

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
Dottorato di Ricerca in Metodologie Sperimentali ed Applicazioni
Tecnologiche in Chirurgia
CICLO XXIII

Dott.ssa Ilenia Agrillo

OUTCOME CLINICO DELL'ANGIOPLASTICA
DILATATIVA IN PAZIENTI CON SCLEROSI
MULTIPLA

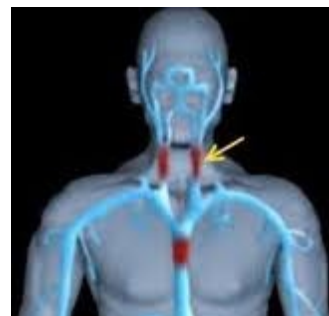
TESI DI DOTTORATO DI RICERCA

RELATORE
Chiar.mo Prof. P.F. VEROUX

QUADRIENNIO 2008-2012

INTRODUZIONE

L'insufficienza venosa cronica cerebrospinale (CCSVI) è un quadro vascolare caratterizzato



da stenosi combinate delle principali vie del drenaggio venoso extracranico, che riguardano le vene giugulari interne (IJV), e la vena azygos (AZY); ne deriva la formazione di circoli collaterali che nonostante by-passino le vene ostruite e quindi riducano la resistenza al drenaggio evitando così l'ipertensione intracranica, fanno sì che il

tempo del deflusso venoso sia maggiore rispetto al normale, provocando un insufficiente drenaggio venoso, come confermato dal tempo di transito misurato mediante studi di perfusione con RM.

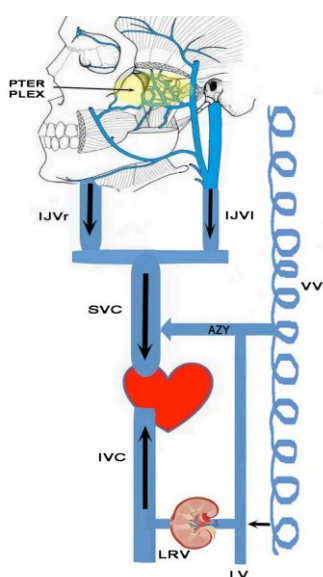


Fig 1. Rappresentazione schematica del sistema venoso cerebro spinale

Le frecce si riferiscono alla direzione del flusso venoso fisiologico. AZY, vena azygos; IVC, vena cava inferiore; L REN, a sinistra della vena renale, LV, vene lombari; PterPlex, plesso pterigoideo, uno dei principali garanti del deflusso venoso intra-extracranico; SVC, vena cava superiore; VPlex, plesso vertebrale. VV, la vena vertebrale

Questo anomalo e persistente problema circolatorio congenito può, quindi, provocare alcuni sintomi e complicazioni, come:

- Ipossia;
- Ritardi di perfusione;
- Riduzione della clearance dei cataboliti;
- Aumento della pressione trasmurale;
- Intensa attivazione infiammatoria delle piccole vene e dei tessuti più vicini;
- Attivazioni di circoli collaterali a portata ridotta (da cui il concetto di insufficienza venosa) che nascono per compensare il ridotto deflusso di sangue dal cervello al cuore;
- Riduzione del flusso e riassorbimento liquorale che comporta una riduzione nella depurazione dello stesso;

- Aumento del tempo di transito medio del sangue cerebrale che, stagnando, porta ad accumuli anomali di ferro

La CCSVI, scoperta dal Prof. Paolo Zamboni, direttore del Centro Malattie Vascolari di Ferrara in collaborazione con il dott. Salvi, neurologo dell'ospedale Bellaria di Bologna, è fortemente associata a sclerosi multipla (SM), una malattia neurodegenerativa considerata di origine autoimmune.

Studi pubblicati da Zamboni ma anche da Simka, infatti, hanno messo in evidenza tale associazione nella totalità dei malati di sclerosi, evidenziando che circa il 90% dei pazienti con SM presenta anche la CCSVI.

L'ipotesi è che un reflusso cerebrospinale possa determinare un aumento della pressione endovenulare e un danno della barriera ematoencefalica, con stravasamento di eritrociti e deposito perivenulare di emosiderina, con successivo innesco di risposte antiinfiammatorie,

degenerative ed autoimmunitarie tipiche della SM. I processi di precoce demielinizzazione e di progressiva perdita di oligodendrociti non sarebbero dovuti a processi autoimmunitari mai ben definiti, ma potrebbero inquadrarsi piuttosto come reazioni secondarie a processi infiammatori ed immunitari provocati da alterazioni vascolari.

E', infatti, noto come la parete vasale risponda dinamicamente alle alterazioni locali di flusso e pressione, con innesco di processi infiammatori e trombotici, cui conseguono danni tissutali.

Questi dati sono supportati da studi ex-vivo su placche in pazienti con sclerosi multipla, evidenziando significativi depositi di ferro e danni vascolari soprattutto lungo il decorso dei vasi venosi, e da studi in-vivo con risonanza magnetica cerebrale che confermerebbero una topografia venulare delle placche tipiche della sclerosi multipla, sede di macrofagi ricchi in emosiderina, ed una riduzione del volume e del tempo medio di transito del flusso ematico cerebrale.

La correlazione tra SM e CCSVI è sostenuta anche dal fatto che le malformazioni delle vene che determinano così la presenza della CCSVI, sono congenite e, in quanto tali, presenti prima dell'insorgere della SM; ecco perché si dibatte la tesi che la SM sia una causa della CCSVI considerando anche il fatto che al centro di ogni placca della SM si trova una vena.

In pazienti con SM, le stenosi venose nelle principali vie di flusso Cerebrospinale sono solitamente risultate essere combinate nell'IJV e AZY e nei sistemi lombari, definendo 4 principali modelli di distribuzione:

- **tipo A** caratterizzato da stenosi significative sia dell'Azygos prossimale, oppure di uno dei due tronchi IJV, con la vena giugulare interna controlaterale di aspetto compensatorio che appare con una vasta area a sezione trasversale.
- **tipo B** caratterizzato da stenosi significative di ambedue gli assi IJV e della vena azygos prossimale;

- **tipo C** caratterizzato da stenosi bilaterali in ambedue i tronchi giugulari con Azygos di aspetto normale;
- **tipo D** caratterizzato da stenosi a più livelli dell'Azygos e delle vene lombari.

Le malformazioni dell'insufficienza venosa cronico cerebrospinale sono state individuate la prima volta attraverso un esame con EcoColorDoppler transcranico ed extracranico, che rappresenta la procedura meno invasiva per la diagnosi di CCSVI. Qualora tale esame diagnostico dia esito positivo, si procede ad un esame flebografico diagnostico ed eventuale PTA (angioplastica percutanea transluminale).

La PTA determina una significativa diminuzione della pressione venosa in tutti i segmenti trattati, grazie all'uso di cateteri a palloncino gonfiabile, inseriti per via percutanea nel lume del vaso fino al sito di restringimento, determinando



l'eliminazione della stenosi con conseguente ripristino del normale flusso sanguigno ed evidenti benefici emodinamici.

Tali benefici sono evidenti se si considera come un allungato tempo di transito cerebrale in condizione di CCSVI provoca:

- una ipoperfusione del parenchima cerebrale che si manifesta globalmente in tutte le aree cerebrali e non solamente in quelle che presentano placche di SM o patologie neurologiche in associazione alla CCSVI. Si può, infatti, ipotizzare che l'ipoperfusione determini una ridotta sintesi di mielina e che i

frammenti di mielina morti a causa dell'ipoperfusione possano agire come potenti richiami chemotattici, dimostrato dalla migrazione di macrofagi che fagocitano tali frammenti.

- la riduzione del flusso del liquor cerebro-spinale, verosimilmente legata ad un diminuito riassorbimento di quest'ultimo nel sistema venoso cerebrale a livello dei seni della dura madre.

SCOPO DELLO STUDIO



L'obiettivo di questo studio è stato quello di:

- Ricercare la CCSVI in pazienti affetti da SM, attraverso l'esame Eco-Color-Doppler, e Flebografico
- Valutare l'esito vascolare dell'angioplastica percutanea transluminale nel trattamento di malformazioni endoluminali dei grandi vasi venosi;
- Valutare l'influenza del risultato sulla clinica del paziente e sul decorso in termini di progressione della malattia, dove per progressione si intende la presenza di ricadute che hanno necessitato la somministrazione di boli steroidei, il peggioramento clinico e l'evoluzione delle lesioni evidenziate con RM;
- Valutare eventuali variazioni della qualità di vita post-PTA;

- Valutare l'outcome clinico evidenziando la presenza o l'assenza di benefici post-pta in seguito a considerazione di alcuni specifici parametri clinici

con un follow up medio di 12 mesi diviso in una fase di studio pre-pta e una fase post-pta.

FASE PRE-PTA

Abbiamo selezionato pazienti affetti da SM clinicamente definita, diagnosticati come da criteri McDonald. Inoltre, i pazienti da noi esaminati presentano le seguenti forme di SM:

- Forma Recidivante Remittente (RR), con cui spesso esordisce la malattia stessa ed è caratterizzata da acute ricadute seguite da recupero completo inizialmente e poi sfortunatamente solo parziale;

- Forma Secondaria Progressiva (SP) caratterizzata da un progressivo deterioramento delle funzioni neurologiche, generalmente insorge dopo diversi anni dalla diagnosi di SM, ed è preceduta dalla forma RR;
- Forma Primaria Progressiva (PP) caratterizzata dall'assenza di attacchi acuti, ma da un lento decorso clinico progressivo.

I pazienti presi in esame nel nostro studio sono stati sottoposti a valutazione clinica, con attribuzione del punteggio Expanded Disability Status Scale (EDSS) ed esecuzione di un esame Eco-Color-Doppler. Nei soggetti risultati positivi per la presenza di anomalie è stata eseguita una Flebografia ed eventuale Angioplastica Percutanea Transluminale (PTA). Durante il periodo in cui è stato svolto il follow-up è stato creato un database nel quale, in seguito a un dettagliato colloquio pre-pta, sono stati inseriti tutti i dati anagrafici e l'anamnesi del paziente.

In particolar modo sono stati presi in esame i seguenti parametri:

- sesso
- età
- tipo di SM
- data di insorgenza SM
- primo sintomo avuto all'insorgenza della SM
- patologie presenti oltre la SM
- progressi interventi di PTA ed annotazioni di eventuali ricadute
post-pta
- terapia effettuata durante tutto il decorso della SM
- EDSS
- Ultima risonanza magnetica in termini di data e di variazione
delle lesioni
- Familiarità
- Serie di sintomi specifici e caratteristici della SM

POST-PTA

Successivamente alla PTA, nel database sopra indicato, sono stati inseriti:

- tipo di CCSVI
- i palloni utilizzati in sala angiografica con le relative misure e lo stato di compliance o di non compliance
- PTA azygos e i palloni e le misure utilizzate
- Complicanze periprocedurali
- Trombosi
- Restenosi
- Reintervento

I pazienti sono stati sottoposti a controlli ecografici ad 1, 6, 12 mesi ed a colloqui atti a valutare lo stato generale di salute ed eventuali modifiche sintomatologiche, a scadenze regolari. Durante tali colloqui, ai pazienti sono state fornite delle schede da compilare, aventi lo stesso prospetto del database pre-pta al fine di verificare la

presenza di eventuali variazioni nei sintomi già presenti allo stato di pre-pta. In tal modo si è potuto valutare, ad intervalli di tempo prestabiliti di 1 mese, 3 mesi, 6 mesi e 1 anno, come la PTA ha influito sulla qualità di vita del paziente racchiudendo sia valutazioni fisiche, ma anche psicologiche e quindi emotive.

L'analisi dei pazienti è stata fatta tenendo anche conto della presenza di patologie estranee alla SM già esistenti nel soggetto, in modo da poter evidenziare eventuali correlazioni tra questo status patologico del paziente e il non riscontro di benefici significativi; le patologie fortemente riscontrate sono state:

- diabete mellito di tipo 1
- favismo
- ipertensione
- allergie varie
- microcitemia
- tiroidite

ASPETTI TECNICI



I pazienti selezionati sono stati sottoposti ad un test di screening non-invasivo e molto accurato per verificare la presenza di CCSVI, basato

su un protocollo ECD.

Il ritorno cerebrospinale venoso è stato esaminato per mezzo di ECD nei pazienti SM posizionati su un letto reclinabile fra gli 0° e 90°.

I pazienti sono stati successivamente sottoposti a flebografia selettiva della vena AZY, e delle IJV, effettuata in anestesia locale senza



sedazione, prevalentemente per mezzo di accesso venoso femorale dx

e con il paziente, quindi sveglio e cosciente. L'intervento dura mediamente intorno ai 45 minuti - 1 ora, a seconda della complessità della lesione da trattare.

Per realizzare questa procedura, si è utilizzato un introduttore 8FR, un filo guida idrofilo di 260 cm (Aquatrack - Cordis), un catetere diagnostico Berestein II (BER II 4 Fr, 100 cm - Cordis) introdotto mediante un accesso femorale che naviga sotto guida radiologica dalla vena cava inferiore alla superiore. Il mezzo di contrasto utilizzato è IOMERON 250.

La cateterizzazione selettiva viene successivamente eseguita a livello della vena Azygos introducendolo per pochi millimetri per poter osservare qualsiasi possibile riflesso nella vena verso il basso.

Con l'ausilio della guida idrofila il catetere è stato collocato dentro la vena Azygos fino alla confluenza con la vena emi-azygos. La presenza di anomalie ostruttive anatomiche come l'ostruzione

membranosa, annulus, o torsione ha richiesto correzione endovascolare (fig 2)

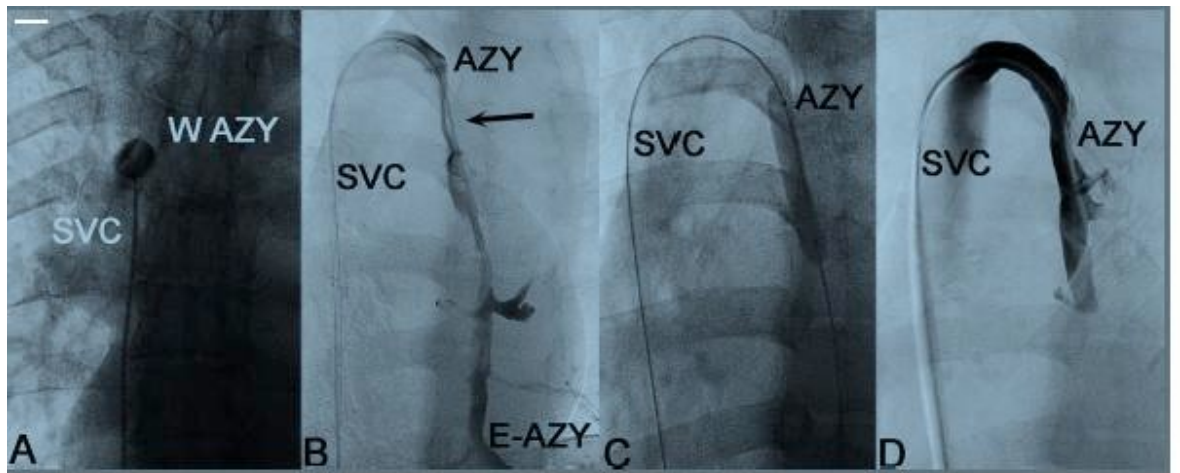
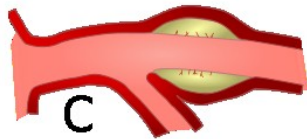
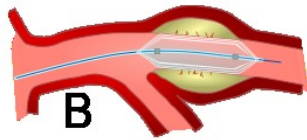
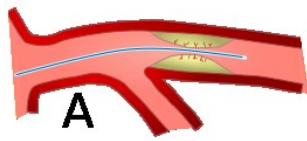


Fig. 2. *A) flebografia selettiva che mostra un'ostruzione membranosa a livello dello sbocco della vena azygos nella vena cava superiore (SVC). B), nello stesso paziente, il deflusso è ulteriormente ostacolato da una ipoplasia subito al di sotto dell'arco (freccia), causando un lungo reflusso esteso verso il basso a livello della hemiazygos. C) Angioplastica transluminale percutanea endovascolare. D) i risultati mostrano la scomparsa del reflusso post-operatorio e il restaurarsi del normale calibro venoso*



Per la flebografia selettiva di ambedue le vene giugulari interne è stata utilizzata la guida idrofila tramite la quale si è passati attraverso il tratto di IJV distale stenotico. Abbiamo, inoltre, sempre eseguito il primo tentativo per la dilatazione endovascolare

dei tratti stenotici utilizzando cateteri a palloncino di tipo complianti (XXL, BIOTRONIK, POWERFLEX), con un diametro da 10 a 18 mm.

Per la loro maggiore flessibilità, anche nell'AZY il primo tentativo è stato sempre realizzato utilizzando palloncini complianti i quali permettono un più facile inserimento nell'arco ristretto dell'AZY.

Qualora, però sia stato necessario, sono stati utilizzati anche palloni non complianti.

Al termine dell'angioplastica dilatativa, è stata ripetuta la flebografia selettiva dell'AZY e/o dell'IJV per poter documentare il risultato immediato del trattamento (Fig. 2).

Dopo la rimozione del catetere a palloncino, viene effettuata per 15 minuti una compressione del sito d'accesso venoso; il personale medico o infermieristico comprime in modo energico il sito d'accesso per favorire l'emostasi per evitare che il paziente abbia un'emorragia attraverso il foro di ingresso dei cateteri.

Tutte le procedure sono state eseguite in ricovero ordinario con dimissione tra le 24 dall'intervento. La procedura è stata ben tollerata e non si è verificata nessuna complicazione operatoria o post operatoria, come ematomi, trombosi, o effetti collaterali al mezzo di contrasto.

L'osservazione post-procedurale è durata una media di 4-6 ore durante le quali il paziente è rimasto in posizione supina ed ha evitato di

effettuare movimenti flessori dell'arto interessato al fine di non compromettere la compressiva. I pazienti sono stati dimessi in seguito a preventiva visita di controllo, ECD, medicazione con rimozione della compressiva e consegna della terapia da seguire fino al controllo successivo di ECD. La terapia solitamente comprende la somministrazione di eparina a basso peso molecolare (LMWH) per le successive tre settimane, antiaggreganti piastrinici per circa 7 giorni, più terapia cortisonica a seconda dell'esigenza.

RISULTATI

Sono stati analizzati 328 pazienti, 131 maschi e 197 femmine, tutti affetti da CCSVI e suddivisi in base al decorso clinico della SM:

- 184 con decorso a remissione ricorrente (RR),
- 101 di loro avevano un decorso progressivo secondario (SP),
- 43 progressivo primario (PP),

ognuno dei quali è stato sottoposto ad angioplastica percutanea transluminale (PTA).

La durata della malattia nei 328 pazienti è così riassunta:

	10 anni	20 anni	30 anni	40 anni
Durata malattia	42%	38%	15%	5%

I pazienti presi in esame dal nostro studio sono stati sottoposti a valutazione clinica, con attribuzione del punteggio Expanded Disability Status Scale (EDSS) e successiva suddivisione in relazione al decorso della SM, come viene illustrato nella tabella 1.

EDSS	RR (%)	SP (%)	PP (%)
0-3	38	13	22
➤ 3-5	24	11	9
➤ 5-7	30	54	56
➤ 7	7	22	13

TAB. 1

Per ogni categoria di decorso clinico è stata fatta una suddivisione
tenendo conto dei 3 principali modelli di distribuzione
precedentemente descritti (tab 3)

CCSVI TIPO	RR %	SP %	PP %
A	2	1	5
B	42	39	47
C	55	60	47
D	1	/	/

TAB. 3

Tutti i 328 pazienti sono stati sottoposti a procedura angiografica che ha interessato le IJV e AZY con le seguenti percentuali (tabella 4)

	q.ta	%
PTA	328	
R IJV	12	4
L IJV	19	6
R/L IJV	297	90
AZY	158	48
STENT	5	1

TAB. 4

Tra i 184 pazienti RR sottoposti a PTA 27 (15%) di loro hanno avuto una ricaduta entro il sesto mese dalla PTA; di questi 27 pazienti, 20 non effettuavano terapia specifica per SM, mentre 7 effettuavano

terapia specifica con interferone; inoltre a 20 pazienti sono stati somministrati boli di cortisone (vedi tab.5)

PAZIENTI RR N° 184	RELAPSING N° 27	%
Trattate con boli steroidei	20	74
Non trattate con boli steroidei	7	26
Pazienti che stavano effettuando terapia specifica per SM	7	26
Pazienti che NON stavano effettuando terapia specifica per SM	20	74

TAB.5

Per ogni paziente, a prescindere dalla categoria di decorso clinico della sclerosi, è stato analizzato il miglioramento clinico sulla base di 15 sintomi specifici e peculiari dei malati di SM, ottenendo, nell'arco di un anno dall'inizio del follow-up, i seguenti risultati (tab 6):

SINTOMI	NO (%)	SI (%)	%1	%2	%3	%4	%5
VISTA	42	24	14	7,05	25	27,5	5
EQUILIBRIO	9	57	24	8,2	15	26	2,5
VERTIGINI	45	20	14,5	4,3	32	26	3
TREMORI	38	28	16	8,5	23	25,5	1
ATASSIA	20	51	14,5	8,7	14,5	26	2,3
TATTO	21	44	24	17,5	16	16,8	0,7
DOL. MUSCOL.	27	38	10,6	12,4	21	23	0,8
SENSIBILITÀ AL CALDO O FREDDO	16	55	7,6	11	26	22	0,5
VESCICA	19	46	10,5	11	26	21	1,3
LINGUAGGIO	39	27	13	11	29	16	3,2
BENESSERE MENTALE	31	35	15	7	20	26	1,7
SONNO	38	32	10	17	32	17	0,9
RIGIDITA'	41	25	11	11	19	25	1,2
CEFALEA	30	36	11	16	31	19	1,65
ENERGIA	35	26	9	27	37	10	1

TAB.6

- 1: leggero beneficio
- 2: medio beneficio
- 3: ottimo beneficio
- 4: situazione clinica rimasta invariata
- 5: peggioramento

Calcolando, inoltre, per ogni paziente i benefici ottenuti in seguito alla

PTA si è giunti a tale conclusione:

RISULTATI	%
Miglioramento ottimo	62
Miglioramento lieve	23
Invariato	10
Nessun dato	5

Tab. 7

Successivamente è stata presa in esame la differenza in termini di benefici clinici tenendo conto della tipologia di SM con i seguenti risultati:

RR (tab. 8)

SINTOMI	NO %	SI %	1%	2%	3%	SOMMA 1+2+3 %
VISTA	52	30	17	9	28	54
EQUILIBRIO	14	67	28	9	20	57
VERTIGINI	44	27	14	5	32	51
TREMORI	54	28	21	13	23	57
ATASSIA	34	48	19	12	26	57
SENSIBILITA' TATTILE	30	51	24	14	23	61
DOLORI MUSCOLARI	38	43	20	11	26	57
SENSIBILITA' TERMICA	19	63	8	14	34	56
VESCICA	29	52	22	12	31	65
LINGUAGGIO	49	32	10	14	32	56
BENESSERE MENTALE	41	41	16	8	21	45
SONNO	45	38	7	15	43	65
RIGIDITA'	56	25	10	8	18	36
CEFALEA	37	45	13	14	44	71
ENERGIA	45	29	2	29	47	78

PP (tab. 9)

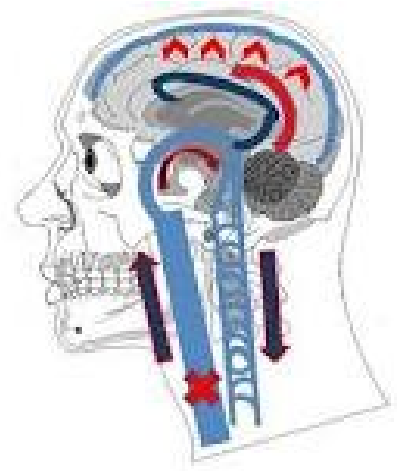
SINTOMI	NO %	SI %	1%	2%	3%	SOMMA
						1+2+3 %
VISTA	42	24	12	12	25	49
EQUILIBRIO	9	57	16	21	5	42
VERTIGINI	54	12	50	25	25	100
TREMORI	27	39	23		15	38
ATASSIA	9	61	5	5	15	25
SENSIBILITA' TATTILE	24	42	21	28	14	63
DOLORI MUSCOLARI	27	39	8	15	15	38
SENSIBILITA' TERMICA	21	48	6	6	19	31
	9	57	10	5	26	41
LINGUAGGIO	30	36	8	8	25	41
BENESSERE MENTALE	18	48	25		25	50
SONNO	33	36	17	8	33	58
RIGIDITA'	27	39	8	23	15	46
CEFALEA	27	39	15	8	8	31
ENERGIA	30	33	18	27	36	81

SP (tab.10)

SINTOMI	NO %	SI %	1%	2%	3%	SOMMA 1+2+3 %
VISTA	48	26	14	5	19	38
EQUILIBRIO	4	71	22	3	12	37
VERTIGINI	55	18	7		40	47
TREMORI	36	36	10	3	27	40
ATASSIA	10	65	19	9	4	32
SENSIBILITA' TATTILE	18	54	31	14	7	52
DOLORI MUSCOLARI	24	47	23	13	15	51
SENSIBILITA' TERMICA	18	56	11	11	26	48
	13	60	16	12	22	50
LINGUAGGIO	46	27	18	9	23	50
BENESSERE MENTALE	36	36	13	3	23	39
SONNO	38	36	17	27	17	61
RIGIDITA'	40	32	11	11	26	48
CEFALEA	34	39	9	19	22	50
ENERGIA	38	31	19	22	22	63

DISCUSSIONE

In condizioni normali il sangue scorre dal cervello e dal midollo spinale al cuore. Esiste, però, una condizione patologica congenita responsabile della formazione di stenosi, le quali determinano la presenza di un flusso sanguigno ritardato o opposto



al normale, ovvero verso il cervello piuttosto che verso il cuore.

Tale condizione prende il nome di Insufficienza Venosa Cronica Cerebrospinale o più semplicemente CCSVI.

La CCSVI è, quindi, una patologia vascolare la cui peculiarità è la presenza di stenosi venose di varia forma che interessano soprattutto le vene giugulari interne, la vena azygos e meno frequentemente le vene emiazygos, lombari, e renali sinistre, combinandosi variamente fra loro nello stesso paziente.

Come già detto le ostruzioni venose comportano un insufficiente deflusso di sangue dal cervello e dal midollo spinale verso il cuore e questo determina l'attivazione di circoli collaterali a portata ridotta. Ne deriva quindi un ristagno sanguigno cronico all'interno del sistema nervoso centrale (S.N.C.) che impedisce la corretta eliminazione di scorie e tossine, oltre che a favorire un anomalo accumulo di ferro che si deposita all'interno del S.N.C. Questa condizione di insufficiente drenaggio sanguigno da cervello e midollo spinale può comportare diverse complicanze a carico della fisiopatologia dei fluidi a livello Cerebro-Spinale.

Le ostruzioni venose possono essere di varia foggia: restringimenti o malformazioni ; setti membranosi; valvole mal funzionanti; agenesie venose.

Questa patologia dell'apparato circolatorio è stata inserita tra le malformazioni venose congenite di tipo truncolare, ovvero fra quelle che si sviluppano fra il 3° ed il 5° mese di vita intrauterina.



Le cause che portano all'ostruzione del flusso venoso possono essere diverse e spesso coesistenti fra loro nello stesso individuo. In generale nella maggior parte dei casi si tratta di ostacoli intraluminali. In uno studio autoptico tali ostacoli sottoforma di setti, membrane o valvole malformate sono state riscontrate più frequentemente nei soggetti

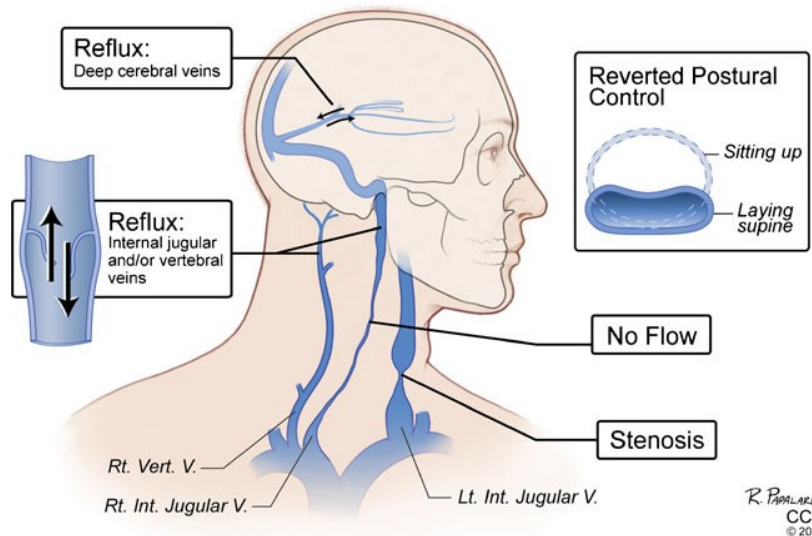
deceduti con sclerosi multipla (SM), rispetto a soggetti deceduti per cause diverse.

Si ipotizza che lo scarso drenaggio causato da CCSVI potrebbe portare a una alterazione del flusso di sangue nel cervello. Le conseguenze di un allungato tempo di transito cerebrale in condizione di CCSVI sono essenzialmente due:

- La prima è una ipoperfusione del parenchima cerebrale che si manifesta globalmente in tutte le aree cerebrali e non solamente in quelle che presentano placche di SM o patologie neurologiche in associazione alla CCSVI. L'ipoperfusione è in rapporto al numero ed alla gravità delle stenosi venose extracraniche ed è probabilmente il contributo vascolare più rilevante al processo di neurodegenerazione. Infatti, sia gli oligodendrociti, cellule che sintetizzano la mielina, che l'assone sono estremamente vulnerabili allo stato di ipossia cronica in rapporto al ridotto *outflow* venoso. Si può ipotizzare che

l'ipoperfusione determini una ridotta sintesi di mielina. Inoltre, i frammenti di mielina morti a causa dell'ipoperfusione sono potenti richiami chemotattici, come testimoniato dalla migrazione di macrofagi che fagocitano tali frammenti. Da questo punto di vista sembrerebbe che l'infiltrazione di cellule infiammatorie sia reattiva e non primitiva. Studi nei prossimi anni potranno chiarire meglio questo aspetto.

- La seconda conseguenza fisiopatologica è la riduzione del flusso del liquor cerebro-spinale, verosimilmente legata ad un diminuito riassorbimento di quest'ultimo nel sistema venoso cerebrale a livello dei seni della dura madre.

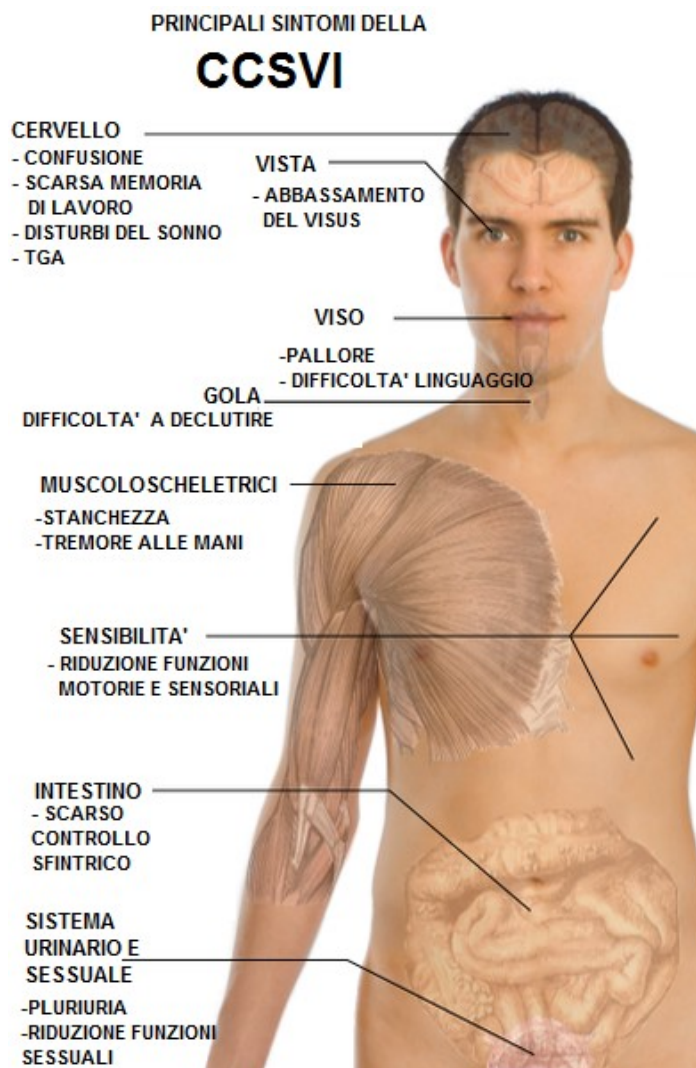


La CCSVI è stata inizialmente studiata nei pazienti affetti da SM poiché nei primi lavori scientifici era stata notata un'associazione significativa. Più di recente altri quadri neurologici sono stati posti in associazione con la CCSVI fra cui l'idrocefalo normoteso, ed altre malattie neurodegenerative.

Sintomi clinici

La CCSVI mostra un coinvolgimento organico eterogeno. I sintomi più frequentemente riportati nei pazienti finora sottoposti ad indagini scientifiche sono stati: fatica cronica, cefalea esacerbata in

clinostatismo, progressiva riduzione del controllo sfinterico, motorio e sensoriale, riduzione dell'acuità visiva, deficit mnesici, dislalia, impedimento delle funzioni sessuali.



Tuttavia, l'associazione per quanto variabile della CCSVI con la SM porta ad un'inevitabile sovrapposizione delle manifestazioni cliniche

di questi pazienti, rendendo così impossibile tracciare un corredo sintomatologico specifico per ciascuna delle due patologie.

Associazione tra SM e CCSVI

A conferma dei dati riportati in questo studio, i dati pubblicati in letteratura mostrano un prevalenza di CCSVI nei pazienti affetti da SM variabile tra 56-100% indicando così come la CCSVI stessa sia uno dei principali fattori di rischio nello sviluppo della SM.

Nello specifico negli USA una prevalenza del 56% *vs* 22% è stata riscontrata nei soggetti affetti da SM *vs* sani; in Medio Oriente dell'84% *vs* 0% rispettivamente e in Centro-Est Europa del 90% in assenza tuttavia di un gruppo di controllo.

La CCSVI è risultata più frequentemente presente nei soggetti affetti da SM rispetto ai controlli sani. Tuttavia, una significativa eterogeneità fra gli studi è stata segnalata. L'associazione è rimasta significativa anche nell'analisi a più alta sensibilità ove i lavori di Zamboni *et al.*,

sono stati esclusi, mentre è stato aggiunto uno studio in cui non era stata evidenziata alcuna correlazione tra CCSVI e SM.

Tali dati evidenziano in conclusione un'associazione positiva fra CCSVI ed SM. Tuttavia, lo scarso utilizzo del cieco e la considerevole eterogeneità fra gli studi inclusi portano alla necessaria esecuzione di altre indagini scientifiche mirate ad una conclusione definitiva.

Diagnosi

La diagnosi di CCSVI si avvale di metodiche ecografiche, di RMN vascolare, della pletismografia cervicale e della flebografia selettiva. Il *gold standard* diagnostico è rappresentato dalla venografia selettiva, ma per l'invasività della stessa si preferisce utilizzare l'ecocolordoppler come screening e utilizzare la venografia in sede di trattamento.

LA VENOGRAFIA O FLEBOGRAFIA è una tecnica di indagine radiografica che permette di visualizzare i vasi venosi mediante introduzione nell'organismo di un mezzo di contrasto radiopaco. La f.

è una metodica radiologica contrastografica utilizzata per lo studio del sistema venoso profondo centrale o di un arto.

Si tratta, ovviamente, di una metodica invasiva, perché prevede l'iniezione di un mezzo di contrasto radiopaco attraverso una vena, che viene punta mediante un lungo ago o incannulata, dopo averla isolata chirurgicamente.

Una delle principali scoperta del nostro studio è la dimostrazione che il trattamento endovascolare della CCSVI per mezzo della sola PTA è fattibile e sicuro. La procedura è ben tollerata e provoca una percentuale trascurabile di complicazioni minori.

Un altro aspetto molto affascinante, di questo studio è la favorevole risposta neurologica nel paziente con Sclerosi Multipla.

Ciò è stato piuttosto evidente nei pazienti a decorso RR, in questo gruppo si è assistito ad un significativo e netto miglioramento delle funzioni cognitivo-motorie della patologia, con un miglioramento parallelo anche della qualità di vita.

I risultati neurologici nei gruppi progressivi primari e secondari sono stati sicuramente meno significativi e promettenti. Comunque, dato che il decorso PP è orfano di qualsiasi trattamento effettivo, il miglioramento fisico significativo, ci suggerisce ulteriori valutazioni su un campione più grande di pazienti PP.

CONCLUSIONI

I risultati ottenuti si possono suddividere in tre categorie:

- Risultati tecnici
- Risultati morfologici
- Risultati clinici

RISULTATI TECNICI

Per quanto riguarda la tecnica utilizzata nel nostro studio, è stato confermato, nei pazienti affetti da CCSVI, il valore diagnostico dell'esame Eco-Color-Doppler nella diagnosi preliminare e nella selezione dei pazienti.

La procedura di PTA delle stenosi venose in pazienti CCSVI è di notevole utilità specialmente in pazienti con SM a decorso RR, in cui ha dimostrato di poter influenzare positivamente alcune disabilità dei pazienti stessi.

Le percentuali di restenosi sono risultate essere presenti nelle IJV ma non nell'AZY.

Durante il nostro esame standard di venografia abbiamo notato alcune irregolarità nell'andamento dei flussi venosi attraverso le IJVs e, su questa base, si è valutato:

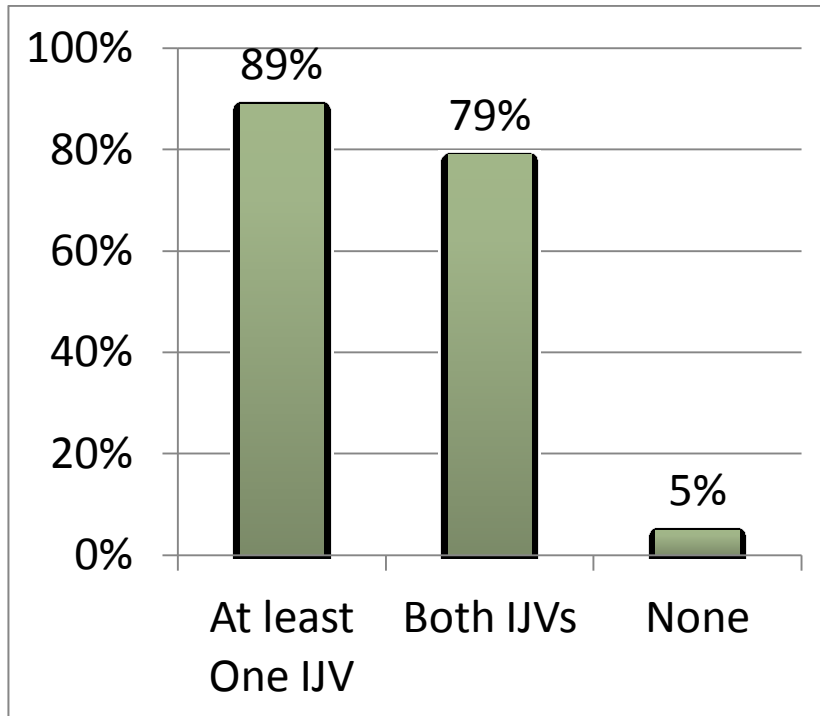
1) Se nelle IJVs fosse presente un flusso venoso ritardato

2) Se la PTA sia efficace per migliorare il flusso venoso attraverso le

IJVs

Giungendo alle seguenti conclusioni:

- L'89% dei pazienti con SM ha un ritardo di flusso moderato o grave attraverso almeno una IJV.
- Il 79% dei pazienti con SM hanno mostrato un ritardo di flusso moderato o grave attraverso entrambe le IJVs
- Il 5% dei pazienti con SM erano liberi dal flusso anormale in entrambe le IJVs



Da qui ne deriva una elevata correlazione tra CCSVI e SM in conferma di ciò che troviamo in letteratura.

Inoltre, dagli esami effettuati, si evince che un flusso con un ritardo moderato o grave per entrambe le IJV, era simile nei due tipi principali di SM:

- Recidivante-remittente: nel 63% dei casi
- Secondariamente Progressiva: nel 70% dei casi

È interessante il fatto che l'incidenza di un flusso gravemente ritardato (SDF) è minore nel post-PTA come evidenziato dalla seguente tabella.

Years MS	SDF - 1 IJV	SDF - 2 IJVs
<5	48%	36%
5-10	56%	39%
10-15	57%	43%
15-20	57%	37%
>20	55%	41%

Da esami effettuati sui pazienti con SM, si evidenzia la presenza di un grave ritardo nel flusso venoso al momento della comparsa clinica della suddetta patologia e, quindi, tale flusso ritardato è già presente al momento della prima diagnosi di SM

L'incidenza di SDF tra i pazienti affetti da SM, inoltre, non cambia nel corso del tempo per cui possiamo concludere che:

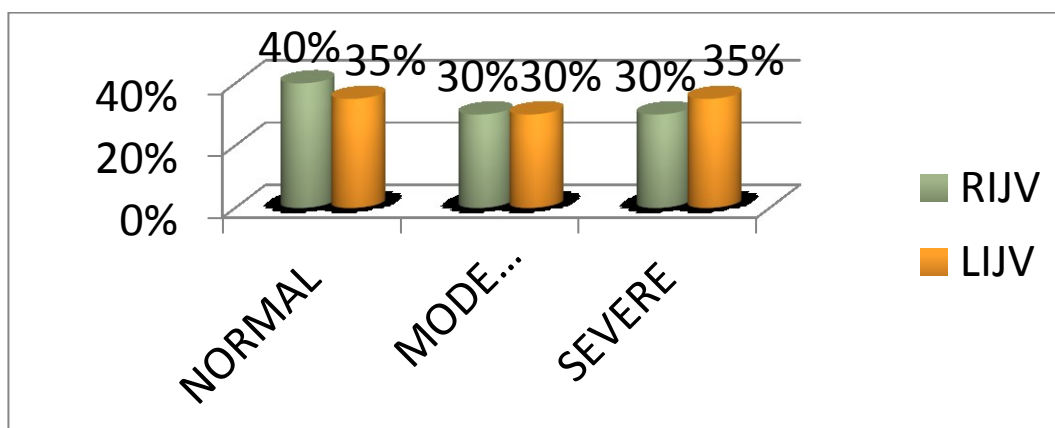
“La Sclerosi Multipla non influenza la gravità del CCSVI”.

RISULTATI MORFOLOGICI

Dal punto di vista morfologico abbiamo ottenuto i seguenti risultati:

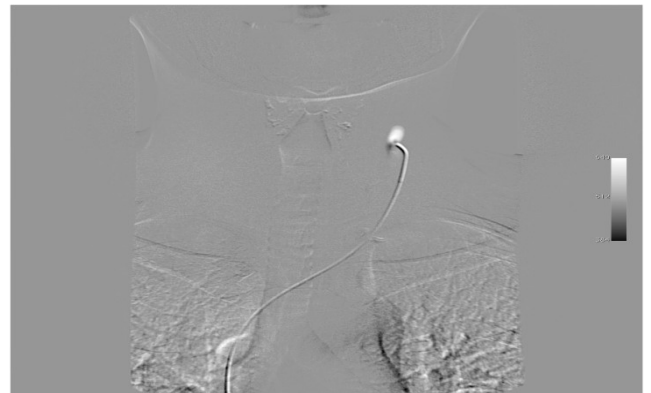
RISULTATI MORFOLOGICI POST PTA	
➤ Good	75%
➤ Moderate	15%
➤ Invariate	10%

- 1) L'esame di PTA è stato in grado di migliorare il flusso venoso nel 69% dei pazienti e lo ha normalizzato nel 37% dei pazienti
- 2) Nel 31% dei pazienti è rimasto persistente un flusso gravemente ritardo



I buoni risultati morfologici (75%) ottenuti, in contrasto con solo il 37% del flusso normale evidenziato dopo la PTA, potrebbe essere spiegato da:

- 1) Riduzione della capacità respiratoria nei pazienti con SM
- 2) PTA non è in grado di trattare tutti i diversi tipi di lesioni in pazienti CCSVI (ipoplasia IJV o grave restringimento della zona giunzionale)

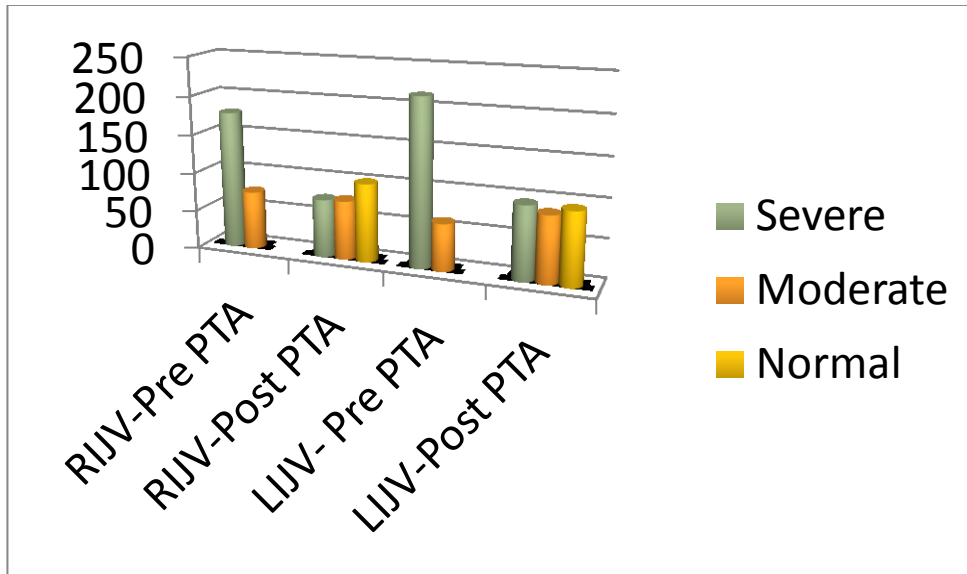


Inoltre la presenza di percorsi collaterali nella parte superiore del collo, diminuisce drammaticamente flusso nelle IJVs

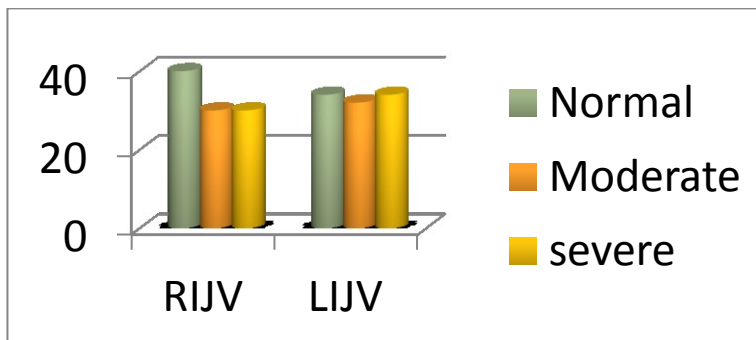
L'esame di PTA:

- è in grado di ottenere un buon risultato morfologico nel 75% dei pazienti
- riduce il ritardo di flusso nelle IJV nel 69% dei pazienti con una normalizzazione del flusso del 37%
- mentre un flusso ritardato rimasto invariato nei restanti pazienti potrebbe spiegare la variabilità dei risultati clinici

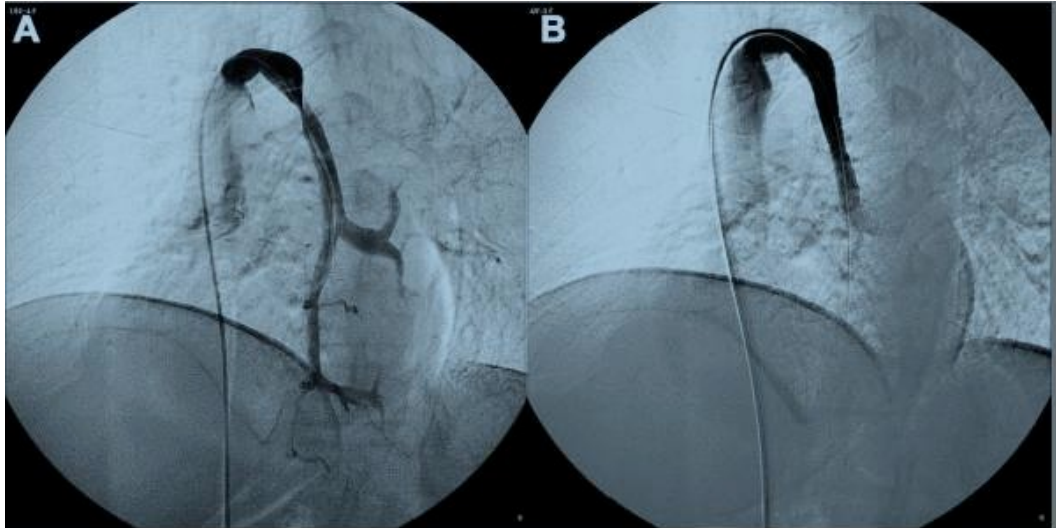
FLUSSO PRE PTA



FLUSSO POST PTA



La percentuale di pervietà è risultata essere strettamente dipendente dal tipo e dalla localizzazione delle malformazioni venose del tronco sopra descritte.



(La flebografia selettiva mostra un drastico attorcigliamento della vena azygos subito sotto l'arco con reflusso verso il midollo e successivamente la correzione endovascolare mediante l'inserimento di uno stent con scomparsa del reflusso).

RISULTATI CLINICI

Dal punto di vista clinico, i dati ottenuti dallo studio dimostrano che la procedura di PTA in pazienti affetti da SM e CCSVI, a prescindere dal decorso clinico, ha comportato una migliore qualità di vita, in quanto la presenza di sintomi pre-pta è notevolmente diminuita (come mostrano le tab 6,7) apportando un significativo miglioramento sintomatologico durevole nel tempo.

I soggetti con decorso clinico RR hanno riscontrato un maggiore beneficio rispetto ai pazienti con decorso clinico SP o PP(come si evince dalle tabelle 8, 9, 10)

Il miglioramento clinico si è verificato entro il primo anno dalla PTA, con maggiore frequenza entro i primi 3 mesi dall'intervento.

Come è evidente, e sovrapponibile con i dati che si trovano in letteratura, i benefici post-PTA in pazienti con forma SP di SM, seppur presenti, sono di minore entità, rispetto alla forma RR.

I dati comunque confermano che a prescindere dalla forma di SM, **la disabilità migliora con l'intervento**; infatti, in tutti e tre i gruppi di pazienti si è messo in risalto un significativo miglioramento della qualità di vita rispetto all'anno precedente, con sostanziale tenuta dell'EDSS.

E' evidente come l'EDSS, nel pre-PTA, aumenta nei casi di SP mentre diminuisce nelle RR (tab.1).

I pazienti che hanno avuto una ricaduta rappresentano una percentuale esigua rispetto al totale dei pazienti ed è di particolare rilevanza il fatto che il 74 % dei pazienti con ricaduta non stava effettuando alcuna terapia specifica per sclerosi, indicando così che la terapia specifica è di notevole importanza nei soggetti sopraindicati.

Infine, come è stato precedentemente accennato, la comparazione tra CCSVI, SM e patologie preesistenti ha messo in evidenza che solo i soggetti con compresenza di diabete mellito di tipo I sembrano portati ad avere uno stato di stabilità sintomatica pre-PTA senza la presenza

di benefici significativi, se non addirittura peggioramento nel post-PTA.

Analizzati gli aspetti tecnici e clinici oggettivi dello studio, reputo sia fondamentale valutare anche gli aspetti legati al soggetto in quanto “persona”.

Durante il periodo in cui ho avuto l’opportunità di stare a stretto contatto con i pazienti che si sono sottoposti alle nostre cure, ho potuto riscontrare come la predisposizione mentale di un individuo a una nuova “speranza” di migliorare una condizione fisica e mentale, comunque precaria, ha reso il decorso post-pta più semplice e soprattutto più recettivo ai miglioramenti ottenuti. Tali benefici sono stati vari e durevoli e hanno ridato una vita normale, come sono soliti dire “loro”, a persone che la normalità non sapevano più cosa fosse.

Conosco casi di pazienti con CCSVI e SM che hanno riacquisito l’uso delle mani già in sala angiografica, avendo così l’opportunità di

compiere gesti quotidiani normali e fondamentali come tenere in mano una posata e nutrirsi senza l'aiuto di nessuno.

Ho visto pazienti che pur essendo ancora in sedia a rotelle, gioivano al solo pensiero di potersi sollevare da quella che era diventata la loro prigione, anche solo per qualche minuto per specchiarsi come facevano un tempo.

Ma soprattutto ho visto la gioia nei loro occhi nell'essere consapevoli che esisteva qualcosa che gli stava permettendo di riprendere in mano la vita che la SM gli aveva portato via.

Sono questi, secondo il mio parere, i risultati da considerare quando si parla di PTA in CCSVI e non solo meri numeri che dimostrano l'efficacia della procedura, ma non danno la gioia necessaria a proseguire su questa strada.



BIBLIOGRAFIA

1. Schaller B (2004) Physiology of cerebral venous blood flow: from experimental data in animals to normal function in humans. *Brain Research Reviews* 46:243– 260
2. Menegatti E, Zamboni P (2008) Doppler haemodynamics of cerebral venous return. *Curr Neurovasc Res* 5:260-5.
3. Lepori D, Capasso P, Fournier D, Genton CY, Schnyder P.: High-resolution ultrasound evaluation of internal jugular venous valves. *Eur Radiol.*1999;9:1222-6
4. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G, Dall’Ara S, et al. Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency In Patients With Multiple Sclerosis. *J Neur Neurosurg Psychiatry* 2009;80:392-9
5. Lee BB, Laredo J, Lee TS, Huh S, Neville R. Terminology and classification of congenital vascular malformations. *Phlebology.* 2007;22:249-52.
6. Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'ara S, et al. The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *J Neurol*

Sci. 2009 15;282:21-7.

7. Franceschi C. The unsolved puzzle of multiple sclerosis and venous function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:358.

8. Zamboni P, Consorti G, Galeotti R, Giancesini S, Menegatti E, Tacconi G, et al. Venous Collateral Circulation Of The Extracranial Cerebrospinal Outflow Routes. *Curr Neurovasc Res* 2009 Aug 1.

[Epub ahead of print]

9. Law M, Saindane AM, Ge Y, James SB, Glyn J, Lois JM, Joseph H, Robert IG. Microvascular abnormality in relapsingremitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology* 2004;231:645–52.

10. Ge Y, Zohrabian VM, Grossman RI, Seven-Tesla Magnetic Resonance Imaging. New Vision of Microvascular Abnormalities in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:812-816.

11. Kermode AG, Thompson AJ, Tofts P, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, et al. Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis. Pathogenetic and clinical implications. *Brain* 1990;113:1477-89.

12. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T.

- Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999;122:17-26
13. Tan IL, van Schijndel RA, Pouwels PJ. MR venography of multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000;21:1039-42.
14. Fog T. The topography of plaques in multiple sclerosis with special reference to cerebral plaques. *Acta Neurol Scand Suppl* 1965;15:1-161.
15. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:938-52.
16. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2005;58:840-846
17. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
18. Lee BB, Villavicencio L, Kim YW, Do YS, Koh KC, Lim HK, et al. Primary Budd-Chiari syndrome: outcome of endovascular management for suprahepatic venous obstruction. *J Vasc Surg*. 2006 ;43:101-8.
19. Raju, S; Hollis, K; Neglen, P. Obstructive lesions of the inferior vena cava: clinical features and endovenous treatment. *J Vasc*

Surg 2006; 44: 820.

20. Viscusi ER, Reynolds L, Chung F, Atkinson LE, Khanna S. Patient-controlled transdermal fentanyl hydrochloride vs intravenous morphine pump for postoperative pain: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;17:1333-41.

21. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J. et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain 1999;122:871-82.

22. Fisher JS, Rudick R, Cutter G, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. Mult Scler 1999;5:244-50.

23. D'Souza M, Kappos L, Czaplinski A. Reconsidering clinical outcomes in Multiple Sclerosis: relapses, impairment, disability and beyond. J Neurol Sci. 2008;274:76-9.

24. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Zivadinov R. Interferon-beta treatment for relapsing multiple sclerosis. Expert Opin Biol Ther. 2008;8:1435-47.

25. Freedman MS, Hughes B, Mikol DD, Bennett R, Cuffel B,

Divan V, et al. Efficacy of disease-modifying therapies in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic comparison. *Eur Neurol*. 2008;60:1-11.

26. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res*. 1995;4:187-206.

27. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):381S-453S.

28. Zamboni P, Lanzara S, Mascoli F, Caggiati A, Liboni A. Inflammation in venous disease. *Int Angiol*. 2008;27:361-9.

29. Zamboni P. The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med*. 2006;99:589-93.

30. Schelling, F. Damaging venous reflux into the skull or spine: relevance to multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 1986;21:141-148.

31. Talbert DG. Raised venous pressure as a factor in multiple sclerosis *Med Hypotheses* 2008;70:1112-7.

32. West JB, Tsukimoto K, Matheu-Costello O, Prediletto R Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 1991;70:1731–42.
33. Browse NL, Burnand KG. The cause of venous ulceration. *Lancet*. 1982;2:243-5
34. Xu K, He FX, Zhang HG, Zhang XT, Han MJ, Wang CR, et al. Budd-Chiari syndrome caused by obstruction of the hepatic inferior vena cava: immediate and 2- year treatment results of transluminal angioplasty and metallic stent placement. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1996;19:32-6.
35. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009;8:254-60.
36. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1786-
37. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E et al. "Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis", *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:392-399

38. "Venous Collateral Circulation of the Extracranial Cerebrospinal Outflow Routes" in "Current Neurovascular Research" Volume 6, Number 3, August 2009
39. E. M. Haacke, J. Garbern, Y. Miao, C. Habib, M. Liu "Iron stores and cerebral veins in MS studied by susceptibility weighted imaging" in "International Angiology", Vol. 29 N.2, April 2010

40. R. Zivadinov, C. Schirda, M. G. Dwyer, E. M. Haacke, B. Weinstock-Guttman, E. Menegatti, M. Heininen-Brown, C. Magnano, A. M. Malagoni, D. S. Wack, D. Hojnacki, C. Kennedy, E. Carl, N. Bergsland, S. Hussein, G. Poloni, I. Bartolomei, F. Salvi, P. Zamboni "Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study" in "International Angiology", Vol. 29 N.2, April 2010

41. B. B. Lee, J. Bergan , P. Gloviczki, J. Laredo, D. A. Loose, R. Mattassi, K. Parsi, J. L. Villavicencio, P. Zamboni "Diagnosis and treatment of venous malformations Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP)-2009" in "International Angiology", December 2009