

GRUPPO PROBLEMATICHE CLINICO-INTERNISTICHE

Relazione per la Giuria

Il gruppo di professionisti che hanno aderito ai lavori *Problematiche Clinico-Internistiche* della Conferenza di Consenso sulla *Buona pratica clinica nella riabilitazione ospedaliera delle persone con gravi cerebrolesioni acquisite*, si è incontrato per la prima volta a Bologna (16 giugno 2009) ed ha condiviso la scelta del seguente quesito nella presa in carico di pazienti con *Grave Cerebrolesione Acquisita* (GCA):

Nei pazienti affetti da GCA in fase post-acuta riabilitativa intensiva quali sono le modalità più appropriate per la gestione (intesa come diagnosi, prognosi e trattamento) delle menomazioni parossistiche (intese come crisi neurovegetative) e delle complicanze (intese come aspetti neuroendocrini, idrocefalo e altre complicanze neurochirurgiche).

Dopo una prima fase di condivisione degli studi già in possesso di ciascun componente del gruppo, si è proceduto alla ricerca sistematica della letteratura, poi integrata con ulteriori studi (letteratura “grigia”), per un totale complessivo di 4349 referenze.

Sulla base di un’adesione volontaria al lavoro di revisione critica della bibliografia, un sottogruppo di 8 revisori ha partecipato al successivo specifico training formativo (Lucca LF, *fisiatra*, Formisano R, *neurologo*, Estraneo A, *neurologo*, Gironelli L, *neurologo*, Lamberti G, *fisiatra*, Mazzini N, *fisiatra*, Navarro JS, *fisiatra*, Strazzer S, *neurologo*) e all’interno del sottogruppo si sono stabilite anche le coppie di lettori per evitare errori sistematici nella selezione degli studi. Al primo step (T1) le coppie di lettori hanno proceduto alla lettura dei titoli e degli abstracts delle referenze bibliografiche individuate e alla conseguente esclusione di quelle che risultavano chiaramente estranee per popolazione, per setting o non rilevanti alla domanda specifica per il proprio gruppo. Delle referenze bibliografiche ritenute eligibili, è stata effettuata la ricerca dei full text; non è stato possibile reperire 5 pubblicazioni, di cui 3 di crisi disautonomiche e 2 di problematiche neuroendocrinologiche (datate, non disponibili neppure in formato cartaceo).

T1: lettura titoli e abstract	
Totale	4349
Esclusi	4205
Eligibili	144
Full text trovati	139

Quindi al tempo T2 il sottogruppo di revisori ha provveduto alla lettura, sempre a coppie, dei full text degli articoli classificati eligibili, ulteriormente valutati dalla coppia di revisori. Data la diversità delle singole problematiche individuate il sottogruppo di revisori ha ritenuto opportuno mantenere, nella relazione finale alla giuria, la distinzione della bibliografia inclusa ed esclusa dei tre item. La maggior parte degli esclusi sono stati comunque letti integralmente.

Totale full-text			
	Item 1	Item 2	Item 3
Inclusi	19	12	15
Esclusi	27	43	23

Infine il sottogruppo di revisori collegialmente ha condiviso le domande da proporre per la survey e per ciascuno dei tre item ha anche elaborato un set di considerazioni/domande più analitiche atte a chiarire gli aspetti ritenuti più critici cioè più controversi nella pratica quotidiana.

Partecipanti Gruppo Problematiche Internistiche

Formisano Rita (Roma), Lucca Lucia Francesca (Crotone), Carle Valter (Cuneo), Castellani Giovanna (Montecatone – Imola), D’Arienzo Gaetano (Motta di Livenza), Estraneo Anna (Telese), Gambarin Mattia (Trento), Gironelli Luca (Porto Potenza Picena), Lamberti Gianfranco (Cuneo), Matozzo Francesco (Motta di Livenza), Mazzini Nunzia (Trento), Militello Anna (Sestri Levante), Navarro Jorge Solano (Ceglie Messapica), Petrozzino Salvatore (Alessandria), Puggioni Antonia (Alghero), Rizzo Andrea (Sestri Levante), Strazzer Sandra (Lecco).

Quesito Conferenza di Consenso III

Item 1: Nei pazienti affetti da GCA in fase post-acuta riabilitativa intensiva quali sono le modalità più appropriate per la gestione (in termini di *diagnosi, prognosi e trattamento*) delle menomazioni parossistiche intese come *crisi neurovegetative*?

1.Introduzione

Nei pazienti affetti da Grave Cerebrolesione Acquisita (GCA) nella fase post-acuta riabilitativa intensiva possono essere presenti *manifestazioni caratterizzate dalla simultanea e parossistica presenza di iperattività del sistema nervoso simpatico ed iperattività muscolare*, fenomeni che limitano il percorso riabilitativo e compromettono l'evoluzione clinica.

Lo *scopo* del gruppo di studio è la revisione della letteratura finalizzata a valutare ed identificare i criteri diagnostici, prognostici e gli approcci terapeutici delle crisi neurovegetative nell'ambito del setting riabilitativo.

Metodo: dal lavoro di revisione sono stati esclusi gli studi comprendenti il setting della fase acuta (Terapia Intensiva), ambito in cui la sedazione utilizzata tende a controllare la sindrome disautonomica e in cui i protocolli farmacologici non sono completamente trasferibili nel setting riabilitativo. Sono stati inoltre esclusi i lavori in cui la disregolazione della temperatura corporea è indicata come segno prevalente o unico, o le manifestazioni parossistiche sono da riferirsi ad un'eziologia diversa (ad es infettiva) e i lavori che prendono in esame una popolazione non oggetto della Consensus Conference III (ad es stroke senza alterazione della coscienza, TCE moderato-lieve, bambini). In alcuni casi abbiamo ritenuto opportuno considerare dei lavori che, pur se in setting diversi, hanno fornito informazioni trasferibili nella pratica clinica della fase riabilitativa precoce.

Il principale limite nella ricerca bibliografica per questa specifica problematica è stato innanzitutto determinato, da un lato, dalla mancanza di una terminologia unica e condivisa per descrivere le manifestazioni disautonomiche (Tabella I in allegato) e, dall'altro, dalla conseguente prevalenza di lavori case report e case series nei quali ciascun autore riporta dati clinici descrittivi, senza chiari riferimenti a ben definiti criteri diagnostici.

Mentre era già in corso la valutazione, da parte del gruppo di lavoro, dei dati della letteratura, è stata pubblicata una revisione sistematica degli studi riguardanti le varie forme di "*Dysautonomia in Acquired Brain Injury*" (Perkes I et al, *Ann Neurol* 2010), revisione a cui si fa particolare riferimento per l'ampia disamina della problematica. Si evidenzia tuttavia che tale lavoro considera una tipologia di pazienti di gravità moderata-severa, compresi casi in età pediatrica, in fase sia acuta che riabilitativa precoce, più ampia di quella oggetto di studio definita nella III Conferenza di Consenso.

2. Studi disponibili

Tra i 45 lavori inizialmente individuati, è stata individuata N 1 revisione sistematica (che descriviamo a termine delle tavole sinottiche qui sotto, tra gli studi rilevanti, perché considera una popolazione più ampia rispetto ai criteri definiti dalla CCIII), N 4 studi “caso-controllo” (di cui uno non riporta dati originali). Per questi 3 lavori riportiamo di seguito le tavole sinottiche. Successivamente vengono descritti 10 lavori di revisioni non sistematiche, di case series e case report, selezionati in base ai criteri di inclusione ed esclusione secondo il quesito della CC III, sulla base de loro contenuto informativo.

Studio Anno	Setting/ Disegno	Popolazione (N)	Gruppo di Controllo	Follow-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti Limiti
Baguley IJ et al 2009 Dysautonomia after Severe Traumatic Brain Injury Evidence of Persisting Overresponsiveness to Afferent Stimuli Am J Phys Med Rehabil 2009;88 (8):615-622	Caso-Controllo Scopo: determinare l'utilità della variabilità della Frequenza cardiaca (FC) come indicatore diagnostico dell'iperattività simpatica in pazienti disautonomici	N. 7 pazienti con grave trauma cranio-encefalico (TCE) disautonomici (media durata di malattia 5 anni da evento acuto)	N. 8 pazienti con grave TCE e N 11 pazienti con GCA di altra origine NON-disautonomici (media durata di malattia 5 anni dall'evento acuto)	No	Analisi della reattività simpatica (FC, PA Sistolica, TC e Intervallo RR) all'Holter ECG prima, durante e dopo stimolo nocicettivo (valutazione fisiologica e infiltrazione di tossina botulinica)	Nei pazienti disautonomici è presente un'iperattività simpatica, riscontrata in tutti i parametri in particolare nella variabilità della FC, maggiore rispetto ai pazienti non disautonomici. Tale iperattività tende a normalizzarsi con il tempo	Commenti: vedi note Limiti: Bias di selezione e valutazione dei pazienti: 1) esaminatori non blinded; 2) campione e gruppo controllo parzialmente omogeneo 3) non definito se la procedura (tossina) è già nota ai pazienti 4) il campione include pazienti afferenti all'ambulatorio e quindi meno gravi

Note/Commenti: rispetto alla domanda della CC III, lo studio risponde solo parzialmente alla diagnosi, valutando la persistenza di iperattività simpatica in risposta ad uno stimolo nocicettivo, anche quando le crisi neurovegetative non sono clinicamente evidenti. Inoltre sono pazienti (in media a 5 anni dalla lesione cerebrale) non più in fase riabilitativa intensiva e quindi popolazione diversa dalla CC III.

Conclusione simile è descritta nello studio di Baguley et al *Diagnosing dysautonomia after acute TBI: evidence for overresponsiveness to afferent stimuli*. Arch Phys Med Rehabil del 2009 (escluso per setting in terapia intensiva). Quest'ultimo è uno studio di coorte prospettico su 27 TCE disautonomici nell'immediato post-acuto (Terapia Intensiva) e 11 TCE “non disautonomici” in cui viene dimostrata l'iperattività simpatica a stimoli nocicettivi nel gruppo con “disautonomia” anche a 6 mesi dall'esordio.

Entrambi gli studi, pur valutando pazienti in setting non pertinenti rispetto a quanto definito dalla CCIII, vengono tenuti in considerazione perché evidenziano la presenza di iperattività simpatica a stimoli nocicettivi nei pazienti disautonomici, caratteristica clinica che sembra dunque presente in tutte le fasi evolutive.

Studio Anno	Setting/Disegno	Popolazione (N)	Gruppo di Controllo	Follow-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti Limiti
Pattoneri P et al 2005 Circadian Blood Pressure and Heart Rate Changes in Patients in a Persistent Vegetative State After Traumatic Brain Injury J Clin Hypertens 2005;7:734-739	Retrospectivo Caso-Controllo Diagnostico: valutazione variabilità dei parametri fisiologici (FC, PA) nei disautonomici rispetto ai controlli	10 pazienti in stato vegetativo post TCE ricoverati con crisi vegetative da almeno 2 settimane Esclusione storia di malattie cardiache e lesioni del tronco-encefalo	10 soggetti sani paragonabili per età, sesso e massa corporea	No	Registrazione automatica (per 24 h x 2 volte) di PA, FC ogni 15 min di giorno e ogni 30 min di notte	I valori di PA e FC sono superiori nei pazienti rispetto ai controlli. Nei pz non è conservato il ritmo circadiano della PA e del FC (la differenza tra notte e giorno è significativamente più bassa). Anche la SD è più bassa nei pazienti. I risultati mostrano cambiamenti nella variabilità dei parametri.	Commenti vedi note. Limiti: Studia solo 2 parametri rispetto ai 7 normalment e descritti per le crisi vegetative. Non studia efficacia del trattamento. Vedi note.

Note: lo studio risponde solo parzialmente al quesito della CC III relativamente alla diagnosi in pazienti con crisi neurovegetative; vengono valutati solo parametri cardiaci che evidenziano come le crisi disautonomiche siano associate ad un'alterazione del ritmo circadiano della PA e della FC come espressione di alterazione del sistema nervoso autonomo simpatico. Tale indagine viene proposta per caratterizzare i pazienti e studiare l'efficacia della terapia.

Studio Anno	Setting/Disegno	Popolazione (N)	Gruppo di Controllo	Follow-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti Limiti
Baguley IJ et al 2004 Pharmacological management of Dysautonomia following traumatic brain injury Brain Injury, Vol. 18, N. 5 (MAY 2004), 409-417	Retrospectivo Caso-Controllo Valuta frequenza e tipo di trattamento tra i due gruppi.	35 pazienti con grave TCE con disautonomia ricoverati in riabilitazione in un arco di 10 anni	35/121 pazienti TCE consecutivi senza disautonomia	No	Sono inclusi dati demografici e informazioni sul TCE, parametri fisiologici, trattamenti e outcome riabilitativo e clinico. Analisi descrittive sono state utilizzate per caratterizzare i tempi e la frequenza degli interventi farmacologici	Pazienti Disautonomici ricevevano più facilmente trattamenti farmacologici neurologici. Una varietà di farmaci sono utilizzati anche se con più frequenza morfina/midazolam e clorpromazina. La sospensione di morfina/midazolam ha prodotto un significativo aumento nella FC e RR, ma non in temperatura corporea. Clorpromazina può modificare la frequenza respiratoria, ma non la temperatura o la FC.	Limiti: Non è chiaro se i pazienti e controlli siano presi dallo stesso database. Non studia efficacia dei farmaci, ma solo la frequenza con cui tali farmaci vengono somministrati ai pazienti con disautonomia

Note: lo studio risponde solo parzialmente alla domanda della CC III relativamente al trattamento delle crisi neurovegetative, valutando in modo retrospettivo quali farmaci siano maggiormente utilizzati nei pazienti “disautonomici”, senza però evidenziare l’efficacia degli stessi. Nello studio di Baguley et al del 1999 il campione di pazienti è lo stesso dello studio più recente, anche se il primo è mirato soprattutto a dimostrare il peggior outcome dei pazienti con disautonomia, inteso come maggior durata di degenza e più lento miglioramento clinico.

Altri studi rilevanti

Perkes I et al, 2010 Questa revisione sistematica, in cui vengono esplicitati sia la strategia di ricerca che i criteri di selezione degli studi, ha la finalità di chiarire le principali problematiche riguardanti le definizioni concettuali, i criteri diagnostici e la nomenclatura delle manifestazioni disautonomiche. Questa revisione evidenzia la sovrapposizione, e la conseguente confusione terminologica, nei casi clinici descritti in letteratura, di forme che possono coinvolgere una o entrambe le branche del sistema nervoso autonomo, come iper o ipoattività. Propone l’uso del termine *Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity*, da sostituire a quello di Dysautonomia, largamente usato, ma poco specifico. Tra i casi descritti in letteratura individua e distingue le forme miste (23 lavori) da forme di iperattività del solo sistema simpatico (60 lavori). Il limite, come già ribadito precedentemente, sta nel fatto che questa revisione considera lavori con pazienti di gravità moderata-severa, anche in età pediatrica, in setting sia della fase acuta che della fase riabilitativa. La finalità, oltre che di analisi delle criticità riguardanti le crisi disautonomiche nei GCA, è propositiva per costituire un gruppo di esperti per definire terminologia, criteri diagnostici e le linee guida di gestione.

Revisioni Narrative

Baguley IJ et al, 2008 In questa revisione non sistematica, gli Autori postulano vari meccanismi patogenetici speculando anche sui trattamenti finora considerati maggiormente efficaci. Tale prospettiva non risponde però al quesito della Consensus Conference.

Baguley IJ, 2008 In questa revisione non sistematica, l’autore riesamina la diagnosi, i fattori prognostici e i trattamenti sia della disautonomia nella GCA sia della disreflessia da lesione midollare. L’incidenza delle crisi vegetative riportata è del 8-33% nei TCE in Intensive Care Unit. La prognosi è negativa in termini sia di outcome misurata con la GOSE (Glasgow Outcome Scale Extended) e di recupero funzionale misurato con la FIM, sia come maggior durata di degenza, aumento della durata della PTA (Amnesia Post-Traumatica), maggior rischio di sviluppare ossificazioni eterotopiche (POA), spasticità, distonia. Inoltre in questi pazienti le anomalie del controllo nervoso del ritmo cardiaco persistono per almeno 14 mesi dopo l’onset. Conclude rilevando l’assenza di studi sistematici con evidenze di efficacia dei trattamenti nella disautonomia da GCA. Nelle GCA i pochi studi sono aneddotici, spesso con risultati discordanti fra loro. Critica come spesso non siano riportate le dosi dei farmaci utilizzati, per cui i dati non sono sempre attendibili e paragonabili.

Blackman JA et al, 2004 In questa revisione non sistematica, gli Autori rivedono 16 lavori per descrivere una variante clinica in cui prevale la componente distonica (PAID, Paroxysmal Autonomic Instability with Distonia). Vengono presentati i criteri di diagnosi differenziale con sindrome neurolettica maligna, febbre ed analizzati i trattamenti farmacologici più utilizzati.

Lemke DM, 2007 L'articolo rivede la fisiopatologia della tempesta simpatica, la clinica, il trattamento farmacologico e non.

Commento: la revisione non è sistematica, l'autrice è un'infermiera di terapia intensiva che riporta la propria esperienza nella gestione delle crisi neurovegetative in modo didattico diretto prevalentemente al personale infermieristico. La letteratura a cui fa riferimento è ampia ed esamina la problematica dal punto di vista storico, diagnostico, terapeutico ed educativo per i familiari. Enfatizza il ruolo degli elementi di tipo ambientale che possono scatenare le crisi.

Lemke DM, 2007 Revisione non sistematica simile a quella descritta dallo stesso autore in *Journal of Neuroscience Nursing* 2007, aggiungendo la descrizione di un caso clinico.

Case Series

Baguley IJ et al, 2007 Descrive 6 casi che, durante la fase riabilitativa, non erano responsivi ai farmaci tradizionali e che hanno risposto all'introduzione di Gabapentin. Si ipotizza che l'efficacia si basi sull'azione gabaergica che agisce sul dolore a livello delle terminazioni post-sinaptiche delle corna posteriori del midollo. Il Gabapentin ha anche effetti centrali e si è dimostrato efficace negli spasmi muscolari nella SM. In questa serie di casi solo un caso dei 6 descritti, ri-peggiora alla sospensione del farmaco.

