

A. Chierigato • E. Fainardi

Fisiopatologia del focolaio lacero-contusivo

Riassunto I focolai lacero-contusivi sono rilevanti nel condizionare la prognosi del paziente con trauma cranico, potendo associare al danno focale del cervello le conseguenze dell'ipertensione endocranica. La patologia traumatica parenchimale è caratterizzata da un'evoluitività, nelle primissime ore per la quota emorragica, successivamente per la quota edematosa. La lesione è più grave al centro, colpito in maniera definitiva con dominanza di fenomeni necrotici e accumulo di acqua extracellulare guidata da fenomeni osmotici. Più perifericamente sembra presente, precocemente, edema citotossico e ancora più esternamente, soprattutto passando i giorni, vasogenico. È verosimile che la quota emorragica possa condizio-

nare l'estensione dell'edema periemorragico. È controverso quanto questo perimetro tissutale vada incontro a sofferenza, ma è possibile che il coinvolgimento con edema vasogenico sia associato a reversibilità del danno. Le conoscenze della fisiopatologia del focolaio sono ancora in uno stadio iniziale, ma possono aiutare nella previsione dell'evoluzione e nell'approccio terapeutico medico e chirurgico.

Parole chiave Contusioni traumatiche • Flusso ematico cerebrale • Ematomi traumatici • Ischemia • Trauma cranico

Cosa sono i focolai lacero-contusivi cerebrali?

I focolai lacero-contusivi cerebrali rientrano nel gruppo ampio e non facilmente categorizzabile della patologia traumatica intracerebrale [1]. Certamente il focolaio lacero-contusivo differisce dalla petecchia, che consiste in una piccola area emorragica, usualmente con modesta o assente quota edemigena alla TAC. La petecchia si presenta in sedi multiple, come il passaggio cortico-subcorticale, lo splenio del corpo calloso, il diencefalo, il mesencefalo, i peduncoli cerebrali ed è l'espressione, visibile alla TAC, di una malattia traumatica diffusa coinvolgente i neuroni e in particolare gli assoni, che focalmente si esprime con una rottura di piccoli vasi. Oltre che dalla petecchia, il focolaio lacero-contusivo è ragionevolmente diverso dall'ematoma intraparenchimale traumatico. Quest'ultimo è una raccolta ematica, di consistenti dimensioni, attorno alla quale, almeno inizialmente, l'edema è poco rappresentato. Si ritiene che l'emorragia, conseguente alla rottura di vasi, sia il fenomeno principale. L'effetto compressivo locale è rilevante, e il rischio di un innalzamento della pressione intracranica (HICP) immediato. Il focolaio lacero-contusivo propriamente detto, o lacerazione, si caratterizza, rispet-

A. Chierigato (✉)

Unità Operativa Anestesia e Rianimazione
Ospedale "M. Bufalini"
Viale Ghirotti 286, I-47023 Cesena, Italia
e-mail: achiere@ausl-cesena.emr.it

E. Fainardi

Neuroradiologia, Ospedale S. Anna, Ferrara, Italia

to alle altre lesioni descritte, per il coinvolgimento parenchimale diretto. L'energia traumatica e lo scuotimento del cervello possono produrre lesione per conflitto con le strutture ossee, per lo più del basicranio frontale e delle fosse temporali. L'energia produce una contusione, nell'accezione comune, fino alla rottura superficiale del parenchima cerebrale (lacerazione). Alla TAC le contusioni si possono presentare spiccatamente edematose, puramente ipodense, oppure con petecchiatura emorragica (contusioni sale e pepe), oppure, più frequentemente, francamente disomogenee, con aree iperdense frammiste ad aree ipodense.

Storia clinica dei focolai lacero-contusivi

Il focolaio lacero-contusivo è diagnosticato usualmente alla TAC, eseguita perché il paziente ha una storia clinica riferibile ad un evento traumatico. Quando la TAC viene eseguita precocemente rispetto al trauma, la contusione può essere "fotografata" in una stadio così iniziale della sua evoluzione da non essere visibile. Segni premonitori alla TAC, che possono insospettire il clinico verso la possibile insorgenza di una contusione, sono la presenza di un ematoma sottodurale e l'emorragia subaracnoidea della volta e/o scissurale. L'insieme di questi segni TAC aiutano a definire il concetto di *evolving lesions*, la cui consapevolezza può aiutare nel tempismo diagnostico e terapeutico del quale la centralizzazione tramite immagini è un ausilio fondamentale. Una volta definitosi il focolaio può evolvere ulteriormente, nella prima giornata, nella sua quota emorragica, a volte transitando nell'ematoma traumatico. Cofattori importanti sono il sempre più esteso uso di antiaggreganti e anticoagulanti. Nei pazienti con politraumatismo l'associazione fra ipotermia, acidosi e coagulopatia può facilitare il proseguire del sanguinamento. L'etilismo cronico e l'età avanzata si associano ad una maggior estensione e numerosità dei focolai. Successivamente, nei giorni a venire, con estrema variabilità, si può formare ed estendere un'area ipodensa attorno alla primitiva area emorragica.

Perché siamo interessati alla fisiopatologia dei focolai lacero-contusivi

L'interesse verso la fisiopatologia delle contusioni muove da due domande principali:

- i. Perché la parte emorragica può crescere? La porzione ipodensa è associata al danno iniziale od evolve anch'essa?
- ii. L'area contusionale iniziale e l'area ipodensa acquisita sono associate a vitalità?

Dalle risposte a queste due domande, verosimilmente, dipende la risposta a domande quali: esistono terapie mediche e chirurgiche che possano limitare l'espansione della quota emorragica e dell'edema? Le terapie mediche e chirurgiche possono attenuare la sofferenza parenchimale nell'area ipodensa contusionale? La chirurgia, quando rimuove le contusioni, quanto deve temere di asportare tessuto recuperabile?

Fisiopatologia del danno iniziale

L'analisi microscopica istologica suggerisce che esiste una maggior lesività centrale, ben più ampia di quanto apprezzabile all'esame macroscopico. L'area centrale della contusione, *contusion necrosis proper*, si rende visibile già entro 1-3 ore dal trauma. Sia i neuroni sia la glia, in quest'area ben definita, uniformemente vanno incontro a *shrinkage*, poi disintegrazione e omogeneizzazione fino all'evoluzione cistica liquida. L'area centrale sembra colpita da un danno diretto dei neuroni, dovuto alla massiva depolarizzazione indotta dal trauma, con conseguente morte cellulare e *swelling* astrocitario, e potrebbe coincidere con l'evoluzione in cavitazione tardiva o atrofia senza perfusione. Anche la microcircolazione è massivamente coinvolta dal trauma. I capillari sono rarefatti, occlusi da coaguli intravascolari, eritrociti e leucociti, o compressi da coaguli extravascolari, emorragie petecchiali e *swelling*, e questo sembra il substrato per la riduzione del flusso ematico cerebrale (CBF). Lo *swelling* dello spazio extracellulare sembra attribuito primariamente a detriti cellulari. Nell'area periferica della contusione, questi aspetti sembrano, almeno nelle fasi precoci, meno evidenti con edema inizialmente per lo più attorno ai piccoli vasi e, solo dopo 24 ore, più uniformemente distribuito. Qui la coagulazione intravascolare sembra poco evidente negli studi ultrastrutturali, ma dominante è lo *swelling* degli astrociti con dilatazione dei podociti perivascolari. Nell'area pericontusionale le cellule endoteliali sembrano coinvolte da vacuolizzazione e distruzione del citoscheletro. L'ipodensità intra o perilesionale alla TAC è stata dimostrata essere associata ad un aumento del contenuto d'acqua. Quando si vuole considerare l'evoluzione edematosa perilesionale delle contusioni è interessante l'ipotesi che lo *swelling* dei podociti perivascolari sia la causa principale della riduzione del CBF, per compressione esterna del letto microvascolare (ischemia microvascolare). Tentando una ragionevole sintesi del quadro anatomico patologico, si può pensare che muovendosi dal centro (*core*) della contusione all'area periferica, progressivamente si riduca la lesione cellulare rappresentata dallo *shrinkage* che coinvolge la distruzione microvascolare e domini sempre più lo *swelling* degli

astrociti che comprime i piccoli vasi. Mentre la parte centrale è da attribuire all'evento iniziale traumatico, la parte periferica può essere soggetta ad evoluzione. Cellule apoptotiche sono state trovate nell'area pericontusionale, probabilmente conseguenza dell'ischemia. L'area pericontusionale sembra coinvolta anche da fenomeni infiammatori, inizialmente con infiltrazione perivascolare da parte dei polimorfonucleati e dopo 3–5 giorni una fase d'infiammazione parenchimale. Da un punto di vista biochimico, l'evento traumatico si associa a depolarizzazione massiva, liberazione di glutammato ed elevata concentrazione di K^+ extracellulare. La concentrazione del glutammato è più alta al centro della contusione, inducendo perifericamente un meccanismo eccitatorio a cascata, *diffusion-reaction process*, sebbene la stessa periferia possa autonomamente produrlo.

Fisiopatologia dell'evoluzione della contusione

Fra i meccanismi che possono spiegare la crescita delle contusioni vi è l'effetto osmotico esercitato dal centro della contusione. Il centro della lesione potrebbe generare precocemente, circa 6–12 ore dal trauma, un elevato potere osmotico come conseguenza della degradazione cellulare, così applicando sui vasi residui circostanti una pressione osmotica che attrae acqua generando quadri TAC con liquefazione centrale e comparsa di livello sangue-fluido. A conferma di quest'ipotesi, la RM di diffusione ha misurato un elevato coefficiente di diffusione apparente (ADC), indicativo d'edema extracellulare vasogenico, nell'area centrale (ad esclusione della quota emorragica) e un ridotto valore di ADC, compatibile con edema intracellulare citotossico, alla periferia [2]. La riduzione dello ADC alla periferia sembra attribuibile ad una dilatazione del volume intracellulare con una riduzione dello spazio extracellulare, coincidente verosimilmente con i fenomeni di *swelling* astrocitario e potenzialità di nuova ischemia microvascolare. L'applicazione della RM di diffusione, suggerisce l'esistenza di un'area a semiluna (*crescent-shapes zone*) ad elevato ADC, probabilmente riferibile un accumulo d'acqua, situata al bordo dell'area necrotica ad alta ADC, ed all'interno dell'area con bassa ADC. Si tratta forse d'acqua extracellulare, con la stessa genesi dell'area centrale, che non può diffondersi, verso la periferia, per la resistenza offerta dall'area pericontusionale. I fenomeni descritti si delineano rapidamente nei primi giorni, mentre a partire da 48–72 ore la ADC aumenta. L'edema vasogenico non è causato da disturbi del flusso ematico cerebrale regionale (rCBF) né lo causa. La genesi dell'edema vasogenico è incerta, ma è verosimile che fattori rilasciati dall'area emorragica e dall'area edematosa necrotica centrale aumentino la permeabilità vascolare generando edema

extracellulare. Sintetizzando, l'evoluzione precoce della contusione sembra avvenire inizialmente mediante edema osmotico che, in qualche modo, potrebbe rappresentare un'estensione dell'insulto primario, e successivamente, tramite fenomeni microvascolari che coinvolgono l'area pericontusionale. L'evoluzione di quest'area può essere mediata dall'edema citotossico che può potenziarsi attraverso un circolo vizioso con l'ischemia microvascolare e produrre nuovo edema citotossico. Successivamente, compare l'edema vasogenico che può essere benevolo per la vitalità del parenchima perilesionale, ma associarsi ad un aumento di ICP. Nell'evoluitività della contusione, pertanto, le alterazioni del CBF possono giocare un ruolo importante. La misura diretta del CBF è stata attuata da vari autori mediante Xenon-CT per la possibilità di accoppiare facilmente le immagini TAC a quelle flussimetriche. Gli studi hanno rilevato una presenza d'ischemia, definita come un CBF minore di 18 ml/100g/min, in variabile proporzione nell'area pericontusionale, mentre è stata dimostrata una chiara distribuzione centrifuga del CBF che si riduce dalla periferia al centro [3]. È confermato, pertanto, che come l'area pericontusionale sia frequentemente caratterizzata da un rCBF criticamente ridotto, apparendo più vulnerabile, come nella penombra ischemica della lesione vascolare. Allo stesso modo, l'area pericontusionale è ancor più frequentemente affetta da edema senza evidenti alterazioni del rCBF, così suggerendo un moderato ottimismo per quanto riguarda le possibilità di recupero.

Dalla fisiopatologia alla gestione clinica

La fisiopatologia ci dice come l'evoluitività sia possibile almeno per 4–6 giorni e pertanto l'osservazione clinica, della ICP, e della TAC sono necessari. Da un punto di vista terapeutico è suggerito che una precoce opzione chirurgica possa intervenire riducendo la generazione di nuovo edema, tramite la rimozione della porzione centrale della contusione. Tuttavia, la pratica dell'evacuazione delle masse intradurali è alquanto variabile, oscillando dall'approccio estensivo precoce all'attesa della comparsa di un ben definito edema perilesionale che faciliti in fase intraoperatoria una miglior demarcazione del focolaio e *safety* chirurgica. La decisione chirurgica, almeno in ambito intensivistico, è guidata dal monitoraggio della ICP e spesso interviene quando il prolungarsi delle terapie mediche, volte al controllo della elevata ICP, possa generare complicanze mediche non dovute. Sulle terapie mediche specifiche, poco è noto, ma molta attenzione è stata posta sul potenziale miglioramento perfusionale ottenibile mediante elevati livelli di pressione di perfusione cerebrale (CPP) nell'ipotesi di

migliorare il rCBF, risultato che sembra tuttavia solo marginalmente ottenibile. Particolare attenzione è stata posta sulla preservata reattività alla $paCO_2$ del tessuto perilesionale, suggerendo un cauto uso dell'iperventilazione per le sue ricadute sulla perfusione regionale. Un approccio potenzialmente interessante nel controllo dell'evoluitività delle contusioni è il controllo medico dell'entità del sanguinamento della contusione, mediante l'uso precoce del fattore ricombinante VII, che potrebbero ridurre la dimensione del *core* emorragico, quindi l'effetto massa immediato, e forse l'evoluzione dell'edema vasogenico.

Bibliografia

1. Ribas GC, Jane JA (1992) Traumatic contusions and intracerebral hematomas. *J Neurotrauma* 9:S265–S268
2. Kawamata T, Katayama Y, Aoyama N, Mori T (2000) Heterogeneous mechanisms of early edema formation in cerebral contusion: diffusion MRI and ADC mapping study. *Acta Neurochir Suppl* 76:9–12
3. Chierigato A, Fainardi E, Servadei F, Tanfani A, Pugliese G, Pascarella R, Targa L (2004) Centrifugal distribution of regional cerebral blood flow and its time course in traumatic intracerebral hematomas. *J Neurotrauma* 6:655–666