Anno XV - n.2 - 2019

la NEUROLOGIA italiana

Periodico di aggiornamento e informazione in collaborazione con Sin

CEFALEE

Ipotensione intracranica spontanea
Inquadramento clinico e terapeutico

Enrico Ferrante, Michele Trimboli, Giuseppe Petrecca, Francesco Allegrini, Fabio Rubino

BIOETICA

Le cure palliative nel malato neurologico
Una sintesi del documento congiunto SICP-SIN

Daniela Tarquini, Giuseppe Moretto, Luciano Orsi, Rita Marson, Simone Veronese, Claudia Borreani, Eugenio Pucci

WORLD MS DAY 2019

La Giornata per rendere "visibile" la malattia

2

medico e paziente

MP edizioni

Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1, LO/MI - € 3,00

MP e edizioni

Medico e paziente | Medico e paziente Nutrizione | La Neurologia italiana | AlgosFlogos

CREDERE
NELLA SCIENZA
SIGNIFICA
CREDERE
NEL FUTURO

Umberto Veronesi

Assicurati tutti i numeri delle nostre riviste

ABBONATI SUBITO O RINNOVA L'ABBONAMENTO!

15,00 euro
Medico e Paziente

25,00 euro
Medico e Paziente
+
La Neurologia Italiana

Le modalità di pagamento sono le seguenti

Bollettino di c.c.p. n. 94697885
intestato a:
M e P Edizioni - Medico e Paziente srl
Via Dezza, 45 - 20144 Milano

Bonifico Bancario
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT41V0503401691000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista

Per ulteriori informazioni sugli abbonamenti 02 4390952 | abbonamenti@medicoepaziente.it

la NEUROLOGIA italiana
Anno XV - n. 2 - 2019
Periodico di aggiornamento e informazione in collaborazione con Sin

Anno XV - n. 2 - 2019

MP e edizioni
Periodico della M e P Edizioni
Medico e Paziente srl
Via Dezza, 45 - 20144 Milano
Tel. 02 4390952 - Fax 02 56561838
Registrazione del Tribunale di Milano n. 781
del 12/10/2005 - Filiale di Milano

info@medicoepaziente.it

DIRETTORE EDITORIALE
Anastassia Zahova

ABBONAMENTI
Per le informazioni sugli abbonamenti telefonare allo 024390952

REDAZIONE
Folco Claudi, Piera Parpaglioni, Cesare Peccarisi

SEGRETERIA DI REDAZIONE
Concetta Accarrino

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE
Elda Di Nanno

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO
Francesco Allegrini, Claudia Borreani, Enrico Ferrante, Rita Marson, Giuseppe Moretto, Luciano Orsi, Giuseppe Petrecca, Eugenio Pucci, Fabio Rubino, Daniela Tarquini, Michele Trimboli, Simone Veronese

DIRETTORE COMMERCIALE
Carla Tognoni carla.tognoni@medicoepaziente.it

STAMPA
Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

COMITATO SCIENTIFICO
Giuliano Avanzini, Milano
Giorgio Bernardi, Roma
Vincenzo Bonavita, Napoli
Giancarlo Comi, Milano
Ferdinando Cornelio, Milano
Fabrizio De Falco, Napoli
Paolo Livrea, Bari
Mario Manfredi, Roma
Corrado Messina, Messina
Leandro Provinciali, Ancona
Aldo Quattrone, Catanzaro
Nicola Rizzuto, Verona
Vito Toso, Vicenza

COMITATO DI REDAZIONE
Giuliano Avanzini, Milano
Alfredo Berardelli, Roma
Giovanni Luigi Mancardi, Genova
Roberto Sterzi, Milano
Gioacchino Tedeschi, Napoli
Giuseppe Vita, Messina

Direttore Responsabile
Sabina Guancia Scarfoglio

SOMMARIO 2

6 CEFALEE
Ipotensione intracranica spontanea
Inquadramento clinico e terapeutico

L'ipotensione intracranica spontanea (IIS), riconducibile dal punto di vista fisiopatologico a una bassa pressione del liquido cerebrospinale, rappresenta una rara causa di cefalea. Grazie ai progressi compiuti, oggi è possibile identificare precocemente, e trattare, i sintomi dell'IIS

Enrico Ferrante, Michele Trimboli, Giuseppe Petrecca, Francesco Allegrini, Fabio Rubino

16 BIOETICA
Le cure palliative nel malato neurologico
Una sintesi del documento congiunto SICP-SIN

Le evidenze suggeriscono un crescente bisogno di cure palliative (CP) nel paziente affetto da patologie neurologiche. In quest'ottica è stato realizzato il documento intersocietario che rappresenta il primo passo verso una gestione condivisa e multidisciplinare delle CP in Neurologia

Daniela Tarquini, Giuseppe Moretto, Luciano Orsi, Rita Marson, Simone Veronese, Claudia Borreani, Eugenio Pucci

26 ASSOCIAZIONI
World MS Day 2019
La Giornata per rendere "visibile" la malattia

worldMSday 30 MAY #MyInvisibleMS

RUBRICHE
4 NEWS **DALLA LETTERATURA**

E. AGOSTONI, P. BARBANTI, M. CEPPARULO ET AL.

Da un'analisi real-world sulla gestione dei pazienti con emicrania emerge un controllo subottimale, con "gap" nella terapia di profilassi

Current Medical Research and Opinion 2019 Mar 29: 1 [Epub ahead of print]

In questa analisi retrospettiva dell'IQVIA Italian Longitudinal Patient Database, disegnata con l'obiettivo di studiare la gestione dell'emicrania in condizioni di real world, Elio Agostoni del Niguarda Neuro Center di Milano e colleghi di un'ampia collaborazione nazionale hanno considerato due coorti. La prima era costituita da pazienti utilizzatori di triptani per il trattamento in acuto, prescritti tra novembre 2015 e ottobre 2016. I giorni di emicrania sono stati stimati contando le pillole di triptani e indometacina/caffeina/proclorperazina (ICP) prescritte durante i sei mesi seguenti la prima prescrizione di triptani. I pazienti sono stati categorizzati come sofferenti di una forma episodica o cronica sulla base dei giorni di emicrania secondo i criteri dell'International Classification of Headache Disorders. La seconda coorte era costituita da pazienti che assumevano trattamenti preventivi per l'emicrania (beta-bloccanti, calcioantagonisti, antiepilettici, antidepressivi e anti-serotoninergici), prescritti tra giugno 2016 e maggio 2017. In questa seconda coorte, i giorni di emicraina sono stati stimati contando le pillole di triptani e ICP prescritte durante i sei mesi seguenti la più recente prescrizione di un farmaco preventivo, mentre il numero di swtich di farmaci preventivi è stato stimato sulla base delle prescrizioni di farmaci per la prevenzione durante i precedenti due anni. I pazienti trattati con triptani per gli attacchi acuti sono stati 9.461, e rappresentavano lo 0,8 per cento della popolazione generale. I pazienti affetti dalla forma cronica rappresentavano il 3 per cento dei consumatori di triptani. I pazienti a cui sono stati prescritti farmaci preventivi erano 2.004 e rappresentavano lo 0,16 per cento della popolazione generale adulta. Complessivamente, tra i soggetti che assumevano farmaci per la profilassi, 291, ovvero il 15 per cento, sperimentavano, nonostante la terapia, attacchi di emicrania per almeno quattro giorni al mese, e questa proporzione aumentava con l'incremento del numero di switch. I risultati indicano l'esistenza di un bisogno non soddisfatto nella gestione dell'emicrania: troppi pazienti non ricevono farmaci preventivi, il che potenzialmente è dovuto a diverse ragioni, che richiedono ulteriori approfondimenti. Inoltre, anche tra i pazienti che hanno ricevuto farmaci preventivi, il livello di controllo della malattia con le molecole attualmente disponibili sembrerebbe subottimale.

G. VIVACQUA, A. SUPPA, A. BERARDELLI ET AL.

Si delinea sempre più promettente l'alfa-sinucleina nella saliva quale biomarker per la MP e per la diagnosi differenziale con la PSP

Parkinsonism & Related Disorders 2019 Feb 14. [Epub ahead of print]

La presenza di aggregati di alfa-sinucleina (alfa-syn) è un noto segno patologico caratteristico della malattia di Parkinson (MP). In questo studio, ricercatori della Sapienza Università di Roma e dell'Irccs NEUROMED di Pozzilli hanno misurato la concentrazione di alfa-syn totale (alfa-syn$_{total}$), alfa-syn oligomerica (alfa-syn$_{olig}$) e calcolato il rapporto alfa-syn$_{olig}$/alfa-syn$_{total}$ nella saliva di pazienti MP nonché in un gruppo di soggetti controllo sani, appaiati per età e sesso. Gli Autori hanno anche confrontato l'alfa-syn$_{total}$ salivare nei pazienti parkinsoniani con i valori misurati in soggetti affetti da paralisi sopranucleare progressiva (PSP). L'obiettivo di questo confronto era valutare se il livello di alfa-syn nella saliva potesse essere utilizzato come biomarcatore per il Parkinson e nella diagnosi differenziale tra MP e PSP. Complessivamente, nello studio sono stati considerati i dati di 100 pazienti parkinsoniani, 20 pazienti affetti da PSP e 80 soggetti controllo. Dall'analisi di tipo ELISA condotta dagli Autori sono emersi in media livelli più bassi di alfa-syn$_{total}$ e più elevati di alfa-syn$_{olig}$ nei pazienti parkinsoniani rispetto ai soggetti sani. Per contro, nei pazienti con PSP la concentrazione salivare di alfa-syn$_{total}$ era in media paragonabile con quella misurata nei soggetti sani. Secondo le analisi condotte per la Receiver Operating Characteristic, è possibile individuare specifici valori soglia in grado di differenziare i pazienti parkinsoniani dai soggetti sani e dai soggetti con PSP con sensibilità e specificità elevate. Tuttavia non è emersa una significativa correlazione statistica tra dati clinici e dati molecolari. In conclusione, la concentrazione salivare di alfa-sinucleina, grazie anche

alla sua facile misurazione, potrebbe rappresentare un biomarcatore promettente per la MP, nonché per la diagnosi differenziale tra MP e PSP.

M. FILOSTO, S. COTTI PICCINELLI, M. MANCUSO ET AL.

Il dolore muscolare nelle malattie mitocondriali: frequente, invalidante e poco responsivo ai trattamenti

Journal of Neurology 2019; 266(4): 953-9

Il dolore muscolare può essere parte di molti disturbi neuromuscolari, incluse le miopatie, le neuropatie periferiche e le malattie dei motoneuroni inferiori. Nonostante sia riportato anche nelle malattie mitocondriali finora non sono stati condotti studi estesi in questo gruppo di patologie. Qualche indicazione giunge da questo lavoro, in cui ricercatori di diversi istituti sparsi sul territorio nazionale hanno condotto una revisione di dati clinici di 1.398 pazienti affetti da malattie mitocodriali inclusi nel database della "Nation-wide Italian Collaborative Network of Mitochondrial Diseases". Il dolore muscolare era presente nell'11,7 per cento del campione. È stato riscontrato comunemente nell'oftalmoplegia esterna progressiva cronica (cPEO) e nella miopatia primaria senza cPEO, ma anche in fenotipi multisistemici, seppur con minore frequenza, come per esempio, encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica e episodi simili a ictus (MELAS), epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate (MERRF), sindrome Kearns Sayre, Neuropatia, Atassia e Retinite Pigmentosa (NARP), la sindrome da encefalomiopatia mioneurogastrointestinale mitocondriale (MNGIE) e sindrome di Leigh. Nella maggior parte dei casi, i pazienti lamentano un diffuso dolore legato all'esercizio, ma spesso viene riferita anche una mialgia focale o multifocale, anche a riposo. Il dolore muscolare è stato rilevato più frequentemente in pazienti con mutazioni del DNA mitocondriale (67,8 per cento) rispetto a quelli con mutazioni del DNA nucleare (32,2 per cento). Solo il 34 per cento dei pazienti ha mostrato una risposta soddisfacente al trattamento. I soggetti con mutazioni nucleari tendono ad avere una migliore risposta terapeutica rispetto a quelli con mutazioni mitocondriali. Il dolore muscolare è presente in un numero significativo di pazienti con malattie mitocondriali, e anzi rappresenta uno dei sintomi più significativi di queste condizioni. Anche se i pazienti con fenotipo miopatico sono più a rischio di dolore, quest'ultimo si riscontra anche in pazienti con coinvolgimento multisistemico, e rappresenta un sintomo importante e disabilitante, che ha una scarsa possibilità di risoluzione con le attuali terapie farmacologiche.

M. CAPPELLARI, S. MANGIAFICO, D. TONI ET AL.

Nomogramma IER-START: validazione di un nuovo modello per la previsione di outcome sfavorevoli a tre mesi dopo trombectomia per l'ictus

International Journal of Stroke 2019; Mar 25:1747493019837756 [Epub ahead of print]

L'applicabilità degli attuali modelli di previsione dell'outcome funzionale dopo trombectomia in pazienti con eventi ictali da occlusione di un grande vaso è affetta da una moderata performance predittiva. Gli Autori si sono posti l'obiettivo di sviluppare e validare un nomogramma, denominato IER-START con fattori pre- e post-trattamento per la previsione della probabilità di outcome sfavorevoli in pazienti con occlusione di un grande vaso che hanno subito una terapia ponte o una trombectomia diretta a meno di sei ore dall'evento. A questo scopo, hanno disegnato e condotto uno studio su dati di pazienti raccolti prospetticamente nell'Italian Endovascular Registry (IER). Gli Autori hanno definito come outcome sfavorevole un punteggio da 3 a 6 nella Scala Rankin modificata (mRS) a tre mesi e considerato sei fattori predittivi: punteggio sulla NIH Stroke Scale (NIHSS), età, punteggio mRS prima dello stroke, terapia ponte o trombectomia, grado di ricanalizzazione secondo il sistema di grading TICI e tempo trascorso tra l'evento e la procedura. Il potere discriminativo del modello è stato valutato considerando come strumento l'area sotto la curva della caratteristica operativa del ricevitore (AUC-ROC). Complessivamente, 1.802 pazienti sono stati randomizzati a far parte di due gruppi: training (1.219) e test (583). La AUC-ROC dell'IER-START è risultata pari a 0,838 nel gruppo training e di 0,820 nel gruppo test. Il nomogramma IER-START è il primo modello prognostico sviluppato e validato nella più ampia popolazione dei pazienti con ictus attualmente candidati alla trombectomia: questo strumento consente di calcolare in modo affidabile un outcome favorevole a tre mesi dall'episodio ictale.