Commento: il Gabapentin è da considerarsi come possibile trattamento nei pazienti non responsivi sulla base dell'ipotesi eziopatogenetica di discontrollo degli stimoli afferenti. Nello studio non c'è gruppo controllo.

Becker R, 2004 Vengono descritti 4 pazienti con sindrome acuta disautonomica nell'immediato post-acuto di TCE (1 paziente), e di lesione emorragica (3 pazienti), per i quali è stata proposta terapia in infusione continua (2 pazienti) e in boli (2 pazienti) di baclofene intratecale. Il controllo della disautonomia si è ottenuto in 3/4 pazienti con conseguente miglioramento clinico-funzionale (2/3 pazienti).

Commento: non c'è gruppo controllo e nei 2 pazienti che migliorano clinicamente alla sospensione dell'ITB (Baclofene Intratecale) non vi è stata ricomparsa delle crisi disautonomiche (evoluzione spontanea o legata all'ITB?). Risponde al quesito della CC, ma si tratta solo una segnalazione di 4 casi con crisi disautonomiche in fase post-acuta.

Diamond AL et al, 2005 Case report (2 casi). Specula sull'importanza dei recettori per oppioidi e sugli antagonisti b-adrenergici nella modulazione delle catecolamine.

Commento: vengono avanzate ipotesi eziopatogenetiche. Non risponde ai quesiti della Consensus Conference.

Richard P et al, 2007 Trattamento farmacologico con dexmedetomidine in un singolo caso.

Commento: utilizzo di un farmaco da terapia intensiva e non in commercio in Italia (dexmedetomidine).

Srinivasan SCC et al, 2007 Descrizione di 1 caso. Utilizza la definizione di Blackman di disautonomia con distonia (PAID); ipotizza la distruzione del sistema GABAergico per cui il gabapentin potrebbe essere efficace nel trattamento.

Commento: specula sull'azione del Gabapentin e meccanismo della distonia nella forma descritta da Blackman.

3. Discussione

Sul quesito delle manifestazioni parossistiche intese come crisi disautonomiche abbiamo appurato che la letteratura è per lo più costituita da casi aneddotici e serie di casi. Solo molto recentemente è stata pubblicata una revisione sistematica della letteratura.

Dagli articoli, in particolare quelli Blackman 2004, di Baguley 2008 e dalla revisione sistematica di Perkes 2010, si conclude che allo stato attuale non vi è ancora una **nomenclatura** ed una **definizione** delle crisi disautonomiche unica e condivisa in letteratura. Per definire lo stesso fenomeno sono stati proposti e utilizzati diversi termini, la cui scelta è basata su criteri diversi: suggestivi di una possibile eziologia epilettogena, dell'ipotetica struttura anatomica coinvolta o descrittivi delle principali manifestazioni cliniche. In quest'ultimo rientrano la maggior parte delle definizioni (Tabella I) e il termine **disautonomia** risulta essere il più diffuso. Perkes nella sua recente revisione, propone di utilizzare il termine **Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity (PSH)** (già proposto da Rabenstein nel 2007) in sostituzione del termine meno specifico di Dysautonomia. Evidenzia come nei casi descritti in letteratura vi sia una sovrapposizione di quadri clinici, e una conseguente confusione terminologica, di manifestazioni con interessamento di entrambe le componenti del sistema autonomo (manifestazioni del solo sistema simpatico, o manifestazioni miste di alterazione del sistema orto e parasimpatico), intese sia come iperattività che come ipoattività. Nella pratica clinica potrebbe dunque essere utile classificare le manifestazioni distinguendo le due forme (Tabella II).

Nella revisione di Perkes sono stati identificati 60 lavori, per la maggior parte case series e case report, che insieme però a studi con campione più ampio, ha individuato un totale di 349 casi con GCA di grado moderato-severo (compresi però anche bambini) classificati come **Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity**. I **criteri diagnostici** variano nei diversi lavori, ma la maggior parte degli Autori condividono, anche se solo alcuni (Baguley 1999, Blackman 2004) ne specificano il grado di severità, la presenza di alterazioni della frequenza cardiaca, della frequenza respiratoria, della pressione arteriosa ed una qualche forma di iperattività motoria. In molti casi si segnala ipertermia; con minor frequenza vengono segnalati anche agitazione, midriasi, riduzione del livello di coscienza, orripilazione flushing. Dalla letteratura si desume pertanto che la diagnosi di Disautonomia è una diagnosi basata su segni clinici, anche se in alcuni casi (Blackman, 2004) è riportato come criterio un aumento delle CPK, riscontrato nelle forme con una forte componente distonica. Pattoneri (2005) propone monitoraggio Holter-ECG e PA per tipizzare le anomalie del SN Vegetativo in questi pazienti (compreso lo studio dell'alterazione del ritmo circadiano). Tali alterazioni peraltro persistono anche dopo mesi dall'insulto (Baguley, 2009).

È necessario tenere in considerazione che non tutti i pazienti disautonomici manifestano tutte le caratteristiche della sindrome (Baguley 2008) e che parossismi disautonomici possono coesistere con patologie acute (es. sepsi, sospensione di farmaci, dolore ...). La maggior parte degli Autori sottolinea pertanto l'importanza di procedere alla **diagnosi differenziale** per escludere la **Dysautonomia-like syndrome** che può essere dovuta a: idrocefalo, sepsi, deprivazione da farmaco (sospensione improvvisa di ITB, dopamina...), ipertermia maligna (slatentizzata da esposizione a succinilcolina), disreflessia del sistema autonomo (da lesioni midollari), febbre centrale, stati di agitazione psico-motoria, dolore, fattore esogeno scatenante. Deve sempre essere ricercato un possibile fattore, o anche più fattori, scatenante le crisi, perché se individuato può ridurle anche se raramente risolverle (vedi suggerimenti di Lemke, 2004 e 2007).

Gli studi in letteratura evidenziano come le crisi disautonomiche siano prevalenti in pazienti con trauma carionocellulare moderato-severo, anche sono possibili altre cause. Su un campione totale di 349 pazienti (totale di case series, case report e studi con un maggior numero di pazienti, compresi bambini) l'eziologia più frequente è il trauma cranio-encefalico (79,4%), seguita da ipossia (9,6%), stroke prevalentemente di natura emorragica (5,4%), idrocefalo (2,6%) e in minor misura da altre cause (tumori, ipoglicemia, infezioni, cause non specificate) (Perkes et al 2010).

Per quanto riguarda l'evoluzione delle crisi disautonomiche, tutti gli Autori concordano che esiste una riduzione di questi fenomeni nel tempo, anche se possono persistere anche a lungo, molto

spesso come aumento della reattività simpatica su stimolo (*Baguley 2009*). Secondo Baguley la disautonomia è dunque uno spectrum di disordini: il 24-33% dei pazienti manifestano caratteristiche disautonomiche autolimitanti e di breve durata, mentre l'8-11% sviluppa una prolungata e severa disautonomia. Tali fenomeni limitano il percorso riabilitativo e compromettono l'evoluzione clinica, infatti i pazienti "disautonomici" hanno un cattiva evoluzione misurata con GOSE e FIM, una maggiore durata di degenza ospedaliera, maggiore durata dell'amnesia post-traumatica, maggiore probabilità di sviluppare POA, pattern di spasticità e distonia (*Baguley 2008*).

La mancanza di chiarezza sui meccanismi patogenetici responsabili delle crisi (ipotesi epilettogena e più recentemente ipotesi basate sulle teorie di disconnessione, *Baguley 2008*), non permette di comprendere la diversa efficacia dei farmaci finora utilizzati: in alcuni casi il farmaco riduce la manifestazione clinica di un singolo sintomo/segno, in altri casi riduce frequenza, durata e intensità delle crisi disautonomiche nel loro complesso. Inoltre i farmaci finora utilizzati si sono dimostrati efficaci in alcuni casi e meno in altri (*Blackman 2004*).

Per quanto riguarda dunque il **trattamento farmacologico** al momento non vi sono lavori che diano evidenza scientifica e rigorosa di efficacia terapeutica. Da quanto segnalato in letteratura, molti sono i farmaci utilizzati nelle crisi neurovegetative e i vari Autori basano la loro scelta su priorità diverse. Le descrizioni per lo più riguardano casi singoli o piccoli gruppi, non sempre vengono riportati dose, durata e frequenza dei trattamenti farmacologici; non vengono segnalati effetti collaterali dei farmaci utilizzati. Non vi è rigore metodologico nelle modalità di verifica di efficacia del trattamento; a tal proposito Baguley (2008) propone i seguenti **criteri per valutare efficacia della terapia**: diminuzione di frequenza, diminuzione di intensità, diminuzione di durata delle crisi. Nella tabella III (in allegati) vengono riportati i farmaci più comunemente usati e i loro effetti.

Allegati

Tabella I: Nomenclatura utilizzata in letteratura per descrivere la disautonomia (modificato da Baguley IJ. Semin Neurol 2008;28:716–725)

ANNO	AUTORE	TERMINE	NOMENCLATURA
1929	Penfield W	Patogenesi epilettogena	<i>Diencephalic (autonomic) seizure</i>
1956	Strich SJ	Strutturale	<i>Brain stem attack</i>
1977	Bricolo A	Clinico descrittivo	<i>Central dysregulation, autonomic emergency reactions</i>
1980	Wortzman J	Clinico descrittivo	<i>Hyperadrenergic state</i>
1980	Hortnagl H	Strutturale	<i>Acute midbrain syndrome</i>
1981	Cartlidge NEF	Clinico descrittivo	<i>Tonic decerebrate spasms</i>
1982	Davis RA	Clinico descrittivo	<i>Tonic cerebellar fits</i>
1984	Rosner MJ	Clinico descrittivo	<i>Sympathoadrenal response</i>
1988	Rossitch E	Clinico descrittivo	<i>Autonomic dysfunction syndrome</i>
1991	Pranzatelli MR	Strutturale	<i>Hypothalamic-midbrain dysregulation syndrome</i>
1993	Fearnside MR	Clinico descrittivo	<i>Dysautonomia</i>
1995	Sneed RC	Clinico descrittivo	<i>Hyperpyrexia with sustained muscle contraction</i>
1998	Ropper AH	Clinico descrittivo	<i>Autonomic or sympathetic storming</i>
2004	Blackman JA	Clinico descrittivo	<i>Paroxysmal autonomic instability with dystonia (PAID)</i>
2007	Rabinstein AA	Clinico descrittivo	<i>Paroxysmal sympathetic hyperactivity</i>
2007	Oh SJ	Clinico descrittivo	<i>Paroxysmal hyperthermic autonomic dysregulation</i>

Tabella II: Caratteristiche dell'Iperattività Simpatica Parossistica e delle forme miste (Perkes I et al, Ann Neurol 2010;68:126–135)

Criteri	Caratteristiche cliniche	Iperattività Simpatica Parossistica	Iperattività autonoma mista
SN Simpatico	Incremento frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa, temperatura, sudorazione, dilatazione pupillare	SI	SI
SN Parasimpatico	Decremento frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa, temperatura, sudorazione, restrizione pupillare	NO	SI
Motori	Posture in decerebrazione, decorticazione spasticità, ipertonia e/o distonia, digrignamento denti, agitazione	SI	Variabile
Altri	Singhiozzi, lacrimazione, sospiri, sbadigli	NO	SI

Tabella III: Farmaci più comunemente usati e i loro effetti secondo i dati della letteratura

Classe	Farmaco in ordine di frequenza d'uso	Sintomo principale su cui agisce
Morfina	Morfina sulfato e.v. Oxycodone	Analgesia (sedazione e depressione del respiro)
Benzodiazepine	Midazolam* Valium Lorazepam Clonazepan	Miorilassante e sedativi
B-bloccanti non selettivi	Propranololo* (passa la barriera E-E e blocca recettori centrali 5HT1A)	Tachicardia e riduce severità episodi
A2 adrenergic agonista	Clonidina	Agisce a livello centrale e periferico.
A e b bloccanti (2 scelta)	Atenololo e labetololo	per alcuni Autori il B blocco selettivo sembra meno efficace
Antipsicotici (dopamino antagonista)	Clorpromazina	Febbre (Baguley 2004 e Scott 1997 sconsigliano nei TCE)
Stimolante recettori dopaminergici	Bromocriptina	Febbre, sudorazione
Dopaminergici	L-dopa	
	Dantrolene sodico	Miorilassante
GABA B agonista	Baclofene per os Baclofene intratecale (Becker, 2000)	Miorilassante
Antiepilettici	Vari Gabapentin	Discussa validità, pochi casi anedottici Possibile meccanismo: riduzione del dolore neuropatico.

* Farmaci di prima scelta

Bibliografia Studi Inclusi

1. Baguley IJ, Nott MT, Slewa-Younan S, Heriseanu RE, Perkes IE. *Diagnosing dysautonomia after acute traumatic brain injury: evidence for overresponsiveness to afferent stimuli*. Arch Phys Med Rehabil 2009;90(4):580-586
2. Baguley IJ, Heriseanu RE, Nott MT, Chapman J, Sandanam J. *Dysautonomia after severe traumatic brain injury: evidence of persisting overresponsiveness to afferent stimuli*. Am J Phys Med Rehabil 2009;88(8):615-622
3. Baguley IJ. *Autonomic complications following central nervous system injury*. Semin Neurol 2008;28:716-725
4. Baguley IJ. *The excitatory:inhibitory ratio model (EIR model): an integrative explanation of acute autonomic overactivity syndromes*. Med Hypotheses 2008;70:26-35
5. Baguley IJ, Nott MT. *Quantitating the efficacy of gabapentin in a novel case of dysautonomia*. Neurorehabil Neural Repair 2008;22:570-571
6. Baguley IJ, Heriseanu RE, Cameron ID, et al. *A critical revisione of the pathophysiology of dysautonomia following traumatic brain injury*. Neurocrit Care 2007;8:293-300
7. Baguley IJ, Slewa-Younan S, Heriseanu RE, et al. *The incidence of dysautonomia and its relationship with autonomic arousal following traumatic brain injury*. Brain Inj 2007;21:1175-1181
8. Baguley IJ, Heriseanu RE, Gurka JA, Nordenbo A, Cameron ID. *Gabapentin in the management of dysautonomia following severe traumatic brain injury: a case series*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78(5):539-541
9. Baguley IJ, Cameron ID, Green AM, et al. *Pharmacological management of dysautonomia following traumatic brain injury*. Brain Inj 2004;18:409-417
10. Baguley IJ, Jodie L Nicholls, Kim L Felmingham, Jenelle Crooks, Joseph A Gurka, Lauren D Wade. *Dysautonomia after traumatic brain injury: a forgotten syndrome?* Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:39-43
11. Becker R, Benes L, Sure U, Hellwig D, Bertalanffy H. *Intrathecal baclofen alleviates autonomic dysfunction in severe brain injury*. J Clin Neurosci 2000;7(4):316-319
12. Blackman JA, Patrick PD, Buck ML, Rust RS Jr. *Paroxysmal autonomic instability with dystonia after brain injury*. Arch Neurol 2004;61:321-328
13. Diamond AL, Callison RC, Shokri J, Cruz-Flores S, Kinsella LJ. *Paroxysmal sympathetic storm*. Neurocrit Care 2005;2(3):288-291
14. Lemke Denise M. *Riding Out the Storm: Sympathetic Storming after Traumatic Brain Injury*. Journal of Neuroscience Nursing 2007
15. Lemke DM. *Sympathetic storming after severe traumatic brain injury*. Crit Care Nurse 2007;27(1):30-37
16. Pattoneri P, Tirabassi G, Pela G, et al. *Circadian blood pressure and heart rate changes in patients in a persistent vegetative state after traumatic brain injury*. J Clin Hypertens 2005;7:734-739
17. Perkes I, Baguley IJ, Nott MT, and Menon DK. *A Revisione of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity after Acquired Brain Injury*. Ann Neurol 2010;68:126-135
18. Richard P. Goddeau Jr., Scott B. Silverman, John R. Sims. *Dexmedetomidine for the treatment of paroxysmal autonomicinstability with dystonia*. Neurocrit Care 2007;7:217-220

19. Srinivasan S, Lim CC, Thirugnanam U. *Paroxysmal autonomic instability with dystonia*. Clin Auton Res 2007;17(6):378-381

Bibliografia Studi Esclusi

1. Blazicek H, Oder W. *Recurrent fever in patient in a minimally responsive state: An unusual origin of infection*. Brain Inj 2007;21(3):339-341
2. Chai CL, Tu YK, Huang SJ. *Can cerebral hypoperfusion after sympathetic storm be used to diagnose brain death? A retrospective survey in traumatic brain injury patients*. J Trauma 2008;64(3):688-697
3. Childers MK, Rupright J, Smith DW. *Post-traumatic hyperthermia in acute brain injury rehabilitation*. Brain Inj 1994;8(4):335-343
4. Cormio M, Citerio G. *Continuous low dose diclofenac sodium infusion to control fever in neurosurgical critical care*. Neurocrit Care 2007;6(2):82-89
5. De Tanti A, Gasperini G, Rossini M. *Paroxysmal episodic hypothalamic instability with hypothermia after traumatic brain injury*. Brain Inj 2005;19(14):1277-1283.
6. Dolce G, Quintieri M, Leto E, Milano M, Pileggi A, Lagani V, and Pignolo L. *Dysautonomia and Clinical Outcome in Vegetative State*. Journal of Neurotrauma 2008;25:1079–1082
7. Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Pavlicova M, Huddleston D, Kreiter KT et al. *Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome*. Neurology 2007;68(13):1013-1019
8. Fernandez-Ortega JF, Prieto-Palomino MA, Munoz-Lopez A, et al. *Prognostic influence and computed tomography findings in dysautonomic crises after traumatic brain injury*. J Trauma Injury, Infection, and Critical Care 2006;61:1129–1133
9. Goddeau RP, Silverman SB, Sims JR. *Dexmedetomidine for the treatment of paroxysmal autonomic instability with dystonia*. Neurocrit Care 2007;7(3):217-220
10. Greer DM, Funk SE, Reaven NL, Ouzounelli M, Uman GC. *Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis*. Stroke 2008;39(11):3029-3035
11. Huang P, Lin WC, Huang PK, Khor GT. *Susceptibility weighted imaging in a patient with paroxysmal sympathetic storms*. J Neurol 2009;256(2):276-278
12. Huschak G, Hoell T, Wiegel M, Hohaus C, Stuttmann R, Meisel HJ et al. *Does brain temperature correlate with intracranial pressure?* J Neurosurg Anesthesiol 2008;20(2):105-109
13. Jiang JY, Gao GY, Li WP, Yu MK, Zhu C. *Early indicators of prognosis in 846 cases of severe traumatic brain injury*. J Neurotrauma 2002;19(7):869-874
14. Kihara M, Nishikawa S, Nakasaka Y, Tanaka H, Takahashi M. *Autonomic consequences of brainstem infarction*. Auton Neurosci 2001;86(3):202-207
15. Kirkness CJ, Burr RL, Thompson HJ, Mitchell PH. *Temperature rhythm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurocrit Care 2008;8(3):380-390
16. Mayer S, Commichau C, Scarmeas N, Presciutti M, Bates J, Copeland D. *Clinical trial of an air-circulating cooling blanket for fever control in critically ill neurologic patients*. Neurology 2001;56(3):292-298
17. Meythaler JM, Stinson AM, III. *Fever of central origin in traumatic brain injury controlled with propranolol*. Arch Phys Med Rehabil 1994;75(7):816-818

