

# AOOI

Associazione

Otorinolaringologi

Ospedalieri

Italiani

Presidente:  
DOMENICO CUDA

**XXXIX Convegno Nazionale  
di Aggiornamento 2015**

GENOVA • 16 - 17 ottobre

## **IL NEURINOMA DELL'ACUSTICO**

a cura di  
**FERDINANDO RASO**



**RELAZIONE UFFICIALE**







**ASSOCIAZIONE  
OTORINOLARINGOLOGI  
OSPEDALIERI  
ITALIANI**  
Presidente: DOMENICO CUDA

# **IL NEURINOMA DELL'ACUSTICO**

a cura di

**FERDINANDO RASO**

XXXIX Convegno Nazionale di Aggiornamento  
GENOVA • 16-17 OTTOBRE 2015

---

---



## PREFAZIONE

I progressi diagnostici unitamente alla maggiore consapevolezza di questa patologia hanno fatto sì che il neurinoma del nervo acustico sia oggi precocemente diagnosticato in un numero crescente di pazienti. Ancorché semplificare la gestione del problema, questa tendenza ha tuttavia creato nuovi dilemmi al clinico, costretto a fare i conti con un tumore benigno potenzialmente letale il cui accrescimento è tuttavia imprevedibile e assai spesso limitato.

“Il neurinoma dell’acustico”, Relazione Ufficiale del XXXIX<sup>a</sup> Convegno Nazionale di Aggiornamento AOOI, curata da Ferdinando Raso, ha colto perfettamente questi dilemmi ed affronta in maniera puntuale le principali tematiche correlate. Essa, infatti, non si limita alla trattazione degli approcci chirurgici al neurinoma dell’acustico ma ne approfondisce storia, anatomia patologica, biologia molecolare, profili clinici e diagnosi otoneurologica. Ampi spazi sono dedicati alla diagnostica per immagini e al ruolo della radioterapia stereotassica, la cosiddetta “Gamma knife”. Il trattamento chirurgico è affrontato in maniera analitica per singola via d’accesso. Molto opportunamente, Raso ha dedicato capitoli specifici al monitoraggio intraoperatorio del nervo cocleare e del facciale. La conservazione uditiva e la gestione delle paralisi postchirurgiche del nervo facciale sono discusse in maniera puntuale. La Relazione si conclude con una ragionata discussione sui risultati del trattamento di questo insidioso tumore.

A nome dell’Associazione degli Otorinolaringologi Ospedalieri Italiani esprimo la più viva soddisfazione e ringrazio Ferdinando Raso e collaboratori per l’impegno profuso nella redazione di una Relazione che arricchisce in maniera significativa la produzione dell’AOOI.

Domenico Cuda  
*Presidente AOOI*

---

---



## AUTORI

### **Maria Paola ALBERICI**

Medico in formazione specialistica  
U.O.C. O.R.L. Policlinico di Modena

### **Maurizio AMADORI**

Dir. U.O.S.D. di Otochirurgia  
AULSS 13, Mirano-Dolo (Venezia)

### **Gregorio BABIGHIAN**

Già Dir. U.O.C. di Otochirurgia  
Azienda Ospedaliera Padova

### **Federico BIGLIOLI**

Dir. Cattedra U.O.C. Chir. Maxillo-Facciale,  
Ospedale S. Paolo, Università degli Studi di Milano

### **Cecilia BOTTI**

Medico in formazione specialistica U.O.C. O.R.L.  
Policlinico di Modena

### **Cristina BRANDOLINI**

Contrattista, Dipart. Med. Spec. Diagn. e Speriment. (DIMES). U.O. O.R.L. e Audiol.  
Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

### **Andrea CASTELLUCCI**

Assegnatario, Dipart. Med. Spec. Diagn. e Speriment. (DIMES). U.O. O.R.L. e Audiol.  
Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

### **Giovanni COLOMBO**

Aiuto U.O. O.R.L.,  
Humanitas Clinical and Research Hospital, Rozzano (Milano)

### **Valeria COLOMBO**

Medico Frequentatore U.O.C. Chir. Maxillo-Facciale  
Osp. S. Paolo, Univ. degli Studi di Milano

### **Paolo CONDORELLI**

Dirig. I Liv. U.O.C. O.R.L. e Ch. Cervico-facciale  
P.O. Garibaldi Nesima, Catania

---

**Concetto CRISTAUDO**

Dir. Strutt. Comp. Neuroradiologia  
Azienda Ospedaliera per l’Emergenza “Cannizzaro”, Catania

**Giovanni CUGINI**

Aiuto U.O. O.R.L.  
Humanitas Clinical and Research Hospital, Rozzano (Milano)

**Elio Maria CUNSOLO**

Dirig. I Liv., U.O.C. O.R.L.  
Policlinico di Modena

**Giovanni DANESI**

Dir. U.O.C. O.R.L. e Basicranio  
Osp. Papa Giovanni XXXIII, Bergamo

**Corrado D’ARRIGO**

Dir. ff U.O.C. N.C.H. e Gamma Knife  
Azienda Ospedaliera per l’Emergenza “Cannizzaro”, Catania

**Gian Gaetano FERRI**

Prof. Assoc. Audiologia, Dipart. Med. Spec. Diagn. e Speriment. (DIMES). U.O. O.R.L. e Audiol.  
Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

**Camillo FORESTI**

Dir. U.S.S. Neuro-Monitoraggi Intraoperatori  
Osp. Papa Giovanni XXIII, Bergamo

**Roberto GERA**

Respons. U.O di Ch. endoscopica nasale Cl. O.R.L.  
Osp. S. Giuseppe, Univ. degli Studi di Milano

**Rosa GRASSIA**

Dirig. I Liv. U.O.C. di O.R.L.  
A.O. dei Colli – Monaldi, Napoli

**Lepanto LENTINI**

Dirig. I Liv. U.O.C. O.R.L. e Ch. Cervico-facciale  
P.O. Garibaldi Nesima, Catania

**Daniele MARCHIONI**

Dir. Cl. O.R.L.  
Università degli studi di Verona

**Manuela MAZZOLI**

Dir. I Liv., Respons. Centro Impianti Cocleari  
Az. Ospedaliera Universitaria di Ferrara

---

**Antonio MAZZONI**

Già Dir. U.O.C. O.R.L. e Basicranio  
Bergamo, O.O.R.R.

**Gian Carlo MODUGNO**

Prof. Assoc. O.R.L., Dipart. Med. Spec. Diagn. e Speriment. (DIMES). U.O. O.R.L. e Audiol.  
Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

**Franco MOSCA**

Resp. U.O.S. Audiologia  
A.O. dei Colli – Monaldi, Napoli

**Roberto PARESCHI**

Dir. U.O.C. O.R.L. e Basicranio  
Legnano

**Gianluca PIRAS**

Medico in formazione specialistica, Dipart. Med. Spec. Diagn. e Speriment.  
(DIMES). U.O. O.R.L. e Audiol. – Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

**Antonio PIRODDA**

Dirett. Cattedra O.R.L., Dipart. Med. Spec. Diagn. e Speriment. (DIMES). U.O. O.R.L. e Audiol.  
Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

**Arturo Maria POLETTI**

Respons. U.O. O.R.L.  
Humanitas Clinical and Research Hospital, Rozzano (Milano)

**Livio PRESUTTI**

Dir. Cl. O.R.L.  
Università degli studi di Modena e Reggio Emilia

**Dimitri RABBIOSI**

Dirig. I liv. U.O.C. Chir. Maxillo-Facciale  
Osp. S. Paolo, Univ. degli Studi di Milano

**Ferdinando RASO**

Dir. U.O.C. O.R.L. e Ch. Cervico-facciale  
P.O. Garibaldi Nesima, Catania

**Riccardo RODRIGUEZ Y BAENA SENIOR**

Consultant Neurochirurgia  
Humanitas Clinical and Research Hospital Rozzano -Milano

**Maurilio RUSSO**

Dirig. I Liv. U.O.C. O.R.L. e Ch. Cervico-facciale  
P.O. Garibaldi Nesima, Catania

---

---

**Franco TRABALZINI**

Dir. U.O.C. Chirurgia Otologica e della Base Cranica,  
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

**Claudio VICINI**

Dir. U.O.C. O.R.L.  
Osp. G.B.Morgagni-L.Pierantoni, Forlì

**Alessandra ZANOLETTI**

Dir. I Liv. U.O.C. O.R.L., Dip. Neuroscienze  
Ospedale-Università, Padova

**Carmelo ZAPPONE**

Dir. U.O. O.R.L.  
Casa di Cura Liotti, Perugia



## INTRODUZIONE

F. RASO

Il primo studio anatomico patologico su un caso di schwannoma si deve a Verocay nel 1910; ma si deve a Virchow, successivamente, la suddivisione dei tumori dei nervi periferici in veri neuromi ed in falsi neuromi: fra i primi Virchow inserì i ganglioneuromi ed i neuromi traumatici, fra i secondi i neurofibromi ed i neurilemmomi.

Per quanto lo Schwannoma sia una neoplasia con carattere prevalentemente benigno, ci si trova, talvolta, di fronte ad aspetti istologici di malignità, caratterizzata da alto numero di mitosi ed atipie cellulari, che incide per il 2% circa dei casi; per tale motivo il comportamento biologico degli schwannomi è da considerarsi incerto.

Le vecchie classificazioni delle neoplasie a partenza dalle guaine nervose differenziavano i **neurolemmoni** dai **neurilemmoni**: i primi a partenza dal neurolemma, ovvero dallo strato interno della guaina mielinica del nervo, i secondi, come i primi, a partenza dalle cellule di Schwann, ed inoltre, al contempo, dal neurilemma, cioè dalla membrana esterna al neurolemma. Già da tempo la differenziazione fra porzione interna (neurolemma) e quella esterna (neurilemma) della guaina di Schwann è stata abbandonata: i due termini sono considerati sinonimi e quindi questi tumori, prescindendo dalla provenienza interna o esterna di un nervo, vengono, attualmente, definiti schwannomi o anche neurinomi.

Oltre a questi, i neurilemmoni, i neurofibromi ed i tumori a cellule perineurali sono inseriti nella classificazione dei tumori dei nervi periferici, per quanto, di contro, gli autori anglosassoni indichino con il termine di

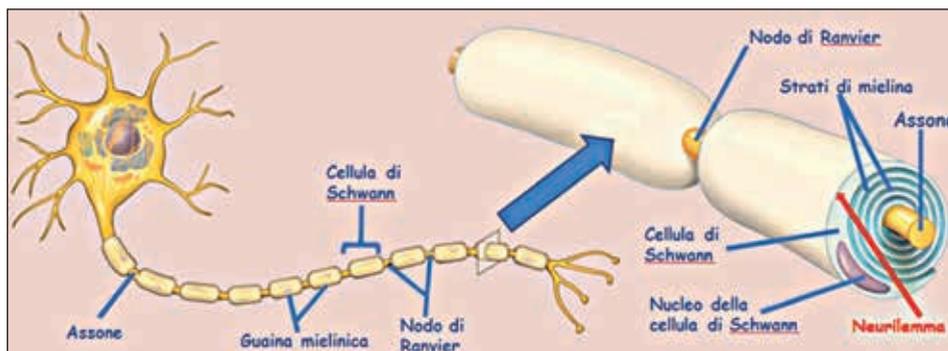


Fig. 1

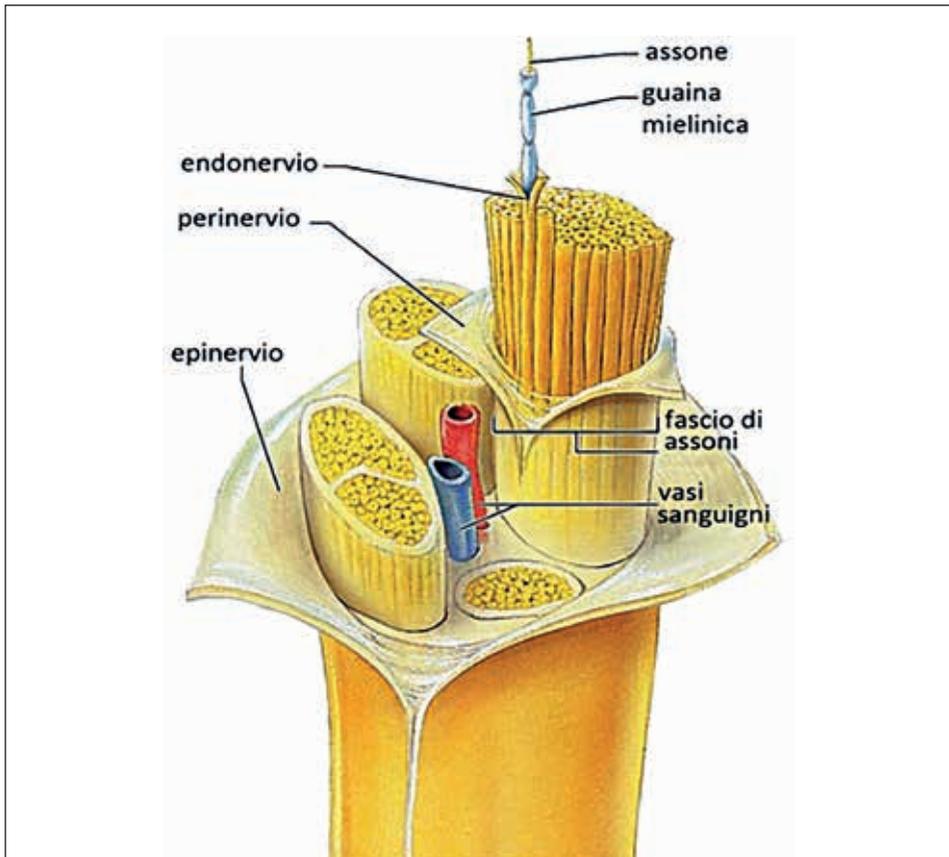


Fig. 2

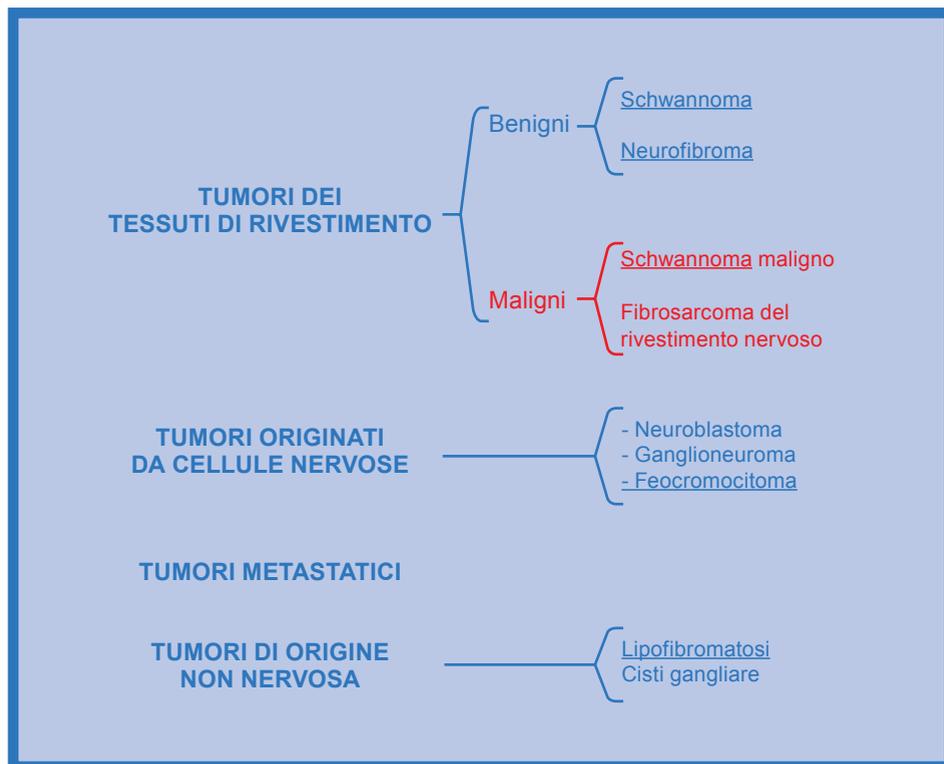
schwannomi la totalità delle neoplasie a carico dei nervi periferici, neurofibromi compresi.

Quasi quarant'anni orsono, precisamente nel 1975, la classificazione dell'Organizzazione Mondiale alla Sanità relativa ai tumori primitivi dei nervi periferici ha diversificato le neoplasie in schwannoma classico, schwannoma cellulare, schwannoma melanotico, neurofibroma, tumore a cellule granulose, mixoma delle guaine nervose (neurotecoma), perineurioma, tumori maligni delle guaine nervose.

Una classificazione a nostro avviso più immediata e pratica è quella di Dionigi del 2002, che distingue le neoplasie che prendono origine dai tessuti di rivestimento da quelle a partenza dalle cellule nervose.

Gli schwannomi sono i tumori più frequenti a carico del nervo, e possono esordire in qualunque regione attraversata da nervi periferici.

Sono più colpite le fasce di età che vanno dalla terza alla quinta decade, senza chiara prevalenza per il sesso. L'incidenza dello schwannoma è piuttosto bassa, attestandosi su circa 1/3000 nati.



**Tab. 1:** Classificazione dei tumori dei nervi periferici: Dionigi, 2002.

La localizzazione più frequente è a carico dei nervi cranici e del collo, con percentuali che oscillano fra il 25 ed il 45% a seconda degli autori. La seconda localizzazione per frequenza è quella relativa alla superficie ventrale degli arti superiori.

Solo i nervi ottico ed olfattorio non sono interessati dalla neoplasia, che localizzandosi con più frequenza nell'acustico, può comunque colpire tutti i nervi cranici, per quanto, con frequenza minore, i nervi faciale ed ipoglosso.

Per quanto riguarda l'VIII n.c., la reale incidenza dei neurinomi non è stimabile: secondo alcuni studi si assiste a 1 nuovo caso per anno ogni 100.000 circa; ma uno studio di Tos del 2004 evidenzia una variabilità dai 2 ai 20 casi per milione di abitanti. Rimanendo in tema di schwannomi dell'VIII, sembrerebbe, negli ultimi anni, essersi verificato un aumento della loro incidenza: si è ipotizzato che questo potrebbe essere dovuto, in assoluto, all'inquinamento elettroacustico (cuffie, telefoni cellulari, etc.): nello studio di Hardell Vestibular Schwannoma, Tinnitus and Cellular Telephones del 2003, condotto retrospettivamente dal 1960 al 1998, vengono evidenziati gli aumenti percentuali per anno di schwannomi dell'VIII.

Ma va certamente sottolineato un aumento relativo dei casi che giungono all'osservazione clinica dovuto alle moderne metodiche di indagine, sia strumentale che di diagnostica per immagini. Sebbene si assista, solitamente, ad una crescita media della neoplasia di circa 2 o 3 mm l'anno, recenti studi epidemiologici hanno dimostrato come sia rilevante la quota di neurinomi che non sia soggetta a crescita: è stato evidenziato che l'80% dei neurinomi intracanalari ed il 65-70% di quelli dell'APC possono rimanere dimensionalmente invariati per un periodo di 10 anni.

Gli schwannomi costituiscono circa l'80% della manifestazioni patologiche espansive dell'A.P.C.; altra patologia espansiva extra-assiale dell'A.P.C. è il meningioma che rappresenta il tumore di più frequente riscontro dopo il neurinoma dell'acustico.

Per quanto concerne il collo, lo spazio parafaringeo rappresenta, con una percentuale del 55% circa dei tumori di origine neurogena, la sede di più comune localizzazione; il nervo vago è il più frequentemente colpito, con un'incidenza che si assesta sul 50%, concordemente nelle casistiche internazionali. In percentuale decrescente lo schwannoma può interessare il simpatico cervicale, il glossofaringeo, l'accessorio, l'ipoglosso e il plesso brachiale.

Decisamente più rari gli schwannomi a carico del naso esterno (Adler 1997), dei seni paranasali e del rinofaringe (Hasegawa et al. 1997), dell'orofaringe (Sing et al. 1995, Thurnher et al. 2002) della laringe (Planter et al. 1995, Ingels et al. 1996), comprese le corde vocali (Weber et al. 1992).

Come precedentemente accennato, lo schwannoma, così come il neurofibroma, prende origine dalle cellule di Schwann, ma, contrariamente a quest'ultimo, presenta una capsula di clivaggio, interessa solamente solo uno o due fascicoli del nervo, dislocando gli altri senza infiltrarli.

Differentemente dallo schwannoma il neurofibroma non è capsulato, e, nel suo contesto, non si repertano le caratteristiche aree di Antony A e B; coinvolge la quasi totalità dei fascicoli nervosi, insinuandosi fra le fibre ed infiltrandole, con possibilità di trasformazione maligna nel 10-15% dei casi.

Lo schwannoma si presenta come neoplasia unica, a differenza del neurofibroma; nella neurofibromatosi multipla di von Recklinghausen, ad esempio, si assiste ad un quadro obiettivo caratterizzato da multipli noduli sottocutanei e da macchie cutanee di colore caffelatte. Il neurofibroma, inoltre, può, nel 10-15% dei casi, virare verso la malignità. I pazienti affetti da neurofibromatosi di Recklinghausen presentano rischi circa 3 o 4 volte superiori di sviluppare raiomiosarcomi, gliomi del nervo ottico, meningiomi, tumore di Wilms, e feocromocitomi.

Per i motivi sopra accennati appare evidente l'indispensabilità nel separare schwannoma e neurofibroma nell'ambito dei tumori benigni del rivestimento dei nervi periferici, da un punto di vista anatomopatologico e clinico, in funzione delle scelte terapeutiche e della prognosi.

---

---

Non è chiaro il perché la neoplasia dovrebbe comparire dal nervo vestibolare, tranne per il fatto che sia il nervo vestibolare che il ganglio tendono ad una iperproduzione di cellule di Schwann. È certo, inoltre, che i tumori di questo tipo repertati più precocemente all'interno del CUI prendono origine dalla porzione vestibolare dell'VIII, superiore o inferiore, nella zona di passaggio tra il rivestimento mielinico centrale e quello periferico, detta transition zone o anche Obersteiner-Redlich Zone (Xenellisc et al., Roosli et al.) come già studiato da Henschen nel lungo arco di tempo intercorso dal 1910 al 1955, tranne rare eccezioni della neoplasia con esordio nella componente cocleare dello statoacustico. Molti Aa. (Hardy e Crowe 1936, De Moura 1969, Leonard e Talbbott 1970, Schuknecht 1974) hanno repertato schwannomi di piccole dimensioni in reperti autoptici o nello studio di ossa temporali, dimostrando che l'incidenza della neoplasia è certamente superiore a quanto noto, essendo molti i casi asintomatici. Ma Henschen per primo dimostrò la loro origine dal nervo vestibolare studiando quattro di questi casi in sezioni seriali, fra quelli piccoli intracanalari di un cm. circa che prendevano origine dal n. vestibolare. Henschen, attraverso una ricostruzione in cera del tumore e del distretto in cui questo si trovava, evidenziava il decorso del n. faciale sopra la superficie anteriore della neoplasia, senza che questa lo attaccasse o infiltrasse, ed il n. cocleare, ben conservato, appariva come un nastro largo e sottile sopra la superficie anteriore, più in basso rispetto al tumore. Il Ganglio Spirale non mostrava nessun significativo cambiamento. I rami del n. vestibolare superiore erano circondati dal tumore come fosse un copricapo, e non era possibile separarli da esso, mentre i rami del n. vestibolare inferiore entravano direttamente dentro la massa tumorale. Il ganglio vestibolare era solo parzialmente avvolto dalla neoplasia. Come precedentemente accennato nel n. e nel ganglio vestibolare perdurano un eccesso di cellule embrionali precorritrici di cellule di Schwann e altre. È verosimile che da questo materiale cellulare indifferenziato possa prendere origine il tumore. Questa ipotesi sembrerebbe essere confermata dagli studi di Pirsig, che esaminando ossa temporali sezionate in serie repertò, solamente nel n. vestibolare superiore e nel ganglio, piccoli nidi di cellule di Schwann oltre che formazioni spirali attorno a corpi eosinofili e cellule gangliari che richiamano quelle del tipico schwannoma. Queste strutture venivano per l'appunto trovate, nel n. vestibolare e nel ganglio, vicino alla cresta trasversa, un comune sito di origine del neurinoma dell'VIII: per tale motivo venivano considerate come precorritrici dello schwannoma. Ma le motivazioni che conducono alla produzione di neoplasie da questi residui embrionali sono ancora sconosciute.

---

---

## Bibliografia

1. Adler HT, Cable BB, Casler JD, Greenspan RB. Pathologic quiz case 2. External nasal schwannoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:443-45.
  2. Almela Cortes R, Cervantes Gongora JA, Conde Perez de la Blanca I. Schwannoma of the cervical sympathetic chain. *An Otorinolaringol Ibero Am* 2002;29(1):37-46.
  3. Aygene E, Selcuk A, Ozdem C. Hypervascular parapharyngeal schwannoma: an unusual case. *Auris Nasus Larynx* 2002;29(2):215-7.
  4. Bebin J. Pathophysiology of acoustic tumours.
  5. Benzoni E, Cojutti A, Intini S, Uzzau A, Bresadola F. Schwannoma of the sympathetic cervical chain presenting as a lateral cervical mass. *Tumori* 2003;89(2):211-2.
  6. Chen KTK, Latorraca R, Fahich DF, Padgug A, Hafez GR, Gilbert EF. Malignant schwannoma, a light microscopic and ultrastructural study. *Cancer* 1980;45:1585-593.
  7. De Moura L. Inner ear pathology in acoustic neurinoma. *Arch. Otolaryngol.* 85:125-134.
  8. De Souza FM, Smith DE, Molony TJ. Management of brachial plexus tumors. *J Otolaryngol* 1982;8:537.
  9. Ducatman BS, Scheithaner RW. Malignant peripheral nerve sheath tumors with divergent differentiation. *Cancer* 1984;54:1049-57.
  10. Enzinger FM, Weiss SW. Benign tumors of peripheral nerves. In: *Soft Tissue Tumors*. 3rd ed. St Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc; 1995:821-88.
  11. Enzinger FM, Weiss SW. Benign tumors of peripheral nerves from "Soft tissue tumors". St. Louis, Toronto, London: The CV Mosby Co. 1983:800-832.
  12. Fornaro R. A proposito di un caso di schwannoma del collo: considerazioni clinico-terapeutiche. - *Il Filo di Arianna - Casi Clinici - Chirurgia per studenti del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia*, 2007 edited by ECGI Ed Genova, 01/2007.
  13. Franzen A, Koegel K. Neurinome im Halsbereich. *Laryngorhinootologie* 1996;75:250-53.
  14. Furukawa M, Furukawa MK, Katoh K, Tsukuda M. Differentiation between schwannoma of the vagus nerve and schwannoma of the cervical sympathetic chain imaging diagnosis. *Laryngoscope* 1996;106:1548-52.
  15. Ganesan S, Harar RP, Owen RA, Dawkins RS, Prior AJ. Horner's syndrome: a rare presentation of cervical sympathetic chain schwannoma. *J Laryngol Otol.* 1997;111(5):493-5.
  16. Gooder P, Farrington T. Extracranial neurilemmomata of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1980;94: 243-49.
  17. Harakuni T, Yoshii Y, Kinjyo T, Kushi S, Shingaki T, Yonaha H, Turushima H, Saito A, Hyodo A. Schwannoma of the cervical spinal cord with cervical angina: a case report. *No Shinkei Geka* 2001;29(7):641-5.
  18. Hardell L, Hansson Mild K, Sandström M, Carlberg M, Hallquist A, Pahlson A. Vestibular Schwannoma, Tinnitus and Cellular Telephones. *Neuroepidemiology* 2003;22:124-129
  19. Hardy M, Crowe SJ. Early asymptomatic acoustic tumors. *Arch. Surg.* 32:292-301.
  20. Hasegawa SL, Mentzel T, Fletcher CD. Schwannoma of the sinonasal tract and nasopharynx. *Mod Pathol* 1997;10:294-96.
  21. Hood RJ, Reibel JF, Jensen ME, Levine PA. Schwannoma of the cervical sympathetic chain. The Virginia experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109(1):48-51.
-

22. Ingels K, Vermeersch H, Verhoye C, De Potter C. Schwannomas of the larynx: a case report. *J Laryngol Otol* 1996;110:294-96.
  23. Lanzieri CF. Head and neck case of the day. Schwannoma of the right facial nerve. *AJR* 1997;160:275-79.
  24. Leonard J, Talbbott M. Asymptomatic acoustic neurilemoma. *Arch Otolaryngol*. 91:117-124.
  25. Leroux-Robert J. Tumeurs nerveuses O.R.L. et cervico-faciales. 8° Congres de le Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale. Paris, New York, Barcelone, Milan; Ed. Masson 1977.
  26. Llorent Arenas EM, Vicente Gonzalez E, Adiego Leza I, Damborenea Tajada J, Martinez Berganza R. Lateral cervical tumor of neural etiology: cervical schwannoma. *An Otorinolaringol Ibero Am* 2001;28(3):233-40.
  27. Maniglia AJ, Chandler JR, Parker JG. Schwannomas of the parapharyngeal space and jugular foramen. *Laryngoscope* 1979;89:1405-14.
  28. Mazzoni A, Sanna M, Saleh E, Achilli V. Lower cranial nerve schwannomas involving the jugular foramen. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:379-79.
  29. Meis JM, Enzinger FM, Martz KI, Neal JA. Malignant peripheral nerve sheath tumors (Malignant schwannomas) in children. *Am J Surg Pathol* 1992;16:694-707.
  30. Mikaelian DO, Holrries WF, Simonian SK. Parapharyngeal schwannomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981;89:77-81.
  31. Orosz ZS, Sàpi Z, Szetirmay Z. Unusual benign neurogenic soft tissue tumour, epithelioid schwannoma or an ossifying fibromixsoid tumour? *Path Res Pract* 1993;21:221-25.
  32. Panneton JM, Rusnak BW. Cervical sympathetic chain schwannomas masquerading as carotid body tumors. *Ann Vasc Surg* 2000;14(5):519-24.
  33. Pirsig W, Eckermeier L, Mueller D. As to the origin of vestibular Schwannomas. Seminar on diagnosis and management of acoustic tumors and skull base tumors. Ear Research Institute, Los Angeles. (Feb. 28-March 3, 1978).
  34. Planter MM, Hagay C, De Maulmont C, Mahe H, Banal A, Gentile A, Cherel P, Mayras C. Laryngeal schwannomas. *J Radiol* 1995;21:221-25.
  35. Roosli C, Linthicum FH et al. What Is the Site of Origin of Cochleovestibular Schwannomas. *Audiol Neuroto* 2012;17:121-125.
  36. Rosner M, Fisher W, Mulligan L. Cervical sympathetic schwannoma: case report. *Neurosurgery* 2001;49(6):1452-4.
  37. Schuknecht HF. Pathology of the ear. Harvard University Press. Cambridge, Mass. 1970.
  38. Sheridan MF, Yim DW. Cervical sympathetic schwannoma: a case report and review of the English literature. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117:206-10.
  39. Shoss SM, Donovan DT, Alford BR. Tumors of the parapharyngeal space. *Arch Otolaryngol* 1985;111:753-57.
  40. Sing B, Ratnjattan S, Maharaj TP, Ramsaroop R. Schwannoma of the posterior pharyngeal wall. *Laryngol* 1995;109:883-85.
  41. Takimoto T, Kato H, Umeda R. Parapharyngeal schwannoma of the cervical sympathetic chain in a child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1989;18(1):538.
  42. Thurnher D, Quint C, Pammer J, Schima W, Denk DM. Dysphagia Due to a Large Schwannoma of the Oropharynx. Case Report and Review of the Literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002;128:850-2.
- 
-

43. Torre V, Bucolo S, Galletti B. Schwannomi benigni extracranici del distretto cervico-facciale: considerazioni anatomo-cliniche e diagnostiche su una nostra casistica e revisione letteraria. *Acta Otolaryngol Ital* 1999;19:160-65.
  44. Tralla M, Schindler RA. Twelfth nerve neurilemmoma occurring in the middle ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982;90:662-64.
  45. Verocay J. Zur Kenntnis der "Neurofibrome". *Beitr Pathol. Anat.* 1910;48:1-69.
  46. Weber R, Kronsbein H. Neurilemmoma of the vocal cord: a case report. *Laryngo Rhino Otol* 1992;71:426-28.
  47. Xenellis JE, Fred H. Linthicum. On the Myth of the Glial/Schwann Junction (Obersteiner-Redlich Zone): Origin of Vestibular Nerve Schwannomas. *Otology & Neurotology* 24:1.
-

## LA STORIA

F. RASO, M. RUSSO, P. CONDORELLI

Nella seconda metà del '700, e precisamente nel 1777 per merito di Stan-difort, ci furono sporadiche segnalazioni di tumori dell'angolo ponto-cerebellare dovute a rilievi autoptici, ma non accompagnate da alcuna descrizione clinica sulla sintomatologia del paziente. Nei primi anni del 1800 vi fu un intenso interesse per il funzionamento dei vari nervi e del sistema nervoso centrale. Sir Charles Bell a Londra è stato il primo a scoprire la funzione sensoriale del quinto nervo cranico e la funzione motoria del set-timo. Nel 1830 pubblicava un eccellente studio clinico su un tumore dell'a-custico descrivendo dettagliatamente anamnesi e il rapporto autoptico.