IPOTENSIONE INTRACRANICA SPONTANEA

Inquadramento clinico e terapeutico

L'ipotensione intracranica spontanea (IIS), riconducibile dal punto di vista fisiopatologico a una bassa pressione del liquido cerebrospinale, rappresenta una rara causa di cefalea. Grazie ai progressi compiuti, oggi è possibile identificare precocemente, e trattare, i sintomi dell'IIS

Enrico Ferrante[1-2], Michele Trimboli[1], Giuseppe Petrecca[3], Francesco Allegrini[4], Fabio Rubino[5]

1. UOC Neurologia, AOR San Carlo, Potenza
2. Dipartimento di Neuroscienze Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano
3. SSD Anestesia, Ostetricia e Ginecologia Dipartimento Materno-Infantile AOR San Carlo, Potenza
4. UOC Anestesia e Rianimazione, AOR San Carlo, Potenza
5. SSD Cure Palliative e Terapia Antalgica, ASST Valtellina, Sondrio

L'ipotensione intracranica spontanea (IIS) è una causa rara di cefalea, correlata, dal punto di vista fisiopatologico, a una bassa pressione del liquido cerebrospinale (LCS). È stata descritta per la prima volta nel 1938 da George Schaltenbrand, un neurologo tedesco, che la definì con il termine "aliquorrea" (1); tale termine venne successivamente sostituito con "ipoliquorrea" (2). Circa due decenni fa, con il perfezionarsi delle tecniche di neuroimaging, Baharam Mokri, un neurologo americano, pubblicò il primo rapporto sulla presa di contrasto (enhancement) pachimeningea diffusa, caratteristica neuroradiologica della IIS nelle immagini di risonanza magnetica nucleare (RMN) cerebrale. Dall'inizio degli anni Novanta a oggi si è registrato un enorme progresso nel campo dell'IIS, con un maggior numero di pazienti identificati e uno spettro di caratteristiche cliniche e neuroradiologiche molto più ampio a disposizone del neurologo per la diagnosi.

FISIOLOGIA DEL LIQUIDO CEREBROSPINALE (LCS)

Secondo la teoria classica, il plesso coroideo produce più del 75 per cento del LCS, il resto è secreto dai capillari cerebrali che entrano nei ventricoli attraverso l'ependima. Il LCS scorre alla rinfusa attraverso il sistema ventricolare verso le cisterne basali e lo spazio subaracnoideo, dove ritorna nel sistema venoso attraverso le granulazioni aracnoidee del Pacchioni e i villi. Le nuove teorie sulla circolazione del LCS includono movimenti di LCS e di fluidi LCS simili attraverso i diversi compartimenti del cervello, ad es. sangue, liquido interstiziale, spazio di Virchow Robin e spazio liquorale. Circa 500 ml (a una velocità di 0,3-0,6 ml/min) di LCS sono prodotti quotidianamente, con un volume totale di circa 150 ml sostituito da tre a quattro volte al giorno. Il LCS viene assorbito dai villi aracnoidei nei seni venosi e nelle vene cerebrali attraverso un meccanismo simile a una valvola denominato "bulk flow". Una porzione minore del LCS viene assorbita nei vasi cerebrali mediante semplice diffusione e un'altra piccola porzione viene probabilmente assorbita dalla sottomucosa nasale attraverso i vasi linfatici della lamina cribrosa e anche attraverso gli spazi perineurali dei nervi cranici e spinali che drenano nel sistema linfatico (3). Il LCS è contenuto nei ventricoli (25 per cento) e negli spazi subaracnoidei spinali e corticali (75 per cento). I vecchi dati di autopsia stimavano il volume totale di LCS in circa 150 ml. Gli studi volumetrici con RMN indicano volumi maggiori (circa 200 ml o più negli adulti di età compresa tra 24

e 80 anni, con una notevole variabilità). In posizione orizzontale, le pressioni del LCS a livello lombare, cisternale e presumibilmente intracranico/vertice sono sovrapponibili, misurano da 60 a 250 mmH_2O negli adulti e oscillano durante il giorno a causa di molti fattori (4). La pressione del LCS è correlata all'indice di massa corporea (BMI) (5). In posizione verticale, le pressioni del LCS divergono. La pressione LCS al vertice diventa negativa, mentre aumenta la pressione LCS lombare. Negli individui sani, la posizione seduta aumenta notevolmente la pressione LCS con valori di pressione di apertura LCS che vanno da 320 a 630 mmH_2O (6). Nei bambini è stata dimostrata una maggiore variazione della pressione LCS e intervalli di pressione di apertura più elevati. Non sono stati prodotti invece, dati normativi sulla pressione LCS dell'anziano (5).

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza e l'incidenza della IIS sono state stimate rispettivamente a 1:50.000 e 2-5:100.000 persone per anno nei Paesi occidentali, con un gradiente differente rispetto al livello del centro sanitario: negli ospedali di secondo e terzo livello il numero delle diagnosi cresce esponenzialmente (7). Le femmine sono colpite 2-5 volte più dei maschi. L'incidenza di picco è tra 30 e 50 anni, anche se la IIS si può presentare nei bambini e negli anziani (5).

EZIOLOGIA

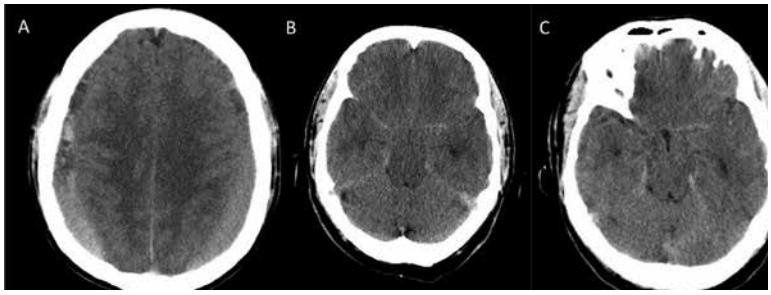
È noto che la perdita di LCS è la caratteristica più comune della IIS. Nella maggior parte dei casi tale perdita ha una localizzazione cervicale o toracica anche se l'eziologia specifica delle perdite spontanee sottostanti del LCS rimane in gran parte indeterminata. A livello durale, uno o più *locus minoris resistentiae* congeniti o secondari (dalle semplici cisti radicolari ai complessi diverticoli meningei localizzati a più livelli) permettono al LCS di penetrare nello spazio epidurale. Traumi minori, riferiti principalmente a cadute, sono riportati nell'80 per cento dei pazienti. In rari casi la IIS può essere causata da una malattia del tessuto connettivo come la sindrome di Marfan, il rene policistico, la sindrome di Ehlers-Danlos di tipo II, la lassità ligamentosa **(Figura 1)**, la neurofibromatosi e la sindrome di Lehman (8). Particolare attenzione dovrebbe essere prestata agli speroni osteofitici vertebrali che possono essere causa di perforazione durale (5). La chirurgia bariatrica è un ulteriore possibile fattore di rischio per la IIS (3). Altri fattori rilevanti sono malnutrizione e bassa statura (5). I triggers per l'esordio della sintomatologia possono essere banali: tosse, starnuto, coito, sforzo fisico, soffocamento, esercizio fisico, attività sportive, raccolta di oggetti da terra anche se di piccole dimensioni, cambiamenti di posizione, cadute insignificanti, corse sulle montagne russe, manipolazione chiropratica del collo (9). Eventi precipitanti sono stati registrati in circa il 30 per cento dei pazienti. Tuttavia, nella maggior parte dei casi non è stato identificato un chiaro fattore scatenante. Alcuni Autori hanno dimostrato che la fuoriuscita di LCS alla base del cranio potrebbe non essere associata a cefalea ortostatica.

CARATTERISTICHE CLINICHE

La cefalea è il sintomo principale e più comune della IIS. Il dolore solitamente progredisce con rapidità nell'arco di poche ore. La cefalea a rombo di tuono si verifica nel 15 per cento dei casi (10). La cefalea tipica è bilaterale (può essere anche unilaterale), gravativa, generalmente a localizzazione occipitale-nucale, ortostatica e con caratteristiche simili alla cefalea post rachicentesi. L'intensità del dolore varia da "lieve" a "severa", rendendo impossibile l'assunzione della posizione eretta. Il dolore peggiora durante la manovra di Valsalva e con i movimenti del capo. La cefalea ortostatica può peggiorare solo dopo pochi secondi/minuti o dopo diverse ore dall'assunzione della posizione ortostatica, e può migliorare o scomparire dopo alcuni secondi/minuti/ore di riposo in posizione supina. La natura ortostatica può diventare meno evidente nel tempo. Alcuni pazienti con IIS, con il cronicizzarsi della condizione, possono presentare cefalea cronica quotidiana con ansia e/o depressione associate. In rari casi, la cefalea può non essere posturale, ma continua. Nella nostra casistica (oltre 400 casi) abbiamo osservato sette pazienti che avevano come unico sintomo una cefalea da manovra di Valsalva. Alcuni pazienti, in particolare quelli di età superiore ai 45 anni, possono non riportare cefalea e presentare altre manifestazioni, principalmente cocleo-vestibolari. In almeno il 50 per cento dei casi, la cefalea è associata a nausea e/o vomito, rigidità cervicale e segni cocleo-vestibolari, che possono essere scatenati/peggiorati dalla posizione ortostatica e generalmente migliorano in clinostatismo. I segni cocleo-vestibolari comprendono acufene, senso di ripienezza auricolare, percezione di eco e/o distorsione dei suoni, ipoacusia, vertigini oggettive e/o soggettive. Disturbi uditivi sono presenti nella nostra casistica in circa il 70 per cento dei pazienti (11, 12) e, in rarissimi casi, possono rappresentare l'unico sintomo della IIS e talora possono precedere di alcuni giorni l'insorgenza della cefalea ortostatica. Manifestazioni meno comuni includono dolore interscapolare, diplopia transitoria da paralisi dei nervi cranici oculomotori (13), dolore retrorbitario bilaterale esacerbato dai movimenti oculari di sguardo (sintomo non descritto in letteratura e presente in circa il 10 per cento della nostra casistica), intorpidimento o dolore facciale, debolezza e/o spasmo facciale e disgeusia (4). Le manifestazioni rare comprendono la galattorrea (14), il diabete insipido centrale [caso osservato non pubblicato], la radicolopatia, la quadriplegia, i movimenti involontari, le manifestazioni cognitive (15), l'epilessia e l'emosiderosi cerebrale superficiale (16). Un grave cedimento delle strutture di ancoraggio encefalico, secondario a una diminuzione del volume LCS per perdita di LCS può anche causare raramente sopore o coma (17). L'abbassamento dell'encefalo porta a trazione/distorsione delle strutture di ancoraggio e delle strutture cerebrali algosensibili (V-IX-X nervo cranico, III nervo cervicale), causando cefalea ortostatica (4). Secondo

FIGURA 1. Paziente con lassità ligamentosa affetto da IIS

FIGURA 2. TC encefalo che evidenzia ematoma subdurale bilaterale (A) e obliterazione delle cisterne basali (B e C) in pazienti con IIS



l'ipotesi di Monro-Kellie, la fuoriuscita del LCS ne riduce il volume e la pressione portando a una conseguente dilatazione venosa. Quest'ultima, probabilmente, svolge anch'essa un ruolo nel causare la cefalea ortostatica, poiché determina trazione meningea, falde subdurali ed ematomi subdurali con spessore variabile (sottili o molto spessi, anche con effetto massa) da rottura delle vene a ponte (18). Trazione, distorsione o compressione di alcuni dei nervi cranici, dei lobi del cervello, del tronco cerebrale, del mesencefalo e del diencefalo sono ritenuti responsabili delle manifestazioni non cefalalgiche della IIS. Le manifestazioni cocleovestibolari (ad es. acufene, ovattamento uditivo, ipoacusia, vertigini) possono essere correlate alla trazione dell'VIII nervo cranico, ma un meccanismo alternativo e più plausibile potrebbe essere l'alterazione della pressione nel liquido perilinfatico/endolinfatico dell'orecchio interno per alterazione del gradiente pressorio tra LCS e liquido perilinfatico che sono in contatto a livello dell'acquedotto acustico. Ciò causerebbe un'idrope endolinfatica simil sindrome di Menière (4).

DIAGNOSI

La storia clinica è spesso altamente suggestiva per la diagnosi di IIS. La RMN cerebrale con gadolinio è necessaria per confermare la diagnosi. La RMN spinale con sequenze mielo-RMN può essere utile per localizzare il sito di perdita di LCS. I criteri diagnostici proposti per la cefalea della IIS hanno subito diverse revisioni dal 2004 a oggi. I più recenti sono descritti nella 3a edizione della classificazione internazionale delle cefalee (ICHD) (19).

Neuroimaging encefalico

TC encefalo

La tomografia computerizzata (TC) è spesso normale ed è generalmente meno utile della RMN cerebrale, ma può mostrare alcuni dei segni di IIS, come dilatazione dei seni venosi trasversi, raccolte fluide bilaterali (igromi o ematomi subdurali) **(Figura 2)**, ventricoli di piccole dimensioni, obliterazione della cisterna prepontina e iperdensità nelle scissure silviane e a livello del tentorio (pseudoemorragia subaracnoidea) (20).

RMN encefalo

La RMN dell'encefalo spesso mostra i segni indiretti di IIS. I segni suggestivi sono: ispessimento ed enhancement pachimeningeo diffuso (simmetrico e lineare), raccolte fluide subdurali, congestione con aumento di calibro dei seni venosi durali, iperemia con ingrossamento dell'ipofisi e abbassamento dell'encefalo con schiacciamento in senso cranio-caudale del tronco encefalo, maggiormente evidente in sezione sagittale. Tutte queste caratteristiche sono coerenti con l'ipotesi di Monro-Kellie e attribuibili a una riduzione di volume di LCS che, generalmente, si associa a una diminuzione della pressione liquorale. La RMN cerebrale è normale in circa il 20 per cento dei casi (2).

Enhancement pachimeningeo

L'enhancement pachimeningeo diffuso **(Figura 3)** è il reperto neuroradiologico più comune nella IIS (80 per cento dei casi) ed è causato dall'ingorgo venoso durale. Il pattern di enhancement risparmia le leptomeningi e si rende diffusamente evidente sia negli spazi sopratentoriali che infratentoriali.

