

ABC-UL ANEURISMELOR CEREBRALE

THE ABC OF CEREBRAL ANEURYSM

Alexandru CARAUȘ¹, Călin ROIBU², Nadejda SAPOJNIC³

1-d.h.m., prof., șef de departament „Hipertensiuni arteriale” IMSP „Institutul de Cardiologie”

2-șef de departament „Terapie Intensivă Stroke” IMSP „Institutul de Neurologie și Neurochirurgie”

3-cercetător științific, departamentul „Hipertensiuni arteriale” IMSP „Institutul de Cardiologie”

Rezumat:

Aneurismele cerebrale reprezintă dilatații patologice locale ale vasculaturii cerebrale cu tendință spre erupere. Este o afecțiune multifactorială, frecvent asimptomatică sau cu polimorfism simptomatic. Hemoragiile subarahnoidiene aneurismale reprezintă 10% din totalul de accidente cerebrale vasculare, dar, luând în considerare vârsta relativ tânără a indivizilor afectați, disabilitățile majore și rata înaltă a mortalității, depistarea și tratamentul aneurismelor cerebrale este o problemă medicală, socială și economică actuală.

Summary:

Cerebral aneurysms are pathologic focal dilatations of the cerebrovasculature that are prone to rupture. Frequently asymptomatic till the moment of eruption, they become symptomatologically polymorphe when complicated with hemorrhage. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage accounts for about 10% of stroke but due to the relatively young age of affected individuals and high morbidity and mortality, the earlier diagnosis and treatment strategy of cerebral aneurysms is an important medical, social and economic problem.

Generalități

Aneurismele cerebrale reprezintă dilatații patologice locale ale vasculaturii cerebrale, datorate unui defect, afecțiune sau leziune și care manifestă tendința spre erupere. Provine de la varianta latină „aneurysma”, ceea ce înseamnă dilatație.

AC pot fi clasificate după: *structură*: adevărate (implică toate cele 3 straturi ale peretelui vascular) și false (cavitate delimitată de un chiag sangvin); *dimensiuni*: mici (cu diametrul pînă la 15 mm), mari (15-25 mm), gigante (25-50 mm) și super gigante (peste 50 mm); *formă*: saculare (congenitale)-reprezintă 90% din totalul AC și sunt localizate la nivelul bifurcățiilor arterelor magistrale, fusiforme (dolchoectatic,

arteriosclerotice)- reprezintă 7% din ponderea totală AC și se localizează la nivelul ramurilor proximale arteriale.

Localizarea cea mai tipică a AC este la nivelul cercului Willis. Aproximativ 85% dintre AC pot fi găsite în partea anterioară a cercului Willis și implică a. carotidă internă și emergențele sale (30-35% - a.comunicantă anterioară, 30-35% -bifurcarea a. carotide interne și a. comunicantă posterioară, 20% - bifurcarea a. comunicante medii, 5%- bifurcarea a. bazilare și celorlalte arterii din partea posterioară) [1].

Condițiile cele mai frecvente, care determină/favorizează dezvoltarea AC sunt cele congenitale (anomalii congenitale ale vasculaturii cerebrale – fenestrarea joncțiunii vertebro-

bazilare sau arterii trigeminale persistente), genetice (linkaj cromozomial pe 1p34-36, 2p14-15, 7q11, 11q25, 19q13.1-13.3; rinichiul polichistic), hemodinamice (hipertensiunea arterială), degenerative , aterosclerotice (aneurismele fusiforme), vasculopatii (displazia fibromusculară), boli ale țesutului conjunctiv (sd. Marfan, Ehler-Danlos) și vasculite, statut hipervolemic (malformații arterio-venoase). Alte cauze ar fi : traume cranio-cerebrale, infecții micotice, metastaze ale tumorilor din regiunea capului și gâtului, medicamentos-induse (cocaina, contraceptivele), tabagismul.

AC afectează orice vîrstă, dar mai frecvent se întîlnesc la adulți, cu o incidență mai înaltă printre sexul feminin vs masculin cu o rată de 2:1. Se estimează că 1-6% din populația globală este afectată de acest ucigaș silențios. AC prezintă multiplicitate în 10-30% cazuri, fiind mai frecventă printre femei (femei/bărbați 5:1).

