM'.

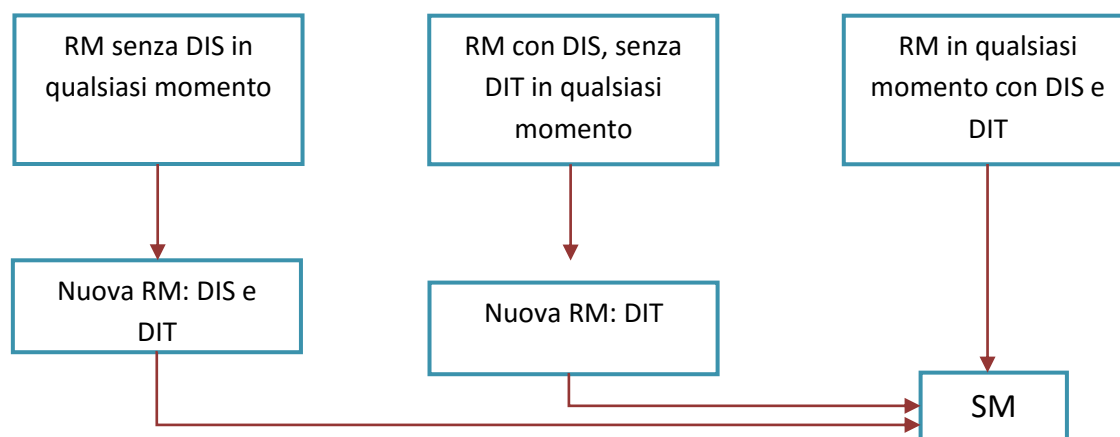
^a Un attacco (recidiva, riacutizzazione) è definito come un evento, riferito dal paziente o oggettivamente osservato, tipico di un episodio infiammatorio-demielinizzante acuto del SNC, attuale o storico, con una durata di almeno 24h, in assenza di febbre o infezioni. Deve essere documentato da un contemporaneo EON, ma alcuni eventi storici con sintomi ed evoluzione caratteristici per SM per i quali però non vi sia un'oggettivazione neurologica documentata possono comunque fornire elementi validi di prova di un precedente evento demielinizzante. I sintomi parossistici (storici o correnti) riportati dai soggetti dovrebbero consistere in più episodi verificatisi per non meno di 24h. prima che una diagnosi definitiva di SM possa essere posta, almeno un attacco deve essere confermato oggettivamente da un EON, o da un esame dei PEV in quei pazienti che denuncino precedenti disturbi visivi, o da una RM compatibile con una demielinizzazione nelle aree del SNC implicate nei sintomi neurologici riportati.

^b La diagnosi clinica basata sui riscontri clinici oggettivi di due attacchi è più sicura. Ragionevole evidenza storica di un attacco passato, in assenza di documentata oggettività neurologica, può includere eventi storici con sintomi e caratteristiche di evoluzione di un precedente episodio infiammatorio demielinizzante; almeno un attacco, tuttavia, deve essere supportato da riscontri oggettivi.

^c Non è richiesto alcun dato addizionale. È tuttavia auspicabile che la diagnosi di SM sia posta con l'ausilio di un esame RM che tenga conto di questi criteri. Se la RM o altri test (p.es. l'analisi del LCS) effettuati risultano negativi, si deve procedere con estrema cautela prima di porre una diagnosi di SM ed altre diagnosi possibili devono essere considerate. Non ci devono essere spiegazioni migliori per l'esordio clinico e devono essere presenti evidenze obiettive per supportare la diagnosi di SM.

^d Lesioni captanti il gadolinio non sono necessarie; lesioni sintomatiche non sono prese in considerazione nei soggetti con sindromi tronco-encefaliche o midollari.

Nuovo algoritmo diagnostico proposto nei pazienti con tipiche sindromi cliniche isolate (CIS), da 14 a 50 anni dopo aver effettuato un iter diagnostico completo



DIS: ≥ 1 lesione asintomatica in ognuna delle ≥ 2 regioni caratteristiche (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale o midollo spinale).

DIT: - presenza simultanea di lesioni asintomatiche captanti gadolinio e non captanti in qualsiasi momento;

- una nuova lesione in T2 e/o captante gadolinio in una RM di follow-up, indipendentemente dalla sua tempistica rispetto ad una scansione basale.

Criteri RMN MAGNIMS 2016 per stabilire la malattia disseminazione spaziale nella Sclerosi Multipla (criteri proposti, non ancora validati)

La diffusione nello spazio può essere dimostrata dal coinvolgimento * di almeno due delle cinque aree del SNC come segue:

- **Tre o più lesioni periventricolari**
- **Una o più lesioni infratentoriali**
- **Una o più lesioni del midollo spinale**
- **Una o più lesioni del nervo ottico**
- **Una o più lesioni corticali o juxtacorticali †**

* Se un paziente ha una sindrome del tronco cerebrale o del midollo spinale, o una neurite ottica, la lesione sintomatica (o le lesioni) non sono esclusi dai criteri e contribuiscono al conteggio delle lesioni.

† Questa terminologia combinata indica il coinvolgimento della sostanza bianca vicina alla corteccia, il coinvolgimento della corteccia, o di entrambe, ampliando in tal modo il termine di lesione juxtacorticale.

SISTEMI FUNZIONALI

1) Funzioni piramidali

- 0 = Normale.
- 1 = Segni anormali senza disabilità.
- 2 = Disabilità minima.
- 3 = Lieve o moderata para/emiparesi (ipostenia evidenziabile, ma la funzione è preservata per brevi periodi); marcata monoparesi (abolita ogni funzione).
- 4 = Marcata para/emiparesi (la funzione motoria è difficoltosa) o moderata tetraparesi (funzione compromessa, ma mantenuta per brevi periodi) o monoplegia.
- 5 = Para/emiplegia o marcata tetraparesi.
- 6 = Tetraplegia
- V = Non noto

2) Funzioni cerebellari

- 0 = Normale.
- 1 = Segni anormali senza disabilità.
- 2 = Lieve atassia (tremori o movimenti impacciati facilmente riconoscibili, ma senza interferenza sulla funzione).
- 3 = Moderata atassia (tremori o movimenti impacciati facilmente riconoscibili, ma con modesta interferenza sulla funzione).
- 4 = Marcata atassia (funziona gravemente compromessa).
- 5 = Gravissima atassia (incapacità a svolgere movimenti coordinati).
- V = Non noto.

Indicare con X quando l'ipostenia (grado 3 o maggiore della funzione piramidale) interferisce sulla funzione cerebellare).

3) Funzioni del tronco encefalo

- 0 = Normale.
- 1 = Segni anormali asintomatici (p. es.: nistagmo di I° grado).
- 2 = Lieve disabilità (p. es.: lieve ipostenia dei muscoli oculomotori o di altro nervo cranico, nistagmo di II° grado, lieve disartria).
- 3 = Nistagmo severo (III° grado o marcata ipostenia dei muscoli extraoculari o modesta disfunzione degli altri nervi cranici o modesta disartria).
- 4 = Marcata disartria o altra marcata disabilità.
- 5 = Impossibilità a deglutire o a parlare.
- V = Non noto.

4) Funzioni sensitive

- 0 = Normale.
- 1 = Ipopallestesia o altro difetto in uno o due arti.
- 2 = a) Lieve ipoestesia tattile o dolorifica, ipobatiestesia (s. di posizione) e/o ipopallestesia (s. vibratoria) in uno o due arti; b) ipopallestesia in tre o quattro arti.
- 3 = a) Moderata ipoestesia tattile, dolorifica o ipobatiestesia e/o ipopallestesia in uno o due arti; b) lieve ipoestesia tattile e dolorifica e/o ipoestesia propriocettiva in tre o quattro arti.
- 4 = a) Marcata ipoestesia tattile o dolorifica o propriocettiva, sole o in combinazione in uno o due arti; b) moderata ipoestesia tattile e dolorifica e/o grave difetto della propriocettiva in almeno due arti.

- 5 = Anestesia in uno o due arti o moderata ipoestesia tattile o dolorifica e/o difetto della propriocettiva al di sotto del capo.
- 6 = Anestesia al di sotto del capo.
- V = Non noto.

5) Funzioni sfinteriche

- 0 = Normale.
- 1 = Lieve esitazione o ritenzione o urgenza della minzione.
- 2 = Moderata difficoltà ad iniziare il mitto o ad evacuare; ritenzione od urgenza nella minzione o evacuazione (compressione anche manuale per urinare o evacuare; cateterizzazione intermittente) rara incontinenza urinaria.
- 3 = Frequente incontinenza urinaria.
- 4 = Quasi costante cateterizzazione e costante uso di misure per evacuare.
- 5 = Perdita della funzione sfinterica vescicale.
- 6 = Perdita di entrambe le funzioni sfinteriche.
- V = Non noto

6) Funzioni visive

- 0 = Visus normale
- 1 = Scotoma e visus 7/10.
- 2 = L'occhio peggiore presenta scotoma ed acuità visiva massima corretta compresa fra 3/10 e 7/10.
- 3 = L'occhio peggiore presenta ampio scotoma, modesto deficit campimetrico ed acuità visiva corretta di 2-3/10.
- 4 = a) L'occhio peggiore presenta grave difetto campimetrico ed acuità visiva corretta di 1-2/10. b) come grado 3 e massima acuità visiva corretta di 3-4/10 nell'occhio migliore.
- 5 = a) L'occhio peggiore presenta acuità visiva massima di 1/10 o meno; b) come grado 4 e massima acuità visiva corretta nell'occhio migliore di 3-4/10.
- 6 = Come grado 5 e massima acuità visiva corretta nell'occhio migliore di 3-4/10.
- V = Non noto

7) Funzioni mentali

- 0 = Normale.
- 1 = Lievi alterazioni dell'umore.
- 2 = Modesto decadimento mentale.
- 3 = Moderato decadimento mentale.
- 4 = Marcato decadimento mentale (moderata sindrome cerebrale cronica).
- 5 = Demenza o sindrome cerebrale cronica.
- V = Non noto.

8) Altre funzioni

A) Spasticità

- 0 = Assente.
- 1 = Lieve.
- 2 = Moderata.
- 3 = Grave.
- V = Non noto.

B) Ogni altra funzione neurologica attribuibile alla sclerosi multipla.

Scala di invalidità espansa per la sclerosi multipla (Expanded Disability Status Scale = EDSS)

- 0.0 = Grado 0 in tutti i sistemi funzionali - Normale.
- 1.0 = Grado 1 in un s.f. - Non vi è disabilità.
- 1.5 = Grado 1 in più s.f. escluse le funzioni mentali - Non vi è disabilità.
- 2.0 = Grado 2 in un s.f., altri di grado 0 o 1 - Disabilità minima.
- 2.5 = Grado 2 in due s.f., altri di grado 0 o 1 - Disabilità minima.
- 3.0 = a) Grado 3 in un s.f., altri di grado 0 o 1 - Disabilità moderata. b) Grado 2 in tre o quattro s.f., altri di grado 0 o 1 - Disabilità lieve. Il paziente è del tutto autonomo.
- 3.5 = a) Grado 3 in un s.f. e grado 2 in uno o due s.f.; b) grado 2 in cinque s.f., altri di grado 0 o 1 - il p. è del tutto autonomo, ma ha una disabilità moderata.
- 4.0 = Grado 4 in un s.f., altri di grado 0 o 1 o combinazioni di gradi inferiori che superano i limiti dei punteggi precedenti - Il p. è del tutto autonomo senza aiuto, autosufficiente ed alzato per 12 ore al giorno, è in grado di camminare senza aiuto e senza fermarsi per circa 500 metri.
- 4.5 = Grado 4 in un s.f., altri di gradi 0 o 1 o combinazioni di gradi inferiori che superano i limiti dei punteggi precedenti - Il p. è del tutto autonomo senza aiuto, in grado di lavorare per tutto il giorno, anche se può avere qualche limitazione per una attività completa e richiedere un minimo di assistenza; è in grado di camminare senza aiuto e senza fermarsi per circa 300 metri.
- 5.0 = Grado 5 in un s.f. o combinazioni di gradi inferiori che superano i limiti del punteggio 4.0 - Il p. è in grado di camminare senza aiuto e senza fermarsi per circa 200 metri; la disabilità è sufficientemente marcata da intralciare una attività lavorativa completa senza provvedimenti particolari.
- 5.5 = Grado 5 in un s.f. o combinazioni di gradi inferiori che superano i limiti del punteggio
- 4.0 - Il p. è in grado di camminare senza aiuto e senza fermarsi per circa 100 metri; la disabilità è sufficientemente marcata da impedire una attività lavorativa completa.
- 6.0 = Grado 3 o superiore in più di due s.f., altri in varia combinazione - Il p. necessita di assistenza saltuaria o costante da un lato (bastone, gruccia, cinghia) per camminare per circa 100 metri fermandosi o no.
- 6.5 = Grado 3 o superiore in più di due s.f., altri in varia combinazione - Il p. necessita di

assistenza costante bilaterale (bastoni, grucce, cinghie) per camminare per circa 20 metri senza fermarsi.

- 7.0 = Grado 4 o superiore in più di un s.f., altri in varia combinazione; raramente grado 5 solo nel sistema piramidale - Il p. è incapace di camminare oltre 5 metri anche con aiuto ed è essenzialmente obbligato ad una sedia a rotelle; è in grado di spostarsi da solo sulla sedia a rotelle e di trasferirsi in altra sede (letto poltrona); passa in carrozzella circa 12 ore al giorno.

- 7.5 = Grado 4 o superiore in più di un s.f. - Il p. è incapace di fare più di qualche passo, è obbligato alla sedia a rotelle; può aver bisogno di aiuto per trasferirsi dalla sedia ad altra sede; si sposta da solo sulla carrozzella, ma non può muoversi su una carrozzella manuale per un giorno intero. Può aver bisogno di una carrozzella a motore.

- 8.0 = Combinazioni di più s.f. al grado 4 - Il p. è essenzialmente obbligato a letto o su una sedia o viene trasportato sulla carrozzella, ma può stare fuori dal letto per una gran parte del giorno; mantiene molte funzioni di autoassistenza; ha generalmente un uso efficace degli arti superiori.

- 8.5 = Combinazioni di più s.f. al grado 4 - Il p. è essenzialmente obbligato al letto per una buona parte del giorno; ha un qualche uso efficace di uno o entrambi gli arti superiori; mantiene alcune funzioni di autoassistenza.

- 9.0 = Grado 4 o peggiore in vari s.f. - Il p. è obbligato al letto e dipendente, può solo comunicare e mangiare (viene alimentato).

- 9.5 = Grado 4 o peggiore in vari s.f. - Il p. è obbligato al letto e totalmente dipendente; incapace di comunicare efficacemente o mangiare/deglutire.

- 10.0= Morte dovuta a sclerosi multipla

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO SCLEROSI MULTIPLA

- 1. RMN ENCEFALO+MIDOLLO con mdc;**
- 2. Rachicentesi diagnostica:**
Liquor standard (routine, isoelettrofocusing, dosaggio singole proteine);
Liquorcoltura;
- 3. Liquordiagnosi e sierodiagnosi;**
- 4. Assetto virologico su liquor e siero: IgG – IgM Epstein Barr virus (EBNA IgG, VCA EBV IgG, VCA EBV IgM, R. di P. Bunnel);**
- 5. VDRL e TPHA su liquor e siero;**
- 6. PCR (nelle CIS): CMV, HSV1, HSV2, EBV, VZV, HHV6, HHV8 su liquor e siero;**
- 7. Lyme test su liquor e siero;**
- 8. Ormoni tiroidei ed anticorpi antitiroide;**
- 9. Indici di Flogosi: Reuma test, Waaler Rose, Complementemia, PCR, VES, Immunocomplessi, IgG, IgA, IgM;**
- 10. Test HIV;**
- 11. Markers epatitici;**
- 12. Autoanticorpi (ACA, anti-B2G1, ANA, APCA, ANTI-LKM, ANCA, ASMA, AMA, anti-ds DNA, Antigangliosidi, Antifosfolipidi, Antitransglutaminasi, anti-gliadina);**
- 13. Ab anti NMO IgG e anti AQP4;**
- 14. Intradermoreazione alla TBC, Quantiferon, ACE;**
- 15. Vit B12, Folati, Omocisteina;**
- 16. Acidi grassi a catena lunga, lattato, piruvato, arisulfatasi A;**
- 17. Potenziali evocati (PEV, PEAT, PESS)**

DIAGNOSI DIFFERENZIALE SM

Vasculiti (neurovasculiti)

Collagenopatie

- Lupus eritematoso sistemico
- Sindrome di Sjogren

Poliarterite nodosa

Malattia di Behçet

Angite Primitiva del SNC

Sindrome di Cogan

Sindrome di Susac

Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi

- Neuroborreliosi

(leucoencefalite da borrelia burgdorferi)

Patologia cerebrovascolare (con lesioni multifocali della sostanza bianca)

Malattia di Binswanger

CADASIL

Emicrania

Malattie infettive

Virali

- Mielopatia da HTLV-1
- Infezione da HIV-1
- Panencefalite sclerosante subacuta
- Panencefalite progressiva post-rosolia
- Leucoencefalopatia multifocale progressiva (papova)
- Encefalomielite acuta disseminata (ADEM)

Micoplasmatiche

- Tubercolosi

Spirochetali

- Sifilide

Alterazioni della mielina in corso di neuropatie demielinizzanti

Sindrome di Guillain-Barré

CIDP (variante Harding della SM)

Altre: **Sarcoidosi** (in particolare)

Degenerazione spinocerebellare

Encefalopatie mitocondriali

Atrofia ottica di Leber

Morbo di Whipple

Deficit di Vitamina B12

Sindromi paraneoplastiche

Malattia di Alexander

Leucodistrofie (L. metacromatica, a cellule globoidi,

adrenoleucodistrofia)

Malattie mitocondriali

Malattia di Devic

TERAPIA POUSSÉE SM

SOLU-MEDROL (Metilprednisolone) 1000 mg fiale 1 fl e.v. per 3-5 gg

SOLU-MEDROL (Metilprednisolone) 1000 mg fiale ½ fl e.v. per 2 gg

oppure

SOLDESAM (Desametasone) 8 mg 1 fl im (ore 8) per 4-7 gg

SOLDESAM (Desametasone) 4 mg 1 fl im (ore 8) per 4-7 gg

SOLDESAM (Desametasone) gtt 12 gtt x 3/die (ore 8-14-20) per 4-7 gg

SOLDESAM (Desametasone) gtt 12 gtt x 2/die (ore 8-16) per 4-7 gg

SOLDESAM (Desametasone) gtt 12 gtt/die (ore 8) per 4-7 gg

+

LANSOPRAZOLO 30 mg cp - 1 cp/die

LENTOKALIUM 600 mg cp - 1 cp/die

MODURETIC (Amiloride cloridrato 5 mg + Idroclorotiazide 50 mg) cp - ½ cp a dì alterni

DIDROGYL (1 goccia = 5 mcg di calcifediolo) VII gtt/die

CALCIUM SANDOZ 500 mg cp - 1 cp/die

RACHICENTESI IN URGENZA

1. Inviare 1 provetta con liquor per esame chimico-fisico + 1 provetta di siero al LABORATORIO DI URGENZA;
2. Un contenitore sterile per PCR virus (circa 30 gtt) da conservare in frigo a 4°C (da inviare con 1 provetta di siero);
3. Un aliquota in frigo a 4°C per dosare le proteine da inviare
4. 1 provetta sterile poi da travasare in due matracci (chiedere alle malattie infettive per Matraccio e Conservazione).

TRATTAMENTO DEI SINTOMI SECONDARI DELLA S.M.

	Spasticità	Astenia	Sindromi dolorose	Disfunzioni sfinteriche	Tremori
Principio attivo (brand)	1. Baclofene (Lioresal) 2. Dantrolene (Dantrium) 3. Diazepam (Valium) 4. Tizanidina (Sirdalud) 5. Eperisone (Expose, Myonal) 6. THC+CBD (Sativex)	1. Amantadina (Mantadan) 2. L-carnitina (Carnitene) 3. 4-aminopiridina/fampridina (preparazione galenica, Fampyra)	1. Carbamazepina (Tegretol) 2. Amitriptilina (Laroxyl) 3. Gabapentin (Neurontin) 4. Pregabalin (Lyrica)	IPERREFLESSIA DETRUSORIALE 1. Tolterodina (Detrusitol) 2. Ossibutinina (Ditropan) 3. Solifenacina (Vesiker) DISSINERGIA SFINTERO-DETRUSORIALE 4. Tamsulosina (Omnice) 5. Terazosina (Urodiel) AREFLESSIA DETRUSORIALE CON RPM>200ML Auto-caterismo	1. Clonazepam (Rivotril) 2. Primidone (Mysoline) 3. Propanololo (Inderal) 4. Carbamazepina (Tegretol)
Preparazioni disponibili (tutte per os)	1. cp 10-25 mg, fl 50-1000 ug 2. cp 25-50 mg 3. gtt (1 gtt = 1 mg), cp 2-5 mg 4. cp 2-4-6 mg 5. cp 50-100 mg	1. cp 100 mg 2. cp 1gr, fl os 1-2 gr, 1.5g/5ml 3. Fampyra: cp 10 mg	1. cp 200-400 mg 2. gtt (1 gtt=1 mg), cf 10-25 mg 3. cp 100-300-400 mg 4. cp 25 -75 mg	1. cp 2-4 mg 2. cp 5 mg, sciroppo 3. cp 5-10 mg 4. cp 0,4 mg 5. cp 2 mg	1. cp 0.5-2 mg, gtt (1 gtt=1 mg) 2. cp 250 mg 3. cp 40-80 mg 4. cp 200-400 mg
Dose consigliata	1. 30-100 mg/die 2. 75-200 mg/die 3. 6-30 mg/die 4. 6-24 mg/die 5. 100-200 mg/die 6. 4-12 puff/die	1. 100-200 mg/die 2. 2-4 gr/die 3. 4-12 mg/10 mg x 2	1. 200-1600 mg/die 2. 10-75 mg/die 3. 600-1200 mg/die 4. 75-600 mg/die	1. 2-4 mg/die 2. 5-15 mg/die 3. 5-10 mg/die 4. 0,4 mg/die 5. 1-10 mg/die	1. 10-30 mg/die 2. 250-750 mg/die 3. 20-80 mg/die 4. 200-1600 mg/die
Effetti collaterali	Sonnolenza, astenia, confusione mentale, ipotensione (rara), epatotossicità (Dantrolene), turbe psichiatriche (Sativex)	1. allucinazioni, confusione mentale, capogiri 3. crisi epilettiche, insonnia, cefalea, vertigini, danno renale	1. vertigini, atassia, offuscamenti visivi, reaz. idiosincrasiche 2. sonnolenza, secchezza fauci, aument. ponderale	1 e 2. secchezza fauci, diarrea, stipsi, agitazione, convulsioni 4 e 5. Ipotensione, tachicardia, sonnolenza, secchezza fauci	1. sonnolenza, 3. bradicardia, ipotensione 4. vertigini, atassia, offuscamenti visivi, reazioni idiosincrasiche (leucopenia, rash cutaneo)

VECCHI CRITERI DIAGNOSTICI DI NMO (Wingerchuk, 2006)

NMO definita

- Neurite ottica
- Mielite acuta
- Almeno 2/3 criteri di supporto
 - Lesione midollare alla RMN rachide (nelle sequenze pesate in T2) che si estende per ≥ 3 segmenti vertebrali
 - RMN encefalo che non incontra i criteri diagnostici della SM (RMN encefalo negativa all'esordio)
 - Sieropositività a **NMO IgG** [Sensibilità 58-73% - Specificità 91-100% (Lennon VA, 2004)] e **Ab anti-AQP4** (isoforma M1 e M23)

NUOVI CRITERI DIAGNOSTICI PER NMOSD (Wingerchuk, 2015)

- Nei nuovi criteri diagnostici vengono unificati i termini Neuromielite Ottica (pazienti che rispettavano i criteri diagnostici del 2006 per NMO) e Neuromielite Ottica Spectrum Disorders (NMOSD, termine introdotto nel 2007 per identificare pazienti AQP4 IgG positivi o con forme iniziali di NMO o con altre patologie autoimmuni quali lupus eritematoso sistemico o Sjogren), nell'unico termine **NMOSD**.
- Nei nuovi criteri diagnostici i pazienti adulti con Neuromielite ottica spectrum disorders (NMOSD) sono classificati in base alla presenza/assenza dell' Ab IgG contro l'AQP4 in:

NMOSD con presenza di AQP4 IgG

1. Almeno un episodio clinico caratteristico
2. Presenza di AQP4 IgG
3. Esclusione di diagnosi alternative

NMOSD con assenza di AQP4 IgG / con assetto anticorpale non noto

1. Almeno 2 episodi clinici caratteristici, come risultato di 1 o più attacchi che rispettano i seguenti criteri:
 - a. Almeno uno degli episodi clinici deve essere: neurite ottica, mielite acuta o sindrome dell'area postrema
 - b. Disseminazione nello spazio
 - c. Devono soddisfare i criteri di RM, se applicabile
2. Assenza di AQP4 IgG
3. Esclusione di diagnosi alternative

Episodi clinici caratteristici:

1. Neurite ottica
2. Mielite acuta
3. Sdr dell'area postrema (episodio di altrimenti non spiegabili singhiozzo, nausea/vomito)
4. Sindrome troncoencefalica acuta
5. Narcolessia o sindrome diencefalica acuta con presenza di lesioni diencefaliche tipiche per NMOSD alla RM
6. Sindrome cerebrale sintomatica con lesioni encefaliche tipiche per NMOSD alla RM

Criteri di RM per NMOSD senza AQP4 IgG o con assetto anticorpale non noto:

1. Neurite ottica acuta: richiede (a) normali reperti encefalici o lesioni della sostanza bianca aspecifiche, OPPURE (b) lesione del nervo ottico iperintensa in T2 o Gad positiva in T1 estesa per più di $\frac{1}{2}$ della lunghezza del nervo ottico o che include il chiasma ottico
2. Mielite acuta: lesione intramidollare che si estende per ≥ 3 segmenti contigui
3. Sindrome dell'area postrema: richiede che sia associate una lesione bulbare dorsale/area postrema
4. Sindrome troncoencefalica: richiede una lesione troncoencefalica periependimale.

CRITERI DIAGNOSTICI DELL' ADEM

Caratteristiche cliniche:

- nessuna storia di episodi clinici precedenti suggestivi di malattia infiammatoria o demielinizzante del SNC;
- insorgenza acuta o subacuta;
- interessamento multifocale del SNC;
- presentazione polisintomatica;
- l' encefalopatia deve includere:
 - modificazioni comportamentali acute, con confusione o irritabilità e / o
 - alterazioni della coscienza dalla sonnolenza al coma (non spiegate da febbre)
- l'attacco deve essere seguito da un miglioramento clinico e/o di RMN
- i postumi possono includere deficit residui
- non ci sono altre eziologie in grado di spiegare l'evento
- le ricadute dell'ADEM (con sintomi nuovi o fluttuanti, segni o reperti RMN) che si verificano entro tre mesi dalla episodio di ADEM sono considerati parte dello stesso evento acuto. Inoltre, recidive di ADEM che si verificano durante un ciclo di steroidi o entro quattro settimane dal completamento di un ciclo di steroidi sono considerati parte della puntata iniziale dell' ADEM

Caratteristiche delle lesioni sulla RMN nelle sequenza T2 pesate e FLAIR:

- lesioni grandi (> 1-2 cm) multifocali, con margini non netti, iperintense, bilaterali, simmetriche della sostanza bianca sopratentoriale o sottotentoriali; può essere coinvolta la sostanza grigia, in particolare, i gangli della base e il talamo.
- la RMN del midollo spinale può mostrare lesione/i confluenti intramidollare con variabile enhancement ("patchy" o periferico), oltre alle anomalie riscontrate alla RMN
- nessuna evidenza radiologica di precedenti modifiche distruttive della sostanza bianca

L'Encefalopatia è una caratteristica necessaria per la diagnosi di ADEM, ma non è una caratteristica tipica della sclerosi multipla. In aggiunta, una pleiocitosi liquorale [≥ 50] può essere osservata nell'ADEM, mentre è altamente atipica nella SM. La presenza di BO è variabile. Inoltre nel 50% dei pazienti si osserva positività degli Ab anti-MOG.

ADEM MULTIFASICA: nuovo evento di ADEM 3 o più mesi dopo l'evento iniziale che può essere associato con nuove o stesse caratteristiche cliniche o di RM.

DEFINIZIONE DI RIS PROPOSTA DA OKUDA ET AL (2009)

- A. anomalie della sb del SNC riscontrate accidentalmente associate ai seguenti criteri RM:
- focolai ovoidali, ben circoscritti ed omogenei con o senza coinvolgimento del corpo calloso
 - iperintensità in T2 che misurano >3mm e che soddisfano i criteri di Barkhof (almeno 3 di 4) per la DIS
 - anomalie della SB non compatibili con un pattern vascolare
- B. nessuna storia di sintomi clinici di tipo neurologico
- C. le anomalie RM non portano ad evidenti disabilità cliniche nelle aree del funzionamento sociale, occupazionale e generale
- D. le anomalie RM non sono dovute all'effetto diretto di sostanze (abuso di droghe, sostanze tossiche) o condizioni mediche
- E. esclusione di individui con fenotipi RM suggestivi di leucoaraiosi e patologia dell'intera sostanza bianca che non coinvolge il corpo calloso
- F. le anomalie RM non possono essere attribuite ad un altro processo patologico.

ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO NEI PARKINSONISMI

ELOQUIO	Valutare il volume, la modulazione (prosodia) e la chiarezza, includendo la pronuncia indistinta, la palilalia (la ripetizione di sillabe) e la tachifemia (eloquio rapido, sovrapposizione delle sillabe).
MIMICA FACCIALE	Osservare la frequenza di ammiccamento, le espressioni facciali fisse o la perdita dell'espressione facciale, sorriso spontaneo e apertura labbra.
RIGIDITA'	Testare e valutare il collo e ciascun arto separatamente. Per le braccia, esaminare simultaneamente le articolazioni del polso e del gomito. Per le gambe, esaminare le articolazioni di anca e ginocchio simultaneamente. Se non è rilevata rigidità, utilizzate manovra di attivazione, aprire e chiudere il pugno, battere il tallone della gamba non esaminata. Invitare il paziente a rimanere il più possibile rilassato.
MOVIMENTI RIPETUTI DELLE DITA DELLA MANO	Istruzioni per l'esaminatore: Esaminare una mano per volta. Mostrare al paziente ciò che deve fare ma non continuare a farlo mentre il paziente è valutato. Invitare il paziente a battere l'indice sul pollice per 10 volte di seguito, il più velocemente e con la maggior ampiezza possibile. Valutare ciascun lato separatamente, valutando la velocità, l'ampiezza, le esitazioni, le interruzioni e la riduzione dell'ampiezza.
MOVIMENTI DELLE MANI	Dire al paziente di fare il pugno, tenendo il braccio piegato a livello del gomito in modo che il palmo della mano si trovi di fronte all'esaminatore. Invitarlo poi ad aprire la mano e a richiuderla per 10 volte consecutive con la maggior ampiezza e il più velocemente possibile. Se il paziente non fa il pugno o non apre del tutto la mano ricordargli che deve farlo. Valutare le due mani separatamente, valutando la velocità, l'ampiezza, le esitazioni, le interruzioni e la diminuzione di ampiezza.
MOVIMENTI DI PRONO-SUPINAZIONE DELLA MANI	Chiedere al paziente di stendere il braccio di fronte a sé con il palmo della mano rivolto verso il basso e poi di girarlo verso l'alto alternativamente per 10 volte, il più velocemente e completamente possibile. Valutare ogni lato separatamente considerando la velocità, l'ampiezza, le esitazioni, le interruzioni e la riduzione di ampiezza.
MOVIMENTI RIPETUTI DELLE DITA DEI PIEDI	Dire al paziente di appoggiare i talloni a terra in posizione comoda e quindi di battere le dita dei piedi per 10 volte, con la maggior ampiezza e il più velocemente possibile. Valutare i due lati separatamente valutando la velocità, l'ampiezza, le esitazioni, le interruzioni e la riduzione di ampiezza.
AGILITA' DELLE GAMBE	Istruire il paziente a tenere il piede appoggiato per terra in posizione comoda e poi di alzare e riabbassare pesantemente il piede sul pavimento per 10 volte, il più in alto e il più velocemente possibile. Valutare i due lati separatamente valutando la velocità, l'ampiezza, le esitazioni, le interruzioni e la riduzione di ampiezza.
ALZARSI DALLA SEDIA	Chiedere al paziente di incrociare le braccia sul petto e poi di alzarsi. Se non ci riuscisse, permettere di mettere le mani sui braccioli della sedia.

MARCIA	Il paziente deve percorrere almeno 10 metri quindi deve voltarsi e tornare verso l'esaminatore. Questa prova misura comportamenti multipli: l'ampiezza della falcata, la velocità, l'ampiezza del sollevamento del tallone da terra, il trascinamento del tallone durante la marcia, l'abilità nel girarsi, le sincinesie, ma non il freezing. Valutare anche il blocco della marcia.
BLOCCO DELLA MARCIA (FREEZING)	Osservare se c'è esitazione all'inizio della marcia e interruzione dei movimenti, specialmente nel girarsi e verso la fine della prova. Se la sicurezza del paziente lo consente, il paziente NON deve usare stimoli sensoriali durante la valutazione.
STABILITA' POSTURALE	La prova valuta la risposta ad un improvviso spostamento del corpo prodotto da una trazione rapida e vigorosa sulle spalle mentre il paziente è in posizione eretta, con gli occhi aperti e i piedi confortevolmente divaricati e paralleli l'uno all'altro. La prima trazione è dimostrativa. L'esaminatore deve essere pronto ad afferrare il paziente, ma deve anche essere sufficientemente distante da lasciargli abbastanza spazio per consentirgli di riprendersi da solo (normale un recupero dell'equilibrio che rientri entro i due passi).
POSTURA	La postura si valuta mentre il paziente è in piedi dopo essersi alzato da una sedia, durante la marcia e mentre si esaminano i riflessi posturali.
SPONTANEITA' DEI MOVIMENTI (BRADICINESIA)	Questa valutazione complessiva ingloba tutte le osservazioni fatte su lentezza, esitazione, riduzione di ampiezza e povertà dei movimenti in generale, inclusa la diminuzione della gestualità e l'accavallare le gambe. Si basa sull'impressione complessiva dell'esaminatore dopo aver osservato la gestualità spontanea del paziente da seduto e il modo di alzarsi e camminare.
TREMORE POSTURALE DELLE MANI	Esaminare una mano per volta, Valutare la maggior ampiezza di tremore osservata. Istruire il paziente a stendere le braccia in avanti con i palmi delle mani rivolti verso il basso. Il polso deve essere dritto e le dita aperte in modo confortevole, in modo che non si tocchino fra loro.
TREMORE CINETICO DELLE MANI	Si valuta tramite il test indice-naso. Partendo dalla posizione di braccia distese e aperte, invitare il paziente a compiere tre volte la manovra indice-naso con ciascuna mano, cercando di raggiungere il più possibile il dito dell'esaminatore. Ripetere il test con l'altra mano, valutando ogni mano separatamente. Il tremore potrebbe presentarsi durante tutto il movimento o quando è raggiunto uno dei due target (naso o dita). Valutare la maggiore ampiezza osservata.
AMPIEZZA DEL TREMORE A RIPOSO	Valutare solo l'ampiezza e non la persistenza o l'intermittenza del tremore. Quale parte di questa valutazione, il paziente deve stare tranquillamente seduto con le mani sui braccioli della sedia (non in grembo) e i piedi appoggiati sul pavimento per almeno 10 secondi, senza altre direttive. Si valuti il tremore a riposo, separatamente per tutti e quattro gli arti principali e anche per le labbra/mandibola.

UPDRS III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)

ELOQUIO

0 Normale: Nessun problema di linguaggio.

1 Minimo: Perdita di modulazione, dizione o volume, ma ancora tutte le parole sono facili da capire.

2 Lieve: Perdita di modulazione, dizione o volume, alcune parole sono poco chiare ma nell'insieme le frasi sono di facile comprensione.

3 Moderato: Il linguaggio è difficile da capire al punto che alcune frasi, ma non la maggior parte, sono difficili da capire.

4 Grave: La maggior parte dell'eloquio è difficile da capire o non è comprensibile.

MIMICA FACCIALE

0 Normale: Mimica facciale normale.

1 Minimo: Minime espressioni facciali fisse che si manifestano solo come riduzione dell'ammicciamento.

2 Lieve: Oltre ad una diminuzione dell'ammicciamento, sono anche presenti espressioni facciali fisse nella parte inferiore del viso, cioè riduzione dei movimenti peri-orali, quali ridotto sorriso spontaneo, ma le labbra non sono aperte.

3 Moderato: Espressioni facciali fisse con labbra ogni tanto aperte quando la bocca è ferma.

4 Grave: Espressioni facciali fisse con labbra aperte la maggior parte del tempo quando la bocca è ferma.

TREMORE A RIPOSO (valutare collo, arti superiori e arti inferiori singolarmente)

0 Normale Nessun tremore.

1 Minimo: Ampiezza massima < ad 1 cm.

2 Lieve: Ampiezza massima > 1 cm ma < a 3 cm.

3 Moderato: Ampiezza massima fra 3 e 10 cm.

4 Grave: Ampiezza massima > a 10 cm.

TREMORE POSTURALE DELLE MANI

0 Normale: Nessun tremore.

1 Minimo: Il tremore è presente ma meno di 1 cm di ampiezza.

2 Lieve: Il tremore è almeno di 1 cm ma meno di 3 cm di ampiezza.

3 Moderato: Il tremore è almeno di 3 cm ma meno di 10 cm di ampiezza.

4 Grave: Il tremore è almeno 10 cm di ampiezza.

RIGIDITA' (valutare collo, arti superiori e arti inferiori singolarmente)

0 Normale: Nessuna rigidità.

1 Minimo: Si rileva rigidità solo con manovra di attivazione.

2 Lieve: Si rileva rigidità senza manovra di attivazione ma si ottiene facilmente una mobilizzazione completa.

3 Moderato: Si rileva rigidità senza manovra di attivazione; si ottiene con sforzo una mobilizzazione completa.

4 Grave: Si rileva rigidità senza manovra di attivazione e non si ottiene una mobilizzazione completa.

MOVIMENTI DELLE MANI

0 Normale: Nessun problema.

1 Minimo: Uno qualunque dei seguenti casi: a) la regolarità del ritmo è interrotta da una o due interruzioni o esitazioni del movimento; b) rallentamento minimo; c) l'ampiezza del movimento diminuisce verso la fine della sequenza.

2 Lieve: Uno qualunque dei seguenti casi: a) da 3 a 5 interruzioni durante il movimento; b) rallentamento lieve; c) l'ampiezza di apertura diminuisce a metà della sequenza.

3 Moderato: Uno qualunque dei seguenti casi: a) più di 5 interruzioni o almeno un blocco più lungo (freezing) del movimento; b) rallentamento moderato; c) l'ampiezza di apertura diminuisce dopo la prima sequenza di apertura-chiusura.

4 Grave: Non riesce o riesce a malapena ad effettuare il compito a causa del rallentamento, delle interruzioni o della riduzione di ampiezza.