Raccolte di fluido subdurale

Le raccolte di fluido subdurale si verificano in circa il 50 per cento dei casi; circa 3/5 di questi sono igromi e 2/5 sono ematomi **(Figura 4)**. In casi particolarmente gravi, gli ematomi subdurali possono esercitare un significativo effetto massa, rendendo necessaria l'evacuazione neurochirurgica. Le raccolte di fluido possono anche riscontrarsi nello spazio retro-

clivale o lungo le convessità cerebellari (2).

Congestione venosa

La congestione venosa caratteristica della IIS può essere difficilmente evidenziabile. Spesso, con l'eccezione della dilatazione del seno trasverso già visibile in fase diagnostica, è apprezzabile solo a posteriori, quando si confrontano le immagini di pre- e post-trattamento. In uno studio di neuroimaging, nel 93 per cento dei pazienti affetti da IIS si riscontrava un bordo inferiore convesso del seno trasverso dominante, che, all'osservazione di follow-up, diveniva concavo nel 100 per cento dei casi osservati (2).

Iperemia ipofisaria

L'iperemia ipofisaria **(Figura 5)** può causare un ingrossamento evidente alle neuroimmagini fino a 8-11 mm di altezza e può essere frequentemente confuso con un adenoma. È fondamentale inoltre, non confondere questo segno con l'ingrandimento fisiologico che può essere evidente in gravidanza (2).

Segni di abbassamento dell'encefalo in sezione sagittale

I segni di abbassamento encefalico sagittale comprendono collasso ventricolare, incurvamento del chiasma ottico, appiattimento del ponte contro il clivus e obliterazione della cisterna prepontina, caduta del corpo calloso e discesa delle tonsille cerebellari **(Figura 6)**. Il grado di abbassamento

FIGURA 3. RMN encefalo, sequenze assiali (A) e coronali (B) T1-pesate con gadolinio che evidenziano enhancement pachimeningeo diffuso

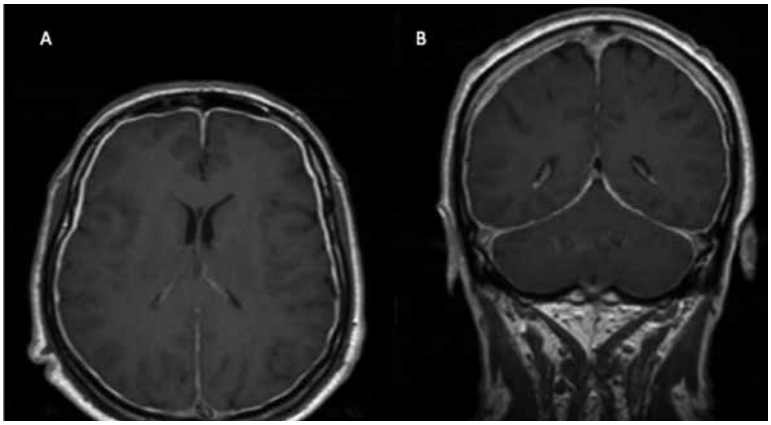


FIGURA 4. RMN encefalo, sequenze assiali (A) e coronali (B) T1-pesate con gadolinio che evidenziano ematomi subdurali bilaterali ed enhancement pachimeningeo diffuso

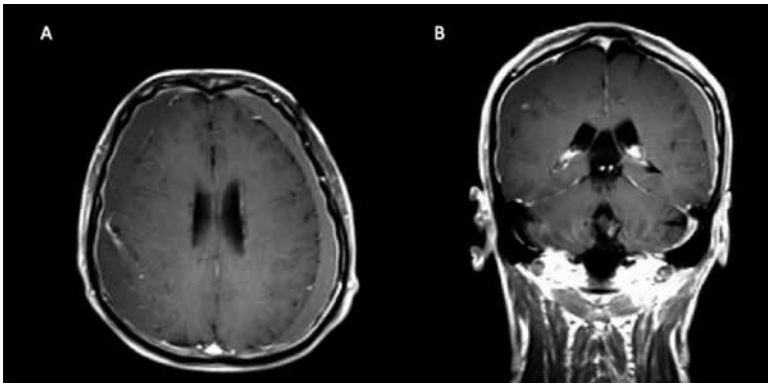


FIGURA 5. RMN encefalo, sequenza sagittale T1-pesata con gadolinio che evidenzia iperemia dell'ipofisi (freccia bianca)

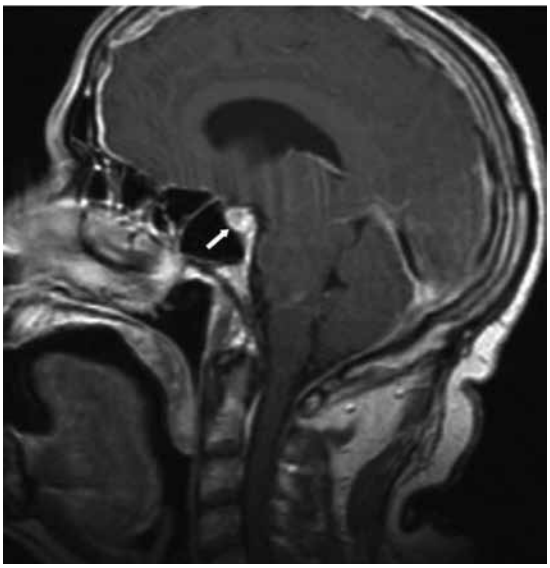


FIGURA 6. RMN encefalo, sequenza sagittale T1-pesata che evidenzia l'abbassamento encefalico

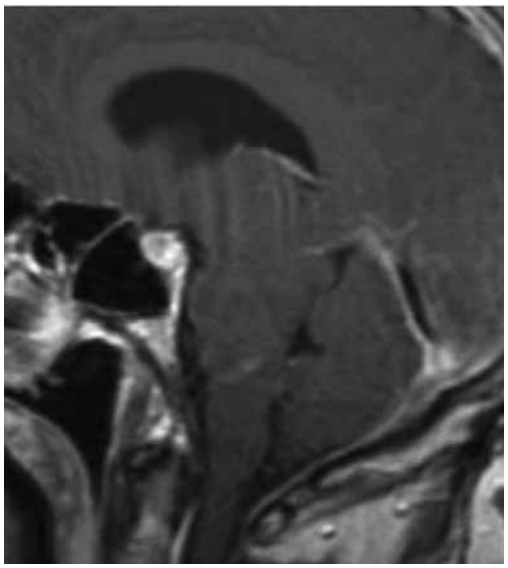


FIGURA 7. RMN rachide cervico-dorsale, sequenze sagittali T2-pesate che evidenziano la raccolta epidurale ventrale di LCR dal livello C2 al livello T3 (stella nera) che spinge posteriormente la dura madre ipointensa (frecce rosse)

FIGURA 8. Mielo-RMN che evidenzia diverticoli meningei sacrali (teste di freccia) e cisti radicolari toraciche (frecce)

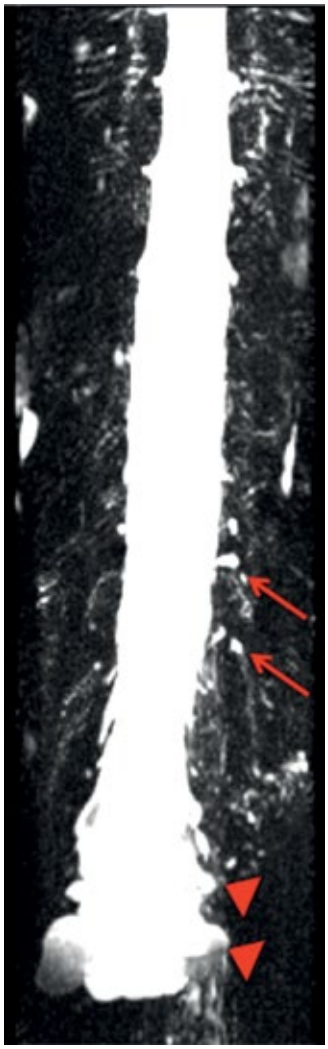


FIGURA 9. Mielo-TC, sequenze assiali che evidenziano la fuoriuscita extradurale del mezzo di contrasto che si estende fino ai tessuti molli paraspinali a livello L2 sul lato destro

encefalico sagittale è maggiore di quello che ci si aspetterebbe per l'effetto massa dovuto alle raccolte subdurali (2).

Diametro e spessore della guaina del nervo ottico

Il diametro della guaina del nervo ottico (DGNO) significativamente ridotto e il suo spessore sono stati oggetto di studio nella IIS. Misurato su sequenze T2 in tagli coronali di RM encefalo, il DGNO medio dei pazienti con IIS era di circa 3,4 mm (valore normale è di 4,4 mm). Il DGNO si normalizzava dopo il trattamento. Risultati analoghi sono stati mostrati con l'ecografia transorbitale, rendendo il DGNO un promettente biomarker di neuroimmagini per la stima della pressione intracranica in questa popolazione (2).

Neuroimaging spinale

RMN spinale

La RMN spinale potrebbe mostrare anomalie anche nei pazienti con IIS con RMN cerebrale normale. Queste anomalie includono enhancement pachimeningeo cervicale, raccolte non compressive di LCS a livello dello spazio epidurale spinale **(Figura 7)**, o nei tessuti molli adiacenti alle vertebre C1 e C2, diverticoli meningei, manicotti delle radici nervose dilatati e congestione del plesso venoso epidurale. L'utilità principale di una RMN spinale consiste nella possibilità di identificazione delle aree di raccolta di LCS nello spazio epidurale, generalmente anteriore, indicative del sito di perdita del LCS. L'identificazione di una perdita di LCS è spesso difficile. La

RMN del rachide in toto dalla cerniera cranio-cervicale al sacro con sequenze di soppressione del grasso in T2 è una tecnica sicura, non invasiva e sensibile per identificare una perdita di LCS spinale. Questa tecnica chiamata mielo-RMN **(Figura 8)** dovrebbe essere eseguita come esame neuroradiologico di prima linea quando possibile. Le tecniche di neuroimaging invasivo che richiedono una puntura durale per l'iniezione di mezzo di contrasto (mielo-TC) o di tracciante radioattivo (cisternografia) si stanno progressivamente abbandonando. Queste dovrebbero essere riservate solo ai pazienti senza perdite liquorali evidenti alla RMN spinale, che non hanno risposto a due o tre EBP lombari eseguiti "alla cieca" senza aver localizzato il punto di perdita del LCS e nei quali si sta valutando un trattamento mirato (EBP o intervento chirurgico) sul sito della perdita liquorale. La cisternografia-TC combinata è occasionalmente utilizzata in casi complessi (6).

Mielografia e mielo-TC

La mielografia e la mielo-TC possono mostrare diverse anomalie:
1. Raccolta extra-aracnoidea focale o estesa a diversi livelli vertebrali (in casi estremi, dal livello cervicale fino al lombare)
2. I diverticoli meningei (singoli o multipli, di varie dimensioni, a diversi livelli) possono o meno essere il sito di fuoriuscita di LCS anche quando sono di notevoli dimensioni.
3. Fuoriuscita extradurale di contrasto che si estende nei tessuti molli paraspinali **(Figura 9)**.

La mielo-TC è l'esame neuroradiologico con maggiore sensibilità nell'evidenziare con precisione il sito anatomico della perdita di LCS. Tale metodica fornisce anche l'opportunità di misurare la pressione di apertura del LCS. La velocità di flusso della perdita di LCS (flusso lento e flusso rapido) possono comportare notevoli difficoltà nella localizzazione del reale punto di perdita del LCS. Nelle perdite a flusso rapido, tale difficoltà può essere superata procedendo con la scansione TC ad alta velocità della colonna vertebrale subito dopo l'iniezione intratecale del mezzo di contrasto, bypassando la parte mielografica dello studio. Questa tecnica, nota come mielo-TC dinamica, è molto utile per localizzare il sito di fuoriuscita del LCS nelle perdite a flusso rapido, così come la mielografia a sottrazione digitale. Nelle perdite LCS a flusso lento sono state, invece, utilizzate diverse procedure, tra cui: A) TC ritardata; B) Mielografia a pressione positiva, con iniezione intratecale di fluido per rialzare la pressione del LCS fino al range di normalità prima dell'iniezione del contrasto, al fine di aumentare la probabilità di stravaso del LCS misto a contrasto. I risultati sono stati variabili e non abbastanza forti da generare entusiasmo. C) Mielografia con gadolinio, che è essenzialmente una RMN della colonna vertebrale dopo iniezione intratecale di gadolinio. A volte tale metodica risulta utile per rilevare il sito di una perdita di LCS a flusso lento, ma non tanto quanto inizialmente sperato. Si tratta di un uso off-label di gadolinio e dovrebbe essere preso in considerazione solo quando la diagnosi di perdita di LCS è fortemente sospettata e/o quando il sito della perdita di LCS non è stato rilevato da altre tecniche diagnostiche come la mielo-TC. Individuare il sito delle perdite LCS a flusso lento spesso rimane problematico e talvolta piuttosto frustrante sia per il paziente che per il medico. Alla luce della nostra esperienza ventennale nel trattamento della IIS (oltre 400 casi trattati) proponiamo un algoritmo per la diagnosi e la gestione della IIS **(Figura 10)**.