Nel 1842, Cruveilhier pubblicava il caso di un paziente morto a 26 anni per un tumore dell'acustico, descrivendo la sordità come primo sintomo; descrisse all'autopsia una dilatazione del condotto uditivo interno, l'inva-sione di nervi cerebrali adiacenti, fino all'erosione della sella turcica. Ma nonostante l'interesse che tali pubblicazioni suscitarono, le lesioni erano aldilà di ogni possibile trattamento chirurgico disponibile in quel momento, mancando del tutto nozioni di asepsi, batteriologia, radiologia, anestesia, diagnosi clinica e strumentazione medica al fine di una diagnosi corretta e che precedesse dei sintomi così gravi ed eclatanti.

Un altro tassello che a poco a poco contribuiva al completamento del nostro immaginario puzzle intitolato "Trattamento dei neurinomi dell'acu-stico" lo si deve a Morton, che nel 1846 presso il Massachusetts General Hospital, dimostrava con successo la possibilità di effettuare un intervento chirurgico utilizzando l'etere come anestetico. Questo consentì interventi chirurgici in vita del paziente, trattando patologie che solo poco tempo prima erano evidenziabili solo all'autopsia. Ma rimaneva ancora irrisolto il gravoso problema della sepsi: nonostante l'anestesia, infatti, tutti gli inter-venti di neurochirurgia erano solitamente gravati da elevatissima mortalità non appena il chirurgo si spingeva oltre la dura. A tal proposito intervenne Semmelweis, che a Vienna, nel 1861, pubblicò quella che, a suo dire, rap-presentava una grande scoperta: il semplice espediente di lavaggio delle mani avrebbe potuto ridurre virtualmente la sepsi, e a tal proposito si cita-vano le discrepanze, in termini di mortalità, fra i parti condotti in maniera "pulita", e quelli condotti senza precauzioni; ma questa salvaguardia non era accettata dalla totalità dei medici e dei chirurghi di quei tempi, che sottovalutavano il problema, forse per l'acquisita consuetudine alla man-canza di alcuna precauzione riguardante anche la sola pulizia. Pasteur, in

---

---

alcuni esperimenti condotti dal 1857 al 1863, scoprì che la putrefazione della materia organica è dovuta all'azione di micro-organismi. Nei primi anni 1860 il lavoro di Pasteur fu oggetto di approfondimento da parte di un giovane chirurgo di nome Lister, che riconobbe il collegamento tra microrganismi e infezione, cercando, quindi, di sviluppare i principi di asepsi in chirurgia. La sua prima pubblicazione su questo argomento è del 1867. La Medicina ormai aveva acquisito due strumenti essenziali per un'efficace chirurgia: anestesia e asepsi. L'invenzione dell'oftalmoscopio, a cura di Helmholtz nel 1850, diede un ulteriore, importante contributo per la diagnosi e lo studio dei tumori dell'encefalo.

Ma fu nei decenni 1880-1890 che iniziò un grande interesse verso la neurologia, a cura di scienziati famosi come Babinski, Hughlings, Jackson e altri. Nel decennio 1890-1900 Luciani, Russell, Ferrier e Turner, condussero dei lavori sperimentali che evidenziavano come disturbi omolaterali del cervelletto provocavano alterazioni del coordinamento degli arti, identificati dai termini atassia, astasia, asinergia, dismetria e distonia. E von Graefe, utilizzando da neurologo un presidio oftalmologico, l'oftalmoscopio di Helmholtz, riconobbe nel papilledema un rapporto con i tumori intracranici, aumentando ragionatamente il numero dei pazienti potenzialmente portatori di neoplasie cerebrali.

Nel 1890, quindi, due grandi discipline mediche, neurologia e chirurgia, iniziarono a lavorare sinergicamente, sospettando o riconoscendo un paziente con un tumore dell'encefalo per la concomitanza di cefalee e di papilledema, e si iniziarono a localizzare topograficamente le neoplasie come sopra-tentoriali o sotto-tentoriali in caso di concomitante atassia cerebellare. A questo punto iniziarono con più frequenza gli studi autopistici nei pazienti deceduti per sospetto di tumori cerebrali, tanto che Starr, nel 1893, in collaborazione col grande chirurgo generale McBurney, che diede il nome ad un'incisione addominale, affermò che il 7% di tutti i tumori intracranici erano da considerarsi passibili di trattamento chirurgico.

La collaborazione sempre più frequente fra neurologi, come Beevor, e chirurghi come Ballance veniva evidenziata nel 1894, quando a Londra venne effettuato un intervento per via sub-occipitale che diede un risultato che, per l'epoca, era da considerarsi entusiasmante. L'asportazione della neoplasia veniva effettuata inserendo un dito fra il ponte e la massa tumorale: il paziente sopravvisse all'intervento, seppur con un deficit completo di V e VII, ed ulcere corneali che indussero all'exeresi del globo oculare. Il paziente veniva controllato negli anni successivi all'intervento, risultando ancora in vita dodici anni dopo.

Lo stesso Ballance pubblicava, nel 1907, un libro sui tumori intracranici. Si dedicò anche, e con successo, alla chirurgia otologica e delle infezioni delle ossa temporali con estensione al sistema nervoso centrale, argomento sul quale pubblicò due volumi.

Il punto di svolta nella storia del neurinoma dell'acustico si verificava agli inizi del XX secolo: l'attenzione dei neurologi progredì a tal punto che si

---

assistette a un miglioramento della diagnosi tale che i tumori cerebrali venivano diagnosticati in vita, in base alla sintomatologia, ivi compreso i segni dati dalla elevata pressione intracranica, per quanto, ovviamente, la valutazione topografica dei tumori era molto discutibile. E furono gli stessi neurologi ad indurre alcuni loro colleghi chirurghi a tentare l'exeresi di questi tumori, ottenendo alcuni, per quanto sporadici, successi. Il nostro immaginario "puzzle" chiamato neurinoma dell'acustico si arricchisce, tassello dopo tassello, sempre più.

Nei primi del 900:

- Virchow tra il 1850 e il 1860 si dedicò allo studio istologico dei tumori cerebrali, differenziando i tumori dei nervi periferici in veri neuromi ed in falsi neuromi, inserendo fra i primi i ganglioneuromi ed i neuromi traumatici, fra i secondi i neurofibromi ed i neurilemmomi.
  - Halsted, strenuo sostenitore della sterilità operatoria, nel 1890 introdusse i guanti di gomma.
  - Bennett sviluppò la macchina del gas nel 1895, utilizzando l'etere.
  - Roentgen nel 1895 cercò di utilizzare delle proiezioni radiologiche per la diagnosi di tumori cerebrali. In seguito a questi studi Oppenheim nel 1897 rivelò un tumore intracranico evidenziando l'assenza di punti di riferimento della sella turcica, diagnosticando con esattezza un tumore del corpo pituitario.
  - Nel 1902, Henneberg e Koch introdussero il termine "tumore dell'angolo ponto- cerebellare", evidenziando che i riferimenti ai tumori devono indicare una regione anatomica piuttosto che un punto di origine.
  - Nel 1910 Verocay descriveva i tumori dell'acustico, sottolineando la natura istologica benigna e ipotizzando la probabile sede di partenza.
  - Nel 1911 Cushing mise a punto delle clip d'argento, che rappresentarono una importante innovazione nel controllo dell'emorragia intracranica.
  - Sempre Cushing, dal 1902 al 1917, trattava 784 casi di neoplasie cerebrali, trenta delle quali erano tumori dell'VIII. E proprio questi divennero il principale argomento della sua trattazione, pubblicata nel 1917. Per avere un quadro della valutazione preoperatoria e della chirurgia dei tumori dell'VIII nei primi del '900, si può fare riferimento alle descrizioni di Cushing su due tumori operati nel 1906 a breve distanza uno dall'altro. Cushing posizionava il paziente in posizione prona, utilizzando un supporto per le spalle e un poggiatesta da lui stesso sperimentato. Con tale posizionamento si riduceva il problema della caduta indietro della lingua anche utilizzando una anestesia con etere in maschera piuttosto che anestesie endotracheali. I primi due casi di Neurinoma dell'acustico operati da Cushing esitarono in un paziente morto dopo tre giorni ed un altro sopravvissuto quasi tre anni, dopo un intervento di exeresi parziale della neoplasia.
- 
-

Altri neurochirurghi dell'epoca iniziarono a trattare chirurgicamente i neurinomi dell'acustico, ma con un tasso di mortalità che andava dal 70 al 90%, sia intra operatoria che immediatamente post operatoria. Ma perché, quindi, non abbandonare ulteriori tentativi di chirurgia, lasciando il paziente in vita mesi o anni, data la lentezza di crescita del neurinoma, fino al sopraggiungere dell'inevitabile insufficienza respiratoria? Perché eseguire un intervento chirurgico con 80% di possibilità che il paziente non sarebbe vissuto più di un paio di giorni? Cushing stesso rispondeva a queste domande descrivendo il caso del suo terzo intervento per neurinoma dell'VIII, effettuato nel 1906. Il suo commento fu: *"...in vista dei sintomi avanzati i risultati in questo caso erano buoni come ci si potrebbe aspettare, con tre anni e mezzo di vita abbastanza confortevole. Se la diagnosi fosse stata fatta un anno prima i risultati sarebbero stati ancora più gratificanti"*. Il caso in questione era rappresentato da una donna giovane, anacusica da un orecchio, affetta da fortissime cefalee, grave atassia cerebellare e completa perdita del visus. L'exeresi parziale del tumore con via di accesso suboccipitale dava riduzione dell'atassia e della cefalea, e parziale recupero del visus. La paziente decedeva tre anni dopo per probabile insufficienza respiratoria.

Appare chiaro che i pazienti con neurinoma dell'acustico nel 1900 non avevano una diagnosi corretta se non in fase estremamente avanzata. L'intensità e la gravità della sintomatologia, l'atassia, le cefalee, la cecità, la sordità, le vertigini con vomito e tutti i segni da compressione dei nervi cranici giustificavano un tentativo che non fosse l'attesa della morte con indicibili sofferenze. C'è da precisare, inoltre, che spesso ai pazienti veniva erroneamente posta diagnosi di sifilide, e che per ridurne le sofferenze venivano trattati con oppiacei, con l'effetto di deprimere ulteriormente la funzione respiratoria, accelerando la morte per insufficienza respiratoria. Per quanto meramente palliativo, in quanto l'exeresi parziale del tumore aveva solo il fine di ridurre la pressione intracranica decomprimendo la zona suboccipitale, il contributo di Cushing è da considerarsi essenziale. Egli si prodigò nella sensibilizzazione e nella conoscenza dei colleghi del tempo alla patologia, cercando di migliorare la diagnosi e quindi far sì che i pazienti arrivassero alla chirurgia in condizioni meno disperate; i suoi sforzi continui furono volti al miglioramento delle tecniche chirurgiche per diminuire l'elevato tasso di mortalità operatoria, ma anche quello dovuto alla malattia in sé.

In un periodo di 15 anni, Cushing analizzò una grande quantità di dati non solo sui pazienti, ma anche interrogando i loro parenti, nel tentativo di studiare dettagliatamente le varie fasi della progressione sintomatologica legata ai tumori dell'acustico, e, pubblicando i risultati nella sua monografia, alla voce "Afterword" parla delle sue conclusioni: *"Dal gruppo di pazienti in studio e dall'analisi dei singoli sintomi si deduce che la pro-*

---

*gressione sintomatologica del tumore dell'acustico si verifica mediamente con le seguenti fasi: la prima fase con manifestazioni uditive e labirintiche; secondariamente con dolori occipito-frontali e con sofferenze suboccipitali; la terza fase con la incoordinazione e l'instabilità di origine cerebellare; la quarta con il coinvolgimento dei nervi cerebrali adiacenti; la quinta fase con gli indici di aumento di pressione intracranica; la sesta con disartria, disfagia, e, infine, con le crisi e le difficoltà respiratorie di origine cerebellare".* In molti altri capitoli della monografia Cushing sottolinea come la perdita uditiva unilaterale è il primo sintomo di un tumore dell'VIII, e proprio su questo il paziente va attentamente interrogato. Anche in questo Cushing fu un precursore: infatti la sua descrizione temporale sul decorso della malattia neurinoma dell'acustico identificata dai sintomi, poco differisce dalla descrizione odierna delle tre fasi otologica, otoneurologica e neurologica.

Analizziamo adesso gli approcci chirurgici dell'epoca.

Nei primi del '900 venne perfezionata la mastoidectomia radicale. Nel 1904 Panse affermò che un approccio più diretto alla neoplasia avrebbe potuto essere attraverso l'osso temporale, definendo questa metodica d'intervento come trans-labirintica. In effetti si trattava di una mastoidectomia radicale con la rimozione di tutto il labirinto, la coclea e il nervo facciale. Ma questa metodica venne eseguita solo poche volte, poiché gravata da alto tasso di mortalità dovuto ad emorragie dai seni venosi che circondano il temporale, ed ancora per la liquorrea dalla cavità mastoidea. Nel 1911 Quix asportò una neoplasia di piccole dimensioni ad un paziente che, comunque, morì dopo pochi mesi per la persistenza del neurinoma che era stato solo parzialmente asportato. Da ricordare i tentativi di rimozione del tumore tramite l'approccio di Krause, per via suboccipitale unilaterale; ma tale metodica era anch'essa gravata da alto tasso di mortalità. Marx nel 1913 effettuava cinque casi di intervento combinato translabyrinthico- suboccipitale, ma in linea con quanto precedentemente detto, una delle principali cause di exitus per questi pazienti era dovuta a complicanze meningitiche da fistola liquorale per il tramite della cavità mastoidea radicale. Ma in contrapposizione con quanto precedentemente detto nel 1915, Zange e Schmiegelow effettuavano numerose operazioni per via translabyrinthica, senza le complicanze sovra descritte per questa metodica, al punto tale da raccomandarne l'utilizzo.

Successivamente, nell'approccio combinato per via translabyrinthica con quella suboccipitale, si ricorse, in alcuni casi, alla legatura del seno sigmoideo.

Cushing, descrivendo ed, al contempo, dissertando sulle metodiche di approccio al neurinoma che venivano all'epoca utilizzate, afferma testualmente: *"...Affinché la via trans-labirintica diventi l'approccio più indicato è necessario arrivare alla diagnosi precocemente e con tumori molto piccoli; quindi bisogna migliorarsi nella diagnosi oltre che nella tecnica chirurgica".*

---

Negli anni successivi Cushing sviluppò la sua metodica, standardizzando l'esposizione suboccipitale bilaterale con rimozione parziale del neurinoma. A seguito la tecnica chirurgica da lui stesso descritta: *“Fin dall’inizio è sembrato che questa operazione possedesse determinati vantaggi, contrariamente a quelli precedentemente descritti: l’esposizione della superficie posteriore del cervelletto bilateralmente, che, combinata con la deliquorazione, serve prontamente ad alleviare la tensione intracranica che a sua volta permette la dislocazione degli emisferi per esporre i recessi senza compromettere i centri midollari o traumatizzare il lobo cerebellare adiacente. Inoltre, permette una buona emostasi e permette di portare a termine l’intervento in un’unica seduta; inoltre permette una sutura a strati dei piani senza drenaggio, diminuendo quindi il rischio di complicanze postoperatorie, oltre a dare al paziente una conservazione dell’udito e una ferita sul collo presentabile. L’ampia apertura cranica, inoltre, è una misura efficace non solo contro l’eventuale edema precoce ma anche nel futuro, in vista della decompressione per una quasi inevitabile ripresa della crescita. Alcuni limiti dell’operazione, così come è stato delineato, si trovano nel dispendio di tempo: non si potrebbero intraprendere due interventi come questo in un giorno; attualmente con questa procedura è possibile solamente l’enucleazione del tumore piuttosto che una rimozione completa. Questi, tuttavia, sono inconvenienti comuni a tutti gli interventi per tumori in questa difficile regione, se sono intrapresi con le dovute precauzioni e il rispetto per la vita”*.

Il maggior numero di tentativi di enucleazione del neurinoma venivano effettuati attraverso l’area suboccipitale, tentando l’escissione del tumore totalmente o in modo frammentario. Ma il sanguinamento dai rami dell’arteria basilare era spesso profuso, portando il paziente ad immediato decesso. I pazienti sopravvissuti, avevano paralisi del facciale e il coinvolgimento del nono, decimo, undicesimo e dodicesimo nervo cranico. Per tali motivi Cushing abbandonò i tentativi di rimozione totale. Leggendo le storie dei casi clinici di Cushing, oltre alle sue dettagliate descrizioni riguardanti sia lo sviluppo dei sintomi del paziente che la valutazione neurologica, come per altro già precedentemente accennato, egli commenta i nuovi test uditivi disponibili, come il diapason e il Galton e i test col fischiello; vengono riportate ed ampiamente apprezzate le metodiche di mascheramento nelle perdite uditive monolaterali.

Barany pubblicò numerosi articoli su test calorici dal 1906 al 1913. Per questi studi ricevette il premio Nobel nel 1914. Cushing si avvale di questi studi utilizzando le prove caloriche nei pazienti che trattò dal 1910 in poi.

Henschen nel 1912 riportava casi di autopsia di neurinomi dell’acustico che dilatavano il porus acusticus, e che, quindi, si sarebbero potuti evidenziare radiologicamente. Schuller nel suo libro sulle nuove metodiche radiologiche descrisse una proiezione laterale delle ossa temporali, che venne appunto chiamata posizione di Schuller, mediante la quale si tentò di visualizzare il porus acusticus internus dilatato dalla neoplasia.

---

Ma nel 1913 Cushing affermò che i raggi X del porus acusticus internus non sono esaustivi e che avrebbero dovuto essere perfezionati per poter dare una certa diagnosi.

Da quanto finora detto appare evidente il salto qualitativo esistente fra i primi periodi in cui si cominciava ad affrontare il problema delle neoplasie della fossa cranica posteriore, limitandosi all'osservazione clinica ed alle autopsie, e il periodo di Cushing, nel quale si cominciavano ad affrontare in vita le neoplasie, seppur con una metodica chirurgica approssimativa e con un elevatissimo tasso di mortalità. Ma era l'inizio. La nuova era, che potremmo definire l'era di Cushing, nella quale venivano apportati miglioramenti sostanziali alle primordiali metodiche chirurgiche, sarebbe durata fino alla metà degli anni quaranta, quando le nuove tecniche di microchirurgia avrebbero portato benefici sostanziali: il percorso che, partendo dal trattamento che prevedeva solamente una rimozione parziale del neurinoma con riduzione dei sintomi e il prolungamento della vita, sarebbe arrivato all'asportazione radicale del tumore.

Gli anni a seguire sono caratterizzati da un approccio alla chirurgia più rigoroso, in quanto la neurochirurgia era divenuta, a tutti gli effetti, una specialità, per cui l'interscambio sia culturale che delle esperienze fra i neurochirurghi era garanzia di miglioramento, a cui contribuivano le metodiche, ormai da tutti riconosciute, di decompressione per l'ipertensione intracranica messe a punto da Cottrell; inoltre le clip di Cushing e la cera per osso di Horsley rendevano più agevole il controllo delle emorragie. A Cushing il merito certo della minuziosa documentazione e, soprattutto, divulgazione dei sintomi del neurinoma dell'acustico, motivo per cui venivano quantomeno sospettati in una fase decisamente più precoce della loro crescita, e prima che si sviluppasse l'ipertensione intracranica. Nella sua ricerca costante di miglioramento Cushing si avvale di tutte le innovazioni tecnologiche, come, ad esempio, l'utilizzo del primo sfigmomanometro a mercurio, ideato dall'italiano Scipione Riva-Rocci, che gli consentiva di monitorare la pressione arteriosa del paziente anestetizzato. Come già accennato, negli anni venti l'obiettivo della chirurgia era la rimozione parziale del tumore per decomprimere la fossa cranica posteriore al fine di dare qualche anno in più di vita ed una sua migliore qualità. In quel tempo la maggior parte delle diagnosi dei neurinomi dell'VIII si effettuava quando la sintomatologia era data dalla triade ipoacusia neurosensoriale monolaterale progressiva, deficit dei nervi cranici, e aumento della pressione endocranica; ma Cushing in virtù della sua capacità di effettuare una diagnosi precoce trattava sempre meno casi clinici così gravi. La personalità neurochirurgica che caratterizzò questo periodo fu, indiscutibilmente, quella di Dandy, allievo di Cushing, neurochirurgo innovativo e brillante, capace di raggiungere vette chirurgiche ben più alte di quelle dei suoi contemporanei. Ma incomprensibilmente Cushing e Dandy entrarono in conflitto, non riuscendo a riconoscere vicendevolmente la sinergia

---

dei contributi che erano stati capaci di dare alla neurochirurgia. Nel 1918 Dandy introdusse la Ventriculografia celebrale tramite l'introduzione di aria nei ventricoli, estremamente importante per la valutazione preoperatoria delle masse intracraniche. Secondo Dandy il fine ultimo del trattamento chirurgico non doveva essere la sola attenuazione dei sintomi ma la completa guarigione del paziente. Anche Dandy, nei primi due casi trattati nel 1915, aveva provato la decompressione chirurgica, tramite l'esposizione cerebellare bilaterale e l'apertura della dura della fossa cranica posteriore. Entrambi i pazienti presentavano pressione endocranica elevata, ma ciò nonostante, al momento dell'intervento, erano coscienti e in buone condizioni fisiche. Ma morirono entrambi entro 12 ore. Secondo Dandy la causa del decesso era da attribuire allo shift di entrambi gli emisferi cerebellari e del troncoencefalo da parte del neurinoma e l'ipotensione sul tentorium dovuta all'idrocefalo. Riconobbe il blocco dell'acquedotto di Silvio senza, tuttavia, specificare se venne usata una derivazione ventricolare secondo Krause durante l'intervento.

La procedura che Krause mise a punto nel 1903, e che anche Cushing raccomanda nella sua monografia del 1917 per la riduzione dell'ipertensione endocranica, consisteva nell'introduzione di un trocar attraverso il tentorio nel ventricolo laterale, per consentire la deliquorazione. Dandy operò sia con la tecnica di enucleazione parziale secondo Cushing, sia con quella di enucleazione totale. Con la tecnica di enucleazione intracapsulare secondo Cushing, Dandy operò tre pazienti, ma due di loro morirono per meningite. I diversi insuccessi avuti con l'enucleazione totale della neoplasia in unico step, digitalmente ottenuta, servirono a convincerlo che l'enucleazione con dito era inaffidabile e decisamente traumatica, poiché si verificava costantemente un sanguinamento eccessivo, nonostante cercasse di controllarlo utilizzando tamponi di cotone e clip, o anche frammenti di muscolo, con tecnica sperimentata anni prima da Horsley. Il tempo era maturo per la prima asportazione in toto di un neurinoma dell'acustico, che venne effettuata nel 1917: approccio per via suboccipitale, ribaltamento del lobo cerebellare tramite incisione della calotta esterna del cervelletto, ed exeresi "completa" della neoplasia mediante rimozione accurata della capsula.

Con tale metodica, dal 1917 al 1924 operò ancora cinque pazienti affetti da neurinoma dell'VIII e pubblicò i risultati nel 1925, facendo infuriare Cushing che definiva temeraria la rimozione totale di quel tumore, supportato dalla sua mortalità operatoria, più bassa di quella di Dandy: 10 vs 8%. Quest'ultimo rispondeva alle accuse sostenendo che l'intervento radicale, per quanto più rischioso, evitava le recidive, che erano, spesso, la causa mortis dei pazienti di Cushing.

Già nel 1925, Dandy aveva operato ventitré neurinomi dell'VIII, con la tecnica chirurgica da lui modificata; e fino al 1961, anno dell'avvento della microchirurgia, la sua metodica rappresentava secondo tutti i neurochirurghi dell'epoca, il gold standard per l'exeresi dei neurinomi dell'acustico.

---

---

Dandy ottenne una drastica riduzione della mortalità operatoria, e stante la radicalità dell'exeresi, anche una riduzione della mortalità data dalle recidive. Di contro, tutti i pazienti presentavano una paralisi del faciale completa. I primi tentativi di salvaguardare il faciale, utilizzando comunque la tecnica di Dandy, si devono ad Olivecrona, ma molti anni dopo.

Con l'aumento dei successi, dagli anni 30 in poi, si iniziarono a studiare le cause di morte intra e post operatoria, verificando, al contempo, una mortalità inversamente proporzionale alla dimensione del neurinoma. Inizialmente questo dato veniva spiegato dal minore edema cerebrale preoperatorio, e dal fatto che una pressione intracranica non elevata riducesse il rischio di infarto postoperatorio del troncoencefalo. Anche in questo Dandy fu innovativo, riconoscendo l'importanza della cauterizzazione e il clippaggio dei vasi peritumorali. Ma si deve ad Atkinson lo studio, pubblicato nel 1949, che, valutando autopticamente sei pazienti deceduti dopo l'exeresi di neurinoma dell'VIII, evidenziava lesioni emorragiche o tromboemboliche dell'Aica, documentando come questo rappresenti la causa principale di mortalità operatoria, mentre precedentemente si riteneva che l'edema cerebellare e l'infarto del tronco encefalo fossero dovuti alla incauta manipolazione di queste strutture durante l'intervento. Infatti in uno dei casi, nonostante la piccola dimensione del neurinoma, Atkinson evidenziò necrosi del ponte e dei peduncoli cerebellari dovuta a lesione dell'arteria cerebellare antero-inferiore; ma le sue osservazioni, per quanto corrette nello spiegare una delle cause prime di mortalità operatoria, non potevano determinare cambiamenti nella tecnica chirurgica: bisognava, per questo, attendere l'avvento della chirurgia al microscopio, nel 1961.

Dalla fine della seconda guerra mondiale l'interesse verso la Neurochirurgia era significativamente aumentato, con un gran numero di specialisti in grado di operare il distretto ponto-cerebellare. Ovviamente a maggiore esperienza e casistica personale del chirurgo con i neurinomi dell'VIII corrispondeva una minore incidenza di complicanze e mortalità.

Nel contempo, da parte degli otoiatri, era molto aumentata l'attenzione verso le ipoacusie, specie monolaterali, anche grazie al trattamento chirurgico dell'otosclerosi che Lempert mise a punto verso la fine degli anni '30, e verso le forme vertiginose, nelle quali le prove vestibolari erano di uso comune; attenzione ancora maggiore si riservava ai casi di concomitante paralisi del faciale; in questi casi divenne pratica diffusa lo studio radiologico delle rocche petrose, tecnica introdotta da Hinchen già nel 1920 e poi perfezionata da Towne. Tutto questo consentiva una diagnosi di neurinoma, nella maggioranza dei casi, precedente ai segni di ipertensione endocranica. E quindi cosa fare? Operare precocemente con rischio di morte, provocando, in ogni caso, anacusia e paralisi del faciale, o, piuttosto, operare solo alla comparsa di altri, più gravi, sintomi? È ovvio che nel secondo caso la paralisi faciale postoperatoria si sarebbe verificata comunque, ma con un rischio di mortalità operatoria e co-morbilità

---

---

ben più alto, dovuto alle maggiori dimensioni del neurinoma. Nel 1950 Pennybacker e Cairnes erano strenui sostenitori del wait and see, mentre Dandy era orientato verso la chirurgia quanto più precoce possibile, nonostante il fatto che in quegli anni la mortalità media degli interventi da lui effettuati fosse del 22% circa. È pur vero che i dati relativi alla mortalità per gli interventi per neurinoma dell'acustico negli ospedali californiani nel periodo 1942-1962 fossero piuttosto sconfortanti, dipendendo verosimilmente dall'esperienza del chirurgo. Degli 85 pazienti operati, 31 morirono poco dopo l'intervento, con una mortalità del 36,5%. Altri sei pazienti morirono entro 1 anno, con una mortalità ad 1 anno del 43,5%. Di contro Pool, esperto neurochirurgo, operò 72 pazienti tra il 1950 e il 1965, riportando una mortalità operatoria, da considerare bassa per quell'epoca, del 12,5%. Il neurochirurgo con la casistica operatoria più importante fu lo svedese Herbert Olivecrona, che operò 415 neurinomi dell'VIII tra il 1931 e il 1960, riportando una mortalità del 19,2%. Olivecrona, nella sua vastissima produzione scientifica, sottolineava come nella sua casistica il tasso di mortalità fosse significativamente differente a seconda della dimensione della neoplasia: 4,5% nei piccoli tumori e 22,5% nei tumori di grandi dimensioni. Ma certamente, oltre alla mortalità, bisognava confrontarsi con i frequenti e gravi reliquati post operatori: non solo sordità e paralisi del facciale, ma atassia e paresi controlaterale rendevano il paziente completamente invalido. Ma le nuove applicazioni di microchirurgia avrebbero garantito una significativa riduzione della mortalità e delle comorbidità.

