

MALFORMAZIONI VASCOLARI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Le malformazioni vascolari o “angiomi” del sistema nervoso centrale sono costituite da una rete patologica di arterie, vene, capillari e/o canali cavernosi. Esse hanno una origine presumibilmente congenita, non hanno i caratteri della neoplasia, non sono in genere associate ad un pregresso trauma o stroke o ad altra potenziale causa di fistola vascolare e non possono esser riprodotte sperimentalmente. Tali lesioni possono esser considerate “dinamiche” in quanto caratterizzate da un continuo cambiamento in diametro ed aspetto.

L'incidenza degli angiomi in Europa ed in Nord America è di circa 4000-5000 nuovi casi ogni anno, un decimo dell'incidenza degli aneurismi intracranici (Perrett). Essi comprendono una gamma relativamente ampia di malformazioni vascolari, con aspetti anatomico-patologici e clinici peculiari.

CLASSIFICAZIONE ANATOMO-PATOLOGICA

Le malformazioni vascolari vengono classicamente divise in 4 tipi: a) malformazione artero-venosa (MAV), b) angioma cavernoso, c) angioma venoso, d) angioma capillare o teleangectasia (Poirier-Manuale, Solomon). Sebbene le MAV siano gli angiomi più comuni dal punto di vista clinico, serie autoptiche hanno dimostrato che gli angiomi venosi e le teleangectasie sono molto più frequenti (McCormickinSol), pur rimanendo spesso silenti per tutta la vita.

Le MAV sono costituite da vasi patologici che formano shunt arterovenosi diretti, senza una rete capillare intermedia e generalmente senza interposizione di parenchima nervoso. I vasi arteriosi che nutrono la malformazione sono sinuosi e dilatati così come le vene di scarico, compatti fra loro ed a volte di dimensioni abnormi. Molti dei canali che compongono la MAV hanno morfologia venosa, pur essendo strutturalmente dei vasi di transizione. Il numero, la lunghezza ed il calibro dei vasi che

costituiscono la MAV sono estremamente variabili ed il loro aspetto istologico è a metà strada tra quello tipico delle arterie e quello delle vene. Gli angiomi si sviluppano dislocando ai margini il parenchima, che generalmente preserva le sue funzioni. Nella maggior parte dei casi gli shunt artero-venosi determinano il passaggio di sangue a flusso elevato, offrendo una ridotta resistenza al flusso ematico, cosicché le dimensioni dei vasi afferenti e delle vene di drenaggio aumentano progressivamente nel tempo. I cambiamenti delle dimensioni dell'abnorme rete vascolare avvengono con modalità e tempi variabili da caso a caso in relazione alle caratteristiche embrionali dell'angioma. Alla diagnosi circa il 30% delle MAV ha il diametro massimo inferiore a 3 cm, il 60% tra 3 e 6 cm ed il 10% superiore a 6 cm. Spesso sono presenti fenomeni secondari come la trombosi, la scleroialinosi, le calcificazioni e metaplasia ossea. Il tessuto interstiziale è sempre presente e può esser costituito da leptomeningi o da parenchima nervoso ischemico o gliotico.

Circa il 90% delle MAV sono sopratentoriali, più spesso a livello della superficie degli emisferi cerebrali e nel territorio della arteria cerebrale media (lobi frontale, temporale e parietale). Infrequente è la loro osservazione in fossa cranica posteriore e molto rare sono le MAV spinali.

La rottura e la conseguente emorragia intraparenchimale costituiscono la principale complicanza delle MAV. L'analisi istopatologica di MAV rimosse chirurgicamente mostra spesso depositi di emosiderina e parenchima periferico gliotico, indicativi di microemorragie, anche in quei pazienti in cui non vi è alcuna traccia clinica di sanguinamento. Le malformazioni superficiali danno più spesso luogo ad emorragia subaracnoidea (ESA), mentre le profonde determinano in genere emorragie intracerebrali con eventuale inondamento ventricolare. Le MAV spinali rompendosi provocano ematomielia.e/o emorragia subaracnoidea.

