

E. Agostoni • R. Frigerio

Ipertensione intracranica secondaria

Riassunto Per ipertensione intracranica s'intende un incremento di pressione endocranica, determinato dall'aumento di una componente qualsiasi del compartimento endocranico (cervello, sangue o liquido cefalorachidiano). Un'elevata pressione intracranica è responsabile di un rapido deterioramento della funzione cerebrale con gravi conseguenze, come ischemia e processi di erniazione. L'ipertensione endocranica viene distinta in primaria o idiopatica (*pseudotumor cerebri* o ipertensione intracranica benigna) e secondaria. Le cause sono molteplici e comprendono: neoplasie, patologie vascolari, infettive, infiammatorie, degenerative, tossiche, metaboliche, traumatismi e anomalie di sviluppo. Le lesioni cerebrali traumatiche rappresentano la causa più comune d'ipertensione intracranica. Dal punto di vista fisiopatologico, i meccanismi implicati nella genesi dell'iperten-

sione intracranica sono semplificabili in tre condizioni: un aumento di volume del parenchima cerebrale (da massa o da diffuso edema cerebrale), un aumento di produzione o una riduzione nel drenaggio del liquido cefalorachidiano e una riduzione del drenaggio venoso. Qualunque ne sia la causa, l'ipertensione intracranica si può presentare con cefalea, vomito, papilledema, alterazione della coscienza. Altri sintomi e segni comprendono: diplopia, segni neurologici focali, tinnito sincrono con il polso, vertigini ed instabilità posturale, rigidità cervicale, dolore retro-orbitario, intolleranza all'esercizio fisico, bradicardia, ipertensione arteriosa e modificazioni del ritmo respiratorio. Le opportunità terapeutiche sono dedicate al ripristino di una normale pressione intracranica e sono graduate in base a due principali scenari: un algoritmo terapeutico dedicato in emergenza al paziente in stato di coma, non monitorato e con segni clinici di erniazione ed un protocollo di trattamento a gradini nel paziente monitorato.

Parole chiave Ipertensione intracranica • Cause • Diagnosi differenziale

E. Agostoni (✉) • R. Frigerio
Stroke Unit, Clinica Neurologica
Ospedale San Gerardo
Università degli Studi di Milano-Bicocca
Via Donizetti 106, I-20052 Monza (MI), Italia
e-mail: e.agostoni@libero.it

La teoria di Monro-Kellie recita che il cranio integro è un contenitore rigido occupato da tre volumi: sangue, liquido cerebro-spinale e cervello. Se uno qualsiasi di questi volumi aumenta a spese degli altri due, oltre le capacità compensatorie, come risultato si ottiene un aumento della pressione intracranica (PI). Nel soggetto sano i meccanismi omeostatici mantengono la PI in un intervallo fra 3 e 15 mm/Hg (5–20 cm H₂O). Una PI elevata diviene rapidamente dannosa per la funzione cerebrale, ed è in grado di causare danni secondari come l'ischemia e le ernie cerebrali. L'ipertensione intracranica viene distinta in primaria o idiopatica (*pseudotumor cerebri* o ipertensione intracranica benigna) e secondaria.

L'ipertensione intracranica idiopatica venne descritta per la prima volta nel 1893 da un medico tedesco, Heinrich Quincke [1], che riportò la descrizione di vari pazienti con pressione intracranica aumentata in assenza di processi espansivi.

L'ipertensione intracranica secondaria è stata descritta, per la prima volta, già nel 1597 quando uno storico olandese descrisse la sfortunata avventura di esploratori nell'Artico che svilupparono ipervitaminosi A (tossicità da vitamina A) dopo aver ingerito fegato di orsi polari contenente livelli letali di vitamina A, con conseguente sviluppo di cefalea, cecità e successiva morte.

L'incidenza dell'ipertensione intracranica secondaria rimane ignota a causa della presenza d'innomerevoli eziologie, e della mancanza di studi statistici d'incidenza e prevalenza.

Dal punto di vista clinico, l'ipertensione intracranica, qualunque ne sia la causa, si può presentare con un ampio spettro di sintomi e segni.