Manifestări clinice

Marea majoritate a AC sunt asimptomatice pînă la momentul eruperii acestora, devenind simptomatice pe la vîrsta de 40-60 ani. Consecințele eruperii acestora evoluează sub aspect de hemoragie subarahnoidiană (HSA) sau intracerebrală. Cea mai frecventă prezentare a AC erupte este HSA, fiind cea mai devastatoare complicație a AC, cu o mortalitate de ~50% , iar 30% din supraviețuitori vor prezenta diverse dizabilități [6]. Incidența maximă a HSA este înregistrată la vîrsta de 55-60 ani. Rata eruperii AC este de 1.3% per an [1]. Factorii de risc, care favorizează eruperea AC, sunt hipertensiunea arterială, consumul de alcool, tabagismul, abuzul de droguri (în special cocaina). În momentul eruperii AC, pacientul relatează de obicei „ cea mai intensă cefalee, experimentată pe parcursul vieții”. Asocierea simptomelor meningiene fortifică suspiciunea de HSA. Alte simptome ar fi: cefalee perivertebro-orbitală, slăbiciune, diplopie, paralizie nerv facial, midriază, nausee, vomă și/sau pierdere de conștiență. Cefaleea „santinelă” poate apărea înainte de eruperea AC cu cîteva zile sau săptămîni și este experimentată de un număr mic de pacienți. Cea mai frecventă metodă, utilizată în gradarea severității clinice și a pronosticului pacientului cu HSA, este scara Hunt-Hess:

Gradul 0 - aneurism neerupt

Gradul 1 - lipsa simptomelor sau cefalee minimă și rigiditate nucală ușoară. Rata de supraviețuire (RS) -70%

Gradul 2 - cefalee moderată-severă, rigiditate nucală, deficit neurologic absent cu excepția paralizii de nervi cranieni RS-60%

Gradul 3 - somnolență, confuzie sau deficit neurologic ușor RS-50%

Gradul 4 - stupor, hemipareză moderată pînă la severă, rigiditate de decerebrare precoce, dereglări vegetative RS-20%

Gradul 5 - comă profundă, rigiditate de decerebrare, pacient moribund RS-10%.

Gradul 6 - moarte subită RS -0%.

Scara Fisher quantifică HSA prin metoda CT cerebral și corelează cu probabilitatea dezvoltării vasospasmului cerebral, care reprezintă cauza principală a mortalității și dizabilităților în HSA.

Gradul 1 – hemoragie absentă

Gradul 2 – HSA mai mică de 1 mm

Gradul 3 – HSA peste 1 mm

Gradul 4 – HSA de orice dimensiune, dar cu extindere parenchimală cerebrală sau invadare ventriculară.

Circa 30 % din pacienții cu HSA dezvoltă vasospasm cerebral [5], care rămîne a fi cauza majoră a mortalității și morbidității posteveniment [2,3]. Dintre cei ce supraviețuiesc ~50% vor deceda pe parcursul primei luni de la eruperea AC [4], iar 15% din supraviețuitori vor prezenta deficit motor sau cognitiv [6]. Vasospasmul cerebral debutează la 3 zile după dezvoltarea HSA, atingînd apogeul său spre ziua a 7-8 și se rezolvă spre cea de a 14 zi de la eveniment. Teoriile mai vechi explicau vasospasmul cerebral prin acțiunea iritativă a chiagului sanguin pe artere, dar la momentul actual acesta se consideră a fi o combinație a contracției, proliferării și apoptozei celulare. Etiologia vasospasmului este secundară unui proces inflamator și perpetue pe măsura resorbției chiagului sanguin

din spațiul subarahnoidian. O altă complicație a AC erupte este recidiva hemoragiei , care are cea mai mare incidență (20-50%) în primele 3-14 zile cu o mortalitate de ~ 85% [4] cu revenirea riscului la nivel inițial după 6 săptămîni de la eveniment.

Patologia creșterii și eruperii AC

Patologia genezei, creșterii și eruperii AC este multifactorială. Stressul parietal de forfecare la bifurcarea arterelor, defectele congenitale ale mediei și modificările degenerative ale peretelui arterial sunt considerate elementele-cheie în dezvoltarea AC [7]. La nivelul patului arterial, fluxul vascular și cel intern intraaneurismal au un efect crucial asupra originii, creșterii și configurării AC. La nivel de aneurism, stressul parietal de forfecare, cauzat de modificarea rapidă a direcției fluxului sanguin (sistolo-diastolic), deteriorează în mod continuu intima din regiunea colului sacului aneurismal, iar aceasta, probabil, inițiază și determină creșterea majorității aneurismelor saculare. Tromboza și eruperea deasemeni sunt explicate prin mecanismul stressului hemodinamic intraaneurismal [1]. Histopatologia AC este caracterizată prin diminuarea numărului sau degenerarea celulelor endoteliale, degenerarea laminei elastice interne și subțierea mediei. Numeroase studii sugerează, că modificarea calității și cantității matricei extracelulare este una din cauzele primordiale în apariția și perpetuarea AC. Astfel, s-a demonstrat majorarea nivelului seric ale gelatinazei și elastazei, precum și ale metaloproteinazelor matriceale la nivelul peretelui aneurismal[8]. La nivelul perechii a 7 de cromosomi locusul genetic, responsabil pentru dezvoltarea AC, este situat în nemijlocita vecinătate cu locusul genei codificatoare pentru elastina. O altă trăsătură, caracteristică pentru peretele aneurismal, este subțierea mediei cu o descreștere a numărului celulelor musculare netede (CMN). Mai recent, studiile experimentale și clinice plasează apoptoza ca factor cauzativ în descreșterea numărului de CMN [7], care, la rîndul său, determină diminuarea expresiei genelor, codificatoare pentru sistemul renin-angiotensină-aldosteron (SRAA) local, cu rol crucial în biologia și patologia vasculară.

Imagistica AC

Există 3 modalități imagistice de depistare și evaluare a localizării, dimensiunii și morfologiei AC: CT angiografică (CTA), RMN angiografică (RMA) și angiografia cerebrală bazată pe cateter. Metoda preferabilă inițială în cazul AC intacte este

CTA sau RMA, în timp ce angiografia bazată pe cateter este modalitatea cea mai preferabilă la pacienți cu hemoragii subarahnoidale.

Managementul AC

Decizia terapeutică diferă considerabil de la AC erupt de cel patent. Cele erupte necesită tratament de urgență (primele 72 ore de la impact) în scopul prevenirii hemoragiei repetate și permite un tratament agresiv al vasospasmului ulterior. În cazul AC patente, strategia de tratament se alege în mod selectiv și individual. Tratamentul AC poate fi non invaziv și invaziv.

Anterior, tratamentul chirurgical era amînat pînă la 2-3 săptămîni după hemoragie cu scopul evitării edemului cerebral în timpul intervenției. În pofida micșorării ratei morbidității și mortalității chirurgicale, rezultatele nu erau satisfăcătoare din cauza incidenței înalte a hemoragiei repetate și dificultăților în managementul vasospasmului cerebral. Administrarea blocantelor de Calciu (Nimodipină) pentru o perioadă de 21 zile) la toți pacienții a demonstrat o ameliorare în pronostic și asta în pofida faptului, că nu a fost demonstrat prin studii experimentale efectul Nimodipinei în prevenția vasospasmului cerebral. Utilizarea anticonvulsivanelor (Levetiracetam sau Fenitoin) este controversată, dar, în mod general, sunt utilizate în special la pacienții care vor suporta craniotomie sau la cei cu hematoame intracerebrale asociate HSA. Sîngele din spațiul subarahnoidian obliterează vilii subarahnoidali, cauzînd dezvoltarea hidrocefalei acute. Chiagul sanguin din ventriculi poate oblitera foramenul Monroe, care de asemenea va condiționa hidrocefalee. Atunci cînd hidrocefalea determină înrăutățirea satutului neurologic al pacientului din cauza hipertensiunii

intracerebrale, efectuarea ventriculostomiei trebuie efectuată de urgență. Chiar dacă această procedură nu este una salvatoare pentru viață, ameliorarea stării pacientului survine rapid.

Tratamentul intervențional al AC include cliparea chirurgicală a sacului aneurismal sau tratament endovascular.