Gli angiomi cavernosi o cavernomi sono malformazioni vascolari uniche o multiple in genere di piccole dimensioni, che appaiono come noduli ben circoscritti, di colorito bruno-rossastro (aspetto a "mora"). Sono costituiti da laghi vascolari fittamente stipati, circondati da pareti fibrose delimitate

internamente da un singolo strato endoteliale. Questi vasi "sinusoidali" formano una massa compatta, senza interposizione di parenchima nervoso. Negli interspazi della malformazione non sono riconoscibili né arterie né vene, tanto che i vasi ricordano strutturalmente quelli delle teleangectasie capillari, ma a differenza di questi hanno una maggiore tendenza a causare emorragia. Sebbene le emorragie siano raramente massive, i cavernomi mostrano pressoché costantemente depositi di emosiderina, aree di gliosi, calcificazioni e -nelle malformazioni più estese- focolai di ossificazione.

Gli angiomi cavernosi sono spesso situati a livello della corteccia degli emisferi cerebrali e cerebellari, anche se talvolta si osservano a livello dei nuclei della base, del tronco encefalico e del midollo spinale. Talvolta si associano ad altre malformazioni vascolari, come gli angiomi venosi e le teleangectasie.

Il flusso ematico all'interno dei cavernomi è tipicamente lento e sebbene possano causare una emorragia intracerebrale o, più raramente, una ESA, spesso sono di riscontro autoptico occasionale.

Gli angiomi venosi costituiscono la malformazione vascolare più frequente (McCormickinSol) e sono costituiti da vasi venosi anomali separati da parenchima nervoso normale. Possono esser costituiti da un'unica vena tortuosa ed abnormemente dilatata o da numerosi piccoli vasi venosi confluenti; mentre una chiara afferenza arteriosa non si osserva mai.

Gli angiomi capillari (teleangectasie capillari) sono malformazioni vascolari molto piccole (in genere inferiori al centimetro di diametro), spesso osservate a livello del ponte e frequentemente multiple, costituite da piccoli vasi di aspetto capillare. L'aspetto istologico dei vasi che li costituiscono è sostanzialmente sovrapponibile a quello dei capillari normali; tra i piccoli vasi si rinviene parenchima normale. Esse solo raramente mostrano segni di emorragia o trombosi, non divengono in genere sintomatici e la loro osservazione è per lo più in sede autoptica. Le teleangectasie capillari destano interesse in quanto sembrano rappresentare uno stadio precoce degli angiomi cavernosi (RigamontiinSol).

ASPETTI CLINICI

Le MAV raramente divengono sintomatiche nell'infanzia e dopo i 60 anni (SpetzlerCNS).

Aumentando l'entità del flusso attraverso gli shunt artero-venosi, il sangue destinato ad altre aree cerebrali o spinali è deviato verso la MAV, determinando un incremento delle dimensioni della malformazione ed una gamma di disturbi clinici che includono l'emorragia, la cefalea, l'epilessia ed i deficit ischemici locali (Fig.1).

L'emorragia intraparenchimale provocata dalla rottura dell'angioma costituisce la modalità d'esordio più comune (30-75% dei casi) (Drake,Solomon,Stein, Spetzler). L'emorragia subaracnoidea e lo spandimento intraventricolare spesso si associano alla raccolta ematica intracerebrale. La massima incidenza di sanguinamento si osserva tra gli 11 ed i 35 anni (Graf) ed a 20 anni il rischio è pari al 40% circa (Drake). Ogni paziente affetto da MAV ha un rischio di una prima emorragia pari all'1-3% all'anno, mentre il rischio di risanguinamento è circa il 6% nell'anno seguente la prima emorragia ed il 2-4% successivamente (Brown, Drake,Fults,Mullan13). Annualmente l'incidenza di mortalità e di morbilità per MAV non trattata è del 4-5% (Ondra6,Fults,Graf,Michelsen,Wilkins). Le piccole MAV hanno una maggiore probabilità di sanguinare rispetto a quelle più voluminose, con un rischio a 5 anni rispettivamente del 52% e del 10% (Drake,Graf). Frequenti sono inoltre i piccoli e limitati sanguinamenti che possono passare inosservati o esacerbare la sintomatologia in atto.