MOVIMENTI RIPETUTI DELLE DITA DELLA MANO

0 Normale: Nessun problema.

1 Minimo: Uno qualunque dei seguenti casi: a) la regolarità del ritmo è interrotta da una o due interruzioni o esitazioni nei movimenti; b) rallentamento minimo; c) l'ampiezza diminuisce verso la fine delle 10 ripetizioni.

2 Lieve: Uno qualunque dei seguenti casi: a) da 3 a 5 interruzioni durante il movimento; b) lieve rallentamento; c) l'ampiezza diminuisce a metà delle 10 ripetizioni.

3 Moderato: Uno qualunque dei seguenti casi: a) più di 5 interruzioni durante la prova o almeno un blocco più lungo (freezing) del movimento; b) rallentamento moderato; c) l'ampiezza diminuisce dopo la prima ripetizione.

4 Grave: Non riesce o riesce a malapena ad effettuare il compito a causa del rallentamento, delle interruzioni o della riduzione di ampiezza.

MOVIMENTI DI PRONO-SUPINAZIONE DELLA MANI

0 Normale: Nessun problema.

1 Minimo: Uno qualunque dei seguenti casi: a) la regolarità del ritmo è rotta da una o due interruzioni o esitazioni nel movimento; b) rallentamento minimo; c) l'ampiezza diminuisce verso la fine della sequenza.

2 Lieve: Uno qualunque dei seguenti casi: a) da 3 a 5 interruzioni durante il movimento; b) rallentamento lieve; c) l'ampiezza diminuisce a metà della sequenza.

3 Moderato: Uno qualunque dei seguenti casi: a) più di 5 interruzioni o almeno un blocco più lungo (freezing) del movimento; b) rallentamento moderato; c) l'ampiezza diminuisce dopo la prima sequenza di pronosupinazione.

4 Grave: Non riesce o riesce a malapena ad effettuare il compito a causa del rallentamento, delle interruzioni

AGILITA' DELLE GAMBE

0 Normale: Nessun problema.

1 Minimo: Uno qualunque dei seguenti casi: a) la regolarità del ritmo è interrotta da una o due interruzioni o esitazioni nel movimento; b) rallentamento minimo; c) l'ampiezza diminuisce sul finire della prova.

2 Lieve: Uno qualunque dei seguenti casi: a) da 3 a 5 interruzioni durante il movimento; b) rallentamento lieve; c) l'ampiezza diminuisce a metà della prova.

3 Moderato: Uno qualunque dei seguenti casi: a) più di 5 interruzioni o almeno un blocco più lungo (freezing) del movimento; b) rallentamento moderato; c) l'ampiezza diminuisce dopo la prima ripetizione.

4 Grave: Non riesce o riesce a malapena ad effettuare il compito a causa del rallentamento, delle interruzioni o della riduzione di ampiezza

ALZARSI DALLA SEDIA

0 Normale: Nessun problema. E' in grado di alzarsi velocemente senza esitazione.

1 Minimo: Si alza più lentamente del normale; o può aver bisogno di più di un tentativo; o può aver bisogno di sedersi in avanti sulla sedia. Non ha bisogno di aiutarsi con i braccioli della sedia.

2 Lieve: Si alza dalla sedia appoggiandosi ai braccioli senza difficoltà.

3 Moderato: Ha bisogno di spingersi sui braccioli ma tende a ricadere all'indietro; o deve tentare più di una volta appoggiandosi ai braccioli ma riesce ad alzarsi senza aiuto.

4 Grave: Non è in grado di alzarsi dalla sedia senza aiuto.

POSTURA

0 Normale: Nessun problema.

1 Minimo: Postura non esattamente eretta, ma può essere normale per una persona anziana.

2 Lieve: Evidente flessione, scoliosi o pendenza da un lato, ma il paziente può correggere la postura e assumere una postura normale quando gli viene richiesto.

3 Moderato: Postura curva, scoliosi o pendenza da un lato che non possono essere corrette in postura normale dal paziente.

4 Grave: Flessione, scoliosi o pendenza da un lato con postura estremamente anormale.

MARCIA

0 Normale: Nessun problema.

1 Minimo: Cammina autonomamente con modesti problemi di andatura.

2 Lieve: Cammina autonomamente ma con sostanziali problemi di andatura.

3 Moderato: Ha bisogno di un ausilio (bastone o girello) ma non l'aiuto di una persona.

4 Grave: Non riesce a camminare del tutto oppure solamente con l'aiuto di un'altra persona.

STABILITA' POSTURALE

0 Normale: Nessun problema. Il recupero avviene con uno o due passi.

1 Minimo: Dai 3 ai 5 passi, ma il paziente recupera senza aiuto.

2 Lieve: Più di 5 passi, ma il soggetto recupera senza aiuto.

3 Moderato: Sta in piedi senza problemi di stabilità ma la risposta posturale è assente; cade se non sorretto dall'esaminatore.

4 Grave: Molto instabile, tende a perdere l'equilibrio spontaneamente o con solo una lieve pressione sulle spalle.

SPONTANEITA' DEI MOVIMENTI (BRADICINESIA GLOBALE)

0 Normale: Nessun problema.

1 Minimo: Lentezza globale e povertà di movimenti spontanei di entità minima.

2 Lieve: Lieve lentezza globale e povertà di movimenti spontanei.

3 Moderato: Moderata lentezza globale e povertà di movimenti spontanei.

4 Grave: Grave lentezza globale e povertà di movimenti spontanei.

TOTALE:

FARMACI PARKINSON					
principio attivo	nome commerciale e formulazioni	categoria	titolazione	avvertenze e controindicazioni	note
rasagilina	Azilect 1 mg cp	IMAO	1 mg al mattino	attenzione ICDs; non usare in insufficienza epatica	necessario PT
selegilina	Jumex o equivalenti 5 mg; 10 mg cp	IMAO	5 mg al mattino fino a 10 mg al mattino oppure 5 mg 1cp x2/die	non usare in ulcera gastrica/duodenale attiva; cautela nelle insufficienze epatica e renale grave	
rotigotina	Neupro 2 mg/24 h; 4 mg/24 h; 6 mg/24 h; 8 mg/24 h cerotto	DA	cominciare con 2 mg/24 h e aumentare di 2 mg/24 h ogni settimana fino a max 8 mg/24 h (monotp) o 16 mg/24 h (add on)	attenzione ICDs, sonnolenza diurna, ipotensione ortostatica, edemi AAll, reazioni cutanee	
ropinirolo	Requip o equivalenti 0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg; 2 mg (anche RP); 4 mg (anche RP); 5 mg; 8 mg (anche RP) cp	DA	cominciare con 2 mg RP e aumentare di 2 mg RP ogni settimana fino a max 24 mg RP (in genere 8 mg RP)	non usare in insufficienza epatica; attenzione ICDs, sonnolenza diurna, ipotensione ortostatica, edemi AAll	
pramipexolo	Mirapexin o equivalenti 0,26 mg RP; 0,52 mg RP; 1,05 mg RP; 2,1 mg RP; 3,15 mg RP (NB esistono anche ulteriori formulazioni a rilascio pronto ma in disuso per indicazione PD)	DA	cominciare con 0,26 mg RP, raddoppiando dosaggio ogni settimana fino a max 3,15 mg RP (dose minima efficace 1,05 mg RP)	cautela nell'insufficienza renale; attenzione ICDs!!!, allucinazioni, sonnolenza diurna, ipotensione ortostatica, edemi AAll	
levodopa/carbidopa	Sinemet o equivalenti 100/25 mg cp divisibili (o cp RM); 200/50 mg RM; 250/25 mg cp divisibili		cominciare generalmente con 100/25 mg 1cp x3/die da incrementare gradualmente secondo tollerabilità e necessità	assumere almeno 30' prima dei pasti; non usare in glaucoma ad angolo stretto	
levodopa/benserazide	Madopar o equivalenti 100/25 mg cps (anche RM, anche cp dispersibili); 200/50 mg cp divisibili		cominciare generalmente con 100/25 mg 1cp x3/die da incrementare gradualmente secondo tollerabilità e necessità	assumere almeno 30' prima dei pasti; non usare in glaucoma ad angolo stretto	

melevodopa/ carbidopa	Sirio o equivalenti 25/250 mg; 12,5/125 mg; 25/100 mg cp effervescenti		incrementare gradualmente secondo tollerabilità e necessità	assumere almeno 30' prima dei pasti (anche se meno influenzato da svuotamento gastrico rispetto a L-dopa); non usare in glaucoma ad angolo stretto	
entacapone	Comtan o equivalente 200 mg cp rivestite	inibitori COMT	da associare sempre a sommministrazione di L-dopa per potenziarne gli effetti (non associare necessariamente a tutte le somministrazioni della giornata) fino a max 2000 mg/die	non usare in insufficienza epatica	necessario PT
tolcapone	Tasmar 100 mg cp rivestite	inibitori COMT	3 cp/die, a 6 ore di distanza, solo in add on a formulazioni con L- dopa, solo se entacapone inefficace o non tollerato; sospeso se inefficace dopo 3 settimane di trattamento	alto rischio di grave tossicità epatica (raccomandato stretto monitoraggio enzimi epatici); cautela nell'insufficienza renale grave; non in discinesie gravi; attenzione ICDs	necessario PT
Levodopa/ carbidopa/ entacapone	Stalevo 50/12,5/220 mg; 75/18,75/200 mg; 100/25/200 mg; 125/31,25/200 mg; 150/37,5/200 mg; 175/43,75/200 mg; 200/50/200 mg cp rivestite	L-dopa + inibitore COMT	in PD con fluttuazioni di fine dose; all'inizio la dose deve essere quanto più possibile vicina a quella in uso; dose massima raccomandata per entacapone è 2000 mg/die (calcolare il nr max di cp per ogni formulazione)	cfr L-dopa e entacapone	necessario PT
amantadina	Mantadan 100 mg cp		max 1 cp x2/die	monitoraggio QTc, no in BAV I e II, bradicardia sinusale, insufficienza cardiaca grave; adeguare posologia alla funzionalità renale	

Safinamide Xadago cp 50 e 100 mg IMAO + azione antiglutamatergica a 100mg (migliora discinesie),
non usare in insufficienza epatica, necessario piano terapeutico

POTENZIALI CAUSE DI PARKINSONISMO FARMACO-INDOTTO

Farmaci ad alto rischio:

Meccanismo d'azione	Categoria	Nome commerciale
Blocco rec. D2	Neurolettici (butirrofenoni, fenotiazine, dibenzodiazepine, tioxanteni)	Haldol, serenase, largactil, prozin, talofen, trilafon, lorazepam
Blocco rec. D2	Neurolettici atipici (risperidone ad alte concentrazioni)	Risperdal, belivon
Blocco rec. D2	Antiemetici (metoclopramide, proclorperazina) e procinetici	Plasil, delipramil, motilex
Depletori di dopamina	Tetrabenazina	Xenazina
Antipertensivi associati a deplezione di dopa	Reserpina, a-metildopa	Igroton, alfametildopa

Farmaci a medio rischio:

Bloccanti dei canali del Ca	Flunarizina, cinnarizina, verapamil	Fluxarten, flunagen, arlevertan, toliman, verapamil
Anticonvulsivanti	Valproato	Depakin
Stabilizzatori dell'umore	Litio	Carbolithium, litio carbonato

Farmaci a basso rischio:

Antipertensivi	Captopril, Diltiazem	Capoten, diacardin, diladel
Antiaritmici	Amiodarone, procaina	Amiodar
Immunosoppressori	Ciclosporina, tacrolimus	Sandimmun neoral, prograf, advagraf
Antidepressivi	Fluoxetina, AD triciclici, fenelzina	Fluoxeren, laroxy, anafranil
Antivirali	Vidarabina, aciclovir	Zovirax
Antibiotici	Trimethoprim-sulfametossazolo	Bactrim
Antifungini	Cotrimoxazolo, AmfotericinaB	Bactrim, Tienam, Fungizone.
Chemioterapici	Talidomide, vincristina, tamoxifene	
Statine	Lovastatina	
Ormoni	Levotiroxina, medrossiprogesterone, epinefrina	

PROTOCOLLO SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

- ESAME NEUROLOGICO
- ESAMI EMATOCHIMICI :
 - TRANSFERRINA
 - ORMONI TIROIDEI ED ANTICORPI ANTI-TIROIDE
 - OMOCISTEINA, VITAMINA B12 E FOLATI
 - MARCATORI ONCOLOGICI
 - MARCATORI EPATITICI
 - HIV
 - IgG, IgM, IgA con sottoclassi
 - AUTOANTICORPI (AMA, ASMA, Ab Anti-LKM, ANA, Ab Anti-DNAn, Anti-ENA, ANCA, Ab Anti-ASCA, APCA, Anti-Gangliosidi, Anti-Cervelletto ed Anti-onconeurali)
- STUDIO GENETICO con consenso informato:
 - SOD PER SLA [se il paziente è giovane – forma genetica?? – aggiungi TDP43, FUS-TLS, C9ORF72, PROGRANULINA]
- FIBROLARINGOSCOPIA INTRADEGLUTITORIA (per le disfagie non chiare; inutile se il paziente riferisce franca disfagia)
- SPIROMETRIA (Riduzione CVF) + SNIP (v.n. >70%) + MONITORAGGIO CARDIO-RESPIRATORIO NOTTURNO ED ELETTROMIOGRAFIA
- PEM E PESS
- RMN ENCEFALO E MIDOLLO
- SOMMINISTRARE “ALSFRS-R”: questionario per calcolare uno score che esprime la disabilità globale del paziente, relativamente alle funzioni fagiche, respiratorie e motorie. Basato su una scala a punteggio che va da 0 (compromissione totale) a 48 (nessuna disabilità).

Criteri di El Escorial (1994) e successiva revisione del 1998 (Brooks et al., 1999) per la diagnosi di SLA che richiede:

- Compresente evidenza di segni di degenerazione del I motoneurone (prevalentemente clinici ma anche neurofisiologici o neuropatologici) e del II motoneurone in uno o più distretti (vedi dopo)
- Storia di evolutività e progressione del quadro clinico e dei segni e dei sintomi con diffusione nello stesso o in altri distretti

Parametri di esclusione:

- Evidenze EMG di altre malattie che possono spiegare i segni clinici di degenerazione del I o del II motoneurone (es. mielopatia spondilogenetica, polineuropatie in particolare a blocchi di conduzione, siringomielia);

- Evidenze neuroimaging di altre malattie che spiegano i segni clinici e EMG osservati.

In base a tali presupposti sono stati riconosciuti diversi gradi di “certezza” della diagnosi:

“El Escorial” criteria 1998

Definite ALS

- UMN signs and LMN signs in **3** regions

Probable ALS

- UMN signs and LMN signs in **2** regions with at least some UMN signs rostral to LMN signs

Probable ALS – Laboratory supported

- UMN signs in 1 or more regions and LMN signs defined by EMG in at least 2 regions

Possible ALS

- UMN signs and LMN signs in **1** region (together), or
- UMN signs in 2 or more regions
- UMN and LMN signs in 2 regions with no UMN signs rostral to LMN signs

Suspected ALS

- LMN signs in 2 or more regions

Le malattie più comuni che possono entrare in diagnosi differenziale con la SLA:

- neuropatia multifocale motoria (MMN);
- mono e multineuropatie; polineuropatia motoria;
- atrofia muscolare spinale dell’adulto (malattia di Kennedy, SMA IV);
- mielopatia cervicale spondilogenetica;
- malattie della cerniera atlo-occipitale (Arnold-Chiari I-II) e spina bifida;
- miopatia a corpi inclusi;
- neuropatia da gammopatia monoclonale MGUS, macroglobulinemia di Waldenstrom, mieloma osteosclerotico);
- turbe endocrine non maligne (ipertiroidismo, iperparatiroidismo, ipogonadismo);
- linfoma
- infezioni (in particolare HIV-1, lue, brucellosi);
- intossicazioni esogene (piombo, mercurio, manganese, alluminio, pesticidi ecc);
- siringomielia;
- Malattia di Hirayama.

“MILESTONES” DA DEFINIRE CRONOLOGICAMENTE NELL’ANAMNESI DEL PAZIENTE SLA:

1. Esordio → Sede (spinale/bulbare), tipo (Danno di primo/secondo motoneurone)
2. Diffusione → Interessamento di altri segmenti dello stesso distretto Spinale/Bulbare (passaggio da un braccio al controlaterale oppure dal braccio alla gamba; comparsa di disfagia dopo esordio con disartria, ecc.)
3. Generalizzazione → Comparsa di evidenza clinica di compromissione di I o II motoneurone in distretto diverso da quello di esordio (Spinale -> Bulbare e viceversa).

TERAPIA:

- *Riluzolo* 50 mg cp; 1 cp/die per 14 giorni, poi far eseguire esami di funzionalità epatica. Se nella norma, passare alla dose di mantenimento: 1 cp x 2 vv/die.
- Tocoferolo cp 400 mg; 1 cp x 2 vv/die.
- *Nicetile* bustine/cp 500 mg: 2 bs/cp x 3 volte al dì.

Per pazienti disfagici:

- *Riluzolo* sospensione orale (Teglutik nell’unica formulazione di 5 mg/mL): 10 mL/die per 14 giorni, poi far eseguire esami di funzionalità epatica. Se nella norma, passare alla dose di mantenimento: 10 mL x 2 vv/die.
- Tocoferolo liquido 96,4%: 1 mL/die

SINTOMATICI:

- Addensanti per disfagia -> polvere addensante per alimenti liquidi (“Resource Thicken Up Clear”); Creme semisolidi ipercaloriche (“Fortimel”); Acqua addensata (“Acqua Gel”); pasti omogeneizzati (“Nutilus pasti” a vari gusti).
- Antispastici -> **Sirdalud**, **Lioresal** (cominciare con 25 mg ½ cp x 2 da incrementare di ½ cp al die ogni settimana, fino alla minima dose efficace. Si consiglia non superare 1 cp x 3).
- Anticolinergici per scialorrea -> **Laroxyl** 5 gtt/die.
- Crampi -> **Lyrica** 75 mg 1 cps/die da aumentare fino a 2-3/die se inefficace e ben tollerato.

ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO NELLE MALATTIE DEL MOTONEURONE

		I motoneurone		II motoneurone	
Segmento bulbare		Clono mandibola		Disfagia	
		Riflesso del vomito esagerato		Dispnea	
		Riflesso del grugno		Disfonia	
		Pianto e riso spastico		Disartria	
		Sbadiglio forzato		Atrofia della lingua	
				Fascicolazioni	
				Deficit mm masticatori	
				Caduta mandibola	
				Atrofia m masseterino e temp.	
				Scialorrea	
Segmento cervicale	Paresi ☐ Plegia ☐ Flaccida ☐ Spastica ☐				
	AS dx	Spasticità		Atrofia	
		ROT: iperreflessia		Fascicolazioni	
		Clono		Crampi	
		Segno di Hoffman		Ipostenia	
				Ipotonia	
				ROT: iporeflessia	
				areflessia	
	AS sin	Spasticità		Atrofia	
		ROT: iperreflessia		Fascicolazioni	
		Clono		Crampi	
		Segno di Hoffman		Ipostenia	
				Ipotonia	
				ROT: iporeflessia	
				areflessia	
Segmento toraco-addominale	MM dorsali-intracostali	Perdita riflessi addominali superf		Atrofia	
				Astenia	
				Fascicolazioni	

	MM addominali			Atrofia	
				Astenia	
				Fascicolazioni	
Segmento lombo-sacrale	Paresi ☐ Plegia ☐ Flaccida ☐ Spastica ☐				
	Al dx	Spasticità		Atrofia	
		ROT: iperreflessia		Fascicolazioni	
		Clono		Crampi	
		Segno di Babinski		Ipostenia	
				Ipotonia	
				ROT: iporeflessia	
				areflessia	
	Al sin	Spasticità		Atrofia	
		ROT: iperreflessia		Fascicolazioni	
		Clono		Crampi	
		Segno di Babinski		Ipostenia	
				Ipotonia	
				ROT: iporeflessia	
				areflessia	

MANUAL MUSCLE TESTING		
MRC AASS	Dx	Sin
Abduzione spalla		
Flessione gomito		
Estensione gomito		
Flessione polso		
Estensione polso		
Opposizione pollice		
Flessione dita		
Estensione dita		
Totale AASS		
MRC AAIL		
Flessione coscia		
Flessione ginocchio		
Estensione ginocchio		
Dorsiflessione piede		
Dorsiflessione alluce		
Flessione piede		
Flessione alluce		
Totale AAIL		
Totale generale		
Flessione del capo		
Estensione del capo		

Grading Scale Range 0 – 5:

0 nessuno:

Nessuna contrazione visibile o palpabile

1 tracce:

Contrazione visibile o palpabile senza movimento

2 povero:

completo ROM a gravità eliminata

3 fiera:

completo ROM contro gravità

4 buono:

completo ROM contro gravità, a resistenza moderata

5 normale:

completo ROM contro gravità, a resistenza massima

FARMACI E MIASTENIA

Questo è un elenco di farmaci che, stando alle attuali conoscenze, sono controindicati o permessi nella Miastenia. In grassetto i farmaci più frequentemente correlati con un peggioramento della malattia

GRUPPO FARMA- COLOGICO	FARMACI CONTROINDICATI O DA USARE CON PRUDENZA SOTTO CONTROLLO	FARMACI PERMESSI	NOTE
Antibiotici	Aminoglicosidi -Neomicina -Gentamicina -Streptomicina Amicacina Kanamicina Paromomicina Tobramicina Tetracicline Sulfamidici Penicillina ad alte dosi Ampicillina ad alte dosi Polimixina (Colistina) Imipenem/Cilastatina Macrolidi -Eritromicina -Lincomicina -Clindamicina -Telitromicina -Claritromicina -Azitromicina Fluorochinoloni -Norfloxacin -Ofloxacin -Perfloxacin -Ciprofloxacin Bacitracina	Cefalosporine Cloramfenicolo Nitrofurani Penicillina a medie dosi Ampicillina a medie dosi Nalidixina Metronidazolo Rifampicina Isoniazide, Miambutol Etambutolo	
Antimalarici	Cloroquina Chinino	Meflochina Pirimetamina+Sulfa dossina	

Antiepilettici	Fenitoina Barbiturici Carbamazepina (rischio basso) Benzodiazepine Anestetici locali Parametadione Trimetadione Paraldeide Etosuccimide Gabapentin (rischio basso)	Acido valproico Lamotrigina	In generale rischio basso; le benzodiazepine possono essere somministrate a basse dosi sotto stretta sorveglianza.
Farmaci cardiaci Antiaritmici	Anestetici locali -Lidocaina -Xilocaina Calcio-antagonisti -Nifedipina -Verapamil -Felodipina Betabloccanti Procainamide Chinidina Mexiletina Ajmalina Trimetafano Clonidina Propafenone Bretilio (dosi elevate)	Digitale Nitroglicerini Reserpina Anticoagulanti orali Eparina	
Antipertensivi	Idroclorotiazide Benzotiazidina Captopril Betabloccanti	Furosemide Spironolattone Metildopa Reserpina	
Immunosoppres. Immunomodulat.	Corticosteroidi Interleuchina-2 Azatioprina Interferone alfa		CS possono migliorare la malattia ma possibile forte aumento iniziale dei sintomi nelle prime tre settimane di cura. Sporadiche singole dosi permesse, p.es. in caso di stati anafilattici.
Mezzi di contrasto	Mdc iodati		Rischio basso; Gadolinio per RMN rari casi negativi.

Antireumatici Analgesici	D-penicillamina Clorochina Resochina Colchicina Metamizolo Tiopronina Chetoprofene Morfina e derivati (Codeina, Meperidina, Idromorfone) Corticosteroidi	Acido acetisalicilico Diclofenac e altri FANS Paracetamolo Flufenamina Sali d'oro Pentazocina	
Psicofarmaci (antidepressivi, ipnotici, neurolettici)	Antidepressivi triciclici Litio Benzodiazepine Clorpromazina Promazina Aloperidolo Droperidolo Anfetamine	Antidepressivi tetraciclici (Mianserina, Maprotilina) Antidepressivi SSRI Idrato di cloralio Prometazina Tioridazina Zolpidem (stretta sorveglianza)	Amitriptilina: possibile solo sotto stretta sorveglianza.
Antiparkinsoniani	Amantadina Triesifenidile	L-dopa Dopaminergici diretti	
Ormoni e Anticoncezionali	Levonorgestrel ACTH Ossitocina Triiodotironina Tiroxina Corticosteroidi		Contraccettivi orali: rare segnalazioni negative, usare preparati a basso dosaggio. Evitare se possibile progestinici in genere.
Antiemeticanti	Betabloccanti Calcio-antagonisti	Acido valproico	
Farmaci gastrointestinali: - Lassativi	Sali di magnesio Lassativi per la perdita di potassio Lassativi osmotici: purganti salini (solfato di magnesio, idrossido di magnesio)	Grani di lino Bisacodil Lassativi osmotici: zuccheri non assorbibili (lattulosio, mannitolo) Olio di paraffina, supposte di glicerina	

- Antiemetici - Antiacidi - Antidiarroici	Metoclopramide Antiacidi contenenti magnesio Cimetidina	Crusca, mucillaggini, agar, psillo Alizapride Domperidone Droperidolo Sucralfato Loperamide Bioflorin® Perenterol®	
Anestetici	Procaina Succinilcolina Curaro e derivati Etere Metossiflurano Gallamin	Atracurio (con riserva) Alotano Gas esilarante	Anestetici locali permessi nelle quantità richieste per piccoli interventi chirurgici o odontoiatri.
Altri	Allopurinolo se usato con Azatioprina, Anticoagulanti citrati Antitossina tetanica Aprotinin Carnicina Difenidramina Ematina Ergonovina Ketamina Lattato ev/lattato di sodio Farmaci con magnesio Metocarbamolo Orfenadrina Patch di nicotina Parante Ribavirina Scopolamina Ioscina Trientina Tossina botulinica Statine (?)	Diuretici se non causano ipofosfatemia e/o ipopotassemia	
Vaccini	In linea di principio tutti i vaccini a virus vivo attenuato, perlomeno nei	In linea di principio tutti i vaccini a virus ucciso o vaccini tossoidi ad	Riserve d'ordine generale sulle vaccinazioni per possibilità teorica di

	pazienti immunodepressi	eccezione del vaccino del colera. NB: nei pazienti immunosoppressi la protezione del vaccino può essere diminuita: necessità di controllo sierologico della risposta al vaccino dopo 6 settimane	attivare in modo aspecifico il sistema immunitario e causare riattivazione della malattia. Rarissimi case-report di peggioramento miastenia dopo vaccino per HBV.
Gocce per occhi	Non somministrare gocce che contengono polimixina, betabloccanti, ecotiofato, tropicamide, proparacaina, proximetacaina, cocaina.		
Antistaminici	Da evitare!!! Sporadiche singole dosi permesse.		
Sedativi per la tosse	Da evitare!!! Sporadiche singole dosi permesse.		
Osteoporosi	Non controindicazioni per Calcio, Bisfosfonati, Vitamina D.		
Consigli	Evitare bevande contenenti amaricante (estratto di china): china, acqua brillante, acqua tonica bitter, crodino... Evitare consumo di cocaina. Evitare prodotti a base di liquirizia.		

MIASTENIA GRAVIS E FARMACI

- Il **Bromuro di Piridostigmina** (Mestinon) e la **Neostigmina** (Prostigmina, Intrastigmina) sono gli inibitori della colinesterasi più comunemente utilizzati in clinica; il **Cloruro di Edrofonio** (Tensilon) è utilizzato esclusivamente come test diagnostico; sono i più utilizzati nella MG come sintomatici ma con il tempo, per la drammatica riduzione Ach-R, diventano poco efficaci;
Il Mestinon agisce dopo 30-40 min (assunto a stomaco vuoto 30 prima dei pasti) e la sua efficacia dura 4 ore (quindi va assunto ogni 4 ore) (Mestinon 60 mg) e 8 ore (Mestinon 180 mg – la notte non si deve assumere cibo); La compressa da 60 mg è divisibile in 4/4 per consentire dosaggi personalizzati. I lassativi riducono l'assorbimento della Piridostigmina, i pz Ab Anti-AchR negativi vanno incontro a fenomeni colinergici anche a bassi dosaggi. In alcuni si può avere una psicosi acuta (Bromismo).
- Il Prednisone (Deltacortene) viene utilizzato nella maggior parte dei casi ad alti dosaggi (50-100 mg/die), mantenuti sino al raggiungimento della stabilizzazione del massimo miglioramento clinico che, in media, si realizza entro due mesi dall'inizio del trattamento. Successivamente si procede ad una graduale riduzione della terapia sino ad arrivare ad una terapia a giorni alterni al minimo dosaggio efficace. La rapida riduzione della terapia può comportare un rebound della malattia. Il 15 % dei pazienti non risponde ai corticosteroidi. Gli effetti collaterali vengono minimizzati con:
 - unica somministrazione mattutina;
 - terapia a giorni alterni;
 - dieta iposodica, iperproteica, ipoglicidica;
 - gastroprotettori;
 - integratori a base di calcio e potassio.
- L' **Azatioprina** (Azatioprina, Azatioprina Hexal, Immunoprin) viene utilizzata a dosaggi 100-200 mg/die monitorando emocromo (può indurre leucopenia, piastrinopenia) e gli indici epatici (può indurre sin da subito un rialzo degli enzimi epatici). E' di prima scelta dopo i corticosteroidi.
- La **Ciclofosfamide** (Endoxan Baxter) è un immunosoppressore di seconda scelta soprattutto per gli effetti collaterali (cistite emorragica). Si utilizza a dosaggi di 2,5-3 mg/Kg/die.
- La **Ciclosporina A** (Sandimmun) si utilizza a dosaggi di 4-6 mg/Kg/die monitorando la funzionalità renale e la pressione arteriosa.
- **IgG vena** al dosaggio di 0,4 g/Kg/die (indicazione off-label); effetti collaterali (mialgie, cefalea, febbre, IRA, ICC, trombosi venosa, meningite asettica);
- Il **Rituximab** (Mabthera): 375 mg/mq/settimana per 4 settimane (continua):

1. Diluire il Mabthera in Soluzione fisiologica o glucosata al 5% in sacca. Non diluire in contenitori di vetro sottovuoto.
2. Prima infusione: Il Mabthera va somministrato e.v. tramite deflussore temporizzatore. Nella 1^a ora vanno somministrati 50 mg del farmaco. La restante quantità va somministrata al dosaggio di 100 mg/ora, incrementando di 50 mg ogni mezz'ora fino ad un massimo di 400 mg/ora.
3. Infusioni successive: 1^a ora 100 mg. Nelle ore successive: 200 mg/ora con incremento di 100 mg ogni mezz'ora fino ad un massimo di 400 mg/ora.
4. Premedicazione con Pro-effergal[®] cp, Trimeton[®] e Flebocortid[®] fl.
5. Il paziente va rivalutato clinicamente dopo 3 mesi dal completamento della terapia.

PRINCIPIO ATTIVO	BRAND	FORMULAZIONI
Bromuro di Piridostigmina	Mestinon	cp da 60 mg divisibili in 4/4 cp da 180 mg a RP
Neostigmina	Intrastigmina Prostigmina	mg 0,5 fl mg 0,5 fl mg 15 cp
Cloruro di Edrofonio	Tensilon	
Per il trattamento della crisi colinergica da sovradosaggio di anti-colinesterasici interrompere immediatamente l'uso di anti-colinesterasici e somministrare solfato di atropina 0,5 mg ev da ripetere ogni 20 minuti per via sc o im		
Prednisone	Deltacortene	cp da 5 e 25 mg
Azatioprina	Azatioprina AzatioprinaHexal Immunoprin	cp da 50 mg
Ciclofosfamide	EndoxanBaxter	50 mg <i>compresse rivestite</i> 200-500-1000 mg <i>polv sol iniettabile</i>
Ciclosporina A	Sandimmun	100 mg/ml <i>soluzione orale</i> 50 mg/ml <i>concentrato per soluzione per infusione</i> 25 – 50 - 100 mg capsule

Ricorda: gli anticolinergici per es. Atropina (vedi pag. 203), Artane (Triesifenidile) sono antidoto della piridostigmina se bradicardia, broncospasmo

**CLASSIFICAZIONE DELLA MIASTENIA GRAVIS secondo la MYASTHENIA
GRAVIS FOUNDATION OF AMERICA (MGFA)**

- CLASSE I** Ipostenia dei mm oculari estrinseci. Ci può essere ipostenia della chiusura degli occhi. La forza di tutti gli altri mm è normale.
- CLASSE II** Ipostenia lieve a carico dei mm extraoculari. Si può avere anche ipostenia dei mm oculari intrinseci di qualsiasi gravità. Ed inoltre:
- classe II A** Interessamento prevalente dei mm degli arti, di quelli assiali o di entrambi. Può coesistere lieve interessamento di quelli orofaringei.
- classe II B** Interessamento preponderante dei mm orofaringei, di quelli respiratori o di entrambi. Può coesistere interessamento minore o uguale anche dei mm degli arti, di quelli assiali o entrambi.
- CLASSE III** Ipostenia moderata a carico dei mm extraoculari. Si può avere anche ipostenia dei mm oculari estrinseci di qualsiasi gravità. Ed inoltre:
- classe III A** Interessamento preponderante dei mm degli arti, di quelli assiali o entrambi. Si può avere interessamento di minore entità dei mm orofaringei.
- classe III B** Interessamento prevalente dei mm orofaringei, di quelli respiratori o entrambi. Si può avere interessamento di grado minore o uguale anche dei mm degli arti, di quelli assiali o entrambi.
- CLASSE IV** Ipostenia di grado severo a carico dei mm extraoculari. Si può avere anche ipostenia dei mm oculari estrinseci di qualsiasi gravità. Ed inoltre:
- classe IV A** Interessamento preponderante dei mm degli arti, di quelli assiali o entrambi. Si può avere interessamento di minore entità dei mm orofaringei.
- classe IV B** Interessamento prevalente dei mm orofaringei, di quelli respiratori o entrambi. Si può avere interessamento di grado minore o uguale anche dei mm degli arti, di quelli assiali o entrambi.
- CLASSE V** Insufficienza respiratoria grave, con intubazione del paziente, con o senza ventilazione meccanica, ad eccezione del caso in cui questa condizione faccia parte del trattamento postoperatorio. L'uso di un SNG senza intubazione fa rientrare il paziente nella classe IV B.

CLASSIFICAZIONE DELLA MIASTENIA GRAVIS

secondo Osserman e Genkins (1958)

- Tipo 1** *Miastenia oculare*: le manifestazioni cliniche sono limitate ai mm oculari estrinseci (diplopia e/o ptosi palpebrale).
- Tipo 2A** *Miastenia Gravis generalizzata di grado lieve o medio*: esordio lento, frequentemente oculare, con graduale diffusione ai mm scheletrici, senza l'interessamento del settore bulbare.
- Tipo 2B** *Miastenia Gravis generalizzata di media gravità con manifestazioni bulbari*: esordio graduale spesso oculare. Progredisce interessando in maniera più grave e generalizzata i mm scheletrici e bulbari. Evidenti i disturbi quali disfonia, disfagia e deficit masticatorio.
- Tipo 3** *Miastenia Gravis a inizio acuto*: esordio rapido e grave della debolezza dei mm bulbari. Precoce interessamento dei mm respiratori con tendenza al peggioramento soprattutto nei primi sei mesi.
- Tipo 4** *Miastenia Gravis generalizzata a inizio tardivo di grado severo*: colpisce soprattutto gli uomini sopra i 40 aa. Elevata % di timomi. Scarsa sensibilità agli anticolinesterasici.

PRINCIPALI CAUSE DELLE CRISI MIASTENICHE

- Evoluzione della malattia in mancanza di terapie adeguate
- Terapia non sufficiente
- Ciclo mestruale
- Stress psichici
- Traumi
- Infezioni
- Stati di ipo- o ipertiroidismo
- Uso di farmaci o sostanze controindicati

ESEMPI DI SOMMINISTRAZIONE DEL FARMACO

Miastenia oculare o Miastenia generalizzata in ottimo compenso (classe I e II A)

Piridostigmina 60 mg	$\frac{1}{4}$ cp = 15 mg	ore 7-11-15-19
Piridostigmina 180 mg	$\frac{1}{8}$ cp = 22,5 mg	ore 23

Miastenia oculare di discreta entità o Miastenia generalizzata di modesta entità (I, II A, II B)

Piridostigmina 60 mg	$\frac{1}{2}$ cp = 30 mg	ore 7-11-15-19
Piridostigmina 180 mg	$\frac{1}{4}$ cp = 45 mg	ore 23

Miastenia generalizzata di media entità con o senza compromissione bulbare (II B, III A)

Piridostigmina 60 mg	$\frac{3}{4}$ cp = 45 mg	ore 7-11-15-19
Piridostigmina 180 mg	$\frac{1}{3}$ o $\frac{1}{2}$ cp = 60 o 90 mg	ore 23

Miastenia generalizzata di discreta entità con discreta compromissione bulbare (III A, IV A)

Piridostigmina 60 mg	1 cp = 60 mg	ore 7-11-15-19
Piridostigmina 180 mg	$\frac{1}{2}$ cp o $\frac{3}{4}$ cp = 90 o 135 mg	ore 23

Miastenia di grave entità, con importante compromissione bulbare. Forme acute o gravi riacutizzazioni (III B, IV B)

Piridostigmina 60 mg	$1+\frac{1}{4}$ o $1+\frac{1}{2}$ cp = 75 o 90 mg	ore 7-11-15-19
Piridostigmina 180 mg	1 cp = 180 mg	ore 23

NB: Piridostigmina 60 mg = Mestinon® rapido rilascio;

Piridostigmina 180 mg = Mestinon® rilascio prolungato.

CARATTERISTICHE DIFFERENZIALI

CRISI MIASTENICA

- Ptosi oculare
- Disartria/anartria
- Disfagia/afagia
- Dispnea/apnea
- Paresi mm masticatori
- Debolezza generale
- Difficoltà ad espellere le secrezioni bronchiali

CRISI COLINERGICA

- Sintomi/segni muscarinici
 - Nausea
 - Diarrea
 - Vomito
 - Crampi addominali
 - Anoressia
 - Sudorazione
 - Salivazione
 - Lacrimazione
 - Pollachiuria
 - Tendenza all'incontinenza sfinterica
 - Miosi
 - Tensione oculare
 - Dispnea/tirage
 - Broncorrea
 - Broncospasmo
 - Edema polmonare
- Sintomi/segni nicotinici
 - Fascicolazioni
 - Crampi
 - Debolezza generale
 - Disfagia
 - Sensaz. di 'lingua spessa'
 - Trisma
- Sintomi/segni a carico del SNC
 - Ansietà
 - Irrequietezza
 - Vertigini
 - Cefalea
 - Stato confusionale
 - Stupore
 - Convulsioni
 - Coma

EQUIVALENZA FRA GLI ANTICOLINESTERASICI

	Per os	im	ev	Sciropo
Neostigmina bromuro	15 mg	-	-	-
Neostigmina metilsolfato	-	1.5 ml	0.5 ml	-
Piridostigmina bromuro	60 mg	2 ml	0.7 ml	60 mg/5 ml
Piridostigmina bromuro RP	180 mg	-	-	-
Ambemonio cloruro	7.5 mg	-	-	-

SCHEMI E MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE IG ev NELLA MG

- 0,4 g/kg/die per 5 gg;
- 2 g/kg in 3 gg.