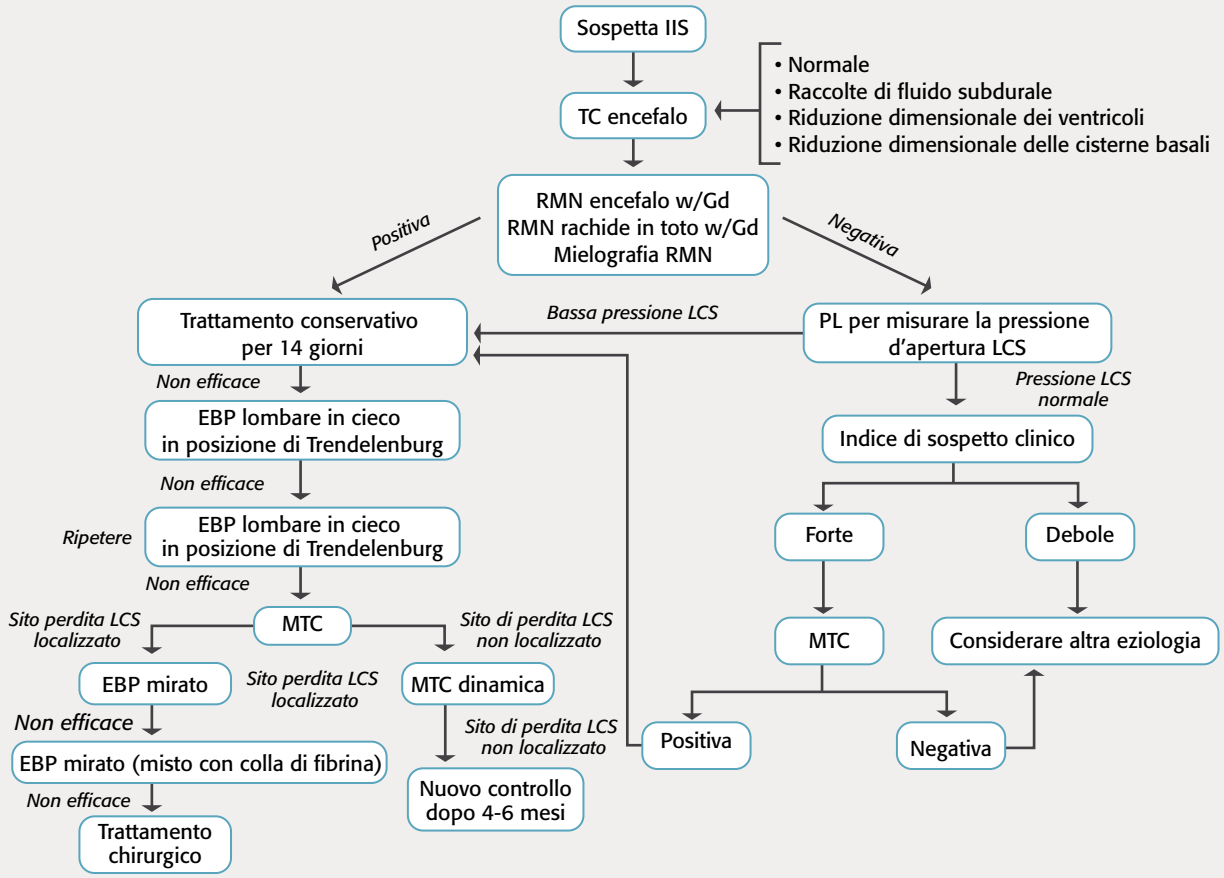
Cisternografia radioisotopica

L'indium-111 è il radioisotopo di scelta per eseguire la cisternografia radioisotopica. Introdotto per via intratecale tramite rachicentesi, il suo flusso dinamico viene seguito da una scansione sequenziale eseguita a intervalli predeterminati fino a 24-48 ore. Normalmente entro 24 ore, ma spesso anche prima, viene rilevata una radioattività abbondante sulla convessità cerebrale. La presenza del radiofarmaco in vescica o in sede renale prima della sesta ora è un segno indiretto di perdita liquorale, così come la scarsa captazione del radiofarmaco sulla convessità cerebrale alla 24 ora, che è l'anomalia cisternografica più comune nelle perdite di LCS.

TRATTAMENTO

La gestione della IIS si basa su dati osservazionali e opinioni di esperti. Nessuno studio clinico randomizzato ha valutato il trattamento della IIS. Il riconoscimento precoce della sindrome è importante perché i sintomi siano gestiti in modo appropriato. Tutti i pazienti hanno bisogno di una gestione sintomatica iniziale (basata sul riposo a letto) per alleviare la cefalea ortostatica e potenzialmente favorire la chiusura spontanea del foro di fuoriuscita del LCS (6). L'iperidratazione è un'ulteriore misura tradizionalmente raccomandata. L'efficacia dei corticosteroidi per il controllo dei sintomi è variabile. Anche quando efficaci, essi danno un beneficio clinico spesso parziale e di durata incerta. Considerando i potenziali effetti collaterali della terapia prolungata con corticosteroidi, questa non sembra essere una soluzione terapeutica a lungo termine (4). La caffeina e la teofillina sono talvolta utilizzate per aumentare la produzione di LCS, senza però prove di efficacia. I dispositivi addominali compressivi, con il fine di invertire il gradiente LCS-sistema venoso, sono stati utilizzati senza prove di efficacia. Nel 15-30 per cento dei casi, la IIS può risolversi spontaneamente o con misure conservative entro un periodo di 1-2 settimane dall'insorgenza dei sintomi (6). Quando la cefalea ortostatica persiste dopo 14 giorni di assoluto riposo a letto, a nostro parere l'opzione di trattamento principale per l'IIS è un EBP (blood patch epidurale) lombare. Essendo la diagnosi spesso ritardata, molti pazienti non possono sempre beneficiare degli approcci conservativi. Poiché la maggior parte dei pazienti con segni clinico-radio-

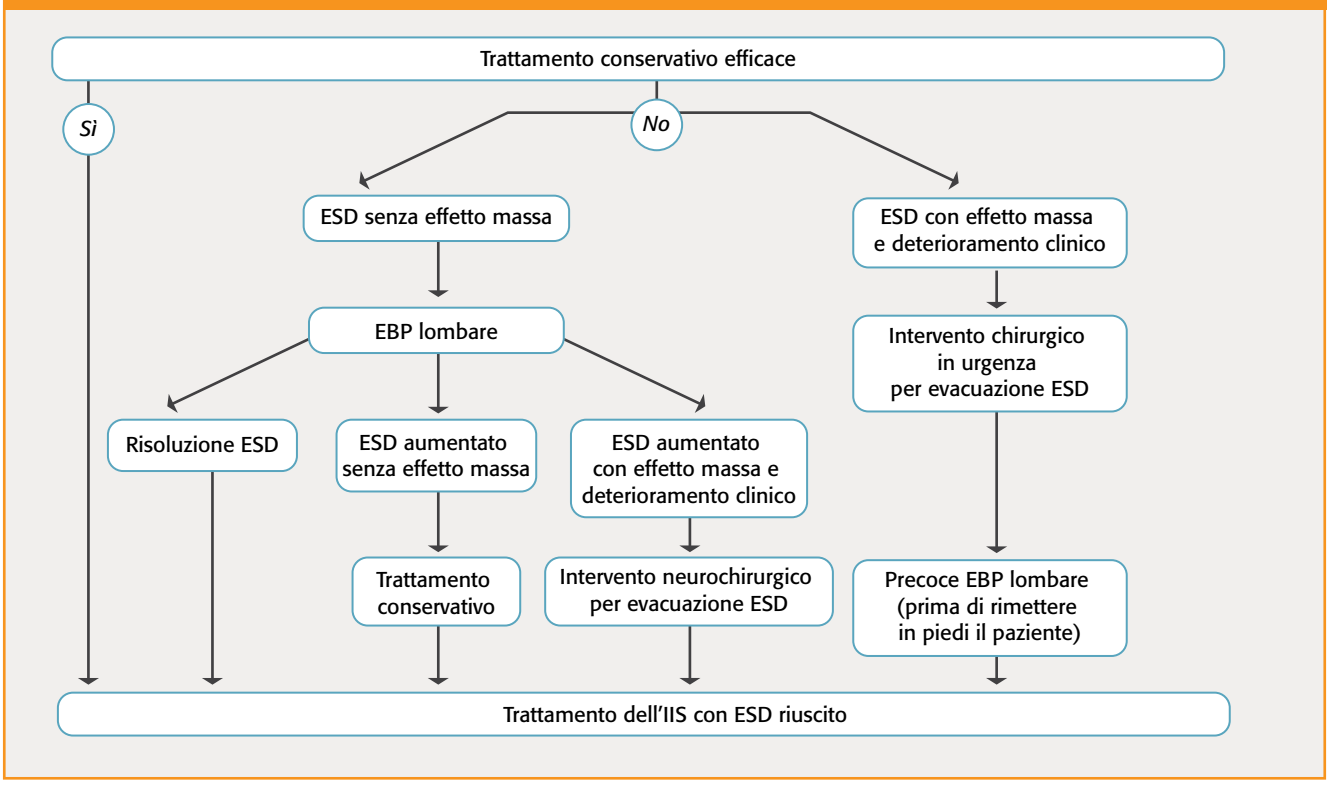
FIGURA 10. ALGORITMO PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DELL'IPOTENSIONE INTRACRANICA SPONTANEA



Note: IIS, ipotensione intracranica spontanea; TC, tomografia computerizzata; RMN w/Gd, risonanza magnetica con gadolinio; LCS, liquido cerebrospinale; PL, puntura lombare; CR, cisternografia radioisotopica; MTC, mielografia TC; EBP, blood patch epidurale

logici convincenti di IIS non ha perdite di LCS dimostrabili, un EBP può essere ragionevolmente effettuato senza previa identificazione del sito di perdita liquorale (così detto EBP "alla cieca") ogni volta che la cefalea è ortostatica e dopo l'esclusione di un'altra causa scatenante (5,21,22,23). L'effetto dell'EBP è duplice: (1) un effetto precoce (a volte quasi immediato) correlato all'effetto massa esercitato sul sacco durale lombare che, schiacciato, fa aumentare rapidamente la pressione del LCS con secondaria risalita dell'encefalo e (2) un effetto tardivo derivante dal sigillo del sito di perdita liquorale. Nelle perdite liquorali spontanee, il tasso di successo per ciascun EBP è variabile dal 30 al 90 per cento per una risposta immediata completa e nessuna ricaduta entro 6 mesi. Sono utilizzati approcci diversi all'EBP, basati su pratiche locali, senza prove da studi randomizzati controllati per confrontare in modo prospettico queste procedure. I volumi di sangue utilizzati variano da piccoli (10 ml) a grandi (50 ml). Quando al primo EBP non consegue un beneficio clinico, è possibile eseguire uno o due ulteriori patch almeno a sette giorni di distanza l'uno dall'altro. Presso il nostro centro, eseguiamo l'EBP "alla cieca" sotto guida fluoroscopica con un volume di sangue autologo variabile da circa 30 a 50 ml misto a 5 ml di mezzo di contrasto iodato (23,24). Il volume di sangue varia in base all'anatomia del paziente ed è limitato principalmente da dolore locale/radicolare o cefalea. Nella nostra esperienza, il successo di un EBP dipende dal volume adeguato di sangue iniettato, che deve essere sufficiente per riempire lo spazio epidurale, e da un rigoroso riposo a letto in posizione di Trendelenburg per almeno 8 ore dopo la procedura, per consentire al sangue di ascendere dalle regioni lombari al sito della perdita di LCS. Dopo circa 20 minuti dalla procedura, eseguiamo una TC spirale dorso-lombare per visualizzare l'EBP e confermare la sua corretta esecuzione. Dopo la dimissione, si consiglia ai pazienti di astenersi, per circa sette giorni, dall'esercizio fisico intenso, dalle manovre di Valsalva (evacuzione forzata o tosse) e da lunghi viaggi, perché un improvviso aumento di pressione intracranica o vibrazioni in posizione seduta potrebbero rimuovere un coagu-

FIGURA 11. ALGORITMO PER LA TERAPIA DELL'IPOTENSIONE INTRACRANICA SPONTANEA CON EMATOMA SUBDURALE (ESD)



lo stabile formatosi (14). Altri approcci terapeutici includono il patch epidurale in cieco con sangue misto a colla di fibrina, il patch epidurale mirato con colla di fibrina, raramente la riduzione chirurgica del volume del sacco durale o la chiusura chirurgica diretta. L'EBP ha un'efficacia ben documentata per la cura dell'IIS e le complicanze gravi conseguenti sono rare. Fino a quando studi che attestino l'efficacia clinica di altre procedure terapeutiche non saranno disponibili, consigliamo di eseguire, dopo un breve periodo di assoluto riposo a letto e iperidratazione, un EBP lombare per il trattamento della IIS. L'EBP mirato nelle regioni toraciche o cervicali superiori o gli approcci chirurgici potrebbero essere utili, quando il sito di perdita liquorale è stato localizzato, dopo il fallimento di due o tre tentativi di EBP lombare con un volume adeguato, eseguito da un operatore esperto e seguito da un rigoroso riposo a letto di 24 ore. Tali casi dovrebbero anche essere sottoposti a un'attenta valutazione multidisciplinare della diagnosi (5).

GESTIONE DELLE COMPLICANZE GRAVI

Complicanze precoci della IIS dovrebbero essere sospettate in tutti i pazienti che riportano cambiamenti della cefalea, come il dolore che diventa non posturale, ma costante anche in posizione supina, il che potrebbe suggerire la comparsa di ipertensione intracranica. La trombosi venosa cerebrale colpisce l'1 per cento dei pazienti con IIS. In questi casi si consiglia di trattare prima la IIS con EBP per rimuovere la causa della trombosi e utilizzare successivamente la terapia anticoagulante orale. Gli ematomi subdurali non sono una complicanza rara della IIS, sono comunemente cronici, con o senza una componente emorragica acuta. Gli ematomi subdurali nella IIS sono generalmente ben tollerati, ma evolvono in modo imprevedibile e hanno il potenziale rischio di peggiorare acutamente. L'infarto cerebrale nel territorio dell'arteria basilare è stato descritto dopo craniotomia per un ematoma subdurale nella IIS. In assenza di un trattamento concomitante per la IIS, l'ematoma subdurale spesso può ripresentarsi anche dopo l'evacuazione chirurgica. Pertanto, la IIS deve essere trattata primariamente, o in stretta relazione temporale con l'intervento chirurgico di evacuazione (5, 25). A tal proposito proponiamo un algoritmo per il trattamento dei pazienti con IIS complicata da ematoma subdurale **(Figura 11)**. La consapevolezza che complicanze gravi, come il coma, possano derivare dalla IIS è importante in modo che possa essere intrapreso un trattamento precoce della perdita del LCS (4, 10, 11).