Nell'ambito della chirurgia dei neurinomi dell'acustico, di tutto il 1900 certamente Harvey Cushing, Walter Dandy e William House sono state le tre pietre miliari. Si è già parlato di Cushing e di Dandy. William House rappresenta in assoluto il capostipite dell'era moderna di questa chirurgia, che ebbe inizio nel 1956, quando fece diagnosi di un tumore dell'acustico in un giovane di Los Angeles, i cui sintomi erano acufeni e anacusia monolaterale. I neurochirurghi dell'epoca operavano i tumori dell'angolo ponto-cerebellare solo nel caso in cui coesistessero deficit di altri nervi cranici oltre quelli a carico dell'ottavo, atassia e/o papilledema, a causa dei persistentemente elevati tassi di morbilità e mortalità conseguenti alla chirurgia della fossa cranica posteriore. Gli interventi in quel distretto venivano, quindi, effettuati solo quando la dimensione del tumore fosse tale da determinare un pericolo per la vita del paziente. Il giovane paziente venne posto in osservazione per 1 anno dopo la diagnosi, e venne operato solo allorché iniziarono cefalea e papilledema, e segni di deficit a carico di cinque nervi cranici con accesso suboccipitale, ma senza i benefici della microchirurgia. Tre giorni dopo l'intervento il paziente morì. Nell'anno successivo House operò ancora due neurinomi dell'angolo ponto-cerebellare: i pazienti sopravvissero all'intervento, ma con importanti deficit neurologici. Frattanto House, che aveva utilizzato la via della fossa cranica media per la sezione del nervo vestibolare e per la decompressione

---

del facciale, studiava la possibilità di questo approccio per l'accesso al condotto uditivo interno, con la consapevolezza che per quella via potesse affrontare un neurinoma dell'acustico identificando il VII n.c. nel condotto uditivo interno. House contattò un neurochirurgo di Los Angeles, John B. Doyle, per formare un team chirurgico in grado di mettere a punto una nuova tecnica che potesse ridurre sia morbilità che mortalità. I neurochirurghi effettuavano l'approccio alla fossa cranica media in posizione seduta; House e Doyle fecero modificare il microscopio operatorio Zeiss, e fecero progettare una sedia che consentisse al chirurgo una comoda posizione delle braccia durante l'intervento. Il 15 Febbraio 1961 venne effettuato il primo intervento di neurinoma dell'acustico con tecnica microchirurgica, con rimozione solo parziale della neoplasia. Dal Febbraio 1961 al Maggio 1962 House e Doyle effettuarono altri otto interventi per la via della fossa cranica media, rimuovendo gran parte dei canali semicircolari per meglio esporre la fossa cranica posteriore. Tale metodica consentiva di meglio identificare il facciale nella porzione laterale del CUI. Ma House e Doyle dovettero arrendersi all'evidenza che solo pochi neurinomi potevano essere asportati del tutto. E quindi, rifacendosi a Panse, che già agli inizi del 1900 si era avvicinato all'angolo ponto-cerebellare attraverso la mastoide, pur senza l'ausilio del microscopio e di uno strumentario adeguato, House arrivò alla conclusione che un approccio diretto con mastoidectomia radicale, ivi compreso il sacrificio del facciale, e labirintectomia sarebbe potuto essere una scelta migliore. Per migliorare la metodica di approccio House effettuò dissezioni su cadavere, con l'aiuto del microscopio, del trapano e dell'aspiratore/irrigatore, al fine di avere una più valida esposizione del CUI e dell'APC per via trans-labirintica, conservando la membrana timpanica, il facciale e la parete posteriore del CUI. Ma l'orientamento verso la metodica trans-labirintica provocò dissapori fra House e Doyle, al punto che il primo intervento effettuato con questa metodica fu portato a compimento dal solo House, senza Doyle. Nel 1963 House e Doyle, non più d'accordo sulle strategie chirurgiche, cessarono la loro collaborazione. Solo poco tempo dopo House conobbe il neurochirurgo Hitselberger, con il quale formò un team chirurgico. La via translabirintica divenne routinaria per i neurinomi di qualunque dimensione. Nel 1964 House operò 54 pazienti con la collaborazione di Hitselberger, per quanto molti interventi furono subtotali. Hitselberger, ormai padrone dell'anatomia del temporale e della tecnica chirurgica al microscopio, divenne il primo neurochirurgo ad operare i neurinomi per via translabirintica: ma per tale motivo e per la collaborazione con House non era certo ben visto dai neurochirurghi del tempo, per cui si assistette a importanti polemiche fra i sostenitori delle differenti scuole di pensiero, anche durante i congressi nazionali. Ma i successi chirurgici di House e Hitselberger fecero sì che alcuni neurochirurghi si convincessero della validità della metodica, primo fra tutti Dodge, famoso neurochirurgo di Los Angeles, che valutando attentamente i casi trattati, li aiutò, presso la comunità neurochirur-

---

gica, a ottenere maggiore credibilità. House si fece promotore di corsi d'aggiornamento e meeting sulla diagnosi e la chirurgia dei neurinomi, organizzando nel 1965, su questi argomenti, un congresso internazionale, a cui parteciparono, numerosi, neurochirurghi, otoiatri, neurologi e audiologi. Questo storico congresso portò un nuovo credo nella diagnosi e nella chirurgia dei neurinomi: otorinolaringoiatri e neurochirurghi divennero consapevoli della necessità di una diagnosi quanto più precoce possibile, ed, ancor più importante, i pazienti non dovevano più attendere che la loro lesione crescesse al punto tale da rappresentare un pericolo di vita prima di tentare la rimozione chirurgica. Come già accennato, uno degli aspetti più importanti del congresso fu l'elaborazione dei progressi che si erano avuti nella diagnosi precoce. A questo venne dato grande contributo da Lempert, che, oltre a rendere popolari le tecniche audiometriche, introdusse molteplici tecniche chirurgiche innovative. House sosteneva la necessità di una valutazione audiologica quanto più completa, introducendo anche un nuovo concetto: la valutazione neuro-otologica per tutti i pazienti con acufene monolaterale, ipoacusia monolaterale, o qualsiasi forma di disorientamento spaziale. L'interesse nella diagnosi precoce dei neurinomi stimolò la creazione di nuovi test audiologici e vestibolari: Jerger studiò i lavori di Von Bekesy sull'adattamento del nervo acustico e mise a punto un metodo per la refertazione dei risultati. In questo periodo furono elaborati anche il SISI modificato (Short Increment Sensitivity Index: ricerca del fenomeno del recruitment), il Tone Decay Test of Carhart, l'utilizzo dell'ENG come metodo d'indagine e studi vestibolari via via più sofisticati. Nel 1960 si verificò uno sviluppo improvviso della diagnostica per immagini, che divenne subito l'indagine più attendibile. Robert Scannlan, noto radiologo di Los Angeles, dopo aver osservato che il CUI poteva essere evidenziato con l'ausilio del Pantopaque come mezzo di contrasto, mise a punto la mielografia della fossa cranica posteriore per evidenziare i neurinomi dell'VIII. Avendo discusso della sua idea con House, la mielografia della fossa cranica posteriore venne routinariamente utilizzata. House, inoltre, iniziò per primo ad utilizzare la politomografia, nuova metodica radiologica, conosciuta come Polytome Pantopaque, che si basava sulla somministrazione di un 1 cc di m.d.c. nello spazio sub aracnoideo, poi veicolato nel CUI senza l'ausilio della fluoroscopia. La politomografia, che veniva effettuata in regime ambulatoriale, era precisa al punto da permettere la diagnosi anche di tumori di piccole dimensioni. Nei cinque anni a venire ancora due nuove procedure diagnostiche rivoluzionarono la diagnosi dei neurinomi dell'VIII: i potenziali evocati uditivi del troncocefalo (ABR) e la tomografia assiale computerizzata (TAC). Apparve subito evidente l'attendibilità dell'ABR nello studio dei neurinomi: Brackmann e Selters ne evidenziarono la positività in 39 tumori su 46; House addirittura su un numero di pazienti più ampio e con una corrispondenza quasi assoluta: 143 su 146. La TAC ha dato una svolta alla neuroradiologia, quale metodica non invasiva ed accurata nei tumori superiori ai 2 cm; unici limiti

---

della procedura l'eventuale allergia al contrasto iodato, con conseguente impossibilità a visualizzare le neoplasie dell'APC indipendentemente dalla loro dimensione, ed inoltre, anche con il mdc, questa metodica diagnostica non è in grado di rilevare con sicurezza i tumori inferiori ai due centimetri. In quegli anni, quindi, la metodica principe per la diagnosi dei tumori della fossa cranica posteriore inferiori ai due cm continuava ad essere il mielogramma. I neurochirurghi statunitensi cominciarono ad utilizzare la microchirurgia in una vasta gamma di applicazioni. Rand e Kurze di Los Angeles furono strenui sostenitori della necessità del microscopio negli interventi per i neurinomi dell'VIII con approccio suboccipitale, mediante fresatura con un trapano della parete posteriore del CUI. La diatriba fra otorinolaringoiatri seguaci di House e neurochirurghi continuava, ma con toni certamente più sereni, e non più incentrata su House e Hitselberger. Ma House aveva creato una scuola di pensiero, per cui gli interventi per via translabyrinthica aumentarono fino ad un numero di circa 200-300 all'anno. Un altro argomento di grande attualità è quello della conservazione dell'udito, innegabile vantaggio dell'accesso suboccipitale. In effetti anche in questo House è stato un precursore essendo stato il primo chirurgo a conservare l'udito in cinque pazienti asportando neurinomi intracanalari per la via della fossa cranica media. Anche Glasscock e Hays effettuarono diversi interventi con conservazione dell'udito attraverso la fossa cranica media. MacCarty, Rhoton e Smith riuscirono a preservare il cocleare con approccio suboccipitale. Nei tumori inferiori ai 2 cm la conservazione del cocleare è cosa possibile, per quanto il mantenimento dell'udito dipenda dalla preservazione della vascolarizzazione della coclea. Ma le diversità di opinioni sull'approccio, suboccipitale per i neurochirurghi e translabyrinthico per gli otoiatro, iniziate negli anni '60, continuano ancora ai giorni nostri; i neurochirurghi, comunque, non possono non riconoscere la paternità di House dell'uso del microscopio e della sua utilità anche nell'approccio suboccipitale, nel rispetto del faciale e dei vasi dell'APC. Ma dall'analisi dei risultati riportati in letteratura risulta evidente come i tassi di morbilità e di mortalità siano più bassi negli approcci translabyrinthici e combinati. Ancora House sosteneva che, se tutti i chirurghi che si occupavano di questa chirurgia avessero riportato tutti i loro risultati, tassi di morbilità e mortalità compresi, si sarebbero potute avere delle idee più chiare sulla tecnica chirurgica da utilizzare a seconda delle dimensioni della neoplasia. Il ventennio dal 1961 al 1981, quindi, ha dato una definitiva svolta alla diagnosi ed alla chirurgia dei neurinomi dell'VIII, grazie ad House ed Hitselberger, fautori e strenui sostenitori della tecnica microchirurgica anche in neurochirurgia.

---

---

## Bibliografia

1. Alexander G. 1907. Zur Kenntnis der Akustikustumoren. *Ztschr. Klin. Med.* IXII:447-456.
  2. Atkinson WJ. 1949. Anterior-inferior cerebellar artery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 12:137-151 (May).
  3. Ballance C. 1907. Some points in the surgery of the brain and its membranes. Macmillan & Co., London. p. 276.
  4. Barany R. 1906. Untersuchungen über den vom Vestibularapparat des Ohres reflektorisch ausgehenden rhythmischen Nystagmus und seine Begleiterscheinungen. *Montsschr. Ohrenh.* XL:193-297.
  5. Barany R. 1908. Operationsmethode zur Entfernung von Akustikustumoren. *Z. Ohrenh.* LV:414-415.
  6. Barany R. 1910. Die nervösen Störungen des Cochlear – und Vestibularapparates. Cf. v. Lewandowski: *Handbuch der Neurologie*, I:919-958, Berlin.
  7. Barany R. 1910. Spezielle Pathologie der Erkrankungen des Cochlear- und Vestibularapparates. *Ibid.*, III:811-873, Berlin.
  8. Barany R. 1913. Die Ausführung der vestibulären Kleinhirnprüfung. *Trans. Int. Cong. Med. (Lond.) Sec. XI*:53-54.
  9. Bell C. 1830. *The Nervous System of the Human Body, Appendix of Cases*, pp. 112-114 (cited in 14), London.
  10. Bloch JM, and Nathanson M. 1963. Results in acoustic neuroma surgery. *J. Mt. Sinai Hosp. (New York)* 30:217—227.
  11. Carhart R. 1957. Clinical determination of abnormal auditory adaptation. *Arch. Otolaryngol.* 65:32-39.
  12. Clemis J. 1977. Personal communication.
  13. Clemis JD. 1971. Microsurgical treatment of acoustic neurinomas (results and complications). *Laryngoscope* 81:1191.
  14. Compere WE. 1964. The radiographic examination of the petrous portion of the temporal bone. In: *Book 1 of Radiographic Atlas of the Temporal Bone, First edition.* American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology, St. Paul, Minnesota.
  15. Cottrell B. 1899. Remarks on surgical aspects of a case of cerebellopontine tumor. *Trans. Med. Chir. Soc. (Edinb.) XVIII*:215.
  16. Cruveilhier J. 1842. *Anatomie Pathologique du Corps Humain*, II, Part 26, pp. 1-8, Paris.
  17. Cushing H. 1911. The control of bleeding in operations for brain tumors, with the description of silver "clips" for the occlusion of vessels inaccessible to the ligature. *Ann. Surg.* LIV:1-19.
  18. Cushing H. 1917. *Tumors of the Nervus Acusticus and the Syndrome of Cerebellopontile Angle.* W. B. Saunders Co., Philadelphia.
  19. Cushing H. 1917. *Tumors of the Nervus Acusticus and the Syndrome of Cerebellopontile Angle*, Ed. 2. Hafner Publishing Co., New York.
  20. Cushing H. 1963. *Tumors of the Nervus Acusticus and the Syndrome of Cerebellopontine Angle.* Hafner Publishing Co., New York.
  21. Dandy WE. 1918. Ventriculography following the injection of air into the cerebral ventricles. *Ann. Surg.* 68:5.
  22. Dandy WE. 1925. An operation for the total removal of cerebellopontine angle (acoustic) tumors. *Surg. Gynecol. Obstet.* XLI:129-148 (Aug).
-

23. Dandy WE. 1969. The brain. In; Lewis' Practice of Surgery, p. 527. Harper and Row, New York.
  24. Ferrier D, and Turner W. 1894. A record of experiments, illustrative of the symptomatology and degenerations following lesions of the cerebellum, etc. *Phil. Tr. Lond.* CLXXV:476.
  25. Glasscock ME, and Hays JW. 1973. The translabyrinthine removal of acoustic and other cerebellopontine angle tumors, *Ann. Otol, Rhinol, Laryngol.* 82:415-427.
  26. Glasscock ME, and Hays JW. 1977. Results and complications in the translabyrinthine removal of cerebellopontine angle tumors. In: H. Silverstein and H. Norrell (eds.), *Neurological Surgery of the Ear: Aesculapius Publishing Company, Birmingham, Alabama.*
  27. Glasscock ME, Hays JW, Miller GW, Drake FD, and Kanok MM. 1978. Preservation of hearing in tumors of the internal auditory canal and cerebellopontine angle. *Laryngoscope* 88:43-55.
  28. Glasscock ME, Overfield RE, and Miller GW. 1976. Polytomography in an otologic practice. *South. Med. J.* 69:1433.
  29. Grey E. 1915. Studies on the localization of cerebellar tumours. I. Posterior new growths without nystagmus. *JAMA* lxx:1341-1345.
  30. Grey E. 1915. Studies on the localization of cerebellar tumours. II. Staggering gait, limb ataxia, the Romberg test and adiodokinesia. *J. Nerv. Ment. Dis.* xlii:670-679.
  31. Grey E. 1916. Studies on the localization of cerebellar tumours. III. The position of the head and suboccipital discomforts. *Ann. Surg.* lxxiii:129-139.
  32. Grey E. 1916. Studies on the localization of cerebellar tumours. IV. The pointing reaction and the caloric test. *AM. J. Med. Sci.* cli:693-704.
  33. Grey E. 1916. Studies on the localization of cerebellar tumours. V. The cranial nerves. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* XXVII:251-262.
  34. Henneberg and Koch. 1902. Über "centrale" Neurofibromatose und die Geschwülste des Kleinhirnbrückenwinkels (Acusticusneurome). *Arch. F. Psychiat.* XXXVI:251-304.
  35. Henschen F. 1910. Über Geschwülste der hinteren Schadelgrube, insbesondere des Kleinhirnbrückenwinkels. *Jena.*
  36. Henschen F. 1912. Die Akustikustumoren, eine neue Gruppe radiographisch darstellbarer Hirntumoren. *Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen* XVIII:207-216.
  37. Henschen F. 1915. Zur Histologie und Pathogenese der Kleinhirnbrückenwinkeltumoren. *Arch. Psychiat.* LVI:21-22.
  38. House JW. 1977. Personal communication.
  39. House WF. 1961. Surgical exposure of the internal auditory canal and its contents through the middle cranial fossa. *Laryngoscope* 71:1363-1385.
  40. House WF. 1964. Report of cases: Monograph, transtemporal bone microsurgical removal of acoustic neuromas. *Arch. Otolaryngol.* 80:617-667.
  41. House WF. 1977. History of the development of the translabyrinthine approach. In: H. Silverstein and H. Norrell (eds.), *Neurological Surgery of the Ear*, pp, 235-238. Aesculapius Publishing Company, Birmingham, Alabama.
  42. House WF, Gardner G, and Hughes RL. 1968. Middle cranial fossa approach to acoustic tumor surgery. In: W. F. House (ed.), *Monograph II, Acoustic Neuroma*: *Arch. Otolaryngol.* 88:83-93.
  43. House WF. 1968. Partial tumor removal and recurrence in acoustic tumor surgery. In: W. F. House (ed.), *Monograph II, Acoustic Neuroma*. *Arch. Otolaryngol.* 88:86-106.
-

44. Jerger JF. 1960. Bekesy audiometry in analysis of audiometric disorders. *J. Speech Hear. Res.* 3:275-287.
  45. Jerger J, Shedd J, and Harford ER. 1959. On the detection of extremely small changes in sound intensity. *Arch. Otolaryngol.* 69:200-211.
  46. Johnson EW. 1977. Auditory tests in 500 cases of acoustic neuroma. *Arch. Otolaryngol.* 103:152-158 (March).
  47. Krause F. 1903. Zur Freilegung der hinteren Felsenbeinflache und des leinhirns. *Beitr. Klin. Chir.* XXXVII:728-764.
  48. Krumbhaar EB. 1941. *A History of Medicine.* Alfred A. Knopf, New York.
  49. Lempert J. 1963. Improvement of hearing in cases of otosclerosis: New one stage surgical technic. *Arch. Otolaryngol.* 67:233-258.
  50. Luciani L. 1891. *Il Cerevelletto.* R. Instituto di Studi Superiori, Firenze.
  51. MacCarty CS. 1975. Acoustic neuroma and the suboccipital approach (1967-1972). *Mayo Clin. Proc.* 50:15.
  52. Maddox HE. 1969. Experiences in acoustic tumor surgery. *Laryngoscope* 79:652-670.
  53. Marx H. 1913. Zur Chirurgie der Kleinhirnbruckenwinkeltumoren. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.* XXVI:117-134.
  54. McBurney C, and Starr M. 1893. A contribution to cerebral surgery: diagnosis, localization and operation for removal of three tumors of the brain: with some comments upon the surgical treatment of brain tumors. *Am. J. Med. Sci.* CV:361-387.
  55. Montgomery WW. 1973. Surgery for acoustic neurinoma. *Ann, Otol. Rhinol. Laryngol.* 92:428-444.
  56. Olivecrona H. 1967. Acoustic tumors. *J. Neurosurg.* 26:6-13.
  57. Olivecrona H. 1967. The removal of acoustic neurinomas. *J. Neurosurg.* 26:100-103.
  58. Panse R. 1904. Ein Gliom des Akustikus. *Arch. Ohrenh.* LXI:251-255.
  59. Pennybacker JB, and Cairnes H. 1950. Results in 130 cases of acoustic neurinoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 13:272-277 (No. 4).
  60. Pool JL. 1966. Sub-occipital surgery for acoustic neuromas: Advantages and disadvantages. *J. Neurosurg.* 24:483-492.
  61. Pulec JL, and House WF. 1964. Facial nerve involvement and testing in acoustic neuromas. *Arch. Otolaryngol.* 80:685-692 (Dec.).
  62. Quix F. 1915. Ein Fall von operierter Acusticus-Geschwulst mit Darstellung mikro-photographischer Lichtbilder und Besprechung der Operationstechnik. *Monatsschr. Ohrenh.* XLIX:717-18.
  63. Rand RW. 1971. Suboccipital transmeatal microneurosurgical resection of acoustic tumors. *Ann. Surg.* 174:663.
  64. Rand RW, and Kurze TL. 1967. Micro-Neurosurgery in acoustic tumors (suboccipital transmeatal approach). *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 71:682.
  65. Revilla A. 1948. Neuromas of the cerebello-pontine recess: Clinical study of 160 cases including operative mortality and end results. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 83:47.
  66. Rhoton AL. 1976. Microsurgical removal of acoustic neuromas: *Surg. Neurol.* 6:211.
  67. Russell JSR. 1894. Experimental research into the functions of the cerebellum. *Phil. Tr., Lond., CLXXV:*109.
  68. Russell JSR. 1895. The values of experimental evidence in the diagnosis of diseases of the cerebellum. *Brit. Med. J.* I:1079.
  69. Russell JSR. 1896. The effects of interrupting afferent and efferent tracts of the cerebellum. *Brit. Med, J.* II:914.
- 
-

70. Scanlan RL. 1964. Positive contrast medium (iopendylate) in diagnosis of acoustic neuroma. *Arch. Otolaryngol.* 80:698-706.
  71. Schmiegelow E. 1915. Beitrag zur translabyrintharen Entfernung der Akustikustumoren. *Z. Ohrenh.* LXXIII:1-21.
  72. Scott WR, Davis KR, Trevor RP, and Schmeer JA. 1977. Computerized tomography of the cerebellopontine angle. In: H. Silverstein and H. Norrell (eds.), *Neurological Surgery of the Ear*, pp. 206-215. Aesculapius Publishing Company, Birmingham, Alabama.
  73. Selters W and Brackmann DE. 1977. Acoustic tumor detection with brain stem electric response audiometry. *Arch. Otolaryngol.* 103:181-187.
  74. Sheehy JL. The dizzy patient: Eliciting his history. *Arch. Otolaryngol.* 86:18-19,1967.
  75. Sheehy JL, and Inzer BE. 1976. Acoustic reflex test in neuro-otologic diagnosis. A review of 24 cases of acoustic tumors, *Arch. Otolaryngol.* 102:647-653 (Nov.).
  76. Smith MFW, Miller RN, and Cox DJ. 1973. Suboccipital microsurgical removal of acoustic neurinomas of all sizes. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 82:407.
  77. Standiford E. 1777. *Observations Anatomico-Pathologicae. Lugduni Batavorum*, Chap. IX, pp. 116-120 (cited in 14).
  78. Starr M. 1893. *Brain Surgery*. W. Wood & Co., New York.
  79. Stewart T, and Holmes G. 1904. Symptomatology of cerebellar tumors; a study of forty cases. *Brain* XXVII:522-591.
  80. Thomsen J. 1976. Sub-occipital removal of acoustic neuromas: Results of 125 operations. *Acta Otolaryngol.* 81:406-414.
  81. Towne ED. 1926. Erosion of the petrous bone by acoustic nerve tumor. *Arch. Otolaryngol.* 4:515-519.
  82. Toynbee J. 1853. Neuroma of the auditory nerve. *Trans. Pathol. Soc. (Lond.)* VI:259-260.
  83. Verocay J. 1910. Zur Kenntnis der "Neurofibrome." *Beitr. Pathol. Anat. Allg. Pathol.* XLVIII:1-68.
  84. Virchow R. 1858. Das wahre Neurom. *Arch. f. Path. Anat.* XIII:256-265.
  85. Wilson J, and Pike F. 1915. The differential diagnosis of lesions of the labyrinth and of the cerebellum. *JAMA* LXV:2156-2161.
  86. Wilson J, and Pike F. 1915. Vertigo. *JAMA*, LXIV:561-564.
  87. Wolff, 1-1. 1912. Akustikustumor. Ein Beitrag zur Entstehung der Kleinhirn brückenwinkeltumoren. *Beitr. z. Anat. Physiol. Path. u. Therap. d. Ohres* V:464-466.
  88. Zange J. 1915. Translabyrinthare Operationen von Acusticus- und Kleinhirnbrückenwinkeltumoren. *Berl. Klin. Wochenschr.* LII:1334.
- 
-



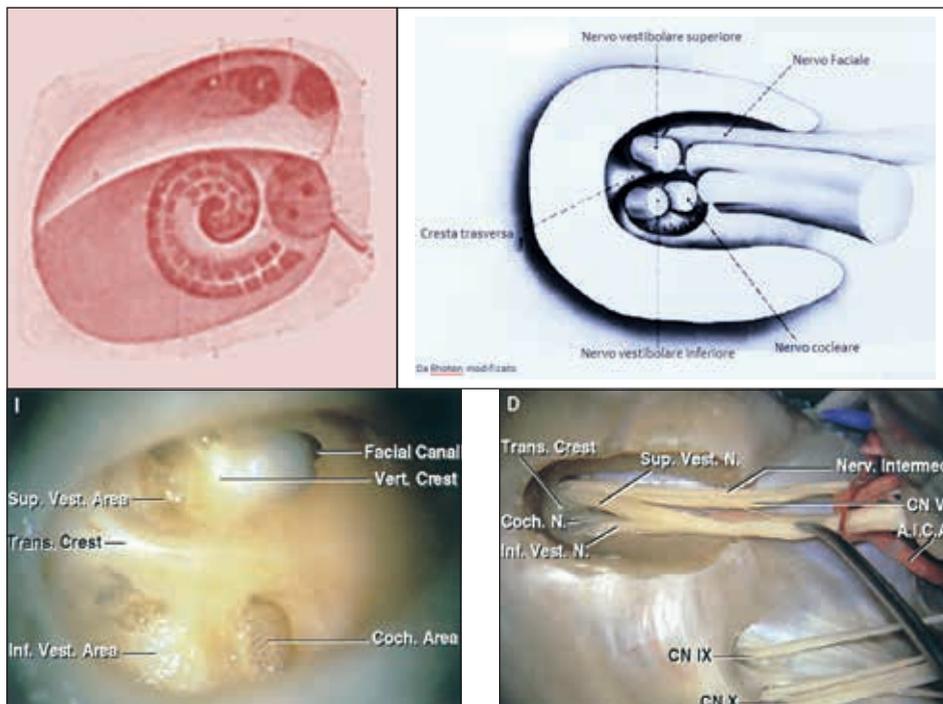
## CENNI DI ANATOMIA DEL CONDOTTO UDITIVO INTERNO (C.U.I.) E DELL'ANGOLO PONTO CEREBELLARE (A.P.C.) CENNI DI ANATOMIA PATOLOGICA

F. RASO, L. LENTINI

### IL C.U.I.

All'apice della rocca petrosa, nella porzione piramidale dell'osso temporale (piramide del temporale) è presente un foro, chiamato Meato Acustico Interno, attraverso il quale i nn. faciale e stato-acustico, una volta usciti dal tronco encefalo, si impegnano, decorrendo nel canale, il Condotto Uditivo Interno (C.U.I.). Il C.U.I. ha lunghezza variabile dai 10 ai 17 mm (Bengstrom, 1973).

Al fondo del CUI si trova un'area di osso spongioso denominata tractus spiralis foraminosus che corrisponde alla base del modiolo cocleare;



detta area si presenta cribrosa poiché rappresenta la porta di ingresso del nervo cocleare, del nervo facciale e dei nn. vestibolari superiore ed inferiore; presenta una salienza ossea orizzontale, detta cresta trasversale, che separa il fondo del CUI in una porzione superiore che da accesso, anteriormente al facciale e posteriormente al vestibolare superiore (aree separate da una salienza ossea detta cresta verticale), ed una porzione inferiore che da accesso anteriormente al cocleare e posteriormente al vestibolare inferiore.

I nervi facciale e stato-acustico impegnano il meato acustico interno per entrare nel CUI, e dal tronco encefalo al fondo del CUI hanno un percorso che varia a destra in senso antiorario ed a sinistra in senso orario (Fig. 1). Oltre alla variabilità delle relazioni anatomiche tra facciale e stato-acustico all'interno del CUI, alcuni studi al SEM (Scanning Electron Microscopy) hanno permesso di evidenziare la presenza di connessioni nervose tra il nervo facciale ed i nervi vestibolari superiore ed inferiore (Fig. 2), e tra il nervo vestibolare inferiore ed il nervo cocleare (Fig. 3).

Non sono state invece evidenziate connessioni tra nervo facciale e cocleare. Come già precedentemente detto, la porzione mediale del CUI presenta un foro, attraverso il quale il facciale e lo stato-acustico si impegnano, che viene chiamato meato acustico interno.

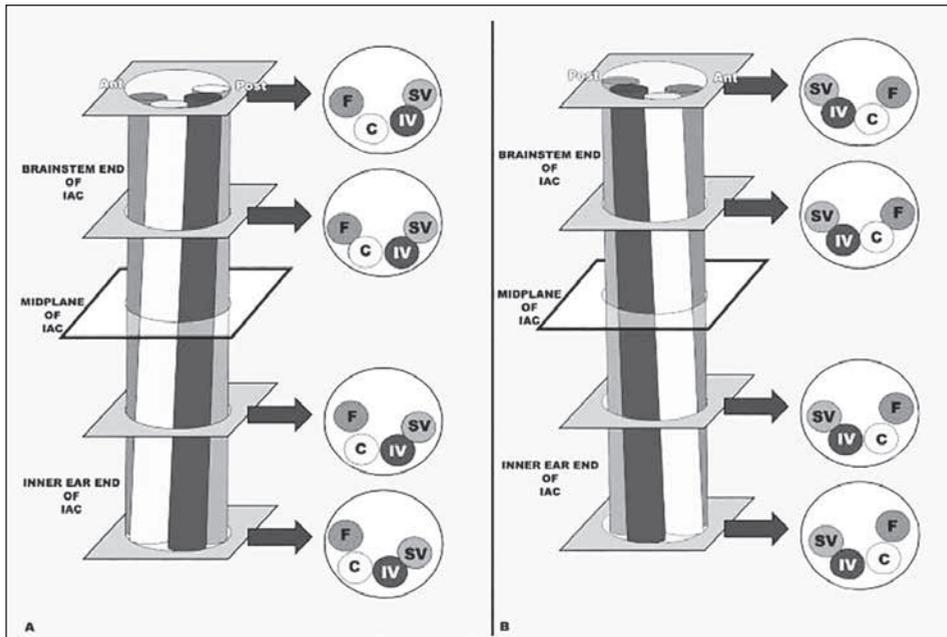
Anteriormente al meato acustico interno si trova il canale carotideo e ganglio di Gasser.

Posterolateralmente si evidenzia una depressione ossea che dà alloggio all'acquedotto del vestibolo, inferiormente si trova la fossa giugulare.

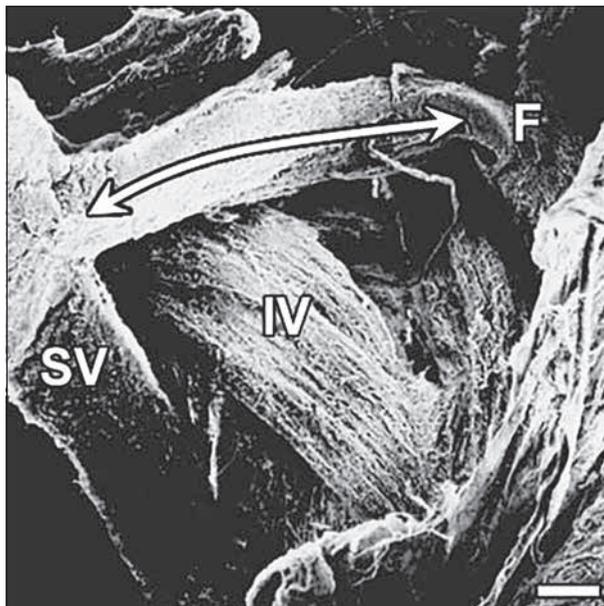
Superiormente la doccia del seno petroso superiore e più lateralmente la prominente arcuata (salienza intracranica del canale semicircolare superiore) ed il tegmen tympani.

La parte petrosa ha la forma di una piramide quadrangolare e vi si possono individuare una base, un apice, quattro margini e quattro facce (faccia anteriore, posteriore, anteroinferiore e inferiore). La base è rivolta all'esterno e coincide col meato acustico esterno. L'apice presenta l'apertura interna del canale carotideo. La faccia anteriore, medialmente alla fessura petro-squamosa, presenta una sottile lamina ossea, il tegmen tympani, che chiude in alto la cavità del timpano. Più medialmente è visibile l'eminenza arcuata mentre in vicinanza dell'apice l'impronta trigeminale, una piccola depressione per il ganglio del nervo trigemino. La faccia posteriore presenta il foro acustico interno che dà al meato acustico interno. Questo è suddiviso dall'incrocio di una cresta trasversale e di una verticale in quattro aree. La faccia anteroinferiore della piramide del temporale corrisponde nei suoi due terzi laterali alla fossa mandibolare. La faccia inferiore, infine, presenta: il foro stilomastoideo, attraversato dal nervo facciale e il lungo ed appuntito processo stiloideo. Quest'ultimo è il punto di partenza del muscolo stiloglosso, stilofaringeo e stiloideo. Anteromedialmente al processo stiloideo è visibile la fossa giugulare e davanti a questa l'apertura esterna del canale carotideo.