1. *Cefalea*: è il sintomo più frequente sebbene aspecifico. È severa, in genere non responsiva al trattamento, può avere sede e caratteri variabili. Può essere inizialmente parossistica, con esacerbazioni e remissioni. Spesso è di tipo gravativo, frontale od occipitale, ed è più intensa quando il paziente mantiene la stazione eretta, quando compie sforzi, con lo starnuto, la tosse, il torchio addominale. Nel tempo presenta un decorso peggiorativo per intensità e durata.
2. *Vomito*: ad insorgenza improvvisa, talora a getto, più frequente al mattino, nella maggior parte dei casi non è accompagnato da nausea. La frequenza è maggiore nei tumori della fossa posteriore.
3. *Papilledema*: è quasi sempre bilaterale e si accompagna ad un graduale processo d'atrofia del nervo ottico e quindi a cecità.
4. *Alterazioni dello stato di coscienza e dello stato mentale*: si passa da un modesto rallentamento ideomotorio fino al coma.
5. *Altri sintomi e segni* comprendono: diplopia, segni neurologici focali, tinnito sincrono con il polso, vertigini ed instabilità posturale, rigidità cervicale, dolore retro-orbitario, intolleranza all'esercizio fisico, bradicardia, ipertensione arteriosa, modificazioni del ritmo respiratorio.

Le indagini neuroradiologiche (TAC e RM) hanno consentito un progresso sostanziale nella diagnostica delle ipertensioni endocraniche secondarie ed idiopatica. La diagnosi d'ipertensione intracranica idiopatica si fonda su un aumento della pressione liquorale, e sulla presenza di papilledema (pur considerando la forma senza papilledema). L'esame neurologico è solitamente normale, ad eccezione di un'occasionale paresi del nervo abducente; non devono essere presenti lesioni occupanti spazio o allargamento ventricolare; la composizione del liquor deve essere normale [2]. La puntura lombare permette di documentare una pressione liquorale maggiore di 200 mmH₂O o 15 mmHg.

Tra le condizioni patologiche che possono determinare un'ipertensione endocranica distinguiamo patologie vascolari, infettive, infiammatorie, neoplastiche, degenerative traumatiche, tossiche, metaboliche e anomalie di sviluppo. Le cause secondarie di incremento della pressione intracranica possono essere divise, con una anamnesi precisa ed una accurata valutazione neurologica, in: acute, subacute, croniche in base alla modalità di esordio; in espansive (massa occupante spazio, focale e progressiva) o non espansive. È possibile classificare ulteriormente le cause dal punto di vista fisiopatologico. L'encefalo è contenuto in un contenitore rigido ed inestensibile, e la pressione può aumentare entro il cranio se c'è un aumento di volume del parenchima cerebrale (da massa o da diffuso edema cerebrale) o se è presente un aumento di produzione o una riduzione nel drenaggio del liquido cefalorachidiano intraventricolare, o se c'è una riduzione del drenaggio venoso (Tabella 1).

In base all'eziologia può essere operata la classificazione che riportiamo di seguito.

1. Vascolare

Le cause vascolari si possono presentare in modo acuto, subacuto o cronico, con o senza un processo espansivo. Le lesioni vascolari possono essere ischemiche o emorragiche, focali o diffuse. Le lesioni emorragiche focali includono l'ematoma intraparenchimale, subdurale ed epidurale, quelle diffuse includono primariamente l'emorragia subaracnoidea. Le lesioni ischemiche focali sono rappresentate da infarti cerebrali (che possono successivamente subire una trasfor-

Tabella 1 Cause di aumentata pressione intracranica in relazione alla fisiopatologia

| Incremento della pressione intracranica (compartimento intracranico interessato) | Condizione patologica |
|--|--|
| Aumento di volume del tessuto cerebrale | Tumori, ascessi |
| Aumento di volume del sangue | Ipercapnia, ipossia, occlusione dei seni venosi |
| Edema citotossico | Ischemia, traumi, tossine, malattie metaboliche |
| Edema vasogenico | Infezioni, tumori cerebrali, stati d'iperosmolarità, infiammazione |
| Edema interstiziale | Idrocefalo con flusso transependimale |

mazione emorragica), quelle diffuse sono primariamente rappresentate da quelle atossiche (ad esempio quelle conseguenti ad un arresto cardiaco).