18. Pasaoglu H, Inci KE, Kurtsoy A, Pasaoglu A. *Endogenous neuropeptides in patients with acute traumatic head injury, I: cerebrospinal fluid beta-endorphin levels are increased within 24 hours following the trauma.* Neuropeptides 1996;30(1):47-51
19. Puccio AM, Fischer MR, Jankowitz BT, Yonas H, Darby JM, Okonkwo DO. *Induced normothermia attenuates intracranial hypertension and reduces fever burden after severe traumatic brain injury.* Neurocrit Care 2009;11(1):82-87
20. Rabinstein AA. *Paroxysmal sympathetic hyperactivity in the neurological intensive care unit.* Neurol Res 2007;29(7):680-682
21. Segatore M. *Fever after traumatic brain injury.* J Neurosci Nurs 1992;24(2):104-109
22. Spiotta AM, Stiefel MF, Heuer GG, Bloom S, Maloney-Wilensky E, Yang W et al. *Brain hyperthermia after traumatic brain injury does not reduce brain oxygen.* Neurosurgery 2008;62(4):864-872
23. Sung CY, Lee TH, Chu NS. *Central hyperthermia in acute stroke.* Eur Neurol 2009;62(2):86-92
24. Turaj W, Slowik A, Szczudlik A. *Factors related to the occurrence of hyperthermia in patients with acute ischaemic stroke and with primary intracerebral haemorrhage.* Neurol Neurochir Pol 2008;42(4):316-322
25. Wang VY, Manley G. *Recognition of paroxysmal autonomic instability with dystonia (PAID) in a patient with traumatic brain injury.* J Trauma 2008;64(2):500-502
26. Whyte J, Filion DT, Rose TR. *Defective thermoregulation after traumatic brain injury: a single subject evaluation.* American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation 1993;72(5):281-285
27. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schorkhuber W, Eisenburger P, Havel C et al. *Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome.* Arch Intern Med 2001;161(16):2007-2012

Quesito: Nella fase post-acuta riabilitativa intensiva quali sono le modalità più appropriate per la gestione delle menomazioni parossistiche e delle complicanze?

Item 2: Diagnosi, prognosi e trattamento delle *problematiche neuroendocrinologiche* in pazienti con gravi cerebrolesioni acquisite.

1. Introduzione

Le alterazioni neuroendocrinologiche in pazienti con grave cerebrolesione acquisita (GCA) sono più frequenti di quanto sospettato in passato. Anche se il primo caso di ipopituitarismo da trauma cranico è stato descritto nel 1918 (*Cyran 1918*), per molti anni il trauma cranico (TCE) è stato considerato una causa alquanto rara di deficit ipotalamo-ipofisari. I segni e i sintomi dei deficit dell'ipofisi anteriore, a differenza delle manifestazioni cliniche dei deficit dell'ipofisi posteriore (Diabete Insipido, SIADH), possono manifestarsi in modo spesso parziale ed essere mascherati da segni e sintomi del trauma cranico (*Schneider et al 2007, Powner et al 2006, Urban et al 2005*). Nell'ultimo decennio si è assistito ad una sempre maggior attenzione, da parte soprattutto degli specialisti endocrinologi, a questa tipologia di pazienti per cui, attraverso un crescente numero di studi, è stato messo in evidenza che l'ipopituitarismo è una complicanza frequente in pazienti con trauma cranico e con esiti di emorragia subaracnoidea da rottura di aneurisma (*Schneider et al 2007*). Nel setting della riabilitazione intensiva precoce, tuttavia, i test di screening ormonale non rientrano quasi mai nella routine diagnostica di base e da ciò ne consegue che i possibili deficit vengano sottostimati o diagnosticati in ritardo (*Schneider et al 2007, Urban et al 2005, Agha et al 2006*). Allo scopo di favorire una maggior consapevolezza della rilevanza dell'ipopituitarismo dopo TCE anche tra gli specialisti che si occupano in prima battuta di questa popolazione di pazienti: rianimatori neurochirurghi, riabilitatori, nel 2005 un gruppo di esperti endocrinologici e di riabilitatori hanno ritenuto opportuno produrre un *Consensus Statement* (*Ghigo 2005*) sottolineando la necessità di stabilire una collaborazione tra endocrinologi e riabilitatori, favorire la condivisione delle conoscenze sulla problematica dell'ipopituitarismo conseguente a TCE, divulgare informazioni ai pazienti e alle loro famiglie per una maggior consapevolezza delle possibili conseguenze endocrinologiche dopo cerebrolesione e facilitarne il riconoscimento di segni e sintomi. Anche nell'ambito dei lavori della III Conferenza di Consenso si è evidenziata la necessità di approfondire tale problematica, in termini di diagnosi, prognosi, trattamento.

E' necessario premettere che, rispetto alla tipologia di pazienti che abbiamo considerato come quesito della Conferenza di Consenso, tutti gli studi che abbiamo selezionato sulla base della ricerca sistematica considerano come possibili cause di ipopituitarismo tra i pazienti con GCA solo il trauma cranio-encefalico (TCE) e l'emorragia subaracnoidea (ESA) da rottura d aneurisma, non prendendo in considerazione altre possibili eziologie, quale ad esempio la lesione anossica, l'emorragia cerebrale intraparenchimale, le patologie infettive (*Schneider et al 2007*).

Il gruppo di studio per una maggior padronanza nell'affrontare la problematica, ha preso visione innanzitutto di tutte le revisione individuate, tra cui una sola sistematica e 17 narrative, di cui 8 di maggior interesse. Le altre 9 revisione narrative sono state meno utili come contributo informativo per diversi motivi: non pertinente per fascia d'età (*Acerini 2006*), riguardante ipopituitarismo, ma meno approfondita rispetto ad altre (*Behan 2007*), disanima della diagnosi differenziale tra sindrome da inappropriata secrezione di ADH e Cerebral Salt Wasting Syndrom, soprattutto in fase acuta, basata però su un minor numero di studi rispetto alle altre sullo stesso argomento (*Guerrero 2007*), editoriale sull'ipopituitarismo (*Masel 2006*), descrizione analitica del trattamento GH, ma poco specifica per GCA (*Nilsson 2007*), poco specifica per popolazione (*Palmer 2003*), poco specifica perché disamina il problema del deficit GH in un'ottica più ampia (*Popovic 2005*), non pertinenti per argomento (*Van den Berghe 2000, Webster 2002*).

Dalla lettura delle revisione narrative che abbiamo ritenuto maggiormente informative (Tabella V Allegato) si è evidenziato che sono state condotte da specialisti endocrinologi e in minor misura da

neurochirurghi e che i lavori sono mirati prevalentemente all'incidenza e alla prevalenza in pazienti con trauma cranio encefalico (TCE) ed emorragia sub aracnoidea (ESA) da rottura di aneurisma, con popolazione comunque di diversa gravità. Non vengono mai presi in considerazione pazienti con danno post-anossici o infettivo. Le revisioni riguardano: la fase postacuta precoce per l' ipofisi posteriore, per l' ipofisi anteriore riguardano varie fasi temporali. Nei danni dell' ipofisi posteriore una revisione è focalizzata sulla possibile influenza dei test dinamici e dei range di normalità sia sui dati di prevalenza sia sulla diagnosi differenziale. Nessuno studio documenta in maniera approfondita indicazioni terapeutiche e follow-up dopo il trattamento. Nessun focalizzazione sull'impatto del deficit ormonale sul recupero e quindi sulla fase riabilitativa. Dopo questa prima visione d'insieme, il gruppo ha valutato gli studi disponibili con la lettura dei full-text.

2. Studi disponibili

Revisione Sistemica

Tabella I: revisione sistematica

Studio Anno Argomento	Scopo	N studi inclusi	Outcomes	Durata degli studi (range)	Interventi/ controlli *	Misura di associazione (95% IC)	Commenti: AMSTAR Rilevanza clinica Trasferibilità Altro
Schneider HJ, et al. Hypothalam opituitary Dysfunction Following Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoi d Hemorrhage : A Systematic Revisione JAMA. 2007;298 (12):1429- 1438 Epidemiol	Valutare le disfunzioni ipotalamo ipofisarie come complicanz a sottostimat a del TCE ed ESA, la storia naturale e potenziali implicazio ni cliniche e sulla salute pubblica.	19 studi clinici; in totale 1137 pazienti 14 Studi (1015 pazienti) con TCE 5 Studi (122 pazienti) con ESA	Prevalenza e decorso clinico nel tempo dell'ipopuit arismo dopo TCE e dopo ESA	Sono stati inclusi studi cross- sectional (range 7 giorni – 25 anni) e studi longitudina li prospettici (dalla fase acuta a 12 mesi)	Dosaggi ormonali di base e test dinamici	Pooled prevalenza di ipopituitarismo in fase cronica dopo TCE e ESA da rottura di aneurisma sono rispettivament e 27.5% (95% CI, 22.8%- 28.9%) e 47% (95% CI, 37.4%-56.8%).	AMSTAR: 6/10 items positivi. Clinicamente rilevante: prevalenza dell'ipopituitaris mo post TCE ed post ESA; decorso clinico dell'ipopituitaris mo post TCE. Trasferibilità Limiti: vedi note
Commento: la revisione della letteratura degli studi riguardanti le disfunzioni ipotalamo-ipofisarie dopo trauma cranio-encefalico ed emorragia sub aracnoidea pubblicati dal 2000 al 2007; esclude studi della fase acuta (non specifica limiti temporali della fase acuta), studi che non riportino risultati originali, considera come due differenti studi pubblicazioni che riportano dati delle due diverse popolazioni (TCE ed ESA). I dati derivanti dai 19 studi selezionati (15 per TCE e 4 per ESA) vengono considerati globalmente per un campione totale di 1137 pazienti (1015 TCE e 122 ESA).							
Risultati: La prevalenza di disfunzioni endocrine dopo TCE varia dal 15% al 68% e dopo ESA varia dal 37.5% al 55%, ma esistono notevoli differenze sulla frequenza relativa dei singoli assi ormonali colpiti. Considerando i pazienti in totale la prevalenza su data pooled dell'ipopituitarismo anteriore è rispettivamente del 27.5% (95% CI, 22.8%-28.9%)							

dopo TCE e del 47% (95% CI 37.4%-56.8%) dopo ESA.

Dopo TCE i deficit di LH/FSH e di GH sono significativamente più frequenti del deficit di ACTH, che a sua volta è significativamente più frequente del deficit di TSH.

Dopo ESA i deficit di GH e di ACTH sono più frequenti dei deficit di LH, FSH e TSH.

ESA da rottura di aneurisma è associata con una significativamente più alta frequenza di panipopuitarismo, deficit di GH e ACTH rispetto al TCE.

Fattori di rischio di ipopituitarismo: la prevalenza sui data pooled di ipopituitarismo è rispettivamente 35.3% (95% CI, 27.3%-44.2%) per TCE severo, 10.9% (95% CI, 5.1%-21.8%) TCE moderato, e 16.8% (95% CI, 10.9%-25.0%) TCE lieve. Anche se in forma minore per le forme lievi (GCS 13-15) tutti i pazienti con TCE sono a rischio di ipopituitarismo dopo l'evento traumatico. La severità clinica dell'ESA da rottura aneurismatica non permette invece di distinguere tra pazienti a basso e ad alto rischio di sviluppare ipopituitarismo dopo l'evento. Tutti i pazienti ricoverati per TCE ed ESA dovrebbero essere sottoposti ad una valutazione endocrinologica. In particolare pazienti con TCE di grado severo, frattura della base cranica, danno assonale diffuso, ipertensione endocranica, prolungato ricovero in rianimazione.

Gli studi longitudinali prospettici con dosaggi ormonali in almeno 2 tempi evidenziano un trend di miglioramento nel tempo, con deficit solo transitori e in alcuni casi con recupero completo. D'altra parte in alcuni casi l'ipopituitarismo si rileva nella fase post acuta e durante la fase della riabilitazione. Nuovi esordi i deficit si rilevano tra la fase acuta e i 6 mesi.

Limiti:

1. Solo studi su ipopituitarismo da TCE ed ESA da rottura di aneurisma, non considerati studi su pazienti con danno anossico o di altra eziologia (non viene dichiarato se non ne sono stati trovati)
2. La revisione comprende studi su bambini (2 studi inclusi, i cui dati vengono inclusi nei dati globali con quelli su popolazione adulta).
3. Il campione totale include pazienti con diversa gravità di TCE (GCS 3-15).
4. Il periodo di tempo di revisione della letteratura è limitato al periodo 2000-2007.
5. Si dichiara di escludere studi della fase acuta, ma non vengono definiti i limiti temporali di quella che viene definita fase acuta. Tuttavia nella tabella sulla prevalenza vengono inclusi studi con un range temporale che va dalle prime ore o giorni ad un massimo di anni.
6. Gli autori segnalano come possibili fattori confondenti il fatto che la valutazione del deficit di GH e dell'asse adrenocorticotropo richiede test dinamici e che appropriati cut-off dovrebbero essere definiti considerando potenziali influenze confondenti date dagli assays utilizzati, dai test di laboratorio, dall'età, dal sesso e dal BMI.
7. Inoltre va tenuto in considerazione che la maggior parte degli studi fa riferimento a range di normalità dei dosaggi di laboratorio, in cui la normalità viene valutata in soggetti sani di media età e normo peso, mentre la popolazione considerata nei diversi studi differisce da queste caratteristiche.
8. Gli autori dichiarano la possibilità di *publication bias* e *patient selection bias* in quanto è più probabile che vengano pubblicati solo studi che rilevano dati patologici, e che quindi possono enfatizzare una maggior incidenza di ipopituitarismo dopo cerebrolesione

Studi Cross-Sectional

Gli studi cross-sectional sono stati valutati per rilevare la prevalenza dei deficit dell'ipofisi in pazienti con GCA in fase riabilitativa precoce; sono stati individuati N 17 studi in totale; sono stati esclusi perché non pertinenti per setting (*Benard et al 2005, Weant et al 2008*), per tipologia di pazienti (*Tanriverdi et al 2007, Tanriverdi et al 2008*), per problematica (*Tanriverdi et al 2008a, Tanriverdi et al 2008b*). Due studi riguardano la problematica del diabete insipido, e sono considerati a parte (*Agha et al 2004, Su et al 2006*). Dalla valutazione dei rimanenti studi abbiamo osservato una grande variabilità nella prevalenza sia di ipopituitarismo, considerato globalmente, sia di deficit dei singoli assi ormonali. La prevalenza di ipopituitarismo totale varia tra il 15% (*Klose et al. 2007*) ed il 54% (*Bondanelli 2004*). Il GHD varia tra il 1,8% (*Wachter et al. 2009*) e il 28% (*Bondanelli et al. 2004*). Lo studio di Bondanelli et al 2002 si differenzia nei risultati rispetto a tutti gli altri studi perché non rileva differenze significative di GH tra i pazienti con TCE rispetto ai controlli. Il deficit di ACTH varia da 0% (*Bondanelli et al 2004*) al 50% (*Srinivansan et al 2009*). Il deficit di FSH/LH varia tra il 0% (*Srinivansan et al 2009*) e il 17% (*Leal-Cerro et al 2005 e Herrmann et al 2006*). Il deficit di TSH varia tra il 0% (*Bondanelli et al 2002*) e il 20,7% (*Srinivansan et al 2009*). Per ultimo l'iperprolattinemia varia dal 3% (*Herrmann et al 2006*) al 31,5% (*Bondanelli et al 2002*) e non viene valutata in diversi studi. Soltanto Klose et al 2006 osserva una correlazione tra la severità della lesione ed il rischio di sviluppare ipopituitarismo. Molti fattori possono influire sull'estrema variabilità di questi dati: popolazione non omogenea per gravità del TCE, ampia variabilità del tempo trascorso dall'evento traumatico (da un minimo di 2 mesi, ad tempo massimo valutato come media di 44 mesi), diverse modalità di valutazione del deficit di GH (1, 2 o 3 test dinamici), livelli di cutt-off e diversi metodi assay utilizzati.

Dopo una prima valutazione, abbiamo dunque escluso tutti gli studi che considerano una popolazione mista per gravità del TCE, e in cui non è possibile individuare una possibile stratificazione per gruppi. Abbiamo quindi ulteriormente escluso gli studi con popolazione TCE moderato-severo (*Agha et al 2004, Popovic et al 2004, Srinivasan et al 2009*); gli studi con una popolazione mista con tutti i gradi di severità del TCE (*Bondanelli et al 2004, Wachter et al 2009, Klose et al 2007*).