BIBLIOGRAFIA

1. Limaye K, Samant R, Lee RW. *Spontaneous intracranial hypotension: diagnosis to management*. Acta Neurol Belg 2016; 116:119–125.
2. Davidson B, Nassiri F, Mansouri F, Badhiwala JH, Witiw CD, Shamji MF, Peng PW, Farb RI, Bernstein M. *Spontaneous Intracranial Hypotension: A Review and Introduction of an Algorithm For Management*. World Neurosurg 2017; 101:343-349.
3. Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P. *A new look at cerebrospinal fluid circulation*. Fluids Barriers CNS 2014; 11: 10.
4. Mokri B. *Spontaneous Intracranial Hypotension*. Continuum (Minneap Minn) 2015; 21:1086–1108.
5. Lin JP, Zhang SD, He FF, Liu MJ and Ma XX. *The status of diagnosis and treatment to intracranial hypotension, including SIH*. The Journal of Headache and Pain 2017; 18: 4.
6. Ducros A, Biousse V. *Headache arising from idiopathic changes in CSF pressure*. Lancet Neurol 2015; 14: 655–668.
7. Schievink WI. *Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension*. JAMA 2006; 295: 2286–2296.
8. Mokri B, Maher CO, Sencakova D. *Spontaneous CSF leaks: underlying disorder of connective tissue*. Neurology 2002; 58: 814–816.
9. Kusnezov NA, Velani SA, Lu DC. *Cerebrospinal fluid leak secondary to chiropractic manipulation*. Surg Neurol Int 2013; 4: S118–120.
10. Ferrante E, Savino A. *Thunderclap headache caused by spontaneous intracranialhypotension*. Neurol Sci 2005; 26:155–157.
11. Ferrante E, Olgiati E, Sangalli V, Rubino F. *Early pain relief from orthostatic headache and hearing changes in Spontaneous Intracranial Hypotension after Epidural Blood Patch*. Acta Neurol Belg 2016; DOI 10.1007/s13760-016-0617-2.
12. Ferrante E, Regna –Gladin C, Arpino I, Citterio A. *Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome with hearing loss and pachymeningeal enhancement in the internal acoustic canal: neuroimaging correlations*. The Journal of Craniofacial Surgery 2010; 21: 1660-1661.
13. Ferrante E, Savino A, Brioschi AM, Marazzi R, Donato MF, Riva M. *Transient oculomotor nerves palsy in spontaneous intracranial hypotension syndrome*. J Neurosurgical Sciences 1998; 42: 177-179.
14. Schievink WI, Nuño M, Rozen TD et al. *Hyperprolactinemia due to spontaneous intracranial hypotension*. J Neurosurg 2015; 122: 1020-1025.
15. Hong M, Shah GV, Adams KM. *Spontaneous intracranial hypotension causing reversible frontotemporal dementia*. Neurology 2002; 58: 1285-1287.
16. Schievink WI, Maya MM. *Spinal meningeal diverticula, spontaneous intracranial hypotension, and superficial siderosis*. Neurology 2017; 88: 916-917.
17. Ferrante E, Arpino I, Citterio A, Savino A. *Coma resulting from spontaneous intracranial hypotension treated with the epidural blood patch in Trendelemburg position pre-medicated with acetazolamide Clinical Neurology and Neurosurgery 2009; 111: 699-702*.
18. Ferrante E, Rubino F, Beretta F et al. *Treatment and outcome of subdural hematoma in patients with spontaneous intracranial hypotension: a report of 35 cases*. Acta Neurol Belg 2018; 118: 61-70.
19. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. Cephalalgia 2018; 38: 1–211.
20. Ferrante E, Regna-Gladin C, Arpino I et al. *Pseudo-subarachnoid hemorrhage: a potential imaging pitfall associated with spontaneous intracranial hypotension*. Clin Neurol Neurosurg 2013; 115: 2324-2328.
21. Sencakova D, Mokri B, McClelland RL. *The efficacy of epidural blood patch in spontaneous CSF leaks*. Neurology 2001; 57: 1921–1923.
22. Berroir S, Loisel B, Ducros A, Boukobza M, Tzourio C, Valade D, et al. *Early epidural blood patch in spontaneous intracranial hypotension*. Neurology 2004; 63: 1950–1951.
23. Ferrante E, Arpino I, Citterio A, Wetzl R, Savino A. *Epidural blood patch in Trendelenburg position pre–medicated with acetazolamide to treat spontaneous intracranial hypotension*. Eur J Neurol 2010; 17: 715–719.
24. Ferrante E, Rubino F, Arpino I et al. *Treatment of orthostatic headache from spontaneous intracranial hypotension syndrome: single institutional experience of 326 cases*. J Headache Pain 2015; 16(Suppl 1): A125.
25. Ferrante E, Rubino F, Beretta F, Regna-Gladin C, Ferrante MM. *Treatment and outcome of subdural hematoma in patients with spontaneous intracranial hypotension: a report of 35 cases*. Acta Neurol Belg 2017; DOI 10.1007/s13760-017-0845-0.

la NEUROLOGIA italiana

www.neurologiaitaliana.it

on line

Un sito semplice e facile da consultare, arricchito di contenuti multimediali

Una NEWSLETTER con approfondimenti dalla letteratura e highlights dai congressi

PER RICEVERE LA NEWSLETTER

Basta iscriversi al sito www.neurologiaitaliana.it

Oppure comunicare il proprio indirizzo di posta elettronica a info@medicoepaziente.it

LE CURE PALLIATIVE nel MALATO NEUROLOGICO

Una sintesi del documento congiunto SICP-SIN

Le evidenze suggeriscono un crescente bisogno di cure palliative (CP) nel paziente affetto da patologie neurologiche. In quest'ottica è stato realizzato il documento intersocietario che rappresenta il primo passo verso una gestione condivisa e multidisciplinare delle CP in Neurologia

Daniela Tarquini[1], Giuseppe Moretto[1], Luciano Orsi[2], Rita Marson[3], Simone Veronese[4], Claudia Borreani[5], Eugenio Pucci[6]

1. GdS di Bioetica e Cure Palliative SIN
2. Medico palliativista, vicepresidente SICP
3. Coordinatore didattico Hospice, Aviano (PN)
4. Fondazione FARO, Torino
5. SSD Psicologia clinica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per la Cura dei Tumori, Milano
6. UOC Neurologia, ASUR Marche – Area Vasta 4, Fermo

Nell'ormai lontano 1996 l'American Academy of Neurology Ethics and Humanities Subcommettee (1) raccomandava che "poiché molti pazienti con malattie neurologiche muoiono dopo un lungo decorso di malattia durante il quale il neurologo rappresenta la figura clinica di riferimento, è imperativo che i neurologi comprendano e applichino i principi della medicina palliativa".

Questa forte raccomandazione negli anni ha trovato una sua applicazione soprattutto negli USA e in alcuni stati Europei, prevalentemente in quelli di cultura anglosassone (2,3), molto meno in altri.

Nel nostro Paese, già da alcuni anni è entrata in vigore la Legge sulle Cure Palliative (CP) (38/2010) (4), "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore", nella quale si esplicita che per cure palliative si intende "l'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare…." e per malato "la persona affetta da una patologia ad andamento cronico ed evolutivo, per la quale non esistono terapie o, se esse esistono, sono inadeguate o sono risultate inefficaci ai fini della stabilizzazione della malattia o di un prolungamento significativo della vita, nonché la persona affetta da una patologia dolorosa cronica da moderata a severa". Quindi senza alcuna distinzione in base all'eziologia.

Nonostante si tratti di una legge molto avanzata, nonostante le CP siano state inserite nei Livelli Essenziali di Assistenza (DPCM 2017) (5) e che la Legge 219/17 (6) "Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento" abbia ribadito la necessità di informazione e formazione del personale sanitario sulle CP, la cultura della palliazione in Italia è ancora piuttosto carente. E questo è dovuto sia al fatto che l'applicazione della Legge 38/10 è notevolmente disomogenea, sia a causa dei molti preconcetti diffusi nella popolazione, come nel personale sanitario, per cui le CP vengono associate alle malattie oncologiche e comunque solo alle fasi terminali della vita.

I dati epidemiologici però stanno forzatamente conducendo a una presa di coscienza del crescente bisogno di CP nelle persone affette da malattie neurologiche che nel corso della loro traiettoria possono avere indicazioni alle CP, basti pensare alle demenze.

Nel 2016, la Neurology Taskforce della EAPC in collaborazione con l'EFSN-European Federation of Neurological Societies (ora EAN), ha elaborato una Consensus review sullo sviluppo delle CP per i pazienti con malattie neurologiche

LE RACCOMANDAZIONI EFNS-EAPC

1. Cure palliative precoci

a. Le CP dovrebbero essere considerate precocemente nel percorso di malattia dei pazienti affetti da patologie neurodegenerative ad andamento progressivo, facendo chiaramente riferimento alle specifiche curve di evoluzione delle singole condizioni.

2. Cure multidisciplinari

a. La valutazione dei problemi e la cura di pazienti e familiari dovrebbe essere fornita da un team multidisciplinare che consista di almeno tre professioni differenti: medico, infermiere e assistente sociale o psicologo-counsellor.

b. I pazienti dovrebbero avere accesso a una valutazione multidisciplinare di CP e alle CP specialistiche per la gestione dei problemi subentranti nel decorso della malattia.

3. La comunicazione

a. La comunicazione con i pazienti e i familiari dovrebbe essere aperta, onesta e finalizzata alla pianificazione degli obiettivi e delle strategie della cura e dovrebbe seguire modelli validati e strutturati per la comunicazione di cattive notizie (es. SPIKES).

b. La Pianificazione Anticipata delle Cure (PAC) è fortemente raccomandata, specialmente in quelle condizioni per le quali è prevedibile la comparsa di un deficit della comunicazione e/o un declino cognitivo nel decorso della patologia.

4. La gestione dei sintomi

a. I sintomi fisici richiedono una attenta diagnosi differenziale, trattamenti farmacologici e non farmacologici e revisione regolare e pianificata delle cure.

b. È raccomandata la valutazione proattiva degli aspetti fisici e psicosociali della sofferenza, per ridurre l'intensità, la frequenza e la necessità di intervento per episodi critici prevedibili legati alla progressione delle patologie neurologiche.

c. I principi della gestione dei sintomi, come tipicamente avviene nei setting di CP, dovrebbero essere applicati nella cura delle patologie neurologiche progressive.

5. Il supporto ai caregiver

a. I bisogni dei familiari-caregiver devono essere rivalutati a intervalli regolari.

b. Il supporto ai caregiver, prima e dopo la morte del loro caro, è una parte indispensabile delle CP, può ridurre l'insorgenza di forme di lutto patologico e migliorare la qualità della vita residua dei pazienti.

c. Anche i professionisti coinvolti nella cura di persone con patologie ad andamento progressivo e infausto dovrebbero ricevere formazione, supporto e supervisione per ridurre il rischio di esaurimento emotivo e sindrome da burnout.

6. Le cure di fine vita

a. È essenziale affrontare frequentemente e ripetutamente discussioni cliniche con i pazienti a causa delle possibili repentine modifiche delle condizioni fisiche e psichiche e delle preferenze di cura dei malati neurologici in fase avanzata.

b. Incoraggiare una discussione aperta rispetto ai processi del morire, spiegando che la maggior parte dei pazienti muore in modo sereno e privo di sofferenze se riceve CP adeguate.

c. Incoraggiare discussioni aperte sui desideri di restrizione dei trattamenti e degli interventi e il desiderio di eventuale anticipazione della morte ed effettuare delle revisioni regolari di questi temi.

d. Il riconoscimento del deterioramento clinico nelle ultime settimane o mesi è critico e rilevante per la gestione appropriata del fine vita.

e. Riuscire a diagnosticare l'inizio della fase del paziente morente, sebbene non sempre possibile, è rilevante per la gestione appropriata delle terapie, degli interventi, delle cure e del supporto ai familiari e curanti.

7. Formazione e training

a. I principi delle CP dovrebbero essere inclusi nella formazione specialistica e nella educazione continua dei Neurologi.

b. La comprensione e la gestione dei sintomi neurologici dei pazienti in fase avanzata delle patologie neurologiche dovrebbe essere inclusa nel training formativo degli esperti in CP.

Fonte: Oliver, 2016 (adattato)

croniche e progressive, pubblicata sull'*European Journal of Neurology* (7). Vengono date una serie di raccomandazioni **(riquadro)** di cui l'ultima, ma non per importanza, riguarda la formazione e il training. Si raccomanda che i principi delle CP vengano inclusi nella formazione specialistica e nell'aggiornamento continuo dei neurologi, ma anche che la conoscenza e la gestione dei sintomi neurologici dei pazienti in fase avanzata di malattia vengano incluse nel training formativo degli esperti in CP.

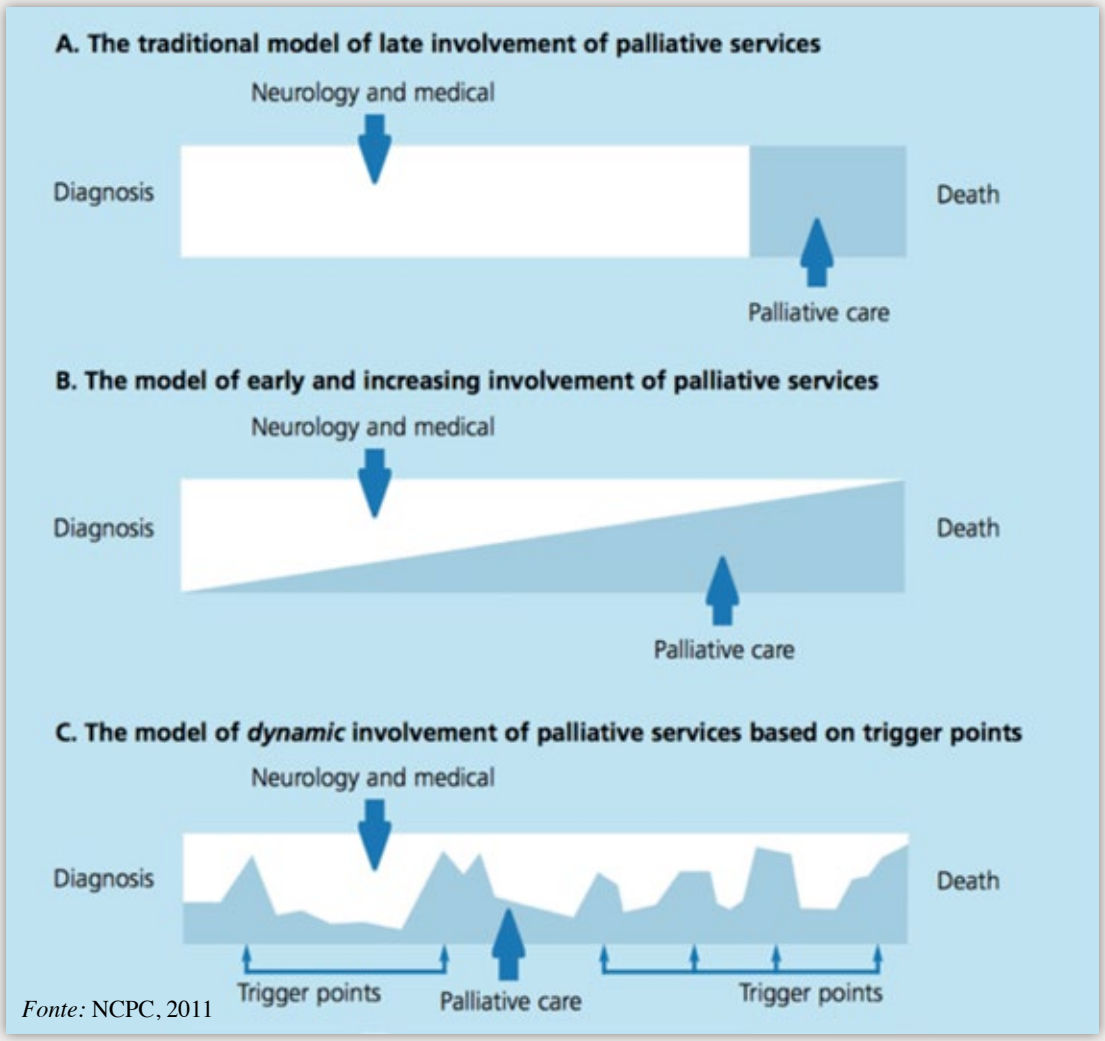
È con la finalità di iniziare questo scambievole percorso formativo che è stata presa la decisione di realizzare questo documento intersocietario che, come viene detto nella Prefazione dei due Presidenti (Italo Penco-SICP, Gianluigi Mancardi-SIN), "non vuole certamente esaurire tutti gli aspetti clinici, assistenziali, organizzativi ed etici della cura di questi malati, ma vuole indicare le aree di più spiccato interesse e i piani di interazione fra Cure palliative e Neurologia" perché "solo un approccio multidisciplinare e condiviso fra palliativisti e neurologi può affrontare adeguatamente situazioni così complesse come quelle delle malattie neurologiche croniche".