Il trattamento può essere ripetuto a intervalli di circa 25-30 gg fino alla stabilizzazione del quadro clinico. Si raccomanda la somministrazione a goccia lenta che corrisponde, in genere, a 5 g ogni ora.

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO CON PLASMAFERESI NELLA MG

- Nella crisi miastenica o nelle forme gravi generalizzate con severa compromissione bulbare;
- Nelle fasi iniziali della terapia steroidea e/o immunosoppressiva in attesa del raggiungimento dell'efficacia di questi farmaci;
- Come preparazione all'intervento di timectomia nei pazienti non sufficientemente compensati dalle terapie specifiche di base;
- Nei pazienti non responsivi alle terapie farmacologiche steroidea e/o immunosoppressiva oppure aventi controindicazioni al loro utilizzo.

ALCUNI ESEMPI DI SCHEMI DI TRATTAMENTO DELLA PEX

- Due sedute a gg alterni con rimozione di un volume plasmatico;
- 3 PEX per 3 gg consecutivi seguiti poi da 3 PEX intervallati ciascuno da 2 gg di pausa;
- 6 PEX a gg alterni;
- 3 PEX nella prima settimana, seguiti ancora da 3 PEX a intervalli di una settimana.

CRITERI DIAGNOSTICI DELLE CEFALEE PRIMARIE

	Cefalea a tipo tensivo		Emicrania (con e senz'aura)		Cefalea a grappolo	
Localizzaz. del dolore^a	Bilaterale		Mono o bilaterale		Monolaterale. Peri o sovra-orbitario, lungo il lato della testa o faccia	
Caratterizzaz. del dolore	Compressivo-costrittivo, non pulsante		Pulsante: palpitazioni o battiti in giovani tra 12 e 17 anni		Variabile: acuto, trafittivo, urente, pulsante, costrittivo	
Intens.dolore	Lieve-moderato		Moderato-severo		Severo-molto severo	
Effetto del dolore sulle attività	Non peggiorato dalle attività ordinarie della vita quotidiana		Aggravato da o limitante le attività ordinarie della vita quotidiana		Irrequietezza o agitazione	
Altri sintomi	Nessuno		Insolita sensibilità alla luce e/o ai suoni, oppure nausea e/o vomito. I sintomi dell'aura: • possono manifestarsi con o senza cefalea; • si sviluppano in 15-60 minuti; • sono del tutto reversibili. I sintomi tipici dell'aura sono: • sintomi visivi (luci tremolanti, macchie o linee) e/o perdita parziale della vista; • sintomi sensoriali (intorpidimento, formicolio); • disturbi del linguaggio.		Dallo stesso lato della cefalea: • occhio arrossato e/o lacrimante; • congestione nasale e/o rinorrea; • edema palpebrale; • sudorazione della fronte e del viso; • pupilla ristretta e/o palpebra cadente.	
Durata della cefalea	Da 30 min a continua		4-72 ore negli adulti 1-72 ore dei giovani di 12-17 anni		15-180 min	
Frequenza attacchi	< 15 giorni al mese	≥ 15 giorni al mese, per oltre 3 mesi	< 15 giorni al mese	≥ 15 giorni al mese, per oltre 3 mesi	Da una volta ogni due giorni sino a 8 volte al giorno ^b Remission e continua ^c > 1 mese	Da una volta ogni due giorni sino a 8 volte a giorno ^b Remission e continua ^c < 1 mese In 12 mesi
Diagnosi	Cefalea e tipo tensivo episodica	Cefalea e tipo tensivo cronica ^d	Emicrania episodica (con e senz'aura)	Emicrania cronica ^d (con e senz'aura)	Cefalea a grappolo episodica	Cefalea a grappolo cronica

a il dolore della cefalea può essere avvertito a livello della testa, della faccia o del collo. **b** Frequenza delle cefalee ricorrenti nel corso di un attacco di cefalea a grappolo. **c** Il periodo senza dolore tra due attacchi di cefalea a grappolo. **d** Emicrania cronica e cefalea cronica di tipo tensivo spesso si sovrappongono: se il paziente presenta una caratteristica dell'emicrania, diagnosticare emicrania cronica.

Caratteristiche del paziente			Forma emicrania	Esigenze terapeutiche	
Frequenza media mensile	Disabilità in corso di attacco	Qualità di vita		Terapia dell'attacco	Profilassi
- numero di attacchi da 0 a 2 - tot gg con cefalea tra 1 e 3	Possibile riduzione efficienza su lavoro e attività domestiche MIDAS 1-2	Normale/poco compromessa	Emicrania a IMPATTO BASSO	NECESSARIA FANS o triptani per os	NON NECESSARIA
- numero di attacchi da 2 a 4 - tot gg con cefalea tra 4 a 7	Riduzione efficienza sul lavoro e attività domestiche nella maggiore parte degli attacchi, possibili giorni di assenza da lavoro o rinuncia ad attività domestiche o familiari e di svago MIDAS 3-4	Parzialmente compromessa, con riduzione capacità sociali, riduzione del senso di benessere globale, alterazione stato emotivo	Emicrania a IMPATTO MEDIO	NECESSARIA triptani o FANS per os	CONSIGLIATA NECESSARIA se scarsa azione sintomatici o effetti collaterali/controlli indicazioni
- numero di attacchi superiore a 4 - tot gg con cefalea tra 7 e 14	Costante riduzione efficienza su lavoro/attività domestiche, frequenti giorni di assenza da lavoro o rinuncia ad attività domestiche, frequente rinuncia a impegni familiari e attività di svago MIDAS 3-4	Chiaramente compromessa, con riduzione capacità sociali, riduzione del senso di benessere fisico ed emotivo, comportamenti di evitamento influenza negative dell'emicrania su rapporti interpersonali, carriera lavorativa, ruolo familiare	Emicrania a IMPATTO SEVERO	NECESSARIA Triptani per os o sc o FANS per os o IM con controllo di medication overuse	NECESSARIA
- tot gg con cefalea 15 o più - cefalea sub-continua quotidiana	Importante e costante riduzione efficienza su lavoro e attività domestiche, frequente rinuncia a tutte le attività familiari e di svago, possibile assenza da lavoro MIDAS 3-4	Compromessa in modo rilevante, con importante alterazioni ruolo sociale e lavorativo, compromissione del senso di benessere fisico, alterazioni dello stato emotivo, importante influenza sui rapporti interpersonali, carriera, ruolo familiare	Emicrania CRONICA o Emicrania TRASFORMATA 	NECESSARIA Triptani per os o sc o FANS per os o IM con controllo di medication overuse	NECESSARIA
			Se presente medication overuse Interruzione dell'abuso di farmaci con: - sospens. del sintomatico in overuse - controllo dei sintomi da sospensione - introduzione di sintomatico diverso - educazione del paziente		

Approccio terapeutico mirato al paziente con emicrania		Profilassi individualizzata nei pazienti con emicrania	
	Profilassi	Verificare presenza patologie coesistenti	
Scelta del farmaco	Farmaci di prima scelta: Topiramato, Metoprololo, Propranololo, Flunarizina, Acido valproico (VPA senza indicazione E in Italia) ecc. Altri Farmaci: Amitriptilina, Pizotifene, ecc.	Evitare farmaci con controindicazioni o rischio di effetti negativi su patologie coesistenti Considerare la possibile indicazione del farmaco e altre patologie coesistenti	PROPRANOLOLO in pazienti con bradicardia, broncospasmo, depressione, ipotensione ortostatica FLUNARIZINA, PIZOTIFENE, AMITRIPTILINA in soggetti obesi AMITRIPTILINA e PIZOTIFENE in soggetti con ipertrofia prostatica ipertono oculare FLUNARIZINA in soggetti con depressione TOPIRAMATO in soggetti con calcoli renali, glaucoma secondario ad angolo chiuso AMITRIPTILINA in soggetti con depressione e ansia e se concomita cefalea tensiva PROPRANOLOLO con pazienti con ipertensione arteriosa, ansia TOPIRAMATO o ACIDO VALPROICO in pazienti con coesistente epilessia
Comunicazione al paziente	- Scopo della profilassi: non guarire ma ridurre severità di malattia e migliorare QoL - Rispetto delle prescrizioni per dosi e tempi - Possibilità di effetti collaterali - Uso regolare del diario	Verificare preferenze o incompatibilità del paziente Possibilità di effetti collaterali che il paziente ritiene non accettabili	Pazienti in sovrappeso o che non tollererebbero incremento ponderale, non opportuni: FLUNARIZINA, PIZOTIFENE, AMITRIPTILINA Soggetti che non tollererebbero sedazione, non opportuna: AMITRIPTILINA Pazienti che svolgono intensa attività fisica, non opportuno: PROPRANOLOLO
Cicli di terapia	Durata minima di 3 mesi Se ben tollerata, proseguire per 6 mesi o più	Preferenze del paziente	Considerare eventuali preferenze riguardo a posologia, orari di somministrazione, esperienze precedenti Valutare terapie non farmacologiche

Terapia sintomatica dell'attacco Eemicranico

- **AGONISTI 5HT_{1B/1D} (TRIPTANI):** farmaci di prima scelta per il trattamento di crisi emicraniche di intensità grave (grado 3) o moderata (grado 2) → **vedi tabella TRIPTANI**
- **ANALGESICI ED ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS):** indicati per il trattamento di attacchi di intensità lieve o moderata (grado 1 e 2) ed in caso di controindicazioni o inefficacia dei triptani → **ASA, Ibuprofene, Naprossene, Diclofenac, Ketoprofene, Metamizolo, Ketorolac, Furbiprofene**
- **DERIVATI DELL'ERGOT:** Attacchi invalidanti che non rispondono ad altri farmaci sintomatici ed a bassa frequenza(1-2 mese) per il potenziale rischio di abuso → **Ergotamina**
- **ANALGESICI DI COMBINAZIONE:** Stesse indicazioni degli analgesici semplici e dei FANS → **Difmetrè, Tachicaf, Tachidol, Neonevral**
- **ALTRE TERAPIE (EVIDENZE E LIVELLI DI RACCOMANDAZIONE BASSI):** Analgesici oppioidi semplici ed in combinazione, Barbiturici, Lidocaina, Corticosteroidi
- **TERAPIE NON FARMACOLOGICHE:** Agopuntura, TEMS, ecc.

Terapia sintomatica della cefalea di tipo tensivo

- **ANALGESICI ED ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS):** indicati per il trattamento di attacchi di intensità lieve o moderata (grado 1 e 2) ed in caso di controindicazioni o inefficacia dei triptani → **ASA, Ibuprofene, Naprossene, Diclofenac, Ketoprofene, Metamizolo, Ketorolac, Furbiprofene, Paracetamolo**
- **ANALGESICI DI COMBINAZIONE:** Stesse indicazioni degli analgesici semplici e dei FANS → **Difmetrè, Tachicaf**

TRIPTANI					
Farmaco	Brand	Formulazioni in mg	Dose in mg	Massima dose giornaliera	Note
<u>Sumatriptan</u>	IMIGRAN	25 mg suppost. cp 50, 100 mg	1 supp/attacco 50 o 100 mg/attacco	2 supp/die 300 mg/die	Maggior rapidità di azione.
	IMIGRAN	s.c. 6 mg/0,5 ml spray nasale monodose 20 mg	1 fl/attacco 20 mg/attacco	2 iniez/die(a 2h) 2 inalaz da 20 mg	Utile nel vomito incoercibile. Unico indicato prima dei 18 anni (dopo 12 anni)
<u>Zolmitriptan</u>	ZOMIG	cp 2.5	2.5-5/attacco	10 mg/die (a 2h)	Rapidità di azione
	ZOMIG	cp orosol. 2.5	2.5-5/attacco	10 mg/die (a 2h)	
<u>Rizatriptan</u>	MAXALT	5 cp	5-10/attacco	20 mg/die (a 2h)	BREVE emivita, è il più di impatto; se propranololo, consigliati 5 mg (aumenta biodisponibilità)
	MAXALT	10 cp			
	MAXALT RDP	5 liofiliz or	5-10/attacco	20 mg/die (a 2h)	
	MAXALT RDP	10 liofiliz or			
<u>Almotriptan</u>	ALMOGRAN	12.5 cp	12.5/attacco	25 mg/die (a 2h)	Buona tollerabilità
<u>Frovatriptan</u>	AURADOL	2.5 cp	2.5/attacco	5 mg/die (a 2h)	LUNGA emivita se l'attacco si protrae per + gg
	RILAMIG	2.5 cp			
<u>Eletriptan</u>	RELPAZ	20 cp	40/attacco	80 mg/die (a 2h)	MEDIA emivita, se l'attacco recidiva durante la giornata
	RELPAZ	40 cp	20 mg se insufficienza epatica o renale		

Profilassi Dell'Emicrania

Farmaco	Formulazioni	Posologia (valuta sospensione dopo 3 mesi circa)	Effetti collaterali	Controindicazioni
Amitriptilina se ansia, insonnia depressione e cefalea tensiva	Laroxyl: - cp da 10 e 25 mg - gtt (1 gtt = 2 mg)	1 gtt al giorno da aumentare di una goccia fino a 10 gtt (max 15 gtt) in acqua e zucchero	Incremento ponderale, sonnolenza, tachicardia, secchezza delle fauci, stipsi	IPB, aritmie cardiache, glaucoma
Topiramato	Topamax: - cp da 25, 50, 100, 200 mg	inizia con 25 mg/die -> 50 mg/die, fino anche a 150 mg/die con step settimanali di 25 mg	Nefrolitiasi, calo ponderale, disturbi memoria, parestesie, depressione	Nefrolitiasi; glaucoma secondario ad angolo chiuso
Flunarizina in prevenzione e nell'emicrania con aura	Flugeral, Gradient cps: - cps 5 e 10 mg	5 mg (o da 10 mg o 2,5 nei giovani) per 10-30 gg poi una cp/die a gg alterni per 3 mesi; poi sospende per un mese e ripete se beneficio	Incremento ponderale maggiore nelle donne, sonnolenza, depressione, parkinsonismo	Depressione, parkinsonismi
Propranololo	Inderal: - cp 40 mg e (80 mg RP)	inizia con ¼ di cp x2/die fino a 2 cp x 2/die (dimezza la dose di Maxalt)	Bradicardia, impotenza, depressione, ipotensione ortostatica	Cardiopatie, BAV, asma, depressione, diabete
Pizotifene malato	Sandomigran: - cp da 0,5 mg	Iniziare con 0,5 mg al giorno; la dose di mantenimento è 1,5 (max 2,5 mg) da raggiungere aumentando ogni 3 giorni. Dose totale in 3 dosi o in dose singola alla sera	alterazione indici di fz epatica, sonnolenza, incremento ponderale, costipazione	Aritmie cardiache, glaucoma
Gabapentin se insonnia, ansia	Neurontin: - cp da 100, 300 e 400 mg	Inizia con 100-200 mg/die; aumentare a 300, 600 e 900 in step di 3 gg in tre somministrazioni uguali; max 3600 mg/die in 3 settimane	Sonnolenza, edema caviglie	
Mirtazapina se insonnia, depressione	Remeron: - cp da 15 e 30 mg	15 mg per una settimana poi 30 mg, max 45 mg/die	Sonnolenza, aumento ponderale	No con IMAO
Venlafaxina	Efexor: - cp da 37.5, 75, 150 mg	75 mg incrementi bi/settimanali sino a 375 mg/die	Nausea, insonnia, aumento ponderale	No con IMAO, QT lungo
Escitalopram	Ciprallex: - cp da 10, 20 mg - gtt 20 mg/mL	5 mg per una settimana poi 10 mg sino a max 20 mg/die	Sonnolenza, aumento ponderale, tachicardia	Non associare a IMAO, QT lungo
Duloxetina	Cymbalta: - cp da 30 e 60 mg	1 cp da 30 mg/die per una settimana poi una cp da 60 mg/die	Ipertensione arteriosa	No con IMAO, fluvoxanina, ciprofloxacina ed enoxacina, glaucoma
Pregabalin	Lyrica: - cp da 25, 75, 100, 150, 200, 225 mg	25 mg/ die sino a 75 mg x 2 /die	Sonnolenza, aumento ponderale	
Ciproproptadina	Periactin: - cp da 4 mg - sciroppo 4 mg = 10 mL	Bambini (dai 7 ai 14 anni). La posologia è in genere di 4 mg x 3/die. Dose max 16 mg /die - 5 ml/die per 7 gg poi 10 ml.	Sonnolenza, ipotensione, tachicardia	IPB, glaucoma
Ademetionina butanbisolfonato	Samyr: - cp da 200 e 400 mg - fl im p ev da 100, 200, 400 mg in 5 ml	400 mg /die i.m. per 15-20 gg poi 800-1200 mg/die in bisomministrazione	Capogiri, pirosi	

Depakin	Depakin: - cp 200 e 500 mg - cp Chrono 300, 500 mg - granulato 100, 250, 500, 750, 1000 mg - soluz orale (200 mg = 1 mL) - fl 400 mg in 4 mL	Iniziare con 300 mg da aumentare sino a 1500 mg/die	Alopecia, piastrinopenia, aumento ponderale Alterazione indici di funzionalità epatica, iperammonemia, controllo esami ematochimici, tremore, sonnolenza	No se ovaio micropolicistico
Trazodone	Trittico: - cp da 50, 75 RP, 100, 150, 300 mg - gtt 25 mg/ ml e 60 mg/ml (1 mg = 1 gtt e 2 mg = 1 gtt) - fl 50 mg in 5 ml	10 gtt /die (60 mg/ml) ovvero un terzo di cp da 75 RP, da aumentare eventualmente 10-15 gtt x 3 /die ovvero una cp da 75 mg cp RP circa, sino a 150 mg x 2/die	sonnolenza	
Amitriptilina/Perfenazina nell'emicrania con somatizzazione	Mutabon Mite: - cp da 10 mg + 2 mg	1 cp /die sino a 1 cp x 3/die	Parkinsonism, incremento ponderale, sonnolenza, tachicardia, secchezza delle fauci, stipsi	Glaucoma, IPB, mistenia
Levosulpiride nell'emicrania con somatizzazione	Levopraid: - cp da 25, 50, 100 mg - gtt 2,5 % - fl 50 mg in 2 ml	10 gtt x 3/die sino a 15 gtt per 3/die	Iperprolattinemia, allungamento QT	Feocromocitoma, stati maniacali
Integratori: Brioplus, Partena (Tanacetum Parthenium, Magnesio), Pineal tens (triptofano, Magnesio), Migrasol (Magnesio, Ginkgo Biloba, Q10), MAG2 (in gravidanza) Triptamin. Se con triptofano non associabili a Laroxyl o altri antidepressivi				

Profilassi della cefalea muscolo-tensiva

Farmaco	Formulazioni	Posologia (valuta sospensione dopo 3 mesi circa)	Effetti collaterali	Controindicazioni
Amitriptilina	Laroxyl: - cp da 10 e 25 mg - gtt (1 gtt = 2 mg)	1 gtt al giorno da aumentare di una goccia fino a 10 gtt (max 15 gtt) in acqua e zucchero	Incremento ponderale, sonnolenza, tachicardia, secchezza delle fauci, stipsi	IPB, aritmie cardiache, glaucoma
Mirtazapina	Remeron: - cp da 15 e 30 mg	15 mg per una settimana poi 30 mg, max 45 mg/die	Sonnolenza, aumento ponderale	No con IMAO
Clomipramina	Anafranil: - cp da 10, 25 mg, 75 mg Rp - fl im da 25 mg	75-150 mg/die, partendo da 25 mg x 2-3/die e aumentando di 25 mg ogni 2-3 giorni.	secchezza delle fauci, sudorazione, stipsi, sonnolenza, nausea, vomito	No con IMAO
Fluvoxamina	Fevarin: - cp 50,100 mg	50-100 mg/die in unica somministrazione	Sonnolenza, aumento ponderale, tachicardia	Non associare a IMAO, QT lungo
Venlafaxina	Efexor: - cp da 37.5, 75, 150 mg	75 mg incrementi bi/settimanali sino a 375 mg/die	Nausea, insonnia, aumento ponderale	No con IMAO, QT lungo
Tizanidina	Sirdalud: - cp da 2,4, 8 mg	2 mg/die la sera da incrementare gradualmente	Astenia, sonnolenza, xerostomia	
Topiramato	Topamax: - cp da 25, 50, 100, 200 mg	inizia con 25 mg/die -> 50 mg/die, fino anche a 150 mg/die con step settimanali di 25 mg	Nefrolitiasi, calo ponderale, disturbi memoria, parestesie, depressione	Nefrolitiasi; glaucoma secondario ad angolo chiuso

Trattamento sintomatico acuto della cefalea a grappolo

Farmaco	Formulazioni efficaci	Raccom.	Posologia	Effetti collaterali	Controindicazioni
Sumatriptan s.c.	Imigran, Triptalidon - fiale sc da 6 mg	I	1 fl/attacco, max 2 iniez/die (a 1 h) Efficace anche lo spray nasale, ma non ha indicazione in Italia	Dolore nel sito di iniez. Capogiri, parestesie	Iperensione
Ossigeno gassoso		I	6-14 L/min per 15 minuti	Non effetti collaterali degni di nota	
Zolmitriptan	Zomig: - cp da 2,5 mg - spray nasale 5 mg	II	2.5-5/attacco Ripetibile una seconda volta in 24 ore a 2 h	Dolore nel sito di iniez. Capogiri, parestesie, ipertensione	
Ergotamina tartrato	Ergotamina tartrato - fl 250 ug i.m. - cp 1 mg + 100 mg di caffeina (Cafergot) - supp 2 mg + 100 mg (Cafergot)	III	- 1fl/attacco im o sc (Ergotamina tartrato) - 2 cp o 1 supp/attacco, dopo mezz'ora se non beneficio, 1 cp o ½ supp; max 6 cp o 3 supp/die (Cafergot)	Nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, parestesie, crampi muscolari	Iperensione, gravidanza, cardiopatia ischemica, stenosi valvolari, patologia cerebrovascolare, insuff. epatica o renale

Profilassi della cefalea a grappolo episodica (Periodi attivi della durata da 7 giorni a 1 anno, intervallati da remissione di almeno 1 mese)

Farmaco	Formulazioni efficaci	Raccom.	Posologia	Effetti collaterali	Controindicazioni
Verapamil	Isopstin: - cp da 40, 80 mg - cp da 120, 180, 240 mg Rp - fl da 5 mg ev	I	iniziare con 120 - 80 - 80 mg/die per 3 giorni, poi 120 - 80 - 120 mg/die per 3 giorni, poi 120 mg x 3/die; max 480 mg/die. Si consiglia monitoraggio ECG	Aritmie, bradicardia, cefalea, vertigini, ginecomastia, galattorrea, depressione	ipotensione, shock cardiogeno, scompenso cardiaco
Prednisone	Deltacortene: - cp da 5 e 25 mg	III	Vedi schema più avanti	Gastrointestinali, scompenso glicemico e pressorio	Osteoporosi, gastrite, ipertensione, diabete
Pizotifene	Sandomigran - cp da 0,5 mg	III	Iniziare con 1 mg/die os, aumentando ogni 3 giorni fino ad un massimo di 2,5 mg da raggiungere in 2 settimane	Sonnolenza, aumento di peso, depressione, nausea	Gravidanza, allattamento

Profilassi della cefalea a grappolo cronica (attacchi da più di un anno senza remissioni o comunque con remissioni minori di un mese)

Farmaco	Formulazioni efficaci	Raccom.	Posologia	Effetti collaterali	Controindicazioni
Verapamil	Isopstin: - cp da 40, 80 mg - cp da 120, 180, 240 mg Rp - fl da 5 mg ev	I	iniziare con 120 - 80 - 80 mg/die per 3 giorni, poi 120 - 80 - 120 mg/die per 3 giorni, poi 120 mg x 3/die; max 480 mg/die. Si consiglia monitoraggio ECG	Aritmie, bradicardia, cefalea, vertigini, ginecomastia, galattorrea, depressione	ipotensione, shock cardiogeno, scompenso cardiaco
Desametasone	Soldesam: - fl da 4 e 8 mg im o ev - gtt 0,2 % (1 ml=32 gtt=2mg)	III	1 fl x 2/die per 5 giorni, poi scalare (1fl, ½ fl) ogni 3 giorni. Infine 12 gtt/die per os per 5 giorni. Associare gastroprotezione	Gastrointestinali, scompenso glicemico e pressorio	Osteoporosi, gastrite, ipertensione, diabete
Prednisone	Deltacortene: - cp da 5 e 25 mg	III	Vedi schema più avanti	Gastrointestinali, scompenso glicemico e pressorio	Osteoporosi, gastrite, ipertensione, diabete
Pizotifene	Sandomigran: - cp da 0,5 mg	III	Iniziare con 1 mg/die os, aumentando ogni 3 giorni fino ad un massimo di 2,5 mg da raggiungere in 2 settimane	Sonnolenza, aumento di peso, depressione, nausea	Gravidanza, allattamento
Indometacina	Indoxen: - cp 25, 50 mg	IV	25-50 mg x 2-3 vv/die per os per 5-7 giorni, poi per 1-2 vv/die per 3 giorni, poi sospende. Associare gastroprotezione	Nausea, vomito, gastriti, vertigini, ipo/ipertensione	Epato e nefropatici

Altri farmaci utilizzabili, con raccomandazione inferiore (minor efficacia, forme resistenti):

- Topiramato: 50-125 mg/die da titolare gradualmente
- Gabapentin: 300-2400 mg/die da titolare gradualmente

SCHEMA TERAPEUTICO CORTISONE NELLA CEFALIA A GRAPPOLO

Pr: Deltacortene 25 mg	S: 2 cp ore 8	<u>per 4 giorni</u>
Pr: Deltacortene 5 mg	S: 2 cp ore 8	
Pr: Deltacortene 25 mg	S: 2 cp ore 8	<u>per 2 giorni</u>
Pr: Deltacortene 5 mg	S: 1 cp ore 8	
Pr: Deltacortene 5 mg	S: 3 cp ore 8	<u>per 2 giorni</u>
Pr: Deltacortene 25 mg	S: 1 cp ore 8	
Pr: Deltacortene 5 mg	S: 2cp ore 8	<u>per 2 giorni</u>
Pr: Deltacortene 25 mg	S: 1 cp ore 8	
Pr: Deltacortene 5 mg	S: 1 cp ore 8	<u>per 2 giorni</u>
Pr: Deltacortene 5 mg	S: 4 cp ore 8	
Pr: Deltacortene 5 mg	S: 2 cp ore 8	<u>per 2 giorni</u>
Pr: Deltacortene 5 mg	S: 1cp ore 8	
Pr: Moduretic	S: 1 cp ore 8	<u>per 20 giorni</u>
Pr: Antra 20 mg	S: 1 cp ore 8	

TRATTAMENTO DELL'INSONNIA

L'insonnia è una persistente difficoltà ad iniziare o a mantenere il sonno o può essere semplicemente un' alterata qualità del sonno che avviene nonostante le adeguate circostanze in cui avviene il sonno e determina conseguenze durante il giorno, come una riduzione delle performance psico-fisiche, sonnolenza etc. Pertanto l'insonnia è costituita da 3 aspetti caratteristici: persistente difficoltà del sonno, adeguate possibilità di dormire, associazione con disfunzioni diurne. Perché si possa parlare di insonnia devono essere presenti sia sintomi notturni che diurni.

SINTOMI NOTTURNI	SINTOMI DIURNI
1. Difficoltà ad addormentarsi (latenza superiore ai 30 minuti) 2. Difficoltà a mantenere il sonno : ✓ Risvegli nel sonno ✓ Risveglio precoce al mattino 3. Sonno non ristoratore	1. Stanchezza 2. Disturbi dell'attenzione e della memoria 3. Ansia ed irritabilità 4. Flessione del tono dell'umore

L'insonnia si distingue in:

- Insonnia iniziale (o di addormentamento)
- Insonnia di mantenimento
- Intermedia
- Terminale (risveglio precoce)
- Insonnia iniziale + intermedia

L'insonnia può essere:

- Occasionale
- Transitoria (< 4 settimane)
- Persistente/cronica (> 4 settimane)

Le insonnie croniche sono solitamente insonnie PRIMARIE o PSICOFISIOLOGICHE

Il paziente presenta difficoltà di sonno condizionato come indicato da uno dei seguenti fenomeni:

1. Eccessiva preoccupazione o ansia riguardante il sonno
2. Difficoltà di addormentamento a letto, all'ora di sonno desiderata, o durante i riposi programmati, senza difficoltà durante attività monotone quando non c'è intenzione di dormire
3. Capacità di dormire meglio lontano da casa che a casa
4. Atti caratterizzati da pensieri intrusivi o dalla sensazione di essere incapaci di smettere di pensare
5. Aumentata tensione somatica a letto riflessa da una percezione di incapacità di rilassare il corpo in misura sufficiente a consentire l'addormentamento

Bisogna sempre comprendere se l'insonnia possa essere stata causata da:

1. inadeguata igiene del sonno (che va corretta consegnando al paziente un elenco delle norme di igiene del sonno)
2. uso/abuso di farmaci e sostanze
3. disturbi respiratori in sonno (nel qual caso gli ipnotici sono controindicati)
4. disturbi motori in sonno (che richiedono uno specifico trattamento; vedi il successivo paragrafo della sindrome delle gambe senza riposo)

Bisogna inoltre rendersi conto se l'insonnia sia associata a:

1. disturbi psichici (generalmente depressione o/e ansia)
2. disturbi medici

...perché in tali casi va impostata anche una terapia dei concomitanti disturbi in comorbidità, così come nel caso della depressione si può tentare di curare sia l'insonnia che la depressione con un antidepressivo sedativo ad adeguato dosaggio

NON FARMACOLOGICO

Igiene del sonno, restrizione del sonno, tecniche comportamentali, training autogeno, biofeedback, ipnosi, psicoterapia, cronoterapia, fototerapia

FARMACOLOGICO

Ipnotici, Ansiolitici, Antidepressivi, Melatonina, Melatoninergici (agomelatina), nuovi farmaci (antagonisti dell'orexina)

	Insonnia con comorbidità per depressione	Insonnia psicofisiologica
Trazodone (Trittico)	25 → 75 → 150 mg /die	25 → 75 mg /die
Mirtazapina (Remeron)	7,5 → 30 mg/die	7,5 → 15 mg/die

Gli ipnotici benzodiazepinici più usati sono quelli che hanno un' emivita breve (2-4) ore, per evitare conseguenze diurne, o i cosiddetti relativamente nuovi Z-drugs (zolpidem, zopiclone e zaleplon) che non sono benzodiazepine, pur agendo anch'essi sul recettore GABA A e che hanno anch'essi emivita breve eccetto lo zopiclone che ha un'emivita un po' più lunga, fino a 6 ore. L'effetto ipnotico deve durare per le 6-8 ore di sonno notturno. I più usati sono Zolpidem e Triazolam. Per l'uso delle benzodiazepine bisogna stare attenti ai seguenti aspetti:

1. Coinvolgimento delle funzioni cognitive
2. Coinvolgimento del tono dell'umore
3. Coinvolgimento delle funzioni respiratorie
4. Abuso

Zolpidem (Stilnox)	5-10 mg al sonno
Triazolam (Halcion)	0.125mg – 0.25 mg al sonno

Per evitare l'abuso tali ipnotici vanno somministrati al bisogno e non tutte le notti (massimo 2-3 volte a settimana).

TRATTAMENTO DEL DISTURBO COMPORTAMENTALE IN SONNO REM

Il disturbo comportamentale in sonno REM è una parasonnia caratterizzata da comportamenti correlati al sonno (gridare, dare pugni, cadere fuori dal letto) in relazione a sogni spiacevoli e riduzione della normale atonia muscolare del sonno REM che serve ad impedire di effettuare le attività fisiche correlate al contenuto del sogno che si sta facendo. Tale disordine può essere idiopatico o associato a malattie neurodegenerative.

Criteri diagnostici per il REM Behavior Disorder (RBD)

1. Presenza di REM senza atonia alla polisonnografia
2. Almeno una delle seguenti condizioni:
 - Anamnesi positiva per comportamenti violenti, pericolosi o potenzialmente pericolosi durante il sonno
 - Comportamento anomalo durante il sonno REM documentato durante monitoraggio polisonnografico
 - Assenza di attività epilettiforme durante il sonno REM l'RBD possa essere chiaramente distinto da un evento critico sonno REM-correlato
3. Il disturbo non può essere spiegato da un altro disturbo del sonno, o da un disturbo medico, neurologico, psichiatrico o dall'uso di farmaci o sostanze

Clonazepam (Rivotril)	0.5-2 mg la sera
Melatonina	5 mg al sonno

TRATTAMENTO DELLA SINDROME DELLE APNEE MORFEICHE IN SONNO

DEFINIZIONE DI SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE IN SONNO (OSAS)

1. E' una sindrome caratterizzata da ricorrenti episodi di ostruzione parziale o completa, delle vie aeree superiori, che si verificano durante il sonno.
2. Un'apnea, per essere definita tale, deve durare più di 10 secondi.
3. Un'ipopnea è una riduzione di più del 50% del flusso aereo nelle alte vie respiratorie, con durata > 10".
4. Il numero di apnee ed ipopnee per ora di sonno (Indice di apnee/ipopnee o AHI) è considerato patologico se > 5 o, in caso di assenza di sintomi o segni sospetti per OSAS, >15/h.

Severità dell' OSAS:

1. Lieve : $RDI \geq 5$ and <15
2. Moderata: $RDI \geq 15$ and ≤ 30
3. Grave: $RDI >30$

La diagnosi di OSAS non può prescindere da una valutazione strumentale per l'intera durata della notte. Al percorso diagnostico strumentale deve essere associata la ricerca di:

Sintomi

- 1- Russamento abituale (tutte le notti) e persistente (da almeno 6 mesi)
- 2- Pause respiratorie nel sonno riferite dal partner
- 3- Risvegli con sensazione di soffocamento in soggetto russatore (non necessariamente abituale)
- 4- Sonnolenza diurna

Segni

- A. BMI > 29
- B. Circonferenza collo >43cm (M) o 41cm (F)
- C. Dismorfismi cranio-facciali ed anomalie orofaringee (tutte quelle situazioni faringee anatomiche che determinano una riduzione del calibro delle prime vie aeree)

	OSAS
CPAP	4 → 14 cm di H ₂ O (quasi sempre efficace)
TERAPIA POSIZIONALE	Dispositivi che creano ostacolo alla posizione supina
INTERVENTI SUI FATTORI CAUSALI/PEGGIORATIVI	Dimagrimento, astensione dall'alcool, chirurgia maxillo-facciale, propulsori mandibolari

TERAPIA CON CPAP: Erogazione di un flusso di aria a pressione positiva costante in inspirazione ed espirazione, solitamente applicata per via nasale.

N.B. E' fondamentale individuare la causa dell'OSAS per provvedere alla terapia, talvolta sono necessarie terapie associate.

DISTURBI DEL RITMO CIRCADIANO

DISTURBO DA FASE DI SONNO POSTICIPATA:

1. Vi è un ritardo (di almeno due ore) nella fase del periodo di sonno maggiore in rapporto agli orari di addormentamento e di sveglia desiderati come evidenziato dalla cronica o ricorrente incapacità ad addormentarsi e di risvegliarsi ad un orario convenzionalmente e socialmente accettabile.
 2. Quando è loro consentito di scegliere lo schema sonno-veglia desiderato, i pazienti esibiscono un sonno normale per età in qualità e durata e mantengono un ritardo stabile nella fase di sonno rispetto al pattern sonno-veglia delle 24 ore.
 3. Diari del sonno o monitoraggi actigrafici effettuati per almeno una settimana mostrano un ritardo stabile nell'orario dell'abituale periodo di sonno.
Nota: in aggiunta, un ritardo nell'orario di altri ritmi circadiani, come il nadir della temperatura corporea può essere utile per confermare il ritardo di fase.*
 4. Il disturbo di sonno non può essere spiegato da altri disturbi del sonno, né da un disturbo medico o neurologico o mentale, né dall'uso di farmaci o sostanze
- N.B. Alcuni disturbi mentali possono associarsi con il disturbo da fase posticipata come la depressione ed il disturbo ossessivo-compulsivo.

DISTURBO DA FASE DI SONNO ANTICIPATA:

1. Vi è un anticipo nella fase del periodo di sonno principale rispetto agli orari desiderati per l'addormentamento e per la veglia: il paziente lamenta una cronica o ricorrente incapacità a restare sveglio la sera e addormentato al mattino fino agli orari socialmente accettabili.
 2. Quando è loro consentito di scegliere lo schema sonno-veglia desiderato i pazienti esibiscono un sonno normale per età in qualità e durata e mantengono un anticipo stabile nella fase di sonno rispetto al pattern sonno-veglia delle 24 ore.
 3. Diari del sonno o monitoraggi actigrafici effettuati per almeno una settimana mostrano un anticipo stabile nell'orario dell'abituale periodo di sonno. Nota: In aggiunta, un anticipo nell'orario di altri ritmi circadiani, come il nadir della temperatura corporea può essere utile per confermare l'anticipo di fase.*
 4. Il disturbo di sonno non può essere spiegato da altri disturbi del sonno, né da un disturbo medico o neurologico o mentale, né dall'uso di farmaci o sostanze.
- Nelle persone in età media e anziana la prevalenza del disturbo è dell'1% ed aumenta con l'età. Probabilmente la prevalenza è sottostimata poiché molti individui riescono ad adattare con successo i loro orari lavorativi e sociali al disturbo.
- *Recentemente sono stati messi in commercio kit per la determinazione dell'inizio di produzione di melatonina (DLMO) tramite prelievo di saliva.

	DISTURBO DA FASE POSTICIPATA	DISTURBO DA FASE ANTICIPATA
MELATONINA	Melatonina da 0,5 a 5 mg, 5-6,5 ore prima del DLMO, che è 13-14 ore dopo il naturale risveglio	5 mg al mattino
TERAPIA COMPORTAMENTALE	Fototerapia*	Fototerapia **

*Esposizione alla luce per 1-2 ore subito dopo il minimo della temperatura corporea che si verifica 2-3 ore prima del naturale risveglio

**Esposizione alla luce per 1-2 ore prima del minimo della temperatura, solitamente tra le 19 e le 21

TRATTAMENTO DEI DISTURBI DEL MOVIMENTO

RLS (SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO) Criteri Diagnostici Essenziali (IRLSSG, 2012)

1. Impellente necessità di muovere le gambe, spesso ma non sempre accompagnata o percepita come conseguenza di sensazioni sgradevoli nelle gambe.
2. La necessità di muovere le gambe e qualsiasi sensazione sgradevole associata iniziano o peggiorano durante periodi di riposo o inattività come in posizione sdraiata o seduta.
3. La necessità di muovere le gambe e qualsiasi sensazione sgradevole associata sono parzialmente o totalmente eliminate con il movimento, come camminare o distendere le gambe, almeno fino a quando l'attività persiste.
4. La necessità di muovere le gambe e qualsiasi sensazione sgradevole associata durante riposo o inattività si verificano solo di sera o di notte oppure peggiorano, rispetto al giorno.
5. Le caratteristiche indicate sopra non sono spiegabili esclusivamente come sintomi primari di un'altra condizione medica o comportamentale (ad es. mialgia, stasi venosa, edema alle gambe, artrosi, crampi, fastidio posizionale, ecc...)

