



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



Società
Italiana di
Medicina
Fisica e
Riabilitativa



Presentazione dei risultati del gruppo di
lavoro "Problematiche cliniche internistiche"
Crisi neurovegetative
e complicanze neuroendocrinologiche

LF Lucca

*Estraneo A, Formisano R, Gironelli L, Lamberti G,
Mazzini N, Navarro JS, Strazzer S*



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE CLINICO-INTERNISTICHE

*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**).*



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE CLINICO-INTERNISTICHE

Partecipanti Gruppo di lavoro

Formisano Rita (Roma), Lucca Lucia (Crotone), Carle Valter (Cuneo), Castellani Giovanna (Montecatone), 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).

PROBLEMATICHE CLINICO-INTERNISTICHE



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010

- I incontro 16 giugno 2009 Bologna
- Condivisione delle problematiche da approfondire
- Raccolta e condivisione del materiale a disposizione di ciascun componente
- Scelta parole chiave per ricerca bibliografica da parte della Dott.ssa Pregno
- Individuazione di 4349 abstract
- Formazione gruppo revisori per adesione volontaria con specifico training formativo:



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE CLINICO-INTERNISTICHE

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

<i>Totale full-text</i>			
	<i>Item 1</i> <i>Crisi disautonomiche</i>	<i>Item 2</i> <i>Complicanze neuroendocrinologiche</i>	<i>Item 3</i> <i>Complicanze neurochirurgiche</i>
Inclusi	19	12	15
Esclusi	27	43	23



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



ITEM: CRISI NEUROVEGETATIVE

Nei pazienti affetti da GCA nella fase post-acute 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.

Principali limiti nella ricerca bibliografica

1. Mancanza di una terminologia unica e condivisa.
2. Prevalenza di lavori case report e case series, senza chiari riferimenti a ben definiti criteri diagnostici.



Nomenclatura utilizzata in letteratura per la “disautonomia”

3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010

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	Wortsman 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>



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



CRISI NEUROVEGETATIVE

Perkes et al, Ann Neurol 2010;68:126–135

A Revision of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity after Acquired Brain Injury.

- *Finalità:* analisi delle criticità, costituzione di un gruppo di esperti per definire terminologia, criteri diagnostici e le linee guida di gestione.
- *Limiti:* considera lavori con pazienti di gravità moderata-severa, anche in età pediatrica, in setting sia della fase acuta che della fase riabilitativa.
- Tra i casi descritti in letteratura individua e distingue le forme miste da forme di iperattività del solo sistema simpatico.



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



Problematiche Clinico-Internistiche

Perkes et al, Ann Neurol 2010;68:126–135

A Revision of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity after Acquired Brain Injury.

- ***Non*** vi è ancora una ***nomenclatura*** ed una ***definizione*** delle crisi disautonomiche ***unica e condivisa*** in letteratura
- Propone l'uso del termine *Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity*, da sostituire a quello di Dysautonomia, largamente usato, ma poco specifico.
- In letteratura c'è una ***sovrapposizione di quadri clinici***, di manifestazioni con interessamento di entrambe le componenti del sistema autonomico, intese sia come iperattività che come ipoattività.

CRISI NEUROVEGETATIVE

DIAGNOSI



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010

- I **criteri diagnostici** variano nei diversi lavori, basata su **segni clinici**
- La maggior parte degli Autori condividono la presenza di **alterazioni della frequenza cardiaca, della frequenza respiratoria, della pressione arteriosa** ed una qualche forma di **iperattività motoria**
- **Altri segni: ipertermia**; agitazione, midriasi, riduzione del livello di coscienza, orripilazione, flushing.
- Non tutti i pazienti presentano tutti i segni: forme parziali (*Baguley 2008*)
- Parossismi disautonomici possono coesistere con patologie acute (es. sepsi, sospensione di farmaci, dolore ...).