Dei 3 rimanenti studi con popolazione con GCA ($GCS \leq 8$), si segnala che non sono omogenei per quanto riguarda il tempo trascorso dall'evento traumatico: range di 2-5 mesi (*Bondanelli et al 2002*), una media di 22 mesi (5-47 mesi) (*Herrmann et al 2006*), oltre 12 mesi (*Leal-Cerro et al 2005*). In considerazione di questo criterio temporale, solo lo studio di Bondanelli rientra nei criteri di inclusione definiti dal quesito della Consensus Conference. A ciò si aggiunge che in questi 3 studi la valutazione del deficit di GH viene effettuata sulla base di un unico test (*Bondanelli et al 2002*), di due test (*Herrmann et al 2006*), di 3 test di provocazione (*Leal-Cerro et al 2005*).

Tabella II: Prevalenza del deficit ipofisi anteriore in pazienti con esiti di GCA traumatica

Autore Anno	N pazienti	GCS	T dalla lesione	Deficit ipofisi anteriore n (%)					
				Deficit Totale	GH N° pz %	ACTH N° pz %	GnTH N° pz %	TSH N° pz %	↑PRL N° pz %
Bondanelli et al 2002	16	3-8	Range 2-5 mesi	Non valutato	Non differenze significative con i controlli 3	ACTH cortisolo elevato 43,7% e 18,7%	Non specificato	0%	5 (31,2%)
Herrmann et al 2006	76	<8 (media 4,4)	Media 22 mesi (5-47)	18 (24%)	6 (8%) 2,3	2 (3%)	13 (17%)	2 (3%)	2 (3%)
Leal-Cerro et al 2005	170	< 8	> 12 mesi	42 (24,7%)	10 (5,8%) 1,2,3	11 (6,4%)	29 (17%)	10 (5,8%)	Non valutato

Test per diagnosi di deficit di GH: 1 Glucagon stimulation test (GST); 2 Insulin tolerance test (ITT); 3 Arginine+GHRH test

Studi Coorte Prospettici

Sono stati individuati 9 studi longitudinali prospettici, con almeno 2 valutazioni dei dosaggi ormonali nel tempo.

6 studi riguardano i deficit dell'ipofisi anteriore, 1 studio riguarda il deficit dell'ipofisi posteriore, 1 studio efficacia del trattamento con GH.

Tabella III: studi coorte prospettici

Studio Anno	Setting/ Disegno	Popolazione (N)	Gruppo di Controllo	Follow-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti Limiti
AghaA, Thornton E. et al 2004 Posterior pituitary Dysfunction after traumatic brain injury The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism 2004;89 (12): 5987-5992	Studio coorte retrospettivo per dati su ipofisi posteriore in fase acuta e studio prospettico per fase di cronicità	102 TCE (GCS moderato e severo) in fase acuta e al follow up	27 soggetti sani	Mediana 17 mesi (range 6-36 mesi)	Water deprivation test (WDT)	Fase acuta 22 pazienti (21,6%) DI A 17 mesi mediana 7 pz hanno DI con WTD, di questi 2 nuovi onset. 17 che erano DI in fase acuta al follow up non più DI. 13 pz pari al 12,7% con SIADH e 1 pz con CWS in fase acuta, in fase cronica 2 pz con SIADH	Deficit dell'ipofisi posteriore è comune dopo TCE. La maggior parte dei casi recupera completamente, ma vi è un'apprezzabile frequenza di DI a lungo termine che necessita di essere riconosciuta e trattata in modo appropriato.

Note: In fase acuta osmolalità plasmatica correla negativamente con l'iniziale GCS e GOS.

7 SIADH in fase acuta, e 2 in fase cronica di questi uno era esordito dopo terapia farmacologica con serotonergici.

Studio Anno	Setting/ Disegno	Popolazione (N)	Gruppo di Controllo	Follow-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti Limiti
AghaA, Sherlock M et al 2005 The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction. European Journal of Endocrinol 2005;15:371-377	Studio di coorte prospettico	50 pazienti con TCE	27 soggetti sani di controllo	Fase acuta Follow-up a 6 e 12 mesi	A 6 e 12 mesi water-deprivation test (WDT)	13 pazienti (26%) DI fase acuta 9 recuperano entro 6 mesi e 1 recupera entro 12 mesi. 3 Diabete Insipido persistente, 2 parziale deficit. 7 pazienti SIADH in fase acuta, nessuno a 6 e a 12 mesi. Nessun nuovo caso di DI o SIADH dopo la fase acuta.	Il deficit dell'ipofisi posteriore è comune dopo TCE. La maggior parte dei casi recupera completamente, ma vi è un'apprezzabile frequenza di DI a lungo termine che può essere anche solo parziale, ma che necessita di essere riconosciuta e trattata in modo appropriato.

Note: Risultati: Nella fase acuta l'osmolalità plasmatica correla negativamente con l'iniziale GCS scores ($r = 0.39$, $P = 0.005$) e con GOS scores ($r = 0.45$, $P = 0.001$).

WDT per controllo di valori di normalità con soggetti sani.

Studio Anno	Setting/ Disegno	Popolazione (N)	Gruppo di Controllo	Follow-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti Limiti
Agha A, Phillips AJ, et al 2005 The natural history of post-traumatic hypopituitarism: Implications for assessment and treatment. The American Journal of Medicine 2005;118:141-6.e1-1416.e7	Studio di coorte prospettico	50 pazienti con TCE (GCS 3-13)	31 soggetti sani di controllo	Fase acuta Follow-up a 6 e 12 mesi TCE	Dosaggio di GH e ACTH con test di stimolazione (glucagon stimulation test). Dosaggio basale ormoni ipofisi anteriore.	Fase acuta (18%) deficit di GH (16%) risposta del cortisolo inferiore al normale (80%) deficit gonadotropin e in fase acuta, 1 pz deficit TSH (vedi note)	Dopo TCE le anomalie neuroendocrinologiche della fase acuta sono spesso transitorie, ma deficit tardivi possono essere presenti nella fase della riabilitazione, per cui si rendono necessarie strategie di follow-up con periodiche valutazioni.
Note: GH 9 pazienti (18%) deficit in fase acuta; a 6 mesi, 5 pazienti recuperano, ma 2 nuovi onsets; a 12 mesi, 1 paziente recupera, 5 (10%) ancora deficit di GH. Cortisolo inferiore al normale 8 pazienti (16%) in fase acuta; a 6 mesi, 4 pazienti con recupero e 5 nuovi deficit; tutti i 9 pazienti anomalie persistenti a 12 mesi. Gonadotropine: 40 pazienti (80%) deficit gonadotropine in fase acuta, 29 (73%) dei quali recuperano entro 6 mesi e 34 (85%) recuperano entro 12 mesi. TSH deficit è presente in 1 paziente in fase acuta, che recupera entro 6 mesi; 1 nuovo caso a 6 mesi, persiste a 12 mesi.							
Studio Anno	Setting/ Disegno	Popolazione (N)	Gruppo di Controllo	Follow-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti Limiti
Aimaretti G, Ambrosio MR et al 2005 Residual Pituitary Function after Brain Injury-Induced Hypopituitarism: A Prospective 12-Month Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2005;90(11):6085-6092	Studio prospettico a 3 e a 6 mesi.	70 pazienti TCE (GCS 3-15) 32 pazienti con ESA	Range endocrinologici soggetti sani	3 mesi e 12 mesi	Cortisolo sierico h 9.00 Cortisolo libero urinario 24 h (UFC) fT4, TSH, PRL, FSH, LH, testosterone (M) o 17-E2 (F) Diuresi, densità urinaria, Na osmolalità plasmatica GHRH, arginine test GH e IGF-I	TCE a 3 mesi Ipopituitarismo (H) 32.8%. Panipituitarismo (PH) 5.7%, Deficit multipli (MH) 5.7, isolati (IH) 21.4%. Diabete Insipido 4,2% TCE 12 mesi. H in 22.7%, PH 5.7% MH 4.2% IH 12.8%. DI 2,8% ESA a 3 mesi H 46.8% MH 6.2% IH 40.6%, DI 6,2% ESA 12 mesi H 37.5% MH 6.2% IH 31.3%, DI 2,8%	Elevato rischio di Ipopituitarismo in pazienti con TCE e ESA. La diagnosi precoce di PH è sempre confermata a lungo termine. La funzione ipofisaria in cerebrolesi può migliorare nel tempo, ma raramente, può anche peggiorare. I pazienti con cerebrolesione dovrebbero essere sottoposti a follow-up. Limite: il gruppo di controllo è dato da range di normalità in soggetti sani.

Note: Pazienti TCE: PH è sempre confermato a 12 mesi, mentre MH e IH sono confermati solo nel 25%. In 5.5% di TCE nella norma a 3 mesi, IH rilevato nella rivalutazione. In 13.3% di TCE con IH a 3 mesi, MH a 12-mesi. Pazienti ESA: MH è stato confermato a 12 mesi, 2 pazienti con IH a 3 mesi hanno mostrato MH a 12 mesi; 30.7% di ESA con IH a 3 mesi normale funzione ipofisaria alla rivalutazione. In ESA, normale funzione dell'ipofisi è sempre confermata.

In TCE ed ESA il deficit più frequente è sempre deficit severo di GH.

Studio Anno	Setting/Disegno	Popolazione (N)	Gruppo di Controllo	Follow-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti Limiti
Schneider H J et al 2006 Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. European Journal of Endocrinology 2006;154:259-265	Studio longitudinale prospettico diagnostico.	N 78 pazienti (52 M, 26 F, età media 36.0 aa) con TCE (GCS 3-15)	38 soggetti sani (25 M, 13 F)	3 e 12 mesi dopo TCE	GHRH β arginine test, short adrenocorticotrophic hormone (ACTH) test, dosaggio basale degli ormoni	A 3 mesi, 56% impairment di almeno uno degli assi: GnT 32%, ACTH 19%, GH 9% TSH 8%. A 12 mesi, meno deficit (36%), ma possibili nuovi casi. GnT 21%, GH 10%, ACTH 9% TSH 3%	Ipopituitarismo compare spesso nella fase post-acuta dopo TCE e può successivamente normalizzarsi, ma può anche manifestarsi dopo la fase post-acuta. Limiti: vengono considerati pazienti con tutti i gradi di severità TCE

Note: lo studio considera pazienti con tutti i gradi di severità (GCS 3-15)

Studio Anno	Setting/Disegno	Popolazione (N)	Gruppo di Controllo	Follow-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti Limiti
Tanriverdi F et al 2006 High Risk of Hypopituitarism after Traumatic Brain Injury: A Prospective Investigation of Anterior Pituitary Function in the Acute Phase and 12 Months after Trauma. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2006;91(6):2105-2111	Setting fase acuta ed 1 anno Studio prospettico	N 52 pazienti con TCE (GCS 3-15)	Non gruppo controllo, ma range di normalità ormonali	24 h dal ricovero e dopo 1 anno.	Dosaggi ormonali.	Fase acuta TSH 5.8% GnT 41.6% ACTH 9.8% GH 20.4% 12 mesi TSH 5.8% GnT 7.7% ACTH 19.2% GH 37.7%	GHD è il più frequente deficit dell'ipofisi a 12 mesi dopo TCE, e il 50.9% ha almeno un deficit ormonale dell'ipofisi anteriore La funzione ipofisaria può migliorare o peggiorare nell'arco di 12 mesi. Limiti: prospettico con 2 valutazioni, di cui una in fase acuta

Note: Fase acuta: entro 24 ore dall'evento.

Studio Anno	Setting/ Disegno	Popolazione (N)	Gruppo di Controllo	Follo w-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti Limiti
Tanriverdi F et al 2008 Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: a pilot study. Clinical Endocrinology 2008;68:573–579	Studio prospettico a 1 e 3 anni	N 52 con TCE (GCS 3-15)	Non gruppo controllo, ma Range ormonali soggetti sani	1 e 3 anni dopo TCE	Livelli ormonali basali: fT3, fT4, TSH PRL, cortisolo, ACTH, FSH, LH, IGF-I, GH, testosterone totale e libero (M) o estradiolo (F). Valutazione GH e ACTH con test dinamici.	7 dei 13 (53·8%) pazienti con GH-deficit ad 1 anno, recuperano dopo 3 anni. A 3 anni 1 nuovo esordio. 5 dei 6 (83·3%) pazienti con deficit di ACTH ad 1 anno recuperano dopo 3 anni. A 3 anni 1 nuovo esordio	Il deficit di GH è il più frequente deficit a 1 e a 3anni dopo TCE. In TCE lieve e moderato, la funzione ipofisaria migliora nel tempo in un considerevole numero di pazienti, ma raramente può anche peggiorare nell'arco dei 3 anni. In TCE severo, i deficit di ACTH e GH ad 1 anno, persistono a 3 anni.

Note: pur trattandosi dello stesso autore, non si evidenzia che la popolazione di questo studio sia la stessa dello studio del 2006.

Studio Anno	Setting/ Disegno	Popolazione (N)	Gruppo di Controllo	Follo w-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti Limiti
Kreitschmann-Andermahr I et al 2008 Growth hormone deficient patients after traumatic brain injury – Baseline characteristics and benefits after growth hormone replacement – An analysis of the German KIMS database. Growth Hormone & IGF Research 2008;18: 472–478	Coorte prospettico	N 84 pazienti con TCE con GHD (n = 28 esordio nell'infanzia e 54 esordio in età adulta).	84 pazienti con GHD da adenoma ipofisario non funzionante (NFPA)	1 anno	Insulin-like growth factor I (IGF-I) e qualità della vita (QoL) 1 anno dopo trattamento sostitutivo hGH	Al follow-up ad 1-anno, il livello di deviazione standard di IGF-I è tornato a range normali e la qualità di vita (QoL), misurata con QoL-Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (AGHDA) questionario, è significativamente migliorata nei TCE come nei NFPA.	Questo studio fornisce dati preliminari che I pazienti TCE con GHD traggono beneficio dal trattamento sostitutivo hGH in termini di miglioramento della QoL in modo simile ai pazienti NFPA. Suggestisce inoltre che una diagnosi e un trattamento ritardati nei pazienti TCE con GHD esordio nell'infanzia potrebbe essere correlata con una minor altezza finale in questi bambini.

Studio Anno	Setting/ Disegno	Popolazione (N)	Gruppo di Controllo	Follo w-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti Limiti
Bavisetty S et al 2008 Chronic hypopituitarism after traumatic brain injury: risk assesment and relationship to outcome. Neurosurgery 2008;63(4): 683	Studio coorte longitudinale prospettico, indaga deficit ormonali e qualità di vita.	70 TCE	Dati normativi da popolazione sana definiti in percentili per i deficit ormonali	70 indagati a 6 e 9 mesi, di questi 57 indagati a 3, 6, 9 mesi	Accuratezza diagnostica e accuratezza nel confronto con dati normative da popolazione sana definiti in percentili GH, cortisolo, ormoni sessuali, T4 e per IGF divisi per 5 fasce di età e per genere nella fascia 12-15 anni.	21% su 70 pz, 25% su 57 con deficit ormonali che distinguono in pz con danni maggiori ormonali e minori intesi come danni subclinici dei 21 pazienti valutati a 6 e 9 mesi il 16% ha deficit Gh, 10,5% di ormoni sessuali, 4% asse tiroid 1,4 con DI Peggioro QoL con deficit ormonali maggiori in fase cronica.	Lo studio analizza in modo specifico il tema della diagnosi relativamente ai dati normativi e affronta la qualità di vita come outcome rilevante. Limite è la variabilità del campione per gravità del TCE

Commento: gli studi di coorte longitudinali prospettici effettuano una valutazione della funzionalità dell'ipofisi anteriore in almeno 2 tempi, uno studio in 3 (Agha 2005). Agha et al e Tanriverdi et al effettuano la prima valutazione in fase acuta e poi il controllo rispettivamente a 6 e a 12 mesi, e a 12 mesi. Tutti gli studi effettuano il controllo a 12 mesi, un solo studio a 6 mesi. Tutti gli studi rilevano un miglioramento dei deficit nel tempo, da considerarsi pertanto transitorio in alcuni casi, non sempre, con completo recupero. Tuttavia in alcuni casi nuovi deficit si manifestano in fase tardiva, entro i 6 mesi (Agha 2005), in altri anche oltre i 6 mesi (Tanriverdi 2008)

Solo Aimaretti et al valutano il deficit dell'ipofisi dopo ESA, e rilevano che se la funzionalità ipofisaria è normale a 3 mesi, nessun nuovo deficit viene evidenziato successivamente.

Aimaretti et al rilevano che la funzionalità dell'ipofisi può migliorare o recuperare completamente a 12 mesi, ma una piccola percentuale (5.5 %) di pazienti TCE con funzionalità normale a 3 mesi può sviluppare deficit a 12 mesi. Il deficit dell'asse corticotropo rimane stabile nel tempo.

Agha et al rilevano che il recupero avviene nella maggior parte dei casi entro 6 mesi; tuttavia alla valutazione a 6 mesi si osserva che alcuni pazienti presentano un esordio ritardato, in particolare deficit di ACTH. Nuovi deficit non vengono rilevati oltre i 6 mesi, concludendo che i cambiamenti dinamici a livello ipofisario avvengono entro i primi 6 mesi.

Tanriverdi et al, con uno studio longitudinale prospettico a 1 e a 3 anni, rilevano che nei pazienti con TCE lieve e moderato, la funzionalità dell'ipofisi può migliorare nel tempo, ma nei pazienti con TCE severo i deficit di ACTH e GH ad un anno persistono alla valutazione a 3 anni.