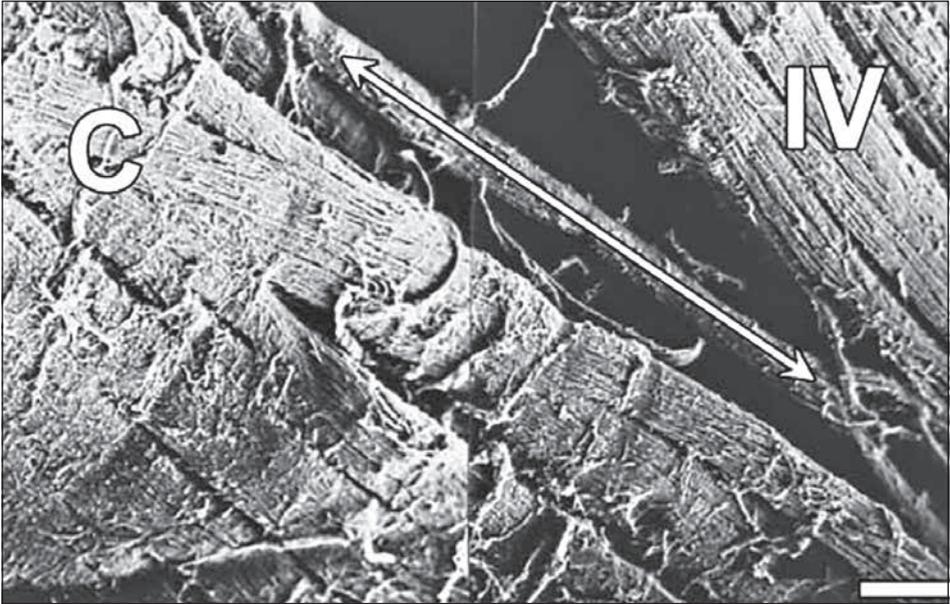
---



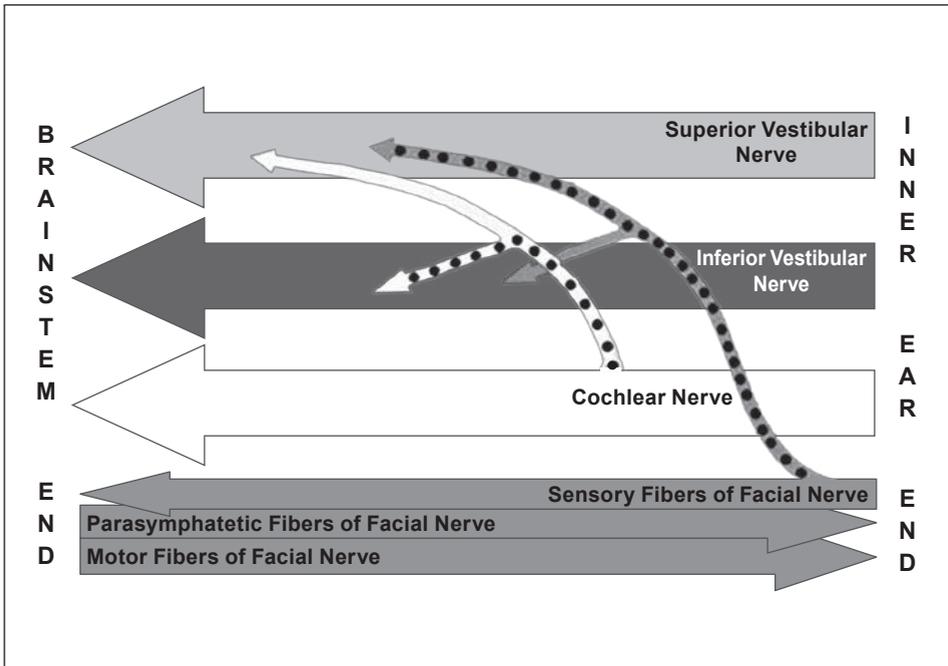
**Fig. 1:** Lo schema illustra le relazioni anatomiche tra i nervi all'interno del CUI mostrando una rotazione antioraria a destra (A) ed una oraria a sinistra (B), dal tronco encefalo al fondo del CUI (da Omer Ozdogmus 2004 modif.).



**Fig. 2:** Viene evidenziato dalla freccia come il nervo faciale (F) ed il n. vestibolare sup. (SV) presentino una connessione nervosa (da Omer Ozdogmus 2004).



**Fig. 3:** Schema relativo alle fibre nervose di connessione (punti neri) tra i nervi VII e VIII all'interno del CUI (da Omer Ozdogmus 2004).



**Fig. 4:** Illustrazione schematica che evidenzia la connessione di fibre (marcata con i punti scuri) fra i nervi del Condotta Uditivo Interno (da Omer Ozdogmus 2004 modif.).

## L'A.P.C.

Nel 1902 Hennenberg and Koch introdussero. Il termine: Tumore dell'angolo ponto-cerebellare, riferendosi solamente alla regione anatomica, sito della lesione. Quindi questo termine veniva utilizzato, indifferentemente, per tutte le neoplasie di questa regione; e solo in seguito venne superato utilizzando, più precisamente, il termine "tumore acustico". Cushing, nel 1917, sosteneva che, in dipendenza del tempo di insorgenza della neoplasia, l'angolo ponto-cerebellare scompare, e il disordine dei suoi confini va oltre l'identificazione.

L'angolo ponto-cerebellare (A.P.C.) può essere considerato come uno spazio potenziale piuttosto che reale, costituito da una particolare area topografica triangolare della fossa cranica posteriore delimitata:

- **superiormente** dai peduncoli cerebellari medi;
- **inferiormente** dal corpo restiforme del bulbo;
- **medialmente** dalla superficie antero-inferiore (antero-ventrale) del cervelletto e dalla superficie antero-inferiore del flocculo, e dal tronco cerebrale (superficie laterale del ponte di Varolio);
- **lateralmente** dal foglietto durale posto a rivestimento della faccia posteriore della rocca petrosa, dalla tonsilla cerebellare e dal flocculo.

I nervi faciale, intermedio e statoacustico decorrono in una guaina meningeo comune (aracnoide) dopo la loro emergenza dal tronco dalle fossette retrolivare e sovraolivare, verso la porzione terminale laterale del solco bulbo-pontino, anteriormente al plesso coroideo sporgente dal forame di Luschka, anteriormente al flocculo.

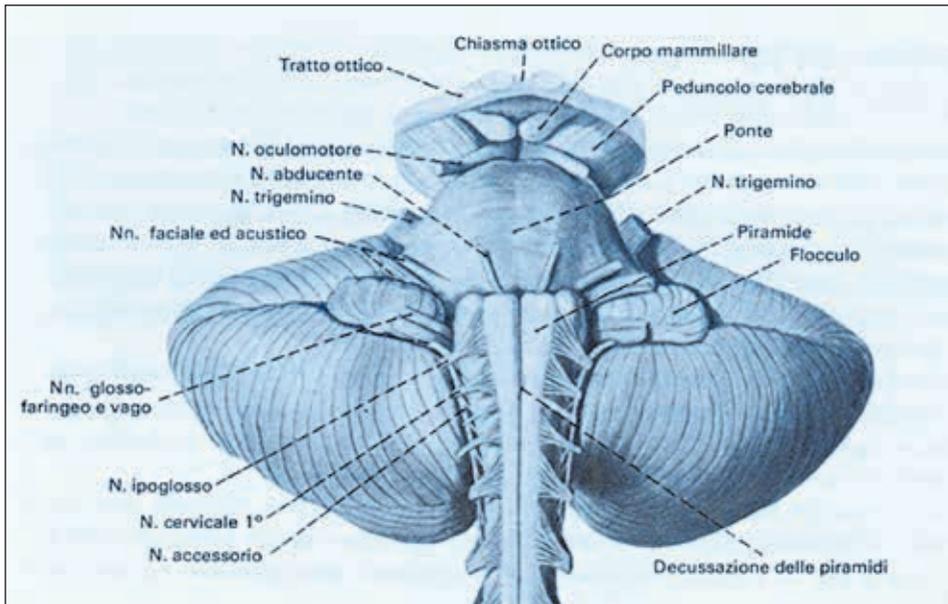
Il piano dell'aracnoide si prolunga lateralmente circondando le radici del vago e del glossofaringeo, entrando, poi, nel C.U.I.

È occupato dalla cisterna magna, spazio sub-aracnoideo al cui interno si trova liquido cefalorachidiano, ed è attraversato dal n. trigemino, dal n. abducente, dal n. faciale, dal n. statoacustico, dal n. glossofaringeo, dal n. vago, dal n. accessorio e dal n. ipoglosso. Attraversano inoltre l'A.P.C. le arterie cerebellare superiore, cerebellare antero-inferiore, uditiva interna e la vena petrosa.

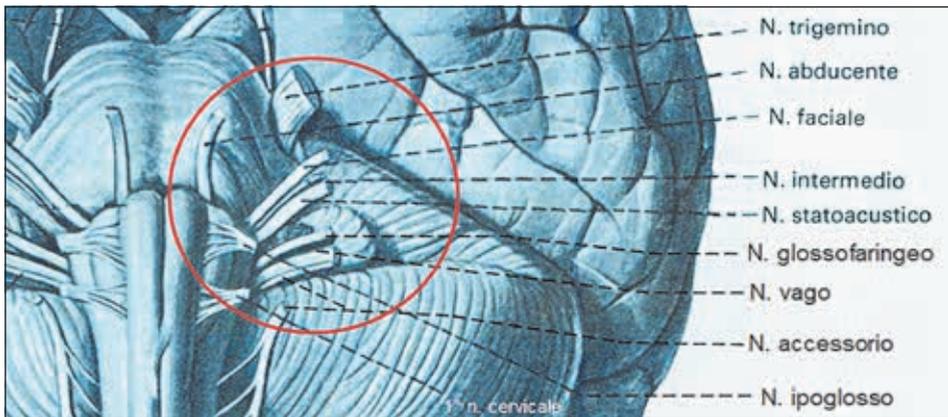
### Sistema arterioso APC

Nell'angolo ponto-cerebellare quasi a contatto con il pacchetto stato-acustico-faciale decorre l'AICA (Antero Inferior Cerebellar Artery), i cui rami vengono esposti durante l'esecuzione di approcci chirurgici per l'APC, per il clivus, per il IV ventricolo ed negli approcci chirurgici transtemporale e occipitale.

L'AICA ha intimi contatti con il ponte, il recesso laterale, il foramen di Luschka, la fessura pontocerebellare, il peducolo cerebellare medio e la faccia petrosa cerebellare.



**Fig. 5:** Proiezione anteriore di tronco encefalo e cervelletto. Da Anatomia Umana, Ed. Elmes modificato.



**Fig. 6:** Angolo ponto cerebellare. Da Anatomia Umana, Ed. Elmes modificato.

Essa origina dall'arteria basilare, di norma come ramo singolo, e circonda il ponte passando vicino ai nervi abducente, faciale e cocleovestibolare. Dopo il proprio decorso accanto alle strutture succitate, e dopo aver inviato rami ai nervi, prima che gli stessi impegnino il meato acustico interno, ed al plesso coroideo che protrude dal foramen di Luschka, l'arteria passa intorno al flocculo sul peduncolo cerebellare medio. In prossimità del pacchetto acustico-faciale l'arteria si biforca formando un ramo caudale ed uno rostrale.

La porzione rostrale invia rami lateralmente, lungo il peduncolo medio cerebellare, al labbro superiore della fessura pontocerebellare adiacente alla faccia petrosa, ed il ramo caudale fornisce la parte inferiore della faccia petrosa, compreso il flocculo e ed il plesso corioideo.

L'AICA dà origine ad arterie perforanti per il tronco-encefalo, a rami corio-ideal per il plesso corioideo, ed a rami per il labirinto (a. labirintina e le arterie subarcuate).

L'AICA viene suddivisa in 4 segmenti:

- pontino anteriore
- pontino laterale
- peduncolo flocculare
- corticale.

L'AICA di norma origina dall'arteria basilare come ramo singolo (72%), ma talvolta può nascere con due (26%) o tre rami arteriosi (2%) da qualsiasi punto dell'arteria basilare, anche se più comunemente origina dalla metà inferiore.

Dopo la sua origine l'arteria decorre indietro intorno all'APC, entrando in contatto con la porzione dorsale o ventrale del nervo abducente; subito dopo procede verso l'APC dove uno o più dei suoi rami decorrono a stretto contatto con il pacchetto statoacustico-faciale.

I rami dell'AICA che decorrono in prossimità del meato acustico interno e del pacchetto statoacustico-faciale vengono definiti "nerve-related".

Ogni segmento "nerve-related" è composto da uno (più frequentemente) o due tronchi arteriosi, e si riconoscono quattro porzioni:

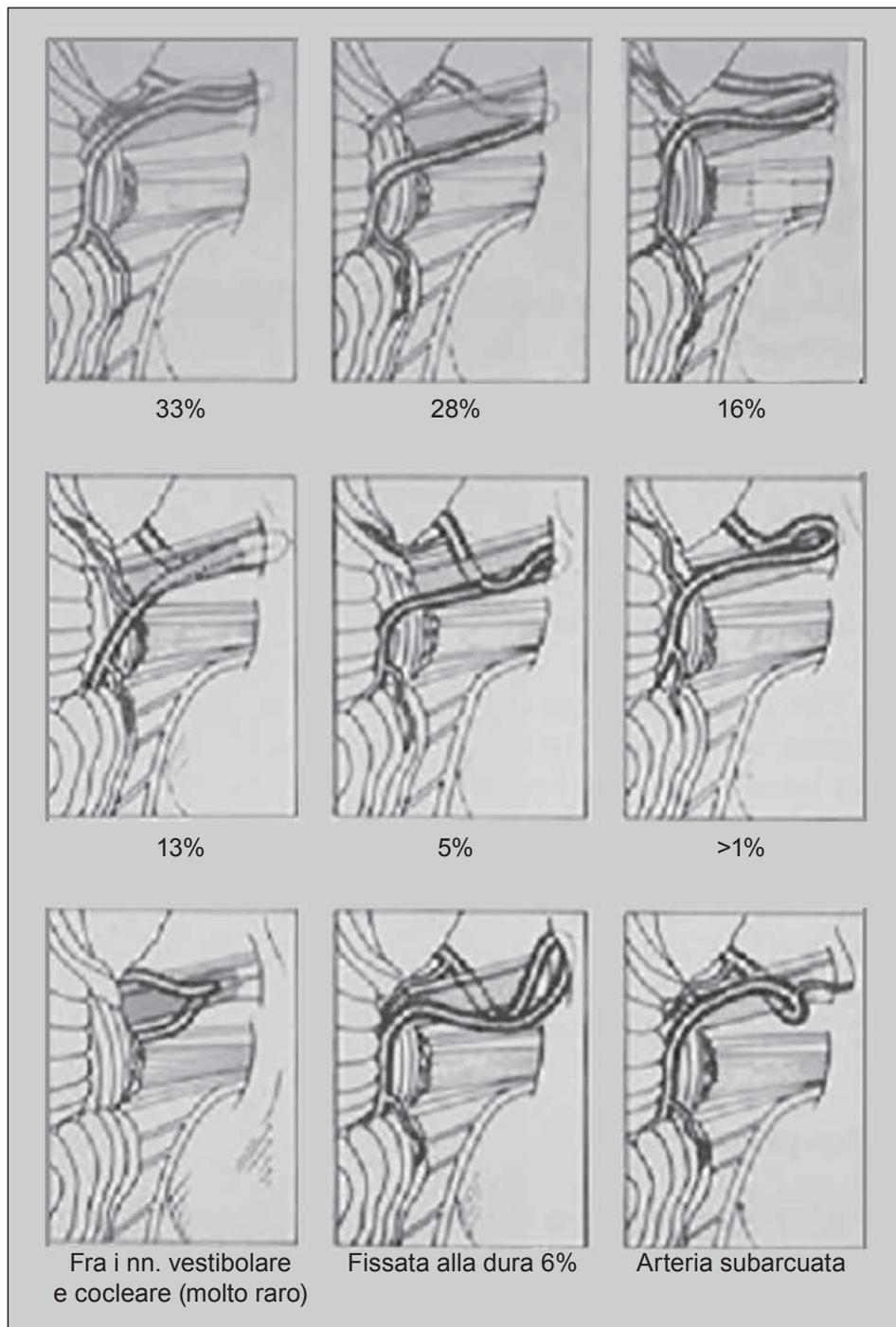
- premeatale (origina dall'arteria basilare e decorre intorno al tronco encefalo prima di raggiungere i nervi faciale e cocleovestibolare ed il bordo anteriore del meato acustico interno. Esso è composto da uno o due tronchi arteriosi. In 50 APC esaminati sono stati individuati 56 porzioni premeatali di cui 44 (88%) solitari e 6 (12%) doppi. I restanti erano anteriori, inferiori o anterosuperiori ai nervi).
- Meatale, sito in prossimità del meato acustico interno, spesso forma un loop convesso lateralmente, il loop mediale, diretto verso il meato. Esso è posto medialmente al poro in circa la metà degli APC e forma un loop che raggiunge il poro o protrude nel canale nell'altra metà dei casi. Mazzoni e Sunderland hanno trovato detto segmento vicino al poro o dentro il canale, rispettivamente, nel 64 e 67% degli APC esplorati. Mazzoni ha notato che nel 33% dei casi il segmento era mediale al poro, nel 27% raggiungeva il poro e nel 40% entrava nel canale. La maggior parte dei segmenti mediali passa sotto o tra i nervi faciale e cocleovestibolare. La maggior parte dei loops meatali decorre su un piano orizzontale sopra o sotto i nervi, ma alcuni, per lo più quelli che passano tra i nervi, decorrono in piano obliquo o verticale.
- Loop subarcuato (in alcuni APC, il loop forma una seconda curva lateralmente assumendo così una forma ad "M". questo secondo

loop è stato chiamato loop subarcuato, perché diretto verso la fossa subarcuata, una piccola depressione ossea superolaterale al meato. Detto loop è sito posteriormente, posteroinferiormente o posterosuperiormente al nervo cocleovestibolare. Occasionalmente l'apice del loop è aderente alla dura sopra la fossa subarcuata nel punto in cui compare l'arteria subarcuata).

- Postmeatale, comincia distalmente ai nervi e decorre medialmente per fornire il troncoencefalo ed il cervelletto. Nell'80% degli APC studiati questo tratto arterioso era singolo, nel 20% doppio. Sono stati evidenziati più segmenti postmeatali che meatali poiché un segmento meatale spesso dava origine a due segmenti postmeatali. Il segmento postmeatale è sito posteroinferiormente, superiormente o posteriormente o tra i nervi.

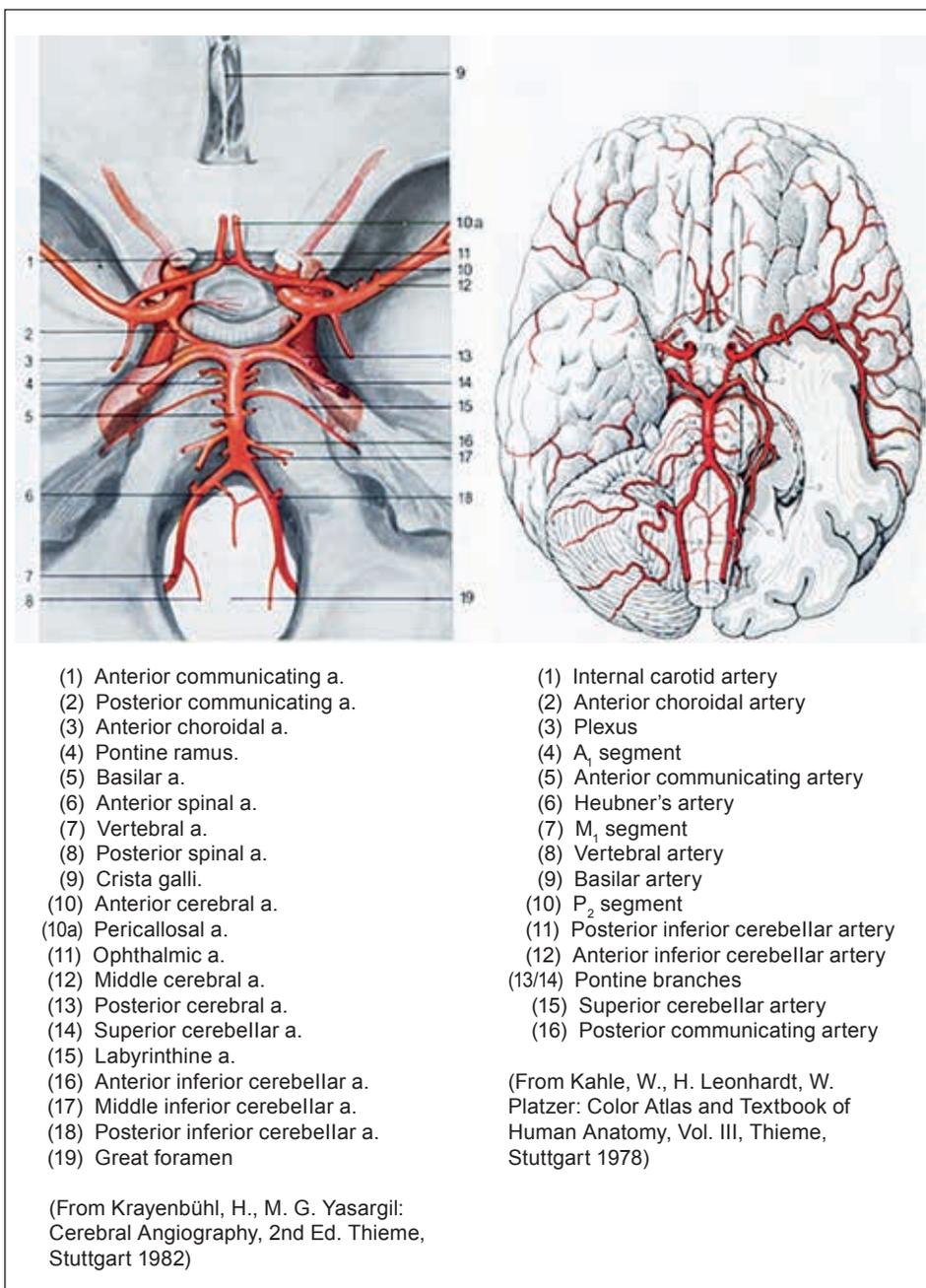
Nel tragitto attraverso l'APC i tronchi "nerve-related" danno origine a quattro rami:

1. arterie labirintiche (uno o più rami dell'AICA che entrano nel canale uditivo interno ed inviano rami all'osso ed alla dura che rivestono il canale, ai nervi che si trovano nel canale, e terminano dando origine alle arterie vestibolare, cocleare e cocleovestibolare. In alcuni casi queste arterie possono prendere origine dall'arteria basilare (17%).
  2. Arterie ricorrenti perforanti (originano dai vasi "nerve-related" e spesso decorrono dalla loro origine verso il meato, occasionalmente fanno un loop nel meato prima di prendere un decorso ricorrente lungo i nervi faciale e cocleovestibolare per raggiungere il troncoencefalo. Esse danno rami a questi nervi ed al troncoencefalo. Talvolta danno rami anche al peducolo medio cerebellare, al ponte vicino la zona d'entrata del trigemino, al plesso coroideo dell'APC, ed ai nervi glossofaringeo e vago. Le arterie ricorrenti perforanti danno origine ad  $\frac{1}{4}$  delle arterie uditive interne ed al 10% delle arterie subarcuate.
  3. Arterie subarcuate (solitamente origina medialmente al poro, penetra la dura che ricopre la fossa subarcuata ed entra nel canale subarcuato. In alcuni casi origina nel canale uditivo interno. Queste arterie forniscono la rocca petrosa nella regione dei canali semicirculari. Il canale subarcuato viene riconosciuto come la via attraverso cui si estendono le infezioni dalla regione mastoidea alle meningi ed al seno petroso superiore. In alcuni casi l'AICA è aderente alla dura che riveste la fossa subarcuata in prossimità dell'origine dell'arteria subarcuata.
  4. Arterie subarcuate cerebellari (piccolo ramo dell'AICA che invia un ramo alla fossa subarcuata ed un'altro al cervelletto, come descritto da Mazzoni. Solitamente la sua origine è prossimale al loop meatale, passando inferiormente ai nervi faciale e cocleovestibolare prima di decorrere superolateralmente per raggiungere la fossa subarcuata. Una volta raggiunta la fossa da origine all'arteria subarcuata e gira medialmente per raggiungere il cervelletto. Questa arteria è stata
-



**Fig. 7:** Vengono illustrate alcune possibili variazioni nel decorso dell'AICA.

evidenziata in 4 degli APC studiati. Essa origina anteroinferiormente o inferiormente ai nervi che impegnano il canale acustico interno.



**Fig. 8:** Sistema arterioso di tronco-encefalo e angolo ponto cerebellare (da Yasargil).

## Le cisterne dell'apc

Le cisterne subaracnoidee sono suddivise in due grandi gruppi:

- **Sopratentoriali**
  - a. Anteriore (parasellare)
    1. Cisterna carotidea
    2. Cisterna chiasmatica
    3. Cisterna della lamina terminalis
    4. Cisterna olfattoria
    5. Cisterna silviana
  - b. Laterale (parapeduncolare)
    1. Cisterna crurale
    2. Ambient cistern
  - c. Posteriore (tentorial notch)
    1. Cisterna quadrigeminale
    2. Velum interpositum cistern
  - d. Superiore (callosa)
    1. Cisterna corpo calloso (porzione anteriore)
    2. Cisterna corpo calloso (porzione posteriore)
    3. Cisterna emisferica
- **Infratentoriali**
  - a. anteriore
    1. Cisterna interpeduncolare
    2. Cisterna prepontina
    3. Cisterna premedullare
  - b. Laterale
    1. Ambient cistern (porzione posteriore)
    - 2. Cisterna cerebello pontina (superiore)**
    3. Cisterna cerebellomedullare laterale o cerebello pontina inferiore
  - c. Posteriore
    1. Cisterna magna
    2. cisterna cerebellare superiore
  - d. Superiore
    1. Cisterna vermiana
    2. Cisterna emisferica.

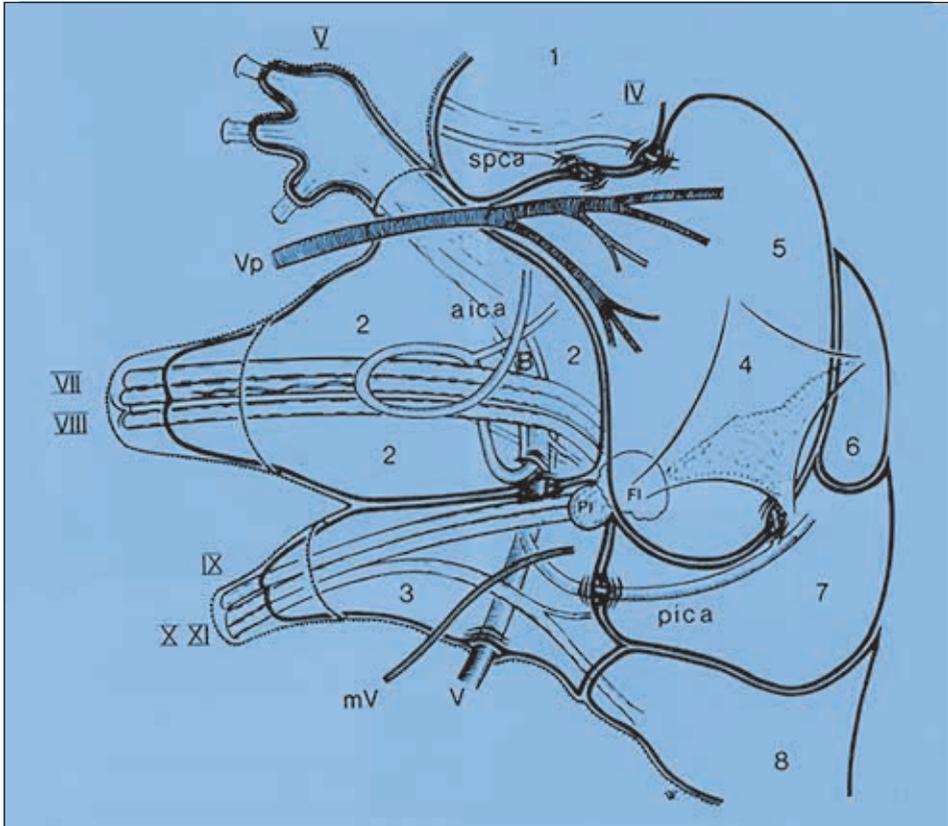
La regione anatomica che contiene il V, VII ed VIII n.c., l'AICA, l'arteria basilare e la vena pontomesencefalica laterale corrisponde alla cisterna cerebello pontina superiore (Fig. 10) che fa parte, fra le cisterne infratentoriali, di quelle laterali; ha una forma un po' arrotondata ma triangolare, e confina posteromedialmente con il ponte ed il solco pontomedullare e la porzione laterale del ponte corrisponde alla faccia mediale della cisterna. Detta cisterna condivide l'aracnoide con la ambient cistern appena sotto lo iato tentoriale.

Il bordo inferiore della cisterna è formato dall'aracnoide che la separa dalla cisterna cerebellomedullare laterale.

---

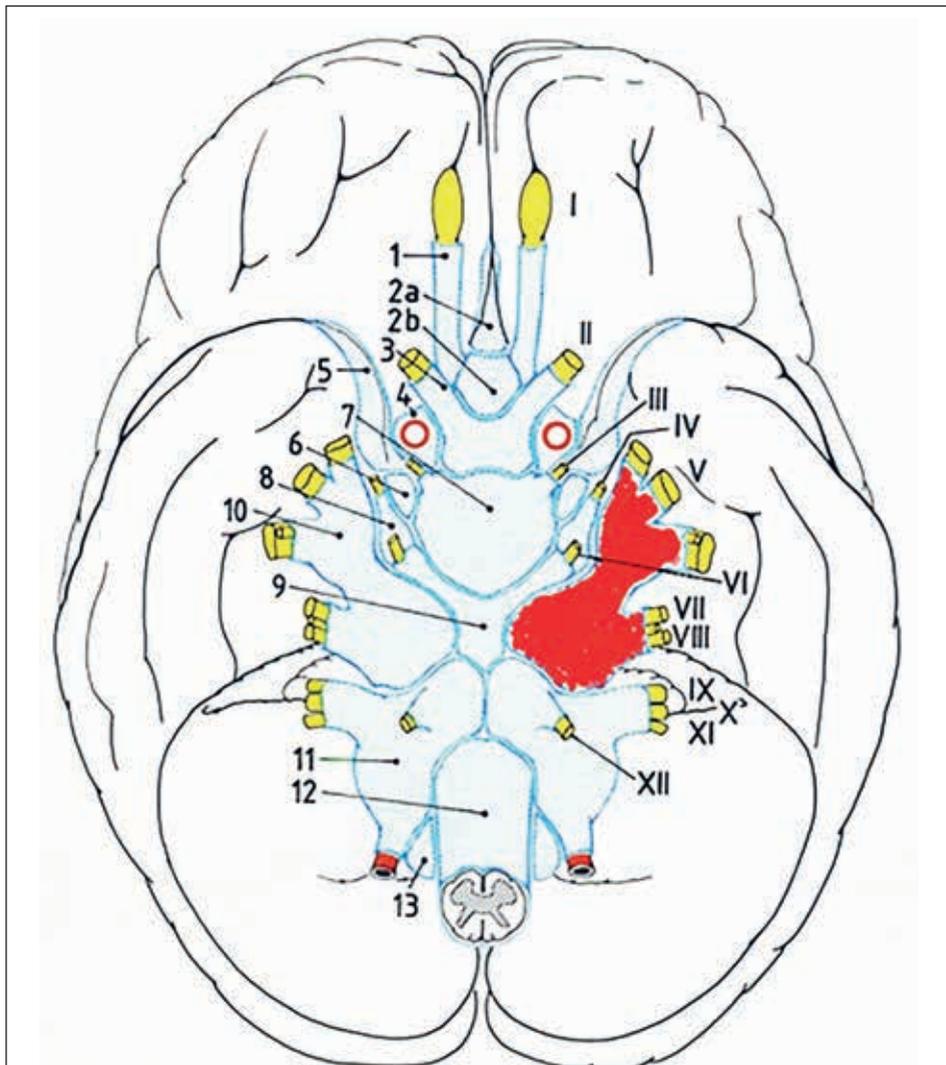
Lateralmente la cisterna si estende fino all'ingresso del canale uditivo interno ed all'esterno raggiunge il cavo di Meckel.

Posteriormente viene coperta dal lobo semilunare superiore e quadrangolare posteriore dell'emisfero cerebellare anteriore.



**Fig. 9:** Cisterne dell'Angolo Ponto Cerebellare (da Yasargil et al. modificato).

- 1 Giunzione fra l'ambiente e la cisterna quadrigemina; IV= n. trocleare; sca= arteria cerebellare superiore.
- 2 Cisterna cerebello-pontina superiore con i nn. V, VII e VIII; aica = art. cerebellare antero inferiore; B = art. basilare all'interno della cisterna pre-pontina.
- 3 Cisterna cerebello-midollare laterale (cerebello-pontina inferiore) con i nn. IX, X, XI, l'art. vertebrale e i segmenti iniziali dell'art. cerebellare postero inferiore (pica); mV=vena midollare; V= arteria vertebrale.
- 4 Posizione del quarto ventricolo con i plessi coroidei, parzialmente all'interno della cisterna cerebello-pontina e parzialmente all'interno della cisterna cerebello-pontina inferiore.
- 5 Cisterna cerebellare superiore.
- 6 Cisterna vermiana superiore.
- 7 Cisterna magna.
- 8 Spazio cervicale subaracnoideo.



Relazioni fra le cisterne basali (numeri arabi) e i nervi cranici (numeri romani).  
In rosso la cisterna cerebello-pontina superiore (da Yasargil modificato).

- |                              |   |
|------------------------------|---|
| 1 Olfactory cistern          | 8 Ambient cistern   |
| 2a Callosal cistern          | 9 Prepontine cistern  |
| 2b Lamina terminalis cistern | 10 Superior cerebellar-pontine cistern                                  |
| 3 Chiasmatic cistern         | 11 Inferior cerebellar-pontine cistern<br>(lateral cerebello-medullary) |
| 4 Carotid cistern            | 12 Anterior spinal cistern  |
| 5 Sylvian cistern            | 13 Posterior spinal cistern   |
| 6 Crural cistern             |   |
| 7 Interpeduncular cistern    |   |

**Fig. 10:** Cisterna cerebello pontina superiore evidenziata in rosso. (da Yasargil et al. modificato).

Mediamente il floccolo si trova immediatamente dietro alla cisterna cerebellopontina.

Appena fuori della cisterna si trova la vena di Dandy (v. petrosa superiore).

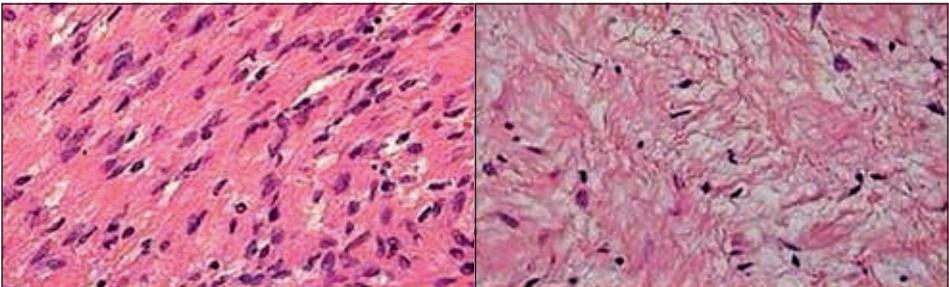
## CENNI DI ANATOMIA PATOLOGICA

Il Neurinoma dell'acustico è presente in una percentuale che oscilla fra il 5 e il 10% di tutti i tumori endocranici, ma è il più frequente tumore in assoluto della fossa cranica posteriore, con il 70% e in misura particolare dell'angolo ponto-cerebellare, dove la sua percentuale si assesta sull'80-90%.

Il Neurinoma dell'acustico è una neoplasia intracranica benigna che prende origine dalle cellule di Schwann che rivestono gli assoni della porzione vestibolare dell'VIII n.c. (nervo statoacustico o vestibolococleare); pertanto il nome corretto del tumore non è Neurinoma, bensì Schwannoma vestibolare. Gli aspetti istologici di malignità, caratterizzati da atipie cellulari ed alto numero di mitosi si verificano solamente nel 2% dei casi. Vale la pena ricordare che le cellule di Schwann sono delle speciali cellule gliali atte alle produzione della guaina mielinica del sistema nervoso periferico, la cui trasformazione neoplastica genera lo Schwannoma. Raramente lo Schwannoma colpisce l'VIII n.c. nella sua porzione acustica o il nervo faciale.

La neoplasia si presenta di colorito bianco-giallastro; all'esame istologico la morfologia e l'ordinamento delle cellule tumorali può evidenziare due tipologie microscopiche cellulari, le tipo A di Antoni, e le tipo B di Antoni:

- le tipo A di Antoni si presentano con scarso stroma interposto ed aree ad elevata cellularità, di aspetto allungato, con nuclei disposti a palizzata, organizzate in fascicoli intrecciati di cellule fusiformi e cellule eosinofile, chiamati noduli o corpi di Verocay (Fig. 11);
- le tipo B di Antoni sono cellule globose, polimorfe, con nuclei ovali e contorni regolari, che appaiono circondate da tessuto connettivo lasso, evidenziandosi abbondante stroma di natura mixoide ma la cui cellularità è decisamente minore, senza la tipica disposizione a fasci e a palizzata (Fig. 12).



**Fig. 11:** Tipo A di Antoni.

**Fig. 12:** Tipo B di Antoni.

Le due forme classiche possono coesistere in aree differenti dello stesso tumore, con estensione variabile; coesistono con frequenza aree di necrosi e di degenerazione lipidica e cistica.

Il Neurinoma dell'Acustico può svilupparsi dalla porzione intracanalare del nervo, aggittandosi successivamente oltre il meato acustico interno, per poi accrescersi nell'angolo ponto-cerebellare.

La tendenza all'accrescimento del Neurinoma è piuttosto scarsa rimanendo spesso stabile nelle dimensioni dopo il suo esordio; ma è possibile constatare una tendenza alla loro crescita che oscilla da 1 a 3 mm all'anno o addirittura superiore.

Sono state proposte diverse classificazioni a seconda delle dimensioni della neoplasia e dei suoi rapporti con le strutture dell'orecchio interno e/o dell'angolo ponto-cerebellare.

- **Classificazione in Gradi:**

- Grado I: neoplasia interamente all'interno del condotto uditivo interno
- Grado II: neoplasia che protrude dal condotto uditivo interno affacciandosi nell'angolo ponto-cerebellare, senza, tuttavia, prendere contatto le strutture adiacenti
- Grado III: neoplasia in contatto con il tronco encefalo o il cervelletto ma senza compressione
- Grado IV: neoplasia determinante un'evidente compressione delle strutture nervose della fossa cranica posteriore.

- **Classificazione secondo Koos:**

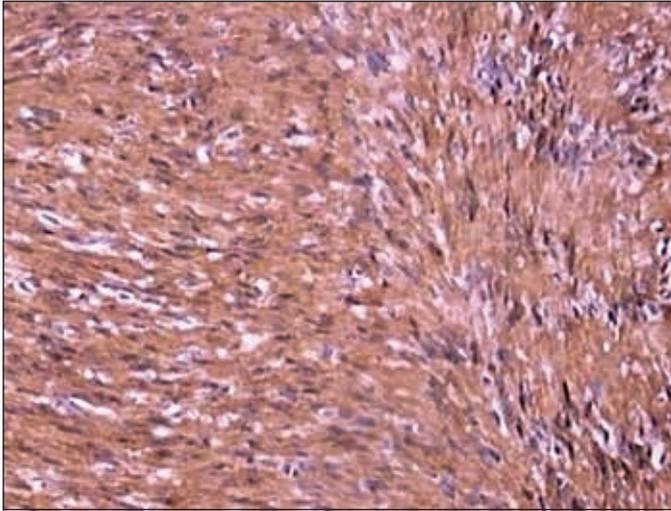
- Koos I: neoplasia localizzata all'interno del condotto uditivo interno, di dimensioni inferiori a 1 cm
- Koos II: neoplasia che dall'interno del condotto uditivo interno fuoriesce a livello della fossa cranica posteriore
- Koos III: neoplasia di dimensione inferiore a 3 cm, che raggiunge il tronco
- Koos IV: neoplasia di dimensioni superiori ai 3 cm, che comprime il tronco.

- **Sistema di Hannover:**

- T1: neoplasia intrameatale pura
- T2: neoplasia intra-extra meatale
- T3a: neoplasia aggittantesi nella cisterna cerebellare
- T3b: neoplasia che raggiunge il tronco
- T4a: neoplasia che comprime il tronco
- T4b: severa dislocazione del tronco e compressione del IV ventricolo.

Una caratteristica che conferma la derivazione dei Neurinomi dell'acustico dalle cellule di Schwann è che solitamente presentano immunoreattività per la S-100, proteine a basso peso molecolare normalmente presenti nelle cellule derivate dalla cresta neurale (cellule di Schwann, cellule della glia e melanociti) (Fig. 13).

---



**Fig. 13:** Immunoreattività per la S-100.

Alcuni componenti della famiglia delle proteine S-100 possono quindi rivelarsi utili come marcatori per alcuni tumori: schwannomi, neoplasie maligne della guaina dei nervi periferici, nelle cellule dello stroma del paraganglioma, sarcomi a cellule chiare o melanomi.

Non di rado si riscontra una mancata espressione della merlina, il cui meccanismo di azione consiste nel limitare l'espressione sulla superficie delle cellule dei recettori per i fattori di crescita, impedendo l'insorgenza di tumori del tessuto nervoso.

La merlina, acronimo di **Moesin-Ezrin-Radixin-Like Protein**, viene detta pure neurofibromina 2, o schwannomina, ed è una proteina del citoscheletro (citoplasma dei neuroni) codificata da un gene oncosoppressore che risulta essere coinvolto nella patogenesi della neurofibromatosi di tipo 2.

Una delle funzioni della merlina è quella di inattivare la proteina RAS, che risulta essere implicata nella trasduzione del segnale, convertendola dalla forma attiva RAS-GTP a quella inattiva RAS-GDP. La merlina è assente o deficitaria se si verificano mutazioni di NF1; a questo consegue un livello elevato di RAS-GTP e quindi l'attivazione della via di trasduzione del segnale che comporta la proliferazione cellulare.

---

---

## Bibliografia

1. Amesen AR. Fiber population of the vestibulocochlearanastomosis in humans. *Acta Otolaryngol.* 98, 501-518;1984.
  2. Balboni GC, Bastianini A, Brizzi E, Passaponti A, et al. *Anatomia Umana – Edizioni Ermes.*
  3. Casanova M, Ferrari A, Spreafico F, Luksch R, Cefalo G, Massimino M, Gandola L, Lombardi F, Fossati-Bellani F. Malignant peripheral nerve sheath tumors in children: a single institution twenty-year experience. *J Pediatr Hematol Oncol*, 21(6):509-13,1999.
  4. Cashen DV, Parisien RC, Raskin K, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Mankin HJ. Survival data for patients with malignant schwannoma. *Clin Orthop Relat Res*, 426: 69-73,2004.
  5. Chen KTK, Latorraca R, Fahich DF, Padgug A, Hafez GR, Gilbert EF. Malignant schwannoma, a light microscopie and ultrastructural study. *Cancer* 1980;45:1585-593.
  6. Cichowski K, Shih TS, Schmitt E, Santiago S, Reilly K, McLaughlin ME, Bronson RT, Jacks T. Mouse model of tumor development in neurofibromatosis type I. *Science*, 286: 2172-6, 1999.
  7. Contran RS, Kumar V, Robbins SL. *Pathological basis of disease.* 4° edition. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Tokyo; WB Saunders Co. 1989:534-539.
  8. Cravioto H. The ultrastructure of acoustic nerve tumors. *Acta Neuropathol.* 12:116-140,1969.
  9. D'Agostino AN, Soule EH, Miller RH. Sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis (Von Recklinghausen's disease). *Cancer*, 16: 1015-27, 1963.
  10. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer*, 57(10): 2006-21,1986.
  11. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM. Malignant peripheral nerve sheath tumors in childhood. *J Neurooncol*, 2(3):241-8,1984.
  12. Ducatman BS, Scheithauer RW. Malignant peripheral nerve sheath tumors with divergent differentiation. *Cancer* 1984;54:1049-57.
  13. Enzinger FM, Weiss SW. Benign tumors of peripheral nerves. In: *Soft Tissue Tumors.* 3rd ed. St Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc; 1995:821-88.
  14. Enzinger FM, Weiss SW. Benign tumors of peripheral nerves from "Soft tissue tumors". St. Louis, Toronto, London: The CV Mosby Co. 1983:800-832.
  15. Evans DG, Baser ME, McGaughan J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*, 39(5): 311-4,2002.
  16. Ferner RE, Lucas JD, O'Doherty MJ, Hughes RAC, Smith MA, Cronin BF, Bingham JB. Evaluation of 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68: 353-7, 2000.
  17. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer research*, 62(5):1573-7, 2002.
  18. Fornaro F. A proposito di un caso di schwannoma del collo: considerazioni clinico-terapeutiche.
  19. Franzen A, Koegel K. Neurinome im Halsbereich. *Laryngorhinotologie* 1996;75:250-53.
-

20. Friedrich RE, Kluwe L, Funsterer C, Mautner VF. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) in neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnostic findings on magnetic resonance images and mutation analysis of the NF1 gene. 25,(3A)(May-Jun);1699-702,2005.
  21. Henneberg and Koch. 1902. Über central neurofibromatose und die Gaschwulste des Kleinhirnbrückenwinkels Acusticusneurome). Arch Psychiat. 36: 251-304.
  22. Huson SM, Compston DA, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. J Med Genet, 26((11)): 712-21, 1989.
  23. Jaryszak EM, Patel NA, Camp M, Mancuso AA, Antonelli PJ. Cochlear nerve diameter in normal hearing using high-resolution magnetic resonance imaging. Laryngoscope 2009;119:2042-2045.
  24. Kim HS, Kim DI, Chung IH, Lee WS, Kim KI. Topographical relationship of the facial and vestibulocochlear nerves in the subarachnoid space and internal auditory canal. AJNR Am. J. Neuroradiol. 19:1155-1161,1998.
  25. King AA, Riccardi VM, Gutmann DH. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. Am J Med Genet, 93((5)): 388-92, 2000.
  26. Lanzieri CF. Head and neck case of the day. Schwannoma of the right facial nerve. AJR 1997;160:275-79.
  27. Leroux-Robert J. Tumeurs nerveuses O.R.L. et cervico-faciales. 8° Congres de le Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale. Paris, New York, Barcelone, Milan; Ed. Masson 1977.
  28. Loree TR, North JH Jr, Werness BA, Nangia R, Mullins AP, Hicks WL Jr. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the head and neck: analysis of prognostic factors. Otolaryngol Head Neck Surg., 122(5):667-72,2000.
  29. Luse SA. Electron Microscope studies of brain tumors. Neurology. 10,881-905,1960
  30. Makin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. J Bone Joint Surg Am, 78(5):656-63,1996.
  31. Mariuzzi GM. Anatomia Patologica e correlazioni anatomo-cliniche. Editore: Piccin, Edizione: 12/2006, Volume II.
  32. Mazzoni A. Internal auditory canal. Arterial relations at the porus acusticus. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol 78:797-814.
  33. Meis JM, Enzinger FM, Martz KI, Neal JA. Malignant peripheral nerve sheath tumors (Malignant schwannomas) in children. Am J Surg Pathol 1992;16:694-707.
  34. Nageris B, Braverman I, Kalmanowitz M, Segal K, Frenkiel S. Connection of the facial and vestibular nerves: an anatomic study. J. Otolaryngol. 29:159-161;2000.
  35. Ozdogmus O, Sezen O, Kubilay U, Saka E, Duman U, San T, Cavdar S. Connections between the facial, vestibular and cochlear nerve within the internal auditory canal. J. Anat. (2004);205,pp 65-75.
  36. Orosz ZS, Sàpi Z, Szetirmay Z. Unusual benign neurogenic soft tissue tumour, epithelioid schwannoma or an ossifying fibromixoid tumour? Path Res Pract 1993;21:221-25.
  37. Pineda A. Submicroscopic structure of acoustic tumors. Neurology 14:171-184,1964.
  38. Nakamichi R, Yamazaki M, Ikeda M, Isoda H, Kawai H, Sone M, Nakashima T, Nagawa S. Estabilishing normal diameter range of the cochlear and facial nerves with 3D-CISS at 3T. Magn. Reson. Med. Sci., Vol 12, No. 4, pp 241-247, 2013.
  39. Rhoton AL Jr. Neurosurgery, Vol. 47, No. 3, September 2000 Supplement.
  40. Rio-Hortega P. Estudiocitologico de los Neurofibromas de Recklinghausen (lemmocitomas). Arch. Hist. (BsAs). 1:173-414,1943.
-

41. Rubin R, Strayer D. Anatomia patologica - Patologia d'organo e molecolare. Editore: Piccin, Edizione: 6/2014, Volume II.
  42. Rubinstein D, Sandberg EJ, Cajade-Law AG. Anatomy of the facial and vestibulo-cochlear nerves in the internal auditory canal. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 17:1099-1105;1996.
  43. Sabah M, Leader M, Kay E. Loss of p16 (INK4A) expression is associated with allelic imbalance/loss of heterozygosity of chromosome 9p21 in microdissected malignant peripheral nerve sheath tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 14(1):97-102,2006.
  44. Squartini F. Anatomia Patologica. Milano; Casa editrice Ambrosiana 1997:435-439.
  45. Sunderland S. The arterial relations in the internal acoustic meatus. *Brain* 68:23-27,1945.
  46. Tarlow IM. Origin of the perineural fibroblastoma. *Am. J. Pathol.* 16:33-40,1940.
  47. Torre V, Bucolo S, Galletti B. Schwannomi benigni extracranici del distretto cervico-facciale: considerazioni anatomo-cliniche e diagnostiche su una nostra casistica e revisione letteraria. *Acta Otolaryngol Ital* 1999;19:160-65.
  48. Tralla M, Schindler RA. Twelfth nerve neurilemmoma occurring in the middle ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982;90:662-64.
  49. Verocay J. Zur Kenntnis der "Neurofibrome". *Beitr Pathos Anat.* 1910;48:1-69.
  50. Watson MA, Perry A, Tihan T, Prayson RA, Guha A, Bridge J, Ferner R, Gutmann DH. Gene expression profiling reveals unique molecular subtype of Neurofibromatosis Type I-associated and sporadic malignant peripheral nerve sheath tumors. *Brain Pathol*, 14(3):297-303,2004.
  51. Weber R, Kronsbein H. Neurilemmoma of the vocal cord: a case report. *Laryngo Rhino Otol* 1992;71:426-28.
  52. Weidenheim KM, Campbell Jr WG. Perineural cell tumor: immunocytochemical and ultrastructural characterization. Relationship to other peripheral nerve tumor with a review of literature. *Virchows Arch (Pathol anat)*, 1986;408:375-83.
  53. Woolf N. Anatomia Patologica, Edizioni Edises, 2001.
- 
-



# LA BIOLOGIA MOLECOLARE DEL NEURINOMA DELL'ACUSTICO

E. M. CUNSOLO, M. P. ALBERICI, C. BOTTI

## INTRODUZIONE

Negli ultimi anni le scienze di base in oncologia hanno registrato uno sviluppo sostanziale, con la conoscenza della biologia tumorale spinta a livello molecolare. Ciò, non solo ha consentito un ampliamento del corpo dottrinale, ma ha tracciato un vero ponte tra la ricerca di base e l'ambito clinico, con ripercussioni sulla comprensione dei meccanismi molecolari che rendono motivo del comportamento delle neoplasie e sullo studio di nuove modalità di trattamento, volte ad interferire, a livello biochimico, con la crescita delle neoplasie. Tali studi trovano un campo d'applicazione particolarmente florido nell'ambito dei tumori della base cranica. Ciò prende spunto dalla complessità embriologica e tissutale delle neoplasie che originano da tale distretto, nonché dal loro comportamento clinico, talora del tutto peculiare.

La ricerca in questo contesto è particolarmente favorita dall'esigenza di individuare nuove modalità terapeutiche, in grado di sostituire e/o integrare quelle tradizionali, gravate da difficoltà tecniche e da importanti tassi di morbilità.

Già nel 2004, Patel, Mhatre e Lalwani pubblicarono una review sulla "Patogenesi molecolare dei tumori della base cranica"<sup>1</sup>, che prendeva in considerazione la Neurofibromatosi 2 (NF2), lo Schwannoma Vestibolare sporadico, il Meningioma, il Paraganglioma, il Tumore del sacco endolinfatico (malattia di von Hippel-Landau) ed il Cordoma del Clivo (Tab. I).

Sin da "quell'epoca" era considerato comune, nella patogenesi molecolare dei tumori della base cranica, un meccanismo biologico peculiare definito: "**Two Hit Hypothesis**" di Knudson<sup>2</sup>. Secondo questa ipotesi, per la tumorigenesi della maggior parte delle neoplasie della base cranica è necessaria l'inattivazione, a livello cromosomico, di entrambi gli alleli che codificano per uno specifico "soppressore tumorale" o "oncosoppressore". La perdita della funzione di un singolo allele, per mutazione o per delezione, è, infatti, insufficiente per lo sviluppo della neoplasia. Nei tumori della base cranica le forme familiari sono genicamente differenti da quelle sporadiche, in quanto i pazienti affetti dalle prime presentano "sin dalla nascita" un allele che codifica per il soppressore tumorale inattivato. Tali pazienti, pertanto, saranno in una condizione di eterozigosi, a causa della

---

| Malattia/<br>tumore       | Gene                         | Locus<br>cromoso-<br>mico   | Proteina                               | Funzione   |
|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|--|--|
| NF2                       | NF2                          | 22q12.2                     | MERLIN                                 | citoscheletro;<br>oncosoppressore  |
| Schwannoma<br>vestibolare | NF2                          | 22q12.2                     | MERLIN                                 | citoscheletro;<br>oncosoppressore  |
| Meningioma                | NF2<br>DAL-1<br>Protein 4.1R | 22q12.2<br>18p11.13<br>1p36 | MERLIN<br>Protein 4.1B<br>Protein 4.1R | citoscheletro;<br>oncosoppressore  |
| Paranglioma               | PGL1<br>PGL3<br>PGL4         | 11q22-23<br>1q21<br>1p36    | SDHD<br>SDHC<br>SDHB                   | catena di trasporto degli<br>elettroni mitocondriale;<br>oncosoppressore |
| VHLD/ELST                 | VHL                          | 3p25                        | VHL protein                            | inibitore del VEGF<br>ipossia-indotto;<br>oncosoppressore                |
| Cordoma del<br>clivus     |                              | 1p36.13                     |  | oncosoppressore  |

**Tab. I:** Geni correlati allo sviluppo di neoplasie del basi cranio<sup>1</sup>.

Acronimi: NF2: neurofibromatosi di tipo 2; SDHD: succinato deidrogenasi; VHLD: Von Hippel Lindau disease; ELST: tumore del sacco endolinfatico.

perdita di una sola copia del soppressore tumorale. Sarà necessaria un'adizionale perdita/danno ("second Hit") del rimanente allele, che codifica per il soppressore tumorale, per dare origine alla manifestazione clinica.

Nei pazienti con neoplasie sporadiche devono, pertanto, verificarsi entrambi gli "hit" nella stessa linea cellulare perché si abbia l'inattivazione di tutti e due gli alleli, evento, di per se, raro nella popolazione generale (Fig. 1).

Gli studi relativi alla biologia molecolare dei tumori della base cranica hanno soprattutto riguardato lo schwannoma vestibolare (SV), tanto nella sua forma unilaterale sporadica, quanto in quella bilaterale, nel contesto dei complessi quadri clinici della neurofibromatosi (NF)<sup>3,4,5,6</sup>. Quest'ultimi rappresentano un vero e proprio paradigma clinico per lo studio della biologia molecolare dei tumori della base cranica<sup>7</sup>.

## BIOLOGIA MOLECOLARE DELLO SCHWANNOMA VESTIBOLARE

Lo SV è un tumore dell'VIII paio dei nervi cranici correlato al gene NF2 (NF2-g) ed al suo prodotto MERLIN o "schwannomin". Quest'ultimo agisce come soppressore tumorale e mediatore di inibizione cellulare per contatto. Quando il deficit del gene NF2 si verifica in entrambi gli alleli si assiste allo sviluppo di uno SV. I due elementi più importanti nella genetica molecolare dello SV sono, pertanto, rappresentati dal gene NF2 (NF2g) e dalla molecola MERLIN, che saranno oggetto di una trattazione dedicata.

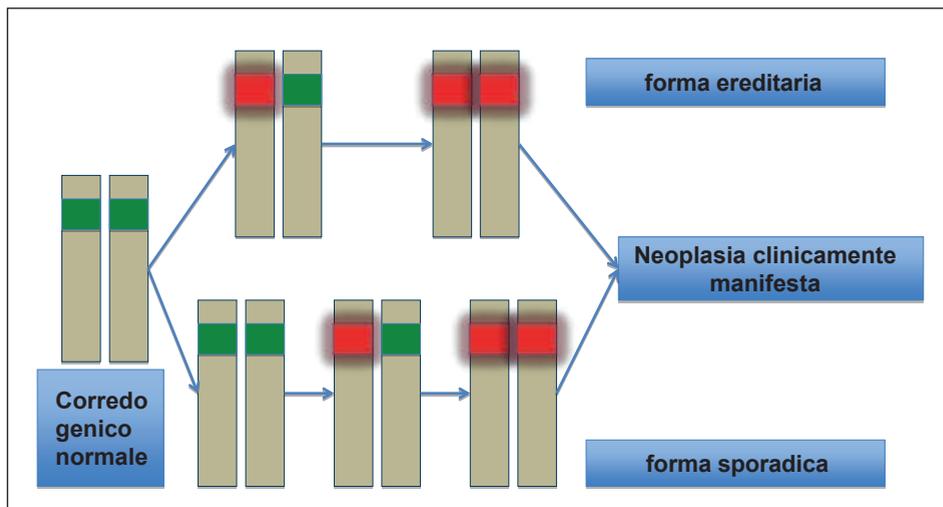


Fig. 1: “Two hit hypothesis” di Knudson.

### Identificazione e descrizione del gene NF2

L'analisi citogenetica di campioni di meningioma, nel 1982, consentì la localizzazione del gene NF2 nel cromosoma 22<sup>8</sup>. Nel 1993 si è ottenuta una più precisa definizione del gene, a livello del locus 22q12.2 del cromosoma 22<sup>9,10</sup>. Si tratta di un gene a 17 esoni, che comprende 90kb di DNA. Le mutazioni del gene NF2 si verificano tanto nella NF2, quanto nello SV sporadico, ovviamente con un diverso substrato genico. Mutazioni all'interno del gene NF2 si identificano, inoltre, frequentemente nei meningiomi ed, occasionalmente, anche nei mesoteliomi<sup>11,12</sup>.

### Correlazioni Genotipo-Fenotipo nelle mutazioni del gene NF2

Molti gruppi di studiosi hanno cercato di associare specifiche mutazioni del gene NF2 con l'espressione clinica dello SV e di altri tumori NF2-g-associati.

Nella **Neurofibromatosi 2 (NF2)** si sono stabilite correlazioni tra la tipologia del danno genico ed il fenotipo del quadro clinico correlato, determinando così la definizione di due varianti<sup>13</sup>:

1. Pazienti con forme cliniche severe, che si presentano con mutazioni geniche gravi, quali delezioni di cromosoma. Queste causano vere e proprie “troncature” nelle proteine codificate dai geni danneggiati.
2. Pazienti con forme cliniche meno severe, nei quali le mutazioni del gene NF2 possono essere *mutazioni mis-sense* (dove il nuovo codone produce l'inserzione di un differente amminoacido nella proteina prodotta) oppure “*small-in frame insertions*” (dove le delezioni o inserzioni in frame determinano l'eliminazione o aggiunta di triplette di nucleotidi, senza spostare la cornice di lettura a livello ribosomiale).

Gutmann et al.<sup>14</sup>, tuttavia, ha dimostrato come anche mutazioni mis-sense possano dare luogo a quadri clinici di NF2 severa. Quest'evenienza è legata alla sede del danno molecolare, che può determinare alterazioni conformazionali a carico della proteina MERLIN. Turbe a livello dell'*α-helical domain* si associano a quadri di NF2 lievi, mentre quelle a carico del *FERM domain* si riscontrano nelle NF2 gravi (la struttura di MERLIN sarà descritta nei paragrafi successivi).

### **Mutazioni del gene NF2 nello SV sporadico**

La perdita del braccio lungo del cromosoma 22 in oltre il 45% degli SV sporadici ha portato a supporre un danno genico simile a quello che si verifica nella NF2<sup>15</sup>. Mutazioni del gene NF2 e perdita della produzione della proteina MERLIN sono state, infatti, documentate nel tessuto neoplastico dello SV sporadico<sup>16</sup>.

La maggior parte (93%) delle mutazioni identificate dà luogo a proteine "troncate", mancanti dell'estremità C-Terminale<sup>17</sup>. Studi recenti, condotti su voluminosi neurinomi, hanno rivelato altre due aree di potenziale danno genico, che nel 10% dei casi riguarda il cromosoma 9 (9q34) e, nel 5% dei casi, il braccio lungo del cromosoma 17 (17q)<sup>18</sup>.

### **Mosaicismo**

Il 50-85% dei pazienti affetti da NF2 non presenta distribuzione familiare della malattia. Si tratta, pertanto, di mutazioni "ex novo". Si ritiene che queste mutazioni abbiano origine dopo la formazione dello zigote, dando origine così ad una condizione di "mosaicismo". Con questo termine si definisce una condizione nella quale un singolo individuo alberga una popolazione cellulare mista, con e senza mutazioni geniche.

Questo fenomeno potrebbe spiegare l'elevata percentuale di NF2 non familiari<sup>19</sup> e potrebbe essere una delle chiavi interpretative dell'eterogeneo comportamento clinico-evolutivo dello SV, tanto nel contesto di una NF2, quanto in quello della forma sporadica.

### **Proteina MERLIN, caratteristiche strutturali**

Il gene NF2 codifica una proteina a 595 amino-acidi, denominata "Moesin Ezrin-Radixin-Like protelN", da cui l'acronimo "M.E.R.L.IN." (tale denominazione è un acronimo, si preferisce, pertanto, mantenere il termine M.E.R.L.IN. e non utilizzare la traduzione italiana "merlina"). Questa proteina mostra una significativa omologia con una "super-famiglia di proteine": "proteine eritrocitarie 4.1". La proteina MERLIN condivide, infatti, una stretta omologia strutturale e funzionale con le proteine Moesina, Ezrina, Radixina, Talina che, nel loro insieme, danno luogo alla "ERM family". Le proteine ERM e quella della "super-famiglia 4.1" sono coinvolte nel legame tra gli elementi del citoscheletro e la membrana cellulare e sono localizzate nelle aree citoplasmatiche ricche in actina, quali quelle di contatto intercellulare e la zona basale di ciglia e microvilli.

---

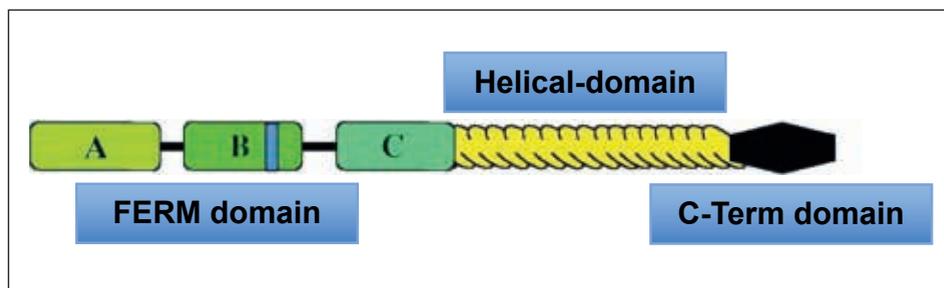
Verranno, di seguito, illustrate le caratteristiche generali delle proteine della famiglia ERM e quelle peculiari della proteina MERLIN. Le proteine della famiglia ERM sono dotate, come di norma, di un'estremità N-Terminale ed una C-Terminale. La regione N-Terminale è relativamente costante ed è definita "*FERM Region*" o "*FERM Domain*", mentre l'estremità C-Terminale è definita "*C-term Domain*". FERM è un acronimo che deriva dalle iniziali F per "Four" (in riferimento alla famiglia proteica 4.1), E per "Ezrina", R per "Radixina", M per "Moesina".

La molecola MERLIN contiene nel FERM Domain 3 sub-unità ed una sequenza specifica di 7 amino-acidi (indicata come "blue box"), peculiare della molecola e ritenuta indispensabile ai fini funzionali. Il FERM Domain ed il C-term Domain contengono domini definiti "N-ERMAD" e "C-ERMAD" (ERM-AD= ERM-Associated Domains) che consentono tanto l'associazione tra FERM domain e C-term Domain della stessa molecola, quanto l'associazione tra FERM domain e C-term Domain di altri membri della famiglia delle proteine ERM. Le porzioni del FERM Domain e del C-Term Domain della molecola sono riunite da un frammento definito "*a Helical Domain*" (Fig. 2). Quest'ultimo, in associazione con i domini N-ERMAD e C-ERMAD, viene ritenuto fondamentale nel passaggio tra la forma attiva e quella inattiva della molecola MERLIN.

Va preventivamente sottolineato il significato di "forma attiva" e "forma inattiva" di MERLIN per evitare errori interpretativi, che possono derivare anche dallo studio della letteratura, che non sempre riporta una definizione omogenea.

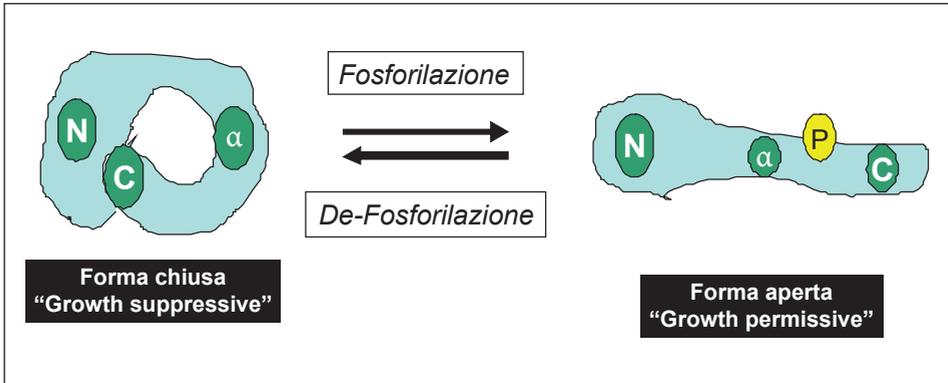
Il concetto di "*molecola MERLIN attiva*" va riferito al significato funzionale di MERLIN, quale soppressore tumorale e non in relazione alla sua attività biochimica. Per tale motivo la forma attiva sarà quella che avrà come risultato finale il controllo della crescita neoplastica, mentre la forma inattiva sarà quella priva di tale attività funzionale (Fig. 3).

Nella sua forma attiva, quale soppressore tumorale, la molecola è ripiegata a livello dell'*Helical Domain*, che agisce così da cerniera. La stabilità di tale configurazione si ottiene mediante legami che uniscono l'*N-ERMAD* con il *C-ERMAD* della stessa molecola. Il passaggio della molecola MERLIN alla sua forma funzionalmente inattiva, richiede un processo

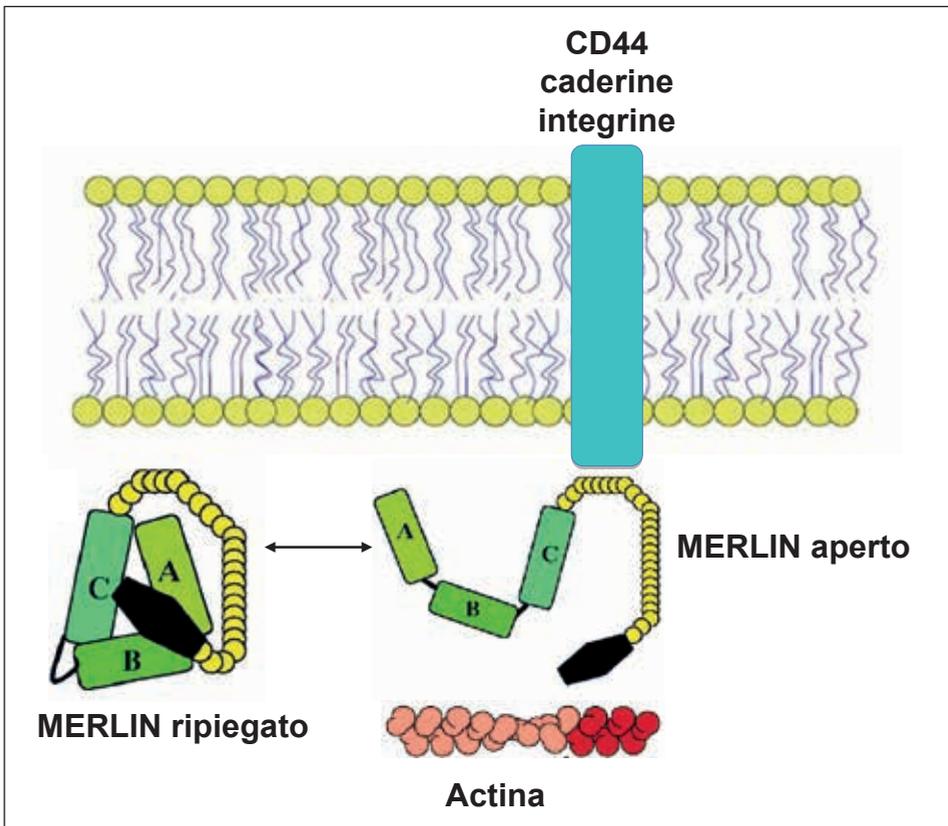


**Fig. 2:** La struttura della proteina MERLIN.

in due tempi. In prima istanza l'Helical Domain si rettilineizza, rendendo così le estremità N e C terminali della molecola disponibili a legarsi con le strutture cellulari (Fig. 4). Il passaggio definitivo alla forma inattiva di



**Fig. 3:** Conformazione strutturale di MERLIN e suo significato funzionale.

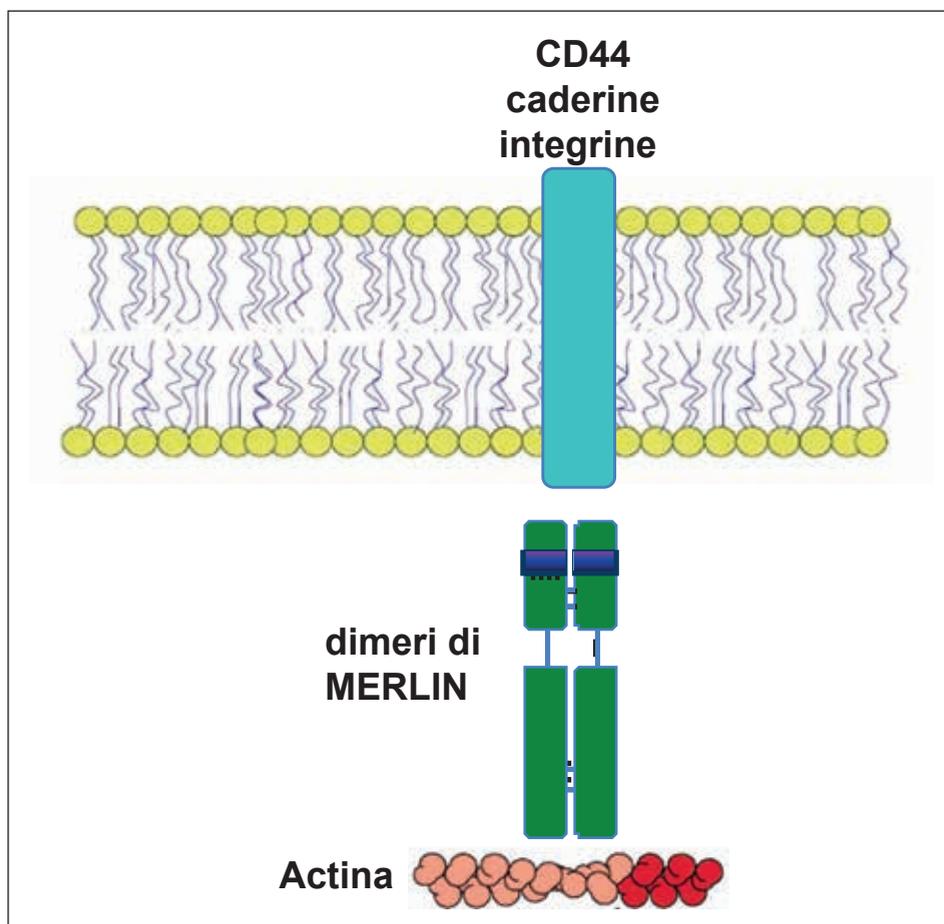


**Fig. 4:** Le due forme conformazionali della proteina MERLIN.

oncosoppressore si perfeziona con il secondo evento biomolecolare, che vede il realizzarsi di dimeri di MERLIN, riuniti nei rispettivi FERM domain e C-term Domain mediante i domini N-ERMAD e C-ERMAD. L'estremità N-terminale andrà a legarsi con recettori di membrana, mentre quella C-Terminale andrà a legarsi all'actina (Fig. 5).

### Localizzazione di MERLIN nell'ambiente intracellulare e meccanismo d'azione generale

La proteina MERLIN è funzionalmente attiva dopo un processo di defosforilazione della Serina sul dominio C-terminale, dando così luogo alla conformazione chiusa e al conseguente arresto della replicazione cellulare<sup>34</sup>. I livelli di defosforilazione, quindi, aumentano quando le cellule vanno incontro ad arresto di crescita per segnali quali l'inibizione da contatto, la perdita dell'adesione alla matrice, l'assenza di fattori di crescita o l'esposi-



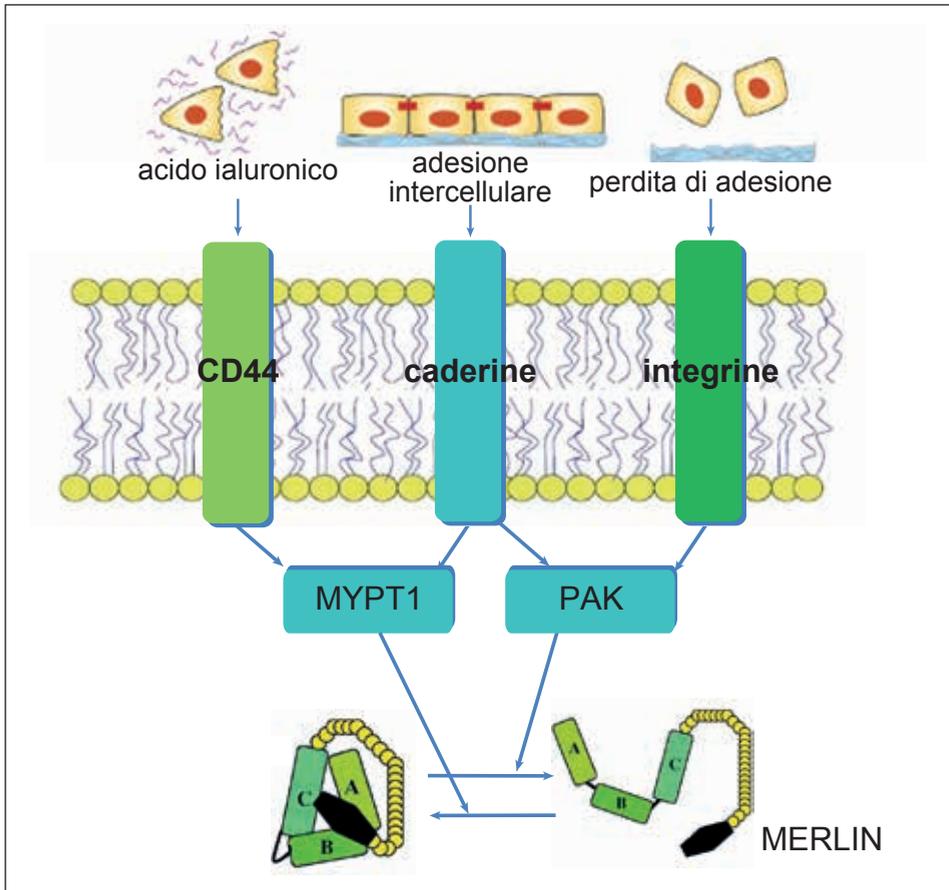
**Fig. 5:** Dimerizzazione e Legame di MERLIN con i recettori di membrana e con l'actina.

zione ad acido ialuronico. La cascata di segnale è regolata dalle proteine della famiglia MYPT1 e dalle chinasi PAK (p21-activate kinasi) (Fig. 6).

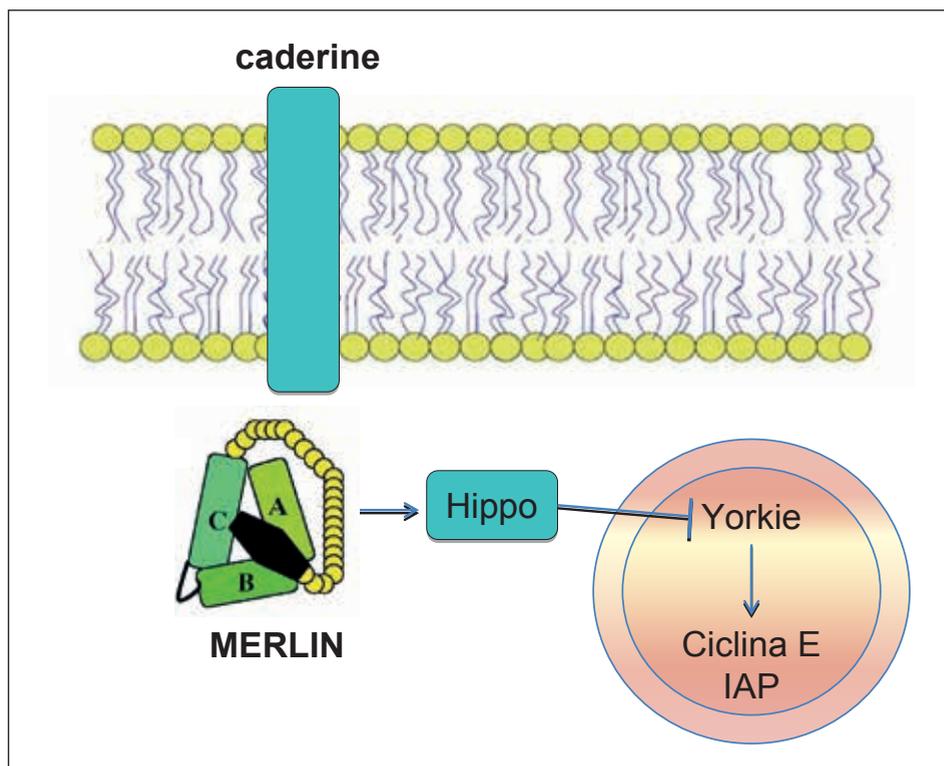
La molecola MERLIN funzionalmente attivata sopprime la proliferazione cellulare attraverso multipli meccanismi; essa si trova, infatti, all'interno della cellula, strettamente collegata alle giunzioni intercellulari. Nei mammiferi MERLIN si oppone al recruitment delle integrine d'adesione, attivando la via Rac e la cascata del segnale oncosoppressore di Hippo, che inattiva Yorkie, che ha come attività quella di promuovere l'espressione della ciclina E e della IAP (Fig. 7).

MERLIN, in definitiva, agisce da mediatore intracellulare di un segnale extracellulare. Nel contesto del microambiente tumorale le cellule neoplastiche sono influenzate da una moltitudine di chemochine/citochine extracellulari, che impattano fortemente sulla loro crescita.<sup>35</sup>

Fattori di crescita come l'EGF, l'ICF e l'osteopontina, prodotte dal tumore o dal suo microambiente, determinano la risposta proliferativa con la fosfori-



**Fig. 6:** MERLIN agisce come messaggero intracellulare di un segnale extracellulare.



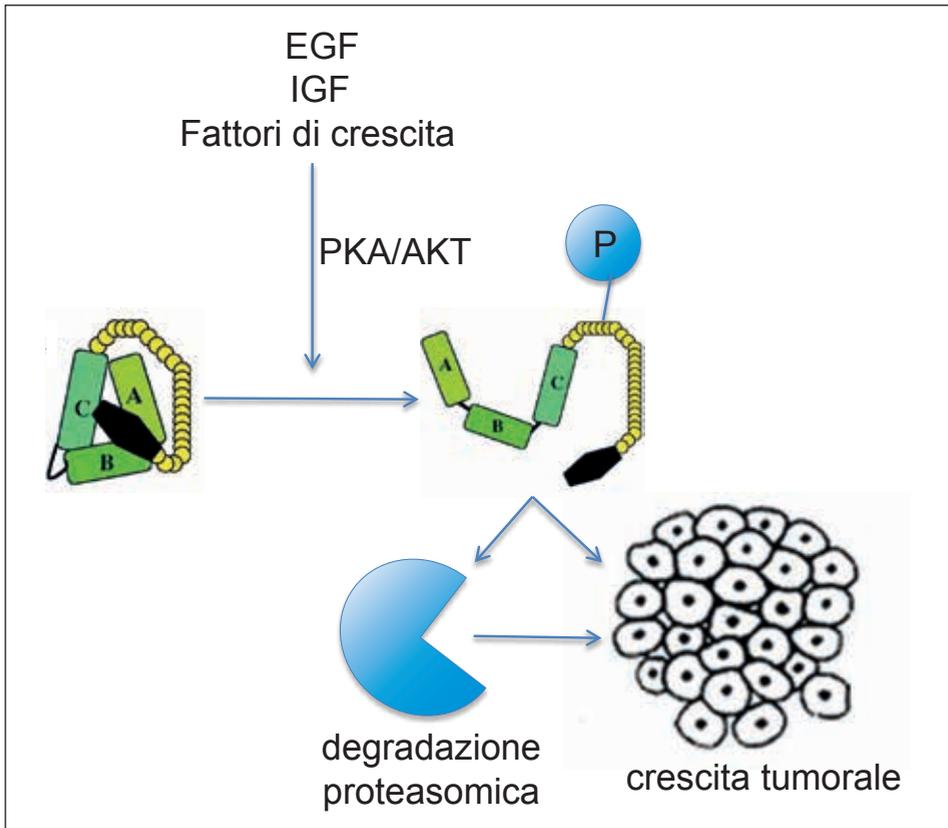
**Fig. 7:** Vie di segnalazione intracellulari intranucleari regolate da MERLIN.

lazione su Ser518 della proteina MERLIN, mediante la via PKA/PAK/AKT-dipendente, trasformandola nello stato conformazionale aperto e quindi inattivo (perdita della normale attività oncosoppressiva ed acquisizione dell'immortalità della cellula stessa). Inoltre, mediante la fosforilazione su Ser315 e Thr230, MERLIN viene avviato alla degradazione proteasomica, rendendo così la cellula immortale (Fig. 8) (Tab. II).

MYPT1-PP1 $\delta$  invece è responsabile del percorso inverso, che de-fosforila la proteina MERLIN, determinando la sua conformazione chiusa e ripristinando la sua attività di oncosoppressore.

### Altre alterazioni geniche

Accanto agli studi sulle alterazioni di NF2g sono state condotte altre ricerche per documentare eventuali alterazioni geniche espresse nello SV. Già nel 2002 Welling e coll. condussero uno studio su frammenti di SV, analizzando l'espressione di 25.920 geni noti e riscontrandone una "up-regulation" nello 0,2% (42/25.920). Da segnalare, inoltre, il riscontro di una particolare espressione della *endoglina*, della *RhoGTPase* e della *osteonectina*, quest'ultima mediatrice della neo-angiogenesi e promotrice di una ridotta adesione inter-cellulare per una sua azione sulla matrice extracellulare.



**Fig. 8:** Azione dei fattori di crescita sull'attività di MERLIN e conseguenti effetti sulla tumorigenesi.

| Sito di fosforilazione    | Chinasi/ fosfatasi             | Risultato                                       | Effetto funzionale  |
|---------------------------|--------------------------------|---|---|
| Serina 10                 | PKA/AKT                        | Indirizza MERLIN alla degradazione              | Altera la morfologia cellulare/ favorisce la crescita cellulare |
| Treonina230/<br>Serina315 | PAK1,2;<br>AKT                 | Indirizza MERLIN alla degradazione proteasomica | Favorisce la crescita cellulare                                 |
| Serina518                 | PKA/PAK1;<br>Miosina fosfatasi | Induce MERLIN nella conformazione aperta        | Favorisce la crescita cellulare                                 |

**Tab. II:** Siti di fosforilazione di MERLIN e loro effetti sulla stabilità o instabilità della proteina stessa.

## **Ruolo di MERLIN nella biologia della cellula di Schwann**

Come visto in precedenza, la proteina MERLIN ha un ruolo complesso ed articolato nella soppressione di quasi tutti i maggiori percorsi intracellulari di regolazione della proliferazione cellulare. Ciò spiega come la singola mutazione del gene di MERLIN possa essere responsabile di un processo di tumorigenesi. Nello SV e nella NF2 la mutazione genica dei due alleli di NF2g comporta la perdita di funzione di oncosoppressore della proteina MERLIN. Questo favorisce lo spostamento dell'equilibrio tra crescita e apoptosi della cellula a favore della prima, in maniera indipendente dagli stimoli esterni. Ai fini classificativi le complesse e corpose conoscenze sull'argomento saranno suddivise secondo le maggiori direttive d'azione di MERLIN:

1. ruolo di MERLIN nella regolazione dell'Adesione intercellulare e dell'inibizione per contatto;
2. ruolo di MERLIN nell'attività proliferativa cellulare e soppressione tumorale;
3. ruolo di MERLIN nella regolazione del ciclo cellulare;
4. cenni del ruolo di MERLIN sulla neoangiogenesi (VEGF).

**1. Adesione intercellulare ed inibizione per contatto:** MERLIN agisce come intermediario tra la membrana citoplasmatica ed i componenti del citoscheletro. Queste azioni si svolgono con complesse interazioni tra MERLIN e diverse molecole citoplasmatiche (Tab. III).

Il meccanismo fondamentale in questo ambito è quello che deriva dall'interazione tra MERLIN e l'F-Actina in prossimità della membrana citoplasmatica.

**2. Attività proliferativa cellulare e soppressione tumorale:** Hansel e coll.<sup>18</sup> hanno dimostrato che lo SV esprime Neuroregulina 1 (NRG1) ed i suoi recettori ERBB2 ed ERBB3. La NRG1 induce la proliferazione delle cellule di Schwann umane, legando ERBB2 ed ERBB3, ed iniziando così una cascata di fosforilazione che coinvolge il sistema PI3k e MAPK. NRG1, ERBB2 ed ERBB3 sono iper-espressi anche in caso di degenerazione walleriana, stato nel quale vi è la perdita di contatto assonale. Questo conferma un potenziale ruolo di MERLIN, che in condizioni normali inibisce la proliferazione cellulare grazie all'adesione intercellulare e le interazioni membrana-citoscheletro, che abbiamo precedentemente descritte. Per esplicitare la sua funzione di controllo sulla proliferazione cellulare MERLIN deve presentare integra la sua conformazione molecolare e le relative associazioni intramolecolari. Una proteina troncata perde queste caratteristiche. Questo aspetto della funzione di MERLIN sembra particolarmente importante nella biologia molecolare dello SV e nelle correlate prospettive terapeutiche.

Schulze e coll.<sup>19</sup> hanno dimostrato che MERLIN inibisce la crescita tumorale nel tessuto dello SV usando un transfer genico che ha consentito

---

| Proteina   | Effetti su VS   | Potenziatori inibitori    |
|--|---|---------------------------|
| <b>Actina, CD44, <math>\beta</math>1-integrina, paxillin</b> | Perdita dell'inibizione da contatto                             |                           |
| <b>Rac</b>   | La sua dis-inibizione consente la de-regolazione della Cyclin D |                           |
| <b>mTOR</b>  | Inibita da MERLIN, de-regolata dalla perdita di MERLIN          | Temsirolimus              |
| <b>Akt</b>   | Inibita da MERLIN, inibisce MERLIN                              | KP372-1                   |
| <b>STAT3</b>   | Inibita da MERLIN, de-regolata dalla perdita di MERLIN          | Stattic                   |
| <b>STAT5</b>   | Inibita da MERLIN, de-regolata dalla perdita di MERLIN          | Roscovitine               |
| <b>Ras</b>   | Inibita da MERLIN, de-regolata dalla perdita di MERLIN          | Farnesythiosalicylic acid |
| <b>MAPK</b>  | Inibita da MERLIN, de-regolata dalla perdita di MERLIN          |                           |
| <b>NGF receptor</b>  | Espressa dal tumore   | AG879                     |
| <b>TGF<math>\beta</math></b>                                 | Espressa dal tumore   | SB-431542                 |
| <b>FGF, interleukina IL 6</b>                                | Espressa dal tumore   |                           |
| <b>VEGF</b>  | Induce angiogenesi  | Bevacizumab               |
| <b>FasL</b>  | Immunoresistenza  |                           |
| <b>Bcl-2</b>   | Resistenza all'apoptosi   |                           |
| <b>Bax</b>   | Regola il mantenimento a un limitato tasso di crescita          |                           |

**Tab. III:** Interazioni di MERLIN e loro effetti nella genesi dello SV<sup>36</sup>.

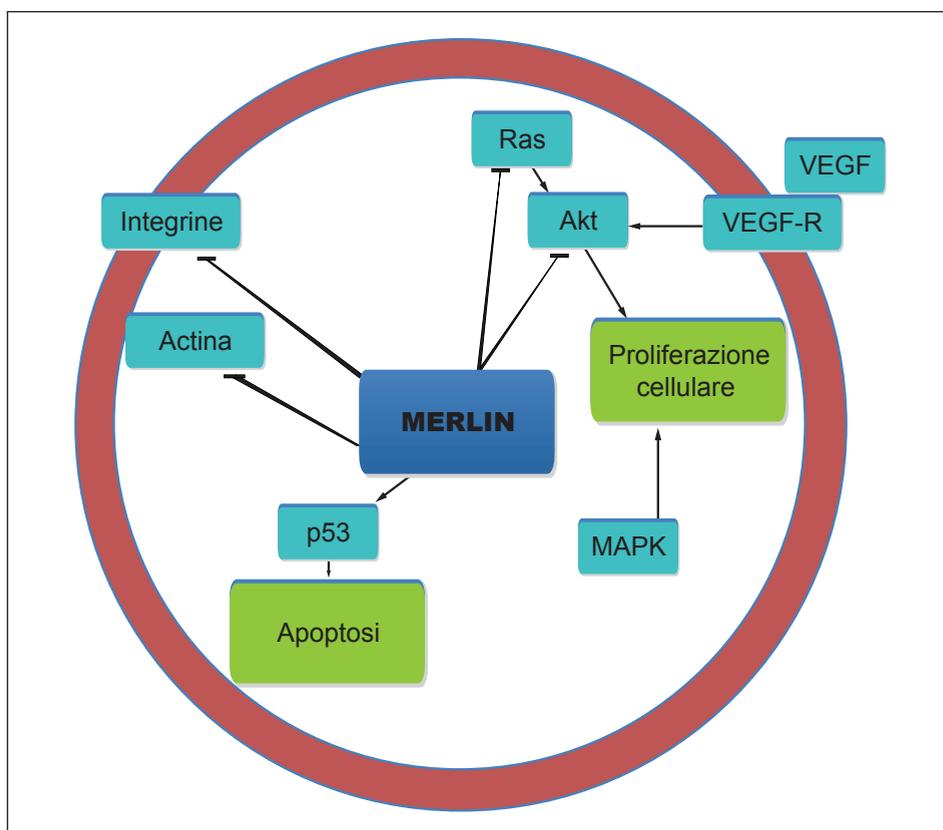
Alcuni acronimi: FGF: fibroblast growth factor, MAPK: mitogen-activated protein kinase. NGF: nerve growth factor, TGF $\beta$ : trasformino growth factor  $\beta$ .

l'introduzione del gene NF2 in cellule umane di SV. Le cellule tumorali, così modificate, hanno mostrato una ridotta proliferazione tumorale, un aumentato arresto nel ciclo cellulare alle fasi G0/G1 ed un incremento dell'apoptosi.

**3. Regolazione del ciclo cellulare:** MERLIN interviene nella regolazione del ciclo cellulare attraverso due percorsi molecolari: il percorso "pRb-CDK" ed il percorso "PI3K/Akt/mTOR".

Il ciclo cellulare dei mammiferi è diviso in 4 fasi: G1, S (duplicazione del DNA), G2 ed M (mitosi). La progressione tra la fase G1 e la fase S è strettamente regolata dal percorso “pRb-CDK”. Molti studi hanno documentato l’interazione tra NF2g/MERLIN ed il sistema di regolazione del ciclo cellulare “pRb-CDK-dipendente”. Questo si esplica mediante un effetto di regolazione negativa sul sistema di segnalazione Rac. Le attività biochimiche “Rac” dipendenti si esplicano tanto sulla regolazione del citoscheletro, quanto su quella del ciclo cellulare. Il Rac è, infatti, necessario per la progressione G1-S del ciclo cellulare.

**4. Inibizione della neoangiogenesi vascolare:** lo SV esprime VEGF e VEGF-R ed il livello di VEGF correla con il tasso di crescita del tumore. Il meccanismo di aumentata attività di VEGF non è tuttavia l’ipossia, ma piuttosto la perdita dei suoi fattori inibitori. In particolare, MERLIN agisce come regolatore negativo dell’attività di VEGF e il deficit di MERLIN nello SV provoca un’intensa attivazione della neoangiogenesi tumorale (Fig. 9).



**Fig. 9:** Schema che illustra le interazioni tra MERLIN e le vie di segnalazione intracellulare. MERLIN agisce favorendo l’apoptosi e inibendo la proliferazione cellulare.

### La biologia molecolare dello SV e possibili nuove modalità terapeutiche

Come emerge da quanto detto, benché per sommi capi, la biologia molecolare dello SV identifica un complesso ed articolato percorso biologico, nel quale possono intercettarsi possibili bersagli terapeutici.

Verranno qui elencate alcune tra le più promettenti proposte per trattamenti innovativi dello SV.

Esempi di farmaci a bersaglio molecolare candidabili al trattamento dello SV sono riportati nella Tab. IV.

**Bevacizumab (Avastin, rhuMab, VEGF):** è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato contro il VEGF (neoangiogenesi), approvato nel trattamento di neoplasie che esprimono alti livelli di VEGF, come il glioblastoma. Maunter e coll<sup>20</sup> hanno riportato un case report relativo a due pazienti trattati con bevacizumab a 5.0mg/kg, somministrato con infusioni di 90 min bisettimanali. Nel primo paziente con NF2, trattato per 6 mesi, la RNM ha documentato una significativa riduzione del volume tumorale, con un miglioramento uditivo e solo modesta epistassi ed astenia, come effetti collaterali. Nel secondo paziente, il trattamento ha comportato la regressione dello SV destro, senza recupero dell'udito. In quest'ultimo caso l'effetto collaterale della terapia è stato l'instaurarsi di un'ipertensione, che ha richiesto uno specifico trattamento. Nel 2009, Plotkin e coll. hanno pubblicato uno studio<sup>21</sup> condotto su 10 pazienti con NF2 trattati con bevacizumab. In 9 casi è stato possibile documentare una riduzione tumorale ed un miglioramento dell'udito.

**Trastuzumab:** è diretto verso un altro bersaglio molecolare della biologia dello SV: il recettore ERBB2, associato all'effetto proliferativo dell'NRG1. Studi in vitro<sup>22</sup> hanno dimostrato un'efficacia del trastuzumab nel ridurre la proliferazione cellulare nello SV. Clark, Provenzano e coll<sup>23</sup> hanno documentato come il trastuzumab ed un'altro inibitore REBB, l'erlotinib, siano in grado di inibire lo sviluppo di xenotrapianti di VS nel "nude-mice".

| Recettore            | Farmaco  | Modello                   |
|----------------------|--|---------------------------|
| VEGF Receptor        | sunitinib, pazopanib, sorafenib, bevacizumab         | murino, umano             |
| EGF Receptor (ErbB1) | erlotinib, gefitinib, mn lapatinib, cetuximab        | colture cellulari, umano  |
| ErbB2, ErbB3         | lapatinib, trastuzumab, erlotinib (inibitori)        | colture cellulari, murino |
| PDGF receptors/c-KIT | sunitinib, pazopanib, imatinib, dasatinib, sorafenib | colture cellulari         |

Tab. IV

**Erlotinib:** è un inibitore orale dell'EGFR tirosino-chinasi, correntemente disponibile per il carcinoma polmonare "no-small cells" e per il carcinoma pancreatico. Nel 2010, Plotkin e coll<sup>24</sup> hanno pubblicato uno studio retrospettivo, relativo ad 11 pazienti con NF2 progressiva, trattati con erlotinib. Gli autori non hanno riscontrato una significativa riduzione volumetrica del tumore od un miglioramento della funzione udita nei pazienti trattati. Tuttavia, in 3 pazienti trattati (27%), con un "annual tumor growth rate" pre-trattamento del 6, 11 e 28%, si è documentata una prolungata stabilità clinico-dimensionale, post-terapia. Questi dati confermano quelli degli studi pre-clinici, nei quali l'erlotinib aveva evidenziato un effetto citostatico ma non citotossico nelle cellule NF2-deficitarie.

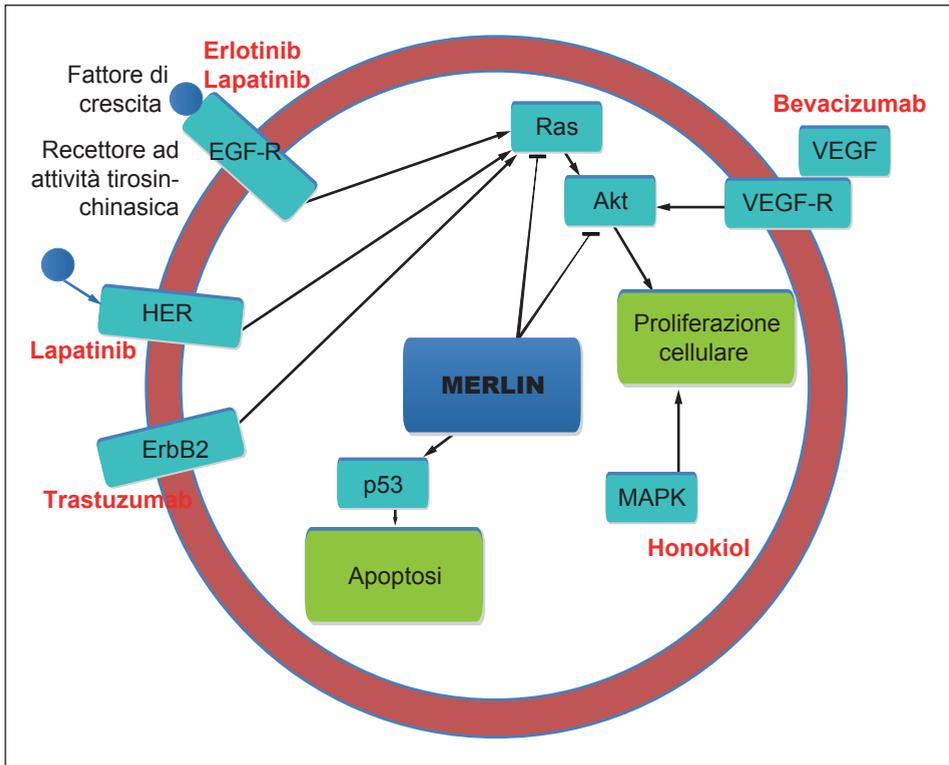
**Lapatinib:** è un doppio inibitore, dell'EGRF/ErbB2 e dell'HER2, approvato dall'FDA americana nel 2007, con documentata efficacia nel trattamento delle metastasi cerebrali da carcinoma mammario. Ammoun e coll. hanno dimostrato come, in vitro, il lapatinib inibisca la fosforilazione di ERBB2, con conseguente ridotta attività proliferativa delle cellule dello SV. Ad analoghe conclusioni è giunto uno studio in vitro del 2011, pubblicato da Ahmad e coll.<sup>26</sup>. Nel 2012 un ulteriore studio in vitro<sup>27</sup> l'erlotinib ha mostrato un'efficacia superiore, rispetto al lapatinib, nell'inibire la proliferazione di cellule di SV.

**Honokiol:** è un costituente bioattivo estratto dalla *Magnolia officinalis*, che presenta effetti antitumorali contro vari tipi di tumori, utilizzato dalla medicina tradizionale cinese ed attualmente disponibile ad un costo inferiore rispetto ai farmaci sopramenzionati. L'effetto dell'honokion è di inibire AKT (che favorisce la sopravvivenza cellulare) e la fosforilazione della protein-chinasi MAPK (la via della MAPK/ERK è fortemente attiva nelle linee cellulari dello SV), ottenendo come effetto finale la inibizione della proliferazione cellulare e la promozione dell'apoptosi. Lee e coll<sup>31</sup> hanno pubblicato i risultati di uno studio in vitro, volti a valutare l'effetto antiproliferativo dell'honokiol su cellule di SV. I risultati sono stati significativi, ottenendo un'importante apoptosi cellulare con la concentrazione di 7mg/ml. Secondo gli AA, l'entità dei risultati ottenuti in vitro è tale da prospettare l'utilizzo clinico dell'honokiol. Nello schema illustrato in fig. 10 vengono schematicamente illustrati i siti d'azione dei farmaci ad azione molecolare proposti per il trattamento dello SV.

## **IL "NEURINOMA DELL'ACUSTICO" È SEMPRE UNO "SCHWANNOMA VESTIBOLARE", CHE ORIGINA SEMPRE DALLA "OBERSTEINER-REDLICH ZONE"?**

Benché il contenuto di quest'ultimo paragrafo esuli dall'argomento relativo alla biologia molecolare del neurinoma dell'acustico, è opportuno citare i risultati di importanti studi morfologici, provenienti dalle più pre-

---



**Fig. 10:** Sede d'azione dei farmaci molecolari proposti per la terapia dello SV.

stigiose “banche del temporale”<sup>32,33</sup>, che forniscono interessanti chiavi di lettura sulla anatomia clinica del neurinoma dell’acustico. Già nel 2003 Xenellis e Linthicum si sono espressi sulla correttezza di identificare la giunzione glia/schwann come “invariabile” ed “obbligata” sede d’origine dello schwannoma vestibolare, definendo tale concezione un mito: “On the Myth of the Glial/Schwann Junction (Obersteiner-Redlich Zone): Origin of Vestibular Nerve Schwannomas”<sup>32</sup>. In quest’editoriale gli AA hanno riportato l’esperienza, propria e della lettura classica, per documentare come la sede d’origine dello schwannoma vestibolare possa essere più laterale rispetto alla “transitional zone” propriamente detta.

Nel 2012 Merchand e coll.<sup>37</sup> hanno affrontato tale problematica, fornendo dati morfologici che consentono sicure risposte a tre quesiti:

1. Qual è la sede d’origine dello SV?
2. È corretta la definizione di “schwannoma”?
3. Lo “schwannoma” dell’ottavo nervo cranico è sempre uno “schwannoma vestibolare”?

L’argomento è stato affrontato mediante uno studio retrospettivo condotto su ossa temporali appartenuti a pazienti ai quali, in vita, era stato

diagnosticato uno "schwannoma cocleo-vestibolare" sporadico. Le ossa temporali esaminate erano fanno parte delle collezione dell'Eye and Ear Infirmary della Harvard Medical School di Boston, dell'House Ear Institute dell'Università del Minnesota e della Clinica ORL dell'Ospedale Universitario di Zurigo. In 50 dei 97 casi esaminati è stato possibile stabilire la sede d'origine della neoplasia. Il tumore ha preso origine dal nervo vestibolare o da una delle sue branche in 38 ossa temporali (76% dei casi), mentre in 12 casi (24%) interessava primitivamente il nervo cocleare. Nei casi originati dal nervo vestibolare 13 riguardavano il tronco del nervo vestibolare, 13 il nervo vestibolare superiore ed 11 il nervo vestibolare inferiore. In 40 casi il tumore era limitato al condotto uditivo interno. In 11 casi ne occupava l'intera lunghezza, in 5 casi i 2/3, mentre nei rimanenti 24 casi di neoplasie molto piccole l'impegno tumorale riguardava solo 1/3 dell'estensione del condotto uditivo interno. In questo ultimo gruppo di iniziali neoplasie intracanalari la sede d'origine, in 21 su 24 casi, è stata chiaramente identificata più lateralmente rispetto alla zona di transizione glia-schwann. In alcuni preparati la transitional zone era ben riconoscibile e risultava completamente integra nelle prime fasi della proliferazione neoplastica. Sulla base di questi riscontri morfologici si ha la possibilità oggi di fornire precise risposte ai quesiti formulati:

1. la maggioranza degli schwannomi sporadici dell'ottavo nervo origina lateralmente alla zona di transizione glia-schwann;
2. la natura istopatologica è correttamente quella dello "schwannoma";
3. non è trascurabile l'incidenza (24%) della sede d'insorgenza della neoplasia dal nervo cocleare.

Ciò fa sì che la corretta definizione di "Neurinoma dell'Acustico" debba essere quella di "Schwannoma Cocleo-Vestibolare".

## CONCLUSIONI

La conoscenza della biologia molecolare dello "schwannoma cocleo-vestibolare" è di grandissima importanza dottrinale e clinica. L'intima comprensione dei meccanismi coinvolti richiede, però, un patrimonio dottrinale che esula dalla sfera di competenza del clinico ORL. È pertanto auspicabile una sempre più stretta interazione tra il mondo della ricerca e quello della pratica clinica, per arricchire di nuovi contenuti e nuove opzioni terapeutiche la complessa problematica dell'ottimale trattamento del paziente affetto da questa patologia.

---

---

**Acronimi**

AKT: proteina kinasi B

EGF: epidermal growth factor

EGFR: epidermal growth factor receptor

ERM: Ezrina Radixina Moesina

ELST: tumore del sacco endolinfatico

FERM: Four Ezrina Radixina Moesina

FGF: fibroblast growth factor

IGF: Insulin growth factor

MAPK: mitogen-activated protein kinase

M.E.R.L.I.N.: Moesin Ezrin-Radixin–Like protein

MYPT1-PP1 $\delta$ : myosin phosphate targeting subunit1-protein phosphatase 1 delta

NF: neurofibromatosi; NF1: neurofibromatosi di tipo 1; NF2: neurofibromatosi di tipo 2;

NF2-g: gene NF2

NGF: nerve growth factor

PAK: p21-activated kinase

PKA: cAMP-dependent protein kinase

Ser: Serina

SDHD: succinato deidrogenasi

SV: schwannoma vestibolare

TGF $\beta$ : trasformino growth factor  $\beta$

Thr: Treonina

VHLD: Von Hippel Lindau disease

---

## Bibliografia

1. Patel NP, Mhatre AN, Lalwani AK. Clinically Oriented Basic Science Review Molecular Pathogenesis of Skull Base Tumors, 2004, Otolaryngology & Neurotology, Inc. Otolaryngology & Neurotology.
  2. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer. statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971.
  3. Neff BA, Welling DB, Akhmametyeva E, Chang LS. The Molecular Biology of Vestibular Schwannomas: Dissecting the Pathogenic Process at the Molecular Level *Otolaryngology & Neurotology*.
  4. D. Bradley Wellinga, Mark D. Packera and Long-Sheng Chang Molecular studies of vestibular schwannomas: a review *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 15:341–346,2007.
  5. Fong B, Barkhoudarian G, Pezeshkian P, Parsa AT, Gopen Q, Yang I. The molecular biology and novel treatments of vestibular schwannomas *J Neurosurg* 115:906–914, 2011 906 J.
  6. Sughrue ME, Yeung AH, Rutkowski MJ, Cheung SW, Parsa AT. Molecular biology of familial and sporadic vestibular schwannomas: implications for novel therapeutics *J Neurosurg* 114:359–366,2011.
  7. Gutmann DH. Molecular Insights into Neurofibromatosis 2 *Neurobiology of Disease* 3, 247–261 (1997).
  8. Zang KD. Cytological and cytogenetical studies on human meningioma. *Cancer Genet Cytogenet* 1982;6:249-74.
  9. Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, Sanson M, Zucman J, Marineau C, et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. *Nature* 363:515–521, 1993.
  10. Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, Murrell JR, Duyao MP, Parry DM, et al. A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* 75:826, 1993.
  11. Merel P, Hoang-Xuan K, Sanson M, et al. Predominant occurrence of somatic mutations of the NF2 gene in meningiomas and schwannomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1995;13:1211–6.
  12. Deguen B, Goutebroze L, Giovannini M, et al. Heterogeneity of mesothelioma cell lines as defined by altered genomic structure and expression of the NF2 gene. *Int J Cancer* 1998;77:554-60.
  13. Ferner RE, O'Doherty MJ. Neurofibroma and schwannoma. *Curr Opin Neurol* 15:679–684,2002.
  14. Gutmann DH, Hirbe AC, Haipek CA. Functional analysis of neurofibromatosis 2 (NF2) missense mutations. *Hum Mol Genet* 2001;10:1519–2.
  15. Bikhazi PH, Lalwani AK, Kim EJ, Bikhazi N, Attaie A, Slattery WH, et al. Germline screening of the NF-2 gene in families with unilateral vestibular schwannoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 119:1–6, 1998.
  16. Jacoby LB, MacCollin M, Louis DN, Mohny T, Rubio MP, Pulaski K, et al. Exon scanning for mutation of the NF2 gene in schwannomas. *Hum Mol Genet* 3:413–419,1994.
  17. Warren C, James LA, Ramsden RT, Wallace A, Baser ME, Varley JM, et al. Identification of recurrent regions of chromosome loss and gain in vestibular schwannomas using comparative genomic hybridisation. *J Med Genet* 40:802–806,2003.
- 
-

18. Gutmann DH, Giordano MJ, Fishback AS, Guha A. Loss of MERLIN expression in sporadic meningiomas, ependymomas and schwannomas. *Neurology* 49:267–270,1997.
  19. Chishti AH, Kim AC, Marfatia SM, Lutchman M, Hanspal M, Jindal H, et al. The FERM domain: a unique module involved in the linkage of cytoplasmic proteins to the membrane. *Trends Biochem Sci* 23:281–282,1998.
  20. Welling DB, Lasak JM, Akhmametyeva E, Ghaheri B, Chang LS. cDNA microarray analysis of vestibular schwannomas. *Otol Neurotol* 23:736–748,2002.
  21. Hansen MR, Roehm PC, Chatterjee P, Green SH. Constitutive neuregulin-1/ErbB signaling contributes to human vestibular schwannoma proliferation. *Glia* 53:593–600,2006.
  22. Schulze KM, Hanemann CO, Müller HW, Hanenberg H. Transduction of wild-type MERLIN into human schwannoma cells decreases schwannoma cell growth and induces apoptosis. *Hum Mol Genet* 11:69–76,2002.
  23. Mautner VF, Nguyen R, Kutta H, Fuensterer C, Bokemeyer C, Hagel C, et al: Bevacizumab induces regression of vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2. *Neuro Oncol* 12:14–18, 2010.
  24. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG II, Halpin C, Padera TP, Tyrrell A, et al: Hearing improvement after bevacizumab bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med* 361:358–367, 2009.
  25. Hansen MR, Clark JJ, Gantz BJ, Goswami PC. Effects of ErbB2 signaling on the response of vestibular schwannoma cells to gamma-irradiation. *Laryngoscope*. 2008 Jun;118(6):1023-30.
  26. Clark JJ, Provenzano M, Diggelmann HR, Xu N, Hansen SS, Hansen MR: The ErbB inhibitors trastuzumab and erlotinib inhibit growth of vestibular schwannoma xenografts in nude mice: a preliminary study. *Otol Neurotol* 29:846–853, 2008.
  27. Plotkin SR, Halpin C, McKenna MJ, Loeffler JS, Batchelor TT, Barker FG II: Erlotinib for progressive vestibular schwannoma in neurofibromatosis 2 patients. *Otol Neurotol* 31:1135–1143, 2010.
  28. Ammoun S, Cunliffe CH, Allen JC, Chiriboga L, Giancotti FG, Zagzag D, et al: ErbB/HER receptor activation and preclinical efficacy of lapatinib in vestibular schwannoma. *Neuro Oncol* 12:834–843, 2010.
  29. Ahmad ZK, Brown CM, Cueva RA, Ryan AF, Doherty JK: ErbB Expression, Activation, and Inhibition With Lapatinib and Tyrphostin (AG825) in Human Vestibular Schwannomas *Otology & Neurotology* 32:841Y847 2011.
  30. Bush ML, Burns SS, Oblinger J, Davletova S, Chang LS, Welling DB, Jacob A: Treatment of Vestibular Schwannoma Cells With ErbB Inhibitors, *Otology & Neurotology* 33:244Y257 2012.
  31. Lee JD, Lee YJ, Baek BJ, Lee BD, Koh JW, Lee WS, Lee YJ, Kwon BM, The Inhibitory Effect of Honokiol, a Natural Plant Product, on Vestibular Schwannoma Cells *Laryngoscope*, 122:162–166, 2012.
  32. Xenellis JE, Linthicum FH. On the Myth of the Glial/Schwann Junction (Obersteiner-Redlich Zone): Origin of Vestibular Nerve Schwannomas *Otology & Neurotology* 24:1.
  33. Roosli C, Linthicum FH, Cureoglu S, Merchant SN, What Is the Site of Origin of Cochleovestibular Schwannomas *Audiol Neuroto* 2012;17:121–125.
  34. Okada T, You L, Giancotti FG. Shedding light on MERLIN's wizardry. *Trends Cell Biol*. 2007 May;17(5):222-9. Epub 2007 Apr 17. Review. Erratum in: *Trends Cell Biol*. 2008 Jan;18(1):11.
-

35. Morrow KA, Shevde LA. MERLIN: the wizard requires protein stability to function as a tumor suppressor. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Dec;1826(2):400-6.
  36. Sughrue ME, Yeung AH, Rutkowski MJ, Cheung SW, Parsa AT. Molecular biology of familial and sporadic vestibular schwannomas: implications for novel therapeutics. *J Neurosurg*. 2011 Feb;114(2):359-66.
  37. Nam SI, Linthicum FH Jr, Merchant SN. Temporal bone histopathology in neurofibromatosis type 2. *Laryngoscope*. 2011 Jul;121(7):1548-54.
-



## **IL RUOLO DELLA DIAGNOSTICA OTONEUROLOGICA (AUDIOVESTIBOLARE) NEL WORK UP DEL NEURINOMA DELL'ACUSTICO NEL TERZO MILLENNIO**

C. VICINI, F. MOSCA, R. GRASSIA, PIRAS, C. BRANDOLINI, A. CASTELLUCCI, GG. FERRI, GC. MODUGNO, A. PIRODDA

### **INTRODUZIONE (C. VICINI)**

La diagnostica audiovestibolare del neurinoma dell'acustico rimane uno dei temi più affascinanti della moderna otoneurologia nonostante la poderosa evoluzione della diagnostica per immagini dell'ultimo ventennio. Se da una parte è certamente indiscutibile che il riconoscimento di una lesione espansiva del pacchetto acustico-facciale poggia su di un rilievo desumibile da un imaging avanzato quale la RNM, dall'altra resta centrale per la pratica clinica quotidiana dell'otologo la disponibilità di strumenti semplici ed affidabili per selezionare i casi di significativo sospetto da avviare al neuradiologo con ragionevole probabilità di ottenere una risposta positiva.

Poiché i sintomi che portano il paziente all'otologo sono come ben noto riferibili alla progressiva compromissione della funzione uditiva ed al possibile coinvolgimento, sovente addirittura più precoce ma spesso meno evidente, del contingente neuronale vestibolare, la diagnostica clinico-strumentale dovrà esplorare entrambe le sezioni sensoriali del pacchetto acustico-facciale.

Accanto ai temi ben noti dello screening, con tutte le ovvie e virtuose ricadute economiche sul SSN, in realtà anche nel terzo millennio, come vedremo, numerosi sono gli aspetti semiologici che una accurata analisi audiovestibolare può consentire in termini più finemente topodiagnostici, di staging e prognostici.

Il Dott. Mosca, del Gruppo Otoneurologico della ORL dell'Ospedale Monaldi di Napoli, diretta dal Prof. Carlo Antonio Leone, ci introdurrà con la consueta provata competenza ai dettagli dell'approccio audiologico in tutte le sue possibili articolazioni strumentali.

Il Gruppo Otoneurologico della Clinica ORL dell'Università di Bologna, diretta dal Prof. Antonio Pirodda, discuterà gli aspetti più peculiari, ed in parte solo di recente chiariti, relativi al comportamento della funzione vestibolare nei pazienti affetti da neurinoma dell'VIII°.

---

---

## A. LA DIAGNOSTICA AUDIOLOGICA (F. MOSCA, R. GRASSIA)

### Come deve essere attuata la diagnostica audiologica per NA

La diagnosi di NA deve essere considerata in ogni paziente con sintomi uditivi monolaterali o asimmetrici, ipoacusia o tinnito, sia di insorgenza improvvisa che progressiva, in cui non vi sia altra causa evidente. La diagnosi deve essere presa in considerazione anche in pazienti con parestesie facciali e/o con disturbi dell'equilibrio, che non possono essere spiegati altrimenti<sup>A1</sup>.

In base alla funzionalità uditiva i pazienti possono essere suddivisi in 4 classi secondo le linee guida dell'American Academy of Otolaryngology and Head Neck Surgery (AAOHNS). La classe di appartenenza è determinata dal residuo uditivo, per la cui valutazione sono utilizzati la media tonale da 0,5 a 4KHz (PTA) e la discriminazione vocale (SDS), punteggio ottenuto a un'intensità di 40dB al di sopra della prima sensazione uditiva: nello specifico la classe 'A' si riferisce a un PTA uguale o inferiore a 30dB e una SDS uguale o superiore al 70%, classe 'B' almeno PTA uguale o inferiore a 30 dB e una SDS uguale o superiore al 50%, classe 'C' qualsiasi PTA e una SDS di almeno 50%, classe 'D' qualsiasi livello di PTA con SDS inferiore al 50%<sup>A2</sup> (Tab. I).

Altra scala di classificazione della funzionalità uditiva in pazienti affetti da SV è quella di Gardner Robertson, applicata soprattutto per la valutazione dei risultati terapeutici e chirurgici del NA, che prevede 5 gradi di funzione uditiva residua, la cui valutazione si basa sulla media tonale da 0,5 a 4 KHz (PTA) e sulla percentuale di discriminazione vocale (SDS). I gradi I e II sono considerati "residuo uditivo sfruttabile": ovvero consentono di sostenere una conversazione telefonica<sup>A3</sup> (Tab. II).

| SCHEMATIZED FORM OF AMERICAN ACADEMY OF OTOLARYNGOLOGY – HEAD AND NECK SURGERY CLASSIFICATION |   |                           |
|---|---|---------------------------|
| Class   | Pure-Tone Thresholds<br>(Average, 0.5, 1, 2, 3 kHz)   | Speech Discrimination (%) |
| A   | 30 dB or less and                                     | 70 or greater             |
| B   | 30 dB or less and                                     | 50 to 69                  |
| B   | More than 30 dB, but less than or equal to 50 dB, and | 50 or greater             |
| C   | Greater than 50 dB and                                | 50 or greater             |
| D   | Any level   | Less than 50              |

**Tab. I:** Classificazione della funzionalità uditiva in pazienti affetti da NA secondo le linee guida della American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery (AAOHNS).

| GARDNER-ROBERTSON HEARING SCALE |          |        |
|---------------------------------|----------|--------|
| Grade                           | PTA (dB) | SD (%) |
| I: Good                         | 0-30     | 70-100 |
| II: Serviceable                 | 31-50    | 50-69  |
| III: Non-serviceable            | 51-90    | 5-49   |
| IV: Poor                        | 90-100   | 1-4    |
| V: Deaf                         | 0        | 0      |

PTA = pure tone average  
SD = speech discrimination score

**Tab II:** Gardner-Robertson hearing scale. Gradi I e II sono considerati “residuo uditivo sfruttabile”: consentono di ascoltare una conversazione telefonica.

La Consensus Conference di Kyoto ha fatto evolvere le precedenti classificazioni: la valutazione uditiva è fatta sulla media delle frequenze 500 1000 e 3000 Hz. L'audiometria vocale viene attuata attraverso uno score ottenuto a 40dB al di sopra della soglia di prima sensazione uditiva (SD). La classe A corrisponde a una soglia tonale compresa tra 0 e 20 dB e una SD tra 80 e 100%; la classe B ha per limite inferiore 30 dB di soglia tonale e 70% di SD. La classe C ha per limite inferiore 40 dB di soglia tonale e 60% di SD. La classe D ha per limite 60 dB di soglia e 50% di SD e la classe E 80 dB e 40% (Tab. III)<sup>A4</sup>.

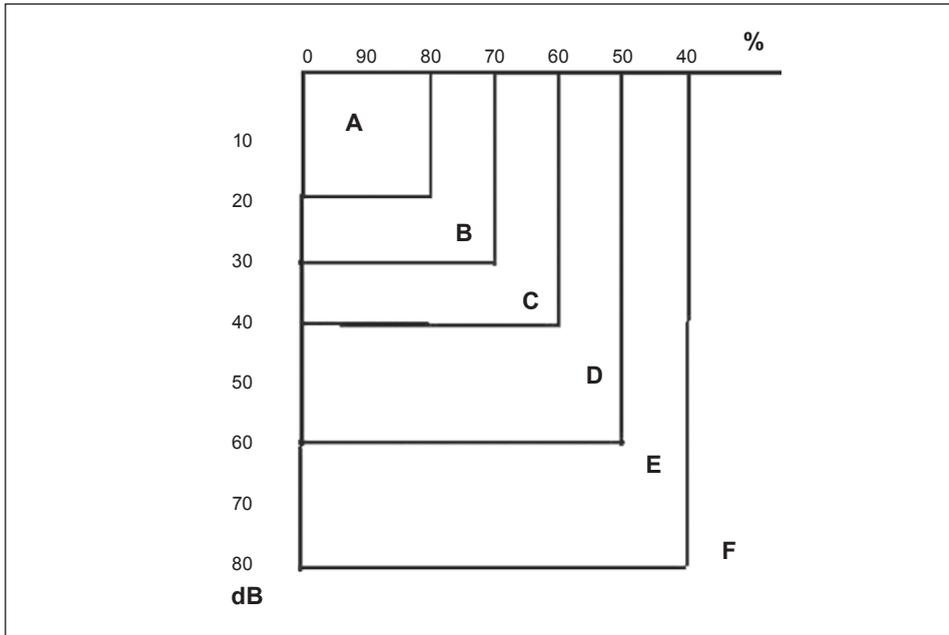
### Tipologia della perdita uditiva

La tipologia di perdita uditiva può essere variabile. In un recente studio condotto da Myrseth su un gruppo di 191 pazienti affetti da NA, sono stati misurati i deficit acustici classificando i pazienti secondo la scala di Gardner Robertson, nelle proporzioni evidenti in tab. IV.

Da quanto si evince in tab. IV, nel 49% dei casi valutati è presente dal lato affetto un “residuo uditivo sfruttabile”<sup>A5</sup>.

In un altro studio condotto da Diallo, 100 casi consecutivi di NA diagnosticati tra gennaio 2004 e maggio 2005, sono stati studiati in modo prospettico. La perdita uditiva è stata valutata secondo la classificazione in cinque stadi del consenso di Kyoto, con le seguenti percentuali di udito residuo: classe 'A' 9%, classe 'B' 34%, di classe 'C' 14% e Classe 'E' e 'D' 43% dei casi<sup>A6</sup>.

Non sono da trascurare le possibilità che la perdita possa essere simmetrica o addirittura assente dal lato del NA. Nella tab. V sono riportate da diversi Autori le percentuali, non trascurabili, di riscontro di udito normale o addirittura simmetrico<sup>A7-A11</sup>.



**Tab III:** classificazione dell'udito secondo il protocollo di Kyoto.

| Gardner-Robertson class                                | Percentage of patients |
|--|------------------------|
| A  | 21.1                   |
| B  | 27.9                   |
| C  | 15.3                   |
| D  | 35.8                   |
| Total  | 100.0                  |
| Forty-nine percent of patients had serviceable hearing |                        |

**Tab IV:** Deficit acustico (lato affetto) valutato con la scala di Gardner-Robertson in 190 pazienti con NA.

|                              | SELESNICK<br>1993 | SHAAN<br>1993 | LUSTIG<br>1998 | MAGDZIARZ<br>2000 | LEE<br>2015 |
|------------------------------|-------------------|---------------|----------------|-------------------|-------------|
| N. PAZIENTI (NA)             | 126               | 100           | 546            | 369               | 114         |
| udito normale/<br>simmetrico | 5 (4%)            | 6 (6%)        | 29 (5%)        | 10 (3%)           |             |
| udito simmetrico             |                   |               |                |                   | 35.4%       |

**Tab. V:** Percentuali riportate da diversi Autori di riscontro di udito normale o simmetrico in pazienti con NA (lato affetto).

Secondo Lustig<sup>A9</sup>, sono da considerare importanti nei pazienti normoacusici sintomi suggestivi di NA che indirizzano la diagnosi (Tab. VI).

Lo stesso autore considera patologici per NA i casi in cui all'esame audiometrico tonale vi sia una differenza interaurale superiore o uguale a 15dB su ogni singola frequenza, o a 10 dB su due o più frequenze e dati in cui nella valutazione della discriminazione vocale vi sia una differenza interaurale di soglia superiore o uguale a 20dB, o una differenza interaurale del punteggio di discriminazione vocale superiore o uguale al 20%. Lustig, conducendo il suddetto studio secondo queste modalità, identifica su 546 casi, circa un 5% di pazienti con audiogrammi normali o simmetrici tra i 500 e i 4000 Hz, rilevando una differenza media tra lato affetto e non affetto di 3,2 dB per la soglia di percezione vocale, e del 2,6% per lo score di discriminazione vocale. Da questo lavoro emerge inoltre che i sintomi più comunemente associati al NA sono disequilibrio/vertigini (41%)<sup>A9</sup>.

Il criterio della simmetria versus asimmetria della soglia audiometrica fornisce interessanti spunti di riflessione: Gimsing paragonando i dati audiometrici di pazienti con NA e deficit audiometrico asimmetrico (n=199) con quelli di pazienti con ipoacusia asimmetrica da altre cause (n=225) non ha riscontrato differenze significative tra le due popolazioni. L'Autore inoltre ha valutato l'affidabilità dei criteri di screening, confrontando per questi 424 pazienti, otto protocolli già pubblicati e ha riscontrato che il migliore compromesso tra sensibilità e criteri di screening è offerto da una asimmetria superiore o uguale a 20dB per due frequenze contigue o a 15dB per due frequenze comprese tra 2 e 8 Khz, oppure dal rilievo di un acufene monolaterale<sup>A12</sup>.

A conferma del fatto che l'ipoacusia neurosensoriale asimmetrica possa giocare un ruolo determinante nello screening dello NA, Saliba propone

| Reasons leading to diagnosis | [no. (%)] |
|------------------------------|-----------|
| Dysequilibrium/imbalance     | 12 (41)   |
| CN abnormalities             | 11 (38)   |
| CN VII                       | 10 (34)   |
| CN V                         | 3 (10)    |
| NF-2 family screen           | 5 (17)    |
| Asymmetric tinnitus          | 4 (14)    |
| Subjective hearing loss      | 4 (14)    |
| Headache                     | 4 (14)    |
| Incidental finding           | 4 (14)    |

**Tab. VI:** Sintomi suggestivi di NA nei pazienti normoacusici (secondo Lustig).

l'interessante regola del 3000 ovvero la considerazione di una differenza interaurale di soglia di 15dB o più sulla frequenza 3Khz: questa valutazione presenta una sensibilità del 73% nella diagnosi di NA<sup>A13</sup>.

L'incidenza del NA in caso di ipoacusia neurosensoriale monolaterale o asimmetrica è del 2.1%<sup>A14</sup>.

### **Potenziali uditivi evocati al tronco encefalico**

I potenziali evocati uditivi precoci, chiamati ABR, acronimo anglosassone per auditory brainstem evoked response, sono un test che valuta la funzionalità del tronco cerebrale in risposta a determinati stimoli uditivi, clicks o tone bursts, trasmessi attraverso una cuffia. Le risposte registrate sotto forma di onde sono misurate attraverso l'utilizzo di elettrodi di superficie tipicamente posizionati al vertice della testa e sui lobi o alle mastoidi. Viene calcolata l'ampiezza ma soprattutto la latenza del segnale. Le onde registrate vengono denominate con numeri romani da I a VII. Tre sono le onde più importanti (I, III, V) riportate per ciascun orecchio. La forma d'onda rappresenta specifici punti anatomici lungo il percorso neurale uditivo: porzione distale del nervo e nuclei cocleari (onde I e II), nucleo olivare superiore (onda III), lemnisco laterale (onda IV), e collicolo inferiore (onda V). Ritardi di conduzione di un lato rispetto all'altro suggeriscono una lesione dell'ottavo nervo cranico localizzata tra l'orecchio e tronco cerebrale o a livello del tronco cerebrale stesso.

### **REPERTI TIPICI DELLE ABR NEL NA**

Il pattern tipico nel NA, è quello di una lesione retro-cocleare (Portmann):

- aumento della latenza dell'intervallo I-III di 2.5 ms, del III-V di 2.3 ms, e del I-V di 4.4 ms;
- differenza interaurale di latenza dell'onda V superiore a 0.2-0.3 ms;
- differenza interaurale del I-V maggiore di 0.2 msec;
- alterazioni della morfologia delle onde: presenza solo di alcune onde distinguibili fino all'assenza di formazione delle onde stesse<sup>A15</sup>.