Le cause vascolari determinano un incremento della pressione intracranica attraverso un aumento del volume cerebrale o per l'idrocefalo (come complicanza dell'emorragia subaracnoidea).

Un'importante causa vascolare d'ipertensione endocranica è rappresentata dalla trombosi venosa cerebrale (con conseguente riduzione del drenaggio venoso). La presentazione può essere acuta, subacuta o cronica. La diagnosi differenziale più insidiosa è con lo *pseudotumor cerebri*. La trombosi venosa può essere presente come complicanza di meningiti, traumi, di stati d'ipercoagulabilità, severa disidratazione, o secondaria a farmaci (per esempio la terapia con estrogeni). Questa può essere una causa criptica d'ipertensione intracranica, sia per la sua presentazione spesso insidiosa, sia perché la TAC dell'encefalo può essere normale. RM, angiRMN e angiografia possono essere necessari per escludere altre cause di ipertensione.

2. Infettiva/inflammatoria

Le infezioni possono provocare un aumento della pressione intracranica con un esordio acuto, subacuto o cronico, sia per un aumento di volume del tessuto, sia attraverso l'edema vasogenico e l'edema interstiziale. Le meningiti acute (virali o batteriche) possono causare ipertensione endocranica attraverso meccanismi di diffuso edema cerebrale, o idrocefalo (particolarmente se batteriche), o di trombosi venosa. Infezioni subacu-

Tabella 2 Riduzione della pressione intracranica in emergenza nel paziente non monitorizzato, in coma e con segni clinici di erniazione

Sollevarla la testa del letto di 30–45 gradi
 Soluzione salina (0,9%) a 80–100 ml/ora (evitare fluidi ipotonici)
 Incubare e iperventilare (obiettivo $PCO_2=28-32$ mmHg)
 Mannitolo 20% 1–1,5 g/kg per infusione rapida ev
 Catetere di Foley
 TAC encefalo e immediata consulenza neurochirurgica.

Tabella 3 Protocollo di trattamento a gradini per pazienti con elevata PI (>20 mmHg >10') monitorizzati

Considerare la ripetizione della TAC e la rimozione chirurgica di una lesione espansiva intracranica o la derivazione ventricolare
 Sedazione endovenosa con Fentanyl e Propofol
 Riduzione della pressione arteriosa se la pressione di perfusione cerebrale rimane >110 mmHg o infusione di farmaci pressori se la pressione di perfusione cerebrale è <70 mmHg
 Mannitolo 0,25–1 g/kg ev da ripetere ogni 1–6 ore, se necessario
 Iperventilazione fino a livelli di PCO_2
 Alte dosi di Pentobarbital (carico di 5–20 mg/kg e infusione di 1–4 mg/kg/ora)
 Ipotermia con raffreddamento esterno a 32–34°C

te dell'encefalo, come cerebriti o ascessi, possono aumentare la pressione intracranica come conseguenza dell'edema cerebrale (volume cerebrale aumentato). Le infezioni croniche dell'encefalo (ad esempio meningiti non batteriche non virali, infezioni da parassiti) possono aumentare la pressione come risultato dell'edema o dell'idrocefalo.

Allo stesso modo, cause infiammatorie possono determinare ipertensione intracranica. Un esempio sono le lesioni demielinizzanti nelle forme aggressive di sclerosi multipla (sindrome di Marburg) che possono dare l'ipertensione come risultato dell'edema cerebrale e la neurosarcoidosi tramite l'idrocefalo. L'ipertensione intracranica può anche rappresentare una complicanza di neuropatie periferiche, che sono associate con un aumento delle proteine del liquor (ad esempio, nella sindrome di Guillain Barré e nella sindrome POEMS).

3. Neoplastica

Tumori primitivi e secondari possono produrre ipertensione tramite un effetto massa (aumento del volume intracranico), ma possono anche ostruire il flusso liquorale o venoso. Un caso particolare è rappresentato dal tumore benigno del plesso corioideo, che può aumentare la pressione intracranica attraverso la produzione eccessiva di liquor.

4. Degenerativa

L'idrocefalo normoteso può essere idiopatico, ma può anche rappresentare una sequela dell'emorragia subaracnoidea o della meningite. Per definizione, non è associato con l'ipertensione intracranica (l'idrocefalo è compensato). Genericamente parlando, i processi degenerativi del sistema nervoso centrale non sono una causa d'ipertensione intracranica.

5. Altre cause

Anomalie dello sviluppo dell'encefalo possono produrre un aumento della pressione intracranica, principalmente attraverso un meccanismo d'idrocefalo. Alcuni esempi sono la stenosi dell'acquedotto o la malformazione di Arnold Chiari (quando severa). Le cisti colloidali del terzo ventricolo sono un'importante causa d'ipertensione intracranica, con distinte caratteristiche cliniche (cefalea con il piegamento del capo e

Tabella 4 Cause di ipertensione intracranica secondaria

| Eziologia | Presentazione | Meccanismo |
|--|----------------------------|--|
| Vascolare | | |
| Ematoma intracerebrale | Acuta | Volume cerebrale aumentato |
| Ematoma subdurale | Subacuta o cronica | Volume cerebrale aumentato |
| Ematoma epidurale | Acuta | Volume cerebrale aumentato |
| Emorragia subaracnoidea | Acuta | Idrocefalo |
| Infarto cerebrale (ischemico) | Acuta | Volume cerebrale aumentato |
| Encefalopatia anossica | Acuta | Volume cerebrale aumentato |
| Trombosi venosa | Acute o subacuta o cronica | Occlusione venosa |
| Infezioni | | |
| Meningite virale o batterica | Acuta | Volume cerebrale aumentato, idrocefalo, occlusione venosa |
| Cerebriti (ad esempio, virale) | Subacuta | Volume cerebrale aumentato |
| Ascesso (batterico o fungino) | Subacuta | Volume cerebrale aumentato |
| Meningite fungina | Cronica | Idrocefalo |
| Infezioni da parassiti (ad esempio, cisticercosi) | Cronica | Volume cerebrale aumentato, idrocefalo |
| Infiammatoria | | |
| Malattia demielinizzante (ad esempio, Sindrome di Marburg) | Subacuta | Volume cerebrale aumentato |
| Neurosarcoidosi | Cronica | Idrocefalo |
| Neuropatie (ad esempio, AIDP, CIDP, POEMS) | Subacuta o cronica | Idrocefalo |
| Neoplastica | | |
| Tumori cerebrali primitivi (maligni e benigni) | Cronica | Volume cerebrale aumentato, idrocefalo, produzione aumentata di liquor (plessoma corioide) |
| Tumori cerebrali metastatici | Cronica | Volume cerebrale aumentato, idrocefalo |
| Dello sviluppo | | |
| Malformazione di Arnold-Chiari | Cronica | Idrocefalo |
| Stenosi dell'acquedotto | Cronica | Idrocefalo |
| Cisti colloide | Cronica | Idrocefalo |
| Trauma | | |
| Contusione cerebrale | Acuta | Volume cerebrale aumentato |
| Tossica | | |
| Avvelenamento da monossido di carbonio | Acuta | Volume cerebrale aumentato |
| Avvelenamento da piombo | Acuta | Volume cerebrale aumentato |
| Pesticidi organofosforici | Acuta | Volume cerebrale aumentato |
| Farmaci | Acuta o subacuta o cronica | Meccanismi multipli |
| Terapia estrogenica | Cronica | Occlusione venosa |
| Ipervitaminosi A | Cronica | ? |
| Terapia antiparassitaria | Subacuta | Volume cerebrale aumentato |
| Metabolica | | |
| Encefalopatia epatica | Acuta | Volume cerebrale aumentato |
| Encefalopatia uremica | Acuta | Volume cerebrale aumentato |
| Errori alla nascita | Cronica | Volume cerebrale aumentato |

del tronco in avanti, come risultato d'ostruzione intermittente del flusso del liquor attraverso il terzo ventricolo). Può essere una causa di morte improvvisa, quando non riconosciuta.

Il trauma cranico può produrre ipertensione intracranica, con esordio acuto, subacuto o cronico, e attraverso tutti i meccanismi possibili (aumentato volume cerebrale, idrocefalo, occlusione venosa). Le lesioni acute pos-

sono includere contusioni cerebrali o emorragia intraparenchimale (aumento di volume cerebrale), emorragia subaracnoidea (idrocefalo), ematoma epidurale (lesione occupante spazio). Lesioni subacute o croniche comprendono l'ematoma sottodurale. Un'altra conseguenza cronica del trauma cranico è l'idrocefalo, per esempio come sequela tardiva di un'emorragia subaracnoidea traumatica (blocco al drenaggio dei villi aracnoidei). Le cause tossiche operano principalmente con un meccanismo d'edema citotossico con il risultato di un aumento del volume cerebrale. Un esempio è l'intossicazione acuta da monossido di carbonio. Altre esposizioni ambientali, al piombo o ad alcuni pesticidi organofosforici, possono portare ad aumento della pressione. Alcuni farmaci possono aumentare la pressione intracranica, con una più criptica presentazione. In pazienti con *pseudotumor cerebri* (cefalea cronica, diplopia, papilledema, giovani donne, obese), questo è particolarmente importante. Questi farmaci includono: amiodarone, isotretinoin, tetracicline, trimetoprim-sulfametossazolo, cimetidina, prednisolone, metilprednisolone, tamoxifene, beclometasone, farmaci antiparassitari contro la cisticercosi (la lisi delle cisti parassitarie può scatenare una reazione infiammatoria nell'encefalo che può condurre ad edema ed ipertensione). La terapia con estrogeni può essere complicata da ipertensione, probabilmente per occlusione venosa. L'ipervitaminosi A può anche produrre ipertensione intracranica. Esempi di disordini metabolici sono le encefalopatie epatica ed uremica. Se queste condizioni sono severe possono dare alterazioni della coscienza fino al coma ed aumentare la pressione attraverso l'edema cerebrale e l'aumento del volume cerebrale. Disturbi ereditari del metabolismo, come la malattia di Alexander, di Krabbe o Tay Sachs possono dare ipertensione attraverso un meccanismo di megalencefalia.

La terapia di elezione è volta a rimuovere le cause dell'ipertensione ed è, nella maggioranza dei casi, chirurgica. Il trattamento medico è mirato a ridurre il volume dei fluidi intracranici [3]. I farmaci impiegati sono: glicocorticoidi, diuretici osmotici, acetazolamide, furosemide.

In considerazione delle diverse cause di ipertensione intracranica e delle differenti opzioni terapeutiche è opportuno che il clinico sappia graduare le indicazioni in una sequenza logica nell'ambito di due distinti scenari con l'obiettivo di ristabilire normali valori di pressione intracranica (Tabelle 2, 3).

Per concludere, le cause secondarie di ipertensione intracranica sono numerose e abbracciano tutte le categorie eziologiche che colpiscono l'encefalo (vascolari, infettive, infiammatorie, neoplastiche, degenerative, altre). Si possono presentare acutamente, in modo subacuto o cronico. I meccanismi attraverso cui si produce ipertensione includono l'aumento del volume cerebrale, l'ostruzione del flusso o l'aumentata produzione del liquor e il ridotto drenaggio venoso. La Tabella 4 riassume le principali cause di ipertensione intracranica, per eziologia, meccanismo di formazione e di presentazione.

Infine, è opportuno dedicare una particolare considerazione alla classificazione dell'ipertensione intracranica nelle due principali categorie: idiopatica e secondaria. Questa distinzione non appare sempre così netta e questo probabilmente dipende sia dalla confusione suscitata dal termine idiopatico, sia dall'elenco delle possibili cause e/o associazioni attribuite allo *pseudotumor cerebri*. Infatti, queste ultime comprendono diverse entità patologiche che potrebbero indurre classificare l'ipertensione intracranica come secondaria. È quindi preferibile il termine ipertensione intracranica benigna che meglio definisce la diagnosi differenziale.

Bibliografia

1. Quincke H (1897) Ueber Meningitis serosa und verwandte Zustände. Dtsch Z Nervenheilk 9:149-168
2. Radhakrishnan K (1994) Idiopathic Intracranial Hypertension. Mayo Clinic Proceedings 69:169-180
3. Fishman RA (1992) Intracranial pressure: physiology and pathophysiology. In: Fishman RA (eds) Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System. W.B. Saunders, Philadelphia, pp 71-101