Criteri di Supporto alla Diagnosi di RLS

1. PLMS in comorbidità (vedi dopo)
2. Risposta al trattamento dopaminergico
3. Familiarità positiva di primo grado
4. Mancanza di eccessiva sonnolenza diurna (eccetto casi molto gravi)

Criteri da Considerare per la Diagnosi Accurata di RLS

- a) Sesso (rapporto F/M 2:1 dopo i 35 anni di età)
- b) Età di insorgenza (anziani: più rapida e associata ad altre condizioni)
- c) Descrizione del decorso della malattia
- d) Disturbo del sonno
- e) Importanza del dolore rispetto al senso di fastidio
- f) Parti del corpo coinvolte
- g) Pattern giornaliero dei sintomi e del livello di attività motoria
- h) Gravidanze
- i) Carenza di ferro

RLS Idiopatica: Sporadica o Familiare

Condizioni frequentemente associate alla RLS

(sintomatica?) :

- Uremia
- Diabete Mellito
- Artrite Reumatoide
- Sideropenia
- Disordini Neurologici (SM)
- Altri Disturbi del Sonno (Narcolessia)
- Farmaci Antidopaminergici
- Gravidanza

PLM Disorder (DISTURBO DA MOVIMENTI PERIODICI DEGLI ARTI IN SONNO) - Criteri Diagnostici

- A. Movimenti periodici degli arti in sonno (PLMS) dimostrati polisonnograficamente.
- B. Almeno 15 PLMS per ora negli adulti e 5 PLMS per ora nei bambini.
- C. I PLMS sono accompagnati da un disturbo del sonno clinicamente rilevabile o difficoltà nelle aree cognitive, fisica, sociale, occupazionale, scolastica, comportamentale o altre aree importanti.

D. La presenza dei PLMS e dei sintomi non è spiegabile meglio da un altro disordine del sonno, disordine medico o neurologico, disordine mentale, ad es. I PLMS che si verificano in associazione alle apnee non devono essere scorati.

RLS - Terapia farmacologica: L-DOPA (in passato), DOPAMINOAGONISTI, ANTIEPILETTICI (PREGABALIN e GABAPENTIN), OPPIACEI, BENZODIAZEPINE, FERRO

RLS	
PRAMIPEXOLO (Mirapexin)	Mirapexin 0.18: mezza cp - 3 cp
ROPINIROLO (Requip)	0.25-4 mg (dose media 2 mg)
ROTIGOTINA (Neupro)	>2 mg (cerotto transdermico)

Il pramipexolo e la ropinirolo vanno assunti 2 ore prima di coricarsi. Il Ropinirolo è poco usato nella nostra esperienza clinica. Il cerotto di rotigotina va applicato una volta al giorno cambiando ogni giorno la sede di applicazione ed è preferibile, come il Mirapexin a rilascio prolungato, nelle forme in cui il disturbo motorio è presente già durante le ore diurne

CONSIGLI UTILI

1. Andare a dormire ogni sera e alzarsi ogni mattina alla stessa ora, anche durante il fine settimana e indipendentemente da quanto si è dormito a notte;
2. Se ci si sveglia prima che suoni la sveglia, alzarsi dal letto e iniziare la propria giornata;
3. Andare a letto solo quando si è assonnati;
4. Se non si riesce a dormire, è preferibile non rimanere a letto, ma alzarsi, uscire dalla camera da letto e dedicarsi ad attività rilassanti, come la lettura di un libro, guardare la televisione o fare un bagno caldo;
5. Utilizzare il letto solo per dormire;
6. Cercare di rilassarsi il più possibile prima di andare a letto, per esempio facendo un bagno caldo (ma non la doccia, che ha un effetto stimolante), oppure assumere bevande ad effetto rilassante, come latte caldo o tisane o infusi a base di erbe (sempre valida la vecchia camomilla);
7. Se si ha fame all'ora di andare a dormire, mangiare qualcosa di leggero per non avere poi problemi di digestione;
8. Dormire in un letto comodo, in una camera da letto protetta quanto più possibile dai rumori, ad una temperatura ambiente né troppo fredda né troppo calda;
9. Mangiare ad orari regolari, evitando pasti abbondanti in prossimità del sonno, dando la preferenza ai cibi ricchi di carboidrati;
10. Svolgere con regolarità un'attività fisica durante il giorno, soprattutto di pomeriggio

Bisogna, invece, evitare di:

1. Andare a letto se non si ha sonno: il sonno non può essere "forzato";
2. Dormire di più la mattina seguente se si è dormito poco di notte;
3. Fare "pisolini" durante il giorno, poiché influiscono negativamente sul sonno della notte;
4. Assumere bevande contenenti caffeina o alcolici prima di coricarsi. L'alcol può indurre sonnolenza ma terminati i suoi effetti si rischia di svegliarsi nel mezzo della notte e magari di incontrare difficoltà a riaddormentarsi;
5. Fumare in prossimità dell'ora di andare a dormire;
6. Mangiare cibi troppo elaborati, ricchi di grassi e proteine, che impegnano l'organismo ad una digestione troppo laboriosa;
7. Svolgere un'attività fisica intensa prima di andare a dormire, perché ha effetti eccitanti.

TERAPIA DELLE DEMENZE					
FARMACO	FORMULAZIONI	AZIONE	TITOLAZIONE (le dosi minime efficaci sono quelle sottolineate)	EFFETTI COLATERALI E CONTROINDICAZIONI	NOTE
DONEZEPIL *	Aricept cp 5 mg, 10 mg; Memac cp 5 mg, 10 mg; Lizidra cp 5 mg, 10 mg	inibitore reversibile acetilcolinesterasi	5 mg 1 cp/die (la sera); dopo 1 mese 10 mg 1 cp/die la sera	E.I. Bradicardia, nausea, diarrea C.I. Disturbi di conduzione (malattia del nodo del seno, blocco seno-atriale, BAV, ecc)	forme lievi-moderate *Non dimostrata maggiore efficacia di uno dei 3; determinano miglioramento temporaneo tra 6 e 12 mesi ma non un miglioramento QoL.
RIVASTIGMINA *	Exelon cerotto 4,6 mg/24h, 9,5 mg/24h, 13,3 mg/24h; Exelon cp 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg	inibitore acetilcolinesterasi e butirrincolinesterasi	CEROTTO: 4.6 mg/24h; dopo minimo 4 settimane <u>9,5 mg/24h</u> ; dopo minimo 6 mesi <u>13,3 mg/24h</u> CP: 1,5 mg x 2; dopo 2 settimane <u>3 mg x 2</u> ; poi <u>4,5 mg x 2</u> ; poi 6 mg x 2	E.I. Bradicardia, nausea, diarrea C.I. Disturbi di conduzione (m. del nodo del seno, blocco seno-atriale, BAV, ecc)	più adeguato nelle fasi più avanzate
GALANTAMINA *	Reminyl cp 8, 16, 24 mg	inibitore reversibile acetilcolinesterasi	8 mg/die per almeno 4 settimane, poi <u>16 mg/die</u> per almeno 4 settimane; eventualmente 24 mg/die	E.I. Bradicardia, nausea, diarrea C.I. Disturbi di conduzione (malattia del nodo del seno, blocco seno-atriale, BAV, ecc)	forme lievi-moderate
MEMANTINA	Ebixa cp 10 mg, 20 mg; soluzione orale 5 mg/erogazione; gtt 10 mg/g Ezemanis cp 10 mg, 20 mg	antagonista recettore NMDA	Comprese: ½ cp da 10 mg/die per 7 giorni; poi 1 cp/die per 7 giorni; poi 1 e mezza/die per 7 giorni; poi <u>1 cp da 20 mg/die</u> Soluzione orale: stesso schema (da 1 fino a 4 erogazioni al giorno) Gocce: stesso schema (da 10 gtt= 5 mg fino a 40 gtt= 20 mg)	Sonnolenza, vertigini, ipertensione, dispnea, stipsi, aumento transaminasi	forme moderate-gravi. Effetto anche sui disturbi comportamentali e minori effetti collaterali
DISTURBI COMPORTAMENTALI NELLE DEMENZE; Antidepressivi: Citalopram, Antipsicotici: Risperidone, Olanzapina, Evitare Benzodiazepina perché hanno effetto negativo su cognizione					

ENCEFALOPATIA SPONGIFORME SUBACUTA (MALATTIA DI CREUTZFELDT-JAKOB)

Diagnosi clinica:

- demenza rapidamente progressiva
- segni / sintomi cerebellari e/o visivi
- segni / sintomi piramidali e/o extrapiramidali
- mutismo acinetico

EEG: iniziale rallentamento diffuso e aspecifico, poi quadro contraddistinto da complessi stereotipati ad alto voltaggio (1-2 Hz) di onde lente e aguzze trifasiche, pseudoperiodiche (sincrone col mioclono, ma presenti anche in sua assenza) su uno sfondo di basso voltaggio.

RMN Encefalo: in DWI cortical ribbon e hockey stick sign

LIQUOR: La ricerca liquorale di un frammento peptidico, 14-3-3, con test immunologici, è utile soprattutto per DD con altre patologie croniche dementigene non infiammatorie, pur non garantendo massima sensibilità né massima specificità, al contrario del dosaggio della **Tau** totale e ancor più della **PTau** che è molto più specifico.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

- intossicazione da litio → dosaggio litiemia;
- encefalopatia di Hashimoto → valutazione funzionalità tiroidea;
- malattia di Whipple → biopsia digiunale;
- PESS → malattia dei bambini con ↑ IgG liquorali;
- demenza da AIDS, encefalite limbica, linfoma angiocentrico, meningite carcinomatosa.

TERAPIA: non si conosce trattamento specifico efficace.

ENCEFALOPATIA DI WERNICKE

Causa più frequente è l'alcoolismo cronico, sebbene possa essere osservato anche in corso di gravi epatopatie, nefropatie, malnutrizione e dialisi. Le lesioni consistono in rarefazione neuronale con proliferazione gliale e vasale e talora piccole emorragie localizzate soprattutto nei corpi mamillari ma anche nel pavimento del IV ventricolo, nel talamo e nell'ipotalamo.

La forma conclamata prevede la classica triade clinica:

- compromissione della coscienza con stato confusionale e confabulazione;
- atassia assiale da atrofia vermiana;
- deficit dell'oculomotone estrinseca per paralisi del III e VI.

Spesso l'atassia è il sintomo d'esordio, seguita dopo qualche giorno da stato confusionale e paresi oculare; esistono poi forme fruste o prodromiche caratterizzate unicamente da lieve compromissione della coscienza. Possono essere presenti anche nistagmo e polineuropatia.

L'eziopatogenesi: deficit di Vitamina B1 per mancato apporto o alterato assorbimento, con rallentamento delle reazioni enzimatiche del metabolismo di carboidrati e aminoacidi.

La terapia si basa sulla somministrazione di **B1 (fino a 100 mg/die ev)** che garantisce remissione completa della sintomatologia nei casi trattati precocemente, salvo la persistenza di una sindrome amnestica, e di **B12**. Da evitare, specie nei primi giorni, l'infusione di soluzione glucosata (il glucosio compete con carrier nel SNC).

Becozym forte (2 cp x 3/die per qualche settimana); **Benerva** 300 mg (1 cp/die per 2 mesi); **idratare** e reintegrare con **Bioarginina** e, se necessario, procedere con l'ansiolisi.

IPERTENSIONE ENDOCRANICA IDIOPATICA

Sindrome caratterizzata da incremento della pressione endocranica da causa ignota.

Criteri diagnostici (criteri di Dandy modificati):

- segni/sintomi di ↑ pressione endocranica (cefalea, nausea, vomito, papilledema, transitori offuscamenti della vista)
- assenza di segni focali eccetto paresi uni- o bilaterale del VI
- pressione liquorale ≥ 25 cmH₂O (liquor peraltro negativo)
- neuroimaging negativa (ad es., no trombosi venosa cerebrale)

Neuroimaging (aspetti comuni ma **non** specifici):

- appiattimento del polo posteriore del bulbo oculare bilateralmente
- dilatazione e tortuosità delle guaine dei nervi ottici
- sella vuota
- stenosi di uno o entrambi i seni venosi trasversi

Fattore di rischio principale è ↑ BMI, o anche un rapido incremento ponderale; la prevalenza maggiore si osserva nelle donne obese in gravidanza; rara nei prepuberi.

È stata osservata associazione con OSAS, la cui presenza, peraltro, peggiora la prognosi dell'IEI.

È possibile che alcuni farmaci causino o, più verosimilmente, precipitino la sindrome, come ciclosporine, tetracicline e derivati, litio, acido nalixidico, nitrofurantoina, contraccettivi orali, levonorgestrel, tamoxifene.

Trattamento: le finalità sono alleviare la cefalea e preservare la visione. È importante controllare i fattori di rischio. Fondamentale è la puntura lombare, sia diagnostica che terapeutica (decomprimendo, allevia transitoriamente segni e sintomi); talvolta può essere sufficiente una singola PL per controllare a lungo la sintomatologia, in altri casi invece c'è bisogno di ulteriori trattamenti medici o chirurgici, associati al necessario ↓ ponderale.

Inibitori dell'anidasi carbonica (acetazolamide, Diamox®, 250 mg 1 cpx2/die per 7 gg, poi Diamox®, 250 mg 2 cpx2/die per 3-6 mesi) ↓ produzione LCS;

Topiramato (anche per la sua azione di inibitore dell'anidasi carbonica) utile per cefalea; 25 mg/die con incrementi posologici in steps settimanali sino ad arrivare alla dose di 100 mg/die;

CS per os sono stati molto usati in passato ma ormai messi da parte per gli indesiderabili effetti a lungo termine, CS ev ad alte dosi possono essere usati in pz con perdita della vista rapidamente progressiva in attesa di instaurare terapia specifica a lungo termine.

ACCERTAMENTO DI MORTE CEREBRALE

La morte è accertata quando si riscontrano per il periodo di osservazione previsto:

1. Stato di incoscienza

2. Assenza di riflessi troncoencefalici (NB: i riflessi spinali - spontanei o provocati - non hanno alcuna rilevanza)

- a. Riflesso corneale
- b. Riflesso fotomotore
- c. Riflesso oculocefalico (*mantenendo occhi aperti si realizzano rapide rotazioni del capo in senso orizzontale. In condizioni normali gli occhi deviano verso il lato opposto per poi tornare sulla linea mediana. In caso di ME lo sguardo permane fisso al centro*) e oculovestibolare (*1. Fare otoscopia per escludere tappi di cerume e/o perforazioni timpaniche; 2. Inclinare il letto del pz di 30° con testa in alto; 3. Iniettare con siringa 50cc di soluzione fredda a 4°C mantenendo aperti gli occhi. In condizioni normali abbiamo movimenti oculari vs il lato stimolato*)
- d. Reazioni a stimoli dolorifici portati nel territorio del V
- e. Riflesso della carena (*introdurre un sondino nel tubo endotracheale provocando stimolazione della trachea. In condizioni normali si sviluppa il riflesso della tosse*)
- f. Respirazione spontanea dopo sospensione della ventilazione artificiale fino al raggiungimento di ipercapnia accertata da 60mmHg con pH ematico <7,40 (*test di apnea: 1. Ossigenare il pz con O₂ 100% per 15 min circa con il fine di ottenere valori normali di pCO₂; 2. Eseguire EGA al fine di riscontrare il valore di pCO₂ e fare il calcolo del tempo durante il quale il pz deve rimanere disconnesso dal respiratore; 3. Deconnettere dal respiratore ed introdurre attraverso il tubo endotracheale un catetere connesso a fonte di O₂ a 6 l/min al fine di conseguire una ossigenazione per diffusione; 4. Durante il tempo di disconnessione si osservano torace e addome per escludere movimenti respiratori. Si controlla pO₂ con pulsiossimetria e si controllano PA e FC. La pCO₂ a fine prova dovrà essere >60mmHg; 5. Eseguire EGA finale al tempo stabilito e riconnettere*).

3. Silenzio elettrico cerebrale

4. Assenza di flusso ematico cerebrale - preventivamente documentata in:

- a. Bambini di età <1aa
- b. Presenza di fattori concomitanti (farmaci depressori SNC, ipotermia [T timpanica, esofagea o rettale >35°C], alterazioni endocrino-metaboliche [ipoglicemia, encefalopatia epatica, coma ipotiroideo, ipocapnia], ipotensione sistemica pregressa) di grado tale da interferire con quadro clinico
- c. Situazioni che non consentano dg eziopatogenetica certa.

SILENZIO ELETTRICO CEREBRALE: assenza di attività elettrica spontanea o provocata di ampiezza **>2microvolts** su qualsiasi regione del capo per una durata cumulativa di 30 minuti.

EEG:

1. Almeno 8 elettrodi (Fp2, C4, T4, O2, Fp1, C3, T3, O1)
2. Le derivazioni possono essere bipolari con distanza interelettrodica $\geq 10\text{cm}$ o monopolari (con elettrodi di riferimento biauricolari)
3. **Impedenze** comprese fra 0,1 e 10KOhms
4. **Amplificazione** 2 microvolts/mm
5. **Calibrazione** con deflessione positiva o negativa di 5mm per segnale di 10microvolts
6. Nel corso della registrazione vanno utilizzate almeno **2 costanti di tempo** (0,1 e 0,3 sec)
7. Va ripetutamente valutata la **reattività** del tracciato a vari tipi di stimolazione sensoriale (acustica, nocicettiva...)
8. Durata di ciascuna seduta di registrazione di almeno 30 min.

Contestualmente va rilevata traccia:

1. ECG
2. Attività bioelettrica di regioni extraencefaliche (dorso mano).

Se necessario - per artefatti - sospendere momentaneamente il funzionamento degli apparati di rianimazione e monitoraggio.

In caso di abbondanti artefatti muscolari ripetere EEG dopo bloccanti placca (es. succinilcolina 20-40mg ev).

DURATA OSSERVAZIONE

- 6 ore negli adulti e bambini >5aa
- 12 ore nei bambini di età compresa fra 1 e 5aa
- 24 ore nei bambini di età <1aa.

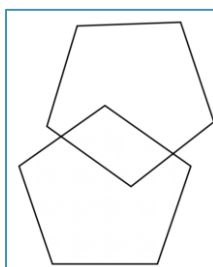
L'osservazione deve iniziare almeno 24 ore dopo eventuale insulto anossico.

La simultaneità delle condizioni per dg di ME **va verificata almeno 2 volte** (all'inizio, a metà e alla fine del periodo di osservazione). La dimostrazione di assenza di flusso non va ripetuta.

ALTRE SCALE NEUROLOGICHE

Mini Mental State Evaluation (M.M.S.E.)	
In che anno siamo?	0-1
In che stagione siamo?	0-1
In che mese siamo?	0-1
Mi dica la data di oggi?	0-1
Che giorno della settimana è oggi?	0-1
Mi dica in che nazione siamo?	0-1
In quale Regione italiana siamo?	0-1
In quale città ci troviamo?	0-1
A che piano siamo?	0-1
Far ripetere: "pane, casa, gatto". La prima ripetizione dà adito al punteggio. Ripetere finché il soggetto esegue correttamente, max 6 volte	0-3
Far contare a ritroso da 100 togliendo 7 per cinque volte: - 93, - 86, - 72, - 65, - 58. Se non completa questa prova, allora far sillabare all'indietro la parola: MONDO: O - D - N - O - M	0-5
Chiedere la ripetizione dei tre soggetti precedenti	0-3
Mostrare un orologio ed una matita chiedendo di dirne il nome	0-2
Ripeta questa frase: "tigre contro tigre"	0-1
Prenda questo foglio con la mano destra, lo pieghi e lo metta sul tavolo	0-3
Legga ed esegua quanto scritto su questo foglio (chiuda gli occhi)	0-1
Scriva una frase (deve ottenere soggetto e verbo)	0-1
Copi questo disegno (pentagoni intrecciati)*	0-1
Punteggio Totale	
Punteggio totale corretto per età e scolarità**	

* Disegno:



****Coefficienti di aggiustamento** delle classi di età ed educazione nella popolazione italiana. Il coefficiente va aggiunto (o sottratto) al punteggio grezzo del MMSE per ottenere il punteggio aggiustato.

Intervallo età	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85 - 89
Anni di Scolarizzazione					
0 - 4 anni	+0,4	+0,7	+1,0	+1,5	+2,2
5 - 7 anni	-1,1	-0,7	-0,3	+0,4	+1,4
8 - 12 anni	-2,0	-1,6	-1,0	-0,3	+0,8
13 - 17 anni	-2,8	-2,3	-1,7	-0,9	+0,3

CHADS ₂		CHA ₂ DS ₂ -VASc	
Scompenso cardiaco congestizio	1	Scompenso cardiaco congestizio/ disfunzione ventricolare sin	1
Iipertensione	1	Iipertensione	1
Età ≥ 75 aa	1	Età ≥ 75 aa - Età 65-74 aa	2 - 1
Diabete Mellito	1	Diabete Mellito	1
Ictus/TIA/TE	2	Ictus/TIA/TE	2
		Malattia cardio vascolare	1
		Genere femminile	1
Punteggio max	6	Punteggio max	9
Il punteggio CHADS ₂ e CHA ₂ DS ₂ -VASc può aiutare a determinare il rischio di un evento TE a 1 anno in un paziente con FA non valvolare non anticoagulato			

CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	Stroke Risk %
0	0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4.0
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	12.5
9	15.2

Score	Rischio	Terapia anticoagulante
0 (maschio) o 1 (femmina)	basso	NO
1 (maschio)	moderato	TAO o NAO dovrebbe essere considerata
≥ 2	alto	TAO o NAO sono raccomandate

HAS-BLED per il rischio di sanguinamento in terapia anticoagulante orale nella FA	
Caratteristica	Punteggio
Iipertensione (sistolica ≥ 160 mmHg)	1
Alterazioni della funzionalità renale (dialisi, trapianto renale, Creatinina ≥ 2.6 mg/dl)	1
Alterazioni funzionalità epatica (cirrosi, AST/ALT > 3x, bilirubina > 2x)	1
Età ≥ 65 anni	1
Pregresso Ictus	1
Emorragia (storia di sanguinamento maggiore, anemia o predisposizione ai sanguinamenti)	1
Labile INR (INR instabile/alto o in range teraeputico < 60 % del tempo)	1
Assunzione di altri farmaci (FANS)	1
Assunzione di alcool (> 8 drinks/settimana)	1
Punteggio max	9
Punteggio ≥ 3: alto rischio → cautela e rivalutare periodicamente	

Predire il rischio di ictus precoce dopo TIA	ABCD ₂ score	ABCD _{3-I} score
Età $\geq$ 60 aa	1	1
Pressione arteriosa Sistolica $\geq$ 140 o Diastolica $\geq$ 90	1	1
Caratteristiche cliniche del TIA		
deficit di forza emisomatico con o senza deficit verbale	2	2
deficit verbale senza deficit di forza emisomatico	1	1
Durata del TIA $\geq$ 60 minuti	2	2
Durata del TIA tra 10-59 minuti	1	1
Diabete Mellito	1	1
Secondo TIA in 7 giorni	NA	2
Imaging di stenosi dell'ACI ipsilaterale $\geq$ 50 %	NA	2
Imaging di iperintensità acuta in diffusione	NA	2
Punteggio totale	0 - 7	0 - 13
Basso rischio	0 - 3	0 - 3
Rischio moderato	4 - 5	4 - 7
Alto rischio	6 - 7	8 - 13

HACHINSKI ISCHEMIC SCORE	
Per effettuare una diagnosi differenziale, tra forme di demenza vascolari e degenerative.	
Inizio acuto	2
Progressivo deterioramento "a gradini"	1
Fluttuazione dei sintomi	2
Confusione notturna	1
Conservazione relativa della personalità	1
Depressione	1
Disturbi somatici (segni e sintomi neurologici non focali)	1
Labilità emotiva (riso e pianto spastico)	1
Iperensione	1
Storia di Ictus	2
Segni di aterosclerosi in altri distretti (es; IMA o AOAI)	1
Sintomi neurologici focali	2
Segni neurologici focali	2
Significato clinico ≤ 4 è indicativo di malattia di Alzheimer o comunque di una forma degenerativa; tra 5-6 è indicativo di demenza mista o esito dubbio; ≥ 7 è indicativo di demenza vascolare; Nei casi dubbi, la presenza di sintomi neurologici focali costituisce un importante elemento indicativo di demenza vascolare. Utili TC e RM.	

CADASIL SCORE (cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)	
Emicrania	1
Emicrania con aura	3
TIA o Ictus	1
TIA o Ictus con onset $\leq$ 50 anni	2
Disturbi psichiatrici	1
Declino cognitivo/Demenza	3
Leucoencefalopatia	3
Leucoencefalopatia estesa al polo temporale	1
Leucoencefalopatia estesa alla capsula esterna	5
Infarti sottocorticali	2
Storia familiare* in almeno una generazione	1
Storia familiare* in almeno due generazioni	2
Significato clinico: il punteggio totale (che varia da 0 a 25) è ottenuto dalla somma dei punteggi attribuiti a ciascuna variabile. Un punteggio totale $\geq$ 15 è predittivo per una diagnosi CADASIL	
*Per almeno 1 dei disturbi tipici (cefalea, TIA / ictus, declino cognitivo, disturbi psichiatrici)	

SEDAN Score predice il rischio di emorragia post-tPA	
Glucosio al momento del ricovero: < 144 mg/dL 145-216 mg/dL >216 mg/dL	0 1 2
Segni precoci di infarto alla TC cranio al momento del ricovero: No Si	0 1
Segni di iperdensità arterie cerebrali alla TC al momento del ricovero: No Si	0 1
Età: $\leq$ 75 > 75	0 1
NIHSS al momento del ricovero: 0 - 9 $\geq$ 10	0 1
RISCHIO AUMENTATO SE SEDAN SCORE >2	

II PARTE – MEDICINA INTERNA

TROMBOEMBOLIA POLMONARE

Clinica:

- *dispnea improvvisa*, senza causa apparente, con leggera ipotensione e tachicardia;
- *dolore* trafittivo toracico precordiale che si accentua con gli atti del respiro;
- la *tosse* con un caratteristico *espettorato* ematico “rugginoso”;
- il *polso* è frequente e la pressione normale o bassa;
- *cianosi*;
- in caso dell’infarto, però, i sintomi insorgono più repentinamente e c’è *febbre*;
- *sincope* (perdita di coscienza per insufficiente flusso cerebrale) o *arresto cardiaco*;
- *TVP*, edema di un arto inferiore con possibile positività dei segni di Bauer (dolore alla palpazione profonda del polpaccio), Homan (dolore al polpaccio durante la flessione dorsale forzata del piede) e Laurel (dolore al polpaccio dopo un colpo di tosse od uno starnuto)

Diagnosi:

l’analisi dei gas dimostra spesso la presenza di:

- ipossia arteriosa,
- ipocapnia,
- alcalosi respiratoria;

↑ LDH ↑ VES ↑ bilirubina.

Il dosaggio ematico dei *D-Dimeri*, prodotto della lisi plasminica della fibrina, se **> 500 ng/ml** è associato a malattia tromboembolica, se normale permette di escludere la TEP.

L’*elettrocardiogramma* può essere del tutto normale. In caso di embolia grave, compaiono i segni di dilatazione e sovraccarico del ventricolo destro:

- deviazione dell’asse elettrico verso destra;
- onde P alte e appuntite in D2-D3 di tipo polmonare;
- inversione della T in V1-V2 e D3.

Queste alterazioni regrediscono nel giro di ore o giorni con la risoluzione dell’embolia.

L’ RX Torace dimostra:

- Segno di Westermarck: ipertrasparenza del territorio ischemico (oligoemia regionale)
- Segno di Palla (o segno della nocca) : abnorme dilatazione dell’arteria polmonare in sede ilare con brusco restringimento del tratto a valle
- Risalita dell’emidiaframma dal lato interessato
- Riduzione del volume polmonare (consegue a difetto di surfattante da ridotta perfusione polmonare)
- Obliterazione dell’angolo costo frenico laterale per la presenza di un tenue versamento pleurico reattivo
- (a volte) Prominenza dell’arco cardiaco medio sinistro (espressione del primo step del “cuore polmonare”)
- Gobba di Hampton : si forma in caso di infarto; area di tenue opacità alveolare piramidale a contorni sfumati (spesso in sede media o basale), normalmente subpleurica e con apice verso

l'ilo; si manifesta a distanza dall'evento embolico. Nota: non c'è broncogramma aereo → diagnosi differenziale con la polmonite).

- Spesso accompagnata da versamento pleurico

L'*ecocardiografia*, bidimensionale e Doppler, consente di stimare la dilatazione del ventricolo destro e l'ipertensione polmonare.

Altri esami strumentali:

- *la TC torace con m.d.c.*
- *l'eco color Doppler venoso*
- *la scintigrafia polmonare perfusionale*

EDEMA POLMONARE ACUTO

Si manifesta come conseguenza dell'accumulo di liquido nel comparto interstiziale e nello spazio alveolare polmonare, secondario al brusco incremento di pressione venosa polmonare (insufficienza ventricolare sinistra acuta, valvulopatia mitralica acuta o in fase di riacutizzazione, puntata ipertensiva in cardiopatia avanzata ecc).

Il trattamento prevede:

- 1) somministrazione di **ossigeno** (6-8 L/min) mediante maschera o sondino nasale;
- 2) somministrazione endovenosa di diuretici dell'ansa quali la furosemide (**Lasix fl 20 mg**), iniziando con 2-4 fl ev e definendo la posologia successiva in base alla risposta diuretica ottenuta; L'esecuzione di una emogasanalisi consentirà di stimare anche l'equilibrio acido/base del paziente e di procedere alla correzione di una eventuale acidosi mediante la somministrazione di bicarbonato ev (es. sodio bicarbonato 8,4% 100 mL ev = 100 mEq, in 15-30 min);
- 3) in caso di agitazione grave del paziente con intensa dispnea somministrare **morfina fl 10 mg** (1/3 fl - 1 fl sc, im o ev lentamente); il farmaco è controindicato nei soggetti con alterazioni dello stato di coscienza o affetti da gravi broncopneumopatie croniche;
- 4) se il paziente ha una pressione arteriosa sistolica superiore a 100 mmHg somministrare nitroglicerina (vedi Venitrin). Se la pressione tende a essere elevata, somministrare nitroprussiato al posto della nitroglicerina, alla posologia di **3 mcg/kg/min (range 0.3-8.0 mcg/kg/min)** (es. Nitroprussiato 1 fl 100 mg in soluzione glucosata 5% = 3 mcg x 70 kg x 60 min x 24 ore = 302 mg in 25 ore ovvero infusione a 60 ml/l). Qualora il paziente manifesti brusca ipotensione durante entrambi i trattamenti, sospendere tempestivamente l'infusione dei farmaci e sollevare gli arti inferiori, fino alla ripresa di una pressione arteriosa sistolica > 90 mmHg;
- 5) se il paziente è ipoteso (PA < 100 mmHg) somministrare dopamina (vedi Revivan) rispettivamente alla dose iniziale di **5 µg/Kg/min**, con controllo della pressione arteriosa e del ritmo cardiaco;
- 6) in presenza di segni marcati di broncospasmo, secondario alla broncoreattività aspecifica da imbibizione polmonare, somministrare teofillina, ad esempio: **Tefamin 240 mg fl, 5 mg/kg/ev in 30 min**, con attenzione alla comparsa di una eccessiva tachicardizzazione o di aritmie.

FARMACI PIÙ USATI NELLA PRATICA CLINICA

ALBUMINA UMANA

- DOSE (in g) = [albuminemia desiderata (g/dL) – albuminemia attuale (g/dL)] x vol. plasmatico (0.4 dL/kg) x 2 = Albumina necessaria (g).
1 flc di albumina al 20% da 50 ml contiene 10 g di albumina;
Es. $(3.5 - 1.9) \times (0.4 \times 70) \times 2 = 1.6 \times 28 \times 2 = 89.6$ gr circa **90 gr**
- La velocità di infusione non dovrebbe normalmente superare 1-2 ml/min.

ANEMIA

- Trasfondere emazie concentrate se Emoglobina < 7 g/dl;
- Se sideropenia:
 - FERRO-GRAD cp 1 cp die dopo i pasti;
 - FERLIXIT fl 1-2 fiale da 5 ml (62,5 mg di Fe) al dì
 - (Hb norm. g 16 - g... Hb pz) x 225 / mg Fe pro fiala = n. fiale;
Es. $(16 - 8) \times 225 / 62.5$ mg = 28.8 fl cioè 1 fl/die per un mese.
- Se Megaloblastica:
 - DOBETIN 5000 fl (5000 ug di cianocobalamina) Terapia di attacco: 1 fl im al giorno per 2-3 giorni; Terapia di mantenimento: 2-3 fl im alla settimana; il contenuto della fiala può essere bevuto preferibilmente diluito in un po' di acqua; (Dobetin usato anche per nevralgie del V, cervico-brachiali, polineuriti, da Herpes zoster, etc)
 - FOLINA fl (una fl da 2 ml contiene 15 mg di acido folico): 1 fl al giorno; 1-3 capsule da 5 mg/die: LEDERFOLIN 7,5 mg (Calcio levo-folinato): 1 cp/die per un mese (non usare con fenobarbital, fenitoina, pirimidone perché ne riduce effetto)
- Se associata a IRC:
 - ERITROPOIETINA

OSTRUZIONE VIE AEREE

- AEROSOL: 1-½ fl di CLENIL (Beclometasone) + 1-½ fl di ATEM (Ipratropio bromuro) + 7 gtt Broncovaleas (salbutamolo); altrimenti BREVA (Salbutamolo e Ipratropio bromuro) in 2-3 cc di soluzione fisiologica x 2-3 volte/die;
- FLUIMUCIL (acetilcisteina) 1 fl ogni seduta, x 1-2 volte/die per 5-10 giorni;
- BISOLVON da 20 gtt x 2/die a 30 gtt x 3/die o;
- O₂-terapia.

PROTOCOLLI PER L'ATTACCO ASMATICO ACUTO

In caso di attacco asmatico acuto, la terapia farmacologica prevede la somministrazione ripetuta di un β2-agonista, ad esempio:

- **Salbutamolo (Ventolin) 2-4 puff ogni dieci minuti nell'arco di mezz'ora**

e, se non si osserva un evidente miglioramento, di uno steroide per os, ad esempio:

- **Prednisone (Deltacortene) 25-50 mg**

Se la dispnea è grave, lo steroide deve essere assunto immediatamente. L'uso di steroidi per via parenterale, ad esempio:

- **Metilprednisolone (Urbason) fl 20 mg x 2 (o max 40 mg a dose)**

non offre particolari vantaggi dato l'ottimo assorbimento orale di questi farmaci, ma è

comunque di più facile somministrazione da parte del medico in soggetti dispnoici e spesso agitati. Nei bambini e negli adolescenti l'aggiunta di **ipratropio bromuro (Atem)** per inalazione mediante aerosol dosato è risultata utile a ridurre l'ospedalizzazione.

Può essere anche somministrata

- **Aminofillina (Aminomal) ev con una dose iniziale di 5 mg/kg, seguita da 0,9 mg/kg/ora**

BRONCOSPASMO

- 1 fl di ADRENALINA in 2-3 cc di S.F. per aerosol.

INTOSSICAZIONI

- **Da BENZODIAZEPINE**

- ANEXATE (Flumazenil) fiale ev o da 0,5 mg/5 ml o da 1 mg/10 ml
dose iniziale: 0,3 mg per via endovenosa. Se non si raggiunge il grado desiderato di coscienza entro 60 secondi, ripetere 0,1 mg fino al risveglio del paziente o fino al raggiungimento di una dose totale pari a 2 mg.
Se si ripresenta sonnolenza, possono essere iniettati ulteriori 0,1-0,4 mg ev in un'ora
- IDRATAZIONE

- **Da PARACETAMOLO**

- FLUIMUCIL 300 mg/3 ml fl dose iniziale di 150 mg/kg di peso corporeo addizionata ad un uguale volume di soluzione glucosata al 5% e iniettata per via endovenosa in 15 minuti; dosi successive: 50 mg/kg da somministrare in 4 ore per fleboclisi con soluzione glucosata 5% seguiti da una dose ulteriore di 100 mg/kg da perfondere per via venosa in 16 ore, sempre con soluzione glucosata al 5% (per altri farmaci Fluimucil 4 fl x2/die in 500 cc di Normosol R);

- **Da OPPIACEI** (depressione respiratoria, stato comatoso, miosi pupillare)

- NARCAN (naloxone cloridrato) fiale 0,4 mg/ml ev
dose per via ev, im, sc è 0,4 mg (1 ml) ripetibile ad intervalli di 2-3 minuti (max 12 mg).