Perkes I 2010

<i>Criteria</i>	<i>Caratteristiche cliniche</i>	<i>Iperattività Simpatica Parossistica</i>	<i>Iperattività autonomica mista</i>
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



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



CRISI NEUROVEGETATIVE

DIAGNOSI

- **Baguley IJ et al**, Am J Phys Med Rehabil 2009
- **Baguley et al**, Arch Phys Med Rehabil, 2009

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 presente in tutte le fasi evolutive.*

- **Pattoneri P et al**, J Clin Hypertens 2005

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.

CRISI NEUROVEGETATIVE

PROGNOSI



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010

- **Baguley IJ et al**, Neurol Neurosurg Psychiatry 1999

Peggior outcome dei pazienti con disautonomia, inteso come maggior durata di degenza e più lento miglioramento clinico.

- **Baguley IJ**, Semin Neurol 2008

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 dell'Amnesia Post-Traumatica, maggior rischio di sviluppare ossificazioni eterotopiche (POA), spasticità, distonia.



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



CRISI NEUROVEGETATIVE

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

- La mancanza di chiarezza sui meccanismi patogenetici responsabili delle crisi (ipotesi epilettogena e più recentemente ipotesi basate sulle teorie di disconnessione, *Baguley 2008*).
- 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.
- I farmaci finora utilizzati si sono dimostrati efficaci in alcuni casi e meno in altri (*Blackman 2004*).

* Farmaci di prima scelta



FARMACI UTILIZZATI

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	Propanololo* (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.



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO

Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



CRISI NEUROVEGETATIVE

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

- Al momento non vi sono lavori che diano evidenza scientifica e rigorosa di efficacia terapeutica.
- 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.

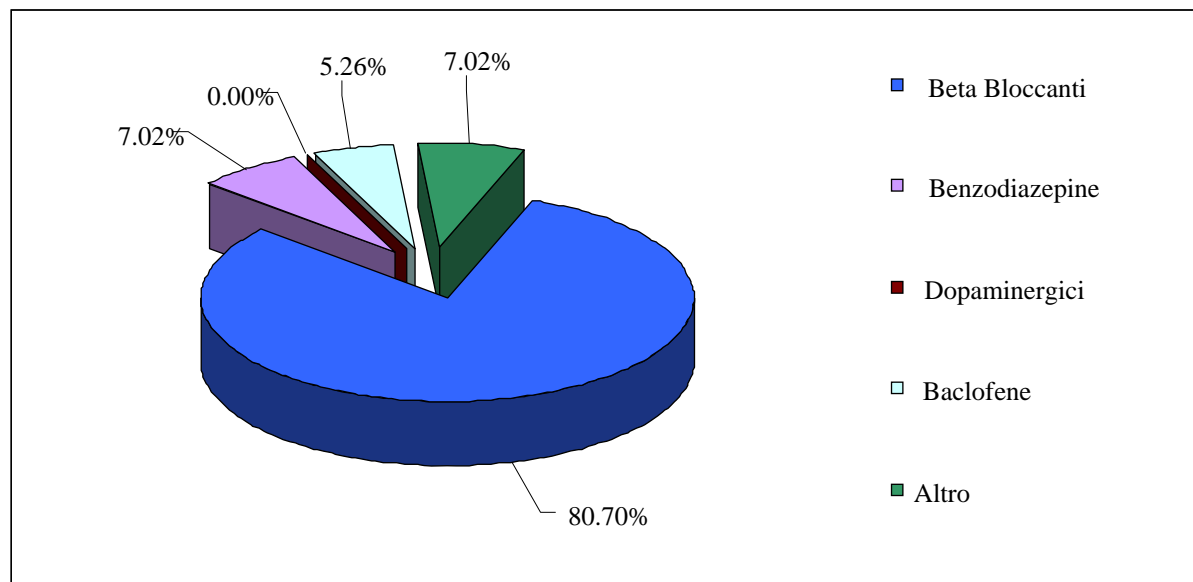


3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



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%





3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



CRISI NEUROVEGETATIVE

CONSIDERAZIONI

- I dati della letteratura evidenziano la mancanza di una definizione unica e condivisa delle crisi disautonomiche, in termini di nomenclatura e di criteri diagnostici.
- Nessuna evidenza scientifica e rigorosa di efficacia terapeutica di trattamento farmacologico.
- 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.***



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



ITEM 2 **PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE**

Nei pazienti affetti da GCA in fase post-acute riabilitativa intensiva quali sono le modalità più appropriate per la gestione, in termini di *diagnosi, prognosi e trattamento*, delle *problematiche neuroendocrinologiche*?