Il documento realizzato da un piccolo gruppo misto di lavoro, designato dalle due Società scientifiche, nell'autunno 2018 è stato distribuito in formato cartaceo ai partecipanti del Congresso nazionale SIN di Roma e successivamente presentato al Congresso nazionale SICP di Riccione, ed è reperibile comunque sui siti web delle due Società. È composto da diversi capitoli pensati per i due destinatari: i neurologi e i palliativisti, quindi necessariamente con argomenti che possono risultare scontati per gli uni, ma interessanti per gli altri.
Qui di seguito ne faremo una sintesi per sommi capi augurandoci che sia di stimolo alla lettura dell'intero documento e a ulteriori approfondimenti.

MODELLI DI INTERVENTO E COLLABORAZIONE MULTIDISCIPLINARE

Come sappiamo molte malattie neurologiche hanno un decorso prolungato con fluttuazioni cliniche che talora possono essere fatali; differentemente da altre malattie con un'evoluzione più prevedibile, la prognosi in termini di sopravvivenza risulta a volte piuttosto difficile. Anche il concetto di prognosi infausta non è facilmente definibile, perché può non essere riferito tout court al fine vita, ma attribuito a una stazionarietà nella quale la qualità della vita è molto insoddisfacente. La fase di fine vita è spesso preceduta da anni o decenni in cui le disabilità e conseguentemente i bisogni della persona malata e dei suoi caregiver aumentano grandemente, e durante i quali il supporto dato dalle CP potrebbe rivelarsi fondamentale. Va comunque ricordato che anche i pazienti che possono trarre beneficio dalle CP spesso sono ancora in una fase di malattia in cui si giovano di trattamenti complessi, talvolta multidisciplinari, anche disease-modifying, e che non per questo debbono essere discriminati rispetto ai malati off-therapy. È questo uno dei motivi per cui le malattie neurologiche rappresentano un campo di applicazione per eccellenza delle CP simultanee o precoci: in campo oncologico queste hanno già dato

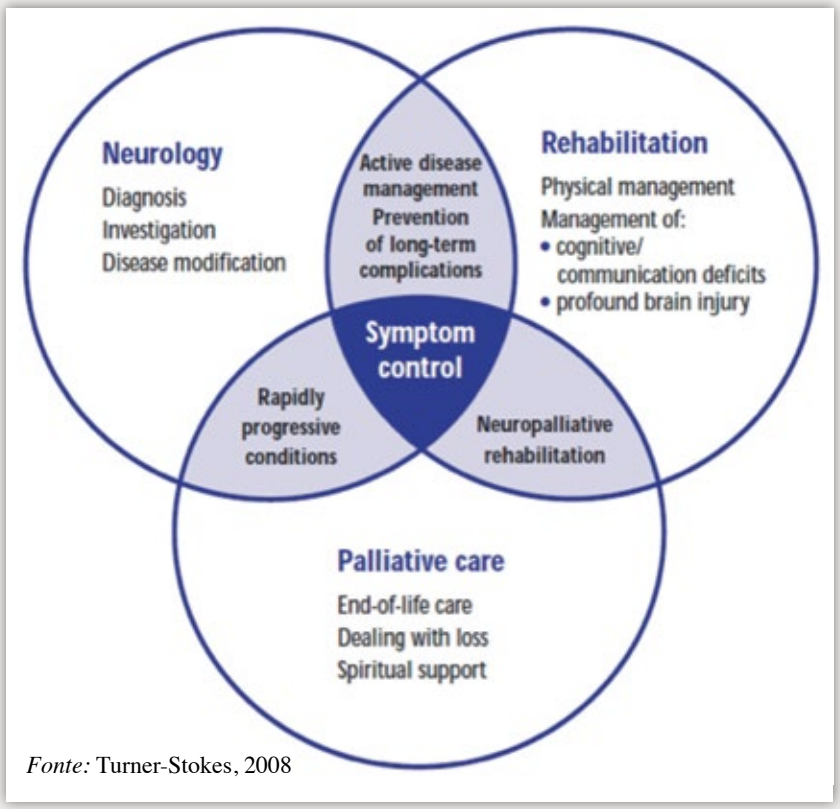
FIGURA 1. MODELLI DI INTERVENTO NELLE CURE PALLIATIVE



Fonte: NCPC, 2011

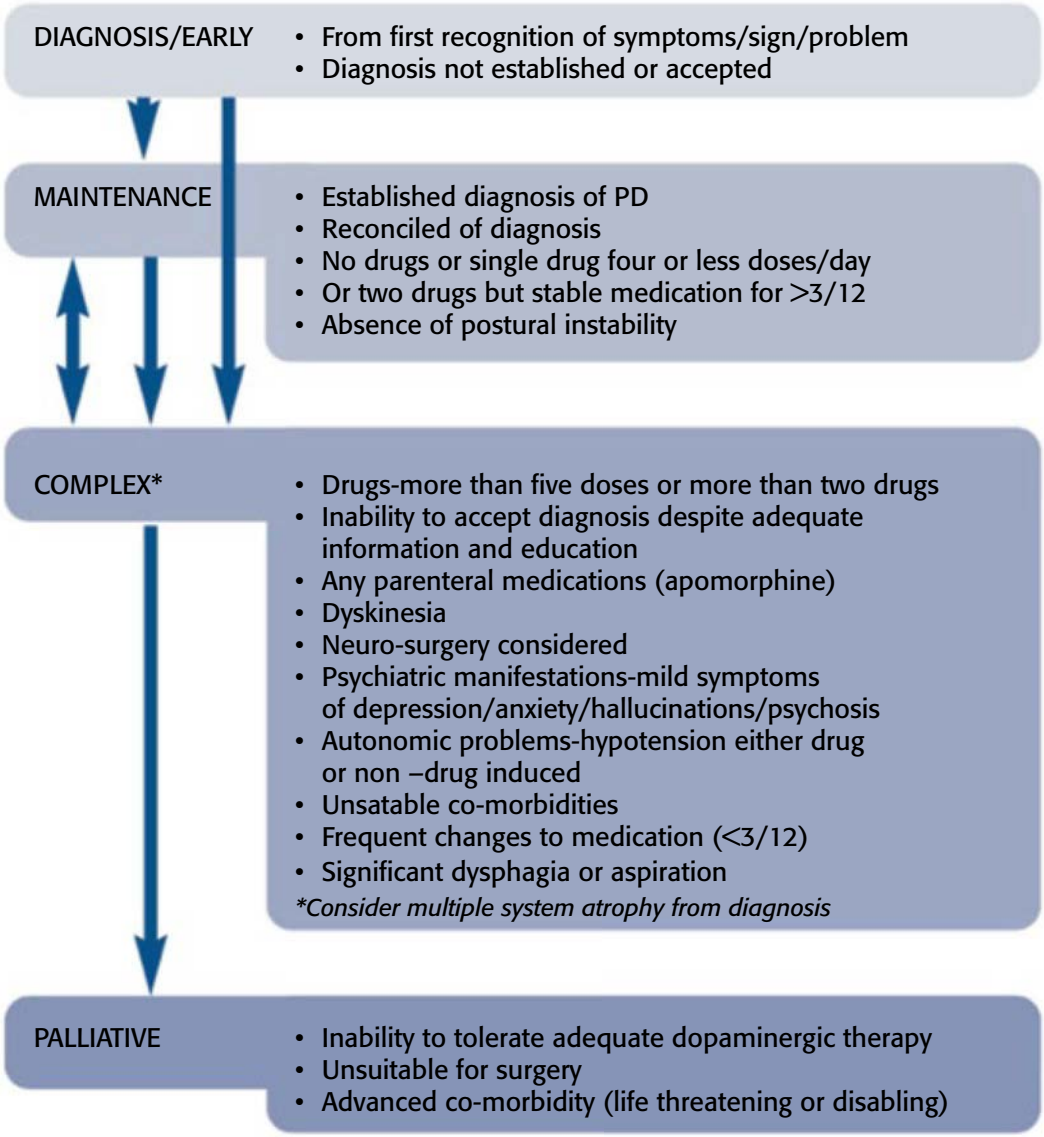
risultati positivi (8,9) e prove di efficacia su alcuni outcome cominciano a emergere anche nelle patologie neurologiche (10,11,12,13,14).
Anche nelle malattie a esordio acuto, un esempio per tutte è lo stroke (15,16), le CP svolgono simultaneamente alle life-sustaning-therapies un ruolo fondamentale al fine di garantire alla persona malata la migliore qualità di vita possibile e un sostegno, oltre che per i suoi cari, al team curante. In questo campo più che in altri, l'applicazione delle CP è lungi dall'essere diffusamente implementata e sono necessari ulteriori studi per stabilire timing e modalità di intervento supportate dalla best-practice.
Rispetto a quelli di altre patologie, ad esempio quelle oncologiche, anche i problemi del caregiver del malato neurologico sono peculiari. La lunga durata delle malattie infatti, spesso con progressiva e totale perdita dell'autonomia, sottopone i caregiver a un carico molto gravoso che può incidere sia negli aspetti fisici sia in quelli psicologici, sociali e spirituali. Sarebbe quindi necessario offrire interventi domiciliari (o in setting di residenzialità), ma anche ricoveri temporanei di sollievo, se necessario in hospice. La presa in carico sanitaria dovrebbe essere preceduta da quella sociale per facilitare aspetti burocratici quali per esempio l'invalidità civile, l'inabilità al lavoro, la Legge 104.
I modelli di intervento delle CP indicati in letteratura evidenziano come le CP possano giocare un ruolo in diversi momenti dell'evoluzione delle patologie neurologiche, in base ovviamente alle caratteristiche di traiettoria della malattia (nelle raccomandazioni della Consensus si consiglia ad esempio un intervento precoce nella SLA e in fase più avanzata nella malattia di Parkinson) e alla comparsa di specifici problemi, i cosiddetti trigger points, o snodi decisionali.
Questo modello, che integra un approccio palliativo "di base" (cioè effettuato da medici e infermieri non specialisti in CP, ma comunque in grado di intercettare i bisogni, aderendo consapevolmente ai principi delle CP) con le CP "specialistiche" (cioè fornite da un'équipe multiprofessionale e multispecialistica che possa affrontare problemi complessi e comunque non risolti dai curanti) è detto dinamico (17) **(Figura 1)** ed è quello che noi consideriamo più auspicabile. Infatti l'integrazione delle CP di base e di quelle specialistiche on demand, unite alle terapie specifiche neurologiche e ai servizi di riabilitazione, dovrebbe fornire la massima copertura dei bisogni di malati e familiari e una maggiore appropriatezza nell'utilizzo delle risorse (18) **(Figura 2)**.
I trigger point o snodi decisionali possono andare dalla comunicazione della diagnosi o di progressione di malattia a problemi relativi al caregiver burden e ai temi di fine vita, come si potrà vedere nel capitolo dedicato alle principali patologie. Nel testo sono anche elencati strumenti di valutazione prognostica e di appropriatezza di presa in carico in CP che possono aiutare a capire se determinate situazioni si configurano come snodi decisionali.
Come abbiamo già detto, il quadro normativo e organizzativo italiano fa riferimento alla Legge 38/2010 che recita che le reti nazionali e regionali di CP sono "volte a garantire la continuità assistenziale del malato dalla struttura ospedaliera al suo domicilio e costituite dall'insieme delle strutture sanitarie, ospedaliere e territoriali, e assistenziali, delle figure professionali e degli interventi diagnostici e terapeutici disponibili nelle regioni e nelle province autonome, dedicati all'erogazione delle cure palliative".
A questa legge sono seguiti gli atti di Intesa Stato-Regioni nonché i singoli decreti delle stesse, per cui la rete locale di CP nel territorio nazionale è molto variegata e pur essendo state inserite nei LEA (cit.) la loro implementazione, soprattutto in talune regioni e per i malati non oncologici, è ben

FIGURA 2. INTERAZIONE FRA NEUROLOGIA, RIABILITAZIONE E CURE PALLIATIVE



Fonte: Turner-Stokes, 2008

FIGURA 3. SINTOMI E RISPOSTA TERAPEUTICA NELLA MP CHE POSSONO SERVIRE COME SNODI DECISIONALI PER INTERVENTI DI CURE PALLIATIVE



Fonte: Thomas, 2004

lontana dall'essere soddisfacente. Nei luoghi "fortunati" ove esiste un servizio di CP all'interno dell'Ospedale, e analogamente dove i servizi domiciliari sono bene organizzati, la collaborazione fra équipe di neurologia ed équipe di CP può risultare molto positiva ad esempio "… nella conduzione di colloqui critici con malati o familiari difficili; infatti, l'esecuzione di colloqui congiunti può permettere di sviluppare un maggiore sostegno empatico e una maggiore efficacia comunicativa a malati in particolari fasi psicologiche (negazione, rabbia ecc.) o a famiglie che si oppongono all'informazione del malato o che hanno aspettative non congrue con la situazione reale di malattia" (dal paragrafo sul Consenso Informato). Questo lavoro di coinvolgimento di più figure che sono importanti per la buona riuscita del progetto assistenziale non è facile.