GRAVE IPOTENSIONE

- **EMAGEL 1000 ml**

la quantità e la durata dell'infusione dipendono dalla necessità di ogni singolo caso. In genere si somministrano negli adulti 500 ml in 1-2 ore (circa 40-60 gocce al minuto). In caso di grave shock può essere necessaria l'infusione rapida di 500 ml sotto pressione nel giro di 5-10 minuti;

- **REVIVAN (dopamina) fl mg 200/5 ml**

Diluizione: 2 fl in 500 cc di SF;

Velocità di infusione (ml/h) = dose (ug/Kg/min) x peso (Kg) x 0,06 * / diluizione della soluzione (mg di farmaco/ cc di SF)

* 0,06 è il fattore di conversione da ug/min in mg/h;

Esempio: se dose = 5 ug/kg/min e peso = 60 Kg e diluizione= 2 fiale da 200 mg di dopamina in 500 cc di SF

Velocità di infusione= 5 x 60 x 0,06 / 0,8= 22,5 ml/h

REVIVAN	
(Dopamina) Fiale 200 mg / 5 ml somministrabile: ev	
AZIONE	Catecolamina endogena agonista su specifici recettori dopaminergici e sui recettori alfa e beta. L'effetto sui recettori dipende dalla dose utilizzata •1-3 microgrammi kg/min (DOSAGGIO DELTA): stimolazione dei recettori delta. Causa vasodilatazione renale, mesenterica e coronaria con maggior perfusione degli organi ed aumento della diuresi. •5-10 microgrammi kg/min (DOSAGGIO BETA): stimola i recettori beta con effetto inotropo e cronotropo positivo ed aumento della portata cardiaca. Aumento della gittata cardiaca, aumento della PAS e della PA differenziale. •10 microgrammi/kg/min (DOSAGGIO ALFA): vengono stimolati i recettori alfa con aumento delle resistenze periferiche, aumento della P polmonare.
INDICAZIONI	Stato di shock settico (DOSAGGIO BETA) Stato di shock neurogeno (DOSAGGIO ALFA) Stato di shock anafilattico (DOSAGGIO ALFA) Stato di shock cardiogeno (DOSAGGIO DELTA)
CONTROINDICAZIONI	Aritmie ventricolari, ipovolemie assolute, Feocromocitoma, malattie vascolari occlusive severe
EFFETTI COLLATERALI	Ipertensione, tachicardia, angore, nausea, cefalea, ipokaliemia, asma, tachiaritmie
PRECAUZIONI	Cautela in cardiopatia ischemica, aritmie.
AVVERTENZE	Vena di grosso calibro se possibile. Correggere le ipovolemie. Monitorare PA – FC – ECG Utilizzare pompa ad infusione o, se non disponibile, microgocciolatore.
PREPARAZIONE	POMPA SIRINGA 1 fl in 50 ml Oppure diluire 2 fl di Revivan da 200 mg in 500 cc di soluzione fisiologica o ringer lattato o glucosata al 5%

Peso	5 µg/Kg/min		10 µg/Kg/min		15 µg/Kg/min
Kg	µg/min	gtt/min	µg/min	gtt/min	µg/min
40	200	5	400	10	600
50	250	6	500	12	750
60	300	7	600	15	900
70	350	9	700	17	1050
80	400	10	800	20	1200
90	450	11	900	22	1350
100	500	12	1000	24	1500

GRAVE IPERTENSIONE

- **CATAPRESAN (Clonidina) fl da 150 mcg/ in 1 ml fiale a 1 mL**

Agonisti dei recettori dell'imidazolina I1 I2, I3 e alfa2, azione su SNC (riduce PA e FC)

- 2 fl in 500 ml di soluzione fisiologica in infusione endovenosa continua; cominciare con 0,2 microgrammi/kg/h sino a max 4 fl/die ovvero 40 ml/h
- Velocità di infusione iniziale (ml/h) = $0.2 \text{ (ug/Kg/h)} / \text{Kg} / \text{diluizione della soluzione (ug di farmaco/ cc di SF)}$
- Esempio: velocità di infusione iniziale (ml/h) = $0.2 \times 70 \text{ Kg} / 0.6 = 23 \text{ mL/h}$
- In estemporanea 1 fl in 10 cc di SF in 10 minuti

- **VENITRIN (nitroglicerina) fl da 5 mg in 1,5 ml**

(Riduce PA, aumenta FC)

- nel singolo caso sono sufficienti 0,75 - 1,5 - 3 mg/h di nitroglicerina per infusione venosa continua;
- 2 fl in 500 ml di Soluzione Fisiologica o Glucosata al 5%
- Velocità di infusione (mL/h) = dose (mg/h) / diluizione (mg di farmaco/ cc di SF)
- Esempio : Velocità di infusione (mL/h) = $0.75 / (10 \text{ mg} / 500 \text{ cc}) = 0.75/0.02 = 37.5 \text{ mL/h}$
- Esempio : Velocità di infusione (mL/h) = $1.5 / (10 \text{ mg} / 500 \text{ cc}) = 75 \text{ mL/h}$
- Esempio : Velocità di infusione (mL/h) = $3 / (10 \text{ mg} / 500 \text{ cc}) = 150 \text{ mL/h}$
- NB: é preferibile non usarlo nell'ictus ischemico in fase acuta perchè incrementerebbe l'edema cerebrale

- **EBRANTIL (Urapidil)**

Bloccante R alfa1 adrenergici a livello periferico

fl da 25 mg in 5 ml

fl da 50 mg in 10 ml

- Bolo: da 10 a 50 mg ovvero 2 - 5 cc ev, ripetibile
- Se c'è risposta al bolo si fa infusione endovenosa continua: 250 mg di

Ebrantil (5 fl di Ebrantil 50 mg) in 500 ml di soluzione fisiologica o glucosata al 5% a 15-20 mL/h

- **NIFEDICOR (Nifedipina)**
flacone gtt 2% / 30 ml (10 gtt = 5 mg) per os 20-40 gtt in caso di crisi ipertensiva.
- **CARVASIN (Isosorbide Dinitrato)**
sublinguale cp da 5 mg, 10 mg e 40 mg, in caso di crisi anginosa, dose iniziale 1 cp da 5 mg ripetibile ogni 2-3 ore.

FIBRILLAZIONE ATRIALE AD ALTA FREQUENZA

- **CORDARONE (AMIODARONE): fiale da 150 mg/3 ml**
 - Dosaggio di carico: 5 mg/kg in 250 ml di glucosata 5% in 2 ore; ad esempio pz di 70 Kg: 350 mg in 2 ore: ovvero 2,5 fiale in 250 cc di glucosata a 125 ml/h; ripetibile da 2 a 3 volte nelle 24 ore. L'effetto terapeutico compare entro i primi minuti poi diminuisce progressivamente, quindi si deve effettuare un'infusione successiva.
 - Dosaggio di mantenimento: da 10 a 20 mg/kg nelle 24 ore (generalmente da 600 fino a 1200 mg/24 ore ovvero da 4 a 8 fiale in 250 ml di glucosata 5 % a 10 ml/h per pochi giorni (effetti indesiderati: ipertiroidismo, allungamento QT, bradicardia, ipotensione).
- **SELOKEN (METOPROLOLO): fiale da 5 mg/5 ml**
 - Bolo: 1 fl in 10 cc di SF in 2 minuti
 - Mantenimento: 1 fl in 100 cc di Sf 1 o 2 volte al giorno, oppure 1 o 2 fl in 250 cc di SF a 10 ml/h.
- **LANOXIN (DIGITALE): fiale 0,5 mg/2 ml**
 - Bolo: 1/3 fl ogni 20 minuti ripetibile fino a max 1 fl.
 - Se beneficio 1 fl in 100 cc di SF/die

IPERAMMONIEMIA

- CLISTERI EVACUATIVI con LAEVOLAC;
- NORMIX 200 mg (**3 cp x 2/die o 2 cp x 3/die**);
- LAEVOLAC sciroppo **2 o 3 cucchiari/die**;
- AMINOACIDI RAMIFICATI (Siframin) **in infusione continua sino a 1000 ml a 40 ml/h**;
- REUTERIN

IPERPIRESSIA

- PERFALGAN **1 flc e.v.**;
- NOVALGINA fl da 2 mL contiene 1 gr di Metamizolo 1 fl i.m. o e.v. (**velocità max 1mL/min**)
- FLEBOCORTID (**idrocortisone**) **1 g/10 ml fl, 500 mg/1-2 gr e.v. in bolo +**

gastroprotezione; ripetibile

- CRIOTERAPIA

IPERPOTASSIEMIA

- **SOLUZIONE POLARIZZANTE**

500 cc di glucosata + 7 - 8 U.I. di Ins. rapida

- **KAYEXALATE**

per os 15 g (un misurino dosatore) da una a quattro volte al giorno e/o per via rettale: 30 g di polvere sospesa in 150-200 ml di acqua o di **destrosio** al 10% (in un clistere di ritenzione) una o due volte al giorno; la somministrazione deve essere preceduta da un clistere di pulizia.

Farmaci che causano iperpotassiemia: FANS, Betabloccanti, ACE-inibitori e sartani, diuretici risparmiatori di potassio (Luvion), Digossina, Antifungini.

IPOPOTASSIEMIA

- LENTOKALIUM 600 mg cp **1-2 cp/2-3 volte al giorno;**
- FISIOLÓGICA con KCl 500 ml a 20 mmol;
- GLUCOSATA con KCl 500 ml a 20 mmol o 40 mmol

IPERSODIEMIA

Soluzioni da utilizzare:

- sacca EVA con 1000 cc di soluzione fisiologica al 0,9 % + 1000 cc di acqua per soluzioni iniettabili: si ottiene soluzione semitonica allo 0,45 %.
- Sol. Glucosata 5%. **Ricorda:** un'infusione troppo rapida di soluzione glucosata al 5% può determinare glicosuria, aumentando di conseguenza l'escrezione di acqua priva di sali e aumentando ulteriormente l'ipertonicità.

- Ipersodiemie ipervolemiche (aumento del volume circolante, come per esempio nell'iperidratazione iatrogena, nella dialisi ipertonica, nel morbo di Cushing e nel morbo di Conn. La clinica evidenzia ipertensione, edemi declivi e diffusi, congestione polmonare)

Normale funzione renale: infondere furosemide a dosi efficaci, sempre insieme a soluzioni isotoniche.

Insufficienza renale e oligo-anuria: emodialisi.

- Ipersodiemie euvolemiche (Caratterizzate dalla perdita (o dal mancato introito) di sola acqua. Cause: patologia endocrina come il diabete insipido centrale, nefrogenico o da produzione di vasopressinasi della gravidanza, psichiatrica (ipo-adipsia), per perdite insensibili o mancato apporto idrico in bambini e anziani).

La quantità di liquidi necessaria per reintegrare i deficit esistenti può essere calcolata mediante la formula seguente:

$$\text{Deficit di acqua libera} = \text{litri di acqua corporea (peso in kg} \times 0,6) \times [(\text{Na plasmatico}/140)-1]$$

Il deficit idrico va ripristinato per metà nelle prime 24 ore, il resto nelle 48 ore successive.

Esempio: pz di 70 Kg con sodiemia 155 mEq/L

Deficit di acqua libera: $70 \text{ Kg} \times 0,6 \times ((155/140)-1) = 4,5 \text{ L}$

Metà da infondere nelle prime 24h = 2 L circa (quindi sacca Eva 0,45% a 80 ml/h)

I restanti 2,5 L nelle 48 h successive, quindi 1,25 L al giorno: (quindi sacca Eva 0,45% a 50 ml/h)

La velocità di correzione non deve superare 10-12 mEq (1mEq di Na è uguale a 1 mmol) di diminuzione della sodiemia nelle prime 24 ore.

1000 ml di soluzione fisiologica 0,9% contiene: 9 g di Na Cl ovvero 154 mEq di Na

Quindi 1000 ml di soluzione semitonica allo 0,45% contengono 77 mEq di Na.

Variazione di sodiemia = $\text{Na infuso (con 1 L)} - \text{Na attuale} / \text{litri di acqua corporea (peso in Kg} \times 0,6) + 1 \text{ (litro aggiunto)}$.

Esempio: se si infonde 1 L di soluzione salina ipotonica allo 0,45% che contiene 77 mEq di sodio in un paziente con sodiemia = 155 mEq /L avremo:

Variazione della sodiemia con infusione di 1 L = $(77 - 155) / 42 + 1 = 86/42 = - 1,8 \text{ mEq}$

Quindi se infondiamo a un pz con Na= 155 mEq/l 2000 cc di sacca Eva in 24h (a 80 ml/h) ridurremo la sodiemia di 3,6 mEq in 24 h.

- Ipersodiemie ipovolemiche (perdita di fluido ipotonico da intensa sudorazione o per via gastroenterica). Se le alterazioni di volume sono così gravi da produrre uno stato di shock, possono essere necessari colloidi e soluzione fisiologica per aumentare il volume prima che vengano somministrate la soluzione salina ipotonica o l'acqua libera per correggere l'ipernatriemia. Iniziare con soluzioni fisiologiche isotoniche (che in realtà sono ipotoniche rispetto all'ambiente extracellulare del paziente). Successivamente si procede alla correzione dell'ipertonicità da ipersodiemia con soluzioni ipotoniche (secondo lo schema descritto per le ipersodiemie euvolemiche).

IPOSODIEMIA

RICORDA: 1 mEq/L 1 Sodio = 1 mmol/L di Sodio

1 mEq = 58 mg = 0,058 g

0,9 % significa che in 0,9 g in 100 ml di soluzione

Utilizzare:

- **Soluzione fisiologica 0,9 %:** 1000 ml contengono: 9 g di NaCl ovvero 154 mEq di NaCl
- **Soluzione ipertonica 3%:** 1000 contengono: 30 g di NaCl ovvero 513 mEq di NaCl

COSTITUZIONE DI SOLUZIONE SALINA IPERTONICA 3%

1. Prendere 500 mL di Soluzione Fisiologica 0.9% NaCl ($0.9 \text{ g/dL} = 9 \text{ g/L} = 4.5 \text{ g Na/500 mL}$)
2. Toglierne 100 mL (contenenti 0.9 g Na+): nei rimanenti 400 mL sono contenuti $4.5 - 0.9 \text{ g} = 3.6 \text{ g}$
3. Aggiungere 10 fl da 10 mL di soluzione salina ipertonica all'11.7%, ovvero le fiale da 2 mEq/ml ($11.7 \text{ g/dL} = 1.17 \text{ g/10 mL} \times 10 = 11.7 \text{ g}$)

4. I 500 mL così costituiti contengono $3.6 + 11.7 \text{ g di Na} = 15.3 \text{ g}$ ($15.3 \text{ g} / 500 \text{ mL} = 30.6 \text{ g} / \text{L} = 3.06 \text{ g} / \text{d} = 3.06 \%$)

fl da 10 ml di ipertonica all'11.7 % contengono $1.17 \text{ g} = 1170 \text{ mg} / 58,44$ ($\leftarrow \text{P.M.} \times \text{valenza Na}^+$: $58,44 \times 1$) = 20 mEq in 10 ml ovvero 2mEq/ml

oppure aggiungere alla SF:

- **Soluzione n. 2:** Polialinica concentrata con Potassio (Na 72.5 mEq, KCl 2.5 mEq, Cl 50 mEq, Lattato 20mEq, Fosfato 5 mEq), in fiale da 20 ml;
- **Soluzione n. 3:** Polialinica concentrata senza Potassio (Na 30 mEq, Cl 20 mEq, Lattato 5 mEq, Acetato 5 mEq), in fiale da 10ml;
- **Soluzione n. 7:** Sodio Cloruro 20 mEq, in fiale da 10 ml;

Dato vero o falso? (vi è ipo-osmolarità ?)

1. Psuedo-iponatriemie es. iperlipidemia (trigliceridi, colesterolo) o una iperproteinemia (mieloma multiplo, macroglobulinemia)
2. Grave iperglicemia (per ogni 100 mg di glucosio in eccesso si ha una diminuzione di Na^+ di 1,6 mEq/L)
3. Infusione di Mannitolo

Poi:

1. Confermata l'ipo-osmolarità: **l'osmolalità sierica (v.n. 275-301 mOsm/Kg),**
2. ricerca i segni e i sintomi severi indicativi di edema cerebrale (stato confusionale, segni focali, deficit, visivi, encefalopatia, crisi epilettiche sintomatiche acute)
3. Stabilire il tempo di insorgenza dell'iponatriemia (inferiore o superiore a 48 ore): **se cronica la correzione, dopo la remissione dei sintomi neurologici, deve essere più lenta**
4. Valuta la situazione dei fluidi extracellulari del paziente tramite l'esame clinico (**stati edemigeni: quindi ipervolemia**) e gli esami (**sodiuria**): le perdite di sodio sono renali? $\rightarrow$ sì se Sodiuria $> 30 \text{ mEq/L}$
5. Valutare l'osmolalità urinaria per vedere se le urine sono diluite in maniera appropriata ($< 100 \text{ mOsm/Kg}$) o concentrate in maniera inappropriata ($> 100 \text{ mOsm/Kg}$)*
6. Ricerca cause sottostanti di iponatriemia rapidamente correggibili con la terapia (es. da **diuretici tiazidici**)
7. Valuta la terapia in atto e l'introito nutrizionale (NPT, enterale) per fonti d'acqua
8. Ricerca i farmaci che potenziano l'attività dell'ADH (es. **SSRI**)
9. Misura **TSH, ACTH, aldosterone**

Terapia

1. Se i sintomi sono severi e ad insorgenza acuta, correzione più rapida nelle prime ore di trattamento, per il rischio di edema cerebrale, aumento della P endocranica e rischio di danni neurologici permanenti (erniazione cerebrale) $\rightarrow$ in genere, già incrementi di **$4\text{-}5 \text{ mEq/L}$ ottenuti in $3\text{-}4 \text{ ore}$** sono in grado di ridurre acutamente l'edema cerebrale) $\rightarrow$ infondo da **$1 \text{ a } 3 \text{ ml/kg/h}$ di soluzione ipertonica al 3% o SF $0,9 \%$ + 1 fiala n. 2**, in infusione continua facendo **attenzione** che:
2. l'infusione dovrà consentire un incremento della sodiemia di non **$10\text{-}12 \text{ mmol/L}$ nelle prime 24 h ($0.5\text{-}1 \text{ mmol/L}$ per ora) e meno di 18 mmol/L nelle prime 48 ore;**

3. Nei pazienti con crisi epilettiche attivi o che mostrano segni di erniazione cerebrale, può essere somministrata soluzione salina 3 % a **2-3 ml/kg/ora** per le prime ore;
4. Monitorare la Sodiemia all'inizio ogni 2 ore, poi ogni 4 ore;
5. Stop alla infusione di ipertonica quando i sintomi migliorano e utilizzo SF allo 0,9 % sapendo che:
6. **le soluzioni isotoniche, di regola, aumentano la [Na+] di 1-2 mmol/L per litro di soluzione infusa**
7. Evitare iper/normonatremia nei primi 5 gg di terapia
8. Nelle forme asintomatiche e croniche: restrizione idrica e terapia dei disordini sottostanti
9. Anche la diuresi va controllata frequentemente poiché, per l'effetto della terapia, il possibile venir meno dei meccanismi che avevano compromesso l'eliminazione dell'acqua libera può provocare un eccesso di diuresi con sovracorrezione della sodiemia
10. In presenza di fattori di rischio per la mielinolisi pontina (**ipokaliemia, malnutrizione, etilismo cronico, epatopatie severe**, forme postchirurgiche di ipo- sodiemia), la correzione sarà di 4-6 mEq/L al giorno, ma non inferiore, perchè correzioni inferiori si associano a una maggiore mortalità dei pazienti con iponatremie acute o postoperatorie.
11. Pazienti con **insufficienza cardiaca congestizia** o malattia cardiovascolare di base dovrebbero anche ricevere un **diuretico** per aiutare dell'escrezione di acqua libera e per evitare un sovraccarico di volume dall'infusione salina.
12. * Nelle forme **euvolemiche** o **ipervolemiche** con urine concentrate (osmolalità urinaria >200 mOsm/L), oltre alla limitazione dell'introito di liquidi ipotonici (talora sufficiente), la somministrazione di furosemide viene generalmente associata alla soluzione ipertonica per limitare l'espansione dei liquidi extracellulari (e ridurre, quindi, il rischio di sovraccarico volemico, specialmente negli anziani) e per eliminare con le urine una quantità di acqua in eccesso rispetto al sodio

1 litro di soluzione salina, aumenta la concentrazione di sodio nel sangue di: (formula di Adrogué-Madias):

$$\frac{(\text{Na}^+ + \text{K}^+ \text{ nella soluzione} - \text{Na}^+ \text{ sierico})}{\text{TBW} + 1}$$

- SF 0,9 % = 154 mmol/L

- Ipertonica 513 mmol/L

- Se la soluzione da 1 L contiene 154 mmol di Na^+ e 20 mmol di K^+ devo sommare e ottengo 174 mmol nella soluzione

- Total body Water:

0.6 x Peso corporeo in Kg (uomini non anziani); 0.5 x Peso corporeo in Kg (donne non anziane)

0.5 x Peso corporeo in Kg (uomini anziani); 0.45 x Peso corporeo in Kg (donne anziane)

Esempio: maschio di 45 anni e 70 Kg che sta infondendo 40 ml/h di SF 0,9 %

$(154 + 0 - 120) / 42 = 2,6 \text{ mmol} = 0,8 \text{ mmol};$

$(513 + 0 - 120) / 42 = 9,3 \text{ mmol}$

IPOMAGNESEMIA

La correzione della grave deplezione di magnesio si basa sulla somministrazione ev lenta di magnesio solfato o CALCIO MAGNESIO CLORURO 1-2-3 fl in 100 di soluzione glucosata x 1-2/die infusione e.v.; oppure MAGNESIO SOLFATO 1 fl in 250 cc di glucosata o SF x 2

IPERMAGNESEMIA

L'ipermagnesemia diventa sintomatica quando le concentrazioni plasmatiche superano le 2,5 mMol/l e si evidenzia con vasodilatazione generalizzata con ipotensione arteriosa e flushing cutaneo, sete, blocco neuromuscolare con perdita dei riflessi tendinei (in particolare del rotuleo), debolezza e sonnolenza, confusione mentale, allungamento PR, QRS allargati e onde T alte; se l'ipermagnesemia non viene corretta e supera le 5 mMol/l si può giungere fino a depressione respiratoria (oltre 7,5 mMol/l), aritmie ipercinetiche ventricolari, encefalopatia da magnesio, coma. Valori di magnesemia superiori a 12.5 mMol/l determinano l'arresto cardiaco.

Il trattamento è basato:

- sulla espansione della volemia con soluzione fisiologica addizionata con calcio gluconato (CALCIO GLUCONATO al 10 % 3 fl da 10 ml e.v. in 5 minuti);
- somministrazione di furosemide che inibisce il riassorbimento di magnesio a livello del tratto ascendente dell'ansa di Henle;
- in soggetti con GFR < 10 mL/min la dialisi è di prima scelta.

IPOCALCEMIA

- CALCIUM SANDOZ cp effervescenti; adulti: 500-1.500 mg al giorno;
- Eseguire EGA (quando la concentrazione di calcio ionizzato è ridotta, anche solo moderatamente, l'alcalosi può far precipitare la tetania e l'acidosi può prevenirla, Anche le modificazioni della concentrazione del potassio e del magnesio possono alterare la risposta al calcio);
- CALCIO GLUCONATO al 10 %; 1-2-3 fl in 100 di soluzione glucosata al 5% x 1-2/die infusione e.v.; (in urgenza [sindrome tetanica]: calcio gluconato 10% (fl 10 mL = 73 mg di calcio) 1 fl in bolo ev lento ripetibile dopo 3-5 min Successivamente: soluzione glucosata 5% 500 mL con calcio gluconato 10% (15 mg/kg) in 4-6 ore)
- CALCIO MAGNESIO CLORURO 1-2-3 fl in 100 di sol. glucosata x 1-2/die infusione e.v.

IPERCALCEMIA

- Soluzione Fisiologica (con KCl) + LASIX fl da 20 mg 40 – 80 mg e.v. ogni 2 -3 ore;
- *Aredia 15 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione per infusione (PAMIDRONATO)* diluito in una soluzione per infusione priva di calcio (es. sodio cloruro 0,9% o glucosata 5%), infusa lentamente. La velocità di infusione non deve mai superare i 60 mg/ora (1 mg/min). Normalmente una dose di 60/90 mg dovrebbe essere somministrata mediante infusione di 250 ml di soluzione per infusione della durata di 2 ore;
- *CALCITONINA ARMOUR fl i.m. o s.c. da 100 U.I.; dosaggio: 4 U.I./Kg ogni 12 ore per 1 – 2 giorni (per abbassare rapidamente la Calcemia);*

- *Se dovuta a iperPTH dare vitamina D che inibisce produzione di PTH*
- *Nelle forme resistenti: EMODIALISI;*
- *In caso di Sarcoidosi, intossicazione da Vitamina D: FLEBOCORTID fl 500 mg 1,5 mg/kg/die, linfomi, leucemie, mieloma, cr. mammario: DELTACORTENE 25 mg cp: 75 mg/die (ipocalcemizzante inibendo il riassorbimento intestinale di calcio).*

PARALISI PERIFERICA DEL VII N.C.

- DELTACORTENE 25/5 mg cp **1 mg/Kg/ die per 5 gg per poi scalare fino a sospendere**
→ **es. 50 mg/die per 5 giorni poi 25 mg/die per 4 giorni poi 10 mg/die per 4 giorni poi 5 mg/die per 3 giorni poi sospendi;**
- TALAVIR (Valaciclovir) 1000 mg x 3/die per 7 giorni, riduci se Insufficienza renale
LANSOPRAZOLO 30 mg cp (o equivalente) **1 cp/die sino a sospensione cortisone**
- NEURABEN (B1, B6, B12) **1 cp x 3/die per un mese** oppure
- Nicetile 500 mg **bust 1 bust/die per 1 mese;**
- HYPOTEARs **1 goccia per 4 volte al di;**
- XANTERVIT pomata oftalmica **1 applicazione x 3/die;**
- GINNASTICA FACCIALE (MASSOTERAPIA);
- BENDAGGIO OCCHIO DI NOTTE
- MONITORAGGIO P.A. E GLICEMIA

STATI DI ECCITAZIONE

- Sdr maniacali **1-2 fl di Diazepam e.v. (VALIUM 10 mg) o 1-2 fl di Aloperidolo i.m. (SERENASE 2 mg);**
- **Nelle forme intense all'Aloperidolo associare LARGACTIL (clorpromazina) 50 mg 1 fl i.m. (in caso di somministrazione intramuscolare diluire il contenuto di una fiala con soluzione fisiologica sterile fino a portare la soluzione a 5-6 ml.) oppure FERGANESSE (prometazina nelle turbe emotive di lieve entità) 50 mg 1 fl i.m. oppure TALOFEN (promazina) 50 mg 1 fl i.m. o e.v. (somministrato lentamente con fleboclisi);**
- **Alcolismo: 1 fl VALIUM e.v. oppure 1 fl di LARGACTIL i.m.;**
- **Tireotossicosi: 1 fl GARDENALE 100 mg i.m. oppure 1 fl LUMINALE 100 mg i.m.;**
- **Traumi cranici: 1 fl di VALIUM e.v. o i.m.;**
- **Negli epilettici 1 fl di SERENASE e.v. o i.m.;**
- **Stati di agitazione negli alcolisti acuti e cronici SEREPRILE 100 mg/2 ml 1 fl ogni 4 - 6 ore;**
- **Tripla 1 fl di SERENASE (Aloperidolo) + 1 fl di DISIPAL (Orfenadrina) (o Trimeton o EN) + 1 fl di LARGACTIL (Clorpromazina);**
- **Forte agitazione 1 fl ENTUMIN + 1 fl di TRIMETON;**
- **Negli anziani TRITTICO (trazodone cloridrato 50 mg) 1 fl o ½ fl i.m o in 100 cc di SF**

TERAPIA PT INR LUNGO

- **KONAKION Fitomenadione (vitamina K1) 20 mg - Konakion 10 mg/ml soluzione iniettabile;**

½ - 1 - 2 fl in 100 cc di Soluzione Fisiologica.

3 gtt di Konakion per os = ½ fl e.v. da somministrare in 100 cc di soluzione fisiologica in 20'.

In caso di EMORRAGIA con TAO somministrare Uman Complex fl 500 UI/20 ml (pcc COMPLESSO PROTROMBINICO CONCENTRATO).

CALCOLARE DOSE DI PCC DA SOMMINISTRARE:

VALORE INR	UNITÀ DI PCC CORRELATE
1,5-2	20
2-4	30-40
>4	50

UNITÀ DI PCC TOTALI: PESO IN KG DEL PZ X UNITÀ DI PCC CORRELATE AL VALORE DI INR (vedi tabella)

Es. se peso= 70 Kg e INR= 5; 70 x 50= 3500 UI; Somministrare in bolo lento; controllo PT INR dopo 20 minuti.

TRASFUSIONE DI SANGUE

Il valore soglia di HB che giustifica la trasfusione di globuli rossi del paziente adulto è di circa 8 gr/dl in tutti i casi ad eccezione di quelli che presentano marcata diminuzione della ossigenazione tissutale (anormalità della funzione cardiocircolatoria, respiratoria etc). In tal caso la soglia potrà essere innalzata sino a 9-10 gr/dl a seconda delle condizioni cliniche del paziente. Non esiste indicazione alla trasfusione quando l'Hb sia superiore a 10 gr/dl. Nel paziente stabilizzato con anemia cronica il valore soglia viene considerato 7 gr/dl. L'unità va trasfusa immediatamente e non va conservata in frigo. Agitare prima dell'uso; Paziente apiretico e a digiuno. Monitorare i parametri (F.C., P.A., T.C.). Nei primi 10' trasfondere a 10' poi velocità bassa a 30 – 40 gtt/min; in caso di ipovolemia: 100 – 150 gtt/min.

Per prevenire reazioni allergiche prima o durante trasfusioni: POLARAMIN AR (Desclorfeniramina) 6 mg cp 1 cp oppure 1 fl 5 mg i.m.; se si verifica reazione allergica ☐ interrompere trasfusione e somministrare 1 fl di FLEBOCORTID da 25 mg o 100 mg oppure BENTELAN fl 1.5 o 4 mg oppure URBASON fl 20 mg o 40 mg; reazione da pirogeni ☐ mantenere caldo il paziente e somministrare liquidi (solo S.F. è consentita).

TERAPIA DELLE VERTIGINI (vedi pagina 45)

POLMONITE ACQUISITA IN OSPEDALE

Forme non gravi

Nelle forme non gravi, e senza fattori di rischio, è accettabile la monoterapia, che può essere prescritta come segue:

cefalosporina di terza generazione:

cefotaxime (Zariviz 1-2 g × 3/die im o ev)

o ceftriaxone (Rocefin 2 g ev/die in singola somministrazione)

oppure:

β- lattamico + inibitore delle β- lattamasi:

Ampicillina/sulbactam (Unasyn 1-2 f im o ev × 2-3/die)

o Piperacillina/tazobactam (Tazocin 4,5 g ev ogni 8 ore)

Se il paziente è reduce da un intervento sull'addome, o se c'è stata polmonite ab ingestis, è probabile una eziologia da anaerobi, e quindi è meglio associare *clindamicina (Dalacin C, 600 mg ev ogni 6-8 ore)*.

Forme gravi

Nelle forme gravi, prevale l'opinione di consigliare un'associazione.

Si darà quindi un *aminoglicosidico (o ciprofloxacina) +*

Tazocin (4,5 g ogni 8 ore), o ceftazidime (Glazidim), o imipenem/cilastatina (Tienam 500+500 mn ev × 4/die), o meropenem (Merrem 1 g ev × 3/die).

Se c'è il dubbio che possa essere in causa lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente conviene associare anche *teicoplanina (Targosid)*, ad esempio:

Ciproxin 750 mg ev × 2/die

+ Glazidim 2 g ev × 3/die

± Targosid 400 mg 1 fl/die

POLMONITI NOSOCOMIALI E POLMONITI NEI PAZIENTI IMMUNOCOMPROMESSI

La terapia consigliata si giova di antibiotici somministrati per via parenterale, talvolta in associazione:

imipenem 500 mg ev ogni 6 ore

oppure

meropenem 1 g ev ogni 8 ore

oppure

ceftazidime 2 g ev ogni 8 ore + amikacina 1 g/die ev

(+ clindamicina 450-900 mg ev ogni 8 ore)

BRONCOPOLMONITI E STROKE

FORME PRECOCI:

amoxicillina/clavulanato (Augmentin) 1.2 g X 3 oppure

ampicillina/sulbactam (Unasyn) 1,5-3 g x 4 oppure

Cefalosporina di II (cefuroxime 1.5 g x 3) oppure

Cefalosporina di III generazione (cefotaxime 2 g x 3, ceftriaxone 2g/die) oppure

Carbapenemico come Ertapenem (Invanz) 1 g/die

In pz allergici a beta-lattamine:

fluorochinoloni: Levofloxacin (Tavanic) 500 mg x 2, Ciprofloxacin (Ciproxin) 400 mg x 2-3

Tutte queste molecole si possono associare ad agente antianaerobio come:

Clindamicina (Dalacin) 900 mg x 3 oppure

Metronidazolo (deflamon) 500 mg x 3

FORME AD ESORDIO TARDIVO (OLTRE I 5 GIORNI):

Monoterapia:

Carbapenemico (Merrem 1 g x 3, Tienam 500+500 mg x 4) oppure

Cefalosporina ad ampissimo spettro: Cefepime (cepim) 2 g x 2

In associazione:

Aminoglicoside (Amikacina 15 mg/Kg/die o Tobramicina 5,1 mg/Kg/die) +

Beta-lattamina ad ampio spettro comprendente anaerobi (Tazocin 4,5 mg x 4)

In aggiunta ai precedenti:

considerando il possibile ruolo eziologico di S. aureus e la sua frequente meticillino-resistenza:

un glicopeptide: Teicoplanina (Targosid) 800 mg/die per i primi 2 giorni seguiti da 400 mg/die oppure

Vancomicina 500 mg x 4 oppure

Un oxazolidinone (Linezolid 600 mg x 2) vista la sua migliore diffusibilità polmonare

DURATA:

- 7-10 gg nei casi ascrivibili a S.aureus meticillino-sensibile o a patogeni respiratori classici (pneumococco, H. influenzae);
- 10-14 gg in quelli dovuti a MRSA (S.aureus meticillino resistente) e Gram -;
- 14-21 gg nei casi impegnativi (coinvolgimento multilobare, presenza di cavitazioni, gravi condizioni di base)

INFEZIONI URINARIE E STROKE

Penicillina semisintetica protetta: Tazocin 4,5 g x 3-4; Clavucar (Ticarcillina/clavulanato) 3,2 g x 3-4

Pz allergici a beta-lattamine

Fluorochinolone (levofloxacin 500 mg/die, ciprofloxacin 400 mg x 2)

NEI CASI GRAVI :

- Associare Aminoglicoside (amikacina 15 mg/kg/die, gentamicina o tobramicina 5,1 mg/kg/die) oppure
- Carbapenemico in monoterapia (merrem 1 g x 3, Tienam 500 + 500 mg x 4)

SE DISPONIBILE URINOCOLTURA:

se positiva a cocchi gram- positivi multiresistenti (enterococchi vancomicina-resistenti)

Streptogramine (Quinupristin/dalfopristin) oppure

Oxazolidinoni (linezolid) oppure
Glicilcicline (Tigeciclina)

Se positiva a funghi del genere Candida (albicans o le specie non albicans come krusei e Glabrata, resistente ai comuni triazolici fluconazolo e itraconazolo):
nuovi Antifungini della classe delle echinocandine (Caspofungina) oppure
Triazolici di II generazione (Voriconazolo)

NAO

RIVAROXABAN (XARELTO)

- Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare: Dose: 1 cp da 20 mg 1 v/die
Se IRC moderata (clearance della creatinina 30 - 49 ml/min) o grave (clearance della creatinina 15 - 29 ml/min): 1 cp da 15 mg 1 v/die
- Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP
Giorno 1 – 21: 15 mg due volte al giorno
Giorno 22 e successivi : 20 mg una volta al giorno
Se IRC moderata (clearance della creatinina 30 - 49 ml/min) o grave (clearance della creatinina 15 - 29 ml/min): 15 mg due volte al giorno nelle prime 3 settimane.
Successivamente la dose raccomandata è 20 mg una volta al giorno.

Passaggio dagli antagonisti della vitamina K (AVK) a Xarelto

Nei pazienti sottoposti a trattamento per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica, il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Xarelto iniziata quando INR è $\leq 3,0$.

Nei pazienti sottoposti a trattamento per la TVP, l'EP e la prevenzione delle recidive, il trattamento con AVK deve essere interrotto e la terapia con Xarelto iniziata quando l'INR è $\leq 2,5$.

Passaggio da Xarelto agli antagonisti della vitamina K (AVK)

gli AVK devono essere somministrati in associazione fino a che l'INR sia $\geq 2,0$. Nei primi due giorni della fase di transizione, la posologia degli AVK deve essere quella iniziale standard mentre, successivamente, sarà basata sull'INR. Nella fase di trattamento concomitante con Xarelto e AVK, l'INR deve essere determinato non prima che siano trascorse 24 ore dalla dose precedente di Xarelto, ma prima della dose successiva. Dopo l'interruzione di Xarelto, l'INR può essere determinato in modo affidabile dopo che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima dose.

Passaggio dagli anticoagulanti parenterali a Xarelto

Interrompere il trattamento con l'anticoagulante parenterale e iniziare la terapia con Xarelto da 0 a 2 ore prima del momento in cui sarebbe dovuta avvenire la successiva somministrazione del medicinale parenterale (ad es. eparina a basso peso molecolare) o al momento dell'interruzione di un medicinale parenterale a somministrazione continua (ad es. eparina non frazionata per via endovenosa).

Passaggio da Xarelto agli anticoagulanti parenterali

Somministrare la prima dose dell'anticoagulante parenterale quando la dose successiva di Xarelto avrebbe dovuto essere somministrata.

APIXABAN (ELIQUIS)

- Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare: 1 cp da 5 mg x 2
Riduzione dose: 1 cp da 2,5 mg x 2
Se: Clearance Creat 15-29 ml/min
O se vi sono almeno 2 delle seguenti caratteristiche:
 - età $\geq$ 80 anni
 - peso $\leq$ 60 Kg
 - creatinina $\geq$ 1,5 mg/dl
- Trattamento TVP o EP: 10 mg x 2 per i primi 7 giorni poi 5 mg x 2
- Prevenzione recidive TVP/EP: 2,5 mg x 2
- Prevenzione TEV in chirurgia elettiva di sostituzione anca: 2,5 mg x 2 da 32 a 38 g
- Prevenzione TEV in chirurgia elettiva di sostituzione ginocchio: 2,5 mg x 2 da 10 a 14 giorni

(In questi ultimi 3 casi in caso di IRC grave non è indicata riduzione della dose, ma usare con cautela).

Passaggio da Eliquis ad una terapia con AVK Quando i pazienti passano da Eliquis ad una terapia con gli antagonisti della vitamina K, continuare la somministrazione di Eliquis per almeno due giorni dopo aver iniziato la terapia con AVK. Dopo due giorni di cosomministrazione di Eliquis e terapia con AVK effettuare un test INR prima della successiva dose programmata di Eliquis. Continuare la cosomministrazione di Eliquis e terapia AVK fino a quando il rapporto internazionale normalizzato (INR) è $\leq$ 2,0.

Passaggio da una terapia con antagonisti della vitamina K (AVK) ad Eliquis Quando i pazienti passano da una terapia con gli antagonisti della vitamina K (AVK) ad Eliquis, interrompere warfarin o altra terapia con AVK ed iniziare Eliquis quando il rapporto internazionale normalizzato (INR) è $<$ 2,0.

Il passaggio da una terapia con anticoagulante parenterali ad apixaban, e vice versa, può essere effettuato nel momento in cui è prevista la dose successiva

DABIGATRAN (PRADAXA)

- Prevenzione di ictus e ES in pazienti adulti con FANV: 1 cp da 150 mg x 2
Riduzione dose a 110 mg x 2:
 - Pazienti di età pari o superiore a 80 anni
 - Pazienti in trattamento concomitante con verapamil
 - da valutare in caso di IRC moderata (Cl cr 49-29 ml/min) ad alto rischio di sanguinamento
- Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti: 1 cp da 150 mg x 2 successivamente al trattamento con un anticoagulante parenterale somministrato per almeno 5 giorni.
Terapia di breve durata (almeno 3 mesi) se fattori di rischio transitorio (ad esempio recente intervento, trauma, immobilizzazione); di più lunga durata se fattori di rischio permanente o TVP idiopatica o EP.

CONTROINDICATO in caso di IRC grave (cioè CLCr < 30 ml/min)

Dal trattamento con Pradaxa ad un anticoagulante parenterale

Attendere 12 ore dall'ultima dose di dabigatran ad un anticoagulante parenterale.

Da anticoagulanti parenterali a Pradaxa

Sospendere l' anticoagulante parenterale ed iniziare dabigatran 0-2 ore prima della prevista somministrazione della dose successiva della terapia originaria o al momento della sospensione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa).

Da Pradaxa a antagonisti della vitamina K(AVK)

L'inizio della terapia con l'AVK deve essere stabilito sulla base della CLCr secondo le seguenti indicazioni:

CLCr ≥ 50 ml/min, iniziare l'AVK 3 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato

CLCr ≥ 30-< 50 ml/min, iniziare l'AVK 2 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato

Poiché Pradaxa può aumentare il valore di INR, lo stesso rifletterà meglio l'effetto del AVK solo dopo che siano trascorsi almeno 2 giorni dalla sospensione di Pradaxa. Fino ad allora i valori di INR devono essere interpretati con cautela.

Da AVK a Pradaxa

L'AVK deve essere sospeso. Dabigatran etexilato può essere somministrato non appena INR sia < 2.

ALGORITMO IN CASO DI EMORRAGIA IN PAZIENTI IN TERAPIA CON DABIGATRAN

- Documentare l'ultima assunzione di dabigatran: ritardare/discontinuare
- Considerare la somministrazione di carbone attivo (se l'ultima assunzione di dabigatran è avvenuta < 2h)

Test da effettuare:

- emocromo
- funzione renale (clearance della creatinina)
- a-PTT (test " qualitativo")
 - normale: effetto anticoagulante non presente o non rilevabile
 - aPTT > 2: effetto anticoagulante presente

Misure cliniche generali:

- accesso venoso e possibile somministrazione di liquidi
- identificare e trattare la sede del sanguinamento (es. considerare compressione meccanica)

Misure cliniche specifiche:

- valutare e mantenere adeguata pressione arteriosa e diuresi
- ottimizzare l'ossigenazione tissutale
- identificare e trattare la sede del sanguinamento (es: endoscopia, chirurgia, radiologia interventistica)
- considerare emotrasfusioni (se Hb ≤7 gr/dl)
- considerare trasfusione piastrinica (se conta piastrinica < 50.000-70.000/mm³)

1. Sovradosaggio in assenza di manifestazioni emorragiche:

- 1) In caso di sospetto di sovradosaggio, una valutazione “qualitativa” della concentrazione plasmatica di dabigatran (aPTT) può aiutare a determinare il rischio di sanguinamento (vedi sotto). Un aPTT-R prelevato oltre 12 ore dall’ultima somministrazione che risulti superiore di >2 volte rispetto al valore normale indica un rischio emorragico aumentato e la necessità di un attento monitoraggio clinico. Un aPTT allungato, riscontrato entro le 12 ore dall’ultima somministrazione di dabigatran, in assenza di manifestazioni emorragiche, richiede un successivo controllo dell’aPTT a distanza di 6-12 ore.
- 2) Valutazione clinica e, nel caso di sovradosaggio sostanziale, controllo della funzione renale e osservazione longitudinale del paziente (con monitoraggio dei valori pressori).
- 3) I tempi di normalizzazione dell’emostasi variano a seconda della funzione renale del paziente:
 - a. funzione renale normale: 12-24 h
 - b. CrCl 50-80 ml/min: 24-36 h
 - c. CrCl 30-50 ml/min: 36-48 h
 - d. CrCl <30 ml/min: > 48 h
- 4) L’eccessiva attività anticoagulante può richiedere l’interruzione del trattamento con dabigatran.
- 5) Se l’assunzione di dabigatran è avvenuta entro le due ore precedenti l’accesso del paziente in PS, considerare l’assunzione orale di carbone attivo

2. Sanguinamenti non pericolosi per la vita

- 1) Considerare l’indicazione per la quale il paziente è in trattamento con i nuovi farmaci antitrombotici (valutazione del rischio di complicanze trombo-emboliche dopo la sospensione del trattamento o in caso di sua neutralizzazione rapida).
- 2) anticoagulante In caso di sanguinamento lieve-moderato:
 - a. Ritardare od omettere la dose successiva di dabigatran
 - b. Considerare l’assunzione orale di carbone attivo (in caso di assunzione dell’ultima dose di dabigatran < 2 ore prima)
- 4) vedi punto 1 precedente
- 5) vedi punto 3 precedente
- 6) In questi pazienti la neutralizzazione dell’effetto anticoagulante del dabigatran con PCC richiede una valutazione di tipo rischio-beneficio.
- 7) Sostenere la diuresi
- 8) Trattamento sintomatico della complicanza emorragica
 - Considerare misure di emostasi locale (chirurgica e non)
 - Supporto emodinamico con liquidi o emotrasfusioni (se necessarie)
 - Considerare ac. tranexamico come terapia adiuvante (25 mg/kg per os o 10 mg/kg ev)

3. Emorragia cerebrale e sanguinamenti potenzialmente fatali:

- 1) Tutti i suggerimenti di cui al punto 2
- 2) Somministrare concentrati del complesso protrombinico (PCC) alla posologia di 25-50 U/kg (possono essere somministrati una o due volte)
- 3) Solo in caso di non disponibilità dei PCC, possono essere presi in considerazione

concentrati del complesso protrombinico attivato FEIBA (50-200 IE/ kg) o rFVII (90-120 mcg/kg) (tenendo in considerazione un'attenta valutazione rischio beneficio, stante il rischio trombotico di tali prodotti)

4) Somministra acido tranexamico : 1gr ev + eventuale infusione alla velocità di 1mg/Kg/ora

5) Considerare la possibilità di emodialisi se aPTT > 2 (se disponibile entro 3 ore)

4. Necessità di intervento chirurgico urgente o " non differibile" (in emergenza):

1) Tutti i suggerimenti di cui al punto 2

2) Procrastinare l'intervento di almeno 12 ore dall'ultima dose di dabigatran assunta, se possibile

3) Se intervento non differibile, somministrare PCC alla posologia di 25-50 U/kg (possono essere somministrati una o due volte)

ALGORITMO IN CASO DI EMORRAGIA IN PAZIENTI IN TERAPIA CON INIBITORI DEL FATTORE Xa (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban)

- Documentare l'ultima assunzione di farmaco: ritardare/discontinuare

Test da effettuare:

- Emocromo
- PT normale: effetto anticoagulante non presente o non rilevabile
PT > 2: effetto anticoagulante presente

Misure cliniche generali:

- accesso venoso e possibile somministrazione di liquidi
- identificare e trattare la sede del sanguinamento (es. considerare la compressione meccanica)

Misure cliniche specifiche:

- valutare e mantenere adeguata pressione arteriosa e diuresi
- ottimizzare l'ossigenazione tissutale
- identificare e trattare la sede del sanguinamento (es endoscopia, chirurgia, radiologia interventistica)
- considerare emotrasfusioni (se Hb $\leq$ 7 gr/dl)
- considerare trasfusione piastrinica (se conta piastrinica < 50.000-70.000/mm³)

1. Sovradosaggio in assenza di manifestazioni emorragiche:

- 1) In caso di sospetto di sovradosaggio, il PT può aiutare a determinare il rischio di sanguinamento (vedi sotto)
- 2) Valutazione clinica e, nel caso di sovradosaggio, osservazione longitudinale del paziente (valutazione e monitoraggio clinici). L'eccessiva attività anticoagulante può richiedere l'interruzione del trattamento con inibitori del fattore Xa

2. Sanguinamenti non pericolosi per la vita:

- 1) Considerare l'indicazione per la quale il paziente è in trattamento con i nuovi farmaci antitrombotici (valutazione del rischio di complicanze tromboemboliche dopo sospensione del trattamento o in caso di sua neutralizzazione rapida)
- 2) La breve emivita (circa 12 ore) dei nuovi farmaci antitrombotici suggerisce un

atteggiamento di attesa tutte le volte che questo è clinicamente ragionevole

3) Eseguire una valutazione “qualitativa” della concentrazione plasmatica di inibitore del fattore Xa (PT con reagente sensibile). Un PT prelevato dopo 12 ore dall’ultima somministrazione che risulti superiore di 2 volte rispetto al valore normale indica un rischio emorragico e la necessità di un attento monitoraggio clinico. In questi pazienti la neutralizzazione dell’effetto anticoagulante del farmaco anticoagulante con PCC richiede una valutazione di tipo rischio-beneficio

4) In caso di sanguinamento lieve-moderato, ritardare od omettere la dose successiva di inibitore del fattore Xa

5) Sostenere la diuresi

6) Trattamento sintomatico della complicanza emorragica

- Considerare misure di emostasi locale (chirurgica e non)
- Supporto emodinamico con liquidi o emotrasfusioni (se necessarie)
- Considerare acido tranexamico come terapia adiuvante (25 mg/kg per via orale o 10 mg/kg per via ev)

3. Emorragia cerebrale e sanguinamenti potenzialmente fatali:

2) Tutti i suggerimenti di cui al punto 2

3) Somministra acido tranexamico : 1gr ev + eventuale infusione alla velocità di 1mg/Kg/ora

4) Somministrare PCC alla posologia di 25 U/kg (possono essere somministrati 1 o 2 volte)

4. Necessità di intervento chirurgico urgente o “ non differibile” (in emergenza):

1) Tutti i suggerimenti di cui al punto 2

2) Procrastinare l’intervento di 6-12 ore, se possibile

Se intervento non differibile, somministrare PCC alla posologia di 25-50 U/kg (possono essere somministrati una o due volte)

ADRENALINA

1 mg/10 ml in siringa preriempita da 10 ml (totale = 1 mg)

1 mg/ml in fialetta da 1 ml (totale = 1 mg)

1 mg/ml in fiale multidose da 30 ml (totale = 30 mg)

INDICAZIONI

- Arresto cardiaco: FV, TV senza polso, asistolia, attività elettrica senza polso (classe I).
- Bradicardia sintomatica: dopo atropina e pacing transtoracico (classe IIb).
- Anafilassi, reazioni allergiche gravi: in combinazione con larghi volumi di liquidi, corticosteroidi, antistaminici.

PRECAUZIONI

L’aumento della pressione arteriosa e l’incremento della frequenza cardiaca possono provocare ischemia miocardica, angina e aumento della richiesta miocardica d’ossigeno.

ARRESTO CARDIACO

- Prima dose: 1 mg ev in bolo, si può ripetere dopo 3-5 min.
- Schemi alternativi per la seconda dose (classe IIb)
 - Intermedia: 2-5 mg ev in bolo, ogni 3-5 min.

- Incrementale: 1 mg, 3 mg, 5 mg ev in bolo, ogni dose separata da 3 min.
 - Alta: 0,1 mg/kg ev in bolo, ogni 3-5 min.
- Via endotracheale
2 - 2,5 mg diluiti in 10 ml di soluzione fisiologica.
- BRADICARDIA MARCATA**
2 – 10 mg/min (aggiungi 1 mg di 1:1000 a 500 ml di soluzione fisiologica; infondi a 1-5 ml/min).

ATROPINA SOLFATO

- Fiala da 1 ml = 0,5 mg. Può essere somministrata attraverso il tubo endotracheale.
- **INDICAZIONI**
- Primo farmaco per la bradicardia sintomatica (classe IIa).
- Secondo farmaco (dopo l'adrenalina) per l'asistolia o l'attività elettrica senza polso bradicardica (classe IIb).
- **PRECAUZIONI**
- Usa con cautela in presenza di ischemia miocardica o di ipossia.
- Aumenta la richiesta miocardica di ossigeno.
- Da evitare nell'ipotermia.
- Raramente efficace per il blocco AV infranodale (tipo II) e per il blocco AV di II grado recente con QRS largo (classe IIb). (In questi pazienti può causare un rallentamento paradossale. Tieniti pronto al pacing o a dare catecolamine).
- Asistolia o attività elettrica senza polso
- 1 mg ev in bolo.
- Ripeti ogni 3-5 min. (se persiste l'asistolia) fino a una dose massima di 0,03-0,04 mg/kg.
- Bradicardia
- 0,5 - 1 mg ev ogni 3-5 min. se necessario; non superare una dose totale di 0,03 – 0,04 mg/kg.
- Usa gli intervalli più brevi (3 min) e le dosi più alte (0,04 mg/kg) in condizioni cliniche gravi.
- Somministrazione endotracheale
- 2-3 mg diluiti in 10 ml di soluzione fisiologica.

BICARBONATO DI SODIO

Fiala da 10 ml (il bicarbonato di sodio all'8,4% fornisce 50 mEq/50ml)

INDICAZIONI

Le indicazioni specifiche all'uso del bicarbonato sono le seguenti:

- Classe I, se è nota una preesistente iperpotassiemia.
- Classe IIa, se è nota una preesistente acidosi sensibile al bicarbonato; sovradosaggio di antidepressivi triciclici; per alcalinizzare le urine nel sovradosaggio di aspirina.
- Classe IIb, rianimazione prolungata con ventilazione efficace; al ripristino della circolazione spontanea dopo un intervallo di arresto lungo.
- Classe III (dannoso), nell'acidosi lattica ipossica o nell'acidosi ipercapnica (per es.

arresto cardiaco e RCP senza intubazione).

- PRECAUZIONI
- RCP e ventilazione adeguate, non il bicarbonato, sono i principali “agenti tampone” nell’arresto cardiaco.
- Non raccomandato per l’uso di routine nei pazienti con arresto cardiaco.
- INFUSIONE EV
- Deficit di basi (mEq/l): $24 - \text{HCO}_3^-$ plasmatico
- mEq di bicarbonato di sodio da somministrare: $0,3 \times \text{peso corporeo in Kg} \times \text{Deficit di basi}$
- somministrare metà dose in 10 minuti
- Ripetere Ega e ricominciare

ALTRE TERAPIE

- **PLASIL** 1 fiala da 2 ml (10 mg di metoclopramide) per via intramuscolare o endovenosa (se ev 1 fl in 100 cc di S.F., non in bolo per evitare disturbi cardiaci aritmici).
- **VOMITO DA CHEMIOTERAPICI:** Zofran 4 - 8 mg fl; Soldesam 8 mg in 100 cc di S.F.; Largactil 25-50 mg fl x2/die in 100 cc di S.F., mai in bolo;
- **DISSENTEN** (loperamide). Negli adulti e nei bambini di età superiore a 12 anni si somministrano inizialmente 2 compresse seguite da una compressa dopo ogni eventuale altra scarica diarroica. Generalmente è sufficiente una dose giornaliera di 3-4 compresse; non superare una posologia di otto compresse/die; nelle forme batteriche **BACTRIM** (sulfametoxazolo + trimetoprim 160 mg + 800 mg) 1 cp x 2/die per 5 gg; se dovuta a *Campylobacter* → **ERITROMICINA** 250 mg x 4/die oppure **TETRACICLINE** 250 mg x 4/die;;
- **SINGHIOZZO INCOERCIBILE:** Largactil 25-50 mg x2/die;
- **REAZIONI CUTANEE A TIPO ESANTEMA ORTICARIOIDE DA FARMACI (eliminare il farmaco), DA CONTATTO (rimuovere la fonte), VIRALI (pannello virale):** Trimeton 1 flx2/die in 250 cc di S.F.; Urbason fl da 20 a 60 mg/die;
- **PANCREATITE ACUTA**
 - digiuno;
 - **FOY fl (Gabesato mesilato mg 100)** 6 fl in 500 ml di soluzione fisiologica o glucosata a 21 ml/h.

ANTIBIOTICOTERAPIA (SCHEMA)

			Attivo				Non attivo				Attività intermedia o con resistenza globale in Italia > 40%			
Infezioni comunitarie		Principali patogeni	Fluorochinoloni				Beta-lattamici				Macrolidi		Sulfamidici	
			Ciprofloxacina	Moxifloxacina	Prulifloxacina	Levofloxacina	Amoxicillin/a. Clav.	Ceftriaxone	Ceftazidime	Cefepime	Piperacilin Tazobac.	Azitromicina	Clarithromicina	Cotrimossazolo
Polmoniti comunitarie ed esacerbazioni acute di bronchiti croniche	G+	S.pneumoniae												
		S.aureus (MS)												
	G-	H.influenzae												
		Enterobacteriaceae												
		P.aeruginosa												
		M.catarrhalis												
	Atipici	L.pneumophila												
		M.pneumoniae												
		C.pneumoniae												
Infezioni alte vie respiratorie	G+	S.pneumoniae												
		S.aureus (MS)												
		S.pyogenes												
	G-	Enterobacteriaceae												
		H.influenzae												
		M.catarrhalis												
Infezioni vie urinarie	G+	S.aureus (MS)												
		S.coagulasi neg.												
		Enterococcus spp.												
	G-	E.coli												
		P.mirabilis												
		K.pneumoniae												
		P.aeruginosa												
	Atipici	C.trachomatis												
		U.urealyticum												
Infezioni cute e tessuti molli	G+	S.aureus (MS)												
		S.aureus (MR)												
		S.coagulasi neg.												
		Enterococcus spp.												
	G-	E.coli												
		Enterobacteriaceae												

CONVERSIONI VELOCITÀ INFUSIONI:

GOCCE/TEMPO $20 \text{ gtt} = 1 \text{ ml}$, gocciolatore standard (foro emissione $\varnothing$ 3mm)

500 cc a 7 gtt/min durano 24 h, 500 cc a 14 gtt/min durano 12 h, 500 cc a 28 gtt/min durano 6 h, 500 cc a 56 gtt/min durano 3 h

VELOCITA' INFUSIONALE $7 \text{ gtt/min} = 21 \text{ ml/h}$

Calcolo della velocità di infusione di una soluzione:

Volume della soluzione (ml) / Tempo (ore) = X ml/ora

Es. Soluzione fisiologica 500 ml in 24 h $\rightarrow 500 \text{ ml}/24 \text{ h} = 21 \text{ ml/h}$,

Es. Actilyse in pz di 70 Kg (Vvedi tabella) 0,9 mg/Kg = 63 mg di cui 10 % ovvero 6,3 in bolo e il resto 63 - 6,3 = 56,7 mg in 60 min alla velocità di 56,7 ml/h poiché la diluizione è 1 mg/ml

CALCOLARE VELOCITÀ INFUSIONI

- **Si decide la posologia oraria:** es: Revivan fiale 200 mg, dosaggi: 2, 5, 10, 15 mcgr
Es: 10 mcgr/ min in pz di 70 kg $\rightarrow 10 \text{ mcgr} \times 70 \text{ kg} \times 60 \text{ minuti} = 42.000 \text{ mcgr} = 42 \text{ mg} / \text{h}$
- **Si decide la diluizione:** es: fiale da 200 mg: 2 fiale in 500 ml
400 mg: 500 ml = 0,8 mg / ml. **Si calcolano gli ml / h:** $42 : 0,8 = 52,5 \text{ ml} / \text{h}$.
- **Calcolando le gocce al minuto**
- **Si decide la posolog/min** es: 10 mcgr/min in pz di 70 kg $\rightarrow 10 \text{ mcgr} \times 70 \text{ kg} = 700 \text{ mcgr} / \text{min}$
- **Si decide la diluiz.:** es: Revivan fl da 200 mg, 2 fl in 500 ml $400 : 500 = 0,8 \text{ mg} = 800 \text{ mcgr}$.
- **Siccome 1 ml è uguale a 20 gocce:** $800 : 20 = 40 \text{ mcgr} / \text{litro}$
- **Si calcolano le gocce al minuto:** $700 : 40 = 17,5 \text{ gocce al minuto}$
- **Quanti ml/h di una soluzione si stanno infondendo con un deflussore se il gocciolamento è di 21 gtt/min? (Y gtt/min moltiplicato per 3 = W in mL/h)**
 $21 \text{ gtt} = 1 \text{ ml}$ quindi $20 \text{ gtt} : 1 \text{ ml} = 21 \text{ gtt} : x \text{ ml}$
 $x = 21 : 20 = 1,05 \text{ ml/min}$. Trasformando i minuti in ore ottengo: $1,05 \times 60 \text{ min} = 63 \text{ ml/h}$
- **Quanti grammi di glucosio sono contenuti in 500 ml di una soluzione glucosata al 5%?**
una concentrazione dell' X % è pari a X g in 100 ml (si scrive anche Xg/100ml)
5% significa 5 gr. per cento millilitri. Allora: $5 \text{ g} : 100 = Y \text{ g} : 500 \text{ ml} - Y = 5 \times 500 / 100 = 25 \text{ g}$
- **Per un calcolo rapido possiamo operare come segue:** Y % significa: $Y \times 10 \text{ g/l}$
Esempio: glucosio 33 % = 330 g/l

CALCOLO DELLA PERSPIRATIO INSENSIBILIS

PI = Fattore T (che dipende dalla temperatura corporea) mL / Kg / h

Es. per TC° non superiori a 37,5° C, fattore T = 0,6 $\rightarrow PI = 0,6 \times 70 \text{ Kg} \times 24 \text{ h} = 1008 \text{ ml/die}$

➤ Per **ogni decimo di grado** di temperatura, il Fattore T aumenta di **+ 0,2**

Quindi a 40,0° C $\rightarrow 40,0 - 37,5 = 2,5$ ovvero un aumento di 25 decimi di grado

$25 \times 0,2 = 5 \rightarrow \text{Fattore T} = 0,6 + 5 = 5,6$

➤ cioè a 40° C la PI è $5,6 \times 70 \text{ Kg} \times 24 \text{ h} = 9.408 \text{ ml/die}$

PRINCIPALI PREPARATI CORTICOSTEROIDEI

Composto	emivita in h	Attività anti-infi-am.	Dose equiv (mg)	Attività Na-ritentiv	Prodotti commerciali (esempi)
Idrocortisone	Breve (8-12)	1	20	1	Flebocortid fl im/ev 0.1-0.5-1 g Solucortef fl im/ev 0.1-0.25-0.5 g
Cortisone	Breve (8-12)	0.8	25	0.8	Cortone acetato cp 25 mg
Prednisone	Intermedia (12-36)	4	5	0.25	Deltacortene cp 5-25 mg
Prednisolone	Intermedia (12-36)	4	5	0.25	Soludacortin fl ev 10-25 mg Metilcortelone cp 5 mg
Metil-prednisolone	Intermedia (12-36)	5	4	0	Asmacortone fl im/ev 8-20 mg Depo-medrol fl im 40 mgL Medrol cp 4-16 mg Solu-medrol fl im/ev 40-125-500-1000-2000 mg Urbason conf 4-8 mg, cp 4 mg, fl im/ev 20-40 mg, fl ev 125 mg
Deflazacort	Intermedia (12-36)	3.3	6-7.5	0.25	Deflan cp 6-30 mg, gtt 13 mL Flantadin sosp os 13 mL, cp 6-30 mg
Triamcinolone	Intermedia (12-36)	5	4	0	Kenacort-a retard fl im 40 mg Ledercort cp 4-8 mg
Fluocortolone	Intermedia (12-36)	5	4	0	Ultralan cp 20 mg
Betametasone	Lunga (36-72)	25	0.6	0	Bentelan cp 0.5-1 mg, fl im/ev 1.5-4 mg Celestone cp 0.5 mg, conf 1 mg, gtt 0.5 mg/mL, fl im/ev 4 mg
Desametasone	Lunga (36-72)	30	0.75	0	Decadron cp 0.5-0.75 mg, fl im/ev 4-8 mg Megacort fl im/ev 4 mg Soldesam gtt 0.2% fl im/ev 4-8 mg

Tabella di Conversione degli Steroidi													
Idrocortisone – Flebocortid	20	40	60	80	100	120	140	160	200	400	625	2500	10000
Prednisone – Deltacortene	5	10	15	20	25	30	35	40	50	100	156	625	2500
Prednisolone	5	10	15	20	25	30	35	40	50	100	156	625	2500
Triamcinolone – Ledercort	4	8	12	16	20	24	28	32	40	80	125	500	2000
Metilprednisolone – Solumedrol, Urbason	4	8	12	16	20	24	28	32	40	80	125	500	2000
Betametasone – Bentelan	0,75	1,5	2,25	3	3,75	4,5	5,25	6	7,5	15	23,5	94	375
Desametasone – Soldesam	0,7	1,5	2,25	3	3,75	4,5	5,25	6	7,5	15	23,5	94	375
Deflazacort – Deflan	6	12	18	24	30	36	42	48	60	120	188	750	3000

FARMACI E FAVISMO

Elenco dei farmaci da evitare in maniera assoluta in tutte le forma di carenza:

1. **Doxorubicina** (Antitumorale)
2. **Furazolidone** (Chemioterapico)
3. **Acido nalidixico** (Chemioterapico)
4. **Nitrofurantoina** (Chemioterapico)
5. **Sulfacetamide** (Chemioterapico)
6. **Sulfametoxazolo** (Chemioterapico)
7. **Sulfanilamide** (Chemioterapico)
8. **Sulfapiridina** (Chemioterapico). La sulfapiridina è un componente della sulfasalazina
9. **Sulfasalazina**
10. **Sulfadimidina** (chemioterapico)
11. **Primachina** (Antimalarico)
12. **Blu di metilene** (v. Metiltioninocloruro) (Terapia metaemoglobinemia; Evidenziatore fistole)
13. **Niridazolo** (Antielmintico)
14. **Naftalina** (Antitarme)
15. **Acetanilide** (Analgesico-antipiretico) (non più usato)
16. **Fenilidrazina** (Anti-policitemia -- non più utilizzato)
17. **Tiazole sulfone** (Antilebbra)
18. **Blu di toluidina** (Evidenziatore tumori)
19. **Trinitrotoluene** (Esplosivo)
20. **Fenazopiridina** (Analgesico urinario) (non in commercio in Italia)
21. **Pamachina** (Antimalarico) (non in commercio in Italia)
22. **Chinina** (Antimalarico)
23. **Vitamina K** (Vitamina)
24. **Probenecid** (Antigottoso)
25. **Chinidina** (antiaritmico)
26. **Dapsone** (sulfonamidico)
27. **Sulfoxone** (sulfonamidico)
28. **Glucosulfone sodico Sulfone** (non in commercio in Italia)
29. **Chinolonic vari** (Ciprofloxacina, Enoxacina, Levofloxacina, Lomefloxacina, Norfloxacina, Ofloxacina, Pefloxacina, Rufloxacina)
30. **Nitrofurazone** (Antibatterico) non in commercio in Italia
31. **Ac. Paraminosalicilico** (antibatterico)
32. **Beta-naftolo** (Antielmintico) Non in commercio in Italia
33. **Stibofene** (Antielmintico) Non in commercio in Italia
34. **Metiltioninocloruro** (Disinfettante urinario a base di blu di metilene)
35. **Dimercapolo**

Sostanze che vanno usate con precauzione:

1. **Paracetamolo** (antipiretico – analgesico)
Non sconsigliato nell' aggiornamento attuale, anzi consigliato in luogo dell' Aspirina nei casi in cui questa non sia indispensabile
2. **Fenacetina** (antipiretico – analgesico)
"Dosi moderate sembrano innocue"
3. **Acido acetilsalicilico** (antipiretico – analgesico) Da evitare nella forma di carenza Mediterranea, Asiatica e Mediorientale. Permessi nei casi di assoluta necessità alle dosi di 1 g. con le dovute cautele.
4. **Aminopirina** (amidopirina) (antipiretico – analgesico)
5. **Antipirina** (antipiretico – analgesico)
6. **Fenilbutazone** (antipiretico – analgesico)
7. **Cloramfenicolo** (Antibiotico). Da evitare nella forma di carenza Mediterranea, Asiatica e Mediorientale.
8. **Streptomicina** (Antibiotico)
9. **Isoniazide** (chemioterapico) anti-TBC

- | | |
|--|--|
| <p>10. Sulfacitina (chemioterapico)</p> <p>11. Sulfadiazina (chemioterapico)</p> <p>12. Sulfaguanidina (chemioterapico)</p> <p>13. Sulfamerazina (chemioterapico)</p> <p>14. Sulfametossipiridazina (chemioterapico)</p> <p>15. Sulfisoxazolo (chemioterapico) Da evitare nella forma di carenza Mediterranea, Asiatica e Mediorientale.</p> <p>16. Trimetoprim (chemioterapico) Citato in associazione con sulfamidico: vietato.</p> <p>17. Clorguanidina (antimalarico)</p> <p>18. Cloroquina (antimalarico) Da evitare nella forma di carenza Mediterranea, Asiatica e Mediorientale. Può essere usato sotto sorveglianza nella malaria acuta.</p> | <p>19. Chinina (antimalarico)</p> <p>20. Pirimetamina (antimalarico)</p> <p>21. Acido ascorbico (vit. C)</p> <p>22. Menadione Na bisolfito (vit.)</p> <p>24. Fenitoina (anticonvulsivante)</p> <p>25. Colchicina (antiartritico)</p> <p>26. Difenidramina (antistaminico)</p> <p>27. L-dopa (antiparkinsoniano)</p> <p>29. Procainamide idrocloruro (antiaritmico)</p> <p>31. Antazolina (Antistaminico decongestionante nasale)</p> <p>32. Benzexolo (antiparkinsoniano)</p> <p>33. Menaptona vitamina K Da ritenersi analogo a quanto detto per la Vit. K</p> <p>34. Acido paraaminobenzoico (vitamina H)</p> <p>35. Tripelenamina (antistaminico)</p> |
|--|--|

Consigli terapeutici pratici

Antibiotici e chemioterapici

In caso di necessità possono essere assunti senza pericolo di crisi: l'ampicillina, l'amoxicillina, l'amoxicillina + ac. clavulanico, le cefalosporine, i macrolidi, le ureidopenicilline, gli aminoglicosidi, gli aminopeptidi. L'associazione sulfametossazolo-trimetoprim, che trova indicazione in pediatria soprattutto nell'otite e nelle infezioni delle vie urinarie, è vietata. Numerosi sulfamidici sono stati segnalati come responsabili di crisi emolitiche. Proibiti i chinolonici.

Antipiretici, antinevralgici, antinfiammatori

Acido acetilsalicilico: Numerosi studi dimostrano che l'aspirina a dosi normali antipiretiche non è responsabile della crisi emolitica eventuale; questa sarebbe causata dall'infezione. Emolisi, tuttavia, è stata dimostrata dopo ingestione di aspirina in soggetti con G6PD A--, nelle varianti Asiatiche e Milwaukee. Va riservato ai casi in cui non sia sostituibile da paracetamolo o altri FANS diversi.

Paracetamolo: non ha effetto emolitico in numerose varianti di deficit di G6PD (G6PD A--, Canton, Mahydol). Sono segnalati casi di emolisi in corso di infezione ma un ampio studio italiano dimostra l'assenza di effetto emolitico in bambini affetti da deficit di tipo mediterraneo. In caso di necessità, a qualsiasi età, può essere somministrato senza alcun pericolo il paracetamolo a dosi antipiretiche (20-40 mg/kg/die). E' infatti consigliato dal Ministero al posto dell'Aspirina.

La fenazopiridina è da evitare in maniera assoluta. L'aminopirina, l'antipirina, la fenacetina e il fenilbutazone sono riportati fra i farmaci "dubbi". Non esistendo dati di valutazione rigorosa di questi farmaci in pazienti affetti da deficit di G6PD, è conveniente non utilizzarli.

LINEE GUIDA TAO			
PATOLOGIA	IN QUALI CASI ?	RANGE INR (TARGET)	PER QUANTO TEMPO?
Fibrill. Atriale non valvolare cronica (FANV)	Paz. ad elevato rischio di ictus : > 75 anni + ipertensione e/o diabete; oppure soggetti di qualunque età con precedente TIA e/o ictus e/o precedente embolia sistemica e/o insuff. cardiaca congestizia e/o insuff. ventricolare (FE<25%) e/o coronaropatia	2,0-3,0 (2,5)	indefinito
Fibrill. Atriale acuta	> 48 ore	2,0-3,0 (2,5)	3-4 settimane prima della cardioversione e 3-6 mesi dopo aver ottenuto il ritmo sinusale
Fibrill. Atriale valvolare	Tutti i casi	2,0-3,0 (2,5)	Indefinito
Valvulopatie	Se associate a : F.A.; pregressa embolia;trombosi intracavitaria; dilatazione atrio sin.(>55 mm).	2,0-3,0 (2,5)	Indefinito
Reinfarto (prevenzione secondaria ischemia miocardia)	Associata a : F.A; embolia polmonare e/o sistemica; protesi valvolare; intolleranza all'ASA.	2,0-3,0 (2,5)	Indefinito
IMA	IMA anteriore esteso; discinesia di parete; aneurisma ventricolare o trombosi intracavitaria	2,0-3,0 (2,5)	1-3 mesi (o fino alla lisi completa di eventuale trombo), quindi proseguire con ASA
Protesi valvolare	Biologica (in tutti i casi)	2,0-3,0 (2,5)	3 mesi (quindi prosecuzione con ASA)
Protesi valvolare	meccanica	2,5-3,5 (3,0)	Indefinito

Protesi valvolare	Meccanica-biologica: in caso di ictus	Rivedere e modificare l'intensità della TAO	Indefinito
TEV (TVP/ EP)	Da causa nota,transitoria: (gravidanza; contraccezione; immobilità; intervento chirurgico, etc.), 1° episodio; TVP distale (delle vene del polpaccio)	2,0-3,0 (2,5)	3-6 mesi (eseguire monitoraggio con ecodoppler con compressione + D-Dimeri+ esame clinico)
TEV (TVP / EP)	Da causa nota, transitoria, TVP prossimale (femoro-poplitea)	2,0-3,0 (2,5)	1 anno (eseguire monitoraggio con ecodoppler con compressione + D-Dimeri + clinica)
TEV (TVP/ EP)	idiopatica	2,0-3,0 (2,5)	1 anno o tempi più lunghi (studio ELATE)
TEV (TVP/ EP)	Trombofilia; cancro; recidiva di TVP/EP	2,0-3,0 (2,5)	indefinito
Stenosi sub-occlusive-Dissecazione arterie	Arterie carotidee e/o vertebrale e/o vertebro-basilari	2,0-3,0 (2,5)	3-6 mesi (in caso di persistenza della stenosi e/o della dissecazione, la TAO andrà proseguita per tempi più lunghi)

Se paziente esegue Plasmaferesi o ha PT INR elevato e non si nutre per os bisogna somministrare Konakion;

Pazienti asintomatici con INR <5: studi osservazionali indicano che il rischio di sanguinamento è basso. Ridurre o omettere una dose insieme a uno stretto controllo dell'INR è un modo di procedere ragionevole.

Pazienti asintomatici con INR >5: in questi casi l'uso della vitamina K riporta l'INR al range desiderato in modo sicuro rispetto alla sola sospensione della dose.

La vitamina K può essere somministrata per via orale o endovenosa sebbene quest'ultima via di somministrazione determini un più rapido abbassamento dell'INR. Il dosaggio consigliato sia per la via orale che per quella endovenosa in questi casi è di 1-2,5 mg. La vitamina K richiede circa 24 ore per una sua azione completa mentre devono trascorrere almeno 4 ore per vederne i primi effetti sull'INR. Reintrodurre l'anticoagulante orale quando l'INR torna inferiore a 5. La via sottocutanea è da evitare per il suo effetto non prevedibile.

Sanguinamento severo o minaccioso per la vita: oltre alla somministrazione di 5-10 mg di vitamina K e come in tutti gli altri casi la sospensione dell'anticoagulante orale è bene somministrare: concentrato di **complesso protrombinico** al dosaggio di 30-50 mg/kg, tenendo conto che il suo effetto è immediato, ma transitorio; In caso di non disponibilità del complesso protrombinico si utilizza il plasma fresco al dosaggio minimo di 15 ml/kg.

	PT INR	Dose
1 giorno	Prima di iniziare l'assunzione di Warfarin dovrebbe essere ottenuto un baseline PT INR	5.0 mg
2 giorno	<1.5 1.5-1.9 2.0-2.5 >2.5	5.0 mg 2.5 mg 1.0-2.5 mg 0.0 mg
3 giorno	<1.5 1.5-1.9 2.0-3.0 >3.0	5.0-10.0 mg 2.5-5.0 mg 0.0-2.5 mg 0.0 mg
4 giorno	<1.5 1.5-1.9 2.0-3.0 >3.0	10.0 mg 5.0-7.5 mg 0.0-5.0 mg 0.0 mg
5 giorno	<1.5 1.5-1.9 2.0-3.0 >3.0	10.0 mg 7.5-10.0 mg 0.0-5.0 mg 0.0 mg
6 giorno	<1.5 1.5-1.9 2.0-3.0 >3.0	7.5-12.5 mg 5.0-10.0 mg 0.0-7.5 mg 0.0 mg

Target INR 2.5 (range 2.0-3.0) Valore di INR:	Target INR 3.0 (range 2.5-3.5) Valore di INR:	Adegguamento della dose di Warfarin	Controllo dell'INR
<1.5	<1.5	Incrementare la dose settimanale del 10-20% (considerare la possibilità di un'extra-dose, da aggiungere alla dose del I giorno, corrispondente al 5-10% della dose settimanale)	4-8 giorni
1.5-1.9	1.5-2.4	Incrementare la dose settimanale del 5-10% (considerare la possibilità di un'extra-dose, da aggiungere alla dose del I giorno, corrispondente al 5-10% della dose totale settimanale)	7-14 giorni
2.0-3.0	2.5-3.5	Mantenere le dosi settimanali raggiunte	Vedi algoritmo follow-up
3.1-3.9	3.6-4.5	Ridurre del 5-10% la dose settimanale (eventualmente ridurre del 5-10% della dose totale settimanale la dose del I giorno)	7-14 giorni
4.0-4.9	4.5-5.0	Sospendere per 1 giorno la terapia. Ridurre del 10-20% la dose totale settimanale	4-8 giorni
>5.0	>5.0	Stop al Coumadin fino a quando l'INR = 3.0. riprendere il Warfarin con dosi ridotte del 20-50% rispetto alla dose settimanale assunta precedentemente	quotidiano

CARDIOLOGIA

DIAGNOSI DI IMA

Per la diagnosi di IMA devono essere presenti almeno due dei seguenti elementi:

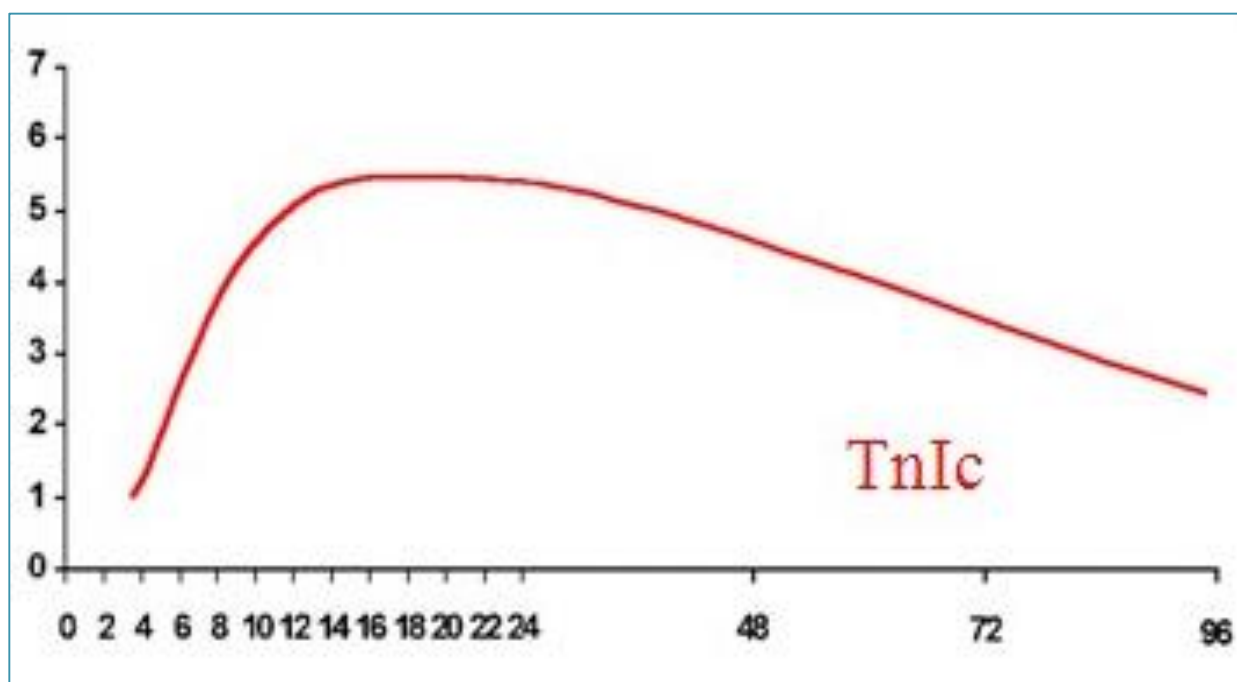
- dolore toracico severo e prolungato con o senza irradiazione;
- variazioni tipiche ECG (vedi oltre);
- incremento di enzimi cardiaci seriati (**Troponina I con curva a 0 - 3 - 6 - 12 - 24 h**).

NUOVI CRITERI DI IMA: un MI è definito quindi secondo il panel di esperti da valori specifici di cTn e almeno 1 dei seguenti 5 criteri diagnostici:

- sintomi di ischemia
- recenti o presumibilmente recenti cambiamenti in segmento ST e onda T o blocco di branca sinistro (LBBB)
- sviluppo di onde Q patologiche
- evidenze di anormalità delle pareti o perdita di vitalità miocardica
- identificazione di trombi intracoronarici.

FALSI POSITIVI DI AUMENTO TROPONINA: Miocardite, Pericardite, Patologie delle valvole cardiache, Cardiomiopatia ipertrofica, Aritmie severe (tachi- e bradi-aritmie), Scompenso cardiaco grave, Cuore polmonare acuto, Traumi cardiaci, Tossicità cardiaca da chemioterapici, Amiloidosi e sarcoidosi cardiaca, Rigetto nel trapianto cardiaco e...

Embolia polmonare, Edema polmonare acuto, Severi fenomeni di ipertensione o ipotensione, Insufficienza renale cronica, Ipotiroidismo, Patologie cerebrovascolari su base ischemica, Sepsì, Veleno di animali, Anemia falciforme, Attività fisica strenua e prolungata.



L'INFARTO MIOCARDICO ACUTO

COME RICONOSCERLO

Il riconoscimento dell'infarto miocardico acuto, ancora in evoluzione, si basa sull'analisi del tratto ST

Il riconoscimento dell'infarto miocardico stabilizzato si basa invece sull'analisi del complesso ventricolare

CRITERI

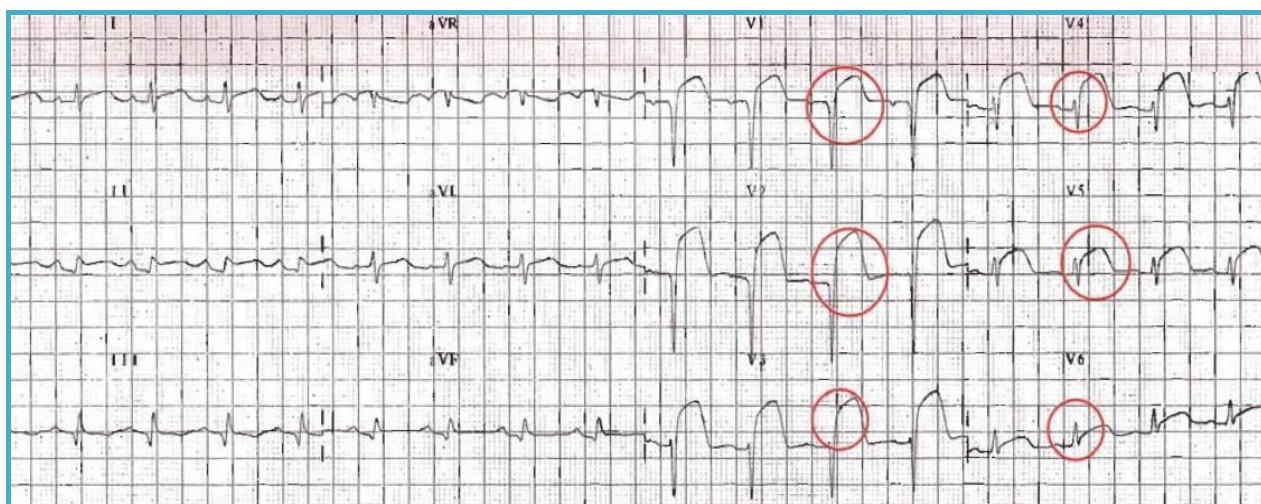
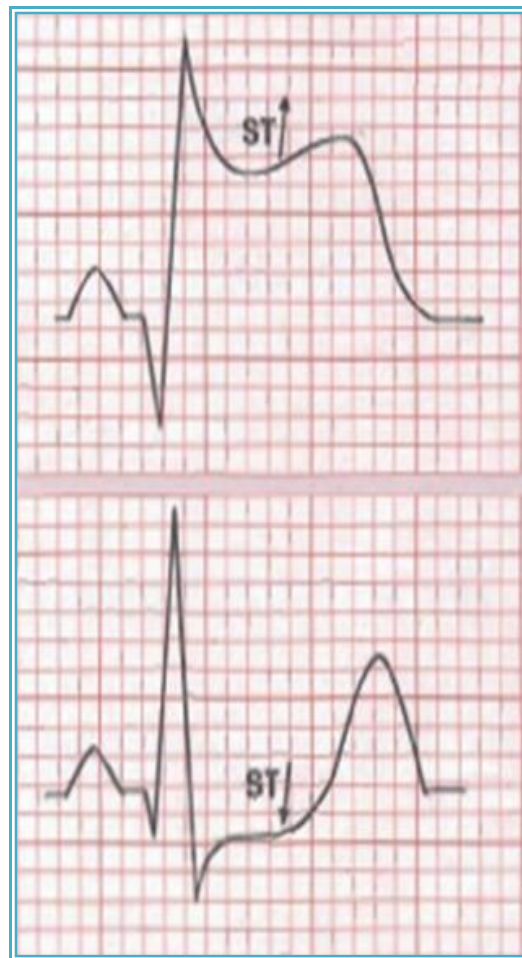
- Sopraslivellamento a convessità superiore del tratto ST ≥ 1 mm

oppure

- Sottoslivellamento orizzontale di ST ≥ 1 mm

LOCALIZZAZIONE

- **IMA settale**
alterazioni del tratto ST in V1 e V2
- **IMA anteriore**
alterazioni del tratto ST in V3 e V4
- **IMA laterale basso**
alterazioni del tratto ST in V5 e V6
- **IMA laterale alto**
alterazioni del tratto ST in D1 e aVL
- **IMA inferiore o diaframmatico**
alterazioni del tratto ST in D2, D3 e aVF



SPIEGAZIONE

L'IMA è una conseguenza dell'occlusione acuta di una coronaria per un trombo sviluppatosi a livello di una stenosi aterosclerotica.

L'occlusione di un ramo provoca l'ischemia dell'area miocardica da esso perfusa.

- L'ischemia transmurale provoca un sopraslivellamento a convessità miocardica superiore del tratto ST
- L'ischemia subendocardica provoca sottoslivellamento orizzontale del tratto ST

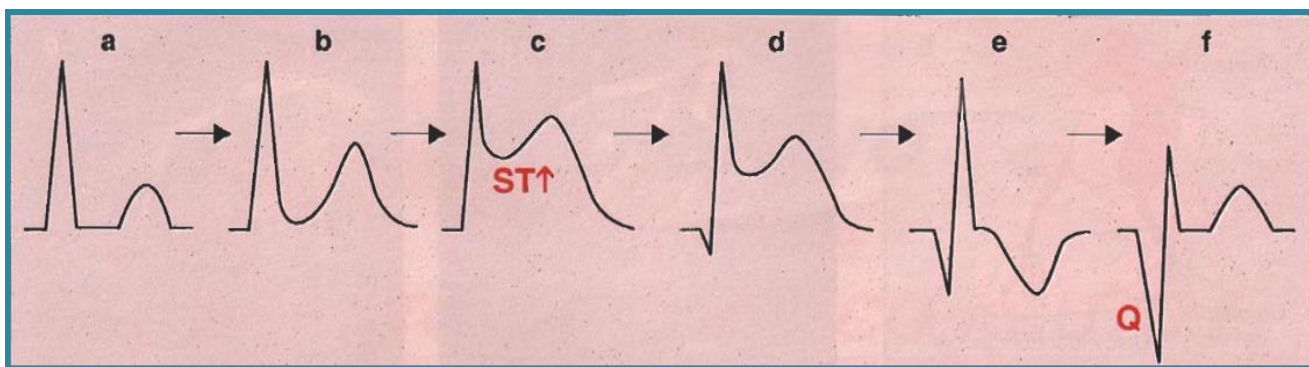
Le alterazioni del tratto ST sono limitate alle derivazioni prospicienti la zona ischemica.

- L'occlusione della discendente anteriore provoca ischemia transmurale (sopraslivellamento di ST) o subendocardica (sottoslivellamento di ST) nel setto (V1 e V2) e/o nella parete anteriore (V3 e V4)
- L'occlusione del ramo marginale ottuso provoca ischemia (sopra- o sottoslivellamento di ST) nella parete laterale alta (D1 e aVL) e/ o bassa (V5 – V6)
- L'occlusione della coronaria destra provoca ischemia (sopra- o sottoslivellamento di ST) nella parete inferiore del ventricolo sinistro (D2, D3 e aVF o in almeno due delle suddette derivazioni)

Se l'ischemia persiste ininterrottamente per almeno 30 minuti una parte o tutta l'area ischemica andrà in necrosi e compariranno le alterazioni tipiche dell'infarto stabilizzato (onda Q patologica).

Quando compare la necrosi i segni di ischemia si attenuano o scompaiono gradualmente. La persistenza dopo settimane può indicare lo sviluppo di un aneurisma nella zona infartuata.





SIGNIFICATO CLINICO

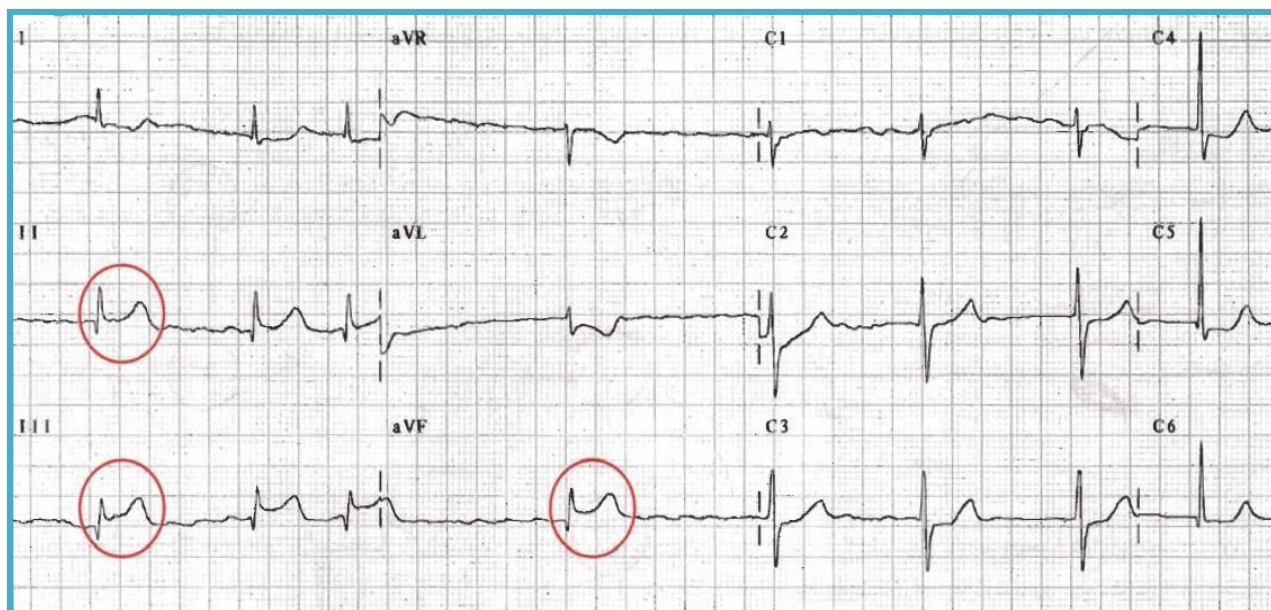
Le alterazioni del tratto ST non sono specifiche della cardiopatia ischemica.

Il sopraslivellamento diffuso del tratto ST (in quasi tutte le derivazioni) deve far sospettare la presenza di pericardite soprattutto se il paziente è molto giovani o non ha fattori di rischio coronarico.

Sopraslivellamenti non ischemici del tratto ST si possono osservare in presenza di BBS, embolia polmonare massiva e in pazienti con Sindrome di Brugada o Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. Nei giovani maschi non è raro trovare lievi sopraslivellamenti ST nelle derivazioni precordiali (soprattutto in V1 e V2).

Sottoslivellamenti persistenti limitati alle derivazioni di sinistra (D1, aVL, V5 e V6) in soggetti con ipertensione arteriosa o valvulopatia aortica suggeriscono la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra anche se l'indice di Sokolow è normale.

Sottoslivellamento non ischemici si associano a BBS, BBD, terapia con digitale o altri farmaci e iperkaliemia.



GRIGLIA DI INTERPRETAZIONE DELL'ECG

OBIETTIVO DIAGNOSTICO	CRITERI DIAGNOSTICI	
	Derivazioni Periferiche	Derivazioni Precordiali
Ritmo sinusale	- Le onde P devono essere presenti (positiva in D2 e negativa in aVR) - Le onde P devono avere morfologia abituale per soggetto e derivazione - L'asse dell'onda P dev'essere normale - In una stessa derivazione, le onde P devono essere uguali - La frequenza delle P deve essere costante e fra 50 e 100' - Ci devono essere i complessi QRS - I complessi QRS devono avere morfologia abituale per soggetto e derivazione - La frequenza dei QRS deve essere costante e fra 50 e 100' - Ci deve essere un'onda P ogni complesso QRS - La P deve precedere ogni QRS - L'intervallo PR dev'essere normale (0,12-0,20'') e costante	
Frequenza cardiaca	- Trovate un'onda R che cada su di un lato di un quadrato grande; contate 300, 150, 100, 75, 60, 50 per ogni quadrato grande prima dell'altra onda R. - Si divide 300 per il n. di quadrati grossi fra due onde R - Indicato nel caso di aritmie, con intervallo R-R' irregolare (ad esempio la fibrillazione atriale). Si misurano 30 quadrati grossi (= 6 secondi), si conta il numero di QRS e si moltiplica per 10, ottenendo la frequenza media al minuto	
Extrasistoli sopraventricolari	Complessi ventricolari prematuri con forma e durata simile agli altri QRS	
Extrasistoli Ventricolari	Complessi ventricolari prematuri con forma e durata diversa	
Fibrillazione atriale	RR variabile	Presenza di onde f in V1
BAV I	PQ/PR > 0.20 s	PQ/PR > 0.20 s
BAV II	Presenza di qualche onda P non condotta	Come nelle periferiche
BAV III	- FC < 50 bpm - QRS larghi (< 0.12 s) e deformati - Onde P presenti con fq > 60 - Onde P dissociate dai QRS	Come nelle periferiche

Ingrandimento atriale sinistro	• P bifida in alcune derivazioni • Durata dell'onda P = 0.08 s	Onde P con negatività finale prominente in V1
Ingrandimento atriale destro	• Onda P appuntita • Ampiezza onda P > 0.2 mV in D2-D3	Ampiezza onda P > 0.2 mV in V1-V2
Complesso ventricolare nelle precordiali	-	Aspetto rS in V1 e V2 RS in V3 e V4 Rs o qRs in V5 e V6
IMA Settale		Sopra- sottoslivellamento ST in V1 e V2
IMA Anteriore		Sopra- sottoslivellamento ST in V3 e V4
IMA Laterale		Sopra- sottoslivellamento ST in V5 e V6
IMA Laterale alto	Sopra- sottoslivellamento ST in D1 e aVL	
IMA Inferiore	Sopra- sottoslivellamento ST in due tra D2, D3 e aVF	
Infarto stabilizzato Settale		Onda r assente in V1-V2 oppure $rV1 > rV2$
Infarto stabilizzato Anteriore		Onda r assente in V3-V4 oppure $rV3-4 < rV1-2$
Infarto stabilizzato Laterale		Onda q patologica in V5-V6
Infarto stabilizzato Laterale alto	Onda q patologica in D1 e aVL	
Infarto stabilizzato inferiore	Onda q patologica in almeno due tra D2, D3 e aVF	
IVS	• Indice di Sokolow: onda S in V1-2 + onda R in V5-6 > 35 mm • Indice di Lewis: (onda RI + SIII) - (RIII + SI) > 16 mm • Indice di Romhilt-Estes : sistema a punteggio che tiene conto del voltaggio e della durata del QRS e dell'onda P, della fase di ripolarizzazione, dell'asse del QRS. L'ipertrofia dà un punteggio > 4 o 5. • Cornell modificato: negli uomini (onda R in aVL + onda S in V3) x durata QRS / nelle donne: (onda R in aVL + onda S in V3 + 8mm) x durata QRS V. N: 2440 mm*msec • Indice di Perugia: onda R in aVL + onda S in DIII > 20 mm nei maschi e >28 mm nelle donne (Modificato con un valore patologico unificato > 24 mm) + strain • Strain: modifica del tratto ST -T : inversione con lenta discesa, rapida risalita con overshoot finale.	

IVD	• Aspetto Rs, R, qR in V1-2 e RS in V5-6 oppure • Aspetto rS da V1 a V4 e RS in V5-6 • Asse elettrico deviato a destra ($> + 90^\circ$); • Onda R dominante in V1 • Assenti i segni di infarto antero-laterale e inferiore • Durata del QRS inferiore a 0.12 sec	
BBD	-	Onda r' o R' in V1 QRS 0.08-0.12 (incompleto) > 0.12 (completo)
BBS	• Durata QRS > 0.12 s • Onda R larga e intaccata in D1 e aVL	• Durata QRS > 0.12 s • Aspetto rS da V1 a V5-V6 • Onda R larga e intaccata in V5 e V6
EAS	Aspetto RS o rS in D2 e QRS positivo netto in D1 e aVL	-
EPS	QRS negativo netto in D1 e QRS positivo netto in D3 e aVF	-
WPW	• PQ < 0.12 s • Onda delta e parte iniziale QRS positiva in D1 • Durata QRS > 0.08 s	• PQ < 0.12 s • Onda delta e parte iniziale QRS positiva in V5-V6 • Durata QRS > 0.08 s
Pacemaker	Complessi ventricolari larghi e deformati preceduti da uno spiki	Come nelle periferiche

RICORDA: la carta dell'ECG è millimetrata. In altezza, si misura l'ampiezza della deflessione, e 1 mm corrisponde a 0,1 millivolt (10 mm = 1 mV). L'asse orizzontale misura il tempo: 1 mm = 0,04 secondi (1 quadrato grande = 5 quadratini = 0,04 x 5 = 0,2 sec)

INTERVALLO QT

Con il termine intervallo QT si intende il tratto di ECG che si estende dall'inizio del complesso QRS fino al termine dell'onda T. L'intervallo QT esprime il tempo necessario al miocardio ventricolare per depolarizzarsi e ripolarizzarsi.

L'intervallo QT viene misurato in DII in tre intervalli RR differenti e ne viene calcolata la media. Se DII non è adatta allora si passa, in ordine, a V5, V4, V3, V2. L'intervallo QT dipende dalla frequenza cardiaca, ovvero maggiore è la frequenza cardiaca minore è l'intervallo QT; pertanto, la valutazione generale sulla normalità di questo parametro impone una correzione per la frequenza cardiaca.

La sindrome da QT lungo (LQTS) è un eterogeneo gruppo di disturbi congeniti o acquisiti dei canali ionici coinvolti nella ripolarizzazione. E' caratterizzata da un prolungamento dell'intervallo QT all'ECG di superficie e dalla conseguente predisposizione a sviluppare sincope e morte cardiaca improvvisa (SCD) per causa aritmica. Nella maggior parte dei casi l'exitus è provocato da tachicardie ventricolari polimorfe maligne chiamate "torsades de pointes".

Fattori di allungamento del QT legati al paziente :

- Sindrome congenita del QT lungo
- Sesso femminile
- Bradicardia significativa, storia di aritmie sintomatiche o altre malattie cardiache
- Bilancio elettrolitico alterato
- Alterate funzioni renale o epatica
- Ipotiroidismo

Il canale del potassio IKr è codificato dal gene umano e studi di tranfezione di cellule del gene HERG mostrano un antagonismo diretto di alcune sostanze tra cui aloperidolo, sertindolo, clozapina, tioridazina e clorpromazina. Questo è il meccanismo maggiormente implicato nell'allungamento del QT. Il blocco del recettore IKr risulta dose dipendente. Alcuni antipsicotici sembrano interferire anche con i canali del sodio e del calcio

Torsione di punta, e adesso?

O termina o innesca un rientro che determina

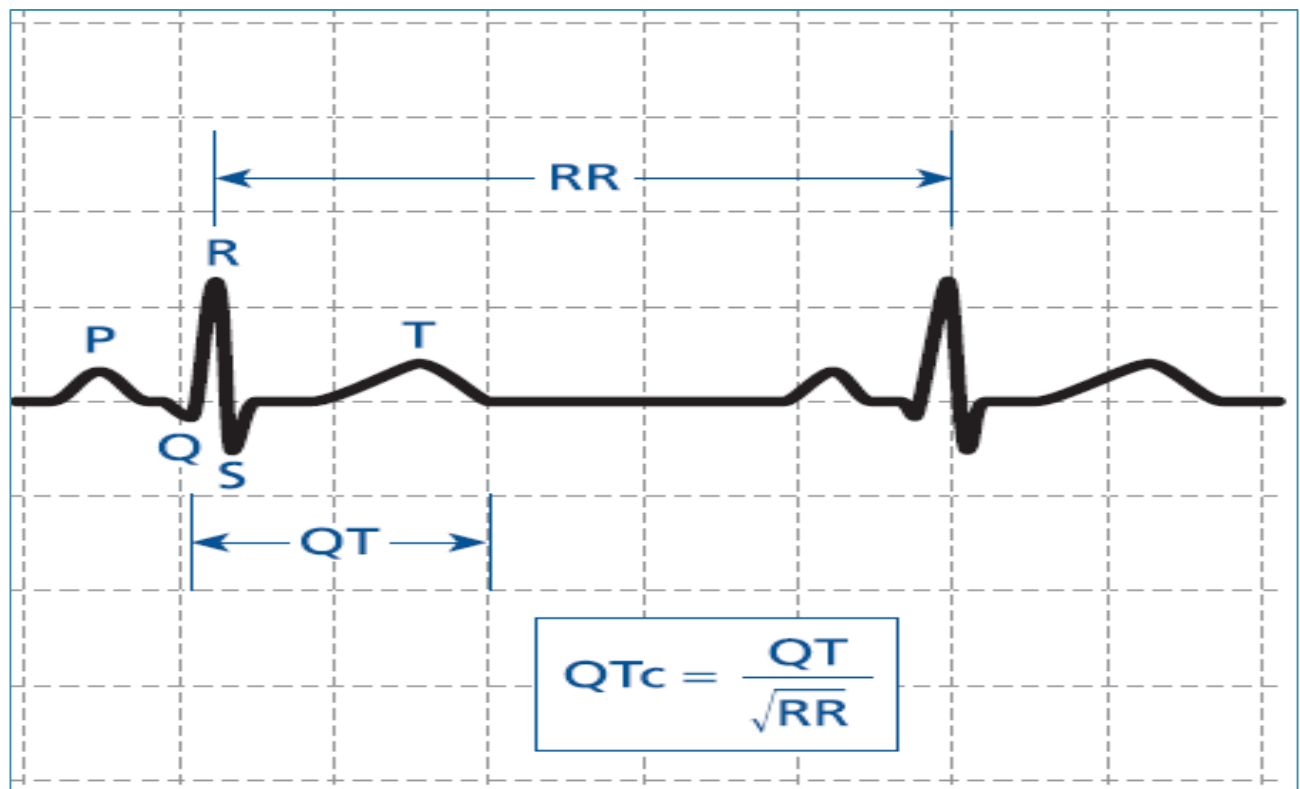
un fibrillazione ventricolare con exitus del paziente se non defibrillata.

Il mio paziente ha il QT lungo, cosa faccio?

- sospensione dei farmaci implicati nell'allungamento del tratto QT;
- il mantenimento di livelli di concentrazione di K⁺ plasmatici tra 4 –4,5 mmol/L;
- la somministrazione di 1 –2 g di solfato magnesio EV, con possibilità di aumentare la dose e la velocità d'infusione in base alla gravità del quadro clinico;
- in caso di refrattarietà al trattamento e di concomitante bradicardia, può essere d'aiuto il "pacing cardiaco temporaneo" o l'isoproterenolo.

Valori QTc (msec – correzione con formula di Bazett)		
	Maschi adulti	Femmine adulte
Normale	< 430	< 450
Borderline	430-450	450-470
Patologico	> 450	> 470

Il prolungamento QT è correlato al blocco dei canali del potassio, questi riducono la corrente di ripolarizzazione in uscita e prolungano la durata del potenziale d'azione e l'intervallo QT. INTERVALLO QT: è la distanza tra la prima deflessione del QRS e la fine dell'onda T. IL QTc misura la durata (tempo) diviso la radice dell'intervallo RR in sec. Nota: il QT viene misurato in msec, L'intervallo RR in sec, quindi il QTc è una standardizzazione della durata del QT per la FC (idealmente a 60bpm).



Farmaci cardiovascolari Amiodarone Chinidina Disopiramide Dobutamina Dopamina Efedrina Epinefrina Flecainide Ibutilide Indapamide Isradipina Midodrina Norepinefrina Sotalolo	Farmaci SNC Aloperidolo Amitriptilina Citalopram Cloralio idrato Clorpromazina Clomipramina Droperidolo Felbamato Fluoxetina Galantamina Imipramina Levomepromazina Litio Metadone Metilfenidato Nortriptilina Olanzapina Paroxetina Quetiapina	Risperidone Sertindolo Sertralina Tioridazina Tizanidina Trimipramina Venlafaxina Farmaci GI Dolasetron Domperidone Granisetron Ondansetron Farmaci respiratorio Salbutamolo Salmeterolo Terbutalina	Farmaci antibatterici Azitromicina Ciprofloxacina Claritromicina Eritromicina Levofloxacina Moxifloxacina Ofloxacina Cotrimossazolo Farmaci antimicotici Fluconazolo Itraconazolo Ketoconazolo Voriconazolo	Farmaci antiparassitari Clorochina Meflochina Pentamidina Farmaci antivirali Amantidina Foscarnet Farmaci decongestionanti nasali e antistaminici Fenilefrina Fenilpropanolamina Pseudoefedrina Terfenadina	Altri farmaci Alfuzosina Octreotide Sibutramina Tacrolimus Tamoxifene Vardenafil
--	---	---	--	---	---

PRINCIPALI ALTERAZIONI DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE

<i>Tipo di alterazione</i>	<i>Gasanalisi nella forma acuta</i>	<i>Compenso fisiologico</i>	<i>Gasanalisi nella forma compensata</i>
Acidosi respiratoria $\frac{HCO_3^-}{CO_2} \uparrow$	pH - - pCO ₂ ++ BS - BE -	Riassorbimento di basi, ipocloremia	pH - pCO ₂ + BS ++ BE ++
Alcalosi respiratoria $\frac{HCO_3^-}{CO_2} \downarrow$	pH ++ pCO ₂ - - BS + BE +	Ritenzione di sodio, escrezione renale di basi	pH + pCO ₂ - BS - - BE - -
Acidosi metabolica $\frac{HCO_3^-}{CO_2} \downarrow$	pH - - pCO ₂ + BS - - BE - -	Iperventilazione	pH - pCO ₂ - BS - - BE -
Alcalosi metabolica $\frac{HCO_3^-}{CO_2} \uparrow$	pH ++ pCO ₂ n BS + + BE +	Ipoventilazione	pH + pCO ₂ ++ BS + BE ++

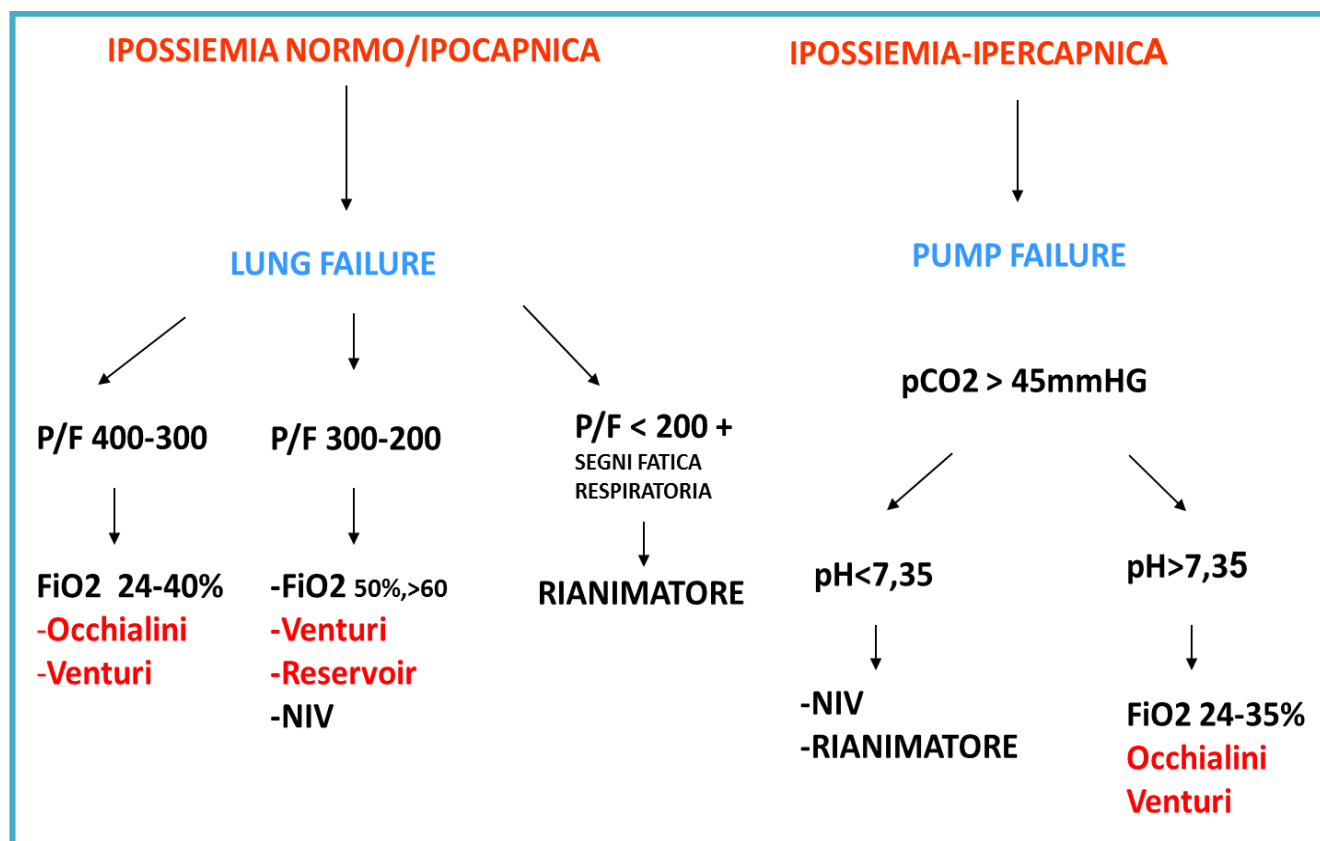
BS = bicarbonati standard; BE = eccesso di basi

RACCORDI MASCHERA DI VENTURI

24 %	Blu	4 L/min
28 %	Giallo	4 L/min
31 %	Bianco	6 L/min
35 %	Verde scuro	8 L/min
40 %	Rosso	8 L/min
50 %	Arancio	12 L/min
60 %	Verde chiaro	12 L/min

CAUSE DI ACIDOSI METABOLICA	<u>Gap anionico aumentato</u> • chetoacidosi (diabete mellito denutrizione, alcool); • acidosi lattica; • avvelenamenti (salicilati, etanolo, glicole etilenico); • insufficienza renale; • iatrogena (metformina, agenti retrovirali);	<u>Gap anionico normale</u> • acidosi tubulare renale; • ostruzione urinaria; • rapido incremento della volemia con soluzioni saline;
CAUSE DI ALCALOSI METABOLICA	• da perdita di Cloruri (vomito, diuretici); • da grave deplezione di potassio → perdita renale di H^+; • da iperincrezione di steroidi surrenalici (Iperaldosteronismo I o II, sdr di Cushing e Better) → perdita renale di H^+; • ingestione di alcali o terapia endovenosa inappropriata; • correzione troppo veloce della ventilazione di BPCO con $PaCO_2$ e HCO_3 plasmatico elevati;	
CAUSE DI ACIDOSI RESPIRATORIA	• depressione dei centri del respiro a livello bulbare (anestetici, narcotici, ipossia, traumi o patologie del SSN); • blocchi della trasmissione nervosa ai muscoli respiratori (processi patologici, farmaci, tossine); • disfunzioni o alterazioni della parete toracica e/o dei muscoli respiratori • patologie polmonari ostruttive, restrittive od obliterative;	
CAUSE DI ALCALOSI RESPIRATORIA	• polmoniti, asma, embolia polmonare; • sepsi, ipertermie; • iatrogena o tossica; • insufficienza epatica; • patologie del SSN; • ascensione a grandi altezze; • gravidanza.	

LINEE GUIDA SPREAD 2011: La supplementazione di O₂ deve SEMPRE essere attuata in presenza di $SO_2 \leq 92\%$



PaO₂/FiO₂

>400 normale
400-300 alterato
300-200 molto alterato
<200 gravemente

CANNULE NASALI

	FiO ₂
• 1L/min	~ 0,24
• 2L/min	~ 0,28
• 3L/min	~ 0,32
• 4L/min	~ 0,36
• 5L/min	~ 0,40

RESERVOIR ALMENO 8-10 L >0.60
 MASCHERA DI VENTURI (vedi sopra)
 IN ARIA AMBIENTE 0.21

INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

- Tipo 1 ipossiemia associata a ipocapnia o normocapnia. In genere è dovuta a patologia del parenchima polmonare (Lung Failure)
 - Tipo 2 ipossiemia associata ad ipercapnia. In genere dovuta ad alterazioni della capacità ventilatoria polmonare (Pump failure)
- Alcune cause determinano solo IR di tipo 2 (ipossico ipercapnica):
- Cerebrali: SCVA, poliomielite bulbare, overdose, depressione postoperatoria da anestetici, sostenuta attività epilettica.
 - Midollo spinale: SLA, poliomielite, traumi
 - Sistema neuromuscolare: SM, Miastenia, tetano
 - Torace e pleura: cifoscoliosi, obesità, pneumotorace. Distrofia muscolare

TABELLA INTERPRETATIVA MARKERS EPATITE A-B

FASE	INFETTIVITA'	HBsAg	HBsAb	HBcAb IgG	HBcAb IgM	HBeAg	HBeAb
INCUBAZIONE	SI	+	-	-	-	-	-
ACUTA INIZIALE	SI	+	-	-	-	+	-
ACUTA INIZIALE	SI	+	-	+/-	+	+	-
ACUTA senza HBs	SI	-	-	-	+	-	-
CONVALESCENZA	NO	-	+	+	+/-	-	+
IMMUNE DA INFEZIONE	NO	-	+	+	-	-	+/-
GUARIGIONE senza HBsAB	NO	-	-	+	-	-	+/-
PORTATORE CRONICO	SI	+	-	+	-	-	+
CRONICIZZAZIONE	SI	+	-	+	-	+/-	-
IMMUNE DA VACCINAZIONE	NO	-	+	-	-	-	-

INTERPRETAZIONE TEST ANTI HBs

0,0	SOGGETTO NON IMMUNE
1-100	DUBBIA IMMUNITA'
> 100	SOGGETTO IMMUNE

TABELLA MARKERS EPATITE A

FASE	INFETTIVITA'	HAV-Ab IgG	HAV-Ab IgM
ACUTA	SI	-	+
IMMUNE	NO	+	-

SOLUZIONI ELETTROLITICHE PER FLEBOCLISI													
mEq/l	Na	K	Ca	Mg	Cl	HCO3	Gluc	Acet	Latt	Citr	Destr	pH	mOsm/l
Soluzione Fisiologica + Kcl	154	20											
Soluzione Fisiologica	154				154							4,5-7	308
Ringer Lattato	132	5	4		112				29			5,5-7	208
Poligenina (Emagel)	145	5,1	6,25		145								
Elettrolitica M	40	10		3	40	16					5,50%	5,0-7	390
Elettrolitica M II	40	13			40	16	23				5,50%	5,0-7	390
Elettrolitica R Na gluconato	140	5		3	40	16			27			5,5-7	295
Elettrolitica R	140	5		3	98	50						5,0-7	295
Elettrolitica R III	140	10	5	3	105			47		8		5,0-7	307
Elettrolitica Gastrica	63	17,5			150				(69,5 NH4+)			5-6,5	300
Sodio Bicarbonato 1/6 M	167					167						7-8,5	334
Soluz. Glucosata isotonica											5,00%	3,5-6,5	277
Mannitolo 18 %												4,5-7	988

SOLUZIONI ELETTROLITICHE FIALE (mEq/fl)									
Fiala N°	Na	K	Cl	PO4	HCO3	Mg	Ca	Lys	Lattato
1	27,5	1,0	22,5	5,0					10,0
2	72,5	2,5	50,0						20,0
3	30,0		20,0	5,0					
4		20,0	20,0						
5		20,0							20,0
6		20,0		20,0					
7	20,0		20,0						
8	20,0								20,0
9	10,0				10,0				
10			10,0			6,0	4,0		
11			10,0					10,0	

ANEMIE: primo orientamento nella diagnosi differenziale

RETICOLOCITI NORMALI

- MICROCITICHE
 - A. sideropeniche
 - Talassemie
 - Malattie croniche
 - A. sideroblastiche
- NORMOCITICHE
 - A. sideropeniche all'inizio
 - Malattie croniche
 - Insufficienza renale
 - Endocrinopatie
 - Altre (a. aplastiche, infiltrazioni midollari, a. sideroblastiche)
- MACROCITICHE
 - Non megaloblastiche (da epatopatie, ipotiroidismo, emolisi, etc)
 - Megaloblastiche (da deficit di B12 e/o di folati)

RETICOLOCITI AUMENTATI

- EMORRAGIA ACUTA
- A. EMOLITICHE

ANDAMENTO DEI PARAMETRI BIOCHIMICI PER DIFFERENZIARE L'A. DA MALATTIE CRONICHE, L'A. SIDEROPENIA O UNA COMBINAZIONE DI ENTRAMBE

parametro	Anemia da malattie croniche	Anemia sideropenica	coesistenza di entrambe le condizioni
Ferro	↓	↓	↓
Transferrina	N o ↓	↑	↓
Saturazione transferrina	↓	↓	↓
Ferritina	N o ↑	↓	↓
Recettore solubile della transferrina (sTfR)	N	↑	N o ↑
Rapporto sTfR/log ferritina	↓	↑	↑

CAUSE DI IPOSONDEMIA	Da perdita di Na associata a perdita di H₂O - Segni clinici di disidratazione • Extra-renali • Gastrointestinali: vomito, diarrea, aspirazione dal tubo digerente; • Cute: sudorazione profusa; • Raccolta di liquidi nella cavità addominale; • Renali • Malattie renali: nefropatie con perdita di sali, alcune fasi dell'insufficienza renale cronica, nefriti interstiziali, pielonefriti; • Diuresi osmotica: glicosuria diabetica; • Insufficienza corticosurrenale, morbo di Addison; • Sindrome di Bartter • Da diluizione • Pazienti iperidratati • SIADH; • Potomania; • Insufficienza ipofisaria, mixedema; • Ritenzione associata di acqua e sodio; • Scompenso cardiaco congestizio, cirrosi epatica, tossemia gravidica; • Pseudoiponatriemia • Iperlipidemia; • Iperproteïnemia
CAUSE DI IPERSONDEMIA	• Aumento di sodio (raro): iatrogeno (somministrazione di soluzioni ipertoniche) Ridotta introduzione di acqua: limitato accesso all'acqua, mancanza di sete (raro) • Aumentata perdita di acqua • Perdite extra-renali: perdita cutanea e respiratoria (perdite insensibili) o dal canale gastrointestinale. • Perdite renali: diuretici, diuresi osmotica, diabete insipido
CAUSE DI IPOPOTASSIEMIA	L'ipokaliemia può dipendere da tre fattori fondamentali: ridotto apporto di potassio, redistribuzione all'interno delle cellule e aumentata perdita. Ridotto apporto netto Nonostante da solo sia raramente causa di ipokaliemia, il ridotto apporto netto di potassio può essere dovuto a: • Denutrizione • Ingestione di argilla, che lega il K⁺ e il ferro contenuti negli alimenti. Redistribuzione nelle cellule • Alcalosi metabolica • Insulina • Condizioni anaboliche (trattamento con vitamina B12 di pazienti con

	anemia perniciosa) • Trasfusione di globuli rossi congelati (i GR congelati hanno perso circa il 50% della loro concentrazione intracitoplasmatica di K^+) Aumentata perdita netta • Sudorazione profusa • Diarrea • Vomito • Aspirazione naso-gastrica • Perdita renale: ○ Diuretici ○ Diuresi osmotica ○ Iperaldosteronismo primitivo e secondario ○ Sindrome di Cushing ○ Acidosi tubulare renale tipo II
CAUSE DI IPERPOTASSIEMIA	Le cause di iperkaliemia possono dipendere da tre fattori fondamentali: l'aumentato apporto di potassio, la fuoriuscita di K^+ dalle cellule e la ridotta eliminazione. Aumentato apporto di K^+ Da solo, non costituisce mai una causa di iperkaliemia. Fuoriuscita di K^+ dalle cellule • Distruzione cellulare (per emolisi intravasale, sindrome da lisi tumorale e rhabdomiolisi) • Ipoinsulinemia e iperosmolarità • Intenso sforzo fisico • Paralisi periodica iperkaliemica • Tossicità digitalica • Terapia con β-bloccanti Ridotta eliminazione di K^+ • Diminuito flusso renale di soluti • Ipoaldosteronismo iporeninamico • Morbo di Addison • Eparina • Pseudoipoaldosteronismo • Insufficienza renale acuta • Ostruzione urinaria • Nefropatie • Diuretici
CAUSE DI IPOCALCEMIA	• Ipoparatiroidismo (inattività delle ghiandole paratiroidi), • resistenza all'azione del paratormone, • ridotta assunzione di calcio con la dieta per malnutrizione • malassorbimento, • carenza di vitamina D,

	• resistenza all'azione della vitamina D, • resezione intestinale, • rachitismo e altre malattie delle ossa, • eccesso di fosforo, • deficit cronici di magnesio, • achilia, acloridria, • eccesso acuto di magnesio, • infiammazione acuta del pancreas, • insufficienza renale cronica, • ustioni, alcolismo, • assunzione di farmaci anticonvulsivanti (barbiturici, idantoinici).
CAUSE DI IPERCALCEMIA	• Con paratormone elevato • Iperparatiroidismo primitivo e terziario • Sindrome da PTH ectopico • Con paratormone inibito • Intossicazione da vitamina D • Mieloma multiplo (1) • Sarcoidosi (1) • Intossicazione da vitamina A (1) • Sindrome di Burnett (milk-alkaly syndrome) • Immobilizzazione prolungata • Tireotossicosi (1) • Insufficienza corticosurrenale (1) • Morbo di Paget (1) (1) In tali condizioni morbose l'ipercalcemia si rileva solo in un numero limitato di pazienti e solo eccezionalmente ha importanza clinica.
CAUSE DI I POMAGNESEMIA	• riduzione dell'apporto alimentare per malnutrizione, • malassorbimento, • alimentazione parenterale, • alcolismo • aumentate perdite gastrointestinale per abuso di lassativi; • perdita renale secondaria a causa di diuretici tiazidici e dell'ansa, • un eccesso di aldosterone, espansione di V e perdita di cationi, • alcool con disfunzione tubulare renale, • ipercalcemia in quanto a livello del tubulo distale vi sono dei meccanismi di competizione del riassorbimento per cui aumentando la quota di Ca a livello del glomerulo arriva più calcio nel tubulo distale e questo compromette il riassorbimento di Mg. • farmaci nefrotossici quali aminoglicosidi, cisplatino, ciclosporina.
CAUSE DI IPERMAGNESEMIA	La causa più frequente è l'insufficienza renale

PROTOCOLLI DI TRATTAMENTO INSULINICO INTENSIVO NEI PAZIENTI CRITICI All'atto del ricovero in caso di iperglicemia in paziente senza storia di DIABETE va determinata HbA1c: se > 6.5%depone per una condizione di diabete preesistente e non per IPERGLICEMIA DA STRESS	
PROTOCOLLO DI TERAPIA INSULINICA INTENSIVA	
1. Iniziare il protocollo ev in ogni paziente ricoverato per patologia acuta che non si alimenti, che presenti all'ingresso una glicemia > 180 mg/dl 2. Monitorare la glicemia (stick glicemico su sangue capillare) dopo la prima ora, poi ogni 2 ore di giorno e ogni 4 ore di notte 3. Stop alla infusione di Insulina ev per glicemie < 110 mg/dl 4. Per glicemia < 70 mg/dl (oltre a sospendere l'Insulina) infondere Glucosio al 10 % monitorando la glicemia ogni ora	
ALGORITMO per INFUSIONE di INSULINA RAPIDA nel paziente Critico in pazienti Diabetici e/o con Iperglicemia grave (> 180 mg/dl)	
1° via: INFUSIONE IN POMPA SIRINGA: 49,5 ml. di SOL. FISIOL + 50 U.I. di INSULINA RAPIDA (R) (= 0,5 ml) che determina una concentrazione di: 1 ml. = 1 U.I. di INSULINA	
2° via: Gl+K⁺ - Infondere Glucosio 5% 500 cc + KCL 20 mEq a vel. variabile secondo il compenso emodinamico e lo stato di idratazione (30 - 60 ml/h)	
SE GLIC. > 500 mg/dl	velocità Infusione 5 ml/h + bolo iniziale di 10 u ev
SE GLIC. TRA 400 e 500	velocità Infusione 4 ml/h. + bolo 8 u ev
SE GLIC. TRA 300 e 400	velocità Infusione 3 ml/h + bolo 5 u ev
SE GLIC. TRA 250 e 300	velocità Infusione 2,5 ml/h
SE GLIC. TRA 200 e 250	velocità Infusione 2 ml/h + Gl+K⁺ in 2° via
SE GLIC. TRA 150 e 200	velocità Infusione 1,5 ml/h (1 ml/h di NOTTE)
SE GLIC. TRA 110 e 150	velocità Infusione 1 ml/h (0,5 ml/h di NOTTE)
SE GLIC. < 110	STOP INSULINA! (ma mantenere la pompa)
SE GLIC. < 70	INFONDERE GLUCOSIO 10% E.V. PER ALMENO 2-4 ORE + STICK ogni ora e adeguamento infusione EV Insulina in pompa
SE CI SONO SINTOMI da IPOGLICEMIA USARE GLUC. AL 30% per 2 ore e controllo stick ogni ora	
CONTROLLO STICK dopo 1 ora, per verifica dose (U/ora) poi OGNI 2 ORE PER LE PRIME 12 ore, poi OGNI 4 ore, se glicemie stabili. Quando 3 glicemie successive sono = 140 o < 180 embriacare la TERAPIA. INSULINICA s.c. AI PASTI con HUMALOG o NOVORAPID o APIDRA, poi sospendere la pompa al momento della prima dose di Insulina LANTUS o LEVEMIR serale.	

PROTOCOLLO DI TRANSIZIONE DALLA TERAPIA EV ALLA TERAPIA SC	
Quando il paziente riprende ad alimentarsi (2° - 3° giornata):	
- Analogo rapido ai pasti (HUMALOG o APIDRA* o NOVORAPID) sovrapposto ad infusione basale.	
APIDRA NON deve essere miscelata con soluzione Glucosata o soluzioni Ringer	
Analogo Lento (LANTUS, LEVEMIR, HUMALOG BASAL) serale: sospendere la pompa alla prima dose di Insulina serale.	
Dopo sospensione dell'Insulina ev:	
- 3 analoghi rapidi ai pasti + 1 analogo lento serale sc (valutare in quali pazienti utilizzare Insulina Umana Regolare ai pasti + NPH serale)	
- In base alla glicemia a digiuno valutare la dose di Analogo Lento serale, da modificare ogni 2-3 giorni correggendo di conseguenza i boli ai pasti	
PROTOCOLLO DI TRANSIZIONE	
Schema per il calcolo della dose iniziale di Insulina sottocutanea	
- Calcolare la quantità di insulina che il paziente ha ricevuto nelle ultime 12 ore sommando il ml/h di infusione somministrati (1mL= 1 UI di Insulina) o la dose media oraria di Insulina somministrata e moltiplicata per 12	
- Ad es 12 ml in 12 ore = 20 unità di Insulina	
- Ad es 1,5 U/ora di Insulina X 12 = 18 unità di Insulina	
Moltiplicare questo numero per 2 al fine di ottenere il fabbisogno nelle 24 ore (Ad es. 20 Unità X 2 = 40 Unità/die)	
Il 50 % della dose totale andrà somministrato come Insulina basale (iniziando con il 20 % in meno) utilizzando analoghi lenti (LANTUS, LEVEMIR, HUMALOG BASAL)	
Il restante 50 % andrà come insulina rapida ai pasti utilizzando un analogo rapido dell'insulina (HUMALOG, APIDRA, NOVORAPID) da suddividere:	
- 20 % a colazione, 40 % a pranzo, 40 % a cena	
- aumentare la dose dei boli gradualmente in base all'aumento dell'apporto alimentare per os e dei valori delle glicemie	
L'analogo rapido dell'Insulina	
- ha maggior effetto sull'iperglicemia postprandiale	
- dà minori ipoglicemie	
- può essere somministrata subito prima dei pasti o subito dopo (- 15' → + 15'), in modo da modularne la dose sulla quantità di pasto realmente assunto	

Nutrizione Enterale e Nutrizione Parenterale	
	Nutrizione Parenterale
1.	Usare le sacche preparate dal Commercio e NON aggiungere Insulina nelle sacche , ma infonderla separatamente ev
2.	<u>I pazienti diabetici in NP vanno in contro a iperglicemia:</u> aumentare l'infusione di insulina ma non ridurre i nutrienti ➤ Iniziare con 0,1 U.I. di Insulina per ogni g di glucosio infuso o ➤ In soggetti con DM tipo II obesi possono essere necessarie 0,2 U.I. di Insulina per ogni g di glucosio infuso ➤ Nei soggetti con DM tipo I magri possono essere necessarie 0,5 U.I. di Insulina per ogni g di glucosio infuso
3.	Non iniziare la nutrizione artificiale se le glicemie sono > 250 mg/dl; applicare il protocollo di Insulina ev con pompa siringa secondo schema
4.	Per gli aggiustamenti glicemici seguire il protocollo intensivo, con controlli di glicemia ogni 2 ore, poi ogni 4
5.	Nei pazienti con NP stabilizzato che utilizza la pompa peristaltica per le 24 ore: ➤ Passare alla somministrazione di analogo lento sottocute (LANTUS, LEVEMIR, HUMALOG BASAL) una volta al g o in due somministrazioni ogni 12 ore ➤ Con controllo glicemico a digiuno per titolare la dose giusta, aumentando di 1-2 U.I. ogni 2 gg sino ad ottenere una glicemia a digiuno < 140 ml/dl ➤ Controllo settimanale dei parametri nutrizionali (Pre-albumina, transferrina, Linfociti per monitorare la situazione)
	Nutrizione Enterale
1.	Nel paziente diabetico utilizzare le diete-formula specifiche per diabete, quali: ➤ DIBEN ➤ GLUCERNA ➤ GLUCERNA SELECT 1.0 ➤ GLUCERNA SELECT 1.2 ➤ ISOSOURCE ENERGY ➤ NOVASOURCE DIABETES ➤ NOVASOURCE DIABETES PLUS
2.	Scegliere la NE in somministrazione continua: più vantaggiosa ed efficace
3.	Una sola somministrazione di analogo lento serale (LANTUS, LEVEMIR, HUMALOG BASAL)
4.	La dose iniziare di Insulina , nel paziente già in terapia insulinica e stabilizzato dal punto di vista dell'andamento glicemico, si calcola considerando la quantità di Insulina media somministrata nei due giorni precedenti
5.	Controllo settimanale dei parametri nutrizionali (Pre-albumina, transferrina, Linfociti per monitorare la situazione)

Trattamento per grave ipoglicemia o coma glicemico Si definisce ipoglicemia un valore glicemico < 70 mg/dl											
Se il paziente è in COMA o in STATO CONFUSIONALE ➢ Glucosata al 10 % per 24-48 ore ➢ Oppure somministrare e.v. 25 ml di glucosata al 50 % o 75 ml di glucosata al 33% (=15 g di glucosio) rapidamente ➢ Il glucagone (Glucagen 1 fl = 1 mg → i.m./ev) deve essere disponibile in reparto e conservato in frigorifero; deve essere utilizzato se il paziente è in stato di incoscienza e non è prontamente disponibile un accesso venoso ➢ Alimentarlo con bevande zuccherate non appena possibile											
<table><tr><th colspan="2">GERARCHIA DELLA RISPOSTA ALLA IPOGLICEMIA</th></tr><tr><td>GLICEMIA 100 mg/dl →</td><td>NORMALE</td></tr><tr><td>GLICEMIA 65 mg/dl →</td><td>CONTROREGOLAZIONE (GLUCAGONE, ADRENALINA)</td></tr><tr><td>GLICEMIA 55 mg/dl →</td><td>SINTOMI (tremori, sudorazione, fame, tachicardia PA elevata)</td></tr><tr><td>GLICEMIA 50 mg/dl →</td><td>DISTURBI COGNITIVI (irritabilità, confusione, coma)</td></tr></table>		GERARCHIA DELLA RISPOSTA ALLA IPOGLICEMIA		GLICEMIA 100 mg/dl →	NORMALE	GLICEMIA 65 mg/dl →	CONTROREGOLAZIONE (GLUCAGONE, ADRENALINA)	GLICEMIA 55 mg/dl →	SINTOMI (tremori, sudorazione, fame, tachicardia PA elevata)	GLICEMIA 50 mg/dl →	DISTURBI COGNITIVI (irritabilità, confusione, coma)
GERARCHIA DELLA RISPOSTA ALLA IPOGLICEMIA											
GLICEMIA 100 mg/dl →	NORMALE										
GLICEMIA 65 mg/dl →	CONTROREGOLAZIONE (GLUCAGONE, ADRENALINA)										
GLICEMIA 55 mg/dl →	SINTOMI (tremori, sudorazione, fame, tachicardia PA elevata)										
GLICEMIA 50 mg/dl →	DISTURBI COGNITIVI (irritabilità, confusione, coma)										
CATAGLICEMIA: discesa rapida della glic. (es. da 280 a 150) senza oggettiva ipoglicemia ma con gli stessi sintomi (frequente nei diabetici in Insulino-tp)											
RACCOMANDAZIONI PRATICHE: ➢ IPERGLICEMIA GRAVE: non far scendere mai la glicemia troppo rapidamente: Rischio di iperaggregazione piastrinica + vasocostrizione = Embolia / non alimentare il paziente per almeno 48 ore e riprendere con gradualità ➢ IPERGLICEMIA GRAVE: mantenere infusione di glucosio per almeno 24-48 ore per correggere rapidamente e completamente la neuroglicopenia											
Se il paziente è vigile Somministrare acqua e zucchero per os seguendo la regola del 15											
<table><tr><th>REGOLA DEL 15</th></tr><tr><td>SOMMINISTRARE PER os 15 g di zuccheri semplici per far aumentare la glicemia di 50 mg/dl Esempi: 2-3 bustine di zucchero (2 bust: 5 g; 3 bust: 7.5 g) / 1 succo di frutta: 100 mL (1/2 bicchiere) / soft drink (cola, aranciata): 150 mL ➢ dopo 15 min ricontrollare la glicemia che dovrebbe essere salita di 50 mg/dl ➢ ripetere la somministrazione ogni 15 minuti finché la glicemia non è superiore a 100 mg/dl </td></tr></table>		REGOLA DEL 15	SOMMINISTRARE PER os 15 g di zuccheri semplici per far aumentare la glicemia di 50 mg/dl Esempi: 2-3 bustine di zucchero (2 bust: 5 g; 3 bust: 7.5 g) / 1 succo di frutta: 100 mL (1/2 bicchiere) / soft drink (cola, aranciata): 150 mL ➢ dopo 15 min ricontrollare la glicemia che dovrebbe essere salita di 50 mg/dl ➢ ripetere la somministrazione ogni 15 minuti finché la glicemia non è superiore a 100 mg/dl								
REGOLA DEL 15											
SOMMINISTRARE PER os 15 g di zuccheri semplici per far aumentare la glicemia di 50 mg/dl Esempi: 2-3 bustine di zucchero (2 bust: 5 g; 3 bust: 7.5 g) / 1 succo di frutta: 100 mL (1/2 bicchiere) / soft drink (cola, aranciata): 150 mL ➢ dopo 15 min ricontrollare la glicemia che dovrebbe essere salita di 50 mg/dl ➢ ripetere la somministrazione ogni 15 minuti finché la glicemia non è superiore a 100 mg/dl											

INSULINE				
Insulina	Inizio	Picco (h)	Durata (h)	Nome commerciale
Regolare	15-30 min	3	6-8	Humulin R (LILLY) Actrapid (NOVO)
NPH	90 min	4-6	12-20	Humulin I (LILLY) Protaphane (NOVO)
Lispro	10-15 min	2	3-4	Humalog (LILLY)
Aspart	10-15 min	2	3-4	Novorapid (NOVO)
Glulisine	10-15 min	2	3-4	Apidra (AVENTIS)
ILPS*	1-1,5 h	6	> 15	Humalog Basal (LILLY)
Glargine	1,5-2 h		24	Lantus (AVENTIS)
Detemir	1,5-2 h		20	Levemir (NOVO)
* Insulina Lispro protaminata				

Le cose da NON fare nella gestione del paziente diabetico in Ospedale

Non sospendere la terapia insulinica con analogo lento (Lantus, Levemir, Humalog Basal) per la notte a fronte di valori glicemici bassi: l'analogo serale si titola sul valore del mattino a digiuno
Non somministrare Insulina Rapida o Regolare pre-prandiale a fronte di valori glicemici bassi (80 mg/dl): ridurre eventualmente la dose (2-4 U.I.) in rapporto al cibo e preferire l'analogo rapido dell'Insulina (Humalog, Novorapid, Apidra) dopo il pasto, regolandosi su quanto il paziente ha consumato
Non somministrare Insulina Regolare o Rapida "al bisogno" (Sliding scale → non raccomandato e poco efficace) in risposta all'iperglicemia in pazienti che non si alimentano
In pazienti che si alimentano impostare un regime insulinico basal-bolus secondo lo schema indicato sotto, ed eventualmente aggiungere piccole dosi di correzione tra i pasti secondo il calcolo del fattore di correzione , come indicato nello schema sotto

AVVIO DELLA TERAPIA BASAL-BOLUS REGOLA DEL 50 %

- Dose totale iniziale insulina /die = **0,5 UI x peso (Kg) es. 100 Kg 50 UI/die**
- Dose di Insulina Basale (Lantus o Levemir) = **50% della dose totale es. 25 UI**
- Bolus di Insulina rapida ai pasti (Humalog, Novorapid, Apidra) = **50 % della dose iniziale es. 25 UI (divisa in 3 somministrazioni ai pasti es. 20% colazione=5 UI, 40% a pranzo= 10 UI, 40% a cena 10 UI)**
- Su questo schema di impostazione si possono effettuare delle correzioni durante la giornata con piccoli boli s.c. di analogo rapido (Humalog, Novorapid, Apidra)

EVENTUALI BOLI DI CORREZIONE

- Regola del peso per calcolare il fattore di correzione (FC = Fattore di Correzione) **FC = 3000 diviso il peso in Kg**
- **es. peso = 70 Kg: FC=3000/70= 42; mediamente 1 unità di insulina ridurrà la glicemia di 42 mg/dl**

Molti ipoglicemizzanti orali utilizzati nella terapia domiciliare possono non essere adatti alla condizione ospedaliera: La **METFORMINA**, molto utilizzata e presente anche in forma di associazione con altri ipoglicemizzanti orali-deve essere impiegata con cautela in condizioni di ipossia tissutale ed insufficienza renale (clearance creatinina < 60ml/min). Per tali motivi ha limiti di utilizzo e **deve essere sempre sospesa in previsione di esami contrastografici (24-48 h prima dell'esame)**. Per mantenere l'equilibrio glicemico nei target previsti si può utilizzare: Repaglinide prima dei pasti (Novonorm o Repaglinide al dosaggio di 1-2-4 mg/dose sino ad 8 mg/die, dose massima prevista da scheda tecnica 16 mg/die). Insulina Basale (Lantus o Levemir) in associazione alla repaglinide prima dei pasti. (Farmaci contenenti Meformina: Glucophage, Metformina, Metforal, Metfonorm, Metbay, Zoglimet, BiEuglucon, Suguan M, Glibomet, Glicorest, Gliconorm, Gliben F, Bidiabe, Eucreas, Efficib, Metforal, Metformina, Metbay, Competact, Janumet, Xelevia).

Le **SULFANILUREE** (Amaryl, Diamicron, Daonil, Diabrezide, Euglucon, Gliboral, Gliben, Solosa, Novonorm, Repaglinide) hanno emivita piuttosto lunga nella maggior parte dei casi e possono indurre ipoglicemia anche prolungata. Inoltre, per il loro meccanismo di azione, possono interferire con i recettori miocardici per il calcio ed indurre riduzione del meccanismo di precondizionamento ischemico miocardico. Il PIOGLITAZONE (Actos) è controindicato in tutte le condizioni che possono indurre insufficienza cardiaca.

I nuovi farmaci **INCRETINE** (Byetta e Victoza) e **INIBITORI DPP4** (Januvia, Tesavel, Velmetia, Galvus, Onglyza) sono ancora poco studiati nel paziente ospedalizzato. Essi appaiono interessanti per il loro effetto positivo in termini di rischio cardiovascolare.

Si possono utilizzare in specifiche condizioni, ma presentano costi maggiori e, quindi, non sono da considerarsi di uso routinario in ospedale.

Pertanto l' insulina è la terapia di scelta nella maggior parte dei pazienti diabetici critici e non critici ma instabili. In particolare: in pazienti critici, instabili, che non si alimentano e nel periodo perioperatorio la terapia insulinica va effettuata con infusione per via venosa utilizzando algoritmi sperimentati ed implementati, basati su frequenti determinazioni della glicemia per mantenerne i livelli entro i target sopra citati

La terapia insulinica adottata durante il ricovero non deve essere necessariamente confermata, in particolare se i pazienti erano ben compensati prima dell'ingresso in ospedale (vedi valori di HbA1c).

Obiettivi glicemici	
Situazione	Obiettivo in mg/dl
Paziente critico (UTIC, TIPO, Rianimazione)	> 140, < 180 (> 140 - 110)
Paziente non critico	90 - 130 a digiuno < 180 post-prandiale
Travaglio e parto	< 100
IDF-2009: Glicemia < 110 Glicemia > 180	→ non sicura → non accettabile

INSULINA RAPIDA AI PASTI (obiettivo terapeutico: valori pre-prandiali 100-150 mg/dl)			
Correttivi da praticarsi sulla base delle glicemie misurate prima dei pasti			
Glicemia < 70 mg/dl		Trattare ipoglicemia, ricontrollare dopo 15 min e se >100 mg/dl praticare una dose ridotta di 4 UI	
Glicemia tra 70 e 99 mg/dl		Ridurre la dose di 4 UI	
Glicemia tra 100 e 149 mg/dl		Praticare la dose prescritta	
Fabbisogno stimato	basso	medio	alto
Glicemia tra 150 e 199 mg/dl	+ 1 UI	+ 1 UI	+ 2 UI
Glicemia tra 200 e 249 mg/dl	+ 2 UI	+ 3 UI	+ 4 UI
Glicemia tra 250 e 299 mg/dl	+ 3 UI	+ 5 UI	+ 7 UI
Glicemia > 300 mg/dl	+ 4 UI	+ 7 UI	+ 10 UI
Altre indicazioni: ridurre o aumentare l'insulina rapida di 2 U se si prevede un pasto ridotto o aumentato in carboidrati			
Fabbisogno stimato:			
- Basso: dosi di insulina < 40 U/die e/o peso corporeo < 80 kg - Medio: dosi di insulina tra 40 e 80 U/die e/o peso corporeo tra 80 e 100 kg - Alto: dosi di insulina > 80 U/die e/o peso corporeo > 100 kg			

NUTRIZIONE CON SONDINO NASO-GASTRICO

L'inizio del trattamento deve essere sempre progressivo onde evitare diarree. E' sicuramente consigliabile infondere le soluzioni nutrizionali secondo il seguente schema:

NUTRISON MULTIFIBRE O ISOSOURCE FIBRE

- 500 ml a 40 mL/h per i primi 2 giorni poi si passa a:
- 1000 ml a 80 mL/h per i successivi 2 giorni poi si passa a:
- 1500 ml a 100 - 120 mL/h per i giorni successivi.

NUTRISON MULTIFIBRE

Dieta polimerica completa per sonda, liquida, pronta all'uso, arricchita di FIBRE ALIMENTARI solubili ed insolubili. Ha un apporto equilibrato in acidi grassi essenziali $\omega 6/\omega 3$ pari a 5/1. Arricchito di una miscela di carotenoidi. Privo di glutine. Presenta la seguente distribuzione calorica: Proteine 16%, Lipidi 35%, Carboidrati 49%. Dosaggio: Adulti: 1500-2000 ml al giorno, o altri dosaggi secondo prescrizione medica.

NOVASOURCE® DIABETES

E' un prodotto a lento assorbimento, per la nutrizione enterale specializzata, per sonda o per os. È addizionato di fibra solubile Benefiber® (PHGG). Contiene edulcoranti (sodio ciclamato e sodio saccarinato)

Indicazioni: Nutrizione enterale totale o integrativa:

- in pazienti con diabete mellito di tipo I e II;
- in caso di alterazioni nel controllo della curva glicemica postprandiale;
- nella nutrizione enterale domiciliare.

Caratteristiche principali: Concentrazione calorica: 1 kcal/ml Distribuzione calorica: Proteine 16%, Lipidi 33%, Carboidrati 51%

Dosi: La dose standard giornaliera è di 1500 ml, o secondo prescrizione medica.

Note per l'uso:

- Agitare bene prima dell'uso;
- Somministrare a temperatura ambiente;
- Non per uso parenterale;
- dopo l'apertura della confezione, conservare in frigorifero e consumare entro le 24 ore.

GLUCERNA

E' una dieta liquida isocalorica (1 kcal/ml), completa e bilanciata, a basso tenore di carboidrati, per supplementazione orale o per sonda. Glucerna permette di raggiungere livelli di glicemia stabili grazie all'elevato contenuto di fibre e di acidi grassi insaturi semplici. Particolarmente indicato per:

- i diabetici
- i soggetti con alterazioni glicemiche da stress

Dieta liquida senza glutine e lattosio (0.01 g lattosio/ 100 ml). Densità energetica: 1.0 kcal/ml (4.2 kJ/ml)

Distribuzione calorica (in %): 17% proteine, 49.8% lipidi, 33.2% carboidrati; con fibra (14.4 g/1000 ml); ricca di acidi grassi monoinsaturi; Osmolarità: 300 mOsm/l; 500 ml a bottiglia.

NUTRIZIONE PARENTERALE

OLIMEL N4E

Per OLIMEL PERIFERICO N4E, la dose quotidiana massima è definita dall'apporto di liquidi, 40 ml/kg, corrispondenti a 1 g/kg di amminoacidi, 3 g/kg di glucosio, 1,2 g/kg di lipidi, 0,8 mmol/kg di sodio e 0,6 mmol/kg di potassio. Per un paziente di 70 kg, questo sarebbe equivalente a 2800 ml di OLIMEL PERIFERICO N4E al giorno, che si traduce in un apporto di 71 g di amminoacidi, 210 g di glucosio e 84 g di lipidi, ovvero 1680 kcal non proteiche e 1960 kcal totali.

Normalmente, la velocità del flusso deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora quindi deve essere regolata per tener conto della dose da somministrare, i volumi da assumere quotidianamente e la durata dell'infusione.

Per OLIMEL PERIFERICO N4E, la velocità d'infusione massima è 3,2 ml/kg/ora, corrispondenti a 0,08 g/kg/ora per gli amminoacidi, 0,24 g/kg/ora per il glucosio e 0,10 g/kg/ora per i lipidi.

PERIVEN (per diabetici)

Il fabbisogno energetico totale dipende dalle condizioni cliniche del paziente e, molto spesso, varia da 20 a 30 kcal/kg/die.

Dose massima giornaliera: 40 ml/kg/die. Questa è equivalente al contenuto di una sacca (la più grande di volume da 1440 ml) per un paziente di 64 kg.

Potere calorico Totale della sacca da 1440 ml: circa 1000 kcal. La velocità di infusione non deve superare i 3,7 ml/kg/h.

SCHEDA PAZIENTE SOTTOPOSTO A PEG

Prima del posizionamento della PEG, si consiglia:

- digiuno da almeno 12 ore;
- esami ematochimici comprensivi di colinesterasi, n. di dibucaina, emocromo, assetto coagulativo, proteine totali ed elettroforesi
- profilassi antibiotica (cefalosporina 1 gr i.m. 2-3 h prima dell'intervento);
- terapia antisecretiva gastrica (ranitidina od omeoprazolo);
- clistere evacuativo

Dopo il posizionamento della PEG:

- digiuno per 48 ore;
- cefalosporina per altre 72 ore (1 gr e.v. ogni 8 ore)
- protezione antibiotica ed antisecretiva gastrica ogni 12 ore per altre 72 ore;
- PEG chiusa nelle 12 ore successive (tranne casi particolari)
- Apertura PEG dopo le 12 ore
- inizio dell'alimentazione enterale in 3^a giornata secondo il seguente schema

Schema dietetico base da 2000 Kcal per pazienti ospedalizzati.

Infondere mediante nutripompa in 4 periodi al giorno di 5 ore con intervalli di 1 ora.

Le diluizioni vanno effettuate con acqua sterile così come i lavaggi del tubo al termine dell'infusione.

Per il lavaggio usare 50 ml di acqua sterile tiepida.

GIORNO	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII e succ.
DILUIZIONI	0 %	16 %	20 %	20 %	25 %	30 %	40 %	50 %
QUOTA PAPPÀ	0 ml	150 ml	240 ml	300 ml	500 ml	600 ml	1000 ml	1250 ml
QUOTA ACQUA ml	1000	1050	960	1200	1500	1400	1500	1250
VELOCIA' mL/h	50	60	60	75	100	100	125	125
TOT VOLUME	1000	1200	1200	1500	2000	2000	2500	2500
Per i primi 4 giorni usare preparazioni da 1 kcal/ml (tipo Osmolite); dal V giorno usare preparazioni da 1.5 Kcal/ml (tipo Ensure Plus)								

Nei pazienti in nutrizione parenterale:

- aprire PEG dopo 12 h
- dopo applicazione PEG digiuno per 2 giorni e continuare nutrizione parenterale;
- durante il digiuno dalla PEG applicare sacca di drenaggio (NON DEVE SCARICARE PIU' di 400 cc);
- in III giornata dalla PEG inizia nutrizione con Isosource multifibre secondo schema riducendo consensualmente la nutrizione parenterale.

Effetto collaterale più frequente è la diarrea.

INDICE ANALITICO

ABCD2, ABCD-I 3	178
ACCERTAMENTO DI MORTE	183
ACTILYSE, PREPARAZIONE E DOSAGGI	80
ADEM, CRITERI DIAGNOSTICI DELL'	138
AFASIE, DIAGNOSI DIFFERENZIALE	106
ANEMIE	239
ANTIBIOTICOTERAPIA	214
ANTIEPILETTICA, TERAPIA	120
ANTIPSICOTICI E BDZ, CONVERSIONE FARMACI	112
ASPECTS SCORE	92
ATASSIE, DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE	48
BAMFORD E TOAST, CLASSIFICAZIONE	73
BENZODIAZEPINE, DOSAGGI ED EQUIVALENZE	110
BOTULISMO	107
CADASIL SCORE	188
CAMPO VISIVO, DISTURBI DEL	13
CAPO, TOPOGRAFIA SENSITIVA PERIFERICA DEL	34
CARDIOLOGIA	224
CEFALEE PRIMARIE, DIAGNOSI E TERAPIA	164
CEREBELLARI, SINDROMI	46
CHADS2, CHA2DS2-VASc	186
COMA, SEMEIOLOGIA	11
CORTICOSTEROIDI, PRINCIPALI PREPARATI E CONVERSIONE	207
COSCENZA, COMPROMISSIONE DELLA	9
CREUTZFELDT-JAKOB, MALATTIA DI	181
DEMENZE, TERAPIE DELLE	180dis
DERMATOMERI	33
DERMATOMERI IN PROIEZIONE ANT. E POST E INNERVAZIONE SINGOLI N. PERIFERICI	31
DISELETTROLITEMIA, CAUSE DI	240
DISSECAZIONE DEI VASI EPIDURALI	98
EDEMA POLMONARE ACUTO	191
EDSS	131
EGA - DISTURBI RESPIRATORI	234
ELETTROLITICHE, SOLUZIONI	238
EMORRAGIA SUBARACNOIDEA	103
EMORRAGICO, CAUSE DI ICTUS	75
EPATITI VIRALI INTERPRETAZIONE	237
FARMACI PIÙ USATI NELLA PRATICA CLINICA	192
FAVISMO, FARMACI E	218
GENETICA MALATTIE NEURODEGENERATIVE	69
GLASGOW COMA SCALE	10
GUILLAIN-BARRÉ, PROTOCOLLO SINDROME DI	113
HACHINSKI ISCHEMIC SCORE	187
HAS-BLED	186
ICTUS GIOVANILE	100
ICTUS ISCHEMICI, DIAGNOSI DIFFERENZIALE SEDE DEGLI	72
ICTUS, VALUTAZIONE NEL PAZIENTE CON	76
INSULINICO, INTENSIVO NEI PAZIENTI CRITICI PROTOCOLLO TRATTAMENTO	243
IPERTENSIONE ENDOCRANICA IDIOPATICA	182
IPOGLOSSO, SINTOMATOLOGIA DA LESIONE DELL'	58
ISCHEMICO, CAUSE DI ICTUS	74
LIMBICA, DIAGNOSI ENCEFALITE	67

LIQUOR CEREbroSPINALE	20
MANUAL MUSCLE TESTING	151
MIASTENIA, FARMACI E	152
MIASTENIA GRAVIS, DIAGNOSI E TRATTAMENTO	159
MIDOLLARI, SINDROMI	49
MIELITE ACUTA TRASVERSA, VALUTAZIONE MEDICA DI SOSPETTA	53
M.M.S.E.	185
MOTONEURONE, ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO NELLE MALATTIE DEL	149
MUSCOLI CLINICAMENTE RILEVANTI E LORO INNERVAZIONE	27
NAO	206
NERVI DELL'ARTO SUPERIORE E INFERIORE	24
NEUROANATOMIA DELL'ENCEFALO E DEL MIDOLLO SPINALE	18
NEUROLETTICI, SINDROME MALIGNA DA	109
NEUROMIELITE OTTICA DI DEVIC (CRITERI 2006 E 2015)	137
NEUROVESTIBOLARE ESAME E SINDROMI VERTIGINOSE PERIFERICHE	41
NIHSS	76
OCULARE MUSCOLATURA, INNERVAZIONE E RISCONTI CLINICI	35
PARENTERALE, NUTRIZIONE	245
PARKINSON, FARMACI	143
PARKINSONISMI, ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO NEI	139
PARKINSONISMO, POTENZIALI CAUSE DI FARMACO-INDOTTO	145
PEG, NUTRIZIONE TRAMITE	245
PERSPIRATIO INSENSIBILIS, CALCOLO DELLA	215
PRINCIPALI SINDROMI CLINICHE FOCALI RICONDUCIBILI A TUMORI	59
PROTOCOLLO DIAGNOSTICO E DIAGNOSI DIFFERENZIALE S.M.	133
PSICHICO, COLLOQUIO	108
PUPILLARI, DISTURBI	14
RESPIRI PATOLOGICI	12
RIFLESSI FISIologici E PATOLOGICI	65
RIS, CRITERI	138
SCALE NEUROLOGICHE, ALTRE	185
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA, PROTOCOLLO	146
SCLEROSI MULTIPLA, DIAGNOSI (E CRITERI MAGNIMS CONSENSUS 2016)	125
SEDAN SCORE	188
SEGNALE IN RM DELL'EMORRAGIA CEREBRALE	105
SENSIBILITÀ SUPERFICIALI E PROFONDE	64
SENSITIVE CUTANEE DEI NERVI PERIFERICI (DORSALE) DISTRIBUZIONE	30
SENSITIVE CUTANEE DEI NERVI PERIFERICI (VENTRALE) DISTRIBUZIONE	29
SINDROME MENINGEA	63
SINOPSI DELLE SINDROMI DI PARALISI MULTIPLE DEI NERVI CRANICI	62
SISTEMI FUNZIONALI	129
SNG, NUTRIZIONE TRAMITE	245
SONNO, DISTURBI DEL DIAGNOSI E TRATTAMENTO	174
SPETTROSCOPIA	19
STATO EPILETTICO, TRATTAMENTO	115
TAO, LINEE GUIDA	220
TERAPIA POUSSÉE SM E DEI SINTOMI SECONDARI	135
TETANIA	107
TROMBOEMBOLIA POLMONARE	190
TROMBOLISI, PROCEDURA TRATTAMENTO ENDOVENOSO E INTRAARTERIOSO	82
TROMBOSI VENOSA CEREBRALE, CAUSE DI	100
TRONCOENCEFALO, SINDROMI DEL	55
UPDRS III	141
VASCOLARIZZAZIONE DEL SNC	70