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE

- Le alterazioni neuroendocrinologiche in pazienti con GCA sono più frequenti di quanto sospettato in passato.
- Nell'ultimo decennio, un crescente numero di studi, ha messo in evidenza che deficit dell'asse ipotalamo-ipofisario sono una complicanza *frequente* in pazienti con ***trauma cranico*** e con esiti di ***emorragia subaracnoidea da rottura di aneurisma*** (Schneider et al 2007).
- I segni e i sintomi dei deficit dell'ipofisi anteriore, a differenza delle manifestazioni cliniche dei deficit dell'ipofisi posteriore, possono essere mascherati da segni e sintomi del trauma cranico.
- I possibili deficit vengono sottostimati o diagnosticati in ritardo.

PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE

REVISIONE LETTERATURA

- 18 revisioni individuate, tra cui una sola sistematica e 17 narrative
- Solo TCE ed emorragia subaracnoidea (ESA) da rottura di aneurisma, non altre possibili eziologie, quali ad es . il danno anossico.
- Focalizzazione fase postacuta precoce per l'ipofisi posteriore, varie fasi temporali per l'ipofisi anteriore .
- Nessun focalizzazione sull'impatto del deficit ormonale sul recupero e quindi sulla fase riabilitativa.
- Nessuno studio documenta in maniera approfondita indicazioni terapeutiche e follow-up dopo il trattamento in pz GCA.



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE

REVISIONE SISTEMATICA

Schneider HJ; et al *A Systematic Revision* JAMA. 2007

- Solo studi su ipopituitarismo da TCE ed ESA da rottura di aneurisma.
- Comprende studi su bambini e pz con diversa gravità di TCE.
- Il periodo di revisione della letteratura è limitato 2000-2007.
- Si dichiara di escludere studi della fase acuta, ma non vengono definiti i limiti temporali di quella che viene definita fase acuta.
- Possibili fattori confondenti: la valutazione del deficit di GH e dell'asse adrenocorticotropo richiede test dinamici e appropriati cut-off.



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE

REVISIONE LETTERATURA

Schneider HJ; et al. JAMA. 2007

- Fattori di confondimento: 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.
- Dichiarata 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.



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE

REVISIONE LETTERATURA

Schneider HJ et al JAMA, 2007

- 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).
- La prevalenza su data pooled di deficit dell'ipofisi anteriore è rispettivamente del 27.5% dopo TCE e del 47% dopo ESA.
- Pazienti a rischio: TCE di grado severo, frattura della base cranica, danno assonale diffuso, ipertensione endocranica, prolungato ricovero in rianimazione.



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE

REVISIONE CROSS-SECTIONAL

- N 17 studi in totale per definire la prevalenza dei deficit dell'ipofisi anteriore in pazienti con GCA in fase riabilitativa precoce.
- Grande variabilità nella prevalenza sia di ipopituitarismo, considerato globalmente, sia di deficit dei singoli assi ormonali.
- Estrema variabilità di questi dati dovuta a: popolazione non omogenea per gravità del TCE, ampia variabilità del tempo trascorso dall'evento traumatico, diverse modalità di valutazione del deficit di GH (1, 2 o 3 test dinamici), livelli di cutt-off e diversi metodi assay utilizzati.



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE

REVISIONE CROSS-SECTIONAL

- N 3 studi con popolazione con GCA ($GCS \leq 8$), non 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*).
- A ciò si aggiunge che in questi 3 studi la valutazione del deficit di GH viene effettuata in modo non omogeneo (1, 2 o 3 test di provocazione)

***Dalla letteratura non dati di prevalenza in pazienti con GCA
in fase riabilitativa intensiva***



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE

REVISIONE STUDI COORTE PROSPETTICI

- Pur con i limiti determinati da popolazioni miste per gravità e criticità dei metodi diagnostici, abbiamo ritenuto opportuno tenere in considerazione gli studi longitudinali prospettici finalizzati a descrivere la storia naturale dell'ipopituitarismo dopo GCA.
- Individuare il momento più opportuno per eventuale screening.
- 6 studi longitudinali prospettici per i deficit dell'ipofisi anteriore .



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE

REVISIONE STUDI COORTE PROSPETTICI

- I dati rilevati rilevano un miglioramento dei deficit nel tempo: 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.
- 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 valuta il deficit dell'ipofisi dopo ESA, e rilevano che se la funzionalità ipofisaria è normale a 3 mesi, nessun nuovo deficit viene evidenziato successivamente.



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE

- Da quanto evidenziato nei pazienti con TCE e ESA da rottura di aneurisma sembrerebbe 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).
- Alcuni autori, segnalano, anche se in una minima percentuale, possibili insorgenze tardive di deficit ormonali ad un anno (Aimaretti et al 2005)



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE

PROGNOSI

- Gli studi prognostici considerano popolazioni con tutti i gradi di severità del TCE, non specifici per la popolazione GCA in fase riabilitativa intensiva.
- Tenendo in considerazione il limite popolazione mista (GCS 3-15) si osserva come *l'ipopituitarismo dopo TCE* sia una **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).

PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE

TRATTAMENTO

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



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE

DEFICIT IPOFISI POSTERIORE

- 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, a cui consegue ipernatremia.
- In fase acuta, 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.



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE

DIAGNOSI

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 $>3,5\text{l}/24\text{hl}$ (*Agha and Thornton 2004*))
- Ipernatremia se con valore $> 145 \text{ mmol/L}$ (*Agha and Thornton 2004*)
- Osmolarità urinaria bassa ($< a 300 \text{ mmol/kg}$) (*Agha and Thornton 2004*).
- Il test per la diagnosi di DI è il test di deprivazione dell'acqua (Water Deprivation Test).



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE

DIAGNOSI

- 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*).
- Sempre in fase cronica la prevalenza varia in altri lavori dal 6% (*Aimaretti et al 2005*) all'1,4% (*Bavisetty et al 2008*).
- Correlazione significativa tra Diabete Insipido e gravità del trauma cranico ed edema cerebrale. (*Agha and Thornton et al 2004*).



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE

TRATTAMENTO

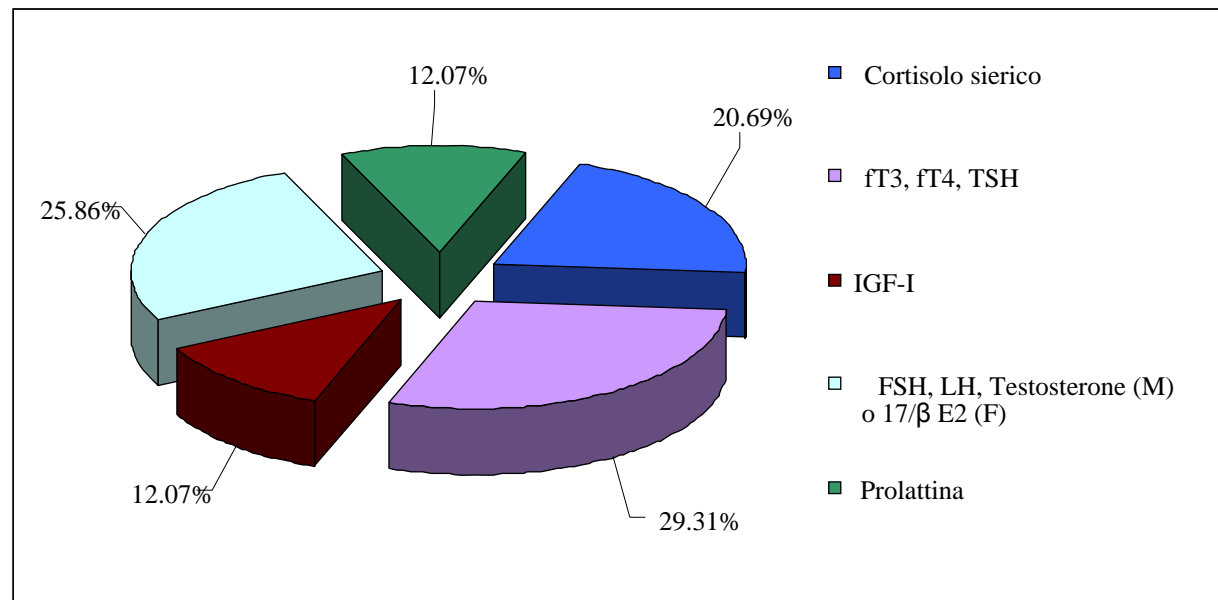
- Le manifestazioni cliniche dei deficit dell'ipofisi posteriore, di per se impongono la necessità di una diagnosi e di un trattamento immediati.
- Nelle forme meno gravi di DI la sola introduzione di acqua può rappresentare un provvedimento sufficiente, ma nelle forme più severe viene segnalata la possibile terapia ormonale con Desmopressina (*Agha Sherlock et al 2005*).



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010

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%



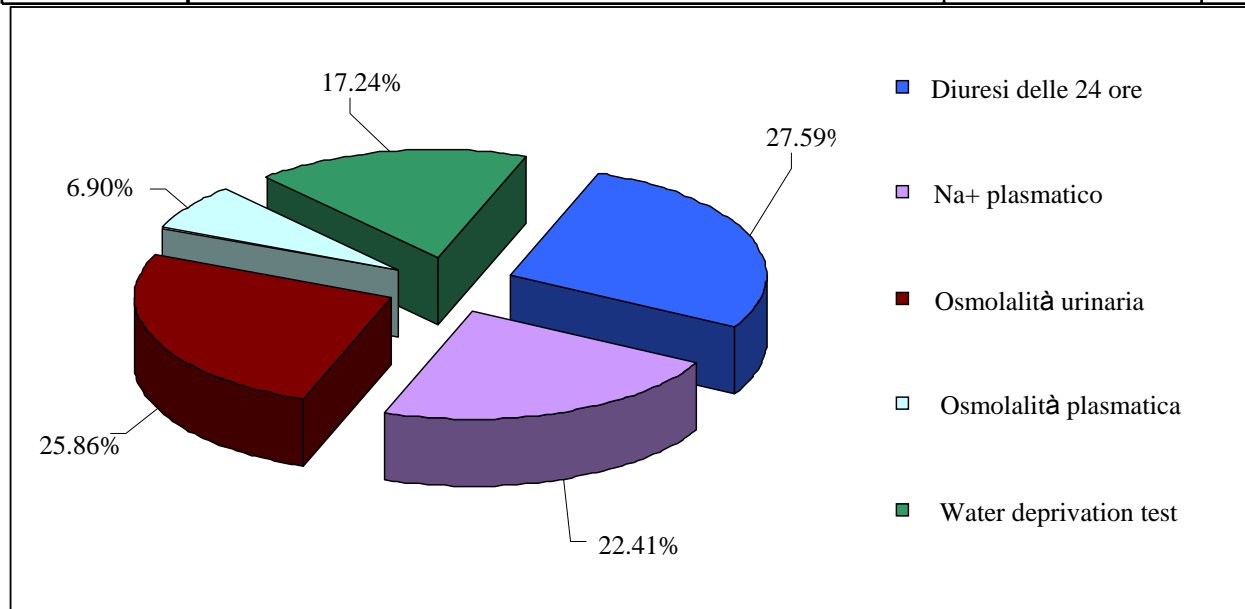


3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



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%





3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE

CONSIDERAZIONI

- 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.



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE

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 pz con GCA da TCE e da ESA da rottura di aneurisma dovrebbe essere effettuato 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).



3° CONFERENZA
NAZIONALE DI
CONSENSO
Salsomaggiore Terme
5-6 novembre 2010



PROBLEMATICHE NEUROENDOCRINOLOGICHE

QUESITI

- È necessario indagare sempre i deficit ormonali in tutti i pazienti con GCA?
- 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*)?