Molto spesso ci troviamo di fronte a controversie all'interno dell'équipe dei curanti e all'interno dei membri della famiglia, per cui è fondamentale raggiungere una decisione collegiale che sia mirata sulle preferenze e decisioni del paziente (si veda più avanti "pianificazione anticipata delle cure"); questa attenzione al lavoro di équipe è una tipica prerogativa delle cure palliative.

PRINCIPALI MALATTIE NEUROLOGICHE

Segue poi un capitolo che tratta delle principali malattie neurologiche che necessitano di cure palliative. Queste condizioni vengono illustrate brevemente e necessariamente in modo non esaustivo. Quello che può interessare maggiormente noi neurologi sono sia la ricca bibliografia sulle singole malattie e sia gli snodi decisionali evidenziati nella traiettoria delle malattie che richiedono o suggeriscono un intervento palliativo, complementare o sostitutivo di quello disease-modifying.
Riportiamo a titolo d'esempio gli snodi decisionali nella traiettoria della persona con demenza:

• Fase iniziale

Principali problemi: comunicazione della diagnosi, pianificazione delle cure, consulenza genetica (nell'ipotesi di forme genetiche).
Sintomi più comuni: perdita di autostima e ruolo sociale, depressione, deficit di funzioni cognitive compatibili con il mantenimento di numerose autonomie.

• Fase intermedia

Principali problemi: il mantenimento delle funzioni, la revisione degli obiettivi di cura, la resilienza del caregiver, il contesto socio-economico, la guida di veicoli, la supervisione della terapia farmacologica.
Sintomi principali: disturbi del comportamento, afasia, aprassia, agnosia, incontinenza, vagabondaggio.

• Fase avanzata

Principali problemi: il confort fisico-psicologico e spirituale, gli obiettivi e il luogo di cura (domicilio/RSA/Hospice), il supporto al caregiver.
Sintomi principali: disturbi del sonno e dell'alimentazione, dolore, infezioni, decubiti, agitazione e delirium.
Un altro esempio può essere quello della malattia di Parkinson (19) **(Figura 3)**.
Uno degli snodi più frequentemente citato è situato in fase iniziale, al momento della diagnosi. Perché sarebbe auspicabile l'intervento del palliativista? Perché nella formazione di chi vuole dedicarsi alle CP molto spazio viene riservato a come comunicare con la persona malata, e, se questa lo desidera, con i suoi familiari, cosa che invece finora, a parte lodevoli eccezioni, non avviene durante il corso di laurea di medicina e durante le varie specializzazioni.

LA COMUNICAZIONE COME STRUMENTO TERAPEUTICO E IL SUPPORTO EDUCAZIONALE

Nel documento un capitolo è dedicato proprio alla Comunicazione.
"Una corretta comunicazione rappresenta uno strumento importante per permettere alla persona di elaborare la propria condizione di malattia e mettere in atto meccanismi di adattamento funzionali. La comunicazione della diagnosi rappresenta il primo atto di questo processo e la modalità con cui essa avviene ha un impatto determinante sul modo in cui il malato affronterà il percorso terapeutico".
Ma la comunicazione non riguarda solo il momento della diagnosi, è fondamentale durante tutta la malattia, in special modo quando si tratta di pianificare insieme alla persona malata il percorso di cura nel caso di un prevedibile peggioramento e dell'eventuale indicazione a terapie avanzate, fino alle scelte di fine vita. La letteratura segnala da più parti le carenze comunicative dei medici soprattutto relativamente alle brutte notizie. Talora colludiamo con i desideri dei familiari di tacere la diagnosi al malato incorrendo nella cosiddetta "congiura del silenzio", trincerandoci dietro una presunta volontà del paziente di non sapere, oppure esageriamo nel comportamento opposto: mettere di fronte al malato, in modo meramente informativo, la realtà della sua malattia, non valutando (come sottolineato dal nostro Codice di Deontologia Medica [20] e dalla legge 219/17) fino a che punto vuole sapere.
Questo capitolo non si propone ovviamente di colmare una carenza nella formazione ad hoc, ma porta la nostra attenzione su un problema della cui portata forse non ci rendiamo interamente conto, ma la cui problematicità è testimoniata anche dal numero di strumenti, programmi e approcci che sono stati predisposti per facilitarla, alcuni dei quali sono menzionati nel testo.
Ai problemi del caregiver è dedicato il capitolo Supporto educazionale. Si è visto infatti che questo tipo di approccio, che richiede al team non solo competenze tecnico-relazionali, ma anche pedagogiche, risulta significativo anche per la gestione delle ADL e l'organizzazione domestica facilitando i processi di adattamento (21). Emerge sempre più chiaramente come il peso e la responsabilità della gestione quotidiana ricada sul paziente e sui familiari e quanto gli equilibri personali e relazionali presistenti siano fortemente provati dalla malattia che mette in discussione le capacità di condivisione e coesione del sistema famiglia. Tali percorsi informativi-educazionali, vanno pertanto valutati preventivamente e pianificati sui bisogni individuali. Essi consentono un minor senso di isolamento, riducono le emozioni negative indotte dalla malattia e danno una maggiore consapevolezza degli obiettivi condivisi tra malato, caregiver e team curante riducendo lo stress derivante dall'onere della presa in carico (22).

GESTIONE DELLE FASI TERMINALI

Non sempre noi neurologi accompagniamo i nostri pazienti fino alla morte e probabilmente abbiamo poca familiarità nell'anticipare e gestire le fasi terminali.
Per il General Medical Council (23) con "fine vita" si intende la condizione in cui il malato ha probabilità di morire entro 12 mesi. In questa definizione si include una varietà di condizioni cliniche che comprendono malati a rischio di morire per una crisi acuta, in una complessità già esistente, malati con un'aspettativa di vita di alcune ore o giorni e anche malati con condizioni avanzate e progressivamente incurabili (24). L'o-

biettivo della cura per il malato che si avvicina alla fine della vita è garantirgli di vivere nel miglior modo possibile l'ultimo periodo della sua esistenza.
Il National End of Life Care Research Programme (25) definisce 7 trigger che possono avere un valore predittivo per le fasi avanzate, quando le questioni riguardanti il fine vita devono essere prese in considerazione: marcato declino dello stato fisico, disfagia, polmonite da aspirazione, infezioni ricorrenti, decadimento cognitivo, perdita di peso, sintomi complessi e significativi. Questi trigger, nati in ambito oncologico, sono difficilmente adattabili all'eterogeneità della nosografia neurologica rendendo difficile il riconoscimento dell'"end of life" e soprattutto rendendo scarsamente efficaci servizi palliativi che siano mirati solo su di essi. È necessario che studi vengano dedicati ai sintomi complessi e significativi delle varie malattie neurologiche, che possano servire da indicatori più affidabili. Ancor di più, è necessario che i servizi palliativi si sgancino dal concetto della "durata di vita rimanente" per rispondere invece ai bisogni del paziente con grave disabilità neurologica e della sua famiglia.
Si riportano alcuni suggerimenti pratici nell'ambito del "fine vita" come ad esempio la valutazione dello stato di idratazione. È necessario informare che negli ultimi giorni di vita l'idratazione artificiale può alleviare i sintomi /segni dovuti alla disidratazione, ma può generare altri problemi come il sovraccarico di liquidi fino all'edema polmonare. E poi, in caso di respiro affannoso, non iniziare di routine l'ossigenoterapia, che va riservata solo alle persone con ipossia sintomatica clinicamente nota o sospetta. Invece nel trattamento della dispnea va sempre considerato il trattamento con oppioide o una benzodiazepina o una loro combinazione. In caso di nausea e vomito identificare e trattare, se possibile, le cause (es. farmaci concomitanti). Mentre per nausea o vomito in presenza di disturbi intestinali ostruttivi considerare l'utilizzo di: butilscopolamina bromuro, come prima scelta e l'octreotide, se i sintomi non migliorano nelle 24 ore dall'inizio della terapia con il sopra citato farmaco.
Quando si avvicina il fine vita vanno gestite proattivamente le paure del malato e dei familiari, intensificando l'educazione del caregiver nella gestione delle situazioni che caratterizzano il processo del morire, anche istruendo il caregiver alla somministrazione di farmaci "al bisogno" ad esempio per il dolore, la dispnea e il delirium ("Just in case kit"). Analoghe attenzioni ovviamente vanno rivolte a tali situazioni quando il malato è in ambiente di ricovero da parte dei sanitari curanti.

ASPETTI ETICI E SEDAZIONE PALLIATIVA

Il denso capitolo degli Aspetti Etici tratta del Consenso Informato, della Pianificazione Anticipata/Condivisa delle Cure (PAC/PCC), delle Direttive/Disposizioni Anticipate di Trattamento (DAT), temi già presenti da anni nei Codici di Deontologia Medica, ma cui la citata Legge 219/17, entrata in vigore durante l'estensione di questo documento, ha dato una valenza legale che molti di noi aspettavano da tempo.
Il fondamento etico del consenso informato è rappresentato dal principio di autonomia che prescrive il rispetto per l'autodeterminazione del malato informato, ossia il rispetto delle sue volontà da parte dei curanti (26). Il suo fondamento deontologico è reperibile oltre che nel Codice di Deontologia Medica in quelli delle principali figure professionali presenti in un'équipe di cura; quello giuridico deriva dagli art. 2, 13 e 32 della Costituzione Italiana (27) e varie leggi e norme relative all'ambito sanitario (28), fra cui, in primis, la recente legge 219/2017 (art. 1 e art. 3). Questa ribadisce che "nessun trattamento sanitario può essere iniziato o proseguito se privo del consenso libero e informato della persona interessata, tranne che nei casi espressamente previsti dalla legge". E che "Ogni persona capace di agire ha il diritto di rifiutare, in tutto o in parte qualsiasi accertamento diagnostico o trattamento sanitario indicato dal medico per la sua patologia o singoli atti del trattamento stesso. Ha, inoltre, il diritto di revocare in qualsiasi momento...il consenso prestato, anche quando la revoca comporti l'interruzione del trattamento. Ai fini della presente legge, sono considerati trattamenti sanitari la nutrizione artificiale e l'idratazione artificiale, in quanto somministrazione, su prescrizione medica, di nutrienti mediante dispositivi medici. Qualora il paziente esprima la rinuncia o il rifiuto di trattamenti sanitari necessari alla propria sopravvivenza, il medico prospetta al paziente e, se questi acconsente, ai suoi familiari, le conseguenze di tale decisione e le possibili alternative e promuove ogni azione di sostegno al paziente medesimo, anche avvalendosi dei servizi di assistenza psicologica. Ferma restando la possibilità per il paziente di modificare la propria volontà, l'accettazione, la revoca e il rifiuto sono annotati nella cartella clinica e nel fascicolo sanitario elettronico". Successivamente si specifica (comma 6) che "Il medico è tenuto a rispettare la volontà espressa dal paziente di rifiutare il trattamento sanitario o di rinunciare al medesimo e, in conseguenza di ciò, è esente da responsabilità civile o penale. Il paziente non può esigere trattamenti sanitari contrari a norme di legge, alla deontologia professionale o alle buone pratiche clinico-assistenziali; a fronte di tali richieste, il medico non ha obblighi professionali".
La PAC/PCC è un processo in cui il malato, adeguatamente informato delle sue condizioni cliniche e delle possibili evoluzioni, insieme ai suoi cari e all'équipe curante, formula decisioni in merito all'eventuale e futura attuazione di accertamenti diagnostici e/o trattamenti terapeutici.
Si tratta di un processo in quanto, soprattutto nelle malattie neurodegenerative che durano svariati anni, la PAC avviene nel corso del tempo ed evolve in base all'evoluzione stessa della malattia e alle differenti opzioni che si possono presentare. Questi orientamenti decisionali andranno comunque regolarmente registrati nella cartella clinica. Il problema di quando iniziare a proporre la PAC non è di facile soluzione. Farlo troppo precocemente potrebbe essere controproducente nel senso di provocare un rifiuto da parte del malato. D'altro

canto farlo in occasione di un peggioramento potrebbe risultare impossibile. Secondo le raccomandazioni della Consensus Review (cit.), principalmente in quelle malattie in cui si può ipotizzare l'eventualità di un deficit cognitivo o comunque la difficoltà a esprimere i propri voleri, la PAC andrebbe fatta prima possibile. La dizione PAC (in inglese ACP) è stata sostituita nella legge da PCC perché, come viene sottolineato nel comma 2 dell'art. 1 sul Consenso Informato "È promossa e valorizzata la relazione di cura e di fiducia tra paziente e medico che si basa sul consenso informato nel quale si incontrano l'autonomia decisionale del paziente e la competenza, l'autonomia professionale e la responsabilità del medico. Contribuiscono alla relazione di cura, in base alle rispettive competenze, gli esercenti una professione sanitaria che compongono l'équipe sanitaria. In tale relazione sono coinvolti, se il paziente lo desidera, anche i suoi familiari o la parte dell'unione civile o il convivente ovvero una persona di fiducia del paziente medesimo".

Sono oggetto di PAC la rimodulazione dei trattamenti (eziologici e sintomatici) e delle indagini diagnostiche, la decisione sulla accettazione o rifiuto dei trattamenti di sostegno vitale (rianimazione cardio-polmonare, supporto cardio-circolatorio, interventi chirurgici, terapie antibiotiche, nutrizione e idratazione artificiali, dialisi, ventilazione artificiale ecc.), la scelta del luogo di cura nelle fasi terminali di malattia (domicilio, Hospice, RSA ecc.), la sedazione palliativa in caso di sofferenze refrattarie, le ritualità funerarie. Infine, nella PAC il malato può designare una persona di sua fiducia, che conosce le sue volontà, a rappresentare tali volontà quando lui stesso perderà la capacità mentale. Il fiduciario è quindi una persona di fiducia che rappresenterà davanti ai curanti e ai familiari gli orientamenti decisionali assunti precedentemente dal malato al momento del verificarsi di aggravamenti o complicanze legate alla progressione di malattia.

Va sottolineata l'importanza del coinvolgimento informativo delle persone care al malato e dell'équipe curante affinché questo processo di riflessioni e decisioni del malato non avvenga in una solitudine affettiva e sulla base di informazioni poco chiare o non scientificamente corrette. Parimenti questo coinvolgimento permette una conoscenza diffusa in ambito familiare e dei curanti che assicura una maggiore probabilità che queste volontà pregresse siano rispettate.

Riguardo alle DAT, come è noto, seppure possano essere incluse in una PAC/PCC, possono essere redatte da persone che non presentino alcuna patologia, ma vogliano garantirsi il diritto all'autodeterminazione anche per quando, per eventi imprevisti, abbiano perso la loro capacità a esercitarlo.

