

669

RITA FORMISANO

FRANZ GERSTENBRAND

Aiuto neurologo Clinica di riabilitazione neuromotoria
Santa Lucia - Roma

SINDROME APALLICA

ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

Estratto dal quarto volume
dell' « Aggiornamento I**** »

1993

USES EDIZIONI SCIENTIFICHE FIRENZE

tali condizioni risulta essere ben tollerato, pur se mancano evidenze conclusive in tal senso. Nei pazienti trattati si è osservata una diminuzione della gravità clinica e della durata del ricovero, una riduzione della produzione di IgE specifiche ed un significativo aumento della saturazione arteriosa di O₂.

Sotto il profilo microbiologico ed epidemiologico è utile precisare che VSR può non risultare eradicato dal ciclo di terapia con ribavirina.

La profilassi con immunoglobuline per uso endovenoso contenenti alti titoli di anticorpi neutralizzanti, in bambini ospedalizzati con infezione da VSR, ha dato risultati promettenti.

I vaccini sviluppati negli anni '60, con virus inattivato con formalina, risultano dare luogo ad una buona risposta anticorpale ma non sono protettivi e predispongono a espressioni di malattia più grave in caso di infezione naturale. I vaccini con virus attenuato sono risultati finora dotati di ridotta immunogenicità e/o di patogenicità residua. Sono ora allo studio vaccini preparati con metodiche biosintetiche: tra questi, una preparazione costituita da una glicoproteina chimica contenente regioni di F e G di VSR ha fornito risultati promettenti in animali da esperimento, fornendo protezione rispetto all'infezione sperimentale con VSR.

Bibliografia

- Anderson L. J. et al., *J. Infect. Dis.*, 1990, **161**, 640-646.
 Breese Hall C., *Respiratory Syncytial Virus*, in Mandell G. L., Douglas R. G., Bennett J. E., *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3 ed., 1990, Churchill Livingstone, New York, pp. 1265-1279.
 Breese Hall C. et al., *J. Infect. Dis.*, 1990, **162**, 1283-1290.
 Englund J. A. et al., *J. Clin. Microb.*, 1991, **29** (1), 115-119.
 Freymuth F. et al., *J. Clin. Microb.*, 1991, **29** (3), 653-655.
 Green M. et al., *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1989, **8** (9), 601-605.
 Hendry R. M. et al., *J. Infect. Dis.*, 1989, **160**, 185-190.
 Johnston S. L. G. et al., *J. Clin. Microb.*, 1990, **28** (11), 2394-2397.
 Krilov L. R. et al., *J. Infect. Dis.*, 1989, **160**, 777-782.
 Monto A. S. et al., *J. Infect. Dis.*, 1990, **161**, 781-783.
 Mufson M. A. et al., *J. Clin. Microb.*, 1991, **29** (1), 162-165.
 Russi J. C. et al., *Lancet*, 1989, **ii**, 1039-1040.
 Taylor C. E. et al., *Lancet*, 1989, **i**, 777-778.
 Wathen M. W. et al., *J. Infect. Dis.*, 1991, **163**, 477-482.

SAVERIO GIUSEPPE PARISI E GIOVANNI ROCCHI

SINDROME APALLICA

F. *syndrome apallique*. - I. *apallic syndrome*. - T. *apallische Syndrom*. - S. *sindrome apallica*.

SOMMARIO

Introduzione (col. 6633). - **Etiologia** (col. 6634). - **Stadi di transizione dalla sindrome mesencefalica acuta alla sindrome apallica** (col. 6636). - **Sintomatologia, diagnosi ed evoluzione** (col. 6637). - **Reinserimento sociale** (col. 6640). - **Trattamento** (col. 6641).

Introduzione

La sindrome apallica rappresenta una condizione, generalmente secondaria a coma prolungato, in cui il paziente riguadagna uno stato di vigilanza, ma non di coscienza di sé e dell'ambiente esterno. Il paziente ha cioè gli occhi aperti, con un ritmo sonno-veglia riconoscibile, ma non mostra alcun contatto con l'ambiente esterno. Tale definizione riguarda lo stadio pieno della s. a. e non le diverse fasi di remissione, che verranno descritte successivamente.

Mentre il termine di s. a. viene utilizzato universalmente nella letteratura tedesca, la definizione di *coma vigile* è frequentemente riscontrata nella letteratura francese e quella di *stato vegetativo persistente* è più usata nella letteratura angloamericana.

Il termine *coma vigile* rappresenta, a nostro parere, una contraddizione di termini, in quanto lo stato di coma viene definito

come una condizione in cui il paziente ha gli occhi chiusi e non è in stato di vigilanza (Jennet, 1979). Il paziente con s. a., al contrario, ha gli occhi aperti e mostra uno stato di vigilanza, in assenza di coscienza di sé e dell'ambiente esterno.

Il riferimento storico più importante ai fini del termine s. a. risale alla descrizione di Kretschmer (1940), che definiva questa sindrome come risultato di un ampio e diffuso disturbo del *pallium* (corteccia), nel suo intero funzionamento. La definizione di s. a. non va riferita soltanto a malattie con esteso danno della corteccia, ma a tutti i quadri clinici in cui esista una disfunzione della corteccia cerebrale e la connessione tra corteccia e centri motori sottostanti sia interrotta a qualsiasi livello, e cioè del *pallium*, della sostanza bianca sottocorticale o del tronco encefalico stesso.

Lewin (1968) riportava che l'incidenza di coma prolungato, di durata uguale o superiore a un mese, fosse di 14-22 casi su 100.000 abitanti. Per quanto ci risulta non esistono in letteratura dati epidemiologici sulla reale incidenza della s. a., né sulle percentuali relative alle diverse etiologie. Una misura indiretta a riguardo può essere data dal numero dei pazienti ricoverati con tale diagnosi nel Centro di Neuroriabilitazione di Innsbruck, che era di 196 dal 1983 al 1985; i pazienti provenivano non soltanto dall'Austria, ma anche da altre nazioni, tra cui, prima, l'Italia.

Etiologia

L'etiologia della s. a. merita un capitolo a parte, soprattutto per gli importanti risvolti prognostici delle diverse cause. Il quadro, infatti, può essere secondario a *malattie degenerative intrinseche* dei neuroni e della glia, quali la malattia di Alzheimer (atrofia cerebrale senile e/o pre-senile) e altre malattie progressive croniche. Con tale etiologia la sindrome rappresenta generalmente uno stadio terminale irreversibile (Plum e Posner, 1972).

Merito di alcuni AA. (Gerstenbrand, 1967; Jennet et al., 1979; Walshe e Cheri, 1985; Levy et al., 1978) è di aver sottolineato la possibile insorgenza del quadro a seguito di lesioni cerebrali acute in pazienti che sopravvivono a coma traumatico e non traumatico. Tale etiologia implica risvolti prognostici diversi, con possibilità di una evoluzione benigna o comunque progressivamente migliorativa del disturbo di coscienza.

Le *lesioni cerebrali acute* responsabili del protrarsi del coma e della successiva evoluzione in s. a. possono essere di natura traumatica, ipossica e, più raramente, ischemica e/o emorragica.

La sede e l'estensione delle lesioni possono essere variabili, ma comunque sufficienti, per entità di distruzione del tessuto cerebrale, a interrompere le connessioni ascendenti e discendenti tra corteccia cerebrale e centri motori sottostanti. Alcuni AA. (Villani e Tomei, 1983) sottolineano l'importanza di lesioni quali l'ematoma sottodurale, le lesioni multiple e il danno assonale diffuso. Quest'ultimo aspetto istopatologico è stato considerato fino alla letteratura più recente (Strich, 1956; Peerless e Rewcastle, 1967; Adams et al., 1982; McLellan et al., 1986) come la lesione neuropatologica fondamentale responsabile del quadro clinico della s. a.

Altri AA., invece, hanno enfatizzato l'importanza di lesioni focali a livello del tronco encefalico, sia di tipo primario che secondario (French, 1952; Crompton et al., 1966; Gerstenbrand, 1967; Peters e Rothmund, 1977) o anche a livello di sedi più comunemente danneggiate dopo trauma cranioencefalico severo, come le regioni basali del lobo frontale e temporale (Binder e Gerstenbrand, 1976; Formisano et al., 1991).

Alcuni AA., infine, hanno ipotizzato che l'insorgenza della s. a. sia secondaria all'associazione tra danno assonale diffuso e lesioni focali (Zoltan, 1965; Jellinger, 1983).

Un'interpretazione neuropatologica più recente della s. a. fa riferimento al concetto di trauma cerebrale interno (*inner cerebral Trauma*), per la prima volta avanzato da Lindenberg (1966) e quindi sostenuto da Grèveci (1982). Tale concetto si basa sull'interpretazione biomeccanica del trauma cranico chiuso di tipo accelerazione-decelerazione (di frequente riscontro negli incidenti stradali), che ipotizza l'accorciamento del diametro longitudinale del cranio, con successiva estensione del diametro trasversale e stiramento del corpo calloso, delle strutture mediane e delle pareti ventricolari.

Nei traumi cranioencefalici severi, Grèveci (1982) dimostrava infatti, mediante sezioni istologiche subseriate, la elevata incidenza di lesioni a livello del corpo calloso (92,4% dei casi), della tela corioidea del III ventricolo (90%), dell'ippocampo e del complesso parasagittale (87,3%) e, infine, delle aree periasiali periventricolari (83,3%).

In particolare, le lesioni della tela corioidea del terzo ventricolo derivavano dal sanguinamento delle vene corioidee a livello del loro attacco alla tela, così come all'interno della tela stessa e del plesso. Questo fenomeno è descritto da Grèveci come responsabile dello sviluppo dell'idrocefalo post-traumatico (Grèveci, 1983). Le emorragie risultanti dallo stiramento di tali vasi vengono drenate nei ventricoli. Il sanguinamento intraventricolare può essere massivo o moderato a seconda del calibro dei vasi lesi e determina conseguentemente una reazione meningeale a livello delle convessità emisferiche. Tale reazione è dovuta al liquor cerebrospinale emorragico che provoca la formazione di processi adesivi a livello delle meningi, a loro volta responsabili dello sviluppo dell'idrocefalo post-traumatico (Gerstenbrand *et al.*, 1989).

La suddivisione del materiale autoptico a seconda del tempo di sopravvivenza dopo il trauma ha consentito di riconoscere le lesioni acute o primarie da quelle subacute o secondarie. Nelle fasi acute, infatti, tali lesioni consistevano in piccoli ematomi, petecchie o lacerazioni necrotiche, che venivano poi riscontrate come cicatrici o formazioni pseudocistiche in tempi successivi. In alcuni casi con tempi di sopravvivenza molto lunghi, nelle stesse sedi si osservavano demielinizzazione diffusa paraventricolare e lesioni sclerotiche che ricordavano la demielinizzazione diffusa descritta da Strich (1956).

La degenerazione assonale diffusa può quindi essere interpretata come tessuto gliale e cicatriziale, possibilmente con funzione riparatrice, secondaria ad una diffusa distruzione delle fibre nervose. La demielinizzazione e la sclerosi si mostravano più pronunciate infatti nell'immediata vicinanza delle pareti dei ventricoli laterali con progressivo decremento verso la periferia. La sclerosi della sostanza bianca più imponente si evidenziava intorno alle lesioni focali periventricolari.

Come già accennato, la s. a., come disfunzione cerebrale progressiva e diffusa della corteccia e della sostanza bianca, può rappresentare lo stadio terminale di malattie degenerative intrinseche dei neuroni e della glia, quali l'atrofia cerebrale senile e/o presenile, la sclerosi cerebrale diffusa, la leucoencefalite sclerosante subacuta, le forme più severe di sclerosi multipla e la sindrome di Marchiafava-Bignami.