Contrariamente a ciò che accade per gli aneurismi intracranici, la prima emorragia da MAV è in genere benigna: la mortalità è circa del 10% (rispetto al 50% degli aneurismi), ma tende ad aumentare negli episodi successivi. L'incidenza di esiti neurologici è del 50% circa per ogni episodio emorragico. Ciò è in relazione alla scarsa incidenza di vasospasmo e di risanguinamento della MAV (Ondra5). Infatti ogni sanguinamento può esser separato dal successivo dal trascorrere di anni e, talvolta, di decenni (Jane,Ondra6,Perret).

Il quadro clinico è naturalmente legato alla sede dello spandimento emorragico, con conseguenti deficit sensitivo-motori, campimetrici, del liquaggio parlato e/o compreso, dei nervi cranici, cerebellari o sindromi da sezione parziale o completa del midollo spinale.

L'epilessia, generalizzata o parziale, costituisce il secondo sintomo per frequenza degli angiomi cerebrali, soprattutto se la malformazione è situata nei lobi temporale, frontale o parietale. Infatti circa il 25-50% dei pazienti affetti da una MAV o da angioma cavernoso, eccezion fatta per quelli localizzati in fossa cranica posteriore, presentano crisi epilettiche non riferibili ad un episodio emorragico. In molti casi è difficile distinguere se l'epilessia è il risultato di una o più piccole emorragie o di un focolaio irritativo adiacente alla MAV. Nella maggior parte dei casi l'epilessia è controllabile con la terapia medica, ma talvolta sono completamente risolte solo con il trattamento chirurgico.

La cefalea costituisce un problema frequente nei pazienti affetti da una MAV (10-20% dei casi) (Stein,Spetzler), mentre è rara nelle altre malformazioni vascolari in assenza di una emorragia. La cefalea assume a volte i caratteri dell'emicrania (soprattutto nelle MAV a livello del lobo occipitale), è spesso unilaterale, può essere associata ad un'aura pre-critica ed a disturbi visivi.

I deficit focali su base ischemica causati da un furto ematico arterioso da parte di una MAV a flusso elevato si osservano in circa il 10% dei casi, spesso con carattere progressivo nel corso degli anni (Costantino,Solomon¹⁴,Stein,Spetzler). L'ipotesi che i deficit siano provocati da un furto ematico a spese del parenchima attiguo l'angioma è stata confermata da studi del flusso ematico cerebrale mediante l'utilizzo di traccianti radioattivi (Solomon).

L'idrocefalo ostruttivo o aresorptivo ed i sintomi ad esso associati costituisce infine un altro problema non infrequente (10-15%) né trascurabile nei pazienti affetti da malformazione vascolare intracranica (Stein,Spetzler).

NEURORADIOLOGIA

In quanto fistole arterovenose, le MAV hanno aspetti angiografici e RMN tipici. Esse sono usualmente costituite da un "nido" centrale che riceve afferenze arteriose in genere da molti vasi di carico e che presenta un sistema di drenaggio costituito da vene che variano consistentemente in numero, calibro ed aspetto. Nel 15% dei casi si possono osservare anche aneurismi sulle arterie di carico, mentre meno frequenti sono le dilatazioni aneurismatiche venose.

Gli angiomi cavernosi non vengono in genere ben visualizzati dall'angiografia convenzionale, che risulta negativa in circa 1/3 dei casi (da cui il termine ormai in disuso di "angiomi criptici"). Ciò è soprattutto in relazione all'assenza di una afferenza arteriosa diretta ed al flusso lento nel loro contesto. L'introduzione della TAC e, nell'ultimo decennio, della RMN ha certamente aumentato le potenzialità diagnostiche, determinando un relativo aumento di incidenza di tali malformazioni, in passato spesso misconosciute. Alla TAC i piccoli cavernomi appaiono come aree ipodense che assumono contrasto tardivamente, mentre i più voluminosi appaiono come masse disomogeneamente iperdense che assumono il mezzo di contrasto. Naturalmente se la malformazione ha sanguinato recentemente apparirà con gli aspetti TAC dell'ematoma, ossia omogeneamente iperdensa e talvolta con effetto massa. L'aspetto RMN degli angiomi cavernosi è peculiare, soprattutto nelle sequenze pesate in T2, in cui la lesione appare come una massa di aspetto variegato, ipo- ed iper-intensa nel suo contesto, per la presenza di emosiderina, calcio, sangue coagulato e non coagulato, generalmente circondata da un anello ipointenso periferico (emosiderina). I cavernomi più piccoli possono invece apparire come aree circoscritte di "vuoto" di segnale.

Gli angiomi venosi sono in genere evidenti nella fase venosa dell'angiografia ed appaiono con l'aspetto del caput medusae. Alla TAC con mezzo di contrasto ed alla RMN essi appaiono come segnali vascolari lineari in sedi atipiche.

Le teleangectasie capillari sono di rara osservazione alla TAC ed alla RMN e non sono in genere ben visualizzabili all'angiografia (angiomi "criptici").

POSSIBILITA' TERAPEUTICHE

Valutando le possibilità terapeutiche disponibili per gli angiomi intracranici ogni neurochirurgo deve sempre bilanciare i rischi correlati al trattamento con quelli associati alla storia naturale della malformazione. Le alternative terapeutiche includono le seguenti possibilità (eventualmente associate tra loro): 1) trattamento chirurgico di asportazione o chiusura della malformazione vascolare; 2) embolizzazione endovascolare; 3) radiochirurgia.

Tali trattamenti sono indicati per le MAV e per gli angiomi cavernosi, in quanto gli angiomi venosi e le teleangectasie capillari non richiedono usualmente alcun trattamento. Alcune perplessità sussistono ancora sulla necessità o meno di trattare gli angiomi, soprattutto cavernosi, scoperti incidentalmente; non vi sono invece dubbi sul fatto che le malformazioni ad esordio emorragico debbano essere trattate chirurgicamente (Solomon).

Gli angiomi cavernosi sopratentoriali, cerebellari e del midollo spinale sono in genere trattati in modo risolutivo chirurgicamente, mentre presenta ancora molti rischi il trattamento chirurgico dei cavernomi localizzati a livello del diencefalo e del tronco encefalico (Yasargil^{1,16}, Rigamonti, Ondra)..

Le maggiori difficoltà si hanno comunque nelle indicazioni cliniche al trattamento più opportuno delle MAV. Sebbene esse abbiano una storia naturale associata ad una incidenza non trascurabile di sintomi devastanti, ogni trattamento possibile espone il paziente ad un rischio consistente in termini di mortalità e, soprattutto, di morbidità (Solomon).

Il trattamento chirurgico delle MAV è naturalmente l'unico certamente definitivo, anche se può essere associato ad una significativa morbidità e, talvolta, mortalità (Drake¹⁷, Stein¹⁸). I dati clinici ed i sintomi d'esordio costituiscono senza dubbio i più importanti criteri selettivi. Infatti, studi condotti sulla storia naturale degli angiomi hanno confermato che anche se il sintomo d'esordio è la cefalea o l'epilessia il paziente è ad alto rischio di emorragia (Ondra⁶); viceversa, pazienti che si presentano con

una emorragia quale primo sintomo spesso possono trascorrere anni o decenni senza presentare un nuovo episodio emorragico.

L'età costituisce un altro importante criterio selettivo: in genere non è raccomandabile sottoporre ad intervento chirurgico pazienti asintomatici con età superiore ai 55-60 anni. Infatti, a 55 anni il rischio chirurgico è sostanzialmente sovrapponibile a quello legato alla storia naturale della MAV per il resto della vita del paziente.

