

Patologie neurologiche rare e tecnologie avanzate

A cura di: E. Buffone, A. Nicolato, B. Zanotti



Proceedings

2019



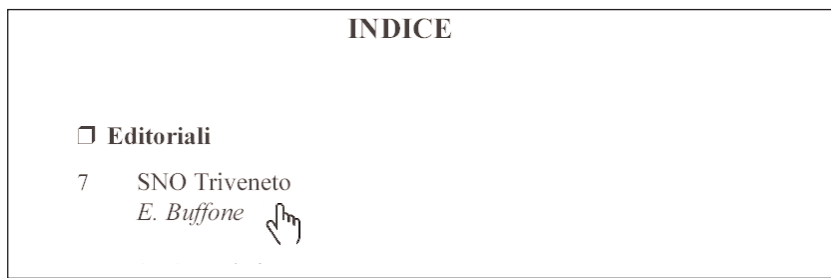
SNO Triveneto
- Convegno -

6 dicembre 2019, Villafranca di Verona

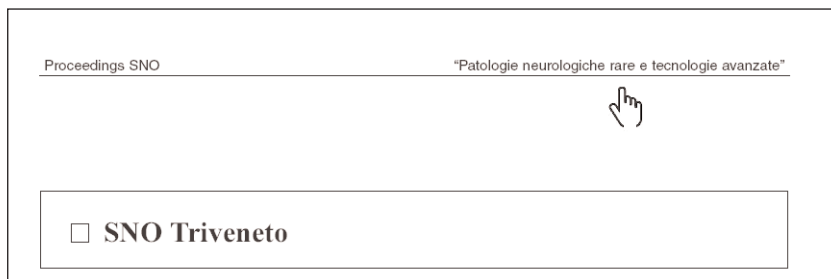
INFORMAZIONI PER



1. Dai titoli dell'indice si raggiungono direttamente gli articoli



2. Dagli articoli si torna all'indice cliccando sulla testatina



3. Dall'indice degli Autori si va direttamente all'articolo cliccando sul numero della pagina



PROCEEDINGS 

10



SEZIONE REGIONALE TRIVENETO

PATOLOGIE NEUROLOGICHE RARE E TECNOLOGIE AVANZATE

A cura di:

Ebba Buffone
Antonio Nicolato
Bruno Zanotti



NEW MAGAZINE EDIZIONI

DR.SS EBBA BUFFONE
*UOC di Neurologia,
Ospedale "Marcello Magalini",
Villafranca di Verona*

DR. ANTONIO NICOLATO
*USO di Radiochirurgia e Neurochirurgia Stereotassica,
UOC di Neurochirurgia B, Dipartimento ad Attività Integrata di Neuroscienze,
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona*

DR. BRUNO ZANOTTI
*Neurochirurgia,
Azienda Ospedaliera "Carlo Poma", Mantova*

In copertina veduta del castello scaligero di Villafranca di Verona.

Gli Autori, i Curatori e l'Editore hanno posto particolare attenzione affinché, in base alle più recenti conoscenze mediche, procedure, farmaci e dosaggi siano riportati correttamente. Declinano, comunque, ogni responsabilità sul loro uso e consigliano di consultare le note informative delle Industrie produttrici ed i dati della letteratura. I riferimenti legislativi sono stati controllati, ma il rimando alle pubblicazioni ufficiali è d'obbligo. La correttezza delle affermazioni e delle citazioni bibliografiche è sotto la diretta responsabilità degli Autori.

© Copyright 2019 by new MAGAZINE

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without written permission of the copyright holder.

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo senza il permesso scritto dell'Editore.

new MAGAZINE edizioni
via dei Mille, 69 - 38122 TRENTO
www.newmagazine.it
1^a edizione 2019
ISBN 978-88-8041-125-3

INDICE

□ Editoriali

- 7 SNO Triveneto
E. Buffone
- 9 SNO Updating
D. Consoli, A. Nicolato, B. Zanotti

□ Comunicazioni

- 11 Aceruloplasminemia: una malattia neurodegenerativa da riconoscere e trattare precocemente
M. Bodini, G. Marchi, F. Busti, A.L. Zidanes, A. Castagna, D. Girelli
- 19 Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per il trattamento degli angiomi cavernosi cerebrali
P.P. Berti, A. Pasqualin, D.A. Ramaroli, P. Meneghelli, G.K. Ricciardi, B. Masotto, M. Longhi, R. Foroni, E. Zivelonghi, P.M. Polloniato, S. Dall'Oglio, C. Bovo, S. Tardivo, G. Pinna, F. Sala, E.F.M. Ciceri, C. Cavedon, R. Mazzarotto, P. Zanatta, N. Smania, R. Castello, A. Nicolato
- 31 La radiocirurgia stereotassica nel trattamento degli angiomi cavernosi cerebrali: un'analisi retrospettiva

di 54 pazienti in un singolo Istituto
P.P. Berti, M. Galuppo, M. Longhi, D.A. Ramaroli, G.K. Ricciardi, R. Foroni, E. Zivelonghi, P.M. Polloniato, S. Dall'Oglio, J. Lardani, S. Catelan, R. Mazzarotto, F. Sala, G. Pinna, A. Nicolato

- 41 Trattamento dei cavernomi con metodica CyberKnife
Z. Perini, U. Fornezza, G. Zambon, L.S. Casentini
- 47 Tremore essenziale: trattamento con Deep Brain Stimulation, Gamma Knife e Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery
Stato dell'arte e risultati preliminari dopo 2 anni di esperienza con MRgFUS e radiocirurgia del tremore a Verona
M. Longhi, G. Bulgarelli, G.K. Ricciardi, E.F.M. Ciceri, S. Tamburin, T. Bovi, G. Tommasi, L. Bertolasi, R. Foroni, E. Zivelonghi, P.M. Polloniato, J. Lardani, B. Bonetti, M. Tinazzi, C. Cavedon, R. Mazzarotto, S. Montemezzi, G. Pinna, F. Sala, C. Bovo, A. Nicolato
- 57 **Indice alfabetico degli Autori**

□ SNO Triveneto

Cari amici,
dopo un lungo periodo di inattività, il 25 gennaio 2019 si è ricostituito la SNO Triveneto, Sezione Regionale della SNO Italia (Scienze Neurologiche Ospedaliere – Società dei Neurologi Neurochirurghi Neuroradiologi Ospedalieri).

Al fine di celebrare questo evento il nuovo Direttivo SNO Triveneto ha organizzato un Convegno che vorrà essere una preziosa occasione di confronto tra le diverse anime, neurologi, neurochirurghi, neuroradiologi e specializzazioni neurologiche affini, delle Scienze Neurologiche Ospedaliere del Nord-Est italiano.

Il contesto in cui queste diverse professionalità si trovano ad operare sta profondamente mutando per i notevoli cambiamenti che il progresso scientifico sta impetuosamente imponendo all'esercizio della professione medica. L'avanzamento delle conoscenze impone una sempre maggiore crescita degli approcci multidisciplinari ed un continuo e impegnativo processo di aggiornamento che non sempre coincide con

le possibilità concrete di soddisfare questo obiettivo. Argomento di notevole attualità e peso è la necessità di soddisfare le richieste di salute sia dei pazienti affetti da malattie acute, sia di quelli affetti da malattie croniche, ma anche di quelli affetti da malattie rare affinché si possa riconoscerle sempre più spesso e non essere rare perché sottodiagnosticate.

Tale necessità richiede una forte sinergia tra rete ospedaliera e rete territoriale, e per farlo è indispensabile che tutti i protagonisti di queste due realtà collaborino alla realizzazione dell'obiettivo primario: la cura del paziente. Questo scenario articolato e complesso richiede l'organizzazione di un Convegno che permetta l'espressione e il confronto delle più avanzate conoscenze scientifiche nell'ambito di alcune malattie neurologiche rare, della malattia di Parkinson nella fase avanzata e dell'epilessia.

EBBA BUFFONE
Coordinatore SNO Triveneto

Editoriale

□ SNO Updating

L'innovazione SNO è un dato di fatto. Le neuroscienze permeano, e non poco, tutto il nostro esistere. A tutti i livelli. Banalizzando, ma neppure tanto, parliamo anche di neurogastronomia, tanto per comprendere che anche nei più basilari dei processi esistenziali le neuroscienze sono coinvolte. E su su fino alle alterazioni d'organo o di sistema dove il sistema nervoso e, perché no, la stessa interazione mente-cervello, è sempre e comunque coinvolta.

Da questo ne deriva che le neuroscienze, per loro propria natura, sono, non solo multidisciplinari (con tutte le declinazioni neuro possibili ed immaginabili), ma multistratificate su molti piani di saperi, dall'infinitamente piccolo, molecolare, fino all'estremamente complesso, quale è il "segno" neurologico, epifenomeno di un intreccio complessissimo di interazioni ed eventi.

L'incontro di Villafranca di Verona, della SNO del Triveneto, scorrendo il programma, ne è sintesi pragmatica. Si parte dalla fenilchetonuria (PKU) che è una malattia metabolica ereditaria potenzialmente grave, soprattutto per il sistema nervoso, passando per l'aceruloplasminemia che è una malattia neurodegenerativa da accumulo di ferro nel cervello ad esordio nell'età adulta, caratterizzata da anemia, degenerazione retinica, diabete e vari sintomi neurologici. Senza perdere di vista l'aspetto eminentemente pratico che caratterizza i professionisti SNO, vale a dire l'affrontare il counseling genetico delle Malattie Rare. La giornata di studio prosegue con l'argomentare sugli angiomi cerebrali in varie modalità terapeutiche,

dalla chirurgia, alla Gamma Knife (GK), alla Cyberknife. Tracciando anche una dissertazione su possibili linee guida (ecco, sempre, la ricaduta pratica!).

Si prosegue con le terapie avanzate, possibili, nei disturbi del movimento ed in particolare della *Deep Brain Stimulation* (DBS), della GK e della chirurgia a base di ultrasuoni focalizzati e guidati dalla risonanza magnetica (*Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery*: MRgFUS). Le punte più avanzate della ricerca.

Per non dimenticarsi che ogni patologia ha dietro delle Persone e per questa sono ospitati anche i rappresentanti dell'"Associazione Nazionale Angioma Cavernoso Cerebrale", nella figura della sua Presidente, Rita Treglia e dell'"Associazione Pazienti Parkinsoniani" per voce di Marina Savio.

Questo fascicolo raccoglie alcuni lavori al fine di lasciare traccia dell'attività scientifica SNO e permettere un costante aggiornamento anche in chi non ha potuto essere presente alle lezioni frontali.

La SNO, quindi, a fianco dei professionisti delle Neuroscienze. Sempre.

DOMENICO CONSOLI
Presidente SNO Service

ANTONIO NICOLATO
Segretario SNO Triveneto

BRUNO ZANOTTI
Segretario Nazionale SNO

Corrispondenza: Dr. Bruno Zanotti, Redazione new Magazine edizioni, via dei Mille 69, 38122 Trento (TN), e-mail: bruno.zanotti@progressneuroscience.com

Patologie neurologiche rare e tecnologie avanzate - Convegno SNO Triveneto, 6 dicembre 2019, Villafranca di Verona (VR).

Atti a cura di Ebba Buffone, Antonio Nicolato, Bruno Zanotti.

Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-125-3

Comunicazione

□ **Aceruloplasminemia: una malattia neurodegenerativa da riconoscere e trattare precocemente**

M. BODINI, G. MARCHI, F. BUSTI, A.L. ZIDANES, A. CASTAGNA, D. GIRELLI

UOC di Medicina Generale Malattie Aterotrombotiche e Degenerative, Gruppo Interdisciplinare Malattie del Ferro (GIMFer), Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

RIASSUNTO: L'aceruloplasminemia è una rara malattia genetica autosomica recessiva, causata da mutazioni bialleliche nel gene della ceruloplasmina, determinanti un'assente o marcatamente ridotta produzione o funzionalità della proteina. La ceruloplasmina è una ferro-ossidasi con un ruolo importante nell'estrusione di ferro da vari tipi cellulari e nel mantenimento dell'omeostasi del ferro, in particolare a livello cerebrale, ove sembra avere effetti neuro-protettivi. Tra le malattie neurodegenerative con accumulo di ferro, l'aceruloplasminemia è l'unica ad essere caratterizzata da sovraccarico di ferro sistemico oltre che cerebrale. L'esordio clinico avviene generalmente in età adulta e il fenotipo è eterogeneo, sono stati descritti diabete, retinopatia, epatopatia e progressivi sintomi/segni neuropsichiatrici, che riflettono le possibili sedi di accumulo di ferro. Il quadro neuropsichiatrico varia da sfumate alterazioni comportamentali a manifestazioni cerebellari, extrapiramidali, cognitive e grave disabilità. Le sedi tipiche di accumulo cerebrale, evidenziabili in RM come aree di ipointensità in sequenze T2* e T2 fast spin echo, sono i nuclei dentati del cervelletto, i gangli della base e il talamo. Una lieve anemia microcitica con bassa saturazione transferrinica e "paradossale" iperferritinemia può precedere l'insorgenza del quadro clinico conclamato di decenni. Il riconoscimento di questi semplici segni biochimici e il dosaggio della ceruloplasmina possono portare alla diagnosi di malattia riducendo l'usuale notevole ritardo diagnostico, causa di progressione di malattia e complicanze. La terapia si basa sulla ferro-chelazione, generalmente efficace nel ridurre il sovraccarico sistemico di ferro, meno nel migliorare l'accumulo cerebrale e le manifestazioni neuropsichiatriche di malattia, se già presenti. È quindi fondamentale per il Neurologo e per altri Specialisti che possono incontrare questi pazienti in fase diagnostica, la conoscenza dell'aceruloplasminemia per poter formulare una diagnosi e impostare una terapia precoce al fine di prevenire l'evoluzione neurodegenerativa e disabilitante della malattia, spesso irreversibile una volta instaurata.

PAROLE CHIAVE: Aceruloplasminemia, Ferro, Malattie neurodegenerative con accumulo di ferro, Neurodegenerazione.

□ **INTRODUZIONE**

Negli ultimi anni è cresciuto l'interesse per lo studio della relazione tra omeostasi del ferro ed encefalo, in quanto è stato documentato per comuni malattie neurodegenerative come la malattia di Parkinson e la ma-

lattia di Alzheimer, un locale accumulo di ferro⁽¹⁻⁴⁾. L'ACeruloPlasminemia (ACP) è un'entità nosologica annoverata tra le malattie neurodegenerative con accumulo di ferro (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: NBIA)⁽⁵⁾. L'ACP è caratterizzata dal deficit quantitativo o qualitativo della CeruloPlasmi-

Corrispondenza: Dr. Giacomo Marchi, UOC Medicina Generale Mal. Aterotromb. Degener., Azienda Ospedaliera Universitaria, piazzale L.A. Scuro 10, 37134 Verona (VR), tel 045-8124262, fax 045-8127496, e-mail: marchigiaco@pec.it, www.gimferverona.org **Patologie neurologiche rare e tecnologie avanzate** - Convegno SNO Triveneto, 6 dicembre 2019, Villafranca di Verona (VR).

Atti a cura di Ebba Buffone, Antonio Nicolato, Bruno Zanotti.

Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-125-3

na (CP), un enzima con attività ferro-ossidasi, contenente rame, implicata nell'estrusione di ferro da vari tipi cellulari. La CP interagisce con l'asse epcidina-ferroportina, risultando quindi una proteina cruciale nel mantenimento di una normale omeostasi del ferro. A livello cerebrale essa sembra avere funzioni neuroprotettive⁽⁶⁾. L'ACP rappresenta quindi una patologia paradigmatica per lo studio dell'associazione tra accumulo di ferro cerebrale e neurodegenerazione. Inoltre, l'ACP è considerata unica nel suo genere per due motivi: tra le patologie da sovraccarico marziale è l'unica in cui si sviluppa una neuropatia significativa; viceversa, tra le NBIA, l'ACP è l'unica forma che si associa ad un sovraccarico di ferro sistemico^(7,8).

La diagnosi di ACP è spesso caratterizzata da un importante ritardo diagnostico, perché il paziente affetto può giungere all'osservazione di specialisti diversi e non sempre preparati al riconoscimento di tale patologia^(9,10). Questo aspetto rappresenta un grave problema, poiché una diagnosi tempestiva e il trattamento precoce sono cruciali per prevenire le complicanze neurologiche della malattia, che in genere risultano essere irreversibili una volta stabilite.

□ GENETICA ED EPIDEMIOLOGIA

L'ACP è causata da mutazioni bialleliche nel gene CP, un gene di 20 esoni che comprende circa 65 kb di DNA, situato nel locus cromosomico 3q24-q25 e codificante CP⁽¹¹⁻¹³⁾. Le mutazioni patogenetiche conducono ad un'assente o ridotta attività ferro-ossidasi. Attualmente sono state descritte 28 mutazioni missense, 17 frameshift, 13 splicing e 8 nonsense^(9,14).

Le conoscenze sull'epidemiologia dell'ACP si basano in gran parte su studi sulla popolazione giapponese, in cui la malattia è stata segnalata per la prima volta nel 1987 da Miyajima e collaboratori, con la descrizione di una donna di 52 anni che presentava blefarospasmo, degenerazione retinica e diabete mellito⁽¹⁵⁾. Gli stessi Autori in seguito stimarono la prevalenza della malattia approssimativamente a 1:2.000.000 in individui giapponesi nati da matrimoni tra non consanguinei⁽¹⁶⁾. Di fatto la prevalenza di ACP nella popolazione non-giapponese è sconosciuta.

□ FISIOPATOLOGIA DELLA CERULOPLASMINA

La CP è costituita da una singola catena polipeptidica

di 1046 aminoacidi in grado di legare fino a sei atomi di rame. Il rame viene incorporato nella CP prima della sua secrezione e questa fase è determinante per la sua funzione e stabilità⁽¹⁷⁾. La secrezione di una CP carente di rame porta infatti alla sua rapida degradazione nel plasma⁽¹⁸⁾. Esistono due distinte isoforme di CP generate mediante splicing alternativo a livello degli esoni 19 e 20: una forma solubile presente nel plasma e una forma ancorata alla membrana cellulare tramite il glicosilfosfatidilinositolo (Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol GPI)⁽¹⁹⁾. L'isoforma solubile è quasi esclusivamente sintetizzata dagli epatociti e rilasciata nel plasma, dove contiene complessivamente circa il 95% del rame⁽¹²⁾, ed è coinvolta nell'ossidazione e nell'omeostasi dell'ossido nitrico⁽²⁰⁾. Nonostante l'isoforma solubile non sia in grado di passare la barriera emato-encefalica, essa è presente nel cervello in quanto secreta dalle cellule epiteliali del plesso coroideo nel liquido cerebrospinale⁽¹²⁾. L'isoforma ancorata alla membrana è invece espressa da diverse cellule, tra cui astrociti, epatociti, macrofagi, cellule epiteliali del pancreas e della retina⁽²¹⁾ e svolge un ruolo chiave nell'estrusione di ferro dalla cellula⁽²²⁾. La CP infatti interagisce con la ferroportina, unica ed ubiquitaria proteina transmembrana in grado di esportare il ferro ferroso (Fe^{2+}) dalle cellule⁽²³⁾; il ferro ferroso viene poi ossidato allo stato ferrico (Fe^{3+}), grazie all'attività ferrossidasi della CP, al fine di garantire l'adeguato legame del ferro extracellulare alla transferrina⁽⁹⁾. È stata inoltre riportata la capacità della GPI-CP di interferire con la modulazione dell'attività della ferroportina da parte dell'epcidina⁽²⁴⁻²⁶⁾, il principale regolatore dell'omeostasi sistemica del ferro⁽²⁷⁾. La GPI-CP è quindi essenziale per garantire un regolare utilizzo del ferro da parte di varie cellule, compresi i neuroni che necessitano di ferro per la sintesi di neurotrasmettitori, metabolismo energetico e sintesi di mielina⁽⁹⁾. Secondo l'attuale modello neurologico dell'ACP, basato principalmente su esperimenti su animali⁽²⁸⁾, il danno neuronale precoce nei pazienti affetti potrebbe essere correlato all'incapacità di trasferire il ferro dagli astrociti ai neuroni. Nelle fasi avanzate di malattia il danno neuronale potrebbe derivare da sovraccarico astrocitario di ferro e danno ossidativo^(9,13,25), perdita di neuroprotezione gliale e assorbimento neuronale di fonti di ferro alternative e tossiche, ovvero ferro non legato alla transferrina (Non-Transferrin-Bound Iron: NTBI)⁽²⁹⁾.

L'assenza della CP a livello di altri tipi cellulari ci si aspetta che comprometta la capacità di esportare fer-

CASO CLINICO. Un uomo di 56 anni veniva ricoverato in Neurologia per approfondimenti in merito all'insorgenza di sintomi psichiatrici caratterizzati da disinibizione e iperattività. In anamnesi era riportato un diabete mellito in assenza di classici fattori di rischio, noto da circa 10 anni e trattato con insulina. Gli esami ematochimici mostravano una cronica lieve anemia microcitica (Hb 12,7 g/dl, MCV 85,1 fl) con normale numero di eritrociti circolanti, ferritina 1,300 $\mu\text{g/l}$, TSAT 17%, transaminasi nei limiti. L'anamnesi familiare rilevava un fratello affetto da un deterioramento neurologico precoce e apparentemente inspiegato. Un esame neurologico approfondito rilevava iniziali segni extrapiramidali e deficit cognitivo. Esami di RM evidenziavano un quadro compatibile con depositi di ferro nei nuclei dentati del cervelletto, gangli della base e talamo, fegato (LIC 327 $\mu\text{M/g}$, valori normali < 36), pancreas ($T2/T2^*$ 15,9 msec, valori normali > 26) e cuore ($T2/T2^*$ 16,8 msec, valori normali > 20) (Figura 1). La ceruloplasmina sierica risultava indosabile e pressoché assente l'attività ferro-ossidasi, confermando la diagnosi di aceruloplasminemia. Veniva avviata terapia ferro-chelante inizialmente con deferiprone, poi sostituito con deferasirox per insorgenza di agranulocitosi. Dopo un anno di terapia si osservava una riduzione dell'accumulo di ferro epatico ma non a livello cerebrale né cardiaco. Le manifestazioni neuropsichiatriche risultavano stabili.

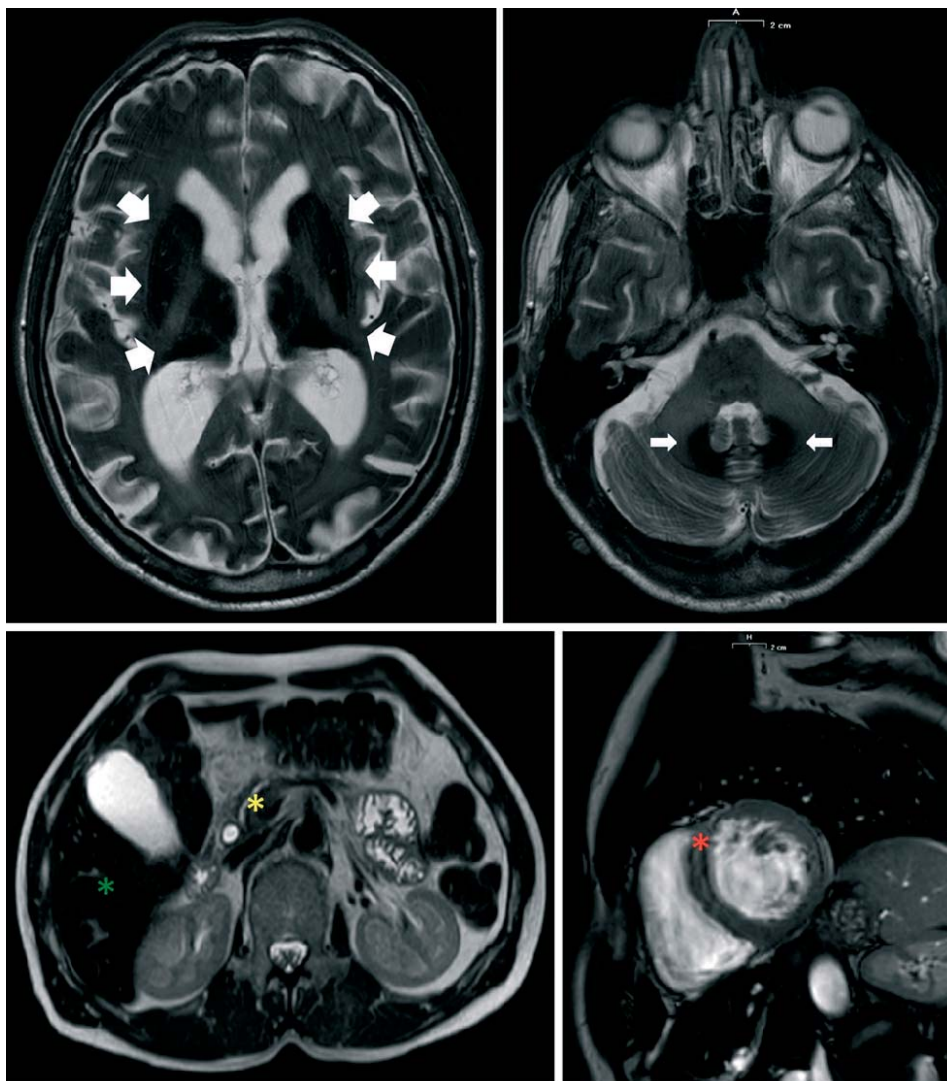


Figura 1. Immagini di RM T2-pesate che mostrano ipointensità compatibile con accumulo di ferro a livello dei gangli della base e del talamo (*frecche spesse*), dei nuclei dentati del cervelletto (*frecche sottili*), del fegato (LIC 327 $\mu\text{M/g}$, valori normali < 36; asterisco verde), del pancreas ($T2/T2^*$ 15,9 msec, valori normali > 26; asterisco giallo) e del cuore ($T2/T2^*$ 16,8 msec, valori normali > 20; asterisco rosso).

ro, in particolare a livello dei macrofagi, cellule cruciali per il ricircolo di ferro, causando un accumulo marziale macrofagico. Tuttavia nell'uomo non si osserva accumulo di ferro macrofagico a livello splenico né epatico, ma piuttosto negli epatociti. Lo studio di un modello murino knock-out per CP ha recentemente confermato questa osservazione⁽³⁰⁾. Rimane inoltre da chiarire il meccanismo che sottende i ridotti livelli di epcidina osservati in modelli murini e pazienti affetti da ACP^(31,32), in particolare in presenza di sovraccarico di ferro epatico che dovrebbe stimolare piuttosto che inibire la produzione di epcidina⁽³³⁾. Sono quindi necessari ulteriori progressi nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base dell'accumulo di ferro in questa patologia, che potrebbero tradursi in trattamenti più efficienti, per il momento essenzialmente limitati alla terapia ferrochelante.

□ CLINICA

La classica triade clinica dell'ACP comprendente degenerazione retinica, demenza e diabete mellito⁽³⁴⁾ è basata principalmente su osservazioni in pazienti giapponesi⁽⁹⁾. In una recente serie di casi non giapponesi è stato osservato come l'ACP presenti un'ampia variabilità dal punto di vista fenotipico, sottolineando come diverse manifestazioni cliniche possano precedere, anche di decenni, segni e sintomi neurologici^(8,14,35). La *Tabella 1* riassume principali manifestazioni cliniche dell'ACP, prevalenza e tipica età d'insorgenza. Il quadro neurologico di una ACP conclamata comprende segni cerebellari (disartria, atassia del tronco e degli arti) e movimenti involontari (distonia, corea, tremori), con età di esordio clinico tra la quinta e la sesta decade⁽⁹⁾. Alterazioni cognitive-psichiatriche e segni extrapiramidali sono apparentemente più frequenti nei pazienti di origine caucasica, con tendenza ad un esordio più precoce⁽³⁵⁾. Tuttavia, alterazioni cognitive (apatia, perdita di memoria) e cambiamenti comportamentali hanno una bassa specificità e possono essere spesso sottovalutate. Qualora si sospetti l'ACP sulla base di sintomi neurologici, è fondamentale approfondire il quadro mediante una risonanza magnetica cerebrale con sequenze specifiche. Infatti, la degenerazione neuronale tipica dell'ACP è in genere evidenziabile alle sequenze T2* e T2 Fast Spin Echo (FSE) alla RM come segnale di ipointensità a livello dei nuclei dentati del cervelletto, dei gangli della base e del talamo⁽³⁶⁾.

Il quadro clinico-radiologico del paziente con ACP richiede una diagnosi differenziale principalmente con altri disturbi afferenti al gruppo delle NBIA e con il morbo di Wilson.

Il diabete mellito in genere esordisce tra la quarta e la sesta decade, tipicamente in soggetti senza fattori di rischio classici per il diabete⁽³⁵⁾. Esso rappresenta spesso la prima manifestazione clinica dell'ACP, ma nella maggior parte dei casi non viene adeguatamente riconosciuto come parte di un disturbo sistemico. Nella maggior parte dei casi si tratta di una forma insulino-dipendente, tale per cui si rende necessario un trattamento a base di insulina⁽³⁵⁾.

La retinopatia rappresenta un'altra manifestazione classica di ACP, frequentemente riportata nei pazienti giapponesi. In realtà essa raramente causa un danno visivo clinicamente rilevante ed inoltre manca una descrizione morfologica uniforme dei casi^(9,37). Nei pazienti non giapponesi, la retinopatia è molto meno frequente e la sua correlazione all'ACP è spesso incerta⁽¹⁴⁾.

L'accumulo di ferro nel parenchima epatico, che riflette il sovraccarico di ferro sistemico, è spesso rilevabile nel paziente con ACP, ma raramente porta a manifestazioni clinicamente evidenti come la cirrosi e l'insufficienza epatica^(9,14). La biopsia epatica in caso di ACP mostra un accumulo marziale prevalente negli epatociti come nei casi di emocromatosi classica HFE-correlata, reperto che può risultare fuorviante nella diagnosi differenziale⁽¹⁸⁾.

L'accumulo di ferro in altri organi, come il cuore e le ghiandole endocrine diverse dal pancreas, è stato riportato sporadicamente in pazienti sia caucasici che giapponesi, ma la reale prevalenza può essere effettivamente sottovalutata^(9,38).

Recentemente è stato sottolineato come la presenza di una lieve anemia microcitica sia spesso riscontrabile nella storia di un paziente con ACP fin dall'infanzia, potendo quindi rappresentare il primo segno biochimico di ACP, sia in casi giapponesi che non giapponesi^(9,14). Tale reperto, però, raramente porta alla diagnosi di ACP nella fase pre-sintomatica precoce poiché in genere sottovalutato.

La mancanza di una descrizione uniforme dei casi di ACP rende difficile trarre conclusioni definitive sulla prognosi in questi pazienti. Tuttavia, appare chiaro che le manifestazioni neurologiche, quando presenti, siano il fattore con il principale impatto sulla qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie.

Manifestazioni cliniche	Prevalenza	Età d’esordio
Anemia microcitica con bassa TSAT e iperferritinemia	80-92%	1 ^a -3 ^a decade
Diabete mellito	46-70%	4 ^a -6 ^a decade
Disturbi neurologici	46-70%	5 ^a -6 ^a decade
<ul style="list-style-type: none"> • alterazioni comportamentali e/o psichiatriche (48%) • alterazioni cognitive (40-60%) • segni extrapiramidali (20-62%) • segni cerebellari (62-71%) • movimenti involontari (48-64%) 		
Accumulo marziale epatico	89%	Adulti
Degenerazione retinica	14-76%	Adulti
Accumulo marziale cardiaco	< 5%	Adulti

Tabella 1. Principali manifestazioni cliniche dell’aceruloplasminemia⁽⁸⁾.

□ DIAGNOSI PRECOCE “BIOCHIMICA”

I primi elementi di sospetto per ACP sono rappresentati dal concomitante riscontro di anemia microcitica lieve, bassa saturazione della transferrina (Transferrin SATuration: TSAT) e iperferritinemia^(9,14). Questa triade biochimica è alla base della definizione di “anemia microcitica atipica”, e si distingue dai casi tipici di carenza di ferro in cui i livelli sierici di ferritina sono costantemente bassi. Tale triade in realtà può dipendere da condizioni relativamente frequenti, come le sindromi talassemiche e l’anemia da flogosi; una volta escluse queste ipotesi, la diagnosi differenziale dovrebbe considerare anche patologie rare, che includono, oltre all’ACP: la malattia della ferroportina, le anemie sideroblastiche congenite, il deficit di DMT1 e l’atransferrinemia⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

La diagnosi di ACP può essere facilmente effettuata valutando i livelli sierici di CP, in genere non rilevabili o notevolmente ridotti⁽¹³⁾. Bassi livelli di CP possono essere riscontrati anche in soggetti asintomatici ed eterozigoti per CP, malattia di Wilson, malattia di Menkes o ipoproteinemia globale. Dato che in una minoranza di casi la CP sierica può essere solo lievemente ridotta o normale è utile confermare la diagnosi con un test funzionale in grado di indagare l’attività ferro-ossidasi della CP⁽⁴²⁾. A questo test è stato attribuito anche un significato prognostico, poiché, sebbene solo in poche osservazioni, la presenza di attività ferro-ossidasi residua è risultata correlata ad un migliore outcome neurologico⁽¹⁴⁾. Infine, nei pazienti con ACP generalmente si riscontrano bassi livelli di

epcidina, elemento che aiuta nella diagnosi differenziale dei disturbi da sovraccarico di ferro^(32,33).

□ TERAPIA

Allo stato attuale le conoscenze sul trattamento dell’ACP si basano principalmente sull’esperienza riportata in case report e case series (*per una review vedasi Piperno et al., 2018*⁽⁷⁾). L’approccio più comune prevede il ricorso ad agenti ferro-chelanti. A differenza di deferoxamina e deferasirox, il deferiprone è l’unico ferro-chelante disponibile in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, grazie al suo basso peso molecolare e a proprietà lipofile⁽¹⁵⁾. In generale, tutti questi ferro-chelanti hanno mostrato risultati incoraggianti nella riduzione della ferritina sierica e dell’accumulo di ferro a livello epatico^(13,43), mentre rimane controversa la loro efficacia sull’accumulo di ferro cerebrale e sulla reversibilità delle manifestazioni neurologiche. Secondo alcuni autori tali farmaci potrebbero prevenire o rallentare il processo neurodegenerativo, ragione per cui l’inizio precoce del trattamento diventa cruciale⁽¹⁴⁾. Tuttavia, risulta difficile valutare l’efficacia complessiva della terapia ferro-chelante sui disturbi neurodegenerativi con accumulo cerebrale di ferro a causa della mancanza di protocolli terapeutici condivisi, dall’assenza di una descrizione standardizzata dei risultati clinici e dei reperti della RM nei pazienti ACP. Un recente lavoro afferma come non esistano prove convincenti riguardo l’effetto clinico della ferro-chelazione su qualsiasi

disturbo neurologico, compresa l'ACP⁽⁴⁴⁾. L'utilizzo a lungo termine di tali agenti nell'ACP è purtroppo limitato dalla frequente scarsa tolleranza, oltre che dal peggioramento dell'anemia a causa dell'ulteriore sottrazione del ferro per l'eritropoiesi^(9,14,45). L'efficacia dei salassi appare inferiore rispetto ai chelanti^(18,46). Alcuni studi hanno dimostrato effetti benefici transitori nei pazienti sottoposti a trattamento combinato con agente ferro-chelante e plasma fresco congelato volti al ripristino dei livelli di CP^(47,48). Altre strategie terapeutiche si basano sulla prevenzione dei danni ai tessuti ossidativi mediante somministrazione di vitamina E o solfato di zinco⁽¹⁴⁾, anche in associazione ai chelanti⁽⁴⁹⁾. Infine, la CP umana somministrata a topi CP knock-out è risultata in grado di superare la barriera emato-encefalica, ripristinare l'attività ferro-ossidativa cerebrale, ridurre la morte neuronale e i depositi di ferro cerebrale, e migliorare la coordinazione motoria⁽⁵⁰⁾. Rimane tuttavia da dimostrare l'eventuale efficacia del trattamento con CP ricombinante nell'uomo.

□ CONCLUSIONI

L'ACP è una malattia rara, eterogenea dal punto di vista genotipico e fenotipico, che può giungere all'osservazione di diversi specialisti in momenti diversi. La formulazione di una diagnosi corretta e precoce richiede un alto grado di sospetto. A tal proposito, un indizio precoce da tenere in considerazione è rappresentato dalla triade biochimica, non altrimenti spiegata, composta da lieve anemia microcitica, ridotta TSAT e iperferritinemia. Dal punto di vista neurologico l'esordio clinico può essere caratterizzato da alterazioni comportamentali, psichiatriche, segni extrapiramidali, cerebellari o movimenti involontari con concomitante riscontro alle sequenze T2 FSE e T2* della RM di ipointensità a livello del nucleo dentato del cervelletto, dei gangli della base e del talamo. Al fine di sviluppare opzioni terapeutiche più efficaci rispetto alle attuali per l'ACP e possibilmente per altre patologie neurodegenerative con accumulo di ferro, sarà fondamentale una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base della regolazione dell'omeostasi marziale cerebrale.

□ BIBLIOGRAFIA

- Ke Y, Ming Qian Z. Iron misregulation in the brain: a primary cause of neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol* 2003; 2 (4): 246-253.
- Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol* 2014; 3 (10): 1045-1060.
- Raha AA, Vaishnav RA, Friedland RP, Bomford A, Raha-Chowdhury R. The systemic iron-regulatory proteins hepcidin and ferroportin are reduced in the brain in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2013; 1: 55.
- Rouault TA. Iron metabolism in the CNS: implications for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14 (8): 551-564.
- Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation: diagnosis and management. *J Mov Disord* 2015; 8 (1): 1-13.
- Wang B, Wang XP. Does ceruloplasmin defend against neurodegenerative diseases? *Curr Neuropharmacol* 2019; 17 (6): 539-549.
- Piperno A, Alessio M. Aceruloplasminemia: waiting for an efficient therapy. *Front Neurosci* 2018; 12: 903.
- Marchi G, Busti F, Lira Zidan A, Castagna A, Girelli D. Aceruloplasminemia: a severe neurodegenerative disorder deserving an early diagnosis. *Front Neurosci* 2019; 13: 325.
- Miyajima H. Aceruloplasminemia. *Neuropathology* 2015; 35 (1): 83-90.
- Vroegindewij LH, van der Beek EH, Boon AJ et al. Aceruloplasminemia presents as type 1 diabetes in non-obese adults: a detailed case series. *Diabet Med* 2015; 32 (8): 993-1000.
- Yoshida K, Furihata K, Takeda S et al. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet* 1995; 9 (3): 267-272.
- Hellman NE, Gitlin JD. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 439-458.
- Kono S. Aceruloplasminemia: an update. *Int Rev Neurobiol* 2013; 110: 125-151.
- Pelucchi S, Mariani R, Ravasi G, Pelloni I, Marano M, Tremolizzo L et al. Phenotypic heterogeneity in seven Italian cases of aceruloplasminemia. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 51: 36-42.
- Miyajima H, Nishimura Y, Mizoguchi K, Sakamoto M, Shimizu T, Honda N. Familial apoceruloplasmin deficiency associated with blepharospasm and retinal degeneration. *Neurology* 1987; 37 (5): 761-767.
- Miyajima H, Kohno S, Takahashi Y, Yonekawa O, Kanno T. Estimation of the gene frequency of aceruloplasminemia in Japan. *Neurology* 1999; 53 (3): 617-619.
- Sato M, Gitlin JD. Mechanisms of copper incorporation during the biosynthesis of human ceruloplasmin. *J Biol Chem* 1991; 266 (8): 5128-5134.
- Hellman NE, Schaefer M, Gehrke S et al. Hepatic iron overload in aceruloplasminemia. *Gut* 2000; 47 (6): 858-860.

1. Ke Y, Ming Qian Z. Iron misregulation in the brain: a pri-

19. Patel BN, Dunn RJ, David S. Alternative RNA splicing generates a glycosylphosphatidylinositol-anchored form of ceruloplasmin in mammalian brain. *J Biol Chem* 2000; 275 (6): 4305-4310.
20. Shiva S, Wang X, Ringwood LA, Xu X et al. Ceruloplasmin is a NO oxidase and nitrite synthase that determines endocrine NO homeostasis. *Nat Chem Biol* 2006; 2 (9): 486-493.
21. Kono S, Yoshida K, Tomosugi N et al. Biological effects of mutant ceruloplasmin on hepcidin-mediated internalization of ferroportin. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802 (11): 968-975.
22. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A red carpet for iron metabolism. *Cell* 2017; 168 (3): 344-361.
23. Drakesmith H, Nemeth E, Ganz T. Ironing out ferroportin. *Cell Metab* 2015; 22 (5): 777-787.
24. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306 (5704): 2090-2093.
25. Kono S, Miyajima H. Molecular and pathological basis of aceruloplasminemia. *Biol Res* 2006; 39 (1): 15-23.
26. Aschemeyer S, Qiao B, Stefanova D et al. Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin. *Blood* 2018; 131 (8): 899-910.
27. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev* 2013; 93 (4): 1721-1741.
28. Jeong SY, David S. Age-related changes in iron homeostasis and cell death in the cerebellum of ceruloplasmin-deficient mice. *J Neurosci* 2006; 26 (38): 9810-9819.
29. Breuer W, Hershko C, Cabantchik ZI. The importance of non-transferrin bound iron in disorders of iron metabolism. *Transfus Sci* 2000; 23 (3): 185-192.
30. Kenawi M, Rouger E, Island ML, Leroyer P, Robin F, Rémy S et al. Ceruloplasmin deficiency does not induce macrophagic iron overload: lessons from a new rat model of hereditary aceruloplasminemia. *FASEB J* 2019; Sep 27: fj.201901106R (*Epub ahead of print*).
31. Guo P, Cui R, Chang YZ, Wu WS et al. Hepcidin, an antimicrobial peptide is downregulated in ceruloplasmin-deficient mice. *Peptides* 2009; 30 (2): 262-266.
32. Kaneko Y, Miyajima H, Piperno A et al. Measurement of serum hepcidin-25 levels as a potential test for diagnosing hemochromatosis and related disorders. *J Gastroenterol* 2010; 45 (11): 1163-1171.
33. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood* 2016; 127 (23): 2809-2813.
34. Miyajima H, Takahashi Y, Kono S. Aceruloplasminemia, an inherited disorder of iron metabolism. *Biometals* 2003; 16 (1): 205-213.
35. Vroegindewij LHP, Langendonk JG, Langeveld M et al. New insights in the neurological phenotype of aceruloplasminemia in Caucasian patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 36: 33-40.
36. McNeill A, Birchall D, Hayflick SJ et al. T2* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology* 2008; 70 (18): 1614-1619.
37. He X, Hahn P, Iacovelli J, Wong R, King C, Bhisitkul R et al. Iron homeostasis and toxicity in retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2007; 26 (6): 649-673.
38. Badat M, Kaya B, Telfer P. Combination-therapy with concurrent deferoxamine and deferiprone is effective in treating resistant cardiac iron-loading in aceruloplasminemia. *Br J Haematol* 2015; 171 (3): 430-432.
39. Camaschella C. How I manage patients with atypical microcytic anaemia. *Br J Haematol* 2013; 160 (1): 12-24.
40. Donker AE, Raymakers RA, Vlasveld LT et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. *Blood* 2014; 123 (25): 3873-3886.
41. Brissot P, Bernard DG, Brissot E, Loreal O, Troadec MB. Rare anemias due to genetic iron metabolism defects. *Mutat Res* 2018; 777: 52-63.
42. Erel O. Automated measurement of serum ferroxidase activity. *Clin Chem* 1998; 44 (11): 2313-2319.
43. Finkenstedt A, Wolf E, Hofner E et al. Hepatic but not brain iron is rapidly chelated by deferasirox in aceruloplasminemia due to a novel gene mutation. *J Hepatol* 2010; 53: 1101-1107.
44. Dusek P, Schneider SA, Aaseth J. Iron chelation in the treatment of neurodegenerative diseases. *J Trace Elem Med Biol* 2016; 38: 81-92.
45. Mariani R, Arosio C, Pelucchi S et al. Iron chelation therapy in aceruloplasminemia: study of a patient with a novel missense mutation. *Gut* 2004; 53 (5): 756-758.
46. Watanabe M, Ohyama K, Suzuki M et al. Aceruloplasminemia with abnormal compound heterozygous mutations developed neurological dysfunction during plerobotomy therapy. *Intern Med* 2018; 57 (18): 2713-2718.
47. Yonekawa M, Okabe T, Asamoto Y, Ohta M. A case of hereditary ceruloplasmin deficiency with iron deposition in the brain associated with chorea, dementia, diabetes mellitus and retinal pigmentation: administration of fresh-frozen human plasma. *Eur Neurol* 1999; 42 (3): 157-162.
48. Poli L, Alberici A, Buzzi P et al. Is aceruloplasminemia treatable? Combining iron chelation and fresh-frozen plasma treatment. *Neurol Sci* 2017; 38 (2): 357-360.
49. Donangelo CM, Woodhouse LR, King SM, Viteri FE, King JC. Supplemental zinc lowers measures of iron status in young women with low iron reserves. *J Nutr* 2002; 132 (7): 1860-1864.
50. Zanardi A, Conti A, Cremonesi M et al. Ceruloplasmin replacement therapy ameliorates neurological symptoms in a preclinical model of aceruloplasminemia. *EMBO Mol Med* 2018; 10 (1): 91-106.

Comunicazione

□ **Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per il trattamento degli angiomi cavernosi cerebrali**

P.P. BERTI*, A. PASQUALIN*, D.A. RAMAROLI**, P. MENEGHELLI*, G.K. RICCIARDI***,
B. MASOTTO****, M. LONGHI*, R. FORONI◇, E. ZIVELONGHI◇, P.M. POLLONIATO◇,
S. DALL'OGGIO◇◇, C. BOVO**, S. TARDIVO**, G. PINNA***, F. SALA*, E.F.M. CICERI***,
C. CAVEDON◇, R. MAZZAROTTO◇◇, P. ZANATTA◇◇◇, N. SMANIA◇◇◇◇,
R. CASTELLO◇, A. NICOLATO*

* UOC di Neurochirurgia B, Dipartimento ad Attività Integrata (DAI) di Neuroscienze, Azienda
Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI), Verona

** Direzione Sanitaria, AOUI, Verona

*** UOC di Neuroradiologia a direzione Ospedaliera, DAI di Patologia e Diagnostica, AOUI, Verona

**** UOC di Neurochirurgia A, DAI di Neuroscienze, AOUI, Verona

◇ UOC di Fisica Sanitaria, DAI di Patologia e Diagnostica, , AOUI, Verona

◇◇ UOC di Radioterapia, DAI di Chirurgia ed Oncologia, AOUI, Verona

◇◇◇ UOC di Anestesia e Rianimazione A, AOUI, Verona

◇◇◇◇ UOC di Neuroriabilitazione, DAI di Neuroscienze, AOUI, Verona

◇ UOC di Pronto Soccorso "Borgo Trento", AOUI, Verona

□ **INTRODUZIONE**

Con il termine "Angioma Cavernoso o Cavernoma Cerebrale" (ACC), si intende una malformazione vascolare congenita costituita da un conglomerato di sinusoidi patologici localizzati nel nevrassa. Allo studio di Risonanza Magnetica (RM) cerebrale, gli ACC rappresentano il secondo riscontro vascolare a rischio di sanguinamento dopo gli aneurismi, con una prevalenza di un caso su 625 persone neurologicamente asintomatiche⁽¹⁾. Gli ACC, a differenza delle malformazioni artero-venose, sono lesioni "occulte" ad una procedura angiografica (AngioGraFia: AGF), e solo dopo l'avvento della RM è stato possibile comprendere il loro reale peso epidemiologico: rappresentano infatti il 15% di tutte le malformazioni cerebrovascolari⁽²⁾. Una percentuale di ACC compresa fra il 10%

ed il 30% è inoltre associata ad anomalie dello sviluppo venoso (Developmental Venous Anomaly: DVA), che sono invece diagnosticabili mediante uno studio di AGF. Gli ACC possono essere diagnosticati a qualsiasi età, sebbene si manifestino clinicamente più frequentemente fra i 20 ed i 40 anni, con una lieve prevalenza per il sesso femminile. La presentazione clinica è estremamente eterogenea ed è solitamente associata a sanguinamenti acuti-subacuti: in alcuni casi i pazienti possono manifestare sintomi aspecifici di ipertensione endocranica (dalla cefalea al deterioramento neurologico), in altri possono verificarsi crisi comiziali (soprattutto nel caso di ACC sovratentoriali), oppure deficit neurologici focali ad insorgenza acuta (per lo più in caso di ACC del tronco encefalico); infine, circa il 25% dei portatori di ACC non manifesta alcun sintomo clinico (percentuale in continua

Corrispondenza: Dr. Antonio Nicolato, USO di Radiochirurgia e Neurochirurgia Stereotassica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, piazzale Stefani 1, 37126 Verona (VR), tel. 045-8123023, fax 045-8123145, e-mail: antonio.nicolato@aovr.veneto.it

Patologie neurologiche rare e tecnologie avanzate - Convegno SNO Triveneto, 6 dicembre 2019, Villafranca di Verona (VR).

Atti a cura di Ebba Buffone, Antonio Nicolato, Bruno Zanotti.

Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-125-3

crescita per la diffusione della RM). Gli ACC sono solitamente lesioni singole; fanno eccezione gli ACC post-attinici o le forme familiari, classicamente ereditate con una modalità autosomica dominante ad espressività variabile, che si presentano con un pattern multifocale⁽²⁾. Negli ultimi decenni molti studi si sono concentrati sulla storia naturale degli ACC, in particolar modo sul rischio di sanguinamento e sui fattori che influenzano tale rischio. A tal proposito, le più recenti linee guida non evidenziano un rischio di sanguinamento aumentato nelle pazienti gravide né in pazienti che assumono terapia antiaggregante. Il ruolo del fumo, l'attività fisica e i nuovi farmaci anti-coagulanti sono ancora materia di dibattito⁽³⁾. Indipendentemente da questi fattori condizionanti, il tasso emorragico degli ACC è compreso fra lo 0,1% e il 2,5% per lesione/anno e tra lo 0,25% e il 16,5% per paziente/anno⁽⁴⁾. In particolare, il rischio di sanguinamento nel caso di precedenti emorragie è notevolmente aumentato: qualora si siano già verificati due episodi emorragici, il rischio di risanguinamento può arrivare a punte del 30% all'anno, soprattutto nel caso di ACC localizzati nel tronco encefalico⁽¹⁾. Infine, le modalità terapeutiche sono molteplici e, a nostro avviso, si rende pertanto necessaria una valutazione multidisciplinare di ogni singolo caso.

Gli ACC rappresentano quindi un problema assistenziale di difficile gestione, in considerazione sia della rarità della patologia, che della sua possibile criticità. L'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, essendo una istituzione di III livello, ha per definizione molteplici figure specialistiche che si interfacciano, a proprio modo, con questo tipo di patologia. Di conseguenza, al fine di avere una linea di condotta definita e comune, abbiamo deciso di elaborare un Percorso Diagnostico Terapeutico Aziendale (PDTA), che indicasse in modo chiaro e preciso le modalità di accesso, di diagnosi, di trattamento e di follow-up del paziente affetto da ACC.

□ OBIETTIVI GENERALI E SPECIFICI DEL PDT

Le possibilità terapeutiche di fronte ad un paziente portatore di un ACC sono molteplici e dipendono da plurimi fattori, alcuni intrinseci della lesione (ad esempio sede o numero di sanguinamenti), altri del paziente o delle sue condizioni cliniche (età, gravidanza, comorbidità, ecc.). Si deve inoltre ricordare come sia importante la tempestività di scelta, soprattutto

nel caso di gravi condizioni cliniche, anche per prevenire un ulteriore deterioramento del quadro neurologico ed evitare di esporre il paziente ad altre complicanze medico-neurologiche.

Il presente documento definisce i criteri e le modalità operative per la gestione dei pazienti affetti da ACC e candidati al trattamento chirurgico o radiochirurgico.

Obiettivi specifici del documento sono:

- definire la rete aziendale per gli ACC;
- integrare la rete aziendale con le procedure interaziendali già presenti;
- porre le basi per un ulteriore miglioramento della organizzazione e gestione della rete intraaziendale in modo da coordinare nel modo più efficace ed efficiente possibile le risorse disponibili nel territorio provinciale tra ospedali di 1° e 2° livello, al fine di garantire le stesse opportunità di trattamento ai pazienti dell'intera provincia. Per ottenere tali scopi è necessario:
- rendere omogeneo l'intero percorso assistenziale;
- garantire un approccio coordinato ed integrato multi-professionale diagnostico e terapeutico.

All'interno del documento sono riportati criteri, azioni ed obiettivi elaborati e condivisi dal Gruppo di Lavoro Aziendale, sulla base delle evidenze di letteratura adattate al contesto operativo.

□ CAMPO DI APPLICAZIONE DEL PDTA E LIVELLI ASSISTENZIALI E SPECIFICI DEL PDT

A partire dal 1 aprile 2019 questo documento costituirà il punto di riferimento per la gestione e trattamento degli ACC all'interno dell'AOUI di Verona.

Le informazioni contenute nel presente documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito del Gruppo di Lavoro Aziendale, che ha partecipato a questa prima edizione, a vario titolo e in modi e tempi differenti, quello di aggiornare, alla luce di nuove evidenze scientifiche e acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento, il contenuto del PDTA.

Ogni Unità Operativa coinvolta nel PDTA per la gestione dei pazienti con ACC dovrà dividerlo con il proprio personale e inserirlo all'interno del proprio Sistema Gestione Qualità attraverso la predisposizione e/o l'aggiornamento sia di documenti a valenza prescrittiva (procedure, istruzioni e moduli di Unità Operativa), sia documenti di registrazione necessari per verificare l'efficacia e garantire la rintracciabi-

lità del processo stesso (ad esempio, check list, ecc.). Il presente PDTA si applica ad ogni paziente che afferrisce con qualunque modalità di accesso presso l’AOUI, con sospetto di ACC. La definizione e le modalità di sospetto di ACC sono incluse nel PDTA. Sono esclusi i pazienti affetti da altre patologie acute. Il paziente verrà trattato seguendo una modalità di ricovero ordinario oppure con modalità di Day Surgery.

□ **GRUPPO PDTA**

L’AOUI di Verona possiede i requisiti di un centro ospedaliero di III livello (vedi *Delibera della Giunta Regionale Veneto: DGRV 4198/2008*), disponendo di un team integrato costituito da tutte le figure coinvolte nel PDTA. La UOC di Neuroradiologia ha sviluppato una competenza avanzata per la diagnostica degli ACC. Con l’attivazione del PDTA vengono così garantite modalità omogenee di accesso e maggiore rapidità di trattamento.

Le Unità Operativa Complessa (UOC) ad attività assistenziale coinvolte nella costituzione del Gruppo di Lavoro multidisciplinare sono: UOC di Anestesia e Rianimazione A, UOC di Anatomia e Istologia Patologica, UOC di Neurochirurgia A, UOC di Neurochirurgia B, UOC di Neurologia A, UOC di Neurologia B, UOC di Neuropsichiatria Infantile, UOC di Neuroradiologia, UOC di Neuroriabilitazione, UOC di Radioterapia, Dipartimento di Neuroscienze, Servizio di Genetica Medica.

□ **CONTENUTO DEL PDTA**

▣ **PERCORSO PRE-TRATTAMENTO: DIAGNOSI**

Alla nostra osservazione clinica può giungere un paziente in seguito ad un evento acuto o accidentale o per riferita familiarità (*Figura 1*).

La Tomografia Computerizzata (TC) è lo strumento principale per la gestione in fase acuta di lesioni sanguinanti: si tratta di uno strumento a bassa sensibilità e specificità per la diagnosi degli ACC, ma mantiene un ruolo fondamentale nell’iniziale diagnosi differenziale rispetto a lesioni di altra natura e nel controllo di lesioni con marcato peggioramento clinico che necessitano di un rapido inquadramento diagnostico⁽⁵⁾.

La risonanza magnetica cerebrale rappresenta la metodica radiologica di scelta per la diagnosi di un ACC. Alla RM, gli ACC si presentano tipicamente come le-

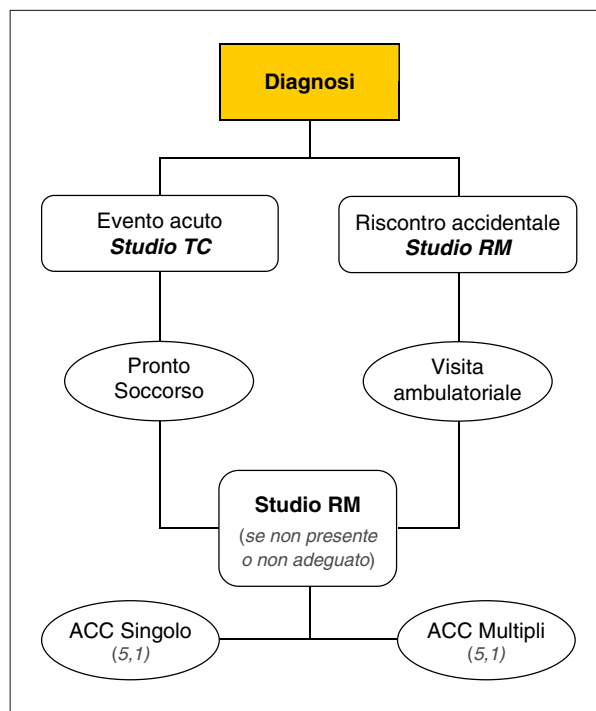


Figura 1. Algoritmo che illustra il percorso diagnostico del paziente affetto da angioma cavernoso cerebrale. *Legenda:* ACC = Angioma Cavernoso Cerebrale; RM = Risonanza Magnetica; TC = Tomografia Computerizzata.

sioni sferoidali ben circoscritte, con un aspetto “pop-corn-like” o “moriforme”, caratterizzato da un orletto periferico (emosiderinico) ipointenso in tutte le sequenze ed un “core” con segnale di intensità eterogenea, che rappresenta i microsanguiamenti nelle diverse fasi di evoluzione⁽⁶⁾. Le emorragie acute mostrano infatti un segnale isointenso nelle sequenze T1 e marcatamente ipointenso nelle sequenze T2; i sanguinamenti subacuti invece, a causa dell’effetto paramagnetico della metaemoglobina, appaiono iperintensi sia in T1 che in T2⁽⁷⁾.

La classificazione degli ACC più utilizzata è tuttora quella formulata nel 1994 da Zabramski, che li divide in 4 tipi in base alle caratteristiche radiologiche:

- tipo I, emorragia subacuta (iperintensa in T1, ipointensa in T2);
- tipo II, lesione classica “pop-corn like” ad intensità mista;
- tipo III, emorragia cronica (ipointensa in T1 e T2);
- tipo IV, microemorragie puntiformi multiple.

Dopo somministrazione di Mezzo di Contrasto (Mdc) paramagnetico il potenziamento del segnale è variabile da inesistente a moderato. L’informazione più importante che il Mdc fornisce è l’individuazio-

ne dell'associazione al cavernoma di una DVA o, più raramente, di una teleangectasia. In alcuni di questi casi può essere utile una procedura angiografica che permette una migliore definizione delle DVA associate ad ACC, rappresentate da una prominente vena principale, a cui afferiscono altre secondarie con un pattern di drenaggio classico a "caput medusae".

Nei casi di ACC multipli si renderà necessaria una valutazione genetica ed uno screening neuroradiologico allargato anche ai familiari di primo grado (Figura 2). Nel follow-up RM dei pazienti sottoposti a radioterapia possono talvolta comparire lesioni puntiformi, inizialmente solo ipointense in T2 e successivamente con un aspetto tipico degli ACC (soprattutto nel caso di trattamenti multipli). Per tale motivo, una volta individuata una lesione potenzialmente compatibile con ACC è necessario intensificare i controlli RM indipendentemente dal decorso della malattia per la quale è stato effettuato il trattamento radioterapico (controllo ogni 6-12 mesi; Figura 3).

Il continuo sviluppo delle strumentazioni diagnostiche e l'implementazione di sequenze volumetriche rende l'individuazione e la rappresentazione degli ACC molto variabile negli studi eseguiti da operatori differenti e ancor più con apparecchiature differenti. Per tale motivo, vista la marcata differenza in sensibilità della metodica nelle diverse condizioni, va sempre tenuto conto nell'interpretazione dei rilievi (sia alla prima diagnosi che nel follow-up) della sensibilità dello studio eseguito⁽⁸⁾.

Sarebbe quindi auspicabile segnalare nel referto l'utilizzo di magneti differenti da quelli da 1,5T più comunemente utilizzati (ad esempio, magneti da 0,5T o 3T) e la presenza nello studio di sequenze Gradient Recalled Echo (GRE) o di altre più dipendenti dalla suscettibilità magnetica (Susceptibility Weighted imaging: SWI, Susceptibility Weighted ANgiography: SWAN, Venous - Blood Oxygen Level Dependent: Veno-BOLD, ecc.)⁽⁸⁾. Le lesioni con diametro superiore ai 5 mm andrebbero sempre studiate con sequenze T2 TSE ad alta risoluzione (spessore di = 3 mm e matrici = 384x384), che ne permettono una migliore rappresentazione morfologica e valutazione dimensionale.

La diagnosi differenziale più comune è rappresentata da malformazioni vascolari miste all'interno delle quali gli ACC rappresentano la componente dominante. Occasionalmente, una neoplasia finemente calcifica o emorragica (oligodendrogliomi, emangioblastomi, metastasi da melanoma, renali, ecc.) può simulare un ACC⁽⁸⁾. La caratteristica distintiva del ca-

vernoma è la presenza di un anello emosiderinico continuo perifericamente al cavernoma e di tracce emosideriniche nel contesto. L'emosiderina apparirà ipointensa in tutte le sequenze.

Nelle situazioni in cui sono visibili multiple lesioni puntiformi ipointense, come nel caso di ACC di tipo IV, devono essere considerate nella diagnostica differenziale una serie di altre patologie come l'encefalopatia cronica ipertensiva, l'angiopatia amiloide, il danno da strappamento assonale o esiti di contusioni⁽⁹⁾.

▣ PERCORSO OSPEDALIERO: TRATTAMENTO

Le possibilità terapeutiche nel caso di ACC sono molteplici ed è pertanto fondamentale una discussione multidisciplinare di ogni singolo caso. La scelta di un trattamento chirurgico/radiocirurgico o dell'astensione dal trattamento (osservazione), dipende da:

- caratteristiche della lesione (in primis localizzazione e numero di sanguinamenti);
- caratteristiche del paziente (età, comorbidità, ecc.);
- severità dei sintomi clinici;
- volontà del paziente.

▣ TRATTAMENTO FARMACOLOGICO E DI SUPPORTO

Il trattamento medico degli ACC è volto principalmente al trattamento sintomatico e delle complicanze. Nel primo caso si fa riferimento a due categorie farmacologiche: farmaci antiepilettici e farmaci antiedemigeni. Gli agenti farmacologici e i dispositivi per la gestione e la prevenzione delle complicanze sono invece utilizzati soprattutto durante la degenza in reparto e nella fase post-trattamento, a supporto delle possibili complicanze neurologiche e sistemiche, che possono verificarsi dopo l'intervento chirurgico o la seduta radiocirurgica.

Di seguito vengono riportati i principali farmaci ed ausili utilizzati nel trattamento degli ACC (Tabella 1 e 2).

▣ TRATTAMENTO CHIRURGICO

Al fine di definire il corretto management chirurgico degli ACC, è fondamentale distinguere le indicazioni chirurgiche per gli ACC sopratentoriali da quelle per i sottotentoriali ed in particolare del tronco encefalico.

■ **CAVERNOMI SOPRATENTORIALI.** Per ottenere un inquadramento gestionale degli ACC sopratentoriali,

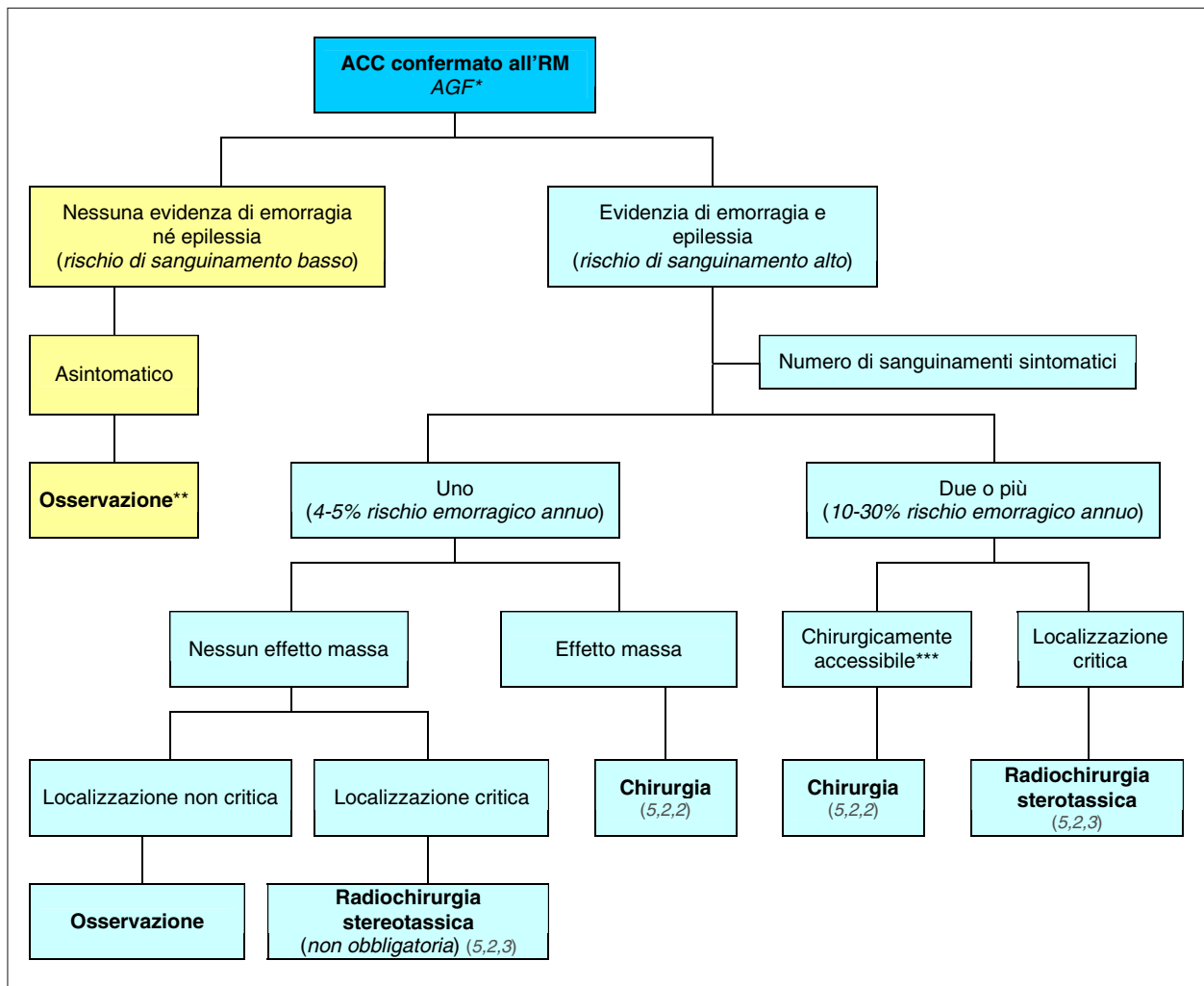


Figura 2. Flow-chart per il trattamento del paziente affetto da angioma cavernoso cerebrale. *Legenda:* ACC = Angioma Cavernoso Cerebrale; AGF = Angiografia; RM = Risonanza Magnetica; * nei casi di ACC sporadici con caratteristiche radiologiche atipiche si completa lo studio con una procedura angiografica previa discussione con il collega neuroradiologo; ** in casi selezionati di ACC può essere proposta l'asportazione chirurgica se la lesione vascolare è superficiale e in zona non eloquente; *** chirurgicamente accessibile: esofitico o superficiale (ependimale o piaie).

è consigliabile suddividerli in alcuni sottogruppi:

- asintomatici (o incidentali) a sede superficiale, ossia di facile accesso chirurgico (A1), oppure a sede eloquente e/o profonda (A2);
- sintomatici, a sede solo superficiale (anche eloquente) (B1), oppure a sede profonda (B2)⁽⁹⁾.

Per quanto riguarda gli ACC asintomatici, attualmente non si considera opportuno un trattamento chirurgico se localizzati in sede eloquente e/o profonda, sebbene la chirurgia possa essere talvolta accettata in sede non eloquente e superficiale se coesistono particolari situazioni (importante stress psicologico, scelte lavorativo-esistenziali, trattamento con anticoagulanti, ecc.). Il motivo principa-

le per questo atteggiamento chirurgico piuttosto “riduttivo” è che il rischio di emorragia di un ACC asintomatico sopratentoriale è attualmente stimato intorno allo 0,08-0,2% all’anno; questo è un rischio molto basso rispetto al rischio chirurgico in sede eloquente e/o profonda, stimato almeno al 3-5% in serie chirurgiche recenti e più elevato - intorno allo 11-18% - per ACC in sede nucleare o talamica^(3,10,11). Al contrario, per un ACC sintomatico, il rischio chirurgico va attentamente soppesato in base al rischio presunto di prima o di seconda emorragia. Attualmente il rischio di prima emorragia è stimato intorno allo 0,3-0,6% annuo; il rischio di seconda emorragia è sicuramente più alto, tuttora difficile da definire, ma

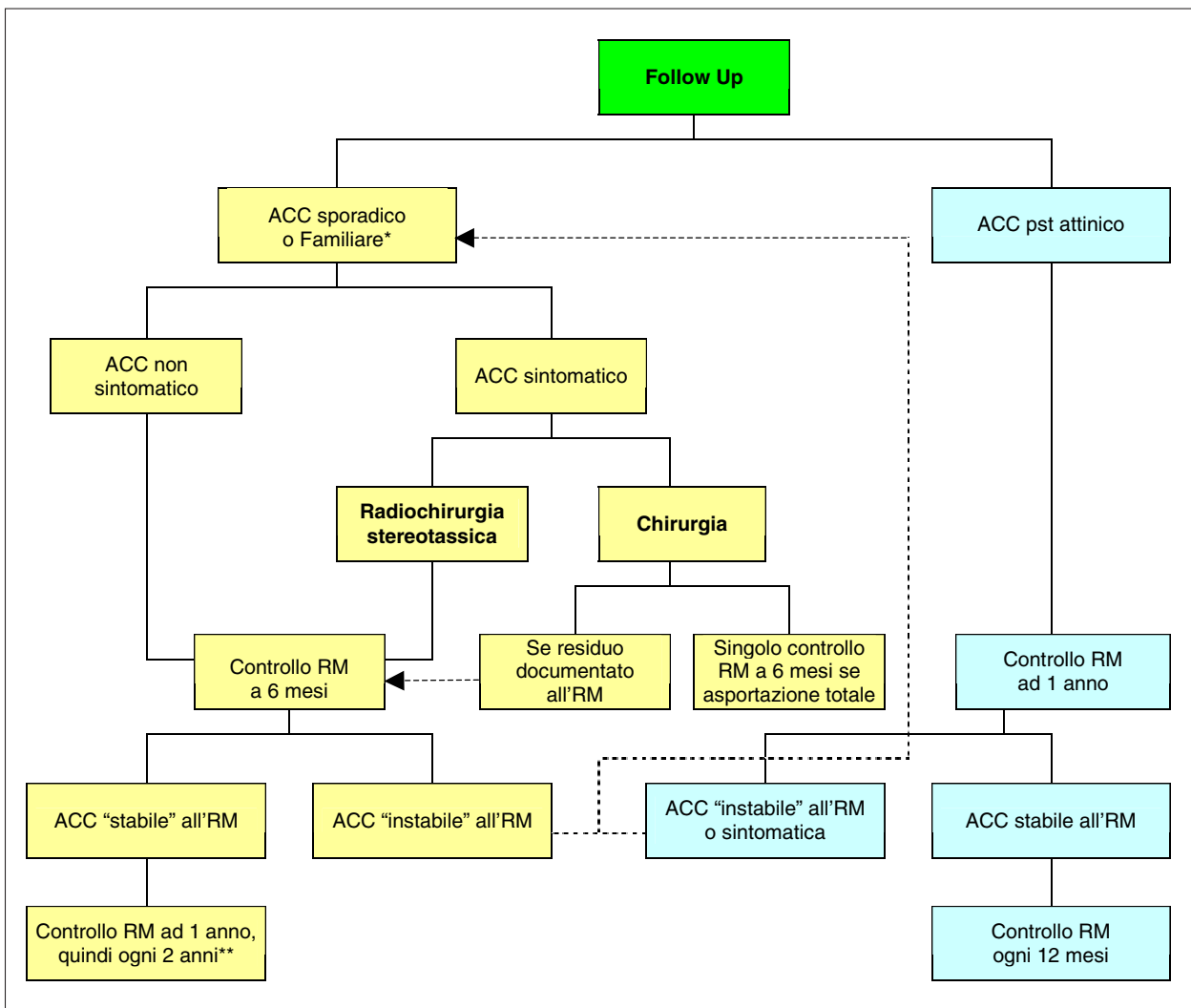


Figura 3. Flow-chart che illustra il follow-up clinico-radiologico del paziente affetto da da angioma cavernoso cerebrale. *Legenda:* ACC = Angioma Cavernoso Cerebrale; RM = Risonanza Magnetica; * nel caso di ACC familiare utile screening radiologico con MRI ai parenti di I grado; ** nel caso di ACC familiare eseguire controlli ogni 6 mesi.

secondo recenti metanalisi potrebbe assestarsi tra il 3,7% e il 6,3% annuo^(3,12).

Se il sintomo di esordio è l'epilessia il trattamento è in genere consigliato, specialmente se l'epilessia è poco responsiva alla terapia medica; inoltre è consigliabile operare precocemente, perché l'efficacia sulla riduzione delle crisi epilettiche diminuisce quanto più lungo è il periodo intercorso tra comparsa dell'epilessia e trattamento⁽¹³⁾; rimane invece controverso se estendere la resezione chirurgica alla rimozione dell'anello emosiderinico, o addirittura - nel caso di cavernomi temporo-mesiali - eseguire anche la resezione della corteccia epilettogena^(13,14).

■ **ACC DEL TRONCO ENCEFALICO.** Nella valutazione

delle indicazioni all'intervento per ACC del tronco encefalico, è fondamentale valutare il rischio di un intervento rispetto alla storia naturale della malattia⁽⁹⁾. Il tasso di sanguinamento riportato varia dal 2,3 al 13,6% per anno, con un tasso di risanguinamento annuo ancor più variabile: dal 18 al 60%. Considerando che ogni evento emorragico nel tronco cerebrale si traduce in un evento clinicamente potenzialmente molto grave in relazione alla sede della lesione e che la probabilità di deficit neurologici persistenti è maggiore dopo ripetuti sanguinamenti, è necessario valutare in ogni singolo paziente quanto la chirurgia possa influenzare l'outcome neurologico. Le indicazioni chirurgiche ven-

gono quindi diversificate sulla base delle caratteristiche dell'ACC e sull'esordio clinico^(3,15,16):

- *ACC asintomatico* (superficiale o profondo): non vi sono indicazioni chirurgiche. Rappresenta un riscontro incidentale, che va monitorato mediante risonanza magnetica.
- *ACC sintomatico esofitico o superficiale, piaie o ependimale*: Il trattamento chirurgico è riservato a pazienti in cui si sia verificato almeno un sanguinamento.
- *ACC sintomatico profondo*: il trattamento chirurgico è riservato nei casi in cui ci siano almeno 2 sanguinamenti, oppure un singolo sanguinamento che abbia provocato una sintomatologia grave, o in cui ci sia un significativo effetto massa dell'emorragia intra-lesionale.

Il tempo intercorso tra il sanguinamento e l'intervento varia in base alla gravità del quadro clinico, ma dovrebbe essere compreso tra 1 e 3 settimane dall'evento acuto (senza procrastinare ulteriormente per evitare la formazione di aderenze al tessuto sano circostante), così da permettere la formazione di un vallo emosiderinico, che separa l'ACC sanguinante dal tessuto cerebrale⁽¹⁷⁾.

❑ **PREPARAZIONE ALL'INTERVENTO CHIRURGICO.** Una volta formalizzata la proposta di intervento al paziente, quest'ultimo viene inserito in programma per l'esecuzione degli accertamenti (ECG, Rx torace, esami ematochimici standard) in previsione di intervento in anestesia generale. A seguito di tali esami, il paziente verrà visitato da un anestesista che ne valuterà il rischio anestesilogico in relazione alle sue comorbidi-tà. Durante tale visita viene definita la necessità di ulteriori accertamenti/consulenze specialistiche. Nel caso di intervento in posizione semi-seduta, viene inserito in programma anche un doppler transcranico (Trans Cranial Doppler: TCD) con mdc per valutare la pervietà del forame ovale e di conseguenza il rischio di embolia paradossa. In alcuni casi studiati solo con RM il chirurgo può ritenere utile un completamento diagnostico con AGF per la migliore definizione di eventuali DVA associate. Per il management degli ACC sopratentoriali, data la possibilità di non riuscire ad identificare visivamente il cavernoma una volta esposta la convessità cerebrale, è prevista nelle fasi di pianificazione pre-operatoria una RM encefalo con sequenza volumetrica in T1 (con sezioni di spessore compreso tra 0,7 e 1,5 mm circa); tale sequenza verrà caricata nel neuronavigatore in sala operatoria. Il neuronavigatore permette infatti una piani-

Farmaci per il trattamento sintomatico degli ACC

<i>Farmaci antiepilettici</i>	Levetiracetam Acido Valproico Lancosamide Topiramato
<i>Farmaci antiedemigeni</i>	Desametasone Metilprednisolone

Tabella 1. Principali farmaci per il trattamento sintomatico degli angiomi cavernosi cerebrali. *Legenda:* ACC = Angiomi Cavernosi Cerebrali.

Gestione delle complicanze

<i>Profilassi antibiotica</i>	Cefazolina Vancomicina
<i>Profilassi antitrombotica</i>	Calze elastocompressive Eparina a basso peso molecolare
<i>Farmaci e dispositivi per la gestione delle complicanze</i>	Acquagel (disfagia) Nutrizione enterale mediante sondino-naso-gastico e nutrizione parenterale (disfagia) Lacrinorm e colliri lubrificanti (deficit del VII nervo cranico) Lenti prismatiche (diplopia) Fisiochinesiterapia

Tabella 2. Principali farmaci e dispositivi per la gestione e la prevenzione delle complicanze nel trattamento degli angiomi cavernosi cerebrali.

ficazione del tragitto per raggiungere il target e permette al chirurgo di individuare ed esporre la lesione qualora non fosse visibile perché profonda o celata all'interno di un solco cerebrale.

❑ **INTERVENTO CHIRURGICO.** L'intervento chirurgico viene eseguito in anestesia generale; il posizionamento è selezionato sulla base della localizzazione della lesione. In generale, per le lesioni sottotentoriali, si privilegia la posizione semiseduta. A seguito dell'intervento, il risveglio può avvenire in sala operatoria oppure, sulla base della preferenza del chirurgo e/o dell'anestesista, può essere condotto in cure intensive per un più attento monitoraggio dei parametri vitali (risveglio protetto).

❑ **MANAGEMENT MEDICO POST-TRATTAMENTO CHI-**

RURGICO. Durante la degenza viene programmata una TC encefalo senza mdc per valutare l'esito immediato dell'intervento e per escludere problematiche concomitanti (ad esempio, ematomi del cavo chirurgico). Qualora il paziente non presenti significative problematiche neurologiche, viene dimesso dopo un periodo di degenza indicativo di 5-7 giorni. In casi selezionati può essere utile l'esecuzione di una RM prima della dimissione per meglio definire le modificazioni post-chirurgiche. Se nel post-operatorio comparissero nuovi deficit o si evidenziasse un peggioramento di eventuali deficit preesistenti, il paziente inizierà un percorso di riabilitazione con il personale dell'Unità Operativa di FisiokinesiTerapia (FKT), basato su consulenza fisiatrica. Tale percorso potrà essere quindi continuato anche presso una diversa struttura ad indirizzo riabilitativo una volta dimesso il paziente dal reparto neurochirurgico. Infine, nel caso di ACC epilettogeni, il paziente proseguirà la terapia antiepilettica almeno fino alla prima visita specialistica ambulatoriale.

❑ TRATTAMENTO RADIOCHIRURGICO CON GAMMA KNIFE

Le indicazioni al trattamento con RadioChirurgia Stereotassica (RCS) consigliate nei principali lavori della letteratura internazionale sono le seguenti⁽²⁾:

- pregresso episodio emorragico accertato (clinico e/o radiologico);
- localizzazioni encefaliche profonde o comunque ad elevato rischio chirurgico (sede nucleo-capsulare, talamica, tronco encefalico);
- età avanzata del paziente;
- presenza di comorbilità;
- rifiuto della chirurgia da parte del paziente o dei suoi familiari (se minore).

❑ **DEFINIZIONE DEL TARGET VOLUME.** Tutti i pazienti devono eseguire uno studio RM cerebrale il giorno della procedura; lo studio di risonanza viene eseguito con contrasto e con acquisizione T1 "Gradient-Recalled-Echo" (GRE) (sezioni dello spessore di 1-2 mm), completato preferibilmente con sequenze T2 Turbo Spin-Echo (TSE) (spessore 1-3 mm). La dose alla periferia della lesione ("Prescription Isodose" - PI) deve includere il nucleo centrale dell'angioma ad intensità mista, escludendo il cerchione periferico marcatamente ipointenso in T2, al fine di evitare gli effetti avversi post-attinici (Adverse Radiation Effects:

AREs), legati all'irradiazione emanata dalla membrana gliotica ricca di ferro che circonda la malformazione vascolare. Infine, la dose al margine dell'ACC è solitamente il 50-70% della dose centrale, seguita da una rapida caduta di dose al di fuori del volume di interesse.

❑ **SELEZIONE DELLA DOSE.** La dose irradiata dipende dal volume e dalla sede della lesione e varia in base all'esperienza del neuroradiocirurgo. La PI varia solitamente tra i 12 e i 18 Gy (mediana 16 Gy). Si sottolinea ancora una volta l'importanza di irradiare solamente il core centrale della lesione risparmiando il cerchione periferico per ridurre la possibilità e la severità di AREs.

❑ **MANAGEMENT MEDICO POST-TRATTAMENTO RADIOCHIRURGICO.** Al termine della procedura il paziente viene trattenuto in ambiente ospedaliero protetto per un periodo di osservazione clinica di alcune ore. Dopo il trattamento il paziente dovrà assumere desametasone per os per alcuni giorni con decalage posologico come di seguito: desametasone 64 gtt/die (4 mg) per 7 giorni, quindi desametasone 32 gtt/die per 7 giorni (2 mg), quindi desametasone 16 gtt/die per 7 giorni (1 mg), quindi sospendere. Come nel caso dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, di fronte ad ACC sovratentoriali con esordio epilettogeno, il paziente dovrà proseguire la terapia anticomiziale almeno fino al primo controllo ambulatoriale.

❑ **EFFETTO DELLA RADIOCHIRURGIA SUGLI ANGIOMI CAVERNOSI CEREBRALI.** A differenza di quanto accade nelle malformazioni arterovenose, la RCS negli ACC non stimola la proliferazione di fibroblasti e cellule muscolari lisce con conseguente oblitterazione della lesione, in quanto queste strutture cellulari sono assenti nelle pareti vasali degli ACC. Invece, l'effetto radiochirurgico induce la formazione di coaguli proteici endovasali, che determinano un'occlusione parziale del lume vasale dell'ACC⁽¹⁸⁾.

La RCS provoca non solo una riduzione delle dimensioni dell'ACC nel 53-56,5% dei casi^(19,20), ma induce soprattutto una significativa riduzione del rischio di nuovi e successivi episodi emorragici. Infatti, il rischio di emorragia in seguito a RCS si riduce di 6 volte rispetto alla storia naturale⁽²¹⁾, con un indice di risanguinamento annuale per gli ACC del tronco encefalico che passa dal 55,7% allo 0,87%⁽²²⁾. A due anni dalla RCS, il rischio annuale di emorragia scende già allo 0,5-1,0%^(2,19), sovrapponibile a quello della

storia naturale degli ACC che non hanno mai sanguinato (0,1-2,5%)⁽²³⁻²⁵⁾. Dopo 3 anni dalla RCS, il rischio annuale di emorragia si stabilizza su un indice pari allo 0,16%⁽²¹⁾.

Per quanto riguarda il rischio di effetti collaterali permanenti secondari alla RCS, recenti lavori della letteratura su casistiche numerose e con periodi di osservazione sempre superiori a 36 mesi riportano valori estremamente bassi (0,0-0,9%)^(10,12), che si mantengono molto contenuti anche negli ACC localizzati esclusivamente nel tronco encefalico (4,0-7,9%)^(21,22). Finora, non è mai stato riportato alcun caso di mortalità causato dalla RCS.

In conclusione, la RCS si dimostra un'alternativa efficace e sicura al trattamento conservativo per gli ACC localizzati in sedi encefaliche chirurgicamente inaccessibili e con un elevato rischio di sanguinamento/ risanguinamento sintomatico.

□ FOLLOW-UP

L'esecuzione di studi di controllo deve essere presa in considerazione solo con la finalità di guidare ulteriori decisioni terapeutiche o per approfondimento nel caso di comparsa di nuovi sintomi neurologici (*Figura 3*).

Il riscontro incidentale di un ACC necessita di un controllo a circa un anno per identificarne eventuali modificazioni morfologiche, anche qualora il paziente non riferisca novità cliniche. Sarà fondamentale eseguire lo studio di controllo con la stessa apparecchiatura e con le stesse sequenze utilizzate al momento della diagnosi.

Nel caso di ACC trattati chirurgicamente una prima rivalutazione clinica viene effettuata a circa un anno dalla dimissione, previa esecuzione di una RM encefalo di controllo: qualora lo studio radiologico confermi la completa asportazione della lesione, non saranno necessari ulteriori controlli ambulatoriali, salvo fatti nuovi.

Per quanto riguarda gli ACC sottoposti al trattamento radiochirurgico, il paziente dovrà sottoporsi a seriati controlli clinici ad intervalli di 6 mesi per il primo anno, quindi a cadenza biennale (o prima se novità cliniche). Durante le visite di controllo il paziente verrà interrogato sulla eventuale comparsa di sintomi clinici ed è richiesta una RM di controllo al fine di monitorare nel tempo il comportamento degli ACC radio-trattati e documentare eventuali nuove emorragie, che talvolta possono essere clinicamente "silenti".

Nel caso di pattern multifocali attribuibili ad ACC post-attinici, come precedentemente già affrontato, sarà necessario eseguire dei controlli RM ravvicinati ogni 6-12 mesi, indipendentemente dallo stato di malattia per la quale il paziente ha eseguito il trattamento radiante.

Per i rari casi di ACC eredo-familiari, oltre al follow up del singolo paziente, sarà fondamentale valutare con uno studio RM anche i parenti di primo grado.

In ogni caso, i controlli dovranno essere intensificati qualora l'ACC diventi sintomatico, anche in assenza di chiare modificazioni negli studi RM. Nel caso della comparsa di importanti sintomi neurologici, l'esame da effettuare in acuto è la TC che permette rapidamente di valutare la presenza di nuovi sanguinamenti. Sarà poi necessario l'approfondimento mediante l'acquisizione di una RM.

Infine, solo a partire dalla prima valutazione ambulatoriale post trattamento, per gli ACC sovratentoriali esorditi con epilessia e previa esecuzione di un elettroencefalogramma, verrà valutata la possibilità di scalare gradualmente la terapia anticomiziale.

□ ANALISI DEL RISCHIO

Per ogni fase del percorso, le Unità Operative coinvolte nel PDTA sono responsabili di individuare i momenti del percorso pivotali per la gestione del rischio, nell'ottica della sicurezza del paziente e del personale coinvolto nel processo stesso.

Le Unità Operative coinvolte nel PDTA devono predisporre:

- *documenti a supporto* delle attività siano a valenza prescrittiva (ad esempio, procedure e istruzioni operative, protocolli, ecc.), siano documenti di registrazione necessari per verificare l'efficacia e garantire la rintracciabilità del processo stesso (ad esempio, check list, ecc.);
- *eventi formativi e percorsi di informazione, formazione e addestramento*, a beneficio degli operatori responsabili della corretta esecuzione dell'attività;
- *eventuali percorsi di abilitazione e mantenimento delle abilitazioni* conseguite, nel caso in cui la classe di rischio individuata renda necessario assicurare la competenza e l'abilità dell'operatore nella esecuzione dell'attività stessa e solo dopo valutazione positiva del percorso di qualificazione, l'operatore viene abilitato all'esecuzione in autonomia di una specifica attività. Il percorso di abilitazione viene definito secondo le indicazioni contenute nella *IA*

05 - Rilevazione delle Competenze necessarie per Garantire la Qualità dei Processi e nelle relative Schede di Qualificazione - MA 05;

- indicatori. Gli indicatori di esito saranno utilizzati anche per il monitoraggio del rischio clinico e il monitoraggio avverrà attraverso audit.

INDICATORI

■ INDICATORI DI VOLUME (fonte dati: Data Base Amministrativi Aziendali)

- Numero di pazienti trattati chirurgicamente/anno
- Numero di pazienti trattati con radiochirurgia stereotassica/anno
- Numero di pazienti seguiti ambulatorialmente/anno.

■ INDICATORI DI PROCESSO (fonte dati: Data Base di Unità Operativa)

- Tempi di attesa diagnosi - trattamento chirurgico/radiochirurgico;
- Tempi di follow-up;
- ACC operati: dopo 1 anno, quindi ogni 2 anni;
- ACC radiotrattati: dopo 6 mesi, quindi annualmente;
- ACC post attinici: ogni 12 mesi per i primi due anni, quindi ogni due anni.

■ INDICATORI DI ESITO (fonte dati: Data Base di Unità Operativa)

INDICATORI DI ESITO PER LA CHIRURGIA

- Numero dei casi con complicanze peri e/o postoperatorie;
- Numero dei casi con comparsa o scomparsa di deficit neurologici;
- Numero dei casi con riduzione/sospensione della terapia antiepilettica.

INDICATORI DI ESITO PER LA RADIOCHIRURGIA

- Numero di sanguinamenti;
- Numero di casi con comparsa di Adverse Radiation Effects (AREs) o effetti collaterali transitori e/o permanenti (> 3 mesi);
- Numero di casi con riduzione/sospensione della terapia antiepilettica.

MONITORAGGIO E VALUTAZIONE

Il monitoraggio e la misurazione degli indicatori sarà continuo e verrà attraverso l'utilizzo dei Data Base Amministrativi Aziendali e dei Data Base presenti nelle Unità Operative che partecipano al PDTA; la valutazio-

ne sarà annuale e terrà conto dello scostamento rispetto ai gold standard attraverso la banca dati dei cavernomi (per i casi trattati con radiochirurgia stereotassica) ed un data-base chirurgico (per i pazienti operati).

DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

La documentazione presente nella cartella del paziente dall'inizio del ricovero alla dimissione:

- Modulo MU 302330 36 bis: consenso informato per trattamento di radiochirurgia
- Modulo MU 302330 40 bis: check-list del paziente per radiochirurgia
- Check-list del piano di cura radiochirurgico
- Consenso informato intervento di neurochirurgia
- Gestione del paziente nel sospetto di reazione avversa a mezzo di contrasto radiografico.

COMUNICAZIONE

Portale aziendale documentazione qualità aziendale Associazione Nazionale Angioma Cavernoso Cerebrale (ANACC) Onlus (<http://anacconlus.org>)

REVISIONE PERIODICA

La revisione periodica del Protocollo aziendale sarà triennale, salvo necessità evidenziata ad esempio, da nuove evidenze scientifiche, adeguamento a normativa di riferimento, criticità, ecc. e da quanto riportato al paragrafo "Campo di applicazione del PDTA e livelli assistenziali e specifici del PDT" a pag. 20.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Grazie all'avvento della RM, l'epidemiologia di molte patologie è stata profondamente cambiata: in particolar modo, l'incidenza degli ACC è aumentata esponenzialmente, diventando una rilevante problematica di salute. Nel management del paziente affetto da ACC, bisogna inoltre considerare una serie di variabili, in primis la potenziale criticità clinica di presentazione e, di conseguenza, le molteplici modalità di accesso del malato. Quest'ultimo può infatti interfacciarsi per la prima volta con un medico di pronto soccorso o, al contrario, con medici specialistici durante una visita ambulatoriale. Sarà quindi di fundamenta-

le importanza che non solo il neurochirurgo, ma più figure specialistiche siano a conoscenza della problematica rappresentata dagli ACC e ne assicurino una corretta gestione. Infine, attualmente la microchirurgia non è più considerata l'unica opzione terapeutica: negli ultimi 20 anni sono stati ottenuti molti risultati positivi nel trattamento degli ACC anche con la RCS, che può ormai essere ritenuta, in casi selezionati, una valida alternativa alla chirurgia.

In considerazione della complessità di questa patologia e dell'ancora attuale scarsa conoscenza da parte dei medici generali e specialistici, abbiamo deciso di formulare un PDTA. A nostro avviso, è necessario disporre di un documento intra-aziendale che definisca un metodo chiaro e condiviso per la gestione del paziente affetto da ACC. In passato sono già stati proposti altri PDTA, sia per patologie acute (come l'ictus) che per patologie rare e a carattere cronico (come la fibrosi cistica). Indipendentemente dall'argomento trattato, l'utilità di questi documenti è indiscussa⁽²⁶⁾.

In conclusione, al fine di garantire il migliore percorso diagnostico e terapeutico, un approccio coordinato e multi-disciplinare è attualmente indispensabile per molte patologie e gli ACC rappresentano, per le caratteristiche discusse, un esempio saliente. Inoltre, utilizzare una direttiva omogenea e lineare all'interno di una azienda ospedaliera di riferimento per il territorio come la nostra, pone le basi per coordinare nel modo più efficace, moderno ed efficiente possibile le risorse tra ospedali di 1° e 2° livello, al fine di assicurare le stesse opportunità di trattamento ai pazienti dell'intera provincia.

NOTA: Il PDTA riportato è già stato approvato dalla Direzione Sanitaria e pubblicato sul portale della AOUI di Verona:

□ BIBLIOGRAFIA

- Horne MA, Flemming KD, Su IC et al. Clinical course of untreated cerebral cavernous malformations: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2016; 15 (2): 166-173.
- Niranjan A, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery guidelines for the management of patients with intracranial cavernous malformations. *Prog Neurol Surg* 2013; 27: 166-175.
- Akers A, Al-Shahi Salman R, Awad I et al. Synopsis of guidelines for the clinical management of cerebral cavernous malformations: consensus recommendations based on systematic literature review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Experts Panel. *Neurosurgery* 2017; 80 (5): 665-680.
- Labauge P, Brunereau L, Levy C, Laberge S, Houtteville JP. The natural history of familial cerebral cavernomas: a retrospective MRI study of 40 patients. *Neuroradiology* 2000; 42 (5): 327-332.
- Campbell PG, Jabbour P, Yadla S, Awad IA. Emerging clinical imaging techniques for cerebral cavernous malformations: a systematic review. *Neurosurg Focus* 2010; 29 (3): E6.
- Cortes Vela JJ, Concepcion Aramendia L, Ballenilla Marco F, Gallego Leon JJ, Gonzalez-Spinola San Gil J. Cerebral cavernous malformations: spectrum of neuroradiological findings. *Radiologia* 2012; 54 (5): 401-409.
- Meyer JR, Gorey MT. Differential diagnosis of nontraumatic intracranial hemorrhage. *Neuroimaging Clin N Am* 1998; 8 (2): 263-293.
- Rapacki TF, Brantley MJ, Furlow TW, Jr., Geyer CA, Toro VE, George ED. Heterogeneity of cerebral cavernous hemangiomas diagnosed by MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14 (1): 18-25.
- Rigamonti D, Drayer BP, Johnson PC, Hadley MN, Zabramski J, Spetzler RF. The MRI appearance of cavernous malformations (angiomas). *J Neurosurg* 1987; 67 (4): 518-524.
- Al-Shahi Salman R, Hall JM et al. Untreated clinical course of cerebral cavernous malformations: a prospective, population-based cohort study. *Lancet Neurol* 2012; 11 (3): 217-224.
- Pasqualin A, Meneghelli P, Giammarusti A, Turazzi S. Results of surgery for cavernomas in critical supratentorial areas. *Acta Neurochir* 2014; 119 (Suppl): 117-123.
- Chang EF, Gabriel RA, Potts MB, Berger MS, Lawton MT. Supratentorial cavernous malformations in eloquent and deep locations: surgical approaches and outcomes. Clinical article. *J Neurosurg* 2011; 114 (3): 814-827.
- Cappabianca P, Alfieri A, Maiuri F, Mariniello G, Cirillo S, de Divitiis E. Supratentorial cavernous malformations and epilepsy: seizure outcome after lesionectomy on a series of 35 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99 (3): 179-183.
- Baumann CR, Schuknecht B, Lo Russo G, Cossu M, Citterio A, Andermann F et al. Seizure outcome after resection of cavernous malformations is better when surrounding hemosiderin-stained brain also is removed. *Epilepsia* 2006; 47 (3): 563-566.
- Ferrolì P, Sinisi M, Franzini A, Giombini S, Solero CL, Broggi G. Brainstem cavernomas: long-term results of microsurgical resection in 52 patients. *Neurosurgery* 2005; 56 (6): 1203-1212.
- Porter PJ, Willinsky RA, Harper W, Wallace MC. Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage. *J Neurosurg* 1997; 87 (2): 190-197.

17. Wang CC, Liu A, Zhang JT, Sun B, Zhao YL. Surgical management of brain-stem cavernous malformations: report of 137 cases. *Surg Neurol* 2003; 59 (6): 444-454.
18. Tu J, Stoodley MA, Morgan MK, Storer KP, Smee R. Different responses of cavernous malformations and arteriovenous malformations to radiosurgery. *J Clin Neurosci* 2009; 16 (7): 945-949.
19. Liscak R. Radiosurgery of brain cavernomas--long-term results. *Prog Neurol Surg* 2013; 27 147-156.
20. Lopez-Serrano R, Martinez NE, Kusak ME, Quiros A, Martinez R. Significant hemorrhage rate reduction after Gamma Knife radiosurgery in symptomatic cavernous malformations: long-term outcome in 95 case series and literature review. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017; 95 (6): 369-378.
21. Lu XY, Sun H, Xu JG, Li QY. Stereotactic radiosurgery of brainstem cavernous malformations: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2014; 120 (4): 982-987.
22. Kefeli AU, Sengoz M, Peker S. Gamma Knife radiosurgery for hemorrhagic brainstem cavernomas. *Turk Neurosurg* 2019; 29 (1): 14-19.
23. Stapleton CJ, Barker FG 2nd. Cranial cavernous malformations: natural history and treatment. *Stroke* 2018; 49 (4): 1029-1035.
24. Wen R, Shi Y, Gao Y, Xu Y et al. The efficacy of Gamma Knife radiosurgery for cavernous malformations: a meta-analysis and review. *World Neurosurg* 2019; 123: 371-377.
25. Nagy G, Burkitt W, Stokes SS et al. Contemporary radiosurgery of cerebral cavernous malformations: Part 1. Treatment outcome for critically located hemorrhagic lesions. *J Neurosurg* 2018; July 27: 1-9.
26. NHS Commissioning Board Clinical Reference Group for Stereotactic Radiosurgery. Clinical Commissioning Policy: Stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy for cerebral metastases. April 2013 [cited 2009, December 2]. Available from: www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/d05-p-d.pdf

Comunicazione

□ **La radiocirurgia stereotassica nel trattamento degli angiomi cavernosi cerebrali: un'analisi retrospettiva di 54 pazienti in un singolo Istituto**

P.P. BERTI*, M. GALUPPO**, M. LONGHI*, D.A. RAMAROLI***, G.K. RICCIARDI****, R. FORONI◇, E. ZIVELONGHI◇, P.M. POLLONIATO◇, S. DALL'OGGIO◇◇, J. LARDANI*, S. CATELAN*, R. MAZZAROTTO◇◇, F. SALA*, G. PINNA**, A. NICOLATO*

* UOC di Neurochirurgia B, Dipartimento ad Attività Integrata (DAI) di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI), Verona

** UOC di Neurochirurgia A, DAI di Neuroscienze, AOUI, Verona

*** Direzione Sanitaria, AOUI, Verona

**** UOC di Neuroradiologia a direzione Ospedaliera, DAI di Patologia e Diagnostica, AOUI, Verona

◇ UOC di Fisica Sanitaria, DAI di Patologia e Diagnostica, AOUI, Verona

◇◇ UOC di Radioterapia, DAI di Chirurgia ed Oncologia, AOUI, Verona

RIASSUNTO: *OBIETTIVO.* Analizzare retrospettivamente le caratteristiche dei pazienti affetti da Angiomi Cavernosi Cerebrali (ACC) trattati nel nostro Centro con radiocirurgia stereotassica (Leksell Gamma Knife), al fine di identificare i sottogruppi a migliore/peggiore risposta al trattamento e a maggiore/minore rischio di sviluppo di effetti collaterali sintomatici.

MATERIALI E METODI. 54 pazienti trattati con radiocirurgia stereotassica tra l'ottobre 1998 e il novembre 2017 e seguiti per almeno 2 anni, alcuni di questi trattati 2 volte (2 pazienti) o 3 volte (2 pazienti), per un totale di 60 lesioni. L'analisi dei dati si è concentrata sul numero di trattamenti, considerati come indipendenti. Maschi:femmine 24:36. Età media 48 (range 7-78 anni). Follow-up medio 46 mesi (range 24-160). Localizzazione: ACC sovratentoriali a sede superficiale (20 casi, 33%); ACC sovratentoriali profondi (talamo e nuclei della base, in 10 casi, 17%); ACC del tronco encefalico (17 casi, 28%); ACC di altra sede non specificata (13 pazienti, 22%). Tipo di esordio: accidentale (12%), comiziale (7%) ed ictale (81%). I sanguinamenti pre-trattamento: > 1 (35%, 21 casi) o uguali a 1 (65%, 39 casi). Volume della lesione: > 1 cc (38%, 23 casi) o uguale a 1 cc (62%, 37 casi). La dose somministrata (12-20 Gy): > 15 Gy in 20 casi (33%) e uguale a 15 Gy in 40 casi (67%). Nel 33% dei trattamenti (20) è stata individuata una malformazione vascolare associata (ad esempio, anomalie dello sviluppo venoso); cavernomatosi in 17 casi (28%). Si sono verificati effetti avversi alla radiocirurgia in 11 trattamenti (18%).

RISULTATI. Sono stati registrati 8 sanguinamenti (7 primi sanguinamenti), la maggior parte entro i 6 mesi dal trattamento. I pazienti con età inferiore a 45 anni hanno mostrato una tendenza al sanguinamento maggiore (p value < 0,05). Gli ACC associati a malformazioni vascolari hanno tendenza maggiore a sanguinare dopo la Gamma Knife. Il rischio di sanguinamento è stato maggiore quando la dose di prescrizione è stata inferiore a

Corrispondenza: Dr. Antonio Nicolato, USO di Radiocirurgia e Neurochirurgia Stereotassica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, piazzale Stefani 1, 37126 Verona (VR), tel. 045-8123023, fax 045-8123145, e-mail: antonio.nicolato@aovr.veneto.it

Patologie neurologiche rare e tecnologie avanzate - Convegno SNO Triveneto, 6 dicembre 2019, Villafranca di Verona (VR).

Atti a cura di Ebba Buffone, Antonio Nicolato, Bruno Zanotti.

Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-125-3

15 Gy. Gli effetti avversi alla radiochirurgia sono più frequenti nel caso di ACC isolati. Gli ACC in cavernomatosi non hanno manifestato episodi emorragici dopo il trattamento.

CONCLUSIONI. La radiochirurgia stereotassica rappresenta oggi un'alternativa terapeutica estremamente efficace e sicura nel caso di ACC chirurgicamente inaccessibili e ad esordio emorragico, riducendo drasticamente il rischio di nuovi episodi di sanguinamento a fronte di bassi rischi di effetti collaterali. A nostro avviso è di fondamentale importanza l'analisi delle caratteristiche del paziente, della lesione e di eventuali malformazioni associate, al fine di personalizzare il trattamento, garantendo in tal modo il miglior risultato terapeutico.

PAROLE CHIAVE: Angioma cavernoso cerebrale, Effetti avversi alla radiochirurgia, Gamma Knife, Radiochirurgia stereotassica.

□ INTRODUZIONE

Gli Angiomi Cavernosi Cerebrali (ACC) rappresentano un frequente riscontro vascolare patologico alla Risonanza Magnetica (RM) cerebrale, secondo solamente agli aneurismi intatti⁽¹⁾. Si caratterizzano per essere lesioni occulte ad una procedura angiografica e sono spesso associate ad anomalie dello sviluppo venoso. Solitamente gli ACC sono lesioni singole, sebbene esistano forme familiari o post-attiniche con un pattern di presentazione multifocale⁽²⁾. Una buona parte degli ACC sono asintomatici e il loro riscontro è pertanto del tutto incidentale. Nel caso di sanguinamenti acuti possono manifestarsi clinicamente, ma la presentazione è estremamente variegata a seconda della sede e dell'entità del sanguinamento.

Storicamente la gestione degli ACC si suddivideva in due approcci ben distinti: da una parte un atteggiamento conservativo tipo "wait and see" (ACC di riscontro incidentale o con singolo sanguinamento), dall'altra il trattamento microchirurgico (ACC con almeno due sanguinamenti e determinanti effetto irritativo/massa sul parenchima cerebrale circostante). Tuttavia, una parte di ACC ad esordio emorragico sono difficilmente aggredibili con un approccio chirurgico, poiché situati in zone profonde e/o altamente critiche (tronco encefalico, talamo, nuclei della base, etc). Inoltre, in considerazione dei buoni risultati della RadioChirurgia Stereotassica (RCS) nel trattamento delle Malformazioni ArteroVenose (MAV)⁽³⁻⁵⁾, negli ultimi vent'anni si è diffuso sempre più l'utilizzo di questa opzione terapeutica anche negli ACC chirurgicamente inaccessibili⁽⁶⁾. Infatti, dopo due anni dal trattamento radiochirurgico si assiste ad una progressiva riduzione del tasso di sanguinamento annuo, che diventa sovrapponibile al rischio di sanguinamento naturale per un ACC non sanguinante (< 1%/anno)^(2,7-9).

OBIETTIVI. A nostra conoscenza, questo studio è il primo con un campione così numeroso ed un lungo

follow-up medio (46 mesi). L'obiettivo del nostro studio è quello di analizzare retrospettivamente le caratteristiche principali dei pazienti portatori di ACC radiotrattati, al fine di analizzarne l'outcome a medio-lungo termine ed identificare i sottogruppi di pazienti con maggiore/minore risposta alla radiochirurgia, per una gestione futura migliore.

□ MATERIALE E METODI

Dall'ottobre 1998 al novembre 2017 sono stati trattati nel nostro centro 54 pazienti affetti da ACC mediante Leksell-Gamma-Knife-Radiosurgery. Alcuni di questi pazienti sono stati trattati 2 volte (2 pazienti) o 3 volte (2 pazienti), per un totale di 60 trattamenti. L'analisi dei dati si è concentrata sul numero di trattamenti, considerati come indipendenti. Il follow-up medio è stato di 46 mesi (range 24-160). Il 60% (36) dei casi radiotrattati sono maschi. L'età media è 48 anni (range 7-78 anni). In base alla localizzazione, gli ACC trattati sono stati suddivisi in: ACC sovratentoriali a sede superficiale (20 casi, 33%); ACC sovratentoriali profondi (talamo e nuclei della base, in 10 casi, 17%); ACC del tronco encefalico (17 casi, 20%); ACC di altra sede non specificata (ad esempio, cerebellare; 13 casi, 22%). In base al tipo di esordio gli ACC sono stati suddivisi in: esordio accidentale (12%), comiziale (7%) ed ictale (81%), ossia la comparsa di un deficit neurologico acuto. I sanguinamenti pre-trattamento sono stati dicotomizzati in: > 1 (35%, 21 casi) o uguali a 1 (65%, 39 casi). Inoltre, in base al volume della lesione sono stati suddivisi in: > 1 cc (38%, 23 casi) o uguali a 1 cc (62%, 37 casi). La dose somministrata durante il trattamento (Prescription Dose: PD 12-20 Gy) è stata maggiore di 15 Gy in 20 casi (33%) e minore od uguale a 15 Gy in 40 casi (67%). Nel 33% dei pazienti (20) è stata individuata una malformazione vascolare associata (ad esempio, anomalie dello sviluppo venoso); in parti-

colare in 17 casi (28%) è stata documentata una cavernomatosi.

In base al Percorsi Diagnostico-Terapeutico assistenziale (PDTA) della nostra Azienda Ospedaliera, dopo il trattamento tutti i pazienti sono stati seguiti con due primi controlli (visita e RM encefalo) a 6 e 12 mesi, un terzo controllo a 24 mesi e i successivi ad intervalli di due anni.

■ **ANALISI STATISTICA.** Il “Bleeding Free Survival” (BFS: intervallo di tempo in mesi fra il trattamento e l’eventuale episodio emorragico) e “Adverse Radiation Effects (AREs) Free Survival” (intervallo di tempo in mesi fra il trattamento e l’eventuale comparsa di effetto sintomatico avverso alla RCS) sono stati rappresentati mediante il metodo del prodotto limite (Kaplan & Meier, 1958).

È stata eseguita un’analisi statistica utilizzando il log-rank test per ciascuna di 7 variabili categoriche indipendenti pre-identificate: età: 45 anni *versus* > 45 anni; sesso: maschi *versus* femmine; sede: intesa come sede della lesione, sopratentoriale *versus* nuclei della base *versus* tronco encefalico *versus* altre sedi (intra-ventricolare, regione pineale, cerebellare); volume: inteso come volume della lesione trattata, uguale 1 cc *versus* > 1 cc; dose: uguale a 15 Gy *versus* > 15 Gy; numero sanguinamenti pre-GK: uguali ad 1 episodio *versus* > 1 episodio; malformazioni vascolari associate: presenti *versus* assenti *versus* cavernomatosi. Tale analisi è stata effettuata per valutare se queste variabili fossero correlate con l’outcome radiochirurgico, espresso come Bleeding Free Survival e AREs Free Survival (variabili dipendenti). In seguito, per valutare in maniera più accurata eventuali correlazioni escludendo bias, è stata effettuata anche un’analisi multivariata utilizzando il modello di Cox verificando l’assunto di proporzionalità utilizzando i residui di Schoenfeld. Sulla base dei criteri accettati internazionalmente è stata considerata statisticamente significativa un p value = 0,05. L’analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software Stata, versione 14.0 (Stata Corp., College Station, Texas). Essendo uno studio retrospettivo, la possibilità di bias non può essere esclusa.

□ **RISULTATI**

Durante il follow up sono stati segnalati 8 sanguinamenti (13%): in 6 pazienti il cavernoma ha sanguinato 1 volta, mentre 1 paziente ha riportato un duplice sanguinamento. In considerazione di un solo caso con

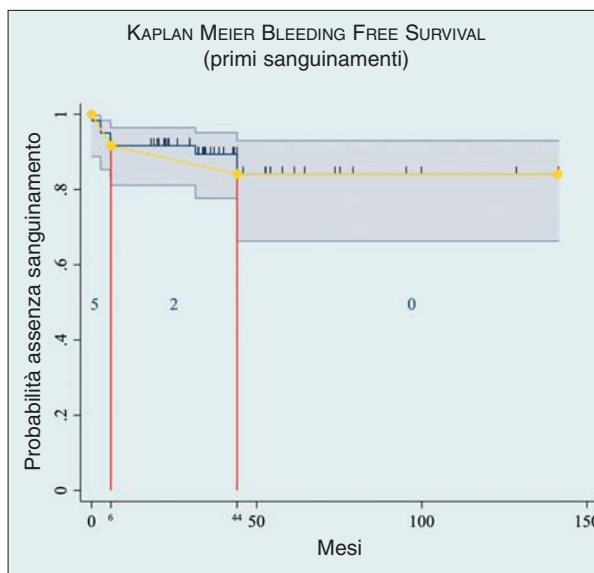


Figura 1. Kaplan Meier Bleeding Free Survival (primi sanguinamenti), intervallo di confidenza 95%. Si noti come la maggior parte dei sanguinamenti (5 su 7) si sono realizzati nei primi 6 mesi.

doppio sanguinamento, non è stato preso in esame durante l’analisi statistica, focalizzandoci di conseguenza solamente sui primi sanguinamenti (7 degli 8 riscontrati). Come si può apprezzare dalla *Figura 1*, la maggior parte dei sanguinamenti (5 su 7) si sono verificati entro 6 mesi dal trattamento e oltre i 44 mesi dopo il trattamento non sono stati registrati altri episodi emorragici. L’analisi univariata utilizzando il log-rank test ha documentato un’interessante relazione fra il tasso di sanguinamento post-trattamento-GK e l’età dei pazienti. In particolar modo, il rischio è aumentato per i pazienti con età inferiore a 45 anni rispetto a quelli con età superiore (p value < 0,05; *Tabella 1 e 2, Figura 2*). Dallo studio di analisi multivariata è inoltre emerso che gli ACC associati ad altre malformazioni vascolari hanno un rischio di sanguinamento post-GK maggiore rispetto agli ACC isolati (ACC “alone”), sebbene questa differenza non abbia una valenza statisticamente significativa (p value: 0,08; Hazard Ratio malformazione presente *versus* assente: 12; *Tabella 3*). Tuttavia, questa tendenza sembra ridursi progressivamente nel tempo e oltre i 5 anni il tasso di sanguinamento diventa sovrapponibile fra i due gruppi (*Figura 3*). Un comportamento singolare è quello delle cavernomatosi: nessuno di questi pazienti ha manifestato episodi emorragici dopo il trattamento. Anche la dose somministrata durante il trattamento sembra svolgere un ruolo importante sul

Analisi univariata Bleeding Free Survival		
	Ch ²	p
Età	4,3	0,038
Sesso	0,5	0,0479
Sede	1,56	0,668
Volume	0,80	0,371
Dose	0,15	0,700
Numero sanguinanti pre-GK	0,13	0,717
Malformazioni vascolari associate	3,48	0,175

Tabella 1. Analisi univariata Bleeding Free Survival. L'analisi rispetto all'età presenta un p value < 0,05. *Legenda:* GK = Gamma Knife.

Analisi univariata AREs Free Survival		
	Ch ²	p
Età	0,26	0,61
Sesso	2,46	0,12
Sede	2,33	0,51
Volume	2,27	0,13
Dose	0,22	0,64
Numero sanguinanti pre-GK	0,13	0,71
Malformazioni vascolari associate	4,89	0,09

Tabella 2. Analisi univariata AREs Free Survival. *Legenda:* AREs = Adverse Radiation Effects (ossia effetto collaterale legato alla radiochirurgia stereotassica); GK = Gamma Knife.

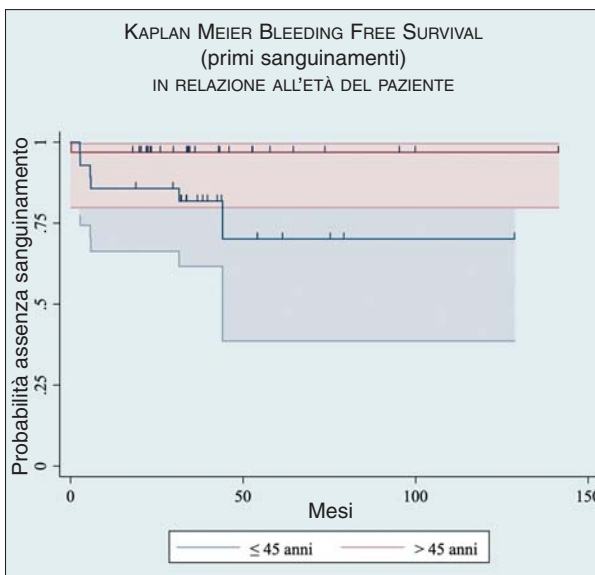


Figura 2. Kaplan Meier Bleeding Free Survival (primi sanguinamenti) in relazione all'età del paziente, intervallo di confidenza 95%.

possibile sanguinamento post-GK: in particolare il rischio sembra aumentato per dosi inferiori a 15 Gy rispetto a dosi superiori (p value 0,05; Hazard Ratio Dose maggiore di 15 Gy *versus* Dose minore di 15 Gy: 0,05; *Tabella 3*).

Dopo 11 trattamenti (18%) si è verificato un effetto avverso alla RCS sintomatico, ma solamente nel 3% è stato permanente (*Figura 4*). In relazione agli AREs, né l'analisi univariata né l'analisi multivariata hanno identificato associazioni statisticamente significative (*Tabella 2 e 4*). Tuttavia, è interessante osservare che gli AREs sono stati maggiori nei pazienti

portatori di ACC "alone" rispetto ad ACC associati ad altre malformazioni vascolari (p value 0,08 con Hazard Ratio malformazione presente *versus* assente: 0,17; *Figura 5*).

Infine, una riduzione del volume degli ACC dopo RCS è stata ottenuta nel 88% dei casi (*Figura 6*), anche se in nessun di questi, la riduzione è stata maggiore del 50% del volume iniziale; una stabilità radiologica si è osservata nel 9% (5 casi); un aumento del volume si è verificato nel 3% (2 casi).

DISCUSSIONE

I risultati promettenti a medio-lungo termine della RCS ottenuti nel trattamento delle MAV⁽³⁻⁵⁾ hanno spinto la comunità scientifica ad allargare le possibili applicazioni terapeutiche della RCS anche ad altre patologie vascolari. Fra queste, gli ACC sono sicuramente l'anomalia vascolare dominante, sia per casistica che per risultati⁽⁶⁾. Tuttavia, è necessario comprendere che il meccanismo fisiopatologico della radiochirurgia negli ACC è completamente differente da quello delle MAV ed è legato alla diversa architettura istologica. Nelle MAV infatti le radiazioni inducono una spinta proliferativa della tonaca media della parete arteriosa (fibroblasti e cellule muscolari lisce), con conseguente graduale oblitterazione della afferenze arteriose della lesione. Questo meccanismo non si può realizzare negli ACC, dove queste strutture cellulari sono assenti. Al contrario, l'effetto radiochirurgico sembrerebbe determinare la formazione di precipitati proteici all'interno del lume vasale^(9,10). Di conseguenza, mentre nelle MAV la RCS provoca una diminuzione progressiva dell'apporto vascolare

Analisi Multivariata Bleeding Free Survival						
	RR	ES	z	p > z	95% IC	
Età > 45	0,15	0,20	-1,40	0,16	0,01	2,14
Sesso maschile	2,85	3,50	0,84	0,40	0,25	32,06
Sopratentoriale	3,95	5,84	0,93	0,35	0,22	71,41
Numero della base	-	-	-	-	-	-
Tronco encefalico	0,19	0,36	-0,88	0,39	0,01	7,48
Volume > 1 cc	1,01	1,16	0,01	0,99	0,11	9,68
Dose > 15 Gy	0,05	0,07	-1,93	0,05	0,002	1,05
Sanguinanti pre-GK > 1	0,73	0,75	-0,30	0,76	0,10	5,51
Malformazione vascolare presente	12,08	16,96	1,78	0,08	0,77	189,14
Cavernomatosi	-	-	-	-	-	-

Tabella 3. Analisi Multivariata Bleeding Free Survival. *Legenda:* ES = Errore Standard; IC = Intervallo di Confidenza; GK = Gamma Knife; p > |z| = probabilità che il valore osservato sia > z; RR = Rapporto di Rischio; z = valore osservato trasportato sulla gaussiana standardizzata.

al nidus e quindi una graduale scomparsa della malformazione vascolare, l’effetto principale sugli ACC non è quello di ridurre il volume, bensì quello di renderli più “stabili” inducendo un significativo decremento del rischio di nuovi e successivi episodi emorragici. Infatti, nelle casistiche presenti in letteratura,

una riduzione volumetrica degli ACC è riportata in poco meno del 60% dei casi^(10,11). Nel nostro campione questa percentuale è stata superiore (88%), tuttavia in nessun caso si è registrato una riduzione del volume degli ACC maggiore del 50% rispetto al volume iniziale. Il rischio di emorragia in seguito a RCS in-

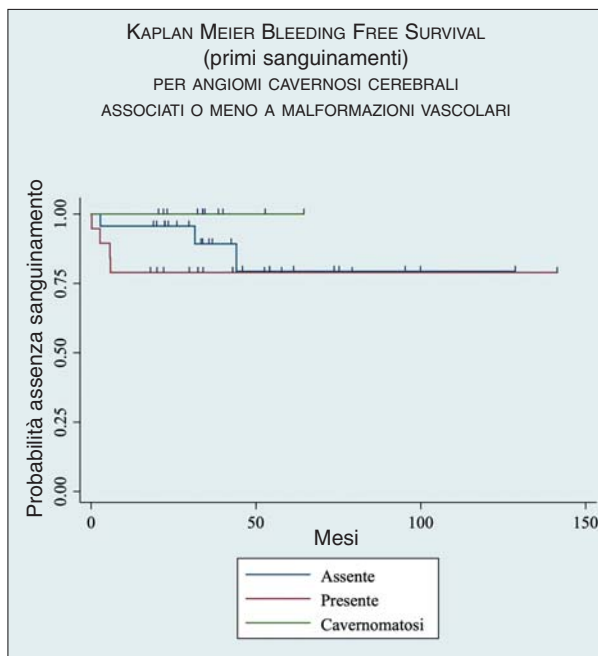


Figura 3. Kaplan Meier Bleeding Free Survival (primi sanguinamenti) per angiomi cavernosi cerebrali associati o meno a malformazioni vascolari, intervallo di confidenza 95%.

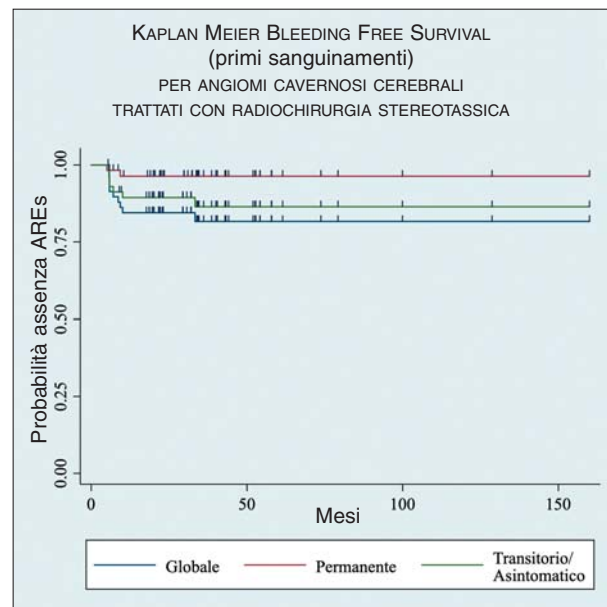


Figura 4. Kaplan Meier AREs Free Survival per angiomi cavernosi cerebrali trattati con radiocirurgia stereotassica che dimostra chiaramente come il rischio di AREs sintomatici con danno radiante permanente rimanga molto limitato, intervallo di confidenza 95%. *Legenda:* AREs = Adverse Radiation Effects.

Analisi Multivariata AREs Free Survival						
	RR	ES	z	p > z	95% IC	
Età > 45	1,13	0,87	0,16	0,87	0,25	5,12
Sesso maschile	3,17	2,53	1,45	0,15	0,66	15,13
Sopratentoriale	2,42	2,45	0,88	0,38	0,34	17,52
Numero della base	-	-	-	-	-	-
Tronco encefalico	4,49	4,92	1,37	0,17	0,52	38,41
Volume > 1 cc	3,49	2,65	1,65	0,10	0,79	15,48
Dose > 15 Gy	1,23	1,20	0,21	0,83	0,18	8,28
Sanguinanti pre-GK > 1	0,67	0,52	-0,52	0,60	0,15	3,06
Malformazione vascolare presente	0,17	0,20	-1,53	0,13	0,02	1,63
Cavernomatosi	0,47	0,43	-0,83	0,41	0,08	2,85

Tabella 4. Analisi Multivariata AREs Free Survival. *Legenda:* ES = Errore Standard; IC = Intervallo di Confidenza; GK = Gamma Knife; p > |z| = probabilità che il valore osservato sia > z; RR = Rapporto di Rischio; z = valore osservato trasportato sulla gaussiana standardizzata.

vece si riduce di 6 volte rispetto alla storia naturale se non fosse trattato⁽¹²⁻¹⁶⁾. In letteratura è descritto che a due anni dalla RCS, il rischio annuale di emorragia scende già allo 0,5-1,0%^(2,7,10,11,17), del tutto sovrapponibile a quello della storia naturale degli ACC che non hanno mai sanguinato (ACC “naive”; 0,1-2,5%).

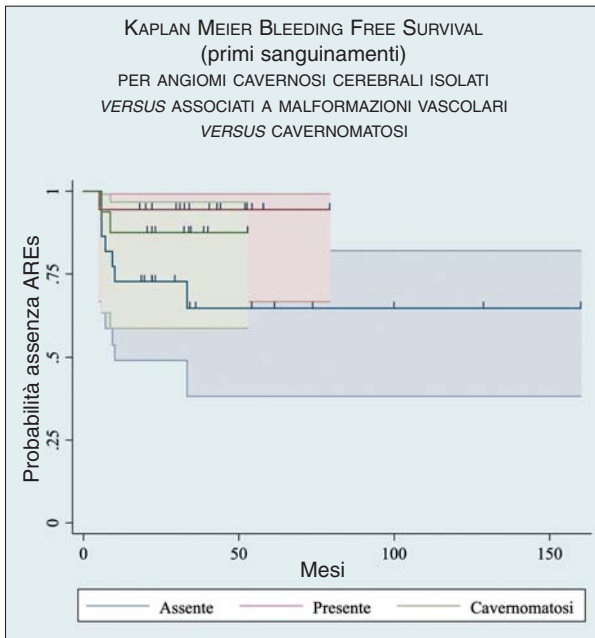


Figura 5. Kaplan Meier AREs Free Survival per angiomi cavernosi cerebrali isolati *versus* associati a malformazioni vascolari *versus* cavernomatosi, intervallo di confidenza 95%. *Legenda:* AREs = Adverse Radiation Effects.

Tutti i pazienti del nostro studio hanno presentato almeno un sanguinamento prima del trattamento, e in più di un terzo dei casi i sanguinamenti sono stati due o più. Dopo il trattamento, 6 pazienti hanno manifestato un episodio emorragico e in un singolo caso ne sono stati registrati due. Ciò nonostante, se consideriamo solo i primi sanguinamenti, 5 sanguinamenti su 7 si sono verificati entro i primi 6 mesi dal trattamento, a dimostrazione del fatto che il rischio di sanguinamento è maggiore nel breve termine, per poi stabilizzarsi e sovrapporsi a quello di un ACC “naive” (Figura 1). Mentre per le MAV il rischio di potenziale sanguinamento può essere stabilito in base ad una serie di caratteristiche anatomico-funzionali della malformazione stessa (ad esempio, le dimensioni, la velocità di flusso o la presenza di ectasie vascolari associate), lo stesso non si può dire per gli ACC: eccezion fatta per alcuni casi, dove la letteratura internazionale è concorde sul rischio aumentato di sanguinamento (ad esempio, gli ACC intraventricolari)⁽¹⁸⁾, l’unico fattore che riveste un ruolo fondamentale è la presenza di sanguinamenti precedenti⁽¹⁾. Il nostro studio ha individuato un’interessante relazione fra il tasso di sanguinamento dopo il trattamento radiochirurgico e l’età dei pazienti. Infatti, dicotomizzando i pazienti in due gruppi (età superiore o inferiore a 45 anni), è stato riscontrato un aumentato rischio di sanguinamento nei pazienti più giovani. Questo dato, dotato di valenza statistica (p value < 0,05; Tabella 1), è estremamente interessante: gli ACC sanguinanti in giovane età sembrerebbero esprimere quindi un com-

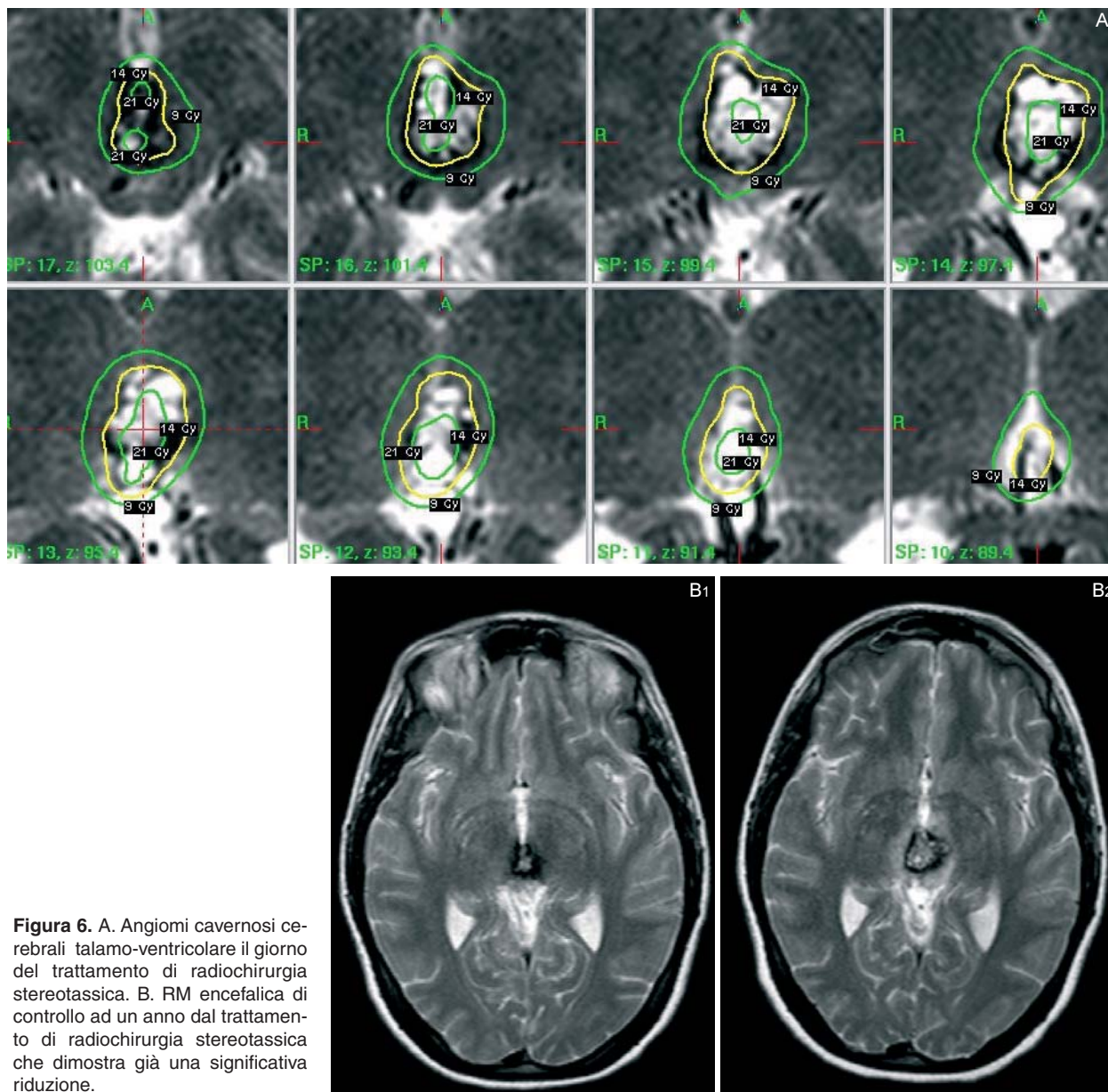


Figura 6. A. Angiomi cavernosi cerebrali talamo-ventricolare il giorno del trattamento di radiochirurgia stereotassica. B. RM encefalica di controllo ad un anno dal trattamento di radiochirurgia stereotassica che dimostra già una significativa riduzione.

portamento biologico più “maligno”, avendo una tendenza al sanguinamento maggiore rispetto ai pazienti over 45 (Figura 2). Questo risultato è di difficile interpretazione, ma in letteratura è intrigante il confronto con altre anomalie vascolari: infatti, come riportato da Nicolato et al., anche le MAV pediatriche/adolescenziali sembrano avere un rischio di sanguinamento maggiore rispetto a quelle degli adulti (70% versus 52%)⁽⁵⁾. Dai risultati del nostro studio emerge inoltre un’incrementata tendenza al sanguinamento post-trattamento nel caso di ACC associati ad altre malforma-

zioni vascolari rispetto alle forme isolate di ACC. Questo dato tuttavia non è risultato statisticamente significativo (p value 0,08; Tabella 3). Inoltre è interessante osservare che questo trend tende a ridursi con il tempo e, a distanza di 5 anni dal trattamento radiante, il tasso di sanguinamento è sovrapponibile fra le due categorie (Figura 3). Nell’analisi multivariata è stata inoltre analizzata la relazione fra dose somministrata e sanguinamento post radiochirurgia: in particolare, quando la dose di prescrizione somministrata è stata inferiore a 15 Gy, il tasso di sanguinamento nei mesi successivi è risul-

Relazione fra DP e malformazioni vascolari associate			
	• 15 Gy	> 15 Gy	Totale
Assente	11 (48%)	12 (58%)	23 (100%)
Presente	14 (74%)	5 (26%)	19 (100%)
Cavernomatosi	13 (81%)	3 (19%)	16 (100%)
<i>Totale</i>	<i>38</i>	<i>20</i>	<i>58</i>

Tabella 5. Relazione fra DP e malformazioni vascolari associate. In oltre la metà dei casi di ACC isolati la DP è stata maggiore di 15 Gy. In meno di un terzo dei casi di ACC associati a malformazioni vascolari e meno di un quarto degli ACC in cavernomatosi la DP è stata maggiore di 15 Gy. *Legenda:* DP = Dose di Prescrizione.

tato aumentato (p value 0,05; *Tabella 3*). L'Hazard Ratio fra il sottogruppo dose maggiore di 15 *versus* dose minore o uguale a 15 è risultato di 0,05. Di conseguenza, anche se il dato non assume valenza statistica, sembrerebbe che aumentando la dose di prescrizione al di sopra della soglia di 15 Gy, il tasso di sanguinamento post trattamento si riduca. Saranno ovviamente necessari ulteriori studi su casistiche più numerose e con maggiore periodo di osservazione per valutare l'impatto della DP sui sanguinamenti post-trattamento, diventato ormai importante argomento di discussione negli ultimi anni⁽¹⁹⁾.

L'analisi fra i vari sottogruppi del nostro studio e la comparsa di reazioni avverse sintomatiche alla radiochirurgia (AREs), ha evidenziato una maggiore frequenza di AREs nel caso di ACC "alone" rispetto agli ACC associati a malformazioni vascolari (p value 0,079; *Tabella 4*). Questo potrebbe trovare una spiegazione nel fatto che i dosaggi somministrati negli ACC "alone" sono maggiori: infatti in più del 50% delle forme di ACC isolate sono state somministrate dosi superiori a 15 Gy; al contrario, nel caso di ACC associati a malformazioni vascolari solamente nel 26% dei casi la dose somministrata è stata maggiore di 15 Gy, percentuale ancora inferiore nel caso di ACC in cavernomatosi (19%) (*Tabella 5*). Pur tuttavia, come detto poco sopra, nel caso di ACC con malformazioni vascolari associate, il rischio di sanguinamento post GK è maggiore rispetto agli ACC "alone". Di conseguenza, nel caso di ACC associati a malformazioni vascolari appare dunque necessaria una attenta valutazione del dosaggio di somministrazione, bilanciandolo fra il rischio di sanguinamento e il rischio di AREs.

Infine, è interessante analizzare il particolare com-

portamento degli ACC radiotrattati in un contesto di cavernomatosi eredo-familiare. Nel nostro studio sono stati arruolati ben 17 casi con cavernomatosi (28%); in nessuno di questi si sono verificati episodi emorragici dopo il trattamento, nonostante la somministrazione di bassi dosaggi (solo nel 18% la dose di prescrizione è stata superiore ai 15 Gy). Inoltre, in considerazione dei bassi dosaggi somministrati, non si sono verificate reazioni avverse permanenti alla RCS. Di conseguenza, in questo sottogruppo di pazienti, sembrerebbe possibile somministrare dei dosaggi bassi, ottenendo buoni risultati con minimi rischi di emorragie e AREs dopo la RCS. Anche in questo caso, sarà necessario approfondire questo dato con nuovi studi.

Il nostro studio presenta tuttavia alcuni limiti. Dal punto di vista dell'analisi statistica infatti il limite maggiore origina dalla bassa incidenza di eventi in esame (sanguinamenti e AREs). La scarsità di emorragie post-GK e di effetti collaterali da imputare al trattamento radiochirurgico, sebbene rappresenti un aspetto più che positivo da attribuire alla metodica terapeutica, rende difficile ottenere una sufficiente potenza statistica e una sufficiente robustezza per far emergere alcune correlazioni. Per tale motivo in diversi casi è stato necessario, a dover di metodo, parlare di trend e non di correlazioni statisticamente significative. Da attribuire a questo aspetto è anche l'elevata ampiezza di alcuni intervalli di confidenza. Infine, ci siamo basati esclusivamente sul trattamento radiante con metodo Gamma Knife: non sono state considerate infatti altre tecniche di trattamento, come ad esempio, la CyberKnife. Sarà pertanto interessante confrontare le diverse metodiche di trattamento radiante in questo tipo di patologia, al fine di comprendere ancora meglio il reale potenziale terapeutico della RCS.

□ CONCLUSIONE

A nostra conoscenza, questo studio rappresenta per campione e follow-up, il primo studio di analisi retrospettiva con l'obiettivo di definire sottocategorie di pazienti a migliore/peggiore risposta al trattamento radiante e a maggiore/minore rischio di sviluppo di effetti avversi dopo la RCS. Questi sottogruppi sono stati creati analizzando le caratteristiche del paziente (età), della lesione (presenza/assenza di malformazioni vascolari associate) e del trattamento (dose di prescrizione). Innanzitutto l'età del paziente

(maggiore o minore a 45 anni) è risultata una variabile dirimente: in particolare il rischio di sanguinamento dopo il trattamento è maggiore nei pazienti più giovani (p value 0,05). Dallo studio è inoltre emerso che la presenza di malformazioni associate agli ACC aumenta il rischio di sanguinamento per i primi 5 anni dopo la RCS. Le forme isolate di ACC sono al contrario quelle a maggiore rischio di AREs, in quanto la dose di prescrizione somministrata è solitamente maggiore. Infine, gli ACC in cavernomatosi sembrano aver il comportamento biologico più "benigno", non avendo mai sanguinato dopo il trattamento, nonostante le basse dosi somministrate.

□ BIBLIOGRAFIA

- Horne MA, Flemming KD, Su IC et al. Clinical course of untreated cerebral cavernous malformations: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2016; 15 (2): 166-173.
- Niranjan A, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery guidelines for the management of patients with intracranial cavernous malformations. *Prog Neurol Surg* 2013; 27 166-175.
- Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I et al. Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Circulation* 2001; 103 (21): 2644-2657.
- Nicolato A, Lupidi F, Sandri MF et al. Gamma knife radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations in children/adolescents and adults. Part I: Differences in epidemiologic, morphologic, and clinical characteristics, permanent complications, and bleeding in the latency period. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (3): 904-913.
- Nicolato A, Lupidi F, Sandri MF et al. Gamma Knife radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations in children/adolescents and adults. Part II: Differences in obliteration rates, treatment-obliteration intervals, and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (3): 914-921.
- Lunsford LD, Niranjan A, Kano H et al. Leksell stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *Prog Neurol Surg* 2019; 34 260-266.
- Labauge P, Brunereau L, Levy C, Laberge S, Houtteville JP. The natural history of familial cerebral cavernomas: a retrospective MRI study of 40 patients. *Neuroradiology* 2000; 42 (5): 327-332.
- Hasegawa T, McInerney J, Kondziolka D, Lee JY, Flickinger JC, Lunsford LD. Long-term results after stereotactic radiosurgery for patients with cavernous malformations. *Neurosurgery* 2002; 50 (6): 1190-1197.
- Pollock BE, Garces YI, Stafford SL, Foote RL, Schomberg PJ, Link MJ. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 2000; 93 (6): 987-991.
- Tu J, Stoodley MA, Morgan MK, Storer KP, Smee R. Different responses of cavernous malformations and arteriovenous malformations to radiosurgery. *J Clin Neurosci* 2009; 16 (7): 945-949.
- Liscak R. Radiosurgery of brain cavernomas - long-term results. *Prog Neurol Surg* 2013; 27 147-156.
- Lopez-Serrano R, Martinez NE, Kusak ME, Quiros A, Martinez R. Significant hemorrhage rate reduction after Gamma Knife radiosurgery in symptomatic cavernous malformations: long-term outcome in 95 case series and literature review. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017; 95 (6): 369-378.
- Lu XY, Sun H, Xu JG, Li QY. Stereotactic radiosurgery of brainstem cavernous malformations: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2014; 120 (4): 982-987.
- Kefeli AU, Sengoz M, Peker S. Gamma Knife radiosurgery for hemorrhagic brainstem cavernomas. *Turk Neurosurg* 2019; 29 (1): 14-19.
- Stapleton CJ, Barker FG 2nd. Cranial cavernous malformations: natural history and treatment. *Stroke* 2018; 49 (4): 1029-1035.
- Wen R, Shi Y, Gao Y et al. The efficacy of Gamma Knife radiosurgery for cavernous malformations: a meta-analysis and review. *World Neurosurg* 2019; 123: 371-377.
- Nagy G, Burkitt W, Stokes SS et al. Contemporary radiosurgery of cerebral cavernous malformations: Part 1. Treatment outcome for critically located hemorrhagic lesions. *J Neurosurg* 2018; Jul 27: 1-9.
- Kivelev J, Niemela M, Kivisaari R, Hernesniemi J. Intraventricular cerebral cavernomas: a series of 12 patients and review of the literature. *J Neurosurg* 2010; 112 (1): 140-149.
- Kim BS, Yeon JY, Kim JS, Hong SC, Lee JI. Gamma knife radiosurgery of the symptomatic brain stem cavernous angioma with low marginal dose. *Clin Neurol Neurosurg* 2014; 126: 110-114.

Comunicazione

□ **Trattamento dei cavernomi con metodica CyberKnife**

Z. PERINI*, U. FORNEZZA*, G. ZAMBON**, L.S. CASENTINI*

UOC di Neurochirurgia II ad indirizzo Stereotassico, Ospedale "S. Bortolo", Vicenza

UOC di Neurochirurgia, Ospedale "S. Bortolo", Vicenza

RIASSUNTO: I cavernomi, o angiomi cavernosi, rappresentano una patologia definibile come benigna e sostanzialmente rara nella popolazione generale. Difficilmente tale affezione può causare danni neurologici gravi e/o permanenti a meno che non si localizzi in sedi "eloquenti" come nuclei della base o tronco encefalico. In quest'ultima sede peraltro, i cavernomi sembrano avere una maggiore probabilità di sviluppare emorragia rispetto alle lesioni posizionate a livello lobare e questo rappresenta un doppio problema: il sanguinamento, considerata l'importanza e la peculiarità della sede, può facilmente condurre a danni gravi e permanenti e può ripetersi (recidivare) più frequentemente e facilmente rispetto ad altre sedi. La radiocirurgia rappresenta un valido aiuto nel trattamento dei cavernomi, in particolare in quelle lesioni per cui appare rischioso applicare una politica di "wait and see", non aggredibili chirurgicamente (per esempio, aree profonde e/o eloquenti) e che abbiano manifestato uno o più episodi di emorragia cerebrale con sviluppo di sintomatologia correlata. Appare chiaro, da numerosi ed attendibili studi eseguiti in questi anni, che la radiocirurgia sia in grado di abbassare notevolmente il rischio di risanguinamento, migliorando così la qualità di vita dei pazienti. Sull'argomento necessitiamo ancora di numerosi e dettagliati studi ma viene spontaneo chiederci, osservando la nostra lillipuziana casistica, se l'utilizzo del frazionamento di dose possa essere un valido aiuto quantomeno per limitare effetti collaterali tra cui lo sviluppo di cavernomi radioindotti.

PAROLE CHIAVE: Cavernomi, CyberKnife, Emorragia, Radiocirurgia, Sede profonda.

□ **INTRODUZIONE**

▣ **LA RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA E IL CYBERKNIFE**

Per radiocirurgia stereotassica si intende la concentrazione di una dose elevata di radiazioni provenienti da una sorgente esterna su un bersaglio all'interno del cranio, o della colonna vertebrale, di cui sia nota la posizione, le dimensioni e la forma. Poiché la radiazione è concentrata con una sorta di "tiro incrociato" sul tessuto malato, la procedura consente di danneggiare al minimo i tessuti sani vicini; va ricordato inol-

tre che la radiocirurgia è comunque classificata come una chirurgia mini-invasiva⁽¹⁾.

Il CyberKnife è un'apparecchiatura radiocirurgica costituita da un sistema di guida ad immagini TC -che permette di localizzare con precisione il bersaglio - e da un robot - capace di muoversi intorno al paziente - su cui è installato un acceleratore lineare che emette le radiazioni X da indirizzare sul bersaglio. La localizzazione del bersaglio da colpire avviene con un sistema di comparazione di immagini. La forma e la sede della lesione vengono ricostruite tridimensionalmente sulla base dell'elaborazione di immagini TC, RM e/o angiografia. Sulla lesione-bersaglio viene

Corrispondenza: Dr. Zeno Perini, UOC di Neurochirurgia II, Ospedale S. Bortolo, viale Ferdinando Rodolfi 37, 36100 Vicenza (VI), tel. 0444-752878, fax 0444-752897, e-mail: cyberknife@aulss8.veneto.it

Patologie neurologiche rare e tecnologie avanzate - Convegno SNO Triveneto, 6 dicembre 2019, Villafranca di Verona (VR).

Atti a cura di Ebba Buffone, Antonio Nicolato, Bruno Zanotti.

Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-125-3

studiato il piano di trattamento; il tutto viene inoltrato al computer del sistema radiochirurgico. Nel locale dove è collocato il robot, il bunker, due apparecchi radiologici (che si potrebbero definire gli “occhi” della macchina) controllano la posizione del bersaglio confrontandola di volta in volta con le informazioni di sede, forma e dimensione preventivamente introdotte nel sistema.

Le strutture ossee del cranio o dello scheletro vicine alla lesione da trattare forniscono i punti di riferimento radiologico che permettono il controllo della precisione della procedura in tempo reale. Il bersaglio viene quindi mantenuto rilevando e correggendo gli eventuali spostamenti rispetto alla localizzazione iniziale dovuti a movimenti involontari.

I principali vantaggi nell'utilizzo del CyberKnife sono:

1. il “frame” stereotassico, ovvero il sistema di bloccaggio della testa al lettino di trattamento che con CyberKnife avviene in maniera atraumatica, con l'utilizzo di una maschera in materiale termoplastico che viene conformata sul cranio del paziente durante la fase preparatoria al trattamento;
2. la possibilità di eseguire trattamenti ipofrazionati e, conseguentemente, la possibilità di trattare lesioni di grosse dimensioni dapprima ritenute non indicate ad un trattamento radiochirurgico;
3. la possibilità mediante CyberKnife di studiare trattamenti anche per midollo spinale e colonna vertebrale (metastasi, neurinomi spinali, malformazioni artero-venose spinali, ecc.) e altri distretti corporei in ambito radioterapico (polmone, pancreas, linfonodi, ecc.)⁽²⁾.

I principali svantaggi consistono in un sistema di guida ad immagini TC, mentre per il cervello il gold standard sappiamo essere la RM con contrasto anche se gli odierni miglioramenti/aggiornamenti sia degli esami strumentali (TC in HD di ultima generazione e RMN 3T) sia di software in ambito di image fusion, hanno permesso di migliorare la sovrapposizione di immagini e conseguentemente lo studio dei trattamenti, con eventuali margini di errore ormai submillimetrici.

□ I CAVERNOMI

I cavernomi, conosciuti anche come malformazioni cavernose o angiomi cavernosi, sono malformazioni vascolari a lento flusso, riscontrabili in tutto il Sistema Nervoso Centrale (SNC) e consistono in “grappoli” di vasi sinusoidali foderati da cellule en-

doteliali prive di giunzioni strette (tight junction). Hanno una prevalenza nella popolazione generale dello 0,4-0,8% e sono il secondo tipo di anomalia vascolare riscontrabile nel SNC (10-15% di tutte le malformazioni). I vasi che li compongono presentano pareti molto sottili ed una scarsa tonaca muscolare. All'interno si possono trovare accumuli di sangue a vari stadi di coagulazione e questo gli conferisce, in sede chirurgica o autoptica, una caratteristica colorazione rosso scuro tendente al viola. Per questo e per il loro aspetto polilobulato, vengono spesso definiti come lesioni a “mora” o a “lampone”. All'interno non si trovano tracce di tessuto neuronale e all'esterno sono spesso circondati da tessuto gliale ed emosiderina, depositate da pregresse emorragie. L'indagine radiologica con cui lo si può facilmente riconoscere ed individuare è la RM, nella quale appare con la classica conformazione a “pop corn”; per la diagnosi può essere utile anche la CT, qualora vi fossero delle calcificazioni intralesionali. Scarsa invece la visibilità all'angiografia per cui non viene eseguita spesso, a meno che non siano presenti concomitanti anomalie venose (in circa 1/3 dei casi)^(3,4).

Esistono due tipi di cavernomi: sporadici e familiari. Le forme familiari spesso si presentano con più lesioni e sono legate ad una mutazione autosomica dominante a penetranza variabile e causata dalla mutazione di alcuni geni: KRIT1, PDC10 ed un terzo chiamato *malcavernina*. Tutti questi geni sembrerebbero produrre delle proteine deputate all'integrità dei vasi, in particolare dei capillari; una mutazione in ognuno dei tre geni permetterebbe l'insorgere della malattia.⁽⁵⁾ In realtà, diversi studi già presenti alla fine degli anni '80, dimostrerebbero esserci una terza forma di angiomi cavernosi, ovvero quelli radioindotti, in grado di svilupparsi dopo circa un decennio da un'irradiazione a livello cerebrale. La latenza di comparsa sembrerebbe essere minore nei pazienti anziani o in pazienti sottoposti ad alte dosi radianti. Sembrerebbe inoltre che i pazienti presentati cavernomi radioindotti, siano a maggior rischio di sanguinamento dei pazienti affetti da cavernomi spontanei (4,3% *versus* 2,3%/anno)⁽⁵⁾.

Dal punto di vista clinico, i cavernomi si presentano intorno alla 3a-4a decade di vita. I segni e/o i sintomi più frequenti sono l'emorragia (oltre il 30% dei pazienti), crisi epilettiche (20% circa) e deficit neurologici generalmente focali (15%). È necessario puntualizzare tuttavia che circa il 30% scopre occasionalmente la malattia⁽⁶⁾.

Recenti studi hanno dimostrato che le lesioni hanno

un rischio di sanguinamento pari a circa il 2,5% per anno e di circa il 16% a 5 anni, indipendentemente dalla localizzazione cerebrale, ma hanno altresì messo in luce che circa la metà dei pazienti presentati emorragia e/o deficit neurologici, presentavano una malformazione a livello del tronco encefalico⁽⁵⁻⁷⁾; tali lesioni sono oltretutto gravate da un maggior rischio di risanguinamento nel corso dei mesi/anni successivi alla prima emorragia (31% circa).

È ormai chiaro, osservando la storia naturale della malattia, che sussista un maggior rischio di sanguinamento per le lesioni situate nel tronco encefalico, a dispetto di quelle lobari e/o cerebellari, sia per quanto riguarda una prima emorragia (2,8% *versus* 0,3%, rispettivamente) sia per quanto riguarda il rischio, su base annua, di un eventuale risanguinamento (32,3% *versus* 6,3%)⁽⁸⁾.

Il trattamento dei cavernomi può essere di tipo chirurgico, quando in area non eloquente e che abbia manifestato uno o plurimi sanguinamenti, radiochirurgico, qualora le lesioni siano situate in zone difficilmente, o per nulla aggredibili chirurgicamente (nuclei della base e/o tronco encefalico in particolare) e che abbiano manifestato uno o più episodi emorragici o di sorveglianza, con l'esecuzione di controlli di RM (o CT) ad intervalli regolari nel tempo ("*wait and see policy*"). Un ulteriore trattamento, al momento utilizzato su pochi pazienti che non sono candidabili alle tre metodiche elencate, si fonda sull'utilizzo di laser a guida stereotassica che, per il momento, sembrerebbe aver raggiunto buoni ed incoraggianti risultati⁽⁹⁾.

□ MATERIALI E METODI

Le lesioni, tutte endocraniche, sono state trattate con metodica radiochirurgica CyberKnife® (Accuray Inc, Sunnyvale, CA, USA); dal gennaio 2003 al dicembre 2018. Sono stati irradiati 8 pazienti, 4 femmine e 4 maschi. L'età media al momento del trattamento era di 38 anni (mediana 34).

Le lesioni si situavano a livello cerebrale profondo (2 in sede parietale e uno frontale), tre a livello del tronco (uno del mesencefalo) uno a livello talamico e l'ultima in sede cerebellare.

I sintomi di esordio sono stati emorragia in 4 casi, dei quali uno con sanguinamenti multipli e due con concomitante deficit neurologici (emiparesi, deficit III nervo cranico, afasia, ecc.), 3 casi di deficit neurologico, ed un caso di ictus cerebri con scoperta accidentale della lesione.

Due degli otto pazienti erano stati sottoposti a chirurgia, uno dei quali a multipli interventi. Una paziente era affetta da cavernomi multipli ed era già stata trattata con LINAC presso il nostro Centro nel 2002, su altra lesione.

I volumi lesionali trattati erano compresi in un intervallo tra 200 e 1000 mm³ (media 770 mm³) mentre le dosi massime di trattamento erogate erano comprese tra 10 e 22,5 Gy (media 17,5 Gy). Le isodosi tra 10,5 (70%) e 18 Gy (80%; media 13,25 Gy).

Per quanto riguarda il frazionamento, 3 pazienti furono trattati in tre frazioni mentre i restanti in singola sessione.

Il programma di follow up da noi attuato in questi casi consiste in un primo controllo ambulatoriale con MRI encefalo con mezzo di contrasto, a circa 6 mesi dal trattamento e così ogni sei mesi fino a tre anni dal trattamento. Qualora il quadro patologico venga considerato stabile, si procede con un controllo annuale fino ai cinque anni dal trattamento.

□ RISULTATI

Degli otto pazienti trattati, tre non si sono più presentati al follow up e anche la ricerca di loro notizie si è rivelata infruttuosa.

Quattro di essi hanno manifestato una stabilizzazione di malattia a 6, 34, 48 e 132 mesi dal trattamento; Due erano stati trattati in singola sessione mentre gli altri due con frazionamento. Uno di loro ha manifestato una riduzione delle dimensioni lesionali a 37 mesi dal trattamento, ed era stato trattato in tre frazioni. Non sono risultate differenze salienti riguardo le isodosi e/o le dosi totali di trattamento.

Nessuno ha manifestato episodi emorragici e/o epilettici nei mesi successivi alla radiochirurgia.

□ DISCUSSIONE

È ormai opinione comune che il trattamento radiochirurgico dei cavernomi debba riservarsi ai casi non ascrivibili alla chirurgia ablativa, ovvero per quelle lesioni in sede critica e/o profonda che abbiano manifestato uno o più episodi emorragici⁽¹⁾. A questo proposito, un datato ma interessante lavoro scientifico di Kondziolka et al. risalente al 1995, evidenziò come, su una coorte di 47 pazienti, il rischio di sanguinamento, a distanza di circa 3 anni dalla radiochirurgia, si riducesse dal 32% a quasi 1,1% l'anno. Il

26% tuttavia (12 pazienti) dimostrò l'insorgenza di deficit neurologici post-trattamento ma solo in due di loro (4%) furono permanenti⁽¹⁰⁾. Lunsford et al., in un lavoro più recente (2010)⁽¹¹⁾ eseguito su una coorte di 103 pazienti, confermarono sostanzialmente tali risultati notando la drastica riduzione del rischio di sanguinamento entro e oltre i 2 anni da un trattamento radiochirurgico. Nello stesso lavoro inoltre, in aggiunta ad aver ridotto i volumi di irradiazione lesionale e la dose totale erogata alle strutture limitrofe la lesione, notando una riduzione degli effetti collaterali post-irradiazione, Lunsford fece una revisione della letteratura allora disponibile. Risultò degno di nota come, anche avvalendosi di altre tecniche come la proton-terapia⁽¹²⁾ il tempo di latenza per osservare l'efficacia ottenuta dalla radiochirurgia fosse di circa due anni.

Una riduzione del rischio di sanguinamento e la totale assenza di effetti collaterali post-irradiazione è stata osservata anche in un recente studio condotto da Uncucu Kefeli A. et al.⁽¹³⁾ su una coorte di 81 pazienti, utilizzando una dose massima media di 23,63 Gy ed un'isodose media di circa 12 Gy (volume medio di irradiazione 0,53 ml).

L'ipotesi che la dose marginale possa essere strettamente correlata con l'insorgenza di effetti collaterali, anche permanenti nei pazienti, è stata espressa anche in un lavoro di Kim et al., risalente al 2014, e che mette in evidenza come una dose marginale sotto gli 11 Gy sia ideale per scongiurare l'insorgenza di effetti collaterali⁽¹⁴⁾; prima ancora, la medesima tesi, fu sostenuta in uno studio condotto da Pham et al. (2009) dimostrando come isodosi comprese tra 15 e 16,2 Gy fossero correlate ad un rischio di sviluppo di effetti avversi pari a 0,9-1% e come questo rischio oltrepassasse addirittura il 17% con isodosi pari o superiori a 16,5 Gy⁽¹⁵⁾.

□ CONCLUSIONI

Il trattamento degli angiomi cavernosi può difficilmente disporre di linee guida chiare e tassative poiché è necessario, in ogni caso che si presenti, prendere in considerazione numerose variabili che sono le dimensioni della lesione, la localizzazione, gli eventuali sanguinamenti, lo stato clinico del paziente, la sua qualità di vita non ultima l'esperienza dei neurochirurghi che si trovano ad affrontare il caso.

La considerazione che si può trarre da esperienze come la nostra e, soprattutto, dalle esperienze e gli stu-

di riportati in letteratura, è che la radiochirurgia rappresenta un valido supporto e trattamento per questo tipo di lesioni, a patto che vengano selezionati correttamente i casi. La radiochirurgia infatti può avere effetto su lesioni *deep-sited*, o comunque in zone eloquenti, in cui si consideri molto rischiosa la chirurgia convenzionale e che presentino uno o più eventi emorragici. Diversamente, considerati i potenziali effetti collaterali a lungo termine (non si dimentichi, ad esempio, il sopraccitato 3° gruppo di cavernomi, ovvero i radioindotti) che possono scaturire da un trattamento radiante poco opportuno, dovrebbero forse spingere a cercare altre vie di trattamento più idonee. Un aiuto per scongiurare, o quantomeno limitare, questi potenziali effetti avversi può essere l'utilizzo dell'ipofrazione della dose massima, e conseguentemente dell'isodose, così come suggerito dalla nostra piccola esperienza.

Considerata tuttavia l'esigua popolazione campionaria a cui facciamo riferimento, è opportuno procedere ad eventuali studi futuri per poter consolidare tale ipotesi.

□ BIBLIOGRAFIA

1. Lunsford LD, Sheehan JP. Intracranial stereotactic radiosurgery (2 edition). New York: Thieme, 2016.
2. Adler JR, Jr., Murphy MJ, Chang SD, Hancock SL. Image-guided robotic radiosurgery. *Neurosurgery* 1999; 44 (6): 1299-1306.
3. Winn HR. Youmans Neurological Surgery (6th edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
4. Stapleton CJ, Barker FG 2nd. Cranial cavernous malformations: natural history and treatment. *Stroke* 2018; 49 (4): 1029-1035
5. Cutsforth-Gregory JK, Lanzino G, Link MJ et al. Characterization of radiation-induced cavernous malformations and comparison with a nonradiation cavernous malformation cohort. *J Neurosurg* 2015; 122 (5): 1214-1222.
6. Horne MA, Flemming KD, Su IC et al. Clinical course of untreated cerebral cavernous malformations: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2016; 15 (2): 166-173.
7. Gross BA, Du R. Hemorrhage from cerebral cavernous malformations: a systematic pooled analysis. *J Neurosurg* 2017; 126 (4): 1079-1087.
8. Taslimi S, Modabbernia A, Amin-Hanjani S, Barker FG, 2nd, Macdonald RL. Natural history of cavernous malformation: systematic review and meta-analysis of 25 studies. *Neurology* 2016; 86 (21): 1984-1991.

9. McCracken DJ, Willie JT, Fernald BA et al. Magnetic resonance thermometry-guided stereotactic laser ablation of cavernous malformations in drug-resistant epilepsy: imaging and clinical results. *Oper Neurosurg* 2016; 12 (1): 39-48.
10. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Kestle JR. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995; 83 (5): 825-831.
11. Lunsford LD, Khan AA, Niranjana A, Kano H, Flickinger JC, Kondziolka D. Stereotactic radiosurgery for symptomatic solitary cerebral cavernous malformations considered high risk for resection. *J Neurosurg* 2010; 113 (1): 23-29.
12. Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Candia GJ, Lyons S, Chapman PH. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: Kjellberg's experience with proton beam therapy in 98 cases at the Harvard Cyclotron. *Neurosurgery* 1998; 42 (6): 1229-1236.
13. Kefeli AU, Sengoz M, Peker S. Gamma knife radiosurgery for hemorrhagic brainstem cavernomas. *Turk Neurosurg* 2019; 29 (1): 14-19.
14. Kim BS, Yeon JY, Kim JS, Hong SC, Lee JI. Gamma knife radiosurgery of the symptomatic brain stem cavernous angioma with low marginal dose. *Clin Neurol Neurosurg* 2014; 126: 110-114.
15. Pham M, Gross BA, Bendok BR, Awad IA, Batjer HH. Radiosurgery for angiographically occult vascular malformations. *Neurosurg Focus* 2009; 26 (5): E16.

Comunicazione

□ **Tremore essenziale: trattamento con Deep Brain Stimulation, Gamma Knife e Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery**
Stato dell'arte e risultati preliminari dopo 2 anni di esperienza con MRgFUS e radiocirurgia del tremore a Verona

M. LONGHI*, G. BULGARELLI*, G.K. RICCIARDI**, E.F.M. CICERI**, S. TAMBURIN***, T. BOVI****, G. TOMMASI****, L. BERTOLASI***, R. FORONI◇, E. ZIVELONGHI◇, P.M. POLLONIATO◇, J. LARDANI*, B. BONETTI****, M. TINAZZI◇, C. CAVEDON◇, R. MAZZAROTTO◇◇, S. MONTEMEZZI◇◇◇, G. PINNA◇◇◇◇, F. SALA*, C. BOVO◇◇◇◇◇, A. NICOLATO*

◇ USO di Radiocirurgia e Neurochirurgia Stereotassica, UOC Neurochirurgia B, D, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI), Verona

** Servizio di Neuroradiologia, AOUI, Verona

*** UOC di Neurologia B, AOUI, Verona

**** UOC di Neurologia A, AOUI, Verona

◇ UOC di Fisica Sanitaria, AOUI, Verona

◇◇ UOC di Radioterapia, AOUI, Verona

◇◇◇ UOC di Radiologia, AOUI, Verona

◇◇◇◇ UOC Neurochirurgia A, AOUI, Verona

◇◇◇◇◇ Direzione Sanitaria, AOUI, Verona

RIASSUNTO: Il tremore essenziale è il più comune disturbo del movimento. Qualora la terapia farmacologica si dimostri inefficace/dannosa e la qualità della vita che ne deriva è necessario indirizzare il Paziente ad una terapia cosiddetta "avanzata". Il ventaglio di possibilità terapeutiche comprende la terapia neuro-modulativa, nota come stimolazione cerebrale profonda (o Deep Brain Stimulation) che rappresenta il gold standard, permettendo una terapia elettrica modulabile e bilaterale del tremore tramite l'inserimento di elettrocateri di profondità nel nucleo ventrale intermedio del talamo (target anatomico). Qualora non sia possibile eseguire questo tipo di intervento, vi è crescente impiego delle metodiche lesionali, che realizzano un'ablazione dello stesso nucleo tramite ultrasuoni focalizzati guidati da risonanza magnetica (Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery) o radiazioni (Gamma Knife). In questa comunicazione verranno brevemente confrontate le tre metodiche con revisione della letteratura ed un'analisi preliminare dei risultati del loro impiego presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, ove sono tutte e tre impiegate.

PAROLE CHIAVE: Deep brain stimulation, Gamma Knife, Magnetic resonance guided focused ultrasound surgery, Tremore essenziale.

Corrispondenza: Dr. Antonio Nicolato, USO di Radiocirurgia e Neurochirurgia Stereotassica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, piazzale Stefani, 37126 Verona (VR), tel. 045-8123023, fax 045-8123145, e-mail: antonio.nicolato@aovr.veneto.it

Patologie neurologiche rare e tecnologie avanzate - Convegno SNO Triveneto, 6 dicembre 2019, Villafranca di Verona (VR).

Atti a cura di Ebba Buffone, Antonio Nicolato, Bruno Zanotti.

Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-125-3

□ INTRODUZIONE E ASPETTI CLINICI

Il tremore essenziale (Essential Tremor: ET) è il più comune disturbo del movimento. La sua incidenza nella popolazione generale è tra 0,4 e 3,9%⁽¹⁾.

Si manifesta clinicamente principalmente come tremore cinetico delle braccia, con frequenza che varia tra 4-12 Hz ed è solitamente in relazione con l'età. Il tremore essenziale volontario compromette la qualità quotidiana della vita del paziente, poiché si verifica durante la scrittura, la nutrizione, il vestirsi⁽²⁾.

La teoria eziopatologica convenzionale sull'ET, e cioè che questa sia una semplice malattia mono-sinaptica, è stata attualmente sostituita da una definizione più ampia che considera l'ET alla stregua di una famiglia di malattie ("tremori essenziali"), con un insieme più complesso di caratteristiche cliniche, solitamente progressive nel tempo^(3,4,5).

La diagnosi di ET è basata sulla storia clinica e sull'esame obiettivo. Non esiste un singolo test per confermare la diagnosi. L'anamnesi deve includere l'età di esordio, l'anamnesi familiare, l'evoluzione temporale, l'esposizione a eventuali farmaci che inducono il tremore (ad esempio, valproato, litio, ecc.) o tossine (ad esempio mercurio, manganese, ecc.). L'esame neurologico deve valutare la distribuzione del tremore e le circostanze di attivazione, comprendere una stima visiva dell'intervallo di frequenza del tremore (basso < 4 Hz, mezzo 4-8 Hz, alto > 12 Hz). I criteri diagnostici fondamentali sono costituiti da: tremore d'azione bilaterale delle mani e degli avambracci (ma non tremore a riposo), assenza di altri segni neurologici con l'eccezione del fenomeno della ruota dentata ed eventuale tremore della testa isolato senza segni di distonia. I criteri secondari sono: lunga durata (più di 3 anni), storia familiare positiva e risposta benefica all'alcool. La gravità del tremore può essere valutata utilizzando un questionario standard progettato da Bain et al. (ad esempio, attività della vita quotidiana [ADL: Activities of Daily Living])⁽⁶⁾, attraverso la scala di tremore Fahn-Tolosa-Marin⁽⁷⁾ o il punteggio del tremore della testa determinato mediante il Tremor Research Group Essential Tremor Rating Assessment (TETRAS, range 0-3).

□ FISIOPATOLOGIA

Sebbene esistano diverse ipotesi, la fisiopatologia di base dell'ET rimane sconosciuta⁽⁸⁾. Un'ipotesi comunemente accettata considera il tremore come generato

da oscillazioni anomale all'interno della corteccia motoria, la corrispondente area talamica ipsilaterale (Nucleo ventrale-intermedio [Ventral InterMediate: VIM]) e il cervelletto controlaterale (ad esempio, nucleo dentato), come parti di ciò che è stato chiamato il "tremor network"^(1,9,10). La teoria della "tremor network" è stata sostenuta sia da dati elettrofisiologici⁽¹¹⁾ sia dagli studi di neuroimaging^(12,13). I dati ottenuti nei primati hanno anche dimostrato connessioni del VIM con le aree premotorie, la corteccia motoria e il cervelletto⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Recenti studi di imaging funzionale hanno rivelato, utilizzando "resting state" functional Magnetic Resonance Imaging (rs-fMRI), un ruolo prominente del VIM nella via cerebello-talamo-corticale^(12,13).

Una seconda ipotesi riguarda la genesi del tremore a partenza dal nucleo olivare inferiore (Inferior Olivary Nucleus: ION), che dovrebbe indurre un'attività oscillatoria ritmica, apparentemente attraverso le vie reticolo-spinale e via vestibolo-spinale, che è stata riportata da diversi esperimenti sugli animali^(17,18).

Una terza ipotesi considera ET come perdita progressiva di cellule nel contesto di un disturbo neurodegenerativo o di una disfunzione GABAergica localizzata^(12,13).

Il primo trattamento di ET è farmacologico (ad esempio, beta-bloccanti, principalmente propranololo, o primidone, livello A, stabilito come efficace)⁽¹⁹⁾.

Dal 30% al 50% dei pazienti non rispondono né a primidone né a propranololo e sospendono l'assunzione per motivi di inefficacia⁽²⁰⁾.

L'ET resistente ai farmaci può beneficiare di cosiddette "terapie avanzate" di neurochirurgia funzionale, alcune neuro-modulative come la stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation: DBS)⁽²¹⁾ o la talamotomia con radiofrequenza (RF-T)⁽²²⁾. Tali procedure consistono nell'introduzione - sotto guida stereotassica - di elettrocateri di profondità che vengono impiantati in nuclei-bersaglio (nel caso dell'ET il VIM) tramite due fori di trapano a livello dell'osso frontale ed apertura della dura madre. Gli elettrocateri vengono poi raccordati tramite due estensioni sotto-cutanee ad un generatore di impulsi (ImPulse Generators: IPG) sottoclaveare.

In caso di controindicazioni assolute o relative alla terapia chirurgica, di rifiuto da parte dei pazienti, si possono proporre procedure minimamente invasive, come la radiocirurgia stereotassica (Stereotactic RadioSurgery: SRS)⁽²¹⁾ o, più recentemente il trattamento con ultrasuoni focalizzati con guida della risonanza magnetica (Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery: MRgFUS), che produce

una termocoagulazione controllata tramite ultrasuoni⁽²²⁾, considerate alternative a RF-T.

□ **NEUROCHIRURGIA FUNZIONALE:
DAGLI ALBORI
ALLA NEUROMODULAZIONE
AL "RITORNO DELLA LESIONE"**

I primi trattamenti chirurgici per il tremore sono stati utilizzati all'inizio del 20° secolo, con una grande varietà di target.

Nel 1954, Hassler descrisse per primo come una lesione del nucleo intermedio ventrale del talamo, usando una metodica stereotassica, poteva ridurre il tremore parkinsoniano.

Nel 1962, Guiot definì il VIM non solo come un'entità anatomica ma anche come "target" elettrofisiologico e quindi un obiettivo chirurgico riconoscibile attraverso la stereotassi⁽²³⁾. Il VIM "neurofisiologico" differiva però dal VIM anatomico. Gli effetti della chirurgia del VIM definito "elettrofisiologico" non erano necessariamente del tutto limitati al VIM "anatomico" stesso, ma potevano anche influire su altre sottoparti, come il nucleo ventrale posteriore del talamico (Ventralis oralis posterior: Vop) o l'area sub-talamica⁽²³⁾. Le sue coordinate - a partire da atlanti stereotassici derivanti da studi su cadavere - erano determinabili una volta tracciata la linea intercommissurale (InterCommissural: IC), cioè la linea immaginaria intersecante la commissura anteriore (Anterior Commissure: AC) e quella posteriore (Posterior Commissure: PC) e definite come: lateralità (o x): 11 mm + la metà del 3° ventricolo; antro-posteriorità (o y): da 1/3 ad 1/4 della distanza tra AC e PC e supero-inferiorità (o z). La modalità per definirle è nota come costruzione del parallelogramma di Guiot^(23,24).

Una lesione ottenuta con radiofrequenza, in quest'area e di soli 40 mm³, poteva infatti migliorare il tremore. Nel 1977, Velasco et al. proposero l'area sub-talamica posteriore (Posterior Subthalamic Area: PSA) come bersaglio chirurgico alternativo per il tremore⁽²⁴⁾. Nei primi anni '80, Ohye realizzò le prime serie significative di talamotomie selettive del VIM. Nel 1987, Benabid et al. hanno pubblicato i primi risultati della stimolazione cerebrale profonda del VIM, un vero e proprio cambio di paradigma nel campo dei disturbi del movimento. Attraverso questa metodica si realizza infatti non una lesione, bensì - come già spiegato ed ormai universalmente noto - una modulazione dell'attività del VIM in modo da

controllare bilateralmente il tremore^(25,26). Più recentemente anche la Zona Incerta (ZI) e la struttura anatomica vicina, la radiazione pre-lemniscatale sono state indicate come targets alternativi per la DBS in ET; a testimonianza del fatto che non sia solo il VIM, ma tutta l'area limitrofa ad essere implicata nei "tremor networks"^(27,28).

La talamotomia con radiofrequenza fu storicamente utilizzata fin dai primi anni '50: si tratta di una procedura chirurgica stereotassica in cui viene praticato un foro di trapano nel cranio e quindi, tramite l'introduzione di uno strumento dedicato, di una lesione termica da radiofrequenza nel VIM⁽²⁹⁾.

La metodica ottiene l'immediato arresto del tremore sul lato opposto del corpo. Tuttavia, la morbilità associata, che si verifica comunque in meno del 10% dei pazienti, comprende disartria, disequilibrio, debolezza e qualche caso deterioramento cognitivo⁽³⁰⁾. La talamotomia bilaterale è infatti legata ad un'alta probabilità di disartria, che si verifica sino nel 29% di pazienti, e un rischio di emorragia cerebrale, per cui viene solitamente evitata^(31,32). Attualmente, la DBS è considerata la tecnica di riferimento ed è stata sperimentata da Benabid et al.⁽¹⁵⁾. Si tratta, come già detto, di una procedura chirurgica che consiste in una neuromodulazione indotta da un elettrodo quadripolare impiantato con metodica stereotassica in un nucleo bersaglio (in questo caso il VIM) che vengono collegati ad un pacemaker sottoclaveare. Nonostante la lunga storia della DBS⁽³¹⁾, i suoi principi e meccanismi di base non sono ancora del tutto chiariti⁽³³⁾. Attualmente viene accettato il fatto che la stimolazione elettrica interrompa, attraverso un meccanismo di disturbo (o "jamming") l'iper-eccitazione nucleare presente nei circuiti patofisiologici precedentemente descritti.

I suoi effetti sono reversibili (a differenza di quelli delle tecniche di lesione), l'impianto è bilaterale e l'effetto può essere modulabile. La stimolazione cerebrale profonda presenta gli stessi rischi di procedure chirurgiche tradizionali, anche se le complicanze - tra cui emorragia e infezioni - sono statisticamente limitate^(15,32,34-49). Vengono anche descritti effetti collaterali neuropsichiatrici, come apatia, allucinazioni, gioco compulsivo, ipersessualità, disfunzioni cognitive e depressione, che sono potenzialmente reversibili e maggiormente legati a pazienti con tremore parkinsoniano⁽³²⁾.

Di più recente introduzione, nei casi in cui non sia possibile il trattamento con DBS, è stato introdotto l'MRg-FUS, che produce una termocoagulazione del VIM controllata, con effetti clinici e radiologici im-

mediati e controllabili “real time” in risonanza magnetica. Non comporta alcuna procedura chirurgica di apertura del cranio, ma la metodica lesionale è realizzata dalle sorgenti ultrasoniche all'esterno^(21,41). Gli ultrasuoni ad alta concentrazione sfruttano l'energia di 1000 raggi ultrasonici per generare una lesione focale, la cui dimensione e posizione sono controllate tramite la MR, misurando in tempo reale la temperatura dell'area bersaglio⁽²²⁾. Nello studio randomizzato di Elias et al.⁽⁴¹⁾, il tremore è stato migliorato del 47% (3 mesi) ed è stato mantenuto a 1 anno (miglioramento del 40%). I disturbi sensoriali e dell'andatura immediata rappresentavano il 38% e il 36%, mentre persistevano nel 9% e 14% a 1 anno, rispettivamente. Una recente meta-analisi dei trattamenti chirurgici per il tremore ha che l'effetto clinico medio sulla riduzione del tremore era simile tra VIM RF-T, VIM GKR (Gamma Knife Radiosurgery) e VIM HIFU (High Intensity Focused Ultrasound), indipendentemente dal follow-up⁽⁴²⁾. Lo stesso dicasi per l'analisi delle complicanze.

La radiocirurgia stereotassica e principalmente la radiocirurgia con Gamma Knife è indicata principalmente per ET resistente ai farmaci e parkinsoniano, ma anche per altri tipi di tremori, come indicazioni secondarie (sclerosi multipla, post-infarto, postencefalite)⁽⁵⁰⁻⁵³⁾. Target designato è il VIM. Le principali indicazioni per la selezione del paziente includono: età avanzata, comorbidità mediche, anticoagulazione, non idoneità a DBS ad MRgFUS^(47,48).

Il targeting del VIM è indiretto e può essere fatto utilizzando il diagramma di Guiot (posizionato 2,5 mm sopra la linea AC-PC e 11 mm lateralmente alla parete del 3° ventricolo).

In alternativa si possono utilizzare atlanti, o coordinate stereotattiche^(47,49). Le dosi prescritte variano tra 130 e 150 Gy alla linea 100% di isodose⁽⁵⁴⁾. Viene utilizzando un singolo fuoco da 4 mm. Per le immagini non stereotassiche di completamento, inclusi i dati del tensore di diffusione, acquisiti prima del trattamento, possono essere co-registrati con quelli stereotassici. Dopo l'applicazione del casco di Leksell® G Frame (Elekta AB, Stoccolma, Svezia), può essere eseguita una TC stereotassica ed anche una risonanza magnetica. La commissura anteriore e posteriore (AC e PC) sono definite sulla risonanza magnetica (sequenza T2 Ciss/Fiesta).

Due gruppi hanno descritto quali possano essere gli effetti istopatologici dopo trattamento radiocirurgico sul VIM^(6,55,56). La serie storica di Steiner et al. ha rilevato la presenza di macrofagi, calcificazioni, cellu-

le giganti multinucleate e una piccola quantità di proliferazione degli astrociti⁽⁵⁶⁾. Tutto ciò era stato osservato a circa 400 giorni dal trattamento ed utilizzando dosi molto più elevate di quelle attuali.

Kondziolka et al.⁽⁵⁵⁾ hanno riportato i risultati ottenuti su babuini irradiati a livello del talamo, con dosi inferiori (ad esempio, 100 Gy).

Inoltre, diversi studi di registrazione elettrofisiologica durante DBS e dopo SRS, con successo iniziale della prima metodica e ulteriore recidiva del tremore hanno chiarito come possa esservi una chiara riorganizzazione strutturale a livello del nucleo ed alla periferia del nucleo necrotico (noto come “contabilità dell'effetto tardivo”)^(50,51).

I limiti della radiocirurgia includono: l'assenza della conferma intraoperatoria del bersaglio, l'effetto clinico e radiologico ritardato^(49,53).

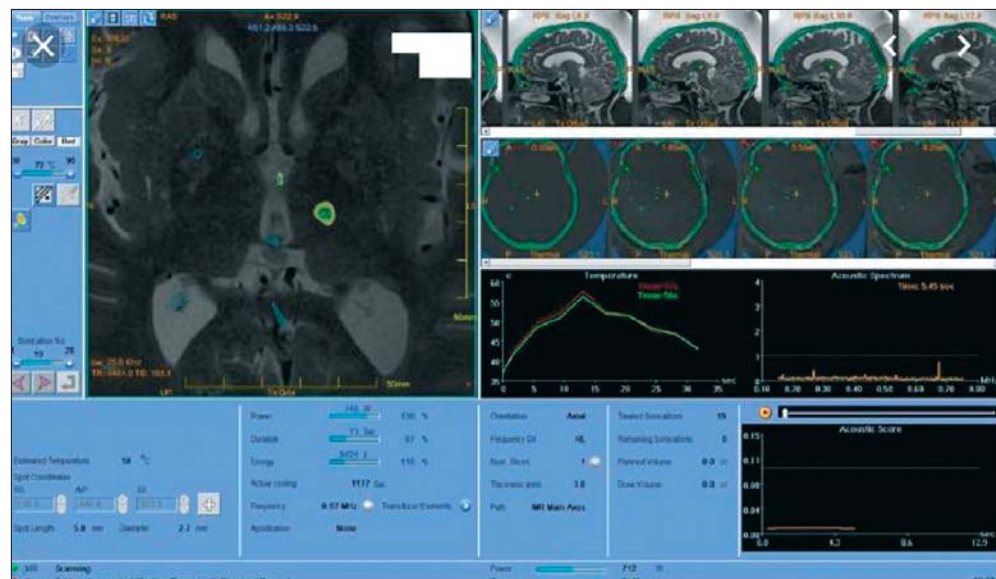
A causa del fatto che la risposta clinica della GKR è ritardata nel tempo e si materializza progressivamente, la valutazione clinica e neuroradiologica di solito viene effettuata il giorno del trattamento e viene ripetuta a intervalli fissi dopo (ad esempio, 3, 6, 9, 12, 18, 24 mesi o su base annuale)^(52,57,58).

La valutazione clinica immediatamente dopo la procedura non mostra cambiamenti visibili nei sintomi⁽⁵⁸⁾. L'intervallo di miglioramento è in genere di circa quattro mesi, compreso tra tre settimane e dodici mesi⁽⁵⁷⁾. Il tasso di successo varia tra il 73 e il 93%, con un tasso di complicanze basso compreso tra 0 e 8,4%, per gli Autori che usano lo stesso intervallo di dose di prescrizione (Prescription Dose: PD) (ad esempio, 130-140 Gy)⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. Nella serie pubblicata da Young et al.⁽⁴⁶⁾, 41 pazienti sono stati sottoposti ad un totale di 203 VIM GKR, di cui 42 bilaterali, (maggioranza ha ricevuto 141 Gy). Il miglioramento della scrittura è riportato nel 58%, mentre nel disegno nel 51%. Il tasso di complicanze era del 6,9%. Nella serie di Marsiglia, il miglioramento dello score del tremore era del 54%, mentre l'ADL era del 72,6%. Il tempo medio di diminuzione dell'ampiezza del tremore era di 5,3 mesi (range 1-12). Risultati favorevoli sono stati documentati anche a lungo termine: 93,2% in miglioramento in tremore in oltre 19 anni di follow-up nella serie di Pittsburgh, con un 60,3% di arresto del tremore o tremito appena percettibile^(59,61).

□ L'ESPERIENZA DI VERONA

Presso l'Azienda Ospedaliera Integrata di Verona è possibile effettuare il trattamento del tremore essen-

Figura 1. Trattamento con MrgFUS presso l’AUOI di Verona.



ziale con tutte e tre le metodiche sopra citate. La selezione dei pazienti viene garantita da un team multidisciplinare con comprovata esperienza nel trattamento dei disturbi del movimento, come raccomandato dalle linee guida internazionali⁽⁶²⁾.

I trattamenti con stimolazione cerebrale profonda vengono praticati dal 2008 sia sul tremore essenziale che sulla malattia di Parkinson complicata (ad oggi più di 50 interventi). I risultati di questa casistica sono già stati pubblicati nel 2015⁽⁶³⁾ e pertanto non verranno trattati estensivamente in questa sede.

Per quanto concerne le due procedure “lesionali”, è stata eseguita una talamotomia radiochirurgica monolaterale del VIM per tremore essenziale invalidante e refrattario ai farmaci (durata media del tremore 27,2 ± 12,2 anni). Riguardo la talamotomia con ultrasuoni

focalizzati, dal gennaio 2017 all’ottobre 2019 sono stati trattati 39 pazienti (utilizzando una RM 3 Tesla ed una apparecchiatura MRgFUS Insightec Exablate 4000).

Venti di loro presentano un periodo di adeguato follow-up (almeno 6 mesi) e sono stati quindi analizzati in maniera preliminare in questa sede.

Parallelamente e nello stesso periodo, cinque pazienti sono stati sottoposti a radiochirurgia stereotassica con Gamma Knife (GKS: Gamma Knife Surgery) - metodica con la quale sono stati ad oggi trattati dal 1993 ad oggi presso l’Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona più di 13.000 pazienti per patologie oncologiche, vascolari e nevralgia trigeminale. La dose massima di trattamento è di 130 Gy, ed il targeting del VIM avviene secondo le metodiche

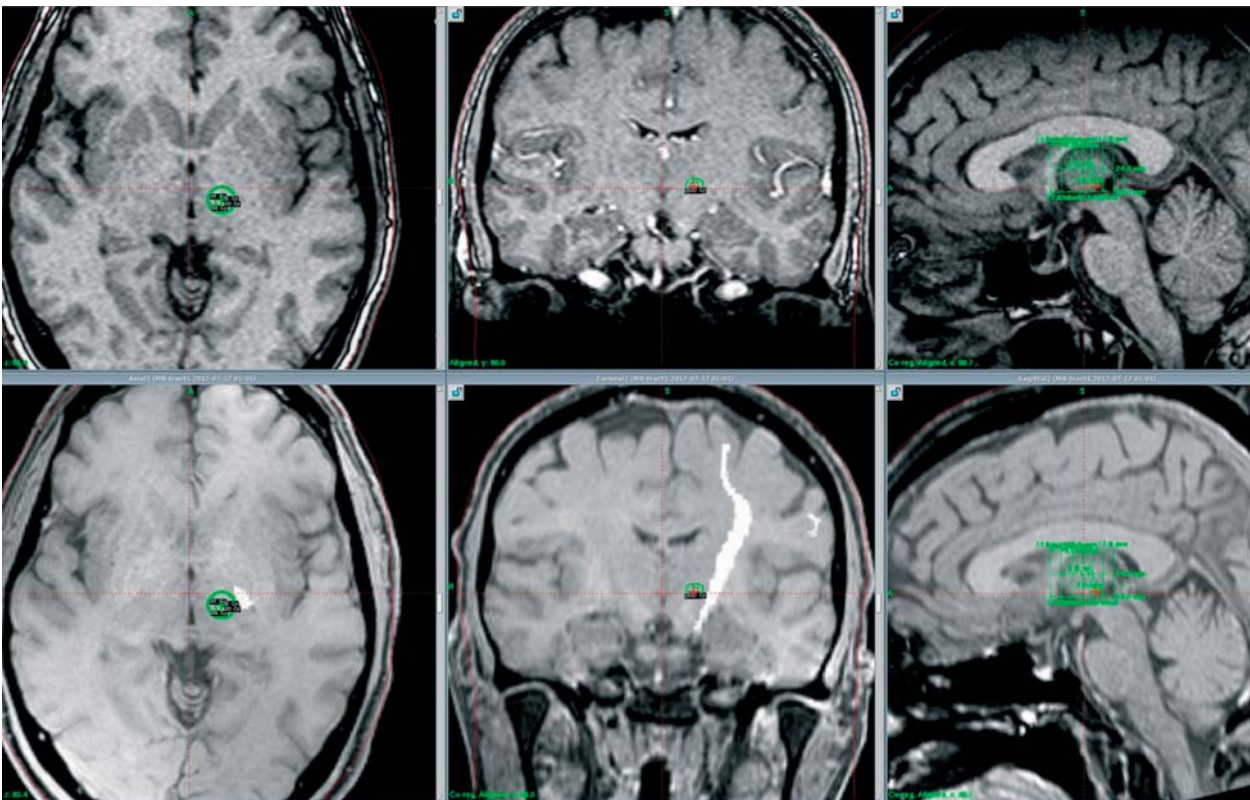


Figura 2. Piano di cura GKS per talamotomia radiochirurgica: le immagini sono state integrate con trattografia del fascio cortico-spinale.

descritte nei paragrafi iniziali di questo lavoro. Vantaggio di questa metodica (che in parte sopperisce all'impossibilità di avere un controllo in tempo reale dell'effetto clinico) è la possibilità dell'integrazione durante il piano di cura con particolari sequenze di risonanza magnetica note come trattografie (Diffusion Tensor Imaging: DTI) (Figura 2). Tali metodiche permettono di visualizzare strutture critiche quali il fascio cortico-spinale per ridurne l'esposizione durante il trattamento radiante.

I criteri di inclusione per trattamento lesionale (MRgFUS; GKS) comprendevano: età, co-morbilità mediche, terapie anticoagulanti/antiaggreganti, controindicazione all'intervento di DBS.

Le scale utilizzate per la quantificazione del tremore essenziale in termini di disturbo motorio e di disabilità sono state la CRST (Clinical Rating Scale for Tremor) e la QUEST (Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire).

La scala di valutazione clinica complessiva preoperatoria per il tremore (CRST) è stata di $42,9 \pm 15,8$ nel gruppo MRg-FUS e $44,3 \pm 14,7$ nel gruppo GKS e il

punteggio del questionario QUEST per la qualità della vita nei pazienti con tremore essenziale è stato di $38,5 \pm 13,6$ e $37,8 \pm 12,3$ rispettivamente per i due gruppi.

Nel gruppo MRg-FUS, il punteggio totale di CRST al follow-up di un mese era $8,8 \pm 5,2$ e il punteggio QUEST era di $7,6 \pm 4,5$. La risposta si è mantenuta nella maggior parte dei pazienti a tre e a sei mesi di follow-up. Gli effetti collaterali transitori legati alla talamotomia del VIM includevano atassia transitoria, pallore e lieve ipoestesia degli arti inferiori, classificabili come lievi e scomparsi completamente al follow-up.

Nel gruppo GKS il punteggio totale CRST al follow-up di un mese era $9,8 \pm 4,7$ e il punteggio QUEST era $8,1 \pm 5,2$. Non sono stati osservati effetti collaterali.

□ CONCLUSIONI

I nostri dati confermano che la talamotomia con MRg-FUS e GKS del VIM sono trattamenti efficaci e complementari per il tremore essenziale in pazienti

che non sono adatti per la chirurgia di stimolazione cerebrale profonda. In caso di alternativa alla modulazione DBS, l'MRgFUS consente un test accurato intra-operatorio per valutare in tempo reale l'efficacia clinica del trattamento; la GKR permette di trattare anche i pazienti con elevato rischio chirurgico e - anche in base ad una letteratura ad oggi più consistente - offre un risultato durevole nel tempo. Anche il numero di pazienti candidabili a trattamento con ultrasuoni tenderà ad aumentare in maniera direttamente proporzionale allo sviluppo della metodica ed alle casistiche che si stanno sviluppando in tutto il mondo (ad esempio, possibilità di trattare sospendendo temporaneamente gli anticoagulanti). Un periodo più lungo di follow-up ed uno studio prospettico randomizzato (specie per l'inclusione dei pazienti) appare indicato per validare i risultati preliminari.

□ BIBLIOGRAFIA

1. Fang W, Chen H, Wang H, Zhang H, Puneet M, Liu M et al. Essential tremor is associated with disruption of functional connectivity in the ventral intermediate nucleus-motor cortex-cerebellum circuit. *Hum Brain Mapp* 2016; 37 (1): 165-178.
2. Louis ED. Clinical practice. Essential tremor. *N Engl J Med* 2001; 345 (12): 887-891.
3. Critchley M. Observations on essential (heredofamial) tremor. *Brain* 1949; 72 (Pt. 2): 113-139.
4. Louis ED. Essential tremor. *Arch Neurol* 2000; 57 (10): 1522-1524.
5. Louis ED. Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? *Arc Neurol* 2009; 66 (10):1202-1208.
6. Bain PG, Findley LJ, Atchison Pet al. Assessing tremor severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56 (8): 868-873.
7. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: J. Jankovic, E. Tolosa (editors): *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 1988: 225-234.
8. Haubenberger D, Hallett M. Essential tremor. *N Engl J Med* 378 (19): 1802-1810.
9. Buijink AW, van der Stouwe AM, Broersma M et al. Motor network disruption in essential tremor: a functional and effective connectivity study. *Brain* 2015; 138 (Pt 10): 2934-2947.
10. Hua SE, Lenz FA. Posture-related oscillations in human cerebellar thalamus in essential tremor are enabled by voluntary motor circuits. *J Neurophysiol* 2005; 93 (1): 117-127.
11. Hua SE, Lenz FA, Zirh TA, Reich SG, Dougherty PM. Thalamic neuronal activity correlated with essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64 (2): 273-276.
12. Gironell A, Figueiras FP, Pagonabarraga J et al. Gaba and serotonin molecular neuroimaging in essential tremor: a clinical correlation study. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18 (7): 876-880.
13. Sharifi S, Nederveen AJ, Booij J, van Rootselaar AF. Neuroimaging essentials in essential tremor: a systematic review. *Neuroimage Clin* 2014; 5: 217-231.
14. Yamamoto T, Wagner A, Hassler R, Sasaki K. Studies on the cerebellocerebral and thalamocortical projections in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *Exp Neurol* 1983; 79 (1): 27-37.
15. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996; 84 (2): 203-214.
16. Goldman MS, Ahlskog JE, Kelly PJ. The symptomatic and functional outcome of stereotactic thalamotomy for medically intractable essential tremor. *J Neurosurg* 1992; 76 (6): 924-928.
17. Llinas R, Yarom Y. Electrophysiology of mammalian inferior olivary neurones in vitro. Different types of voltage-dependent ionic conductances. *J Physiol* 1981; 315: 549-567.
18. Lamarre Y, Mercier LA. Neurophysiological studies of harmaline-induced tremor in the cat. *Can J Physiol Pharmacol* 1971; 49 (12): 1049-1058.
19. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 77 (19): 1752-1755.
20. Koller WC, Vetere-Overfield B. Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. *Neurology* 1989; 39 (12): 1587-1588.
21. Witjas T, Carron R, Krack P, Eusebio A, Vaugoyeau M, Hariz M et al. A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. *Neurology* 2015; 85 (18): 1562-1568.
22. Walters H, Shah BB. Focused ultrasound and other lesioning therapies in movement disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19 (9): 66.
23. Guiot G, Hardy J, Albe-Fessard D. [Precise delimitation of the subcortical structures and identification of thalamic nuclei in man by stereotactic electrophysiology]. *Neurochirurgia* 1962; 5: 1-18.
24. Velasco FC, Molina-Negro P, Bertrand C, Hardy J. Further definition of the subthalamic target for arrest of tremor. *J Neurosurg* 1972; 36 (2):184-191.
25. Ohye C, Miyazaki M, Hirai T, Shibasaki T, Nagaseki Y. Stereotactic selective thalamotomy for the treatment of tremor type cerebral palsy in adolescence. *Childs Brain* 1983; 10 (3): 157-167.

26. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987; 50 (1-6): 344-346.
27. Holslag JAH, Neef N, Beudel M et al. Deep brain stimulation for essential tremor: a comparison of targets. *World Neurosurg* 2018; 110: e580-e584.
28. Murata J, Kitagawa M, Uesugi H et al. Electrical stimulation of the posterior subthalamic area for the treatment of intractable proximal tremor. *J Neurosurg* 2003; 99 (4): 708-715.
29. Narabayashi H. Stereotaxic Vim thalamotomy for treatment of tremor. *Eur Neurol* 1989; 29 (Suppl 1): 29-32.
30. Jankovic J, Cardoso F, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and other types of tremor. *Neurosurgery* 1995; 37 (4): 680-686.
31. Gildenberg PL. Evolution of neuromodulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83 (2-3): 71-79.
32. Burn DJ, Troster AI. Neuropsychiatric complications of medical and surgical therapies for Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17 (3): 172-180.
33. Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol* 2016; 115 (1): 19-38.
34. Alesch F, Pinter MM, Hellscher RJ, Fertl L, Benabid AL, Koos WT. Stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in tremor dominated Parkinson's disease and essential tremor. *Acta Neurochir* 1995; 136 (1-2): 75-81.
35. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337 (8738): 403-406.
36. Blond S, Caparros-Lefebvre D, Parker F et al. Control of tremor and involuntary movement disorders by chronic stereotactic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *J Neurosurg* 1992; 77 (1): 62-68.
37. Diederich NJ, Verhagen Metman L, Bakay RA, Alesch F. Ventral intermediate thalamic stimulation in complex tremor syndromes. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008; 86 (3): 167-172.
38. Koller W, Pahwa R, Busenbark K et al. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol* 1997; 42 (3): 292-299.
39. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 342 (7): 461-468.
40. Siegfried J, Lippitz B. Chronic electrical stimulation of the VL-VPL complex and of the pallidum in the treatment of movement disorders: personal experience since 1982. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 62 (1-4): 71-75.
41. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2016; 375 (8): 730-739.
42. Schreglmann SR, Krauss JK, Chang JW, Bhatia KP, Kagi G. Functional lesional neurosurgery for tremor: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89 (7): 717-726.
43. Duma CM, Jacques DB, Kopyov OV, Mark RJ, Copcutt B, Farokhi HK. Gamma knife radiosurgery for thalamotomy in parkinsonian tremor: a five-year experience. *J Neurosurg* 1998; 88 (6): 1044-1049.
44. Friehs GM, Park MC, Goldman MA, Zerris VA, Noren G, Sampath P. Stereotactic radiosurgery for functional disorders. *Neurosurg Focus* 2007; 23 (6): E3.
45. Kondziolka D, Ong JG, Lee JY, Moore RY, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma Knife thalamotomy for essential tremor. *J Neurosurg* 2008; 108 (1): 111-117.
46. Young RF, Li F, Vermeulen S, Meier R. Gamma Knife thalamotomy for treatment of essential tremor: long-term results. *J Neurosurg* 2010; 112 (6): 1311-1317.
47. Tuleasca C, Najdenovska E, Regis J et al. Clinical response to Vim's thalamic stereotactic radiosurgery for essential tremor is associated with distinctive functional connectivity patterns. *Acta Neurochir* 2018; 160 (3): 611-624.
48. Tuleasca C, Witjas T, Najdenovska E et al. Assessing the clinical outcome of Vim radiosurgery with voxel-based morphometry: visual areas are linked with tremor arrest! *Acta Neurochir* 2017; 159 (11): 2139-2144.
49. Tuleasca C, Regis J, Levivier M. Essential Tremor. *N Engl J Med* 2018; 379 (6): 595-596.
50. Terao T, Yokochi F, Taniguchi M, Kawasaki T, Okiyama R, Hamada I et al. Microelectrode findings and topographic reorganisation of kinaesthetic cells after gamma knife thalamotomy. *Acta Neurochir* 2008; 150 (8): 823-827.
51. Tuleasca C, Pralong E, Najdenovska E et al. Deep brain stimulation after previous gamma knife thalamotomy of the Vim for essential tremor is feasible! Clinical, electrophysiological and radiological findings. *Acta Neurochir* 2017; 159 (7): 1371-1373.
52. Tuleasca C, Najdenovska E, Regis J et al. Ventrolateral motor thalamus abnormal connectivity in essential tremor before and after thalamotomy: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *World Neurosurg* 2018; 113: e453-e464.
53. Tuleasca C, Najdenovska E, Regis J et al. Pretherapeutic motor thalamus resting-state functional connectivity with visual areas predicts tremor arrest after thalamotomy for essential tremor: tracing the cerebello-thalamo-visuo-motor network. *World Neurosurg* 2018; 117: e438-e449.
54. Martinez-Moreno NE, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Levivier M, Ma L et al. Stereotactic radiosurgery for tremor: systematic review. *J Neurosurg* 2018; 1-12.
55. Kondziolka D, Couce M, Niranjana A, Maesawa S, Fel-

- lows W. Histology of the 100-Gy Thalamotomy in the Baboon. In: D. Kondziolka (editor): Radiosurgery. Basel, Karger, 2002, volume 4: 279-284.
56. Kamiryo T, Lopes MB, Kassell NF, Steiner L, Lee KS. Radiosurgery-induced microvascular alterations precede necrosis of the brain neuropil. *Neurosurgery* 2001; 49 (2): 409-414.
57. Carron R, Witjas T, Lee JK, Park MC, Azulay J-P, Regis J. Gammaknife VIM thalamotomy for tremor. Outcome in a series of 61 consecutive patients. *J Radiosurg SRBT* 2011; 1 (Suppl 1): 59-60.
58. Ohye C, Higuchi Y, Shibasaki T et al. Gamma knife thalamotomy for Parkinson disease and essential tremor: a prospective multicenter study. *Neurosurgery* 2011; 70 (3): 526-535.
59. Niranjana A, Raju SS, Kooshkabi A, Monaco E 3rd, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for essential tremor: Retrospective analysis of a 19-year experience. *Mov Disord* 2017; 32 (5): 769-777.
60. Campbell AM, Glover J, Chiang VL, Gerrard J, Yu JB. Gamma knife stereotactic radiosurgical thalamotomy for intractable tremor: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2015; 114 (3): 296-301.
61. Raju SS, Niranjana A, Monaco EA, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for medically refractory multiple sclerosis-related tremor. *J Neurosurg* 2018; 128 (4): 1214-1221.
62. Martinez-Moreno NE, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Levivier M, Ma L et al. Stereotactic radiosurgery for tremor: systematic review. *J Neurosurg* 2018; (1): 1-12.
63. Longhi M, Ricciardi G, Tommasi G et al. The role of 3T magnetic resonance imaging for targeting the human subthalamic nucleus in deep brain stimulation for Parkinson disease. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2015; 76 (3): 181-189.

INDICE DEGLI AUTORI

Berti P.P., 19, 31
Bertolasi L., 47
Bodini M., 11
Bonetti B., 47
Bovi T., 47
Bovo C., 19, 47
Buffone E., 7
Bulgarelli G., 47
Busti F., 11

Casentini L.S., 41
Castagna A., 11
Castello R., 19
Catelan S., 31
Cavedon C., 19, 47
Ciceri E.F.M., 19, 47
Consoli D., 9

Dall'Oglio S., 19, 31

Fornezza U., 41
Foroni R., 19, 31, 47

Galuppo M., 31
Girelli D., 11

Lardani J., 31, 47
Longhi M., 19, 31, 47

Marchi G., 11
Masotto B., 19
Mazzarotto R., 19, 31, 47
Meneghelli P., 19
Montemezzi S., 47

Nicolato A., 9, 19, 31, 47

Pasqualin A., 19
Perini Z., 41
Pinna G., 19, 31, 47

Polloniato P.M., 19, 31, 47

Ramaroli D.A., 19, 31
Ricciardi G.K., 19, 31, 47

Sala F., 19, 31, 47
Smania N., 19

Tamburin S., 47
Tardivo S., 19
Tinazzi M., 47
Tommasi G., 47

Zambon G., 41
Zanatta P., 19
Zanotti B., 9
Zidanes A.L., 11
Zivelonghi E., 19, 31, 47

IN ESCLUSIVA

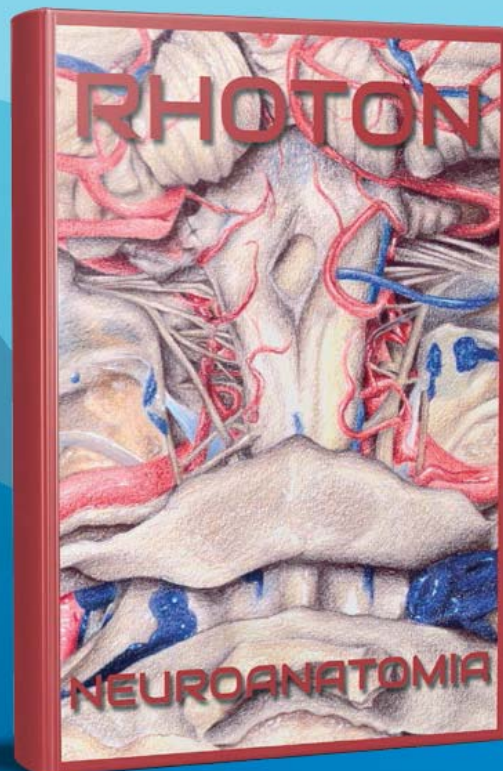


Eccezionale edizione italiana per tutti i cultori delle Neuroscienze:
traduzione in italiano del best seller di neuroanatomia e approcci chirurgici
di Albert L. Rhoton Jr

CRANIAL ANATOMY AND SURGICAL APPROACHES

di Albert L. Rhoton Jr

Traduzione italiana a cura di Nicola Nicassio



CON L'INTRODUZIONE ORIGINALE DI ALBERT L. RHOTON JR APPPOSITAMENTE SCRITTA PER L'EDIZIONE ITALIANA

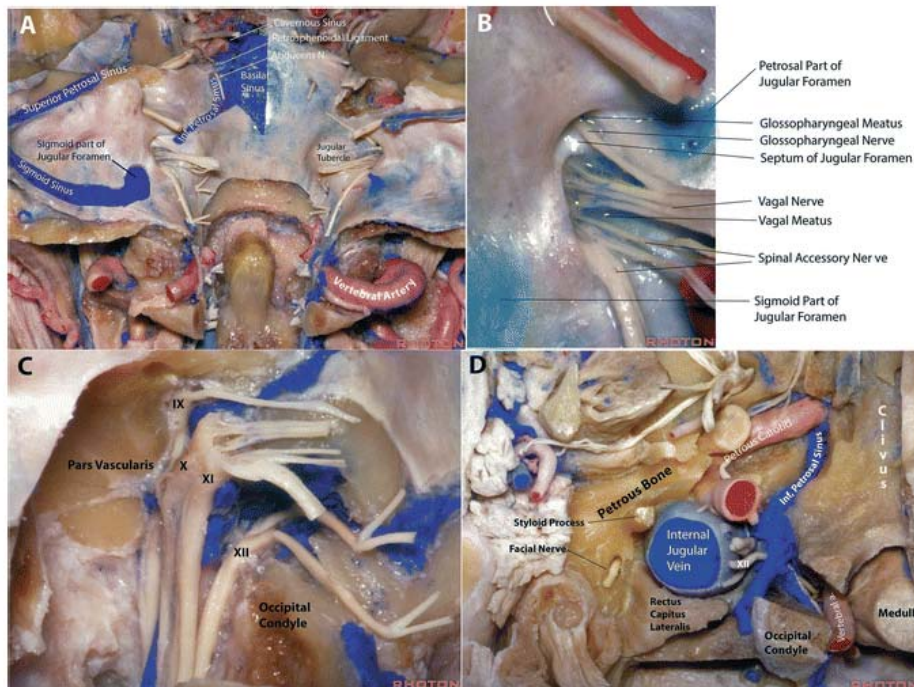
800 pagine a colori, carta patinata, rilegato.

L'opera si compone di due volumi.

Il primo volume, composto di dieci capitoli, descrive l'anatomia del cervelletto, del quarto ventricolo, dell'incisura tentoriale, del forame magno, dell'osso temporale, del forame giugulare e delle cisterne della fossa cranica posteriore ed espone gli approcci chirurgici alla fossa cranica posteriore.

Nel secondo volume è presentata l'anatomia microchirurgica e gli approcci all'area sovratentoriale e alla base cranica anteriore e media. Si compone di nove capitoli che, partendo dalla descrizione degli emisferi cerebrali, spazia verso la vascolarizzazione cerebrale, gli aneurismi cerebrali, l'anatomia e gli approcci chirurgici al sistema ventricolare sovratentoriale, al seno cavernoso e alla sella turcica.

L'intera opera, in lingua inglese, è stata originariamente pubblicata come supplemento alla rivista "Neurosurgery".



L'AUTORE ALBERT L. RHOTON JR



Albert Loren Rhoton Jr. (18 novembre 1932 - 21 febbraio 2016) nasce a Parvin, nel Kentucky.

Dopo aver frequentato la Washington University Medical School, laureandosi con il massimo dei voti nel 1959, completa il suo internato al Columbia Presbyterian Medical Center di New York City.

Torna alla Washington University di St. Louis per la sua formazione neurochirurgica, si specializza nel 1964 e nel 1965 inizia una Research Fellowship in Neuroanatomia. Durante tale esperienza matura la consape-

volezza dei vantaggi correlati all'uso del microscopio nella ricerca ma anche nella comune pratica neurochirurgica.

Nel 1966 entra nello staff neurochirurgico della Mayo Clinic a Rochester nel Minnesota, dove lavora fino al 1972, quando è nominato Professore di Neurochirurgia e Direttore del Dipartimento di Chirurgia Neurologica dell'Università della Florida. Nel 2014 diventa Direttore del Laboratorio del McKnight Brain Institute.

Durante la sua lunga carriera il Dr. Albert L. Rhoton Jr. è stato Presidente dell' American Association of Neurological Surgeons, del Congress of Neurological Surgeons, della Society of Neurological Surgeons, della North American Skull Base Society, dell'Interdisciplinary Congress on Craniofacial and Skull Base Surgery, della Florida Neurosurgical Society e della International Society for Neurosurgical Technology and Instrument Invention.

Nel 1998 gli è stata conferita la Harvey Cushing Medal, il più alto onore concesso dall'American Association of Neurological Surgeons. È stato insignito come Honored Guest e Honorary Membership in diverse società neurochirurgiche in Asia, Africa, Europa e Nord e Sud America.

Ha pubblicato più di 250 articoli e vari testi scientifici ed è stato membro del comitato editoriale di sei diverse riviste chirurgiche. Ha ricevuto un "Alumni Achievement Award" dalla Washington University School of Medicine e un "Distinguished Faculty Award" dall'Università della Florida. È stato citato come uno dei migliori dottori in America in diversi libri e anche in pubblicazioni di Good Housekeeping, America's Health e Town and Country.

Fondamentale è stato il suo ruolo nel supportare l'utilizzo del microscopio operatorio nella comune pratica neurochirurgica e nella progettazione di molti degli strumenti microchirurgici oggi di uso comune e che portano il suo nome.

All'Università della Florida ha realizzato la più grande raccolta al mondo di immagini tridimensionali del cervello e ha pubblicato il libro di neurochirurgia più conosciuto e venduto al mondo, pietra miliare per la formazione e costante guida di ogni neurochirurgo, ora in edizione SNO.

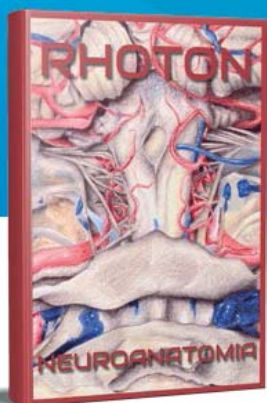
Pioniere nel campo della neuroanatomia, Albert L. Rhoton Jr. è riconosciuto a livello mondiale come il "Padre della microneurochirurgia" per i suoi studi neuroanatomici che hanno posto le basi per lo sviluppo delle moderne tecniche neurochirurgiche e hanno rivoluzionato gli approcci chirurgici a molte patologie, compresi i neurinomi dell'acustico e i tumori della base cranica. I suoi studi hanno descritto, con dovizia di particolari, le superfici cerebrali e cerebellari, l'intero sistema ventricolare, i nervi cranici e la complessa rete vasale cerebrale, ponendo attenzione non solo al sistema arterioso, ma anche a quello venoso, in passato spesso trascurato.

La comunità scientifica intera è in debito con il Dr. Albert L. Rhoton Jr. per il suo fondamentale contributo alla descrizione della neuroanatomia e per lo sviluppo e introduzione di una serie di tecniche microchirurgiche il cui fine ultimo è quello di migliorare la sicurezza e l'efficacia della stessa pratica neurochirurgica.

**È prenotabile il PRIMO VOLUME
LA FOSSA CRANICA POSTERIORE**

Prezzo di copertina	250,00 euro
Soci SNO in regola con la quota associativa	180,00 euro
Studenti, Specializzandi, Dottorandi	180,00 euro
Associati alle Società Scientifiche riconosciute dal Ministero della Salute	230,00 euro
Tutti gli altri	250,00 euro

Il Volume verrà spedito, tramite corriere, all'indirizzo segnalato al momento dell'ordine, con sovrapprezzo di 20,00 euro rispetto al prezzo di prenotazione.



Per informazioni consultare la pagina
sul sito istituzionale della SNO:
www.snoitalia.org/rhoton

**CRANIAL ANATOMY
AND SURGICAL APPROACHES**

di Albert L. Rhoton Jr

Traduzione italiana a cura di Nicola Nicassio



SEZIONE
REGIONALE
SNO TRIVENETO

**6 DICEMBRE
2019**

**PATOLOGIE NEUROLOGICHE RARE
E TECNOLOGIE AVANZATE**

Best Western Plus Hotel Expo - Via Portogallo, 1/P
Villafranca di Verona (VR)

CON IL PATROCINIO DI:



Azienda Ospedaliera
Universitaria Integrata
Verona



PROCEEDINGS 

*Collana dedicata
alle pubblicazioni di Atti Congressuali
sotto il patrocinio della*

Società dei Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologi Ospedalieri

Finito di stampare
nel mese di dicembre 2019
presso Press Art
via Mantovana 93/A, Verona
per conto della
new MAGAZINE edizioni
via dei Mille, 69 - 38122 TRENTO

www.newmagazine.it

PRINTED IN ITALY



Patologie neurologiche rare e tecnologie avanzate

A cura di:
Ebba Buffone
Antonio Nicolato
Bruno Zanotti



NEW MAGAZINE EDIZIONI

€ 20,00



www.newmagazine.it