Le lesioni cerebrali acute responsabili dell'insorgenza di s. a. sono invece secondarie a traumi cranioencefalici severi, a coma ipossico di diverse origini (strangolamento, ostruzioni tracheali, incidenti in corso di anestesia generale, arresto cardiaco, etc.), a edema cerebrale secondario a reazioni allergiche, encefaliti acute, embolie gassose, disturbi metabolici (coma epatico, uremico, etc.), shock insulinico prolungato, intossicazioni esogene (ossido di car-

bonio, mercurio, etc.), lesioni ischemiche e/o emorragiche estese e, infine, tumori o emorragie subaracnoidee imponenti.

Stadi di transizione dalla sindrome mesencefalica acuta alla sindrome apallica

In casi di coinvolgimento traumatico del tronco encefalico si possono verificare i quattro stadi della sindrome mesencefalica acuta e i due stadi della sindrome bulbare acuta, nei quali il sintomo più evidente è il disturbo della vigilanza, che va dalla sonnolenza e sopore al coma.

Pazienti con trauma cranioencefalico acuto possono presentare un prolungamento del coma post-traumatico e una evoluzione dalla conseguente sindrome mesencefalica acuta a quadri clinici cosiddetti di transizione verso una s. a. Tale fase di transizione può essere classificata in tre diversi stadi: il coma prolungato, la parasonnia e il mutismo acinetico.

Nel *coma prolungato*, sebbene persista un disturbo di coscienza profondo e il paziente non mostri alcuna reazione agli stimoli esterni, compaiono spasmi in estensione dopo circa 3-5 giorni dalla fase acuta. La reazione pupillare alla luce è rallentata e torpida. Le funzioni vegetative tendono ad essere equilibrate. In questo stadio possono comparire spontaneamente movimenti automatici di masticazione. Questo stadio può durare 3-7 giorni prima di virare nello stadio di parasonnia.

Nello *stadio di parasonnia*, il paziente è in coma, con occhi chiusi e non mostra alcuna reazione agli stimoli esterni. Il coma però in seguito diventa più superficiale e ricorda uno stato simile al sonno (parasonnia). Le risposte vegetative mostrano una ulteriore stabilizzazione e i movimenti automatici di masticazione compaiono spontaneamente o in risposta a stimoli esterni. Lo stadio di parasonnia può durare 3-5 giorni.

Nello *stadio del mutismo acinetico*, il paziente, che apre gli occhi, inizialmente per brevi periodi di tempo, successivamente per più lunghi periodi, mostra una maggiore tendenza a rispondere agli stimoli esterni con reazioni vegetative intense.

Una persistenza del coma prolungato post-traumatico oltre i 7 giorni, così come una pausa di più di 5 giorni tra i primi due stadi di transizione, costituisce un segno prognostico sfavorevole.

Il prolungamento della sindrome mesencefalica acuta in coma prolungato post-traumatico, per un periodo di tempo superiore a 3 giorni, può dar luogo alla *sindrome mesencefalica prolungata*, con successiva risoluzione progressiva del coma che evolve in una sindrome psicorganica post-traumatica di durata variabile.



Fig. 1. Paziente in stadio pieno di s. a. post-traumatica con persistenza di una postura da sindrome mesencefalica laterale acuta. (Da Gerstenbrand *et al.*, 1989).

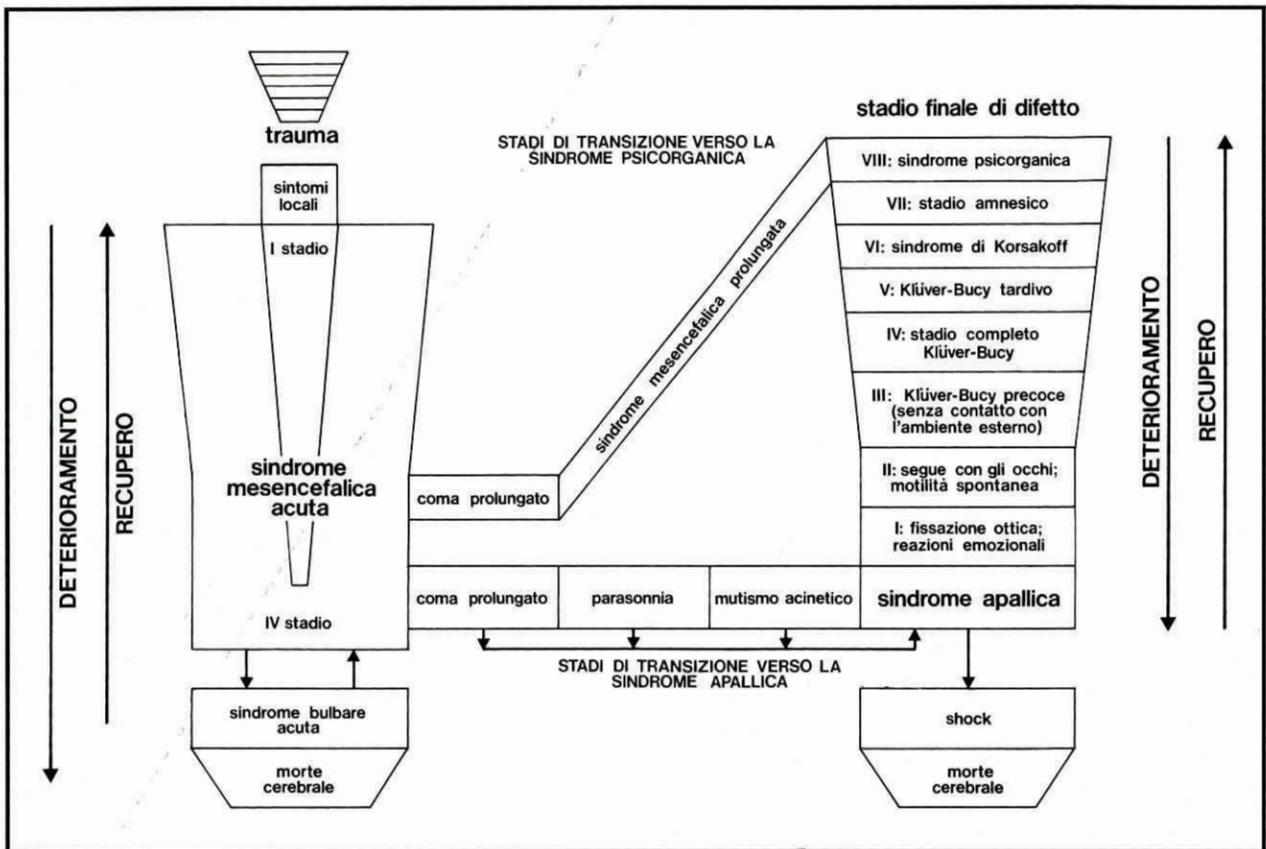


Fig. 2. Fasi di remissione e di evoluzione della s. a. post-traumatica.

Sintomatologia, diagnosi ed evoluzione

La diagnosi di s. a. non si avvale di esami strumentali o test specifici, ma è unicamente clinica e basata sulla presenza dei seguenti sintomi: occhi aperti, regolazione del ritmo sonno-veglia in rapporto all'esauribilità individuale del paziente, riflesso di minaccia assente, tono muscolare aumentato, postura in decorticazione o decerebrazione, con accentuazione di tale postura e reazioni grossolane motorie agli stimoli nocicettivi (fig. 1).

Come esito dell'impegno del tronco encefalico in fase acuta, oltre alla postura decorticata o decerebrata, può persistere una posizione divergente dei bulbi oculari, con asimmetria del diametro pupillare ed esagerazione del riflesso masseterino. Nella fase completa della s. a. spesso sono presenti automatismi «primitivi» orali consistenti in stereotipie di masticazione, deglutizione, digrignamento dei denti, associati a movimenti ritmici e ripetuti della lingua, esagerazione del riflesso di succhiamento, del muso, sbadiglio e, infine, riflesso palmo-mentoniero vivace, con area riflessogena allargata talvolta fino al muscolo trapezio.

Segni di disfunzione vegetativa consistono in tachicardia, tachipnea, sudorazione aumentata, seborrea soprattutto della cute del viso, ipertermia e talvolta ipersalivazione. Tale disautonomia è verosimilmente secondaria a danno in sede meso-diencefalica o nelle regioni basali del lobo frontale e temporale e si automantiene come stato di allarme cronico, secondario a spine irritative quali cistiti recidivanti, ulcere da decubito, contratture articolari, calcificazioni pararticolari. È stato dimostrato inoltre un aumento

del metabolismo basale del 180% soprattutto di quello glicidico (Haider *et al.*, 1975).

I riflessi osteotendinei nella fase completa della sindrome possono essere aumentati o subclonici, come nelle tetraparesi spastiche di altra origine, ma possono anche essere di difficile elicitazione in casi in cui siano presenti gravi contratture articolari in flessione o in estensione.

Il fattore prognostico più importante ai fini delle possibilità di recupero della coscienza è rappresentato dalla durata della s. a., con prognosi più favorevole nei casi in cui l'assenza del contatto con l'ambiente esterno persista per un tempo inferiore ai 3 mesi (Formisano *et al.*, in stampa).

Per quanto riguarda l'etiologia ipossica, questa ha dimostrato una prognosi peggiore rispetto all'etiologia traumatica. Infatti in alcuni studi i pazienti, a un mese dall'insulto anossico, non mostravano alcuna possibilità di recupero della coscienza (Levy *et al.*, 1985). In uno studio retrospettivo, invece, altri AA. (Frova *et al.*, 1986), su 14 pazienti con s. a. post-ipossica, riferivano una possibilità di ripresa della coscienza del 14,2% (2 pazienti su 14).

Nei casi a evoluzione favorevole, il paziente riguadagna progressivamente il contatto con l'ambiente esterno, passando attraverso le diverse fasi di remissione (fig. 2).

Gerstenbrand ha soprattutto il merito di aver distinto, nei casi a evoluzione benigna, 8 diverse fasi di remissione con esito finale nel cosiddetto stadio di difetto (Gerstenbrand *et al.*, 1989).

Nella fase I di remissione secondo Gerstenbrand, il paziente mostra l'accentuazione delle reazioni emozionali agli stimoli dolorosi e il recupero della fissazione ottica.

SINDROME APALLICA

Nella fase II di remissione è presente una differenziazione delle reazioni emozionali con riconoscimento di persone familiari e reazioni come il sorridere o il piangere. Il paziente riguadagna la capacità di seguire con gli occhi gli oggetti e le persone dell'ambiente circostante. Ricompare in questa fase una motilità spontanea grossolana, talvolta con afferramento stereotipato di oggetti (*grasping*). Talora il paziente è in grado di eseguire ordini semplici.

La fase III, definita come *sindrome di Klüver-Bucy precoce*, consiste in una tendenza del paziente alla manipolazione ripetuta e stereotipata dei genitali, in assenza di un reale contatto con l'ambiente esterno.

La fase IV viene definita come *stadio pieno della sindrome di Klüver-Bucy* e consiste in un aumento degli automatismi orali primitivi, con afferramento di oggetti che vengono portati alla bocca, tendenza a mordere, bulimia, continua richiesta di cibo, ipersessualità con tendenza alla masturbazione ed eccessiva affettuosità nei confronti delle persone circostanti. In questa fase sono spesso presenti stereotipie verbali e alcuni sintomi della serie extrapiramidale quali amimia, ipocinesia, ipersalivazione e seborrea. Sempre in tale fase può ricomparire la capacità di comunicare verbalmente.

La fase V, o di *Klüver-Bucy tardiva*, consiste nella persistenza di stereotipie della fase precedente, quali il continuo desiderio di cibo, l'iperfagia e la tendenza a esplorare gli oggetti con la bocca. Una ipersessualità larvata è diretta verso le persone circostanti con tendenza ad atteggiamenti di affettuosità, di accarezzamento, di palpazione e di bacio.

La fase VI, o della *sindrome di Korsakoff*, consiste in confusione mentale, spesso disorientamento spazio-temporale, labilità emotiva, diminuzione della memoria a breve termine e confabulazioni.

La fase VII, o dello *stadio amnesico*, consiste in disturbi della memoria a breve termine e dell'attenzione, compromissione del pensiero astratto e associativo e tendenza alla perseverazione.

La fase VIII, o fase della *sindrome psicorganica*, consiste nella persistenza dei disturbi della memoria a breve termine e del pensiero astratto, rallentamento psicomotorio, labilità emotiva, modificazioni della personalità, soprattutto con tendenza ad una maggiore irritabilità. Tale fase può durare diversi mesi o anche persistere nel tempo.

Lo *stadio finale*, o cosiddetto di *difetto (defect stage)* si presenta in diverse entità sindromiche o nella associazione di alcune di queste: 1) sindrome parkinsoniana post-apallica; 2) sindrome cerebellare post-apallica; 3) sindrome pseudobulbare post-apallica, con deterioramento intellettuale post-traumatico fino alla demenza, spasticità, disartria, disфонia e disfagia; 4) sindrome psicorganica post-apallica.

Nella fase di difetto e/o nelle fasi precedenti di remissione sono in genere presenti deficit neurologici focali, quali tetraparesi, emiparesi, afasia e/o deficit di alcuni nervi cranici, che possono risolversi o persistere nel tempo.

Nelle prime fasi di remissione di una s. a. si assiste in genere a una ripresa del contatto con l'ambiente esterno mediante canali di comunicazione non verbale. Il periodo

di mutismo può durare da alcuni giorni a diverse settimane e consiste nella mancanza di iniziativa verbale, con comprensione integra e preferenza di comunicazione non verbale mediante gestualità o persino scrittura (mutismo post-traumatico) (Formisano *et al.*, 1990).

Un arresto o una regressione del recupero in pazienti con s. a. deve sempre far sospettare l'insorgenza di un *idrocefalo post-traumatico* (Formisano *et al.*, 1990). Tale quadro consiste in una dilatazione dei ventricoli cerebrali, generalmente dovuta a una alterata dinamica liquorale. La diagnosi può essere confermata mediante TC cerebrale, mentre lo studio della dinamica liquorale viene effettuato mediante cisternografia isotopica o TC con iopamidolo e controlli a 3, 6 e 12 h dopo l'introduzione del mezzo di contrasto per via endorachide. Un intervento di derivazione ventricolo-peritoneale o ventricolo-atriale in tempi utili può rappresentare talvolta un'ulteriore possibilità di rinnovata evoluzione clinica favorevole.

Reinserimento sociale

In uno studio retrospettivo (Formisano *et al.*, in stampa) abbiamo studiato 73 pazienti con trauma cranioencefalico severo e disturbo prolungato di coscienza (da 15 a 240 giorni). Per disturbo di coscienza veniva considerato il periodo di vigilanza in assenza di coscienza, inteso come contatto con l'ambiente esterno. A distanza di almeno 2 anni dal trauma cranico, circa un terzo dei pazienti (28,6%) era reintegrato nell'attività lavorativa, di cui l'11,7% soltanto parzialmente, il 44,2% dei pazienti non era in grado di riprendere l'attività lavorativa ma era indipendente nella vita familiare e il 23,4% dei pazienti era dipendente da altri nelle attività della vita quotidiana.

Nell'ambito del disturbo prolungato di coscienza, l'incidenza di una s. a., intesa come stato di vigilanza in assenza di contatto con l'ambiente esterno, si dimostrava negativamente correlata con l'evoluzione clinica dei pazienti e in particolare con la reintegrazione lavorativa ($p < 0,01$) (tab. I). Allo stesso modo, la durata della s. a., intervallo di tempo tra l'apertura degli occhi e il recupero del contatto con l'ambiente esterno, si dimostrava significativamente correlata in maniera negativa con l'autonomia dei pazienti ($p < 0,01$) (tab. II).

Come già riportato da altri AA. (Jennet *et al.*, 1979; Bricolo *et al.*, 1980), i nostri dati suggeriscono che più a lungo dura la s. a., minori sono le possibilità di recupero e di reintegrazione sociale.

Nell'ambito di questa popolazione è stata valutata l'incidenza della sindrome di Klüver-Bucy, come fase di remissione di una s. a. Lo sviluppo di tale sindrome si manife-

TAB. I. ESITO CLINICO GLOBALE DEI PAZIENTI CON SINDROME APALLICA IN CONFRONTO A PAZIENTI CON SINDROME MESENCEFALICA PROLUNGATA*

	Pazienti reintegrati nel lavoro (Gruppo A)	Pazienti reintegrati nella famiglia (Gruppo B)	Pazienti non autosufficienti (Gruppo C)	Totale
Sindrome apallica	5 13,2%	16 42,1%	17 44,7%	38 52,1%
Sindrome mesencefalica prolungata**	12 34,3%	18 51,4%	5 14,3%	35 47,9%
Totale	17 23,3%	34 46,6%	22 30,1%	73 100,0%

* Numero di osservazioni mancanti = 4; $\chi^2 = 9,43$; $p = 0,008$.

** Coma prolungato con recupero della vigilanza (apertura degli occhi) e della coscienza (fissazione ottica e recupero del contatto con l'ambiente esterno).

TAB. II. DURATA DELLA SINDROME APALLICA NEI 3 GRUPPI DI PAZIENTI CON ESITO CLINICO DIVERSO

	Numero pazienti	Durata della sindrome apallica			
		Giorni (media)	D. S.	min. giorni	max. giorni
Pazienti reintegrati nel lavoro (Gruppo A)	5	40	15,8	30	60
Pazienti reintegrati nella famiglia (Gruppo B)	16	137,1	50,4	35	240
Pazienti non autosufficienti (Gruppo C)	17	298,8	130,3	150	600

stava entro i primi due mesi dal trauma cranico. Tale sindrome si dimostrava un segno prognostico favorevole, correlando in maniera statisticamente significativa con un buon recupero clinico ($p = 0,05$). In particolare, l'incidenza della sindrome di Klüver-Bucy come fase di remissione post-traumatica, mostrava un ruolo significativamente positivo per la reintegrazione nell'attività lavorativa: 47,4% dei pazienti con sindrome di Klüver-Bucy, contro il 17,1% dei pazienti con assenza della sindrome di Klüver-Bucy ($p = 0,05$) (Formisano *et al.*, 1991).

La durata della sindrome di Klüver-Bucy era estremamente variabile e poteva durare da 7 giorni a 3 mesi.

Nei casi a evoluzione favorevole, i pazienti possono persistere in una condizione di vigilanza in assenza di coscienza o arrestarsi nelle prime fasi di remissione. Qualora tale condizione persista per un tempo superiore ai 12 mesi, e soltanto in questi casi, proporremo il termine di *stato vegetativo persistente* o preferibilmente di *s. a. persistente*. In questi casi la sindrome può essere infatti considerata, con elevata probabilità, una condizione di irreversibilità (Formisano *et al.*, 1991; Formica e Formisano, 1991).

Trattamento

Il trattamento della s. a. post-traumatica consiste soprattutto nella prevenzione delle cosiddette complicazioni secondarie e terziarie. L'aumentato metabolismo basale e la disautonomia vegetativa, infatti, generalmente sono responsabili della grave condizione di marasma in cui questi pazienti evolvono. Gerstenbrand (1982) interpretava tale condizione come secondaria all'ipertono simpatico, frequentemente riscontrato in corso di s. a. L'uso di betabloccanti si è dimostrato in grado di ridurre l'aumentato catabolismo e, conseguentemente, la necessità di un aumentato supporto calorico (Hörtnagl *et al.*, 1990). Visalli (1972) suggeriva per questi pazienti la necessità di una nutrizione ipercalorica fino a 4000 calorie al giorno, mediante una miscela di carboidrati, grassi e proteine, somministrata inizialmente per via parenterale e successivamente per sondino nasogastrico.

Un farmaco che in genere viene utilizzato nelle fasi più avanzate di remissione da una s. a., è la *L-DOPA* associata agli inibitori della decarbossilasi (Sinemet® e Madopar®), sia per le proprietà di attivazione della vigilanza (Bricolo e Dalle Ore, 1970), che per il miglioramento di sintomi extrapiramidali, quali l'acinesia, l'amimia, la rigidità, la ipersalivazione e la seborrea, praticamente sempre presenti nella remissione della s. a. (Saltuari *et al.*, 1986). La *L-DOPA* ha, tra gli altri, il vantaggio di migliorare il deficit della iniziativa verbale, che abbiamo definito mutismo post-traumatico e che può rappresentare una fase di passaggio durante il recupero del contatto con l'ambiente esterno di questi pazienti.

La rigido-spasticità che già nelle fasi più precoci congela il paziente in postura di decorticazione e di decerebrazione è generalmente trattata con *farmaci antispastici* quali il ba-

clofene (Liorsesal®), il diazepam (Valium®) o il dantrolene (Dantrium®), aggiustando i dosaggi secondo gli effetti collaterali di tipo centrale, che consistono soprattutto in riduzione della vigilanza e sonnolenza. Il diazepam viene preferito quando sono presenti spasmi in flessione o in estensione (*stretch cramps*) e qualora sia presente una comizialità concomitante. Più recentemente, la possibilità di iniettare sostanze per via intrarachidea con dismissione continua di farmaci antispastici sembra rappresentare una interessante possibilità terapeutica per la spasticità (Saltuari *et al.*, 1989) (v. anche: SPASTICITÀ, XIV, 630-637). Per quanto riguarda la terapia antiepilettica, in pazienti con s. a. post-traumatica, esistono in letteratura numerose controversie riguardo la terapia preventiva (Glotzner, 1980; Blackwood *et al.*, 1981). Una terapia antiepilettica andrebbe iniziata soltanto all'insorgenza della prima crisi, adottando un atteggiamento di intervento al bisogno, possibilmente con diazepam, almeno nella fase acuta dopo il trauma. In caso di sintomatologia epilettica conclamata, la terapia di elezione consiste nella *difenilidantoina* (Dintoina®) o *carbamazepina* (Tegreto®), che rappresentano farmaci adeguati per le caratteristiche di focalità delle crisi. La carbamazepina, inoltre, sembra in grado di modulare sintomi come la labilità affettiva di pazienti con sindrome psicorganica post-traumatica.

Una *mobilizzazione passiva* dei pazienti già in fase acuta di coma rappresenta una attività terapeutica specifica, in quanto può esercitare una attivazione indiretta del sistema reticolare ascendente. Tale mobilizzazione, associata a un corretto posizionamento e a una adeguata igiene del paziente, consente inoltre la prevenzione di complicanze terziarie quali le ulcere da decubito, le contratture e quindi le ossificazioni periarticolari a livello delle articolazioni maggiori. In particolare, una mobilizzazione corretta è di primaria importanza allo scopo di evitare lo sviluppo di retrazioni tendinee e muscolari, terreno predisponente per la formazione di microtraumatismi, stravasi ematici e quindi *calcificazioni periarticolari*. Per quanto riguarda la terapia medica preventiva di tali ossificazioni sembra ormai acquisita la utilità dei *difosfonati* (v.*) che inibiscono la mineralizzazione ossea, diminuiscono la sintesi di idrossicolecalciferolo e riducono l'assorbimento intestinale del calcio.

Gerstenbrand (1970) interpretava le calcificazioni periarticolari (presenti nel 25% dei casi con s. a.) come secondarie a turbe disautonomiche e ad una alterata regolazione del metabolismo del calcio. Una condizione essenziale perché questa complicanza si manifesti va ricercata in un aumento importante e costante del tono muscolare, con postura in decorticazione o in decerebrazione (Gerstenbrand *et al.*, 1989). Un intervento chirurgico di tenotomia e allungamento dei tendini per le retrazioni tendinee e di asportazione delle ossificazioni periarticolari era riservato finora alla fase di danno stabilizzato. Più recentemente un intervento più precoce sulle calcificazioni periarticolari sembra assicurare buoni risultati, soprattutto per la riduzione di complicazioni quali le retrazioni tendinee e le atrofie muscolari da non uso (Stockhammer *et al.*, 1990).

Nei casi ad evoluzione benigna, i pazienti con s. a. necessitano comunque di una riabilitazione di lunga durata, costante e con intervento associato sul recupero motorio e psichico. La famiglia svolge un ruolo fondamentale nel recupero di questi pazienti; i familiari rappresentano infatti lo stimolo più importante per la ripresa del contatto con l'ambiente esterno. La costanza della presenza di figure importanti va inoltre integrata da una *équipe* riabilitativa e da un *nursing* adeguato che, soprattutto attraverso un continuo rinforzo verbale, trasformi una routinaria assistenza infermieristica in un utile intervento di stimolazione ambientale. Tali stimoli sono da considerare indispensabili in pazienti che, a seguito di un disturbo prolungato di coscienza e spesso di una lunga permanenza in reparti di rianimazione, hanno subito una privazione sensoriale globale di così lunga durata da creare danni cerebrali e neuromuscolari secondari, che si potrebbero definire «da non uso». Un precoce reinserimento familiare e, quando possibile, sociale può rappresentare un importante e a volte indispensabile strumento riabilitativo.

Bibliografia

- Adams J. H., Graham D. I., Murray L. S., Scott G., *Ann. Neurol.*, 1982, **12**, 557-563.
- Binder H., Gerstenbrand F., *Post-traumatic vegetative syndrome*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, 1976, Vol. 24, Part II, Chapt. 30, pp. 575-598.
- Blackwood E., McQueen J., Harris P. et al., *A clinical trial of phenytoin in the prophylaxis of epilepsy following head injury: preliminary report*, in Dam M., Gram L., Penry K. eds., *Advances in Epileptology*, 1981, Raven Press, New York, pp. 521-525.
- Bricolo A., Dalle Ore G., *Sist. Nerv.*, 1970, **22**, 175-183.
- Bricolo A., Turazzi S., Feriotti G., *J. Neurosurg.*, 1980, **52**, 625-634.
- Crompton M. R., Teare D. R., Bowen D. A. L., *Lancet*, 1966, **II**, 938-940.
- Formisano R., Lamberti G. F., Saltuari L., Gerstenbrand F., *Lo stato vegetativo persistente: aspetti medici, etici, giuridici*, XXX Congresso Nazionale della S.N.O. Cesena 24-26 maggio 1990.
- Formica M. M., Formisano R., *Atti 6° Corso di Aggiornamento in Riabilitazione Neuromotoria - Spoleto, 6-11 Maggio 1991*.
- Formisano R., Gisser G., Saltuari L. et al., *Erre come Riabilitazione*, 1990, **3**, 23-26.
- Formisano R., Saltuari L., De Vuono G. et al., *Erre come Riabilitazione*, 1990, **4**, 26-29.
- Formisano R., Saltuari L., Santilli V. et al., *Convegno Internazionale «Nuove Frontiere in Neuroriabilitazione, Salsomaggiore Terme (Parma), 10-13 Aprile 1991*.
- Formisano R., Schmidhuber-Eiler B., Saltuari L. et al., *Acta Neurochir. (Wien)*, 1991, **109**, 1-4.
- Formisano R., Saltuari L., Eiler B. et al., *Riv. Neurobiol.*, in corso di stampa.
- French J. D., *Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1952, **68**, 727-740.
- Frova G., Caspani L., Giurati G. et al., *Atti del II Congresso Internazionale ARICO*, 24-26 Giugno 1986, pp. 197-208.
- Gerstenbrand F., *Das traumatische Apallische Syndrom*, 1967, Springer Verlag, Wien.
- Gerstenbrand F., *Osterr. Arztezeit.*, 1970, **25**, 130-133.
- Gerstenbrand F., Formisano R., Saltuari L., *Disturbi di coscienza post-traumatici: classificazione, valutazione ed evoluzione in sindrome apallica*, in Agnoli A. ed., *Neurologia*, 1989, UTET, Torino, pp. 251-287.
- Gerstenbrand F., Rumpel E., *Traumi cranio-encefalici gravi: quadro clinico, evoluzione e trattamento*, in Berti T., Angelini C., *Medicina in Montagna*, 1982, Aggiornamenti Scientifici ISF, pp. 37-43.
- Glötzner F. L., *Antiepileptische Prophylaxe mit Carbamazepin bei Patienten mit schweren Schädel-Hirntraumen*, in Remschmidt H., Rentz E., Jungmann J. eds., *Epilepsie*, 1980, pp. 144-147.
- Grèvič N., *Rad. Jazu (Med.)*, 1982, **402**, **18**, 265-331.
- Grèvič N., *Acta Neurochir.*, 1983, **32** (Suppl.), 79-85.
- Haider W., Kristof T., Lackner F. et al., *J. Intens. Care Med.*, 1975, **b**.
- Hörtnagl H., Hammerle A. F., Hackl J. M., Brucke T., Rumpel E., *Intens. Care Med.*, 1980, **6**, 169-177.
- Jellinger K., *Secondary brainstem involvement in blunt head injury*, in Villani R., Papo I., Giovanelli M., Gaini S. M., Tomei eds., *Advances in Neurotraumatology*, 1983, Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 58-66.
- Jennet B., Plum F., *Lancet*, 1972, **1**, 734-737.

- Jennet B., Teasdale G., Braakman R. et al., *Neurosurgery*, 1979, **4**, 283.
- Kretschmer E., *Zschr. Ges. Neurol. Psychiatr.*, 1940, **169**, 576.
- Levy D. E., Knill-Jones R. P., Plum F., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1978, 293-306.
- Levy D. E., Caronna J. J., Burton H. S. et al., *JAMA*, 1985, **253**, 1420.
- Lewin W., *Br. Med. J.*, 1968, **1**, 465.
- Lindenberg R., *Dtsch. Zschr. Nervenheilkunde*, 1964, **185**, 637-663.
- McLellan D. R., Adams J. H., Graham D. I., Kerr A. E., Teasdale G. M., *The structural basis of the vegetative state and prolonged coma after non missile head injury*, in Papo I., Cohadon F. M., Massarotti M. eds., *Le coma traumatique*, 1986, Liviana, 165-185.
- Peerless S. J., Rewcastle N. B., *Can. Med. Assoc. J.*, 1967, **96**, 557-582.
- Peters G., Rothmund E., *Neuropathology of the traumatic apallic syndrome*, in Dalle Ore G., Gerstenbrand F., Lücking C. H., Peters G., Peters C. H. eds., *The Apallic Syndrome*, 1977, Springer Verlag, Berlin, pp. 78-87.
- Plum F., Posner J. B., *Diagnosis of Stupor and Coma*, 3 ed., 1980, Davis, Philadelphia.
- Saltuari L., Formisano R., Birbamer G. et al., *Atti LIMPE, XII Riunione, Perugia 10-11 ottobre 1986*.
- Saltuari L., Schmutzhard E., Kofler M. et al., *Lancet*, 1989, **II**, 503.
- Stockhammer G. et al., *21 Wissenschaftliche Tagung der Gesellschaft Österreichischer Nervenärzte und Psychiater*. Bad Ischl 25-28, 1990.
- Strich S. J., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 1956, **19**, 163-185.
- Strich S. J., *Lancet*, 1961, **II**, 443-448.
- Visalli F., *La neurotraumatologia d'oggi*, 1972, Verduci Edizioni Scientifiche, Roma.
- Walsche T. M., Cheri L., *Arch. Neurol.*, 1985, **42**, 1045-1047.
- Zoltan L., *Clinico-pathological changes in cases of traumatic brainstem lesions with long survival*, in Bischoff, Luthy E. eds., *Proceedings of 3rd International Congress of Neurological Surgery*, 1965, Excerpta Medica, Amsterdam.

RITA FORMISANO E FRANZ GERSTENBRAND

SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

[v. vol. XIV, col. 347]

In assenza di una definizione universalmente codificata, con il termine sindrome da anticorpi antifosfolipidi (*Antiphospholipid Syndrome*: APS) ci si riferisce alla presenza di manifestazioni cliniche quali trombosi (arteriosa o venosa), aborto ricorrente, piastrinopenia, *livedo* reticolare, unitamente alla presenza di anticorpi antifosfolipidi dimostrata dalla positività di VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), *Lupus Anticoagulant* (LAC) o anticorpi anticardiolipina (aCL). La VDRL rappresenta, come noto, un test sierologico per la diagnosi di sifilide, il LAC è un fattore plasmatico capace di prolungare i tempi di coagulazione fosfolipidi-dipendenti, gli aCL, infine, sono autoanticorpi facilmente dosabili mediante metodica ELISA.

Negli ultimi anni le conoscenze sull'immunologia degli anticorpi antifosfolipidi (APA) si sono ampliate grandemente e con esse quelle sulla sindrome clinica ad essi correlata. Come noto, si tratta di una forma morbosa che può manifestarsi in forma primaria (*Primary Antiphospholipid Syndrome*, PAPS) o nel quadro di altre patologie sistemiche quali LES (più frequentemente) (v. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO*), artrite reumatoide, sclerosi sistemica progressiva e sindrome di Sjögren (meno frequentemente). Si parla in quest'ultimo caso di s. da a. secondaria.

È stato di recente chiarito che le specificità antigeniche verso cui sono rivolti gli APA associati alla omonima sindrome sono rappresentate da epitopi conformazionali presenti sulle molecole di fosfolipidi a carica elettrica negativa legati a un'apolipoproteina: la β_2 -glicoproteina I. È quest'ultima una glicoproteina che svolge un importante ruolo fisiologico anticoagulante. Lo sviluppo delle conoscenze in questo settore potrà fornire una spiegazione dei meccanismi fisiopatologici responsabili delle trombosi e degli altri



ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

Aggiornamento della
Seconda edizione

Editor: LUCIANO VELLA

USES
Edizioni Scientifiche
Firenze

ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

I edizione: Copyright © 1950-1961 by Sansoni Edizioni Scientifiche S.p.A. - Firenze

II edizione: Copyright © 1973-1988 by USES Edizioni Scientifiche S.p.A. - Firenze

Aggiornamento I****: Copyright © 1993 by USES Edizioni Scientifiche S.r.l. - Firenze

ISBN 88-02-04687-5

Collaboratori del IV volume dell'Aggiornamento I

Rita FORMISANO
Aiuto Neurologo, Clinica di Riabilitazione Neuromotoria
«S. Lucia», Roma - SINDROME APALLICA.

Franz GERSTENBRAND
Direttore Clinica Neurologica, Univ. di Innsbruck, Austria
- SINDROME APALLICA.