Oltre a fornire istruzioni sulle proprie volontà riguardo all'accettazione o al rifiuto di trattamenti medici anche salvavita in determinate situazioni, il cittadino può indicare un "fiduciario" che, per legge, deve sottoscrivere le DAT accettando l'incarico.

Non essendo ancora disponibile una banca dati nazionale, che avrebbe dovuto essere istituita già da tempo, le DAT possono essere consegnate ai comuni che hanno aperto un registro o a un notaio.

Nel capitolo vengono inoltre trattate la figura dell'Amministratore di sostegno, istituita dalla Legge 9/1/04 n. 6 che viene designata dal giudice tutelare per assumere decisioni anche sanitarie in vece del malato mentalmente incapace e vengono approfondite le tematiche della proporzionalità e della limitazione dei trattamenti. Infine un paragrafo è dedicato a "Il processo decisionale eticamente fondato" che può dare delle indicazioni su come ci si dovrebbe comportare in caso di assenza di PAC o di DAT.

Venendo infine alla Sedazione palliativa (SP), la definizione che viene riportata è quella del Comitato Nazionale per la Bioetica (29): "La somministrazione intenzionale di farmaci ipnotici, alla dose necessaria richiesta, per ridurre il livello di coscienza fino ad annullarla, allo scopo di alleviare o abolire la percezione di un sintomo senza controllo, refrattario, fisico o psichico, altrimenti intollerabile per il paziente, in condizioni di imminenza della morte". Gli elementi essenziali che definiscono la SP sono quindi l'essere una procedura terapeutica (induzione farmacologica di una riduzione o abolizione della vigilanza), indicata in presenza di sintomi refrattari ai trattamenti disponibili che inducono una sofferenza intollerabile per il malato nella fase di morte imminente (riferibile a un periodo compreso fra poche ore e le ultime due settimane) (30,31). Le giustificazioni etiche della SP sono solidamente fondate sia nell'Etica principialista (26) che nelle più specifiche Etica della Qualità di Vita (EQV) ed Etica della Sacralità della Vita (ESV) (32).

Tutti questi elementi consentono di differenziare nettamente la SP dall'eutanasia e dal suicidio medicalmente assistito (33) anche tenendo conto che sono radicalmente differenti i tre determinanti morali dell'azione: l'intenzione dell'operatore (proteggere da sofferenze vs indurre la morte), i mezzi usati (sedativi vs farmaci letali) e il risultato finale (riduzione/abolizione della vigilanza vs morte).

Per chi volesse approfondire l'argomento si rimanda ai documenti ad hoc della SICP (34), della EAPC (35), del CNB (cit.) nei quali oltre agli aspetti definitori ed etici vengono trattati anche quelli clinici e comunicativo-relazionali.

CONCLUSIONI

Il documento ha in appendice alcuni casi clinici che vengono brevemente esposti e alla fine di ognuno vengono poste una serie di domande e riflessioni che ci auguriamo possano essere di stimolo a chi legge. Così come di stimolo speriamo sia tutto il documento che ovviamente non è un trattato di cure palliative per i malati neurologici, ma vuole essere solo un primo passo per ulteriori approfondimenti e studi su queste tematiche, che, come si vede dalla ricca bibliografia da cui è corredato, stanno suscitando un interesse e studi, compresi quelli sperimentali, anche nel nostro Paese.

Nelle nostre intenzioni inoltre, questo documento dovrebbe

essere anche una risorsa per i sanitari che localmente si confrontano con i programmatori regionali e i regolatori locali dei percorsi di cura, al fine di sostenere con l'evidenza scientifica un'allocazione di risorse adeguate a far fronte ai bisogni attuali o emergenti. I programmi di CP, con qualificata assistenza ai malati e alle loro famiglie nelle varie fasi della malattia, potrebbero ridurre il numero di accessi in Pronto Soccorso e ricoveri in letti per acuti spesso traumatici per il malato e la famiglia e soprattutto impropri, perché inefficienti a rispondere ai loro bisogni.

BIBLIOGRAFIA

1. The American Academy of Neurology Ethics and Humanities Subcommittee. *Palliative care in Neurology*. Neurology 1996; 46:870-872.
2. Voltz R et al. *Palliative Care in Neurology*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2004.
3. The Lancet Neurology. *Integrating palliative care into neurological practice.* Lancet Neurol. 2017;16:489.
4. Legge 15 marzo 2010, n.38. *Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore.* (G.U. Serie Generale n. 65 del 19 marzo 2010).
5. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017. *Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502*. Supplemento ordinario n. 15 alla Gazzetta Ufficiale Serie generale - n. 65. 18-3-2017.
6. Legge 22 dicembre 2017, n. 219. *Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento.* GU Serie Generale n.12 del 16-01-2018. <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/ id/2018/1/16/18G00006/sg> (ultimo accesso 15/3/2018).
7. Oliver DJ et al. *A consensus review on the development of palliative care for patients with chronic and progressive neurological disease*. Eur J Neurol 2016;23:30-38.
8. Temel JS et al. *Early palliative care for patients with metastatic non- small-cell lung cancer.* N Engl J Med 2010;363:733-742
9. El-Jawahri A et al. *Effects of Early Integrated Palliative Care on Caregivers of Patients with Lung and Gastrointestinal Cancer: A Randomized Clinical Trial.* Oncologist 2017;11:1528-1534.
10. Higginson IJ et al. *Is short-term palliative care cost-effective in multiple sclerosis? A randomized phase II trial.* J Pain Symptom Manage 2009;38:816-826.
11. Edmonds P et al. *Palliative care for people severely affected by multiple sclerosis: Evaluation of a novel palliative care service.* Mult Scler 2010;16:627–636.
12. Veronese S et al. *Specialist palliative care improves the quality of life in advanced neurodegenerative disorders: NE-PAL, a pilot randomised controlled study.* BMJ Support Palliat Care. 2017;7:164-172.
13. Hanson LC et al. *Effect of the Goals of Care Intervention for Advanced Dementia: A Randomized Clinical Trial.* JAMA Intern Med. 2017;177:24-31.
14. Solari A et al. *Randomized controlled trial of a home-based palliative approach for people with severe multiple sclerosis.* Mult Scler. 2017; Apr 1: 1352458517704078.
15. Holloway RG et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Clinical Cardiology. *Palliative and end-of-life care in stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.* Stroke 2014; 45: 1887- 1916.
16. Braun LT et al. and On behalf of the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee. *Palliative Care and Cardiovascular Disease and Stroke: A Policy Statement From the American Heart Association/American Stroke Association.* Circulation 2016; 134: e198–e225.
17. NCPC 2011. *End of life care in long term neurological conditions a framework for implementation.* www.endoflifecareforadults. nhs.uk Crown Copyright 2011 <http://www.nai.ie/assets/98/ E29C88A6-9CA5-06B3-E74D285E3C0695A2_document/ End_20life_20care_20long_20term_20neuro_20conditions.pdf > (ultimo accesso 16.03.2018)
18. Turner-Stokes L, Sykes N, Silber E. *Guideline Development Group. Long-term neurological conditions: management at the interface between neurology, rehabilitation and palliative care.* Clin Med (Lond). 2008; 8: 186-191.
19. Thomas S, MacMahon D. *Parkinson's disease, palliative care and older people: Part 1.* Nurs Older People. 2004;16:22-6.
20. *Codice di deontologia medica 2014.* <https://portale.fnomceo. it/fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=115184> (ultimo accesso 15/3/2018).
21. Schrag A et al. *Caregiver-burden in Parkinson's disease is closely associated with psychiatric symptoms, falls, and disability.* Parkinsonism Relat Disord. 2006; 12: 35-41.
22. Salvatore R et al. *Family Caregivers of Patients with Neurodegenerative Diseases: Life Challenge.* J Fam Med. 2015; 2: 1032.

23. General Medical Council 2010. *Treatment and care towards the end of life: good practice in decision making.* 2010; 7-13 <https:// www.gmc-uk.org/guidance/> (ultimo accesso 13.03.2018).
24. Oliver D. *End of Life Care in Neurological Disease.* Spinger 2013; 1-18.
25. National End of Life Care Programme. *End of life care in long term neurological conditions: a framework for implementation.* 2010. http://www.endoflifecareforadults.nhs.uk/publications/ end-of- life-care-in-long-term-neurological-conditions-aframework.
26. Beauchamp, Childress. *Principles of Biomedical Ethics* 4th ed. 1994 Oxford University Press.
27. *Costituzione Italiana.* 1948 <https://www.senato.it/documenti/ repository/istituzione/costituzione.pdf> (ultimo accesso 15/3/2018).
28. Borsellino P. *Bioetica tra "morali" e diritto.* Raffaello Cortina Ed. 2018.
29. *Comitato Nazionale per la Bioetica, Sedazione palliativa profonda continua nell'imminenza della morte*, 29 gennaio 2016, http://bit. ly/2nwK4pp (ultimo accesso 15/3/2018)
30. Schlidmann J, Schildmann E. *Clinical and ethical challenges of palliative sedation therapy. The need for clear guidance and professional competencies*. Int J Clin Pract 2013;67:1086-1088.
31. Lossignol D. *End-of-life sedation: is there an alternative?* Curr Opin Oncol 2015; 27(4): 358-364.
32. Lecaldano E. *Dizionario di Bioetica.* Roma-Bari: Laterza 2002 (pag. 245-7).
33. Radbruch L et al. *Euthanasia and physician-assisted suicide: A white paper from the European Association for Palliative Care.* Palliat Med 2016;30:104-116.
34. SICP. *Raccomandazioni della SICP sulla Sedazione Terminale/ Sedazione Palliativa.* Rivista italiana di cure palliative 2008;1:16-36 < http://bit.ly/2nAkEcV> (ultimo accesso 15/3/2018).
35. Cherney NI, Radbruch L. *European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care.* Palliative Medicine 2009; 23: 581-593.

AISM-ASSOCIAZIONE ITALIANA SCLEROSI MULTIPLA

WORLD MS DAY 2019

La Giornata per rendere "visibile" la malattia

È tradizione ormai che nell'ultima settimana di maggio i riflettori siano puntati sulla sclerosi multipla (SM), con appuntamenti e iniziative che culminano nella Giornata mondiale dedicata alla malattia (30 maggio), giunta alla sua undicesima edizione e che si celebra in 70 Paesi

Per quest'anno si è scelto di dare alla Settimana nazionale per la SM il claim **"Dare visibilità alla sclerosi multipla"** che si riaggancia direttamente al messaggio della campagna internazionale **#MyInvisibleMS**, lanciata in occasione della Giornata. Come si può intuire l'obiettivo è parlare della malattia, una malattia cronica e fortemente invalidante, che colpisce in età giovane soprattutto le donne. **"Rendere visibile la sclerosi multipla vuol dire che la SM non sia un ostacolo alla vita di tante persone, ma sia parte della vita stessa: per AISM rappresenta l'impegno a fare in modo che la SM, condizione di vita di tanti giovani e di tante persone, sia una sfida che nessuno deve affrontare da solo, ma tutti insieme. È così che la SM si può vincere davvero, ogni giorno".**
Questo il commento di **Angela Martino**, presidente nazionale di AISM, in occasione del lancio della Settimana.
Un identikit della SM viene tracciato ogni anno dall'Osservatorio AISM con la presentazione dell'aggiornamento del Barometro della SM.
Giusto per dare un'idea in numeri, in Italia sono 118mila le persone affette da SM, con un nuovo caso diagnosticato ogni 3 ore; 5 miliardi di euro all'anno è il costo totale della malattia, 1 malato su 3 ha dovuto lasciare il lavoro a causa della SM, e infine il 37 per cento dei costi è a carico del malato e della famiglia.
È evidente quale sia il peso socio-sanitario ed economico della malattia, che diventa ancora più gravoso se pensiamo al fatto che a essere colpite sono per lo più persone tra i 20 e i 40 anni, dunque in piena età produttiva sia dal punto di vista lavorativo che sociale. Spesso però come accade anche per altre patologie fortemente disabilitanti, la percezione da parte dell'opinione pubblica nei confronti della SM è ancora scarsa.
Ecco dunque la necessità di informare e sensibilizzare la popolazione sull'invisibilità dei sintomi della SM, contrastare i luoghi comuni e aiutare le persone a fornire il giusto supporto.
La Giornata e la campagna #MyInvisibleMS vanno proprio in questa direzione e soprattutto vogliono dare voce alle persone che tutti i giorni devono fare i conti con la disabilità derivante dalla malattia.

Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano. L'IVA sull'abbonamento di questo periodico e sui fascicoli è considerata nel prezzo di vendita ed è assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, primo comma lettera CDPR 26/10/1972 n. 633. L'importo non è detraibile e pertanto non verrà rilasciata fattura.

Stampa: Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

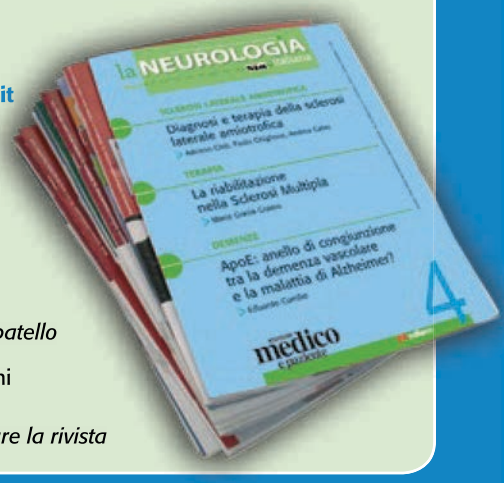
I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'Editore "MeP EDIZIONI MEDICO E PAZIENTE SRL" per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 7 D. LGS 196/2003 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: M e P Edizioni Medico e Paziente srl, responsabile dati, via Dezza, 45 - 20144 Milano.

Come abbonarsi a LA NEUROLOGIA ITALIANA

Abbonamento annuale € 12,00

Abbonarsi È FACILE:
- basta una telefonata allo **024390952**
- un fax allo **0256561838**
- o una e-mail **abbonamenti@medicoepaziente.it**

Numeri arretrati € 6,00

MODALITÀ DI PAGAMENTO

1. **Bollettino di ccp** n. 94697885 intestato a:
   M e P Edizioni Medico e Paziente srl
   Via Dezza, 45 - 20144 Milano
   Si prega di scrivere i dati e l'indirizzo in stampatello
2. **Bonifico bancario**: Beneficiario: M e P Edizioni
   IBAN: IT 41 V 05034 01691000000023440
   Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista