

NEUROSCIENZE

5

Direttore

Massimiliano VISOCCHI

ISTITUTO DI NEUROCHIRURGIA
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Comitato scientifico

Giuseppe MARANO

NEUROSCIENZE DI BASE
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Maria Federica FERRIO

NEURORADIOLOGIA
Università degli Studi di Torino

Carlo IOVINE

NEUROLOGIA
Ospedale S. Giovanni Battista
Associazione Cavalieri di Malta Italiani
Sovrano Ordine Militare di Malta, Roma

Antonio GERMANÒ

NEUROCHIRURGIA
Istituto di Neurochirurgia
Università degli Studi di Messina

Marco FONTANELLA

NEUROCHIRURGIA
Istituto di Neurochirurgia
Università degli Studi di Brescia

Alessia RABINI

NEURORIABILITAZIONE MOTORIA
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Angelo LAVANO

NEUROCHIRURGIA
Università "Magna Graecia", Catanzaro

Rosa MAROTTA

NEUROPSICHIATRIA INFANTILE
Università "Magna Graecia", Catanzaro

NEUROSCIENZE

Lo scopo di questa Collana è di raccogliere, sistematizzare e divulgare ad un pubblico scientifico formato e/o in formazione sia le esperienze personali degli Autori, pubblicate ed accreditate, che quelle prelevate dalla Letteratura Scientifica Internazionale di livello, relative ai vari aspetti biologici, medici, diagnostici e chirurgici dell'immenso capitolo delle Neuroscienze. Anatomia, biologia molecolare, biochimica, fisiologia, farmacologia, genetica, immunologia e patologia del sistema nervoso centrale, periferico e di quello autonomo sono i titoli delle Neuroscienze di base. Semeiotica diagnostica fisica funzionale e per immagini, terapia medica e chirurgica delle malattie neurologiche e neurochirurgiche costituiscono invece i titoli della dimensione applicativa delle Neuroscienze.

I volumi pubblicati nella presente Collana editoriale sono stati valutati secondo il sistema di revisione tra pari.

Sebastiano Paterniti

Traumi cranici e tumori cerebrali

Vexata Quaestio

Prefazione di
Massimiliano Visocchi



Copyright © MMXIII
ARACNE editrice S.r.l.

www.aracneeditrice.it
info@aracneeditrice.it

via Raffaele Garofalo, 133/ A-B
00173 Roma
(06) 93781065

ISBN 978-88-548-6217-3

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie
senza il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: luglio 2013

Indice

9	<i>Prefazione</i>
11	<i>Introduzione</i>
13	Capitolo I <i>Cenni generali</i>
19	Capitolo II <i>Revisione della letteratura</i>
49	Capitolo III <i>Caratteristiche e frequenza</i>
59	Capitolo IV <i>Patogenesi</i>
67	Capitolo V <i>Considerazioni</i>
81	Capitolo VI <i>Conclusioni</i>
83	<i>Bibliografia</i>
101	<i>Ringraziamenti</i>

Prefazione

L'Autore di questo testo, il secondo di Sebastiano Paterniti e della nostra Collana di Neuroscienze sui meningiomi intracranici, ci offre il frutto della revisione della Letteratura e delle sue esperienze personali e dell'Istituto di Neurochirurgia dell'Università degli Studi di Messina, Centro di rilevanza nazionale diretto dal Prof Franco Tomasello, già Rettore dell'Università degli Studi di Messina.

Non c'è dubbio che la prima considerazione del lettore insista su di una domanda: "perché la scelta di un tale argomento?".

In effetti ad una superficiale considerazione iniziale può sembrare strana una siffatta emorragia di energie profuse per una ricerca di "nicchia". Poi leggendo più attentamente ci si rende conto che l'argomento è molto più ampio e riguarda tutto il capitolo della neuro oncologia e della neuro traumatologia, unitamente ad una sana passione per la Storia della Neurochirurgia. Dal 1614 con Felix Platter ai giorni di oggi si è assistito ad un florilegio di interesse sulla relazione tra trauma cranico e questo specifico tumore delle meningi cerebrali. A conferma di questo, il Padre della Neurochirurgia Harvey Cushing già nel 1922 aveva segnalato nella sua famosa *Cavendish Lecture* una notevole frequenza di tumori meningei sviluppatasi nel punto del cranio in cui anni prima si era verificato un impatto traumatico: l'Autore infatti enfatizzava che il trauma agisce spesso in corrispondenza delle suture del cranio e dello pterion, là dove si ha la confluenza di quattro linee di sutura, dove la meninge può essere più facilmente danneggiata, corrispondendo alla sede del tumore una frattura depresso o una cicatrice.

Più vicino ai giorni nostri un altro Padre della Neurochirurgia, questa volta italiana, Beniamino Guidetti, assieme a Gianfranco Moscatelli, pubblicava la sua esperienza rilevando nel 5% circa una tale associazione.

Il testo appare subito ben strutturato e documentato ed con una sistematica *consecutio logica* e scientifico-divulgativa. Cenni generali,

Revisione della letteratura, Caratteristiche e frequenza, Patogenesi, Considerazioni e Conclusioni costituiscono i capitoli portanti di quest'opera che è da consigliare a specializzandi e specialisti, con l'auspicio di un sempre maggiore interesse per la chirurgia ma anche per la sua Storia.

Prof. Massimiliano VISOCCHI
Neurochirurgia Università Cattolica
Policlinico Gemelli Roma
Direttore della collana "Neuroscienze"
Past Presidente della Società Italiana di
Neurosonologia ed Emodinamica Cerebrale

Introduzione

Uno degli aspetti più interessanti della neuro-oncologia è costituito dalla patogenesi dei tumori cerebrali; da tempo si cerca di individuare fattori endogeni o esogeni che possano determinare o favorire l'insorgenza di una neoplasia intracranica.

Sotto questo aspetto si è discusso molto sull'eventuale ruolo che i traumi cranici possono rivestire nello sviluppo dei tumori cerebrali; la loro influenza è stata ora esagerata ora negata.

L'argomento ha suscitato l'interesse degli Autori sin dalla nascita della neurochirurgia, anzi in epoche ancora più remote poiché i primi studi risalgono al XIX secolo; nonostante questo lungo periodo di osservazioni e di ipotesi la questione ancora oggi non appare del tutto chiarita, tanto che continuano ad essere pubblicati lavori scientifici anche nella letteratura recente.

Con il progredire delle osservazioni e delle conoscenze, anzi, si è allargato il ventaglio delle ipotesi alla ricerca di capire se il trauma possa essere, talvolta, un fattore determinante, e cioè direttamente etiological o, piuttosto, un agente esogeno capace di agire come "spinta" all'evoluzione di una neoplasia già esistente ma clinicamente silente.

Entrambi queste ipotetiche condizioni aprono, poi, la discussione sui possibili meccanismi patogenetici ad esse connessi, non dimenticando, peraltro, l'eventualità che il trauma possa essere considerato soltanto come "rivelatore" dell'esistenza del tumore.

Con questo mio lavoro ho inteso riferire quali sono state e quali sono allo stato attuale delle conoscenze le opinioni più ricorrenti, mediante la revisione della letteratura, che va dai lavori dei tempi passati a quelli più recenti.

Cenni generali

Esiste, può esistere, un rapporto causa–effetto o, comunque, una possibile correlazione tra traumi cranici e tumori cerebrali?

Questione antica, controversa e dibattuta ed ancora oggi non completamente risolta. E se esiste una qualche correlazione, qual è il meccanismo patogenetico che la sottende? E quale tipo di traumatismo cranio–encefalico può essere considerato come fattore di rischio maggiore? E quale tipo istologico di tumore cerebrale può essere con maggiore frequenza determinato dal trauma o in qualche modo ad esso associato?

L'argomento, quindi, pone numerose questioni che non hanno ancora risposte certe e definitive, nonostante abbia attirato l'attenzione e sia stato oggetto di studio da oltre un secolo.

Io credo che la necessità di chiarire quanto resta ancora oggi oscuro è divenuta ora pregnante non solo dal punto di vista clinico o scientifico ma anche dal punto di vista medico–legale, visto da un lato la sempre maggiore incidenza dei traumi cranio–cerebrali e, dall'altro, l'aumento del contenzioso con richieste di risarcimento.

Ho inteso, con questo mio lavoro, riferire quali sono state e quali sono allo stato attuale delle conoscenze le opinioni più ricorrenti mediante una revisione della letteratura che va dai lavori dei tempi passati a quelli più recenti.

A partire da epoche ormai lontane e fino ad oggi sono stati condotti parecchi studi, alcuni dei quali si focalizzano sulla ipotetica genesi traumatica delle neoplasie cerebrali in generale, altri su singoli istotipi tumorali (in particolare gliomi e meningiomi); i vari Autori hanno espresso opinioni ed avanzato ipotesi non univoche.

Esiste una vasta letteratura che ho consultato e di cui riferirò allo scopo di esporre i diversi convincimenti via via espressi e di tentare una sintesi dei criteri che possono aiutare nella definizione del

complesso argomento. A tale riguardo ho ritenuto opportuna l'analisi non solo dei *reports* clinici ma anche di lavori sperimentali e di studi epidemiologici, non solo quelli indirizzati specificatamente a verificare la possibile correlazione tra trauma e tumori cerebrali ma anche revisioni epidemiologiche sui tumori encefalici che prendono in considerazione i diversi fattori di rischio per tali neoplasie.

Nel riferire dei vari studi ho ritenuto opportuno suddividere i lavori esaminati in distinti gruppi: quelli pubblicati in un periodo lontano, fino alle prime decadi del secolo scorso; quelli apparsi in letteratura da quest'epoca e fino all'introduzione della *neuro-imaging*; quelli più recenti nei quali lo studio dei casi osservati si è avvalso delle moderne tecniche diagnostiche.

Mi è sembrata opportuna questa suddivisione poiché è evidente che il progredire delle conoscenze e delle possibilità di diagnosi e le diverse metodiche di reclutamento abbiano contribuito in modo essenziale a che i vari Autori esaminassero il problema, che è complesso, in modo sempre più preciso e più ampio, che si traduce nell'avanzare ipotesi, se non conclusioni, che abbiano fondamenti scientifici più attuali.

Va precisato che nel riferire i casi della letteratura ho riportato la definizione istologica originale, che in qualche caso appare obsoleta alla luce delle moderne classificazioni dei tumori cerebrali. Ciò vale soprattutto per il meningioma, termine coniato da Cushing per definire un tumore che è stato da Altri variamente denominato (tumore fungoso della dura madre, endotelioma, fibroma, fibrosarcoma, psammoma).

A questo punto è, forse, opportuno qualche accenno ai caratteri generali dei due tipi di tumore cerebrale che compaiono più frequentemente nell'argomento del presente lavoro: i gliomi e i meningiomi.

Il primo a descrivere l'aspetto patologico dei gliomi fu Virchow nel 1865; la moderna descrizione ha inizio con Bailey e Cushing nel 1926; successivamente sono state proposte varie classificazioni, fra le più note quelle di Roussy e Oberling del 1928, di del Rio Hortega del 1932, 1944 e 1945, di Kernohan del 1949, di Ringertz del 1950, di Zulch del 1979, della Saint Anne/Mayo del 1988.

Attualmente la classificazione cui si fa riferimento è quella dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO: World Health Organization) del 2007 (131). I gliomi, che comprendono la maggior parte dei

tumori cerebrali, oltre il 50%, originano dalle cellule della neuroglia. In effetti il termine glioma è generico in quanto indica qualsiasi tipo di neoplasia nata dalle cellule gliali; vi sono, però, diversi tipi di cellule gliali — astrociti, oligodendrociti, cellule endoteliali — e ciascuna di esse può dare origine a tumori con differenti caratteristiche anatomiche e biologiche.

Si debbono distinguere: l'astrocitoma, che ha origine dalle cellule astrocitarie della glia; l'oligodendroglioma, derivato dalle cellule oligodendrogliali; l'ependimoma, originato dalle cellule dell'ependima che riveste i ventricoli ed i plessi corioidei.

Gli oligodendrogliomi e gli ependimomi sono poco frequenti; prevalgono nettamente gli astrocitomi che sono un gruppo eterogeneo di tumori che presentano una diversa differenziazione cellulare cui corrispondono vari gradi di malignità.

Bisogna, anzitutto, distinguere i Gliomi a basso grado, *low-grade glioma* secondo la terminologia anglosassone, (grado I-II della classificazione della WHO) e i gliomi ad alto grado, *high-grade glioma*, (grado III-IV WHO).

Gli astrocitomi variano, pertanto, da una relativa benignità (I-II) fino ad un'estrema malignità (III-IV).

La WHO, come detto, suddivide gli astrocitomi in 4 gradi, in rapporto alla presenza o assenza di quattro peculiari aspetti morfologici: atipia nucleare, mitosi, proliferazione endoteliali, necrosi.

Le principali categorie di astrocitomi sono: l'astrocitoma pilocitico (grado I); l'astrocitoma (grado II), che sono ben differenziati; l'astrocitoma anaplastico (grado III); il glioblastoma (grado IV). Alcuni astrocitomi di minor grado possono subire una trasformazione anaplastica e, quindi, maligna.

Il glioblastoma, noto anche come glioblastoma multiforme, composto da cellule astrocitarie scarsamente differenziate, è il tumore più comune e più maligno tra le neoplasie gliali; rappresenta il 30% circa di tutti i tumori intracranici.

Il glioblastoma è un tumore intraparenchimale, si localizza solitamente nella sostanza bianca sub-corticale degli emisferi cerebrali (Fig. 1.1). La neoplasia non è mai capsulata e presenta sempre margini sfumati; spesso si estende ed infiltra la corteccia adiacente, i gangli della base e si espande talvolta all'emisfero controlaterale, per esempio, attraverso il corpo calloso, realizzando in questo caso il cosiddetto

“glioblastoma a farfalla”. I sintomi di un glioblastoma dipendono dall’instaurarsi dell’ipertensione endocranica cui si associa una sindrome focale legata alla sede del tumore.

Il carattere infiltrante del glioblastoma e la sua sede frequentemente profonda rendono conto del fatto che non è possibile un’asportazione chirurgica realmente radicale. I meningiomi costituiscono circa il 20% di tutti i tumori endocranici primitivi. Sono tumori per la maggior parte benigni, a lento accrescimento,

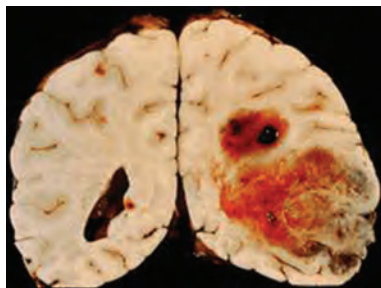


Figura 1.1.

capsulati, globosi, con superficie liscia o lobulata, di consistenza più o meno dura, nettamente prevalenti nel sesso femminile.

Sono tumori estrinseci o extracerebrali, con impianto sulla faccia interna della dura madre e conseguente compressione *ab-estrinseco* del parenchima cerebrale (Fig. 1.2). Si sviluppano da gruppi cellulari aracnoidei aberranti, i meningociti delle granulazioni aracnoidee (*cap cells*) e, infatti, la frequenza delle localizzazioni di un meningioma è strettamente proporzionale alla presenza di granulazioni aracnoidali che si trovano in particolare lungo i seni venosi maggiori e le loro vene tributarie e attorno ai forami ossei della base cranica attraverso i quali decorrono nervi e vasi.

Si distinguono i meningiomi della volta e i meningiomi della base. In rapporto alla sede dell’impianto durale si suddividono in: meningiomi della convessità, parasagittali e della falce, della doccia olfattoria, del tetto orbitario, del tubercolo e della tenda sellare, della clinoida, dell’ala dello sfenoide, del cavo di Meckel, del tentorio, dell’angolo pontocerebellare e del *clivus*, della convessità cerebellare, del forame magno, endoventricolare, con frequenze assai variabili.

Nella maggior parte dei casi i meningiomi si presentano come tumori solidi ben distinti dal parenchima cerebrale circostante e fermamente adesi alla dura madre da cui prendono origine. In molti casi la dura può essere infiltrata dalle cellule tumorali; non raramente si riscontra invasione ossea con rimaneggiamento o erosione (iperostosi reattiva o osteolisi) delle ossa craniche adiacente al meningioma. I meningioma comprimono o dislocano il parenchima cerebrale circo-

stante ma generalmente non lo infiltrano, essendo spesso riconoscibile la cosiddetta “interfaccia” tumore–cervello. Esistono diversi tipi istologici di meningiomi, la maggior parte dei quali ascrivibili al grado I secondo la classificazione WHO; i meningiomi di grado II (atipici) o di grado III (anaplastici) e i meningiomi maligni sono molto rari. Circa l’85–90% del totale dei meningiomi appartiene al primo gruppo, in cui i tipi più comuni sono rappresentati dal meningoteliale, fibroblastico, e transizionale; esistono poi diverse varianti meno comuni: psammomatoso, angioblastico, microcistico, secretorio.



Figura 1.2.

Figura 1.2. Nella maggior parte dei casi i meningiomi crescono lentamente e possono raggiungere dimensioni notevoli prima di diventare sintomatici; in generale la sintomatologia è secondaria alla sindrome di ipertensione endocranica ed è poi determinata dalla localizzazione della lesione, dalle sue dimensioni e dai rapporti con le strutture vascolari adiacenti. Il trattamento di scelta è costituito dalla chirurgia che ha come obiettivo principale l’asportazione completa del tumore, l’escissione o la coagulazione della base d’impianto durale ed eventualmente dell’osso invaso.

L’*exeresi* completa è spesso possibile ma talvolta bisogna limitarsi ad un’asportazione sub-totale o parziale nei casi in cui siano coinvolte importanti strutture vascolari (le arterie del poligono di Willis o i seni durali o le principali vene di scarico) o nervose (aree cerebrali eloquenti, chiasma ottico, tronco encefalico, nervi cranici importanti).