Anche la sede della malformazione è ugualmente rilevante. Se l'area è considerata "inaccessibile" (diencefalo, tronco encefalico) il rischio di gravi deficit neurologici residui è elevato (Batjer¹⁹,Chou²⁰,Drake²¹,Solomon^{23,24}); pertanto, queste MAV dovrebbero essere trattate chirurgicamente soltanto in pazienti giovani, con esordio emorragico e da un team neurochirurgico esperto. Anche gli angiomi della superficie mediale degli emisferi presentano un rischio chirurgico più elevato di quelli localizzati in altre aree sopratentoriali (Heros²⁵,Solomon²⁶,Stein²⁷). Piccole MAV localizzate a livello di un polo emisferico e quindi facilmente accessibili possono essere trattate chirurgicamente anche in pazienti meno giovani.

Altro importante parametro decisionale è rappresentato dalle dimensioni e dalla forma della MAV. Angiomi che interessano più lobi cerebrali possono essere rimossi, ma con notevoli difficoltà chirurgiche e con un elevato rischio di deficit neurologici postoperatori. È sconsigliabile trattare queste malformazioni nei pazienti più anziani, mentre nei soggetti giovani possono essere richiesti più di un intervento ed una terapia embolizzante preoperatoria.

Allo scopo di valutare il rischio chirurgico delle MAV sono state proposte diverse classificazioni in gradi che prendono in considerazione le dimensioni, la sede, ed il numero e la complessità di arterie afferenti e di vene efferenti (Lussenhop²⁸, Spetzler²⁹). Al momento la classificazione più attuale ci sembra quella di Spetzler (JNS,CNS), che divide le MAV in 5 tipi (con rischio chirurgico crescente) in relazione ai seguenti parametri: 1) diametro massimo dell'angioma (<3cm = 1 punto, 3-6cm = 2 punti,

> 6cm = 3 punti), 2) area cerebrale colpita (non eloquente = 1 punto, eloquente = 2 punti) e 3) drenaggio venoso (superficiale = 1 punto, profondo = 2 punti) (Fig.X).

Relativamente alla tecnica chirurgica utilizzata per la rimozione delle MAV, l'accesso si ottiene attraverso un'ampia craniotomia centrata sulla lesione, facendo in modo di lasciare un ampio margine tra i bordi della malformazione e l'osso. Una volta aperta la dura in modo ampio, il chirurgo deve fare molta attenzione a non danneggiare le larghe vene di scarico dell'angioma che possono esser aderenti alla dura o scaricare direttamente in essa. Le vene distese ed arterializzate costituiscono il miglior repere superficiale dell'angioma, che spesso emerge dalla corteccia soltanto in una piccola area, presentando la sua porzione principale al di sotto di uno strato più o meno esteso di corteccia normale. Evitando di danneggiare quest'ultima e di chiudere subito le vene di scarico dell'angioma, si pratica una incisione circonferenziale attorno la MAV. Nella profondità di uno o più solchi si rinvencono usualmente le arterie afferenti, che devono esser chiuse. Seguendo un andamento spiraliforme dalla superficie alla profondità si isola tutta la malformazione, chiudendo contemporaneamente i vasi di carico, con conseguente riduzione del flusso nell'angioma e del rischio di un profuso sanguinamento. Isolata tutta la MAV e chiuse tutte le arterie afferenti la massa angiomatosa si "affloschia"; a questo punto è possibile chiudere le vene di scarico e rimuovere l'angioma in blocco. A volte può esser necessario ridurre notevolmente la pressione arteriosa (ipotensione controllata) per ottenere un minor sanguinamento ed una migliore emostasi. Naturalmente angiomi voluminosi o localizzati in aree critiche (superficie mediale degli emisferi, diencefalo e nuclei della base, incisura del tentorio, fossa cranica posteriore e tronco encefalico) richiedono approcci particolari (Solom23,24,26,Stein27,Almeida30,Hilal31,Yasarg32,33,Kune34,Viale36,38Wilson37,Batjer19,Drake21).

Le complicanze postoperatorie più comuni sono l'emorragia tardiva (12-24 ore dopo l'intervento) e l'epilessia, contro la quale è consigliabile una copertura anticonvulsivante per almeno 3 mesi.

L'emorragia postoperatoria può essere legata 1) ad un residuo della malformazione lasciato durante l'asportazione chirurgica, per cui si rende necessario reintervenire per rimuovere l'ematoma ed il resto della MAV, oppure 2) al fenomeno definito "normal perfusion pressure breakthrough" (NPPB) (Spetzler¹⁵, Orsi, nslav). Il NPPB si manifesta in genere con piccole emorragie intraparenchimali ed edema cerebrale diffuso nell'emisfero circostante il focolaio chirurgico. Tale fenomeno talvolta può verificarsi già nella fase operatoria dell'emostasi e sembra essere attribuibile alla incapacità di contenere un improvviso aumento di volume ematico da parte dei normali vasi del parenchima sano attorno alla MAV, sangue che prima dell'asportazione chirurgica circolava ad alto flusso all'interno dell'angioma. Il trattamento della NPPB richiede una disidratazione contenuta ed una ipotensione controllata per ore o, a volte, per alcuni giorni (Orsi), onde evitare i gravi danni provocati dalle microemorragie e dall'edema diffusi.

L'embolizzazione endovascolare solo raramente determina una scomparsa completa della MAV e probabilmente un'angioma parzialmente oblitterato ha una storia naturale più a rischio di emorragia di uno non trattato. Non è inoltre possibile escludere con certezza che larghe porzioni dell'angioma trombizzate possano nel tempo ricanalizzarsi e riformare shunt artero-venosi. Pertanto l'embolizzazione non può costituire l'unico trattamento di una MAV, ma deve essere combinato con un adeguato trattamento chirurgico (Hilal³¹, Luessenhop^{39,42}, Debrun⁴⁰, Klara⁴¹, Stein^{43,44}). L'embolizzazione può infatti chiudere con successo una o più arterie afferenti; ciò è utile soprattutto nelle malformazioni più voluminose, in quanto ne facilita la successiva asportazione chirurgica. Inoltre, riducendosi gradualmente il flusso all'interno della MAV diminuisce anche il rischio del NPPB postoperatorio, in quanto si verifica una progressiva redistribuzione della massa sanguigna circolante nei vasi cerebrali adiacenti all'angioma. In qualche caso l'embolizzazione può ridurre il volume della MAV ad un punto tale che può essere sufficiente un successivo trattamento radiochirurgico.

La radiochirurgia costituisce un approccio relativamente nuovo nel trattamento degli angiomi

cerebrali (Kjellberg45,Steinberg46,Steiner47). Con un sistema di centraggio stereotassico, radiazioni ad energia elevata vengono convogliate su di una ristretta area cerebrale contenente il nido dell'angioma. Le radiazioni vengono prodotte da una gamma-knife camera (Steiner47), che utilizza sorgenti di cobalto ad alta energia, da raggi protonici o da un acceleratore lineare (Kjellberg45, Steinberg46,Winstom48). La radiochirurgia determina una sclerosi graduale dei vasi sanguigni, che nell'arco di 1 o 2 anni dopo il trattamento determinina una obliterazione dell'angioma. Questo costituisce uno dei principali problemi della radiochirurgia, in quanto il paziente durante tale periodo è esposto ad un consistente rischio di sanguinamento. Pertanto le MAV facilmente aggredibili chirurgicamente non dovrebbero esser trattate con la radiochirurgia, riservando quest'ultima a quei pazienti con piccoli angiomi ma con rischi chirurgici generali (malattie sistemiche gravie, età avanzata) e/o locali (zone critiche).

La radiochirurgia si è infatti dimostrata efficace soprattutto nel trattamento delle piccole MAV, mentre con malformazioni aventi un diametro massimo maggiore di 2 cm si ottengono risultati meno soddisfacenti (Steiner47). Con dosaggi appropriati gli effetti indesiderati sul parenchima cerebrale sono accettabili, limitandosi a piccole aree di radionecrosi (Steinberg46), anche se non sono del tutto note le conseguenze a lungo termine.