Tabella IV: Modifiche nel tempo dei deficit ipofisi anteriore dopo TCE ed ESA rilevate con studi prospettici

Autore Anno	N pazienti	GCS	Deficit ipofisi anteriore					
			Totale %	GH Severo %	ACTH %	GnT %	TSH %	↑PRL %
FASE ACUTA*								
Agha et al 2005	50 TCE	3-13	Non riportato	18	16.7	83.3	2.0	52
Tanriverdi et al 2006	52 TCE	3-15		19.2	9.6	38.4	5.8	
3 MESI								
Aimaretti et al 2005	70TCE	3-15	32.8	22.9	8.6	17.1	5.7	4.2
	32 ESA			25	3.1	9.3	9.3	3.1
Schneider et al 2006	78 TCE	3-15	56.4	8.9	19.2	30.8	7.7	22.8
6 MESI								
Agha et al 2005	48 TCE	3-13	Non riportato	12.5	18.7	22.9	2.0	14.6**
Bavisetty et al 2008	70 TCE	3-14	21%	16	0	10,5	0	nr
12 MESI								
Agha et al 2005	48 TCE	3-13	Non riportato	10.4	18.7	12.5	2.0	12.5**
Aimaretti et al 2005	70 TCE	3-15	22.8	20	10.4	11.4	5.7	5.7
	32 ESA			21.8	6.25	6.25	9.3	
Tanriverdi et al 2006	52 TCE	3-15		32.7	19.2	7.7	5.8	3.8
Schneider et al 2006	70 TCE	3-15	35.7	10	8.6	20	2.9	22.8
Tanriverdi et al 2008	30 TCE	3-15		43.3	20.0	3.3	6.6	0
36 MESI								
Tanriverdi et al 2006	30 TCE	3-15		23.3	6.6	0	0	0

*Fase acuta: Agha: media 12 gg, 7-20, Tanriverdi: entro prime 24 ore.

3. Discussione

Rispetto alla problematiche neuroendocrinologiche in pazienti con GCA in fase riabilitativa precoce, il gruppo di lavoro ha rilevato che la quasi totalità degli studi presenti in letteratura sono limitati al TCE e all'ESA da rottura di aneurisma, e non vengono considerate le altre possibili eziologie responsabili di grave cerebrolesione acquisita. La maggior parte degli studi non sono pertinenti per popolazione (pochi considerano solo pazienti con $GCS \leq 8$) e non pertinenti per setting (fase acuta o fase cronica). Per questi stessi motivi i dati di prevalenza rilevati nella revisione sistematica (*Schneider et al 2007*) che include anche 2 studi su bambini, non forniscono indicazioni sulla reale prevalenza di ipopituitarismo nella popolazione considerata dalla Conferenza di Consenso. A questi criteri, evidenti ad un prima valutazione, si aggiungono ulteriori elementi di criticità dati dai diversi criteri di diagnosi con test-dinamici, dai livelli di cut-off calcolati su popolazione sana con caratteristiche (età, BMI) diverse dalla popolazione GCA, dai diversi metodi assay utilizzati. L'importanza di tali fattori confondenti è oggetto di recenti approfondimenti da parte di esperti (*Ghigo et al 2007*, *Schneider HJ et al 2006*, *Kokshoorn NE et al 2010*), ma non vi sono studi di accuratezza diagnostica specifici per la popolazione GCA in fase riabilitativa precoce. Pur con i limiti sopra descritti (popolazioni miste per gravità, criticità dei metodi diagnostici) abbiamo ritenuto opportuno tenere in considerazione gli studi longitudinali prospettici finalizzati a descrivere la storia naturale dell'ipopituitarismo dopo GCA, per cercare di capire, se necessario, quale possa essere il momento migliore per effettuare uno screening endocrinologico. Da notare che questo riguarda principalmente i deficit dell'ipofisi anteriore, in quanto le manifestazioni cliniche dei deficit dell'ipofisi posteriore, di per se impongono la necessità di una diagnosi e di un trattamento immediati. Al contrario i deficit ormonali dell'ipofisi anteriore (ad eccezione dell'insufficienza dell'asse adrenocorticotropo in fase acuta e che quindi riguarda un setting diverso) possono comportare manifestazioni che spesso si sovrappongono alle sequele del TCE e che pertanto possono non venire sospettati. I dati rilevati dagli studi longitudinali su popolazioni con diversi gradi di severità nel TCE, rilevano un miglioramento dei deficit nel tempo, deficit che per le forme meno gravi sono da considerarsi pertanto transitori, ma che per le forme severe (panipopituitarismo e i deficit severi di GH e ACTH) sembrano essere persistenti. Alcuni autori, segnalano, anche se in una minima percentuale, possibili insorgenze tardive di deficit ormonali ad un anno (*Aimaretti et al 2005*) o a 3 anni (*Tanrivedi et al 2008*). Da quanto evidenziato nei pazienti con TCE e ESA da rottura di aneurisma è indicato uno screening ormonale basale a 3 mesi dall'evento. Una particolare attenzione è richiesta per pazienti con TCE di grado severo, frattura della base cranica, danno assonale diffuso, ipertensione endocranica, prolungato ricovero in rianimazione (*Schneider et al 2007*).

Per quanto riguarda le problematiche neuroendocrinologiche in termini di prognosi, abbiamo dovuto escludere tutti gli studi perché considerano popolazioni con tutti i gradi di severità del TCE; da rilevare tuttavia che in questa popolazione ($GCS 3-15$) si osserva come l'ipopituitarismo dopo TCE sia un fattore predittivo negativo indipendente per l'outcome funzionale (*Bondanelli et al*) e per la qualità di vita (*Klose et al. 2007*, *Kelly et al. 2006*, *Bavisetty S et al 2008*).

Nessuno degli studi individuati è focalizzato su precise indicazioni terapeutiche circa le terapie ormonale sostitutiva in pazienti con GCA in fase riabilitativa intensiva, anche se da alcuni studi si deduce che i criteri sono gli stessi utilizzati per la cura dei deficit ormonali da altra eziologia (*Aimaretti et al 2005*) e la gestione comunque dovrebbe essere condivisa con gli specialisti endocrinologi, in particolare per la diagnosi e il trattamento dei deficit di GH.

In tutti i lavori esaminati non vi è mai il riscontro di una relazione tra i deficit dell'ipofisi posteriore e i deficit dell'ipofisi anteriore.

Le alterazioni dell'ipofisi posteriore dopo GCA, possono comportare deficit di secrezione di ADH (vasopressina), che si manifesta sul piano clinico con una perdita renale di acqua, e conseguente rischio di disidratazione. Alla perdita urinaria di acqua consegue ipernatremia, feedback necessario

alla produzione di vasopressina. La diagnosi di Diabete Insipido si basa su: poliuria nelle 24 ore (secondo alcuni autori di 2,5-3 litri/24 ore (Aimaretti and Rosaria 2005), secondo altri >3,5l/24hl (Agha and Thornton 2004) ipernatremia se con valore > 145-150 mmol/L (Agha and Thornton 2004), osmolarità urinaria bassa (< a 300 mmol/kg, Agha and Thornton 2004). Il test per la diagnosi di DI è il test di deprivazione dell'acqua (Water Deprivation Test).

Agha and Thornton et al 2004 rilevano una correlazione significativa tra Diabete Insipido e gravità del trauma cranico ed edema cerebrale. Dati di prevalenza sono riportati in fase acuta pari al 26% (Agha and Sherlock 2005) e pari al 6,9% in fase cronica (Agha and Thornton 2004). Kreitschmann-Andermahr et al 2004 ad un anno non riscontrano Diabete Insipido in 40 pazienti con ESA, Aimaretti et al 2005 riporta un riscontro di Diabete Insipido a un anno nel 2,8% della casistica relativa a ESA. Sempre in fase cronica la prevalenza varia in altri lavori dal 6% (Aimaretti et al 2005) all'1,4% (Bavisetty et al 2008). La difformità dei dati di prevalenza nei diversi studi è in parte da correlare alla variabilità della gravità delle lesioni cerebrali e ai metodi diagnostici sia clinici (cut-off) che laboratoristici (Kookshorn et al 2010).

In merito alla terapia, nelle forme meno gravi la sola introduzione di acqua può rappresentare un provvedimento sufficiente, ma nelle forme più severe viene segnalata la possibile terapia ormonale con Desmopressina (Agha Sherlock et al 2005).

Anche se riguarda principalmente la fase acuta, tra le alterazioni dell'ipofisi posteriore è necessario considerare la Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH), da differenziare dalla Salt Cerebral Wasting Syndrome (SCWS o CWS) in quanto in entrambe le forme vi è iposodiemia. In fase postacuta il riscontro delle due sindromi è segnalato nel lavoro Agha, Thornton et al 2004 192 pz con TBI in fase acuta 13 pz ovvero 12,7% avevano SIADH e 1 pz con CWS, in fase cronica (mediana di 17 mesi) 1 aveva ancora SIADH presente anche in fase acuta (idrocefalo), il secondo aveva sviluppato la sindrome dopo l'assunzione di un serotonergico

Bibliografia Studi Inclusi

1. Agha A, Phillips J, O'Kelly P, Tormey W, Thompson CJ. *The natural history of post-traumatic hypopituitarism: Implications for assessment and treatment.* The American Journal of Medicine 2005;118:1416.e1-1416.e7
2. Agha A, Sherlock M, Phillips J, Tormey W and Thompson CJ. *The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction.* European Journal of Endocrinology 2005;15:371-377
3. Agha A, Thornton E, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, And Thompson CJ. *Posterior Pituitary Dysfunction after Traumatic Brain Injury.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004;89(12):5987-5992
4. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Gasperi M, Cannavo` S, Scaroni C, Fusco A, Del Monte P, De Menis E, Faustini-Fustini M, Grimaldi F, Logoluso F, Razzore P, Rovere S, Benvenega S, Ciro degli Uberti E, De Marinis L, Lombardi G, Mantero F, Martino E, Giordano G and Ghigo E. *Residual Pituitary Function after Brain Injury-Induced Hypopituitarism: A Prospective 12-Month Study.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2005;90(11):6085-6092
5. Bavisetty S, Bavisetty S, McArthur DL, Dusick JR, Wang R, Cohan P, Boscardin WJ, et al. *Chronic hypopituitarism after traumatic brain injury: risk assessment and relationship to outcome.* Neurosurgery 2008;62:1080-1094
6. Bondanelli M, Ambrosio MR, Margotti A, Boldrini P, Basaglia N, Franceschetti P, Zatelli MC, and Degli Uberti EC. *Evidence for integrity of the Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor-1 Axis in patients with severe head trauma during rehabilitation.* Metabolism 2002;51(10):1363-1369
7. Kreitschmann-Andermahr I, Poll EM, Reineke A, Gilsbach JM, Brabant G, Buchfelder M, Faßbender W, Faust M, Kann PH, Wallaschofski H. *Growth hormone deficient patients after*

traumatic brain injury – Baseline characteristics and benefits after growth hormone replacement – An analysis of the German KIMS database. Growth Hormone & IGF Research 2008;18: 472–478

8. Hermann BL, Rehder J, Kahlke S, Wiedemayer H, Doerfler A, Ischebeck W, Laumer R, Forsting M, Stolke D, Mann K. *Hypopituitarism following Severe Traumatic Brain Injury.* Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006;114:316-321
9. Schneider HJ, Schneider M, Saller B, Petersenn S, Uhr M, Husemann B, von Rosen F and Stalla GK. *Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury.* European Journal of Endocrinology 2006;154:259–265
10. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E et al. *Hypothalamopituitary Dysfunction Following Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review.* JAMA. 2007;298(12):1429-1438
11. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, and Kelestimur F. *High Risk of Hypopituitarism after Traumatic Brain Injury: A Prospective Investigation of Anterior Pituitary Function in the Acute Phase and 12 Months after Trauma.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2006;91(6):2105–2111
12. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF and Kelestimur F. *Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: a pilot study.* Clinical Endocrinology 2008;68:573–579

Bibliografia Studi Esclusi

1. Acerini CL, Tasker RC, Bellone S, Bona G, Thompson CJ and Savage MO. *Hypopituitarism in childhood and adolescence following traumatic brain injury: the case for prospective endocrine investigation.* European Journal of Endocrinology (2006) 155 663–669
2. Agha A, Rogers B, Sherlock M, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, And Thompson CJ. *Anterior Pituitary Dysfunction in Survivors of Traumatic Brain Injury.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004;89(10):4929–4936
3. Agha A and Thompson CJ. *Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury (TBI).* Clinical Endocrinology 2006;64:481–488
4. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Fusco A, Cannavò S, Gasperi M, Scaroni C, De Marinis L, Benvenga S, Degli Uberti CE, Lombardi G, Mantero F, Martino E, Giordano G and Ghigo E. *Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury.* Clinical Endocrinology 2004;61: 320–326
5. Behan LA and Amar Agha A. *Endocrine Consequences of Adult Traumatic Brain Injury.* Horm Res 2007;68(suppl 5):18–21
6. Bernard F, Outtrim J, Menon DK and Matta BF. *Incidence of adrenal insufficiency after severe traumatic brain injury varies according to definition used: clinical implications.* British Journal of Anaesthesia 2006;96 (1):72–6
7. Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, Monesi M, Valle D, Zatelli MC, Fusco A, Bianchi A, Farneti M, and Degli Uberti EC. *Occurrence of pituitary dysfunction following Traumatic Brain Injury.* Journal of Neurotrauma 2004;21(6):685–696
8. Bondanelli M, Ambrosio MR, Cavazzini L, Bertocchi A, Zatelli MC, Carli A, Valle D, Basaglia N, and Degli Uberti EC. *Anterior pituitary function may predict functional and cognitive outcome in*

patients with Traumatic Brain Injury undergoing rehabilitation. Journal Of Neurotrauma 2007;24:1687–1697

9. Brimiouille S, Orellana-Jimenez C, Aminian A, Jean-Louis Vincent JL. *Hyponatremia in neurological patients: cerebral salt wasting versus inappropriate antidiuretic hormone secretion* Intensive Care Med (2008);34:125–131
10. Cerdà-Esteve M, Cuadrado-Godia E, Chillaron JJ, Pont-Sunyer C, Cucurella G, Fernández M, Goday A, Cano-Pérez JF, Rodríguez-Campello A, Roquer J. *Cerebral salt wasting syndrome: Revisión.* European Journal of Internal Medicine 2008;9:249–254
11. Cole CD, Gottfried ON, Liu JK, and Couldwell WT. *Hyponatremia in the neurosurgical patient: diagnosis and management.* Neurosurg Focus 2004;16(4):Article 9,1-10
12. Ghigo E, Masel B, Amaretti G, León-Carrión J, Casanueva FF, Dominguez-Morales MR, Elovic E, Perrone K, Stalla G, Thompson C, and Urban R. *Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury.* Brain Injury 2005;19(9):711–724
13. Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. *Diagnosis of adult GH deficiency.* Growth Hormone & IGF Research 2008;18:1–16
14. Guerrero R, Pumar A, Soto A, Pomares MA, Palma S, Mangas MA, Leal A and Villamil F. *Early hyponatraemia after pituitary surgery: cerebral salt-wasting syndrome.* European Journal of Endocrinology 2007;156:611–616
15. Kelly Df, McArthur DI, Levin H, Swimmer S, Dusick Jr, Cohan P, Wang C, Swerdloff R. *Neurobehavioral and Quality of Life Changes Associated with Growth Hormone Insufficiency after Complicated Mild, Moderate, or Severe Traumatic Brain Injury.* Journal of Neurotrauma 2006;23(6):928–942
16. Ken KY Ho on behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. *Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia.* European Journal of Endocrinology 2007;157:695–700
17. Klose M, Watt T, Brennum J, and Feldt-Rasmussen U. *Posttraumatic Hypopituitarism is associated with an unfavorable body composition and lipid profile, and decreased Quality of Life 12 months after injury.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007;92(10):3861–3868
18. Klose M, Juul A, Poulsen L, Kosteljanetz M, Brennum J and Feldt-Rasmussen U. *Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism.* Clinical Endocrinology 2007;67:193–201
19. Kokshoorn NE, Moniek J E. et al *Hypopituitarism following traumatic brain injury: prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values* European Journal of Endocrinology 2010;162:11–18
20. Kreitschmann-Andermahr I. *Subarachnoid Hemorrhage As a Cause of Hypopituitarism.* Pituitary 2005;8:219–225
21. Masel BE. *Traumatic Brain Injury Induced Hypopituitarism: The Need and Hope of Rehabilitation.* Pituitary 2005;8: 263–266
22. Nilsson AG, Svensson J, Johannsson G. *Management of growth hormone deficiency in adults.* Growth Hormone & IGF Research 2007;17:441–462
23. Palmer BF. *Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW.* TRENDS in Endocrinology and Metabolism May/June 2003;Vol.14 No.4

24. Popovic V. *GH Deficiency as The Most Common Pituitary Defect After TBI: Clinical Implications.* Pituitary 2005;8:239–243
25. Popovic V, Pekic S, Pavlovic D, Maric N, Jasovic-Gasic M, Djurovic B, Medic-Stojanoska M, Zivkovic V, Stojanovic M, Doknic M, Milic N, Djurovic M, Dieguez C, and Casanueva FF. *Hypopituitarism as a consequence of traumatic brain injury (TBI) and its possible relation with cognitive disabilities and mental distress.* J. Endocrinol. Invest. 2004;27:1048-1054
26. Powner DJ, Boccalandro C, Alp MS, and Vollmer DG. *Endocrine Failure After Traumatic Brain Injury in Adults.* Neurocrit. Care 2006;05:61–70
27. Prodam F, Pagano L, Corneli G, Golisano G, Belcastro S, Busti A, Gasco V, Beccuti G, Grottoli S, Di Somam C, Colao A, Ghigo E, Aimaretti G. *Update on epidemiology, etiology, and diagnosis of adult growth hormone deficiency.* J Endocrinol Invest 2008;31(suppl to no. 9):6-11
28. Reimann D and Gross P. *Sudden onset of unconsciousness and hyponatraemia. Facts and myths about salt and water in SIAD.* Nephrol Dial Transplant 1996;11:2101-2102
29. Schneider HJ, Herrmann BL, Schneider M, Sievers C, Schaaf L and Stalla GK. *Discrepant results in the diagnosis of GH deficiency with the insulin-tolerance test and the GHRH plus arginine test in patients with traumatic brain injury.* European Journal of Endocrinology 2006;155:553–557
30. Schneider HJ, Sämam PG, Schneider M, Croce CG, Corneli G, Sievers C, Ghigo E, Stalla GK, and Aimaretti G. *Pituitary imaging abnormalities in patients with and without hypopituitarism after traumatic brain injury.* J Endocrinol Invest 2007;30:RC9-RC12
31. Srinivasan L; Brian Roberts B, Bushnik T, Englander JSpain DA, Steinberg GK; Ren L, Sandel ME et al. Laurence Katznelson *The impact of hypopituitarism on function and performance in subjects with recent history of traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoidhaemorrhage.* Brain Injury,23:7,639-648
32. Su DH, Liao KM, Chen HW, Huang TS. *Hypopituitarism: a sequela of severe hypoxic encephalopathy.* J Formos Med Assoc 2006;105(7):536–541
33. Tanriverdi F, De Bellis A, Bizzarro A, Sinfisi AA, Bellastella G, Pane E, Bellastella A, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF and Kelestimur F. *Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: is head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity?* European Journal of Endocrinology 2008;159:7–13
34. Tanriverdi F, Taheri S, Ulutabanca H, Okay Caglayan A, Ozkul Y, Dundar M, Selcuklu A, Unluhizarci K, Casanueva FF, and Kelestimur F. *Apolipoprotein E3/E3 Genotype Decreases the Risk of Pituitary Dysfunction after Traumatic Brain Injury due to Various Causes: Preliminary Data.* Journal of Neurotrauma 2008;25:1071–1077
35. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, and Kelestimur F. *Pituitary functions in the acute phase of traumatic brain injury: Are they related to severity of the injury or mortality?* Brain Injury, April 2007;21(4):433–439
36. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Coksevim B, Selcuklu A, Casanueva FF and Kelestimur F. *Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury-mediated hypopituitarism.* Clinical Endocrinology 2007;66:360–366
37. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kocyigit I, Tuna IS, Karaca Z, Durak AC, Selcuklu A, Casanueva FF, and Kelestimur F. *Brief Communication: Pituitary Volume and Function in Competing and Retired Male Boxers.* Ann Intern Med 2008;148:827-831
38. Tsagarakis S, Tzanela M, and Dimopoulou I. *Diabetes Insipidus, Secondary Hypoadrenalism and Hypothyroidism after Traumatic Brain Injury: Clinical Implications.* Pituitary 2005;8:251–254

39. Urban RJ, Harris P, Masel B. *Anterior hypopituitarism following traumatic brain injury*. Brain Injury, May 2005;19(5):349–358
40. Van den Berghe G. *Euthyroid sick syndrome*. Current Opinion in Anaesthesiology 2000;13:89-91
41. Wachter D, Gündling K, Oertel MF, Stracke H, Böker DK. *Pituitary insufficiency after traumatic brain injury*. Journal of Clinical Neuroscience 2009;16:202–208
42. Weant KA, Sasaki-Adams D, Dziedzic K, Ewend M. *Acute relative adrenal insufficiency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery 2008;63:645–650
43. Webster JI, Leonardo Tonelli L, Sternberg EM. *Neuroendocrine regulation of immunity*. Annu. Rev. Immunol. 2002;20:125–63

Allegati

Tabella V: Revisione Narrative di maggior interesse come contenuto informativo

Autore Anno Referenza bibliografica	Scopo	Outcomes	Tavole tematiche Flow chart	Criticità Punti forti
Agha A et al, 2006 Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury (TBI). Clinical Endocrinology 2006;64:481-488	Analisi di tutti gli aspetti dell'ipopituitarismo anteriore nella popolazione con trauma cranico. Prevalenza, storia naturale, deficit in fase acuta, potenziali implicazioni per la cura dei TCE.	Epidemiologico Diagnosi Trattamento	Tabella di studi di prevalenza di deficit ipofisi anteriore nei sopravvissuti al lungo termine da TCE. Studi di prevalenza: n 7 Fig. Algoritmo diagnostico nel TCE severo e moderato	Specifico per TCE
Cole HD et al, 2004 Hyponatremia in the neurosurgical patient: diagnosis and management Neurosurg Focus 16 (4): Article 9, 2004	L'obiettivo principale su diagnosi differenziale tra SIADH e CSW nel setting di pazienti con trauma cranico ed emorragia subaracnoidea, della chirurgia dell'ipofisi e altro.	Diagnosi differenziale e terapia per grandi linee.	Flow-chart del ragionamento clinico in caso di iponatremia Tavola della diagnosi differenziale clinica via parametri ematologici tra SIADH e CWS Flow-chart su natriuria	Non specifica per pazienti con GCA.
Cerdà-Estève M et al, 2008 Cerebral salt wasting syndrome: Revisione European Journal of Internal Medicine 19 (2008) 249 – 254	CWS incidenza patogenesi e terapia Diagnosi differenziale SIADH and CSW risulta difficile. Punto essenziale è la volemia. È importante escludere altre possibili cause di iposodiemia. Revisione bibliografica delle possibili cause della CSW	Diagnosi differenziale e terapia dettagliata	Tabella 1: ipotesi eziologiche solo della CSW con citazioni bibliografiche Tabella 2: diagnosi differenziale su plasma e urine tra le SIADH e CSW	Pazienti con varie patologie di interesse neurochirurgico compresi trauma cranico ed emorragia subaracnoidea
Kokshoorn NE et al, 2010 Hypopituitarism following traumatic brain injury: prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values European Journal of Endocrinology 2010;162:11-18	Analisi dei dati di prevalenze sulla base dei criteri usati per la diagnosi	Prevalenza sulla base dei criteri e ampia variabilità conseguente. Analizza in particolare adenoipofisi, ma la rilevanza dei dati porta considerare i criteri di diagnosi anche per vasopressina e DI	Tabelle e figure esemplificative di confronto tra criteri diagnostici in particolare per GH, TSH ACTH	
Kreitschmann-Andermahr I, 2005 Subarachnoid Hemorrhage As a Cause of	Prevalenza di ipopituitarismo dopo emorragia subaracnoidea.	Epidemiologico	Nessuna tabella o flow-chart.	Solo emorragia subaracnoidea, poco specifica per GCA. Accurata

Hypopituitarism. Pituitary 2005;8:219–225				epidemiologia
Palmer BF, 2003 Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW Endocrinology and Metabolism Vol.14 No.4 May/June 2003	Questa revisione enfatizza la necessità di includere la CSWS (Cerebral salt wasting syndrome) nella diagnosi differenziale di iponatriemia nei pazienti con patologia del SNC. Distinguere SIADH (Sdr da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico) e CSW è di cruciale importanza per la diversa terapia	Diagnosi differenziale SIADH e CWS	Flow-chart del ragionamento clinico in caso di iponatremia Tavola della diagnosi differenziale clinica via parametri ematologici tra SIADH e CWS	Non specifica per pazienti con GCA.
Powner DJ et al, 2006 Endocrine Failure After Traumatic Brain Injury in Adults. Neurocrit. Care 2006;05:61–70	Analisi dell'ipopuitirismo in fase acuta e in fase avanzata dopo TCE e altro.	Epidemiologico. Diagnosi.	Tabella 1: pubblicazioni insufficienza asse adrenocorticotropo dopo TCE. Tabella 2: studi di diagnosi in fase avanzata di insufficienza ormonale.	Esaustiva e mirata a TCE
Urban RJ et al, 2005 Anterior hypopituitarism following traumatic brain injury. Brain Injury, 2005;19(5):349–358	Analisi di tutti gli aspetti dell'ipopituitarismo anteriore nella popolazione con trauma cranico ed emorragia subaracnoidea. Epidemiologia, prevalenza, eziologia approcci terapeutici.	Epidemiologico Diagnosi Terapia	Tabella II segni e sintomi principle di ipopituitarismo. Tabella III screening ormonale Figura 3. Schema approccio terapia ormonale sostitutiva. Tabella IV: raccomandazioni	Esaustiva e mirata a TCE e emorragia subaracnoidea

Quesito: Nella fase post-acuta riabilitativa intensiva quali sono le modalità più appropriate per la gestione delle menomazioni parossistiche e delle complicanze?

Item 3: Nei pazienti affetti da GCA in fase post-acuta riabilitativa intensiva quali sono le modalità più appropriate per la gestione (in termini di diagnosi, prognosi e trattamento) delle *complicanze neurochirurgiche*?

1. Introduzione

Il sottogruppo impegnato nella revisione della letteratura sulle complicanze neurochirurgiche delle gravi cerebrolesioni acquisite (GCA) ha ritenuto di limitarsi alla valutazione delle procedure e complicanze neurochirurgiche che più comunemente riguardano la fase post-acuta (riabilitativa).

Il sottogruppo non si è invece occupato di interventi neurochirurgici di tipo terapeutico, come la stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation) e l'infusione intratecale di baclofen per il trattamento della spasticità grave resistente alle comuni terapie anti-spastiche.

Le principali complicanze e procedure neurochirurgiche evidenziate dalla ricerca bibliografica hanno invece riguardato A) la craniectomia decompressiva, con successiva cranioplastica e B) l'idrocefalo.

A) Craniectomia decompressiva e cranioplastica

Includendo solo gli studi che riguardano l'età adulta e non pediatrica e analizzando soltanto la fase post-acuta riabilitativa, abbiamo incluso pochi studi sulla craniectomia, includendo solo quelli che analizzavano gli effetti di tale procedura sull'outcome a medio e lungo termine e l'intervallo di tempo della successiva cranioplastica.

E' stato individuato e quindi incluso un unico studio controllato randomizzato sull'efficacia della craniectomia standard rispetto alla craniectomia limitata, misurata con l'outcome a sei mesi e uno studio di coorte retrospettivo.

2. Studi disponibili

Studio Anno	Pazienti inclusi (N)	Intervento/Controllo (N)	Outcomes e risultati	Commenti Limiti studio Rilevanza clinica Trasferibilità Precisione dei risultati Altro
Jang JY et al, 2005 Efficacy of Standard Trauma Craniectomy for Refractory Intracranial Hypertension with Severe Traumatic Brain Injury: A Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Study Journal of Neurotrauma 2005;22(6):623-628	486 pazienti con ipertensione intracranica refrattaria dopo trauma cranico grave	Craniectomia standard (245) versus Craniectomia limitata (241)	GOS a 6 mesi (osservazione in cieco rispetto al tipo di intervento) Superiorità della craniectomia standard rispetto alla craniectomia limitata. (vedi note)	Lo studio non presentava limitazioni nel disegno e conduzione. Trasferibilità clinica: la tecnica chirurgia influisce sull'outcome.
Risultati Craniectomia standard: 39.8% outcome favorevole, 60.2 outcome non favorevole Craniectomia limitata: 28.6 outcome favorevole, 71.4% outcome non favorevole ($p < 0.05$). L'incidenza di ematoma intracranico ritardato e di fistola è significativamente più bassa nel gruppo con craniectomia standard rispetto al gruppo con craniectomia limitata; mentre l'incidenza di encefalocele acuto, epilessia traumatica e infezioni intracraniche non differisce tra i due gruppi.				

Studio Anno	Setting/ Disegno	Popolazione (N)	Gruppo di Controllo	Follo w-up	Interventi	Outcomes e risultati	Commenti Limiti
Stiver SI et al, 2008 Reversibile monoparesis following decompressive hemicraniectomy for traumatic brain injury J Neurosurg 2008;109:245-254	Studio retrospettivo di coorte	Campione totale 170 pazienti TCE con emicraniectomia, 80 decessi, 24 persi al follow-up, 38 inclusi: 10 con "trephined syndrome", 20 non deficit motori, 8 deficit motori sia prima che dopo cranioplastica	10 pazienti con deficit motorio "trephined syndrome" versus 20 pazienti senza danno motorio	6 mesi	Craniectomia decompressiva in fase acuta e cranioplastica successiva	Note	Studio retrospettivo. TCE di diversi gradi di severità, non solo GCS ≤ 8. Sul campione totale: 46 % deceduti e 14 % persi al follow-up. Incidenza valutata solo sui rimanenti. Valutazione esiti solo con scala motoria
Note La comparazione tra 10 pazienti con deficit motori insorti tradiva ente dopo miglioramento (trephined syndrome) e 20 pazienti senza deficit motori (53%) identifica 3 fattori—contusioni ipsilaterali, anormale circolazione del liquido cefalorachidiano, intervallo più lungo tra lesione e cranio plastica – che sono fortemente associati con la ritardata, monoparesi reversibile che consegue a craniectomia decompressiva. Nello studi in tutti i casi lento deterioramento motorio che inizia 4.9 ±0.4 mesi dopo craniectomia decompressiva. I pazienti che hanno sviluppato ritardata monoparesi sono significativamente più giovani del gruppo senza deficit (p = 0.02). Lo studio include pazienti con tutti i gradi di severità del TCE, ma i pazienti con GCS ≤ 8 hanno maggiori probabilità di sviluppare deficit motorio ritardato. I risultati dello studio suggeriscono che una periodica valutazione motoria e una precoce cranioplastica previene le complicanze motorie ritardate dopo emicraniectomia decompressiva.							

Revisione narrativa

La revisione narrativa di Dujovny, 1997 si occupa della cranioplastica con idrossiapatite. Gli Autori individuano diverse caratteristiche per l'impianto "ideale". I materiali usati comunemente, quali il metacrilato, il silicone, il politetrafluoroetilene ed i materiali biologici non garantiscono una totale biocompatibilità; i materiali biologici, in particolare l'osso non garantiscono una perfetta modellabilità alla breccia. L'idrossiapatite sembra essere un materiale alternativo interessante per la biocompatibilità, in particolare nella sua forma senza componente di ceramica, dal momento che induce una normale reazione immunitaria e consente un'integrazione con l'osso naturale in termini di riassorbimento e di sostituzione. Sarebbe inoltre interessante e per la tempistica di "solidificazione" dello stesso.

Gli Autori segnalano l'utilizzo della metodica in casi di cranioplastica, trattamento in caso di chirurgia della base cranica con perdita di liquor, plastica orbitaria, possibile uso in pediatria. Sottolineano che la metodica necessita di ulteriori conferme relativamente alla stabilità a lungo termine ed alla resistenza ai traumi, che la reazione infiammatoria sembra essere più importante in caso di impianto sottocutaneo e due casi di insuccesso per esposizione precoce dell'impianto (entro 3 - 4 ore dall'intervento) a liquidi (anche il sangue), consigliando accurato drenaggio e prevenzione del sanguinamento durante l'intervento.

Anche le infezioni sono causa di outcome negativi nel 3.8% dei casi.

I pazienti seguiti a 2 - 5 anni dall'intervento non dimostrano complicanze.

Le caratteristiche del lavoro non consentono una chiara comprensione dell'efficacia della metodica: non vi sono descrizioni numeriche e qualitative degli studi citati e non è possibile estrapolare la metodologia degli studi citati. Gli Autori stessi auspicano ulteriori trials in ambito neurochirurgico.

Case report e case series

Dujovny, 1997 in una case series di 3 descrive il miglioramento del flusso cerebrale (CBF) dopo cranioplastica, come effetto terapeutico della cranioplastica. Non vengono considerati possibili fattori confondenti (recupero spontaneo, riabilitazione, ecc).

Yoscida, 1996 descrive miglioramento flusso e metabolismo cerebrale dopo cranioplastica (normalizzazione flusso cerebrale a livello del talamo e dell'emisfero con craniotomia) in 7 pazienti con Emorragia subaracnoidea ed ipertensione endocranica.

Segal, 1994 descrive il caso di paziente con trauma cranico penetrante (GCS = 6) con recupero motorio tardivo dell'arto superiore sinistro dopo cranioplastica (praticata dopo 6 mesi). Non vengono considerati possibili fattori confondenti (riabilitazione, farmacoterapia ecc.)

3. Discussione

Dallo studio di *Jang JY et al, 2005* si rileva i pazienti sottoposti a craniectomia standard presentano un miglior outcome misurato con la GOS a 6 mesi, rispetto ai pazienti sottoposti a craniectomia limitata.

Dallo studio di coorte retrospettivo di *Stiver et al, 2008* si evidenzia che i pazienti con emicraniectomia decompressiva dopo TCE sono a rischio di comparsa di un deterioramento neurologico motorio, definita come la sindrome del lembo cutaneo fluttuante (SSFS) e/o sindrome del trapanato (ST), con concavità del lembo cutaneo o talvolta fungo cerebrale (soprattutto nei cambi posturali), reversibile dopo cranioplastica. Anche se lo studio considera tutti i gradi di gravità del TCE, il rischio di sviluppare tale sindrome è maggiore nei $GCS \leq 8$. Il tempo medio di comparsa è 4.9 ± 0.4 mesi dopo craniectomia decompressiva, per cui sembrerebbe indicato intervento di cranioplastica entro questo periodo.

In alcuni case series e case report si conferma il miglioramento della circolazione del liquido cefalorachidiano dopo cranio plastica.

Una revisione narrativa considera i vantaggi della cranioplastica con idrossiapatite rispetto ad altri materiali (*Dujovny, 1997*).

Bibliografia Studi Inclusi

1. Dujovny M., Aviles A, Agner C, Fernandez P, Charbel FT. *Cranioplasty: Cosmetic or therapeutic?* Neurol 1997;41:238-241
2. Dujovny M, Aviles A, Agner C. *An innovative approach for cranioplasty using hydroxyapatite cement.* Surg Neurol 1997;48:294-297
3. Jang JY, Xu W, Li WP, Xu WH, Zhang J, Bao YH, Ying YH, Luo QZ. *Efficacy of standard trauma craniectomy for refractory intracranial hypertension with severe traumatic brain injury: a multicenter, prospective, randomized controlled study.* J Neurotrauma. 2005 Jun;22(6):623-628
4. Segal DH, Oppenheim JS, Murovic JA. *Neurological recovery after cranioplasty.* Neurosurgery. 1994 Apr;34(4):729-731
5. Stiver SI., Wintermark M, Manley GT. *Reversible monoparesis following decompressive hemicraniectomy for traumatic brain injury.* J Neurosurg 2008;109:245-254
6. Yoshida K, Furuse M, Izawa A, Iizima N, Kuchiwaki H, Inao S. *Dynamics of cerebral blood flow and metabolism in patients with cranioplasty as evaluated by ^{133}Xe CT and ^{31}P magnetic resonance spectroscopy.* Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1996;61:166-171

Bibliografia Studi Esclusi

1. Chieregato A. *The syndrome of the sunken skin flap: a neglected potentially reversible phenomenon affecting recovery after decompressive craniotomy*. Intensive Care Med 2006;32:1668–1669
2. Coutinho JM, Majoie CB, Coert BA, Stam J. *Decompressive hemicraniectomy in cerebral sinus thrombosis: consecutive case series and revisione of the literature*. Stroke 2009 Jun;40(6):2233-2235
3. Grant FC, Norcross NC. *Repair Of Cranial Defects By Cranioplasty*. Ann Surg 1939 Oct;110(4):488-512.
4. Grantham Ec, Landis Hp. *Cranioplasty and the post-traumatic syndrome*. J Neurosurg 1948 Jan;5(1):19-22
5. Ho CL, Wang CM, Lee KK, Ng I, Ti Ang BT. *Cerebral oxygenation, vascular reactivity, and neurochemistry following decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury*. J Neurosurg 2008;108:943–949
6. Ransohoff J, Benjamin MV, Gage EL Jr, Epstein F. *Hemicraniectomy in the management of acute subdural hematoma*. J Neurosurg. 1971 Jan;34(1):70-76
7. Schiffer J, Gur R, Nisim U, Pollak L. *Symptomatic patients after craniectomy* Surg neurol 1997;47:231-237
8. Tabaddor K, LaMorgese J. *Complication of a large cranial defect. Case report*. J Neurosurg. 1976 Apr;44(4):506-508
9. Yamaura A, Makino H. *Neurological deficits in the presence of the sinking skin flap following decompressive craniectomy*. Neurol Med Chir (Tokyo) 1977;17(1 Pt 1):43-53
10. Yamaura Akira, Makino Hiroyasu. *Neurological Deficits following Craniectomy*. J Neurosurg 1976 / Volume 45/ September, 362
11. Winkler Peter A, Stummer W, Linke R, Krishnan KG, Tatsch K. *Influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism* J Neurosurg 2000;93:53–61

B) Idrocefalo dopo trauma cranio-encefalico (TCE) ed emorragia subaracnoidea (ESA)

1. Introduzione

Le GCA in fase post-acuta riabilitativa possono presentare una ventricolomegalia, che viene diagnosticata come idrocefalo in una percentuale variabile di casi, in alcune casistiche fino al 77% (Jennett *et al*, 2001).

L'idrocefalo è considerato una complicanza che può ritardare o impedire il recupero dei pazienti con GCA (Royal College of Physicians, 2001).

Nella revisione non sistematica di Pickard *et al*, 2005, gli Autori definiscono l'importanza della diagnosi differenziale tra idrocefalo e ventricolomegalia in persone affette da Stato Vegetativo (SV). Definiscono come "idrocefalo" la situazione di accumulo di liquido all'interno dell'encefalo, non necessariamente con aumento della pressione all'interno dei ventricoli, dovuta ad alterata secrezione, circolazione o riassorbimento del liquido cefalorachidiano (LCR). I sintomi dell'idrocefalo "vero" sono secondari all'aumento della pressione intracranica (PIC), mentre la sintomatologia dell'"idrocefalo normoteso" (NPH) è più insidiosa (alterato equilibrio, deficit cognitivo, incontinenza urinaria).

In caso di persone in Stato Vegetativo (SV), l'idrocefalo deve essere sospettato ogni qualvolta che il recupero subisca inattesi arresti. In termini diagnostici, la TC non è in grado di predire l'efficacia di risposta allo shunt: solo nei pazienti con NPH lo shunt può rivelarsi efficace se non si rileva alla TC atrofia corticale, se il III ventricolo appare dilatato e se nel tessuto periventricolare vi è traccia di riassorbimento del LCR.

I dati tratti dalla Cambridge Coma Study Group Cohort non indicano la RM come significativa nell'evidenziare una diversa incidenza di idrocefalo in persone con SV e persone in stato di minima coscienza (SMC).

Nell'ambito della valutazione della circolazione del LCR, il lavoro di Czosnyka suggerisce come una singola misurazione manometrica attraverso la puntura lombare non consenta di raccogliere dati significativi; viene invece data maggiore enfasi all'utilizzo del test di infusione secondo Davson (misurazione baseline 10 min., infusione NaCl 1.5 ml/min sino al raggiungimento di 40 mmHg di PIC, ri-misurazione sino al ritorno alla baseline), sia attraverso puntura lombare che per via ventricolare diretta. Con questo metodo Marmarou *et al* 1996, hanno individuato 5 gruppi di pazienti in esiti di severa GCA.

Viene infine fatta un'analisi dell'outcome dopo shunt in persone con SV o "prolungato stato di alterata coscienza", valutando 5 studi: Kalinsky, 1 paziente, valutazione PIC con TC, non cambiamenti; Sazbon, 17 pazienti, valutazione della ripresa di coscienza in 7 pazienti; Tribl, 18 pazienti, TC, descritto generico "miglioramento"; Licata, 26 pazienti, miglioramento alla GOS in 7 pazienti (4 good recovery, 3 partial disability), Mazzini, 5 pazienti, RM, generico miglioramento in 3 pazienti.

Gli Autori concludono di escludere la presenza di idrocefalo prima di porre la diagnosi di SV, non riporre nella TC o nella RM la possibilità di diagnosi differenziale tra atrofia e situazioni potenzialmente responsive allo shunt, informare attentamente il caregiver in funzione di non dare false aspettative rispetto allo shunt, ma di non trascurare un'opzione terapeutica.

Nella revisione narrative di Bergsneider, 2000, si valuta l'utilità di impianto di shunt con valvole programmabili (es Hakim valve) per pazienti con idrocefalo conseguente a TCE o ESA.

4. Studi disponibili

Sono stati individuati N 3 studi di coorte prospettici prognostici, N 1 coorte, N 1 studio retrospettivo cross-over, e 1 case report.

Referenza Bibliografica	Tipo studio	Numero pazienti inclusi	Caratteristiche pazienti	Fattori prognostici	Durata Follow-up	Esiti e risultati	Commenti: limiti studio Rilevanza clinica Trasferibilità Altro
Poca et al, 2005 Ventricular Enlargement after Moderate or Severe Head Injury: A Frequent and Neglected Problem J Neurotrauma 2005 Nov;22(11):1303-10	Studio coorte prospettico	118 severe TCE e 43 moderati e TCE	95 (di 161 TCE) ventricolo megalia post TCE e GCS \leq 13 Note	Outcome a 6 mesi valutato in cieco da neuropsicologi - GOS - TC	Minimo 2 mesi	Note	Studio prospettico; correlazionale tra ventricolomegalia e outcome (GOS). Limiti: non valutazione di fattori confondenti (riabilitazione, farmacoterapia, ecc).
<p>Note Caratteristiche pazienti: 65/95 TCE severo (GCS 3-8); 18 F e 77 M, mean age 28\pm13 (SD) years; 30/95 TCE moderato (GCS 9-13), 8 F e 26 M, mean age 30\pm13 (SD) years Risultati: No correlazione tra dilatazione ventricolare e età, GCS iniziale, emorragia subaracnoidea e tipo di lesione (danno focale o diffuso) Ventricolomegalia correla con GOS Ventricolomegalia già evidente a 4 settimane (57,6%) e a 2 mesi (69,6%) dopo TCE Ventricolomegalia presente nel 39,3% dei pazienti con grave TBI e nel 27,3% dei pazienti con TCE moderato.</p>							

Referenza Bibliografica	Tipo studio	N pazienti inclusi	Caratteristiche pazienti	Fattori prognostici	Durata Follow-up	Esiti e risultati	Commenti: limiti studio Rilevanza clinica Trasferibilità Altro
Mazzini et al, 2003 Posttraumatic epilepsy: Neuroradiologic and Neuropsychological Assessment of long-term outcome Arch Phys Med Rehabil. 2003 Nov;84(11):1637-41.	Prognostico prospettico	143 severe TBI	25 F-118 M Età media 32.5 \pm 15 aa Intervallo TCE/ammissione allo studio 55.5 \pm 33.5 gg;	Epilessia Post-traumatica (PTE) in 27 pazienti (19% correlata con il grado di idrocefalo)	1 anno	Note	Rilevanza clinica: crisi epilettica come possibile elemento di ipotesi diagnostica di idrocefalo sintomatico.
<p>Risultati: L'analisi multivariata evidenzia che la comparsa di PTE è significativamente correlata con il grado di idrocefalo (p<0.04) e con trauma cranico chirurgico (p<0.001) e l'evidenza di ematoma intracerebrale (p<0.01) in fase acuta.</p>							

Referenza Bibliografica	Tipo studio	N pazienti inclusi	Caratteristiche pazienti	Fattori prognostici	Durata Follow-up	Esiti e risultati	Commenti: limiti studio Rilevanza clinica Trasferibilità Altro
Missori et al, 2006 Magnetic resonance imaging flow void changes after cerebrospinal fluid shunt in post-traumatic hydrocephalus: clinical correlations and outcome Neurosurg Rev. 2006 Jul;29(3):224-8. Epub 2006 May 31	Coorte prospettico	22+ (Chir) 6 (NO chir) lesion cerebrale severa	28 pazienti	GOSE RM (T2 a densità protonica)	Media a 19 mesi	GOSE migliorata nell'82% dei casi dopo shunt o revisione dello shunt. Note	Limiti - Dimensioni campione - non dichiarati fattori confondenti: farmacologici, riabilitazione, ecc. - Rilevanza clinica: note
<p>Note: alla RM riduzione (normalizzazione) della velocità (turbolenza) del flusso acqueduttale nel 91% dei casi migliorati clinicamente.</p> <p>Rilevanza clinica: correlazione tra miglioramento clinico dopo shunt o revisione dello shunt e normalizzazione della velocità del flusso acqueduttale alla RM cerebrale.</p>							

Referenza Bibliografica	Tipo studio	Numero pazienti inclusi	Caratteristiche che pazienti	Fattori prognostici	Durata Follow-up	Esiti e risultati	Commenti: limiti studio Rilevanza clinica Trasferibilità Altro
Vale et al, 1997 J Neurosurg The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting J Neurosurg. 1997 Mar;86(3):462-466	Prognostico retrospettivo	108 pazienti (idrocefalo cronico e ESA che richiedono shunt ventricolo-peritoneale)	108 pazienti ESA, 116 interventi neurochirurgici (36% M; 64% F). Età media 50.9 anni. 78% shunt entro 30 giorni; no gruppo di controllo	55% aveva segni clinici negativi	7-32 mesi (media di 12,2 mesi)	Note	Limiti: studio retrospettivo Rilevanza clinica: indici predittivi negativi di outcome: emorragia intraventricolare ed emorragie ripetute
<p>Note: Segni clinici negativi: - grado di Hunt e Hess ≥ 3; - grado Fisher di 4 alla TC cerebrale= emorragia intraventricolare (46%); - tutti i pazienti con emorragie ripetute</p> <p>Esiti e risultati: 17% mortalità; 20% shunt ventricolo peritoneale; [12% esito a 6 mesi in GOS 2-3 (indipendenti nelle principali attività della vita quotidiana); 70% in GOS 4-5 (indipendenti)]</p>							

Referenza Bibliografica	Tipo studio	N pazienti inclusi	Gruppo controllo	Follow-up	Esiti e risultati	Commenti Limiti Rilevanza clinica Trasferibilità Altro
Marmarou et al, 1996 Posttraumatic Ventriculomegaly: Hydrocephalus or atrophy? A new approach for diagnosis using CSF dynamics J Neurosurg. 1996 Dec;85(6):1026-35	Coorte (75 pazienti)	N 237 pazienti GCS<8 180 M, 57 F Durante I primi 3 mesi dopo trauma	Pazienti non studiati	3-6-12 mesi	Individuati 5 gruppi	GOS peggiore nel gruppo non studiato Limiti: non descritte correlazioni tra tipo di idrocefalo, shunt e outcome
5 gruppi di pazienti in esiti di severa GCA: - ventricoli normali e PIC normale (41.3%) - ventricoli normali con PIC aumentata (ipertensione cranica benigna, 14.7%) - ventricolomegalia con PIC e resistenza all'outflow normali (atrofia, 24%) - ventricolomegalia, con PIC normale e resistenza all'outflow aumentata (NPH, 9.3%) - ventricolomegalia, PIC aumentata con o senza aumento di resistenza all'outflow (idrocefalo ad alta pressione, 10.7%).						

Tribl et al, 2000, in uno studio retrospettivo cross-over, valuta l'outcome dopo impianto di shunt in pazienti con idrocefalo post-traumatico in GCA. 48 pazienti divisi in due gruppi: 24 pazienti che avevano sviluppato idrocefalo e sottoposti ad impianto di shunt prima dell'ingresso in riabilitazione e 24 pazienti che avevano sviluppato idrocefalo durante la riabilitazione. Il follow-up a lungo termine: 3.3 anni dopo impianto dello shunt (intervista telefonica ai pazienti o ai caregivers). Il miglior parametro predittivo per l'outcome dopo impianto della derivazione è lo stato pre-operatorio: pazienti in una condizione clinica migliore hanno miglior outcome (disabilità severa versus stato vegetativo). La metà dei pazienti (52,1%) hanno un chiaro beneficio dall'impianto dopo idrocefalo post-traumatico, mentre l'altra metà non ha beneficio. Età e lesione non sembrano avere influenza sull'outcome.

Blazicek, 2007 Case report di infezione di shunt ventricolo-atriale.

3. Discussione

Dall'analisi dei lavori selezionati è possibile individuare alcuni *fattori clinici diagnostici* per sospettare la presenza di idrocefalo, come l'arresto del recupero, il deterioramento neurologico, il peggioramento del disturbo di coscienza (DOC), la persistenza dei deficit neuropsicologici e in particolare dei disturbi comportamentali (aggressività e specularmente inerzia), la recrudescenza della spasticità, l'epilessia secondaria (nel 19% dei casi, secondo Mazzini, 2003).

Nella revisione narrativa sono state riportate le percentuali di miglioramento dopo shunt ventricolo-peritoneale da 5 diversi lavori, di cui 1 datato, che variano dal 26% al 60% (*Pickard, 2005*), mentre in un lavoro successivo di coorte prospettico, l'outcome dei pazienti derivati, misurato con la Glasgow Outcome Scale Extended (GOS-E), mostrava un miglioramento nell'82% dei casi, parallelamente ad una riduzione della turbolenza di flusso acqueduttale alla RM cerebrale, riscontrata nel 91% dei casi migliorati dopo shunt o dopo revisione dello shunt (*Missori et al.,*

2006). Pur con i limiti delle dimensioni del campione di quest'ultimo lavoro e del mancato controllo di eventuali fattori confondenti, la rilevanza clinica di questo studio prospettico sta nella correlazione tra miglioramento clinico dopo shunt o dopo revisione dello shunt e normalizzazione del flusso acqueduttale alla RM cerebrale (T2 pesata a densità protonica).

In uno studio di coorte (Marmarou *et al*, 1996) vengono definiti i criteri diagnostici dell'idrocefalo, con classificazione in 5 diverse popolazioni di pazienti, in cui si evince che l'idrocefalo post-GCA (TCE e ESA) può anche essere normoteso (NPH). L'incidenza di idrocefalo viene riportata intorno al 20%, con prognosi peggiore rispetto ai pazienti che non sviluppavano idrocefalo (dato condiviso da altri lavori della Survey).

Soltanto in una revisione narrativa (Bergsneider, 2000) vengono riportati i possibili vantaggi dei sistemi valvolari regolabili dall'esterno.

In 2 studi, che non abbiamo incluso perché su popolazione mista (non solo GCA), viene riportato un outcome peggiore della derivazione ventricolare esterna rispetto alla derivazione ventricolo-peritoneale (Licata *et al.*, 2001), vengono descritte il tipo e le percentuali di complicanze dello shunt (Cozzens e Chandler, 1997). Solo in un case report (Blazicek e Oder, 2007) viene commentata la possibilità di applicazione di una valvola ventricolo-atriale, descrivendo complicanze infettive.

Bibliografia Studi Inclusi

1. Bergsneider M. *Management of hydrocephalus with programmable valves after traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage*. Curr Opin Neurol. 2000 Dec;13(6):661-664
2. Blazicek H, Oder W. *Recurrent fever in patient in a minimally responsive state: An unusual origin of infection*. Brain Inj. 2007 Mar;21(3):339-341
3. Marmarou A, Foda MA, Bandoh K, Yoshihara M, Yamamoto T, Tsuji O, Zasler N, Ward JD, Young HF. *Posttraumatic ventriculomegaly: hydrocephalus or atrophy? A new approach for diagnosis using CSF dynamics*. J Neurosurg. 1996 Dec;85(6):1026-1035
4. Missori P, Miscusi M, Formisano R, Peschillo S, Polli FM, Melone A, Martini S, Paolini S, Delfini R. *Magnetic resonance imaging flow void changes after cerebrospinal fluid shunt in post-traumatic hydrocephalus: clinical correlations and outcome*. Neurosurg Rev 2006 Jul;29(3):224-228
5. Mazzini L, Campini R, Angelino E, Rognone F, Pastore I, Oliveri G. *Posttraumatic hydrocephalus: a clinical, neuroradiologic, and neuropsychologic assessment of long-term outcome*. Arch Phys Med Rehabil 2003 Nov;84(11):1637-1641
6. Pickard JD, Coleman MR, Czosnyka M. *Hydrocephalus, ventriculomegaly and the vegetative state: A revisione*. Neuropsychological Rehabilitation 2005;15(3/4):224-236
7. Poca MA, Sahuquillo J, Mataró M, Benejam B, Arikian F, Báguena M. *Ventricular enlargement after moderate or severe head injury: a frequent and neglected problem*. J Neurotrauma 2005 Nov;22(11):1303-1310
8. Tribl G, Oder W. *Outcome after shunt implantation in severe head injury with post-traumatic hydrocephalus*. Brain Inj 2000 Apr;14(4):345-354
9. Vale FL, Bradley EL, Fisher WS 3rd. *The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting* J Neurosurg. 1997 Mar;86(3):462-466

Bibliografia Studi Esclusi

1. Bluml S, McComb JG, Ross BD. *Differentiation between cortical atrophy and hydrocephalus using 1H MRS*. Magn Reson Med 1997 Mar;37(3):395-403
2. Cozzens JW, Chandler JP. *Increased risk of distal ventriculoperitoneal shunt obstruction associated with slit valves or distal slits in the peritoneal catheter*. J Neurosurg 1997 Nov;87(5):682-686

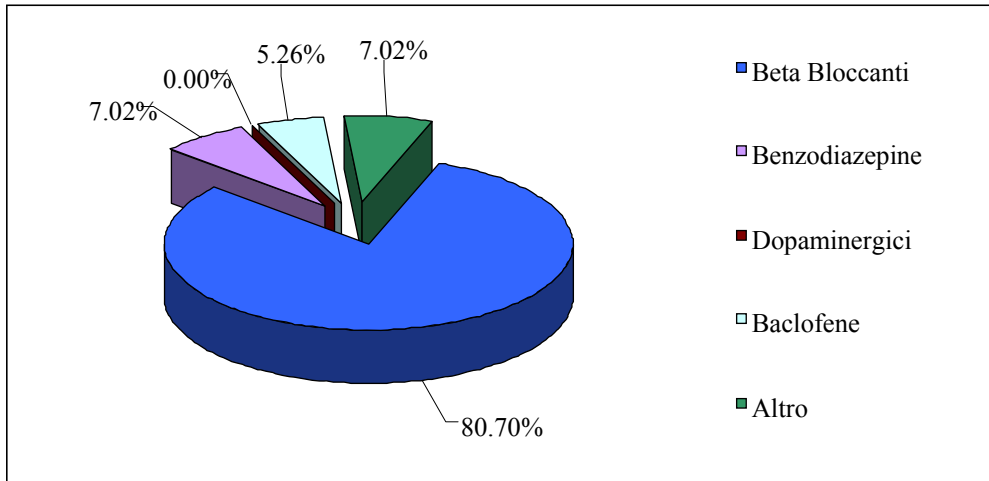
3. Guido LJ, Patterson RH Jr. *Focal neurological deficits secondary to intraoperative CSF drainage: successful resolution with an epidural blood patch. Report of two cases.* J Neurosurg 1976 Sep;45(3):348-351
4. Hebb AO, Cusimano MD. *Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic revisione of diagnosis and outcome.* Neurosurgery. 2001 Nov;49(5):1166-1184
5. Licata C, Cristofori L, Gambin R, Vivenza C, Turazzi S. *Post-traumatic hydrocephalus* J Neurosurg Sci 2001 Sep;45(3):141-149
6. Karasawa H, Furuya H, Naito H, Sugiyama K, Ueno J, Kin H. *Acute hydrocephalus in posterior fossa injury.* J Neurosurg 1997 Apr;86(4):629-32
7. Muramatsu H, Koike K, Teramoto A. *Ventriculoperitoneal shunt dysfunction during rehabilitation: prevalence and countermeasures.* Am J Phys Med Rehabil 2002 Aug;81(8):571-578
8. Palm WM, Walchenbach R, Bruinsma B, Admiraal-Behloul F, Middelkoop HA, Launer LJ, van der Grond J, van Buchem MA. *Intracranial compartment volumes in normal pressure hydrocephalus: volumetric assessment versus outcome.* AJNR Am J Neuroradiol 2006 Jan;27(1):76-79
9. Simpkins CJ. *Ventriculoperitoneal shunt infections in patients with hydrocephalus* Pediatr Nurs 2005 Nov-Dec;31(6):457-462
10. Sotelo J, Izurieta M, Arriada N. *Treatment of hydrocephalus in adults by placement of an open ventricular shunt.* J Neurosurg 2001 Jun;94(6):873-879
11. Wagshul ME, Chen JJ, Egnor MR, McCormack EJ, Roche PE. *Amplitude and phase of cerebrospinal fluid pulsations: experimental studies and revisione of the literature.* J Neurosurg 2006 May;104(5):810-819
12. Vavilala MS, Lam AM. *Intraoperative intracranial pressure monitoring in pneumococcal meningitis.* Anesth Analg 2000 Jan;90(1):107-108

Glossario degli acronimi problematiche internistiche

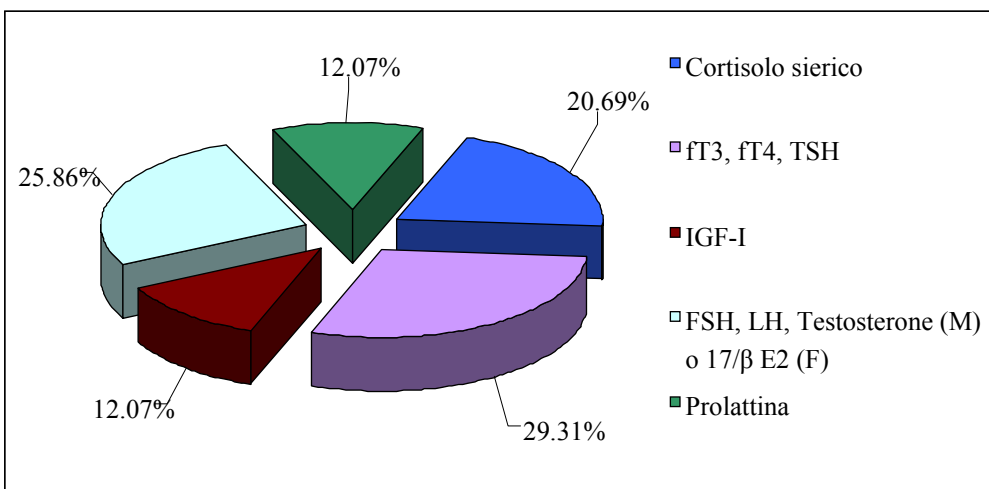
- AGHDA: Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults
- ACTH: ormone adrenocorticotropo
- CBF: flusso sanguigno cerebrale
- CWS: Cerebral Wasting Syndrom
- DI: Diabete Insipido
- ESA: emorragia subaracnoidea
- FC: frequenza cardiaca
- FIM: Functional Indipence Measure
- FSH: ormone follicolo stimolante
- FT3: triiodotironina libera
- FT4: tiroxina libera
- GCA: grave cerebro lesione acquisita
- GCS: Glasgow coma Scale
- GH: ormone somatotropo
- GH RH: ormone di rilascio del GH
- GnT: gonadotropine
- GOS: Glasgow Outcome Scale
- GOS-E: Glasgow Outcome Scale Extended
- GST: test di stimolazione con glucagone
- IGF-I: fattore di crescita insulino-simile
- IH: ipopituitarismo isolato
- IPC: ipertensione endocranica
- ITB: Baclofene Intratecale
- ITT: test di tolleranza all'insulina
- LCR: liquido cefalorachidiano
- MH: multiplo-ipopituitarismo
- NaCl: cloruro di sodio
- NFPA: adenoma ipofisario non funzionante
- NPH: idrocefalo normoteso
- PA: pressione arteriosa
- PH: panipopituitarismo
- PIC: pressione intracranica
- POA: ossificazione etertopica
- PRL: prolattina
- PSH: Iperattività Simpatica Parossistica
- PTA: Amnesia post-traumatica
- QoL: Quality of Life
- RM: Risonanza Magnetica
- SIADH: sindrome da inappropriata secrezionedi ormone antidiuretico
- SMC: stato di minima coscienza
- SSFS: sindrome del lembo cutaneo fluttuante
- ST: sindrome del trapanato
- SV: stato vegetativo
- TCE: trauma cranio-encefalico
- TSH: ormone tireotropo
- UFC: cortisolo libero urinario
- WDT: test di deprivazione dell'acqua

4. Risultati della survey

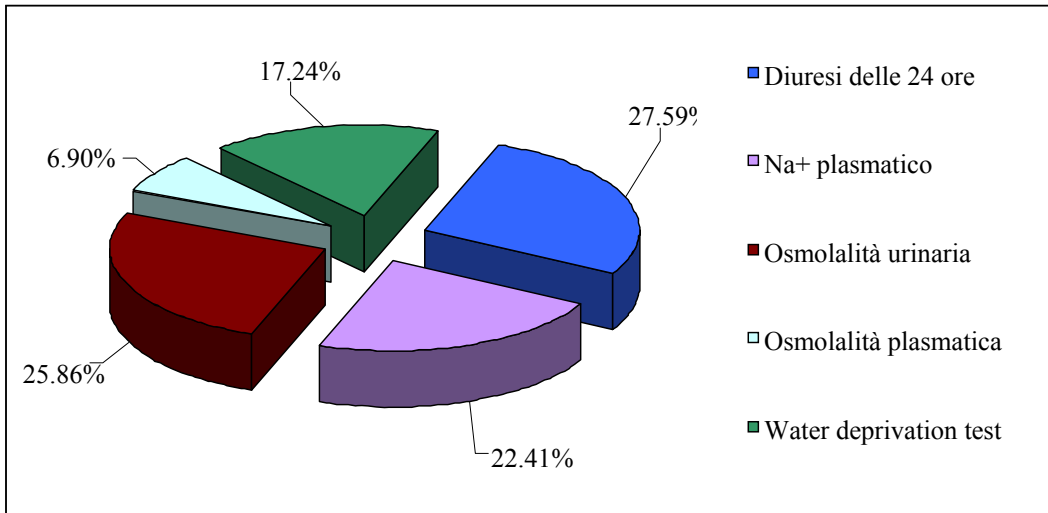
Per controllare la disautonomia e/o le crisi parossistiche disautonomiche è utilizzato in maniera sistematica un trattamento farmacologico?		
	N° risposte	Percentuale
Beta Bloccanti	46	80.70%
Benzodiazepine	4	7.02%
Dopaminergici	0	0.00%
Baclofene	3	5.26%
Altro:	4	7.02%



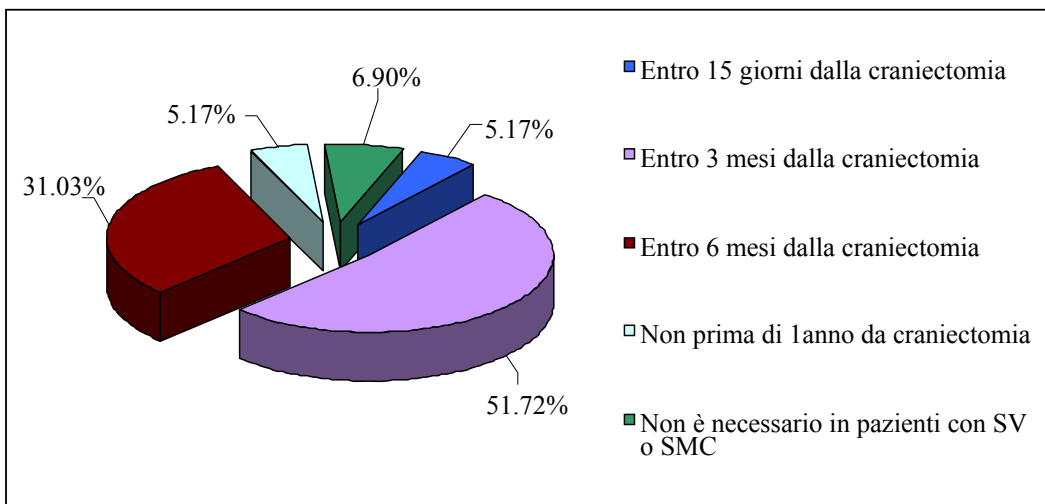
Per la valutazione di possibile ipopituitarismo indotto da GCA quali test di screening di base vengono condotti?		
	N° risposte	Percentuale
Cortisolo sierico	12	20.69%
fT3, fT4, TSH	17	29.31%
IGF-I	7	12.07%
FSH, LH, Testosterone (M) o 17/β E2 (F)	15	25.86%
Prolattina	7	12.07%



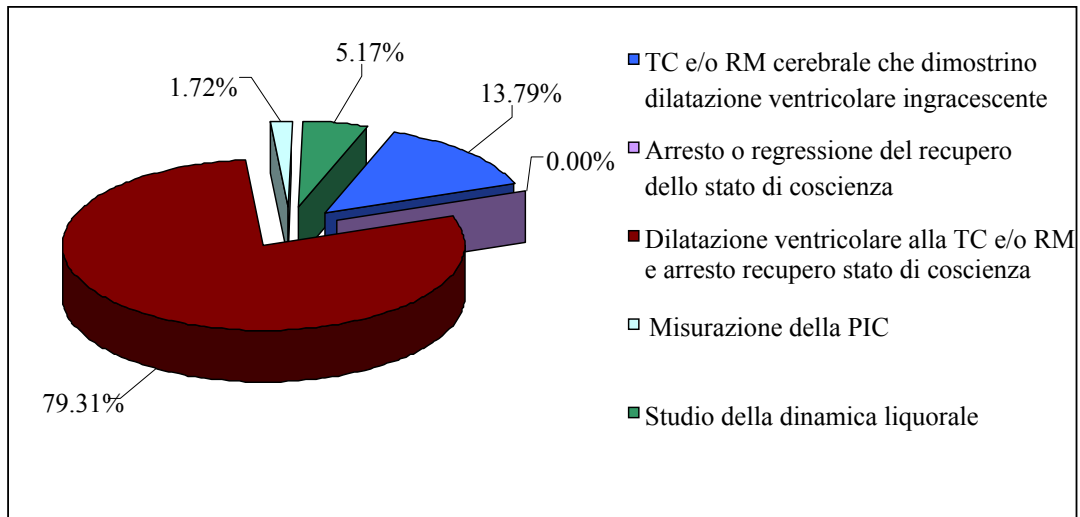
Come viene valutata la l'evoluzione di diabete insipido (DI) e la sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) nei paz con GCA?		
	N° risposte	Percentuale
Diuresi delle 24 ore	16	27.59%
Na+ plasmatico	13	22.41%
Osmolalità urinaria	15	25.86%
Osmolalità plasmatica	4	6.90%
Water deprivation test	10	17.24%



L'intervallo di tempo considerato più adeguato per l'intervento di cranioplastica dopo craniectomia decompressiva è:		
	N° risposte	Percentuale
Entro 15 giorni dalla craniectomia	3	5.17%
Entro 3 mesi dalla craniectomia	30	51.72%
Entro 6 mesi dalla craniectomia	18	31.03%
Non prima di un anno dalla craniectomia	3	5.17%
Non è necessario in pazienti con stato vegetativo o stato di minima coscienza cronico	4	6.90%



La diagnosi di idrocefalo post-traumatico o post-emorragico viene eseguita in base a:		
	N° risposte	Percentuale
TC e/o RM cerebrale che dimostrino dilatazione ventricolare ingravescente	8	13.79%
Arresto o regressione del recupero dello stato di coscienza e/o della collaborazione	0	0.00%
Dilatazione ventricolare alla TC e/o RM cerebrale con riassorbimento transependimale e arresto o regressione del recupero dello stato di coscienza e/o della collaborazione	46	79.31%
Misurazione della PIC	1	1.72%
Studio della dinamica liquorale	3	5.17%



5. Conclusioni

Item 1: Crisi disautonomiche

I dati della letteratura evidenziano la mancanza di una definizione unica e condivisa delle crisi disautonomiche, in termini di nomenclatura e di criteri diagnostici. Tali fenomeni limitano il percorso riabilitativo e compromettono l'evoluzione clinica, per cui è evidente la necessità di stabilire un consensus per quanto riguarda nomenclatura, criteri diagnostici, linee guida di gestione delle manifestazioni e misure di efficacia del trattamento.

Item 2: Problematiche neuroendocrinologiche

A fronte dell'elevato numero di studi che riguardano pazienti con esiti di TCE e ESA da rottura di aneurisma che abbiamo individuato dopo la selezione degli abstract, l'applicazione rigorosa dei limiti definiti nell'ambito della Conferenza di Consenso, ha determinato l'esclusione della quasi totalità degli studi. La necessità di effettuare comunque una lettura approfondita di tutti gli studi, in parte anche per la scarsa dimestichezza con questi argomenti, ci ha indotto a trarne alcune considerazioni:

- Per i pazienti GCA con poliuria devono essere valutati: Diuresi, densità urinaria, sodiemia e osmolalità plasmatica, per effettuare immediato trattamento in base alla severità del quadro.
- Per i pazienti con GCA da TCE e da ESA da rottura di aneurisma dovrebbe essere effettuato uno screening endocrinologico di base a 3 mesi dall'evento.
- Secondo quanto rilevato dagli studi lo screening basale dovrebbe valutare Cortisolo sierico, Cortisolo libero urinario (UFC) delle 24 ore, FT3, FT4, TSH, IGF-I, FSH e LH, Testosterone (nei maschi) or 17 E2 (nelle femmine), Prolattina (PRL).

Rimangono tuttavia molti quesiti da chiarire:

- È necessario indagare sempre i deficit ormonali, anche in pazienti asintomatici?
- Si può concludere il follow up a 6 mesi per i pazienti senza deficit a 3 mesi?
- Se si riscontrano deficit è sempre necessaria una valutazione endocrinologica?
- La terapia ormonale sostitutiva deve essere gestita solo in collaborazione con endocrinologi?
- È utile prevedere una collaborazione sistematica con gli specialisti endocrinologi per meglio definire l'entità del problema affinché non venga sottostimato, ma neppure sovrastimato, considerando le possibili ripercussioni in termini di risorse e di aspetti organizzativi dei servizi e dei centri (*Schneider et al, 2007*).

Item 3: Complicanze neurochirurgiche

- ✓ Utilità di effettuare la cranioplastica precoce, soprattutto in presenza di deterioramento neurologico o cognitivo. Quale la tempistica più indicata?
- ✓ Outcome migliore per pazienti con craniectomia standard rispetto a pazienti con craniectomia limitata.
- ✓ Una ventricolomegalia nelle GCA in fase post-acuta riabilitativa richiede un approfondimento diagnostico (RM cerebrale T2 pesata a densità protonica), soprattutto quando correlata a peggioramento clinico.
- ✓ Mancano studi controllati randomizzati sugli indici predittivi clinici e strumentali dell'outcome del paziente con idrocefalo, il tipo di intervento e il sistema valvolare adottato, la percentuale e il tipo di complicanze e il follow-up a lungo termine rispetto a pazienti che non hanno sviluppato idrocefalo e/o che non sono stati trattati con valvola di derivazione e shunting.