Scopul **tratamentului chirurgical** constă în obliterarea aneurismului cu excluderea sa din circulația normală fără compromiterea vaselor adiacente sau ramurilor perforante mici. Din punct de vedere tehnic această procedură prevede plasarea unui clip la nivelul colului sacului aneurismal în vederea excluderii aneurismului din circulație fără ocluzia vasului portant de aneurism. Atunci, când cliparea este imposibilă din punct de vedere tehnic sau din cauza stării grave a pacientului, vor fi considerate următoarele alternative:

- wrapping-ul (ambalarea) sacului aneurismal: se efectuează doar atunci, când nu există alte posibilități de rezolvare a aneurismului (ex: aneurisme fusiforme bazilare/tronculare). Poate fi efectuată cu muselină, materiale din bumbac, rășini sau alți polimeri. Unele studii ar demonstra un beneficiu superior la plasarea materialelor plastice/polimerilor vs cele din bumbac/tifon, dar această observație nu este susținută ubicuitar;
- trapping-ul (acoperirea) sacului aneurismal: pentru a fi eficientă necesită ligaturarea sau ocluzia atât distală cât și proximală a arterei purtătoare. Acest tip de tratament mai poate include by-pass extracranial-intracranial pentru a menține fluxul sanguin distal de segmentul vascular exclus;
- ligaturarea proximală (hunteriană): este uneori aplicată în cazul aneurismelor gigante, în special cu localizare vertebrobazilară.

Efectuarea unei angiografii după intervenție este necesară pentru confirmarea amplasării corecte a clipei cu obliterarea totală a aneurismului și menținerea fluxului sanguin prin vasele adiacente.

Morbiditatea și mortalitatea asociată clipării depinde de mai mulți factori, inclusiv de dimensiunea și localizarea aneurismului, comorbiditățile existente, și, în special, de statutul aneurismului la momentul intervenției. Astfel, aneurismele erupte sunt mai dificil de operat cu o rată mai înaltă a morbidității și mortalității intraoperatorii. Morbiditatea perioperatorie estimată a aneurismelor intacte este de 4-10.9%, cu o rată a mortalității de 1-3% [4].

Chirurgia endovasculară a evoluat de la ocluzia endovasculară cu balon a arterei purtătoare de aneurism până la tratament prin coiling sau implantare de stent. Metoda clasică de tratament prin coiling, elaborată și efectuată pentru prima dată de către Guglielmi și colegii săi, prevede utilizarea microdispozitivelor din platină, care induc tromboză în locul dislocării sale via electrotromboză. Acest fenomen are loc deoarece elementele celulare sanguine și fibrinogenul au sarcină negativă, iar electrodul din platină, utilizat în coiling, are sarcină pozitivă. Datorită acestui fapt, electrodul cu sarcină pozitivă atrage componentele sanguine cu sarcină negativă, astfel promovând formarea chiagulului de sânge. Dacă inițial metoda era aplicată pentru managementul aneurismelor, care nu puteau fi supuse clipping-ului chirurgical, prezența dispozitivelor biologice active pentru coiling, precum și dezvoltarea tehnicilor de stentare, au extins aplicabilitatea metodei endovasculare, devenind foarte populară în majoritatea centrelor de specialitate. Elecția tratamentului AC (erupte/intacte) prin coiling sau clipping rămâne a fi controversată. Unele studii au demonstrat beneficiul tehni-

cilor endovasculare avansate asupra supraviețuirii la pacienții cu AC erupte pe termen de 1 an de la eveniment vs tratamentul chirurgical clasic [9]. Studiind bazele de date din California, Johnson și co., au concluzionat că supraviețuirea pacienților, care au suportat clipping pe AC intacte, a fost mult mai mică comparativ cu cei post-coiling. Totodată, metoda de tratament prin coiling a fost asociată cu o rată mai redusă a mortalității intraspitalicești, scurtarea perioadei de spitalizare și costuri mai reduse [4]. Siguranța superioară a coiling-ului vs clipping-ului a fost demonstrată și de studiul International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT), efectuat în Marea Britanie. În studiu au fost înrolați 2143 pacienți cu hemoragii subarahnoidiene, determinate de AC erupte. Aceștea au fost randomizați în 2 grupuri de tratament, dar studiul a fost întrerupt prematur după ce analiza datelor preliminară a demonstrat o rată mai mare a mortalității în cohorta de pacienți, supusă clipping-ului vs tratament prin coiling (30.6% vs 23.7%) [4]. Timing-ul intervenției generează unele controverse. Astfel, intervențiile precoce (efectuate în primele 48-96 ore post-eruperea AC) prezintă anumite avantaje față de cele tardive (>10-14 zile post-eveniment):

- ✓ elimină riscul re-sîngerării, care cel mai frecvent are loc în perioada imediată dezvoltării hemoragiei subarahnoidiene;
- ✓ favorizează tratamentul vasospasmului cerebral, peak-ul căruia se înregistrează între ziua a 6-8 după HSA (rareori înainte de ziua a 3-a);
- ✓ permite lavajul vascular (inclusiv cu agenți trombolitici) cu înlăturarea posibilității contactării agenților spasmogeni cu vasele cerebrale;
- ✓ în pofida mortalității intraoperatorii mai înalte, rata mortalității generale pe termen îndelungat este mai redusă.

Argumente, aduse în favoarea intervențiilor tardive și în defavoarea celor precoce sunt:

- ✓ edemul cerebral și inflamația sunt mai severe imediat după HSA, iar țesutul cerebral inflammat este mai fiabil și prezintă pericol de lacerare;
- ✓ riscul eruperii intraoperatorii este mai mare în intervențiile precoce,
- ✓ incidența vasospasmului determinat de mecanotrauma vasculară poate fi mai înalt în intervențiile precoce.

La momentul actual nu există studii de amploare, care ar compara eficiența și siguranța intervențiilor precoce vs cele tardive, dar în SUA există o preferință evidentă spre intervențiile precoce.

Dacă necesitatea de a trata un AC erupt este unanim acceptată ca una imperativă pentru a evita o resîngerare disastruoasă, atunci necesitatea de a trata sau nu un AC intact rămîne a fi o dilemă. Odată cu implementarea pe larg a tehnicilor neuroimagistice avansate, depistarea incidentală a AC este în creștere continuă, astfel că a apărut necesitatea în stabilirea unor criterii, care ar stipula ce tip de AC intacte trebuie tratate și în ce mod. Decizia despre inițierea tratamentului în astfel de situații trebuie să fie una individualizată, iar beneficiile de la efectuarea oricăror manipulații trebuie să depășească riscurile.

În concluzie, în pofida numeroaselor eforturi depuse de cercetători și medici practicieni, precum și progreselor în domeniul diagnosticării și management-ului AC, această condiție rămîne a fi una din cele mai disabilitante patologii cu o morbiditate și mortalitate înaltă printre pacienți cu vîrstă relativ tînără.

BIBLIOGRAFIE

1. BRISMAN J.L., SONG J.K., NEWELL D.W.- Cerebral aneurysms. *N Engl J Med.* 2001; 355 (9):928-39.
2. MaCDONALD R.L., ROSENGARD A., HUO D.- Factors associated with the development of vasospasm after planned surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003; 99:644-652.
3. MaCDONALD R.L., WEIR B.- Cerebral vasospasm. Academic Press San Diego. 2001.
4. BRISMAN J.L., KADER A., PEREZ N.- Cerebral aneurysms. 2009 Elsevier.
5. HANSEN-SCHWARTZ J., VAJKOZY P., MaCDONALD R.L., et al.- Cerebral vasospasm: looking beyond vasoconstriction. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2007; 28(6): 252-256.
6. AYER R.E., ZHANG J.H.- Oxidative stress in subarachnoid hemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm. *Acta Neurochir. Suppl* 2008; 104:33-41.
7. PENTIMALLI L., MODESTI A., VIGNATI A., et al.- Role of apoptosis in intracranial aneurysm rupture. *J Neurosurg.* 2004; 101: 1018-1025.
8. BACKER C.J., FIORE A., CONNOLLY E.S. Jr., et al.- Serum elastase and alpha-1 antitrypsin in ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg.* 1995; 37:56-62.
9. PINSKY R. Michael.- Coil treatment for aneurysms may be better than brain surgery. *The Lancet.* 2005;366:783-817