Come è ben noto, la presenza delle onde all'ABR è influenzata dalle variabili dell'esame (legate allo stimolo, al soggetto e al sistema di registrazione) ma anche e soprattutto dall'entità della ipoacusia associata al NA e dalle caratteristiche cliniche della neoplasia: questi fattori spiegano la variabilità dei risultati di questa metodica nelle varie casistiche.

Shih ha analizzato i risultati degli ABR praticati a pazienti con NA con lo scopo sia di individuare le anomalie più frequenti dell'ABR sia la loro correlazione con la dimensione del tumore.

Le principali alterazioni dei parametri dell'ABR riscontrate sono state differenza di latenza interaurale dell'intervallo tra onda I e V (100%), aumento assoluto della latenza dell'onda V (96.7%), differenza di latenza interaurale dell'onda V (93.3%) e aumento della latenza di intervallo tra onda I e V (90%). Per quanto attiene alla correlazione tra alterazioni dei parametri

---

dell'ABR e dimensioni del tumore è stata riscontrata una correlazione significativa tra anomalie controlaterali dell'onda V e dell'intervallo onda III-V con tumori di dimensione maggiore a 2 cm<sup>A16</sup>.

Interessante è anche la segnalazione di una maggiore differenza di soglia di risposta ai clicks nell'orecchio con NA rispetto al controlaterale: la differenza media tra le soglie ABR e la risposta ai clicks è di 41.4dB dal lato affetto (con soglia ABR più alta di quella di risposta ai clicks) e di 15.8dB dal lato sano<sup>A17</sup>.

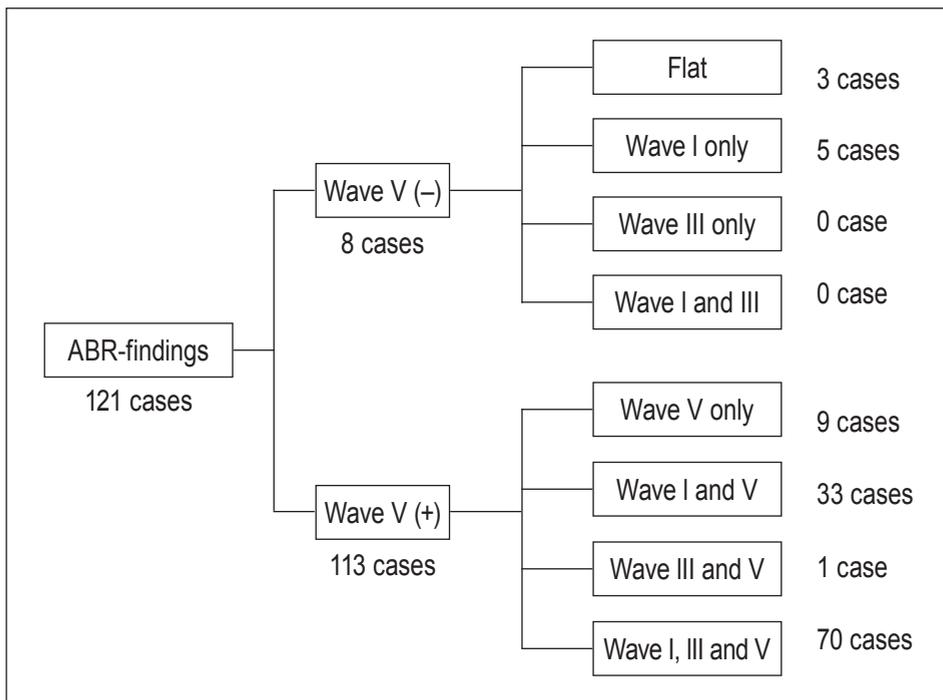
Tuttavia, in un numero variabile di casi le ABR risultano normali (falsi negativi). Questo accade soprattutto nei casi di tumori intrameatali di dimensioni inferiori ad 1 cm. L'incidenza di ABR normali in pazienti con NA è variabile: i dati in letteratura variano dal 4.8% (Bozorg 2008) al 18.4% (Marangos 2001)<sup>A18,A19</sup>.

In Tab VII sono riportati dati ABR suggestivi di patologia retrococleare; in particolare, vengono confrontate le alterazioni all'ABR di 130 casi falsi positivi (ipoacusie neurosensoriali negative alla RMN per SV) e 50 casi di NA (veri positivi) al fine di valutarne il valore predittivo. Dall'analisi emerge che le alterazioni "maggiori" delle ABR come assenza completa di risposta non giustificata dall'entità dell'ipoacusia o presenza della sola onda I, con elevata probabilità sono correlate alla presenza di un neurinoma, mentre le altre alterazioni, come l'aumento della latenza assoluta della V onda e/o dell'intervallo I-V, non rivestono particolare valore predittivo, in quanto si osservano percentuali pressoché sovrapponibili nei due gruppi<sup>A20</sup>.

In una casistica recente per 121 casi di NA con residuo uditivo sfruttabile (classe A e B sec AAOHNS) il risultato più rilevante preoperatorio delle ABR è stata la presenza della V in 113 casi (93%) e di tutte le onde in 70 casi (57%) (Tab. VIII)<sup>A21</sup>.

|   | FP group (130) | T group (50) |
|---|----------------|--------------|
| <b>Tipo 1: Completa assenza di risposta non giustificata dal grado di perdita uditiva</b> | 2 (1.5%)       | 9 (18%)      |
| <b>Tipo 2: Presenza solo dell'onda I</b>  | 1 (0.7%)       | 7 (14%)      |
| <b>Tipo 3: Incremento assoluto latenza onda V con intervallo normale I-V</b>              | 36 (27.6%)     | 1 (2%)       |
| <b>Tipo 4: I: Incremento assoluto latenza onda V, unica componente</b>                    | 37 (28.4%)     | 10 (20%)     |
| <b>Tipo 5: Incremento assoluto latenza onda V e della latenza intervallo I-V</b>          | 54 (41.5%)     | 23 (46%)     |

**Tab VII:** dati ABR suggestivi di patologia retrococleare: confronto tra pazienti con e senza NA.



**Tab VIII:** Dati ABR di 121 casi di NA con residuo uditivo sfruttabile (classe A e B sec AAOHNS).

Ahihara inoltre ha valutato quali parametri dell'ABR in fase preoperatoria consentano di predire una buona conservazione dell'udito nel post-operatorio in pazienti con NA monolaterale: un IT5 inferiore a 1.12 msec costituisce un buon marker di preservazione dell'udito nel post-operatorio<sup>A21</sup>.

Le ABR mostrano un pattern retrococleare nel 64% adottando i criteri: intervallo tra le onde I-V superiore a 4.3 ms, intervallo I-V interaurale superiore a 0.2ms, assenza di onde in presenza di un buon livello uditivo. L'assenza di risposte è stata notata nel 30%<sup>A6</sup>.

In pazienti con NA che mostravano presenza delle onde I, III e V all'ABR nel 56.1%, 92.4%, e 92.4% si è notata una differenza di latenza interaurale  $\geq 0.2$  ms<sup>11</sup>.

#### SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ DELLE ABR NELLA DIAGNOSI DI NA

La sensibilità delle ABR nella diagnosi del NA è di circa il 90%, tuttavia questa sensibilità diminuisce progressivamente con la diminuzione delle dimensioni del tumore. Secondo Schmidt, infatti, solo il 58% dei neurinomi di diametro inferiore o uguale ad 1cm viene identificato dalle ABR<sup>A22</sup>.

La variazione della sensibilità delle ABR in rapporto alle dimensioni del tumore è stata vagliata anche da Robinette che ha evidenziato come i potenziali evocati acustici consentono di identificare correttamente il

100% dei tumori di grosse dimensioni (superiori ai 2 cm), il 93% di quelli di medie dimensioni (1.1-2.0 cm) e l'82% dei neurinomi di piccola dimensione (inferiore ad 1 cm)<sup>A23</sup>.

In un'altra analisi la sensibilità globale delle ABR nel NA è del 92%. Questa sensibilità aumenta al 94% per i neurinomi extracanalari e scende al 77% per quelli intracanalari<sup>A24</sup>.

Maurer afferma che per i neurinomi di diametro superiore ai 2cm, la sensibilità delle ABR nell'identificare una lesione retrococleare è del 100%<sup>A25</sup>.

Anche Koors in una recente meta analisi basata su 43 studi condotti dal 1978 al 2009 su oltre 3000 pazienti ha mostrato come l'ABR presenti una sensibilità nel rilevamento del NA pari al 93,4%. (P=0.0000). Tuttavia, per i tumori di diametro inferiore ad 1cm (8 studi, 176 pazienti) la sensibilità scende all'85,8%, mentre per i tumori più grandi di 1cm (6 studi, 251 pazienti) sale al 95,6%<sup>A26</sup>.

Al fine di incrementare l'accuratezza della metodologia diagnostica, è stata proposta una tecnica particolare: stacked ABR. Questa tecnica consiste nel registrare una serie di risposte ottenute attraverso un mascheramento con filtro passa-alto con varie frequenze di cut-off, in modo da ottenere risposte selettive dalle diverse aree cocleari.

La somma di tutte le risposte dà origine ad un'onda V cumulativa, la cui ampiezza, riflettendo la sincronia di scarica delle fibre nervose, rappresenta il parametro di valutazione per distinguere una lesione cocleare da una lesione retro-cocleare. Nonostante il grande interesse teorico di questa tecnica, che consente di identificare neurinomi di piccole dimensioni non identificati dal tradizionale ABR, essa non sembra essere diventata parte della pratica di routine, probabilmente a causa delle difficoltà tecniche relative al suo uso<sup>A27</sup>.

## CONFRONTO ABR E RMN

Premesso che la RMN costituisce la tecnica "gold standard" nella diagnosi del NA, pochi sono gli studi che valutano i costi sociali di protocolli combinati con le ABR, questo a causa della notevole riduzione dei costi, dei tempi di esecuzione e del notevole avanzamento tecnologico delle metodiche di diagnostica per immagini.

Tra gli studi che hanno valutato ai fini diagnostici il costo-efficacia della sola RMN con gadolinio rispetto all'ABR seguito dalla RMN, laddove i potenziali acustici siano alterati, di particolare rilevanza è quello di Robinette, che ha dimostrato come i potenziali evocati acustici consentano di identificare correttamente il 100% dei tumori di grosse dimensioni (superiori ai 2 cm), il 93% di quelli di media (1.1-2.0 cm) e l'82% dei neurinomi di piccola dimensione (inferiori ad 1 cm). Inoltre, da tale studio emerge che, quando i pazienti appartengono a sottogruppi con rischio basso o intermedio di NA (rischio calcolato sulla base dell'anamnesi, sintomatologia e dati audiometrici), l'uso delle ABR seguito dalla RMN con gadolinio, rispetto alla sola RMN, consente di ridurre la spesa sanitaria<sup>A23</sup>.

Anche in un altro recente studio condotto per valutare l'efficacia clinica e il costo-efficacia di una serie di strategie diagnostiche per lo studio di pazienti con perdita uditiva unilaterale e/o tinnito, al fine di confermare o eliminare una diagnosi di neurinoma acustico, la RMN con gadolinio e sequenze pesate in T1, associata alle ABR rispetto alla sola RMN praticata dopo la valutazione audiologica, presenta un rapporto costo-efficacia migliore<sup>A28</sup>.

### **Otoemissioni**

Le otoemissioni acustiche rappresentano nel loro insieme, una serie di metodiche di valutazione audiologica intracocleare. Pertanto, sarebbero concettualmente da escludere da un protocollo di valutazione del NA in quanto lesione con sede principale nel nervo vestibolare.

Tuttavia alcuni studi in letteratura ne sottolineano l'utilità nell'identificare con una sensibilità del 75% la più rara sede cocleare dello schwannoma<sup>A29</sup>.

Le TOAE (otoemissioni acustiche evocate da click) mostrano, quando presenti, una certa affidabilità nel prevedere una prognosi favorevole ai fini della conservazione uditiva del trattamento chirurgico<sup>A30,A31</sup>.

Lo studio delle DPOAE (prodotti di distorsione otoacustici) ha anche rivelato la presenza di pattern misti cocleari e retro cocleari senza però correlazione statistica con le principali variabili cliniche del NA (dimensione del tumore, sede intracanalare o aspetto radiologico)<sup>A32</sup>.

### **Riflesso stapediale**

La ricerca del riflesso stapediale (RS) ed in particolare dell'adattamento rivelato dal test di Anderson è stato confinato dall'avvento della elettrofisiologia ad un valore di testimonianza storica.

Il test del riflesso stapediale, inoltre, ha uno scarso valore diagnostico in caso di tumori di piccole dimensioni.

Anche con i parametri quali l'assenza del riflesso, la soglia elevata ed il decadimento combinato, il test del RS ha un valore diagnostico inferiore rispetto all'ABR<sup>A33</sup>.

Tuttavia in alcuni casi (deficit vestibolo cocleare monolaterale) il RS ha dimostrato in combinazione con le ABR, di poterne incrementare la sensibilità dal 92% al 97%<sup>A24</sup>.

### **Elettrococleografia (EcoG)**

Questa metodica studia i potenziali misurabili attraverso un elettrodo posto in vicinanza della coclea, pertanto le sue indicazioni principali sono rappresentate dalla valutazione di soglia periferica di una perdita uditiva specie se in età pediatrica, dallo studio del rapporto potenziale di azione del nervo e potenziale di sommazione utile, nei casi dubbi di malattia di Meniere, nei casi di sospetta fistola perilinfatica o di una neuropatia uditiva.

---

Nella diagnosi del NA tale metodica non trova concettualmente elezione perché la neoplasia origina prevalentemente dal nervo vestibolare, e perché in questa metodica, l'analisi del volume elettrico viene effettuata con elettrodo attivo posto perifericamente alla sede della neoplasia.

Tuttavia sono da menzionare alcuni studi (non particolarmente recenti) che ne valutano qualche utilità nella diagnosi di neurinoma:

1. Tanaka ha messo in correlazione la soglia uditiva con quella dei potenziali endococleari riscontrando che quando la soglia uditiva è peggiore di quella dei potenziali endococleari si crea una disparità. Questa disparità, indice di ipoacusia retrococleare, è correlata con le dimensioni del tumore. Questi dati sembrano indicare che il danno retrococleare indotto dal neurinoma aumenta in parallelo con la crescita del tumore<sup>A34</sup>.

2. Yokoyama ha verificato l'esistenza di una certa correlazione tra soglia del microfónico cocleare e la sofferenza cocleare associata al neurinoma; in particolare, ha evidenziato una soglia elevata del microfónico cocleare nell'81% dei casi di NA che pertiene ad una sofferenza cocleare associata al tumore<sup>A35</sup>.

Questo dato contrasta con quello di Noguchi che, confrontando i dati dell'EcoG registrati in orecchie con neurinoma con quelle libere da tumore, ha riscontrato soglie microfoniche normali o addirittura migliori dal lato affetto<sup>A36</sup>.

3. Kakigi ha valutato in pazienti con NA i dati dell'EcoG nell'orecchio controlaterale al neurinoma e ha correlato questi dati con le dimensioni del tumore e con la soglia uditiva, riscontrando una percentuale rilevante di circa il 30% di alterazione del rapporto SP/AP (potenziale di sommazione / potenziale d'azione) controlaterale al NA specie nei tumori grandi, spiegabile con la presenza di una idrope occulta o di un danno del fascio olivare efferente. Questo dato suggerisce che i neurinomi, soprattutto se di grandi dimensioni, possono determinare alterazioni dei dati all'EcoG dell'orecchio controlaterale<sup>A37</sup>.

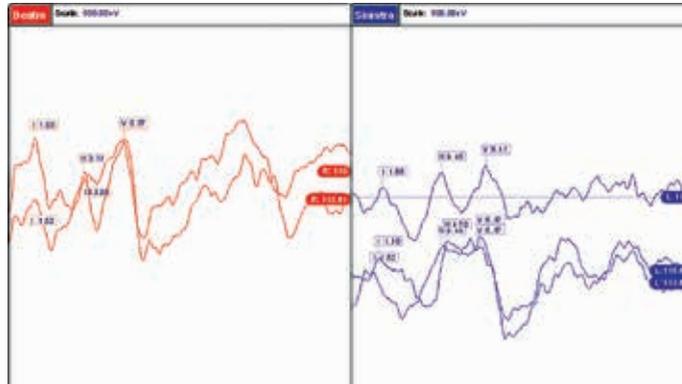
## Conclusioni

Dall'insieme dei dati della letteratura, gli elementi a nostro avviso più rilevanti nella diagnosi del NA sarebbero:

1. considerazione in fase di screening della soglia audiometrica, in particolare di un'asimmetria superiore a 15dB su almeno due frequenze (specialmente se associata alla presenza di acufene dal lato peggiore);
2. considerazione delle ABR quale metodica da anteporre alla RMN ai fini del contenimento dei costi, considerando contemporaneamente tali parametri: la latenza assoluta della V, la latenza interaurale della V e la latenza interaurale dell'intervallo I-V, oppure la mancanza di almeno due delle tre componenti principali del pattern elettroacustico non compatibili con la perdita uditiva.

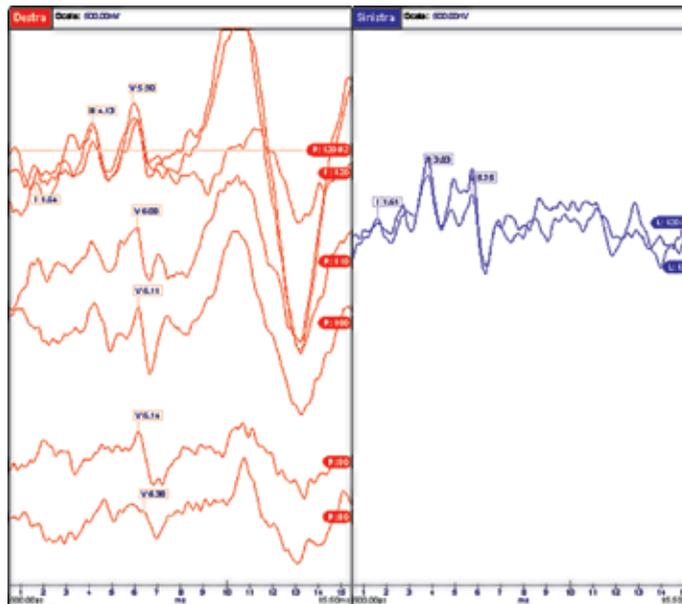
## Casi clinici

### CASO CLINICO 1



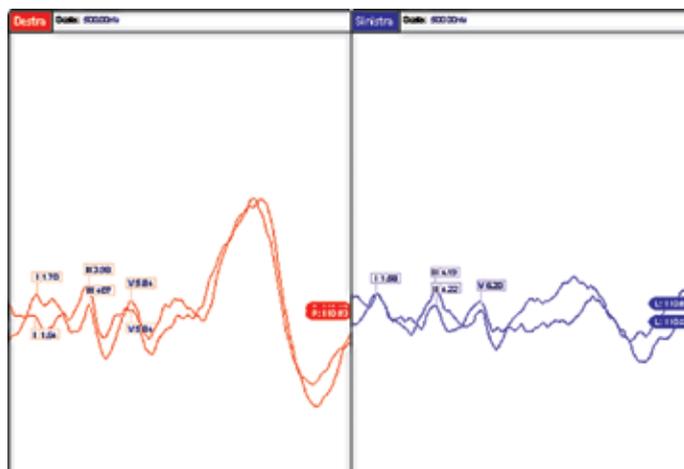
**Fig. 1:** Paziente MV DM anni 58, acufene sinistro, deep neurosensoriale sinistro su 8 kHz di 55 dB; aumento latenza assoluta V, latenza interpicco superiore a 0.3 msec, aumento latenze I-V e I-III interaurali a sinistra; neurinoma di 0.8 cm intracanalare. Esempio di diagnosi precoce di tumore di piccole dimensioni.

### CASO CLINICO 2



**Fig. 2:** paziente E R, anni 54, ABR: ipoacusia asimmetrica superiore a 15 dB, acufene destro; latenza V destra ai limiti, latenza interaurale V di 0.25, patologico solo l'intervallo I-III a destra. Neurinoma di 1.8 cm a destra. Esempio di falso negativo dell'indagine ABR.

## CASO CLINICO 3



**Fig. 3:** paziente L.S. anni 39, ipoacusia simmetrica di lieve entità, 35-45 db su 4k e 8K. Acufene sinistro. Patologico l'intervallo I-V a sin e la latenza interaurale della V a sin. Neurinoma a sinistra di 1,1 cm. Esempio di indagine Abr in paziente senza ipoacusia indicativa.

## B. LA DIAGNOSTICA VESTIBOLARE

(G. PIRAS, C. BRANDOLINI, A. CASTELLUCCI,  
G. G. FERRI, G. C. MODUGNO, A. PIRODDA)

La “vertigine” rappresenta in questa classe di pazienti un sintomo aspecifico; pertanto anche i dati riportati in letteratura risultano disomogenei. In 30 anni di esperienza, sintomi vertiginosi (inclusa l’instabilità posturale) sono stati rilevati nel 70% dei casi (su circa 500 casi in cui sia stato possibile ricavare informazioni attendibili sui sintomi), con la presenza di vertigine intensa ad insorgenza acuta di lunga durata solo nel 6%. Altri Autori riportano un’incidenza dei sintomi vestibolari di circa 50%, con forme per lo più lievi o moderate di instabilità<sup>B1</sup>.

A tale variabilità clinica fa riscontro altrettanta variabilità di espressione semeiologica vestibolare non strumentale: il nistagmo spontaneo persistente di piccola ampiezza, più spesso di tipo deficitario, può essere presente anche indipendentemente dai sintomi vertiginosi; meno frequentemente, può osservarsi un nistagmo di posizione a direzione fissa o, molto raramente, anche un nistagmo a direzione variabile di tipo transitorio (geotropo od apogeotropo)<sup>B5,B6</sup>. Possono inoltre essere osservati il nistagmo da scuotimento cefalico (talvolta espresso in modo anomalo<sup>B7,B8</sup>) e, specie in presenza di neoplasie di notevoli dimensioni, anche il nistagmo di lateralità patologico (Gaze Nystagmus) o altri nistagmi patologici con elevata valenza topodiagnostica (nistagmo periodico alternante, nistagmo pendolare, nistagmo di rebound, nistagmi verticali, nistagmo pervertito, nistagmo atassico o dissociato...).

È opportuno ricordare che la presenza del NA non esclude una concomitanza con altre patologie più (VPPB) o meno frequenti dell’apparato vestibolare<sup>B9</sup>. In termini generali, in casi dubbi, la Risonanza Magnetica (RM) va quindi sempre integrata con uno studio TC ad alta risoluzione delle Rocche Petrose e ad un bilancio completo semeiologico e strumentale otoneurologico.

La relativa frequenza della vertigine o dei segni di compromissione della funzione vestibolare nel paziente affetto da NA contrasta con la rarità con cui si giunge alla diagnosi definitiva per aver valorizzato il sintomo stesso o un particolare rilievo semeiologico-strumentale.

È noto come raramente la vertigine possa rappresentare il sintomo d’esordio della neoplasia; nella nostra esperienza è accaduto in poco più del 10% dei casi e quasi sempre in associazione con sintomi della sfera uditiva o disturbi a carico degli altri nervi cranici (ad. es. il VII nc). Solo in 2 casi è stato possibile rilevare il sintomo vertigine quale “unico” sintomo d’esordio: in entrambe le circostanze, si è trattato di lesioni intra-canalari diagnosticate in forma “quasi-occasionale”, effettuando direttamente un esame RM senza una giustificazione legata ad alterazioni semeiologiche o strumentali vestibolari.

---

Questo aspetto conduce ad un'ulteriore considerazione, riguardante il rapporto tra sintomi vestibolari, funzione vestibolare e dimensioni della lesione. Se da un lato è vero che il paziente può non presentare alcun sintomo della sfera vestibolare di fronte a neoplasie di dimensioni discrete (anche 3 cm) la presenza di atassia cerebellare può suggerire uno sviluppo volumetrico notevole.

Il rapporto tra lo sviluppo del tumore e la funzione vestibolare permette di considerare il NA un ottimo modello clinico-sperimentale per studiare il fenomeno del compenso vestibolare, anche se in letteratura non sono presenti studi espressamente incentrati al riguardo.

Il paziente affetto da NA può infatti presentare alcune condizioni funzionali uniche nella loro associazione<sup>B10</sup>:

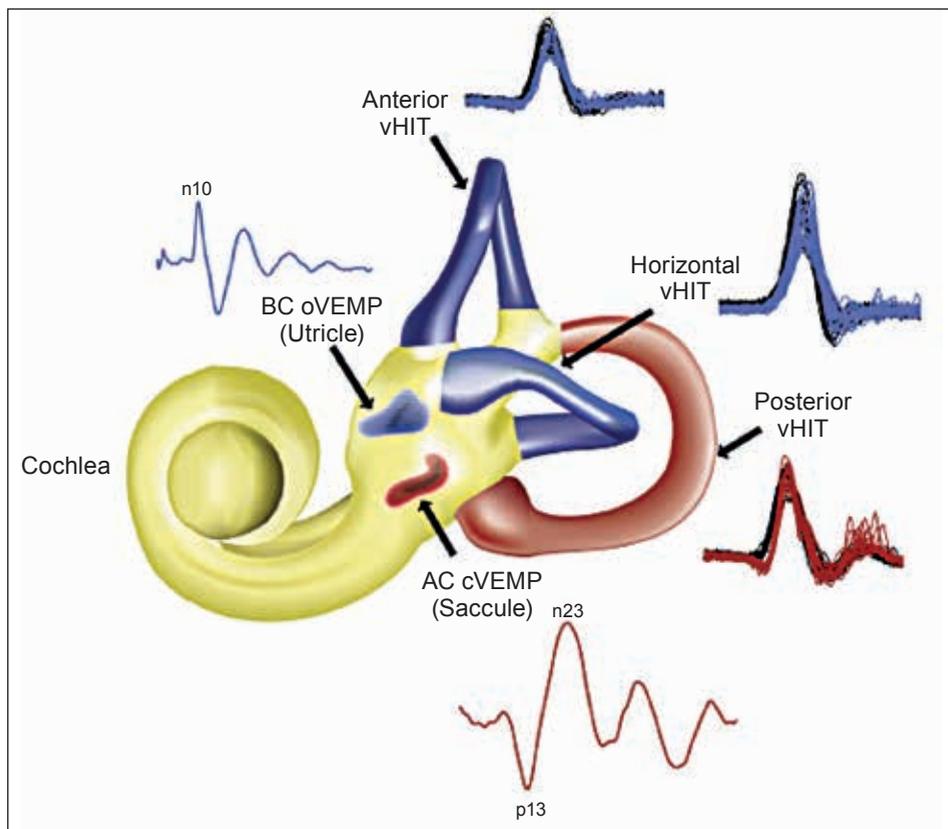
- l'input vestibolare recettoriale viene progressivamente (e lentamente) compromesso senza però quasi mai raggiungere la condizione di assoluta perdita di funzione;
  - la compromissione funzionale può risparmiare (almeno nelle fasi di sviluppo intra-canalare della neoplasia) alcuni recettori e pertanto condizionare un diverso spettro di manifestazioni sia clinico-emeiologiche che strumentali;
  - in funzione del diverso grado di coinvolgimento del tronco encefalico ad opera della compressione *ab extrinseco* del tumore, il danno funzionale delle principali stazioni nucleari vestibolari potrebbe alterare i complessi meccanismi neurofisiologici che presiedono al fenomeno della "sostituzione" vestibolare, soprattutto considerando le vie nervose in grado di far afferire ai nuclei vestibolari o para-vestibolari gli altri input sensoriali (visivo, propriocettivo, esterocettivo, uditivo...) fondamentali al consolidamento stesso di tali processi;
  - il possibile sviluppo postero-mediale della neoplasia potrebbe compromettere la funzione delle strutture archi-cerebellari che, oltre a ricevere le afferenze dirette dai recettori vestibolari, sono tra le prime ad intervenire per riequilibrare lo sbilanciamento tonico funzionale venutosi a creare tra i complessi nucleari vestibolari, in conseguenza del deficit di funzione monolaterale;
  - l'exeresi chirurgica della lesione determina necessariamente una modificazione dello stato funzionale globale dei centri vestibolari attraverso la sezione delle fibre vestibolari ancora in grado di veicolare l'input recettoriale. Sul piano clinico, l'entità dei sintomi dipenderà anche dal grado di coinvolgimento delle strutture tronco-encefaliche e cerebellari, pertanto non deve sorprendere il fatto di poter registrare in un paziente con NA particolarmente piccolo, con funzione vestibolare poco compromessa e minimo o assente coinvolgimento delle strutture vestibolari centrali, un'intensa reazione vertiginosa in fase post-chirurgica, elemento dal quale dovrà scaturire pressoché ex novo la messa in atto dei meccanismi del compenso.
-

- oltre ad influire sullo stato di attività delle fibre del nervo vestibolare, le modificazioni anatomo-strutturali conseguenti l'exeresi chirurgica di tumori molto voluminosi potrebbero favorire il ripristino funzionale delle strutture vestibolari centrali (decompressione del tronco) o, per contro, danneggiare ulteriormente o anche irrimediabilmente le stazioni neo/paleo cerebellari omolaterali. In via teorica, anche questi fattori potrebbero condizionare una variazione funzionale globale dello stato di compensazione raggiunto prima dell'exeresi in senso sia migliorativo sia peggiorativo; l'eterogeneità dei risultati negli studi sull'handicap funzionale post-operatorio sembrano ulteriormente rafforzare questo aspetto<sup>B11,B12,B13</sup>.

Quest'analisi teorica permette di comprendere la difficoltà nel caratterizzare in senso quantitativo e qualitativo un pattern funzionale univoco nel paziente affetto da neoplasia. Se a questo si aggiunge la possibilità che fattori quali l'età o la presenza di altri deficit sensoriali possano influire sul grado di compensazione vestibolare, il quadro si complica ulteriormente. È comunque rilevabile, come sottolineato precedentemente, una evidente dissociazione tra il deficit funzionale riscontrabile con i test clinico-strumentali e la sintomatologia riferita dal paziente, in dipendenza dalla già citata lentezza con cui si instaura il deficit di funzione periferico. Questa complessità di condizioni sembrerebbe portare ad un'inconsistenza generale dal punto di vista pratico della maggior parte degli studi riguardanti l'analisi dei test vestibolari in questa classe di pazienti<sup>B14</sup>. Tuttavia, se da un lato la RM ha rivoluzionato la diagnosi del NA, permettendo non solo una diagnosi precoce, ma anche la capacità di comprendere la storia evolutiva della neoplasia<sup>B15,B16</sup>, i casi che giungono al riscontro diagnostico in fase tardiva (o che non presentano il corteo tipico di sintomi uditivi) suggeriscono l'importanza di identificare test in grado di valorizzare aspetti funzionali vestibolari. Occorre anche considerare che la frequenza di sintomi quali l'instabilità posturale o la positività anamnestica per una vertigine acuta hanno un'incidenza talmente elevata nella popolazione generale da rendere di fatto improponibile una RM di screening, soprattutto per ragioni di spesa sanitaria.

L'evoluzione della diagnostica strumentale vestibolare ha permesso negli ultimi 10 anni di valutare separatamente ciascuno dei recettori vestibolari e delle rispettive afferenze nervose, determinando addirittura un'iperanalisi frequenziale, riuscendo quindi a comprendere separatamente la funzione fasica da quella tonica delle cellule recettoriali. Grazie allo studio dei potenziali evocati vestibolari miogenici cervicali ed oculari (CVEMPs ed OVEMPs) e al Video-Head Impulse Test (VHIT) è quindi possibile individuare deficit anche parziali di funzione di ciascuna delle branche del nervo vestibolare (ad es. nervo ampollare) con semplici test della durata di qualche minuto (Fig. 1).

---



**Fig. 1:** Rappresentazione schematica dei recettori vestibolari e dei test utilizzati per l'analisi della loro funzione. In blu sono evidenziati *recettori/afferenze nervose/test* per il nervo vestibolare *superiore*, in rosso quelli per il nervo vestibolare *inferiore*. Da: Taylor RL et al. "Prevalence of vestibular dysfunction in patients with vestibular schwannoma using video head-impulses and vestibular-evoked potentials". J Neurool. 2015 Mar 21 [Epub ahead of print]<sup>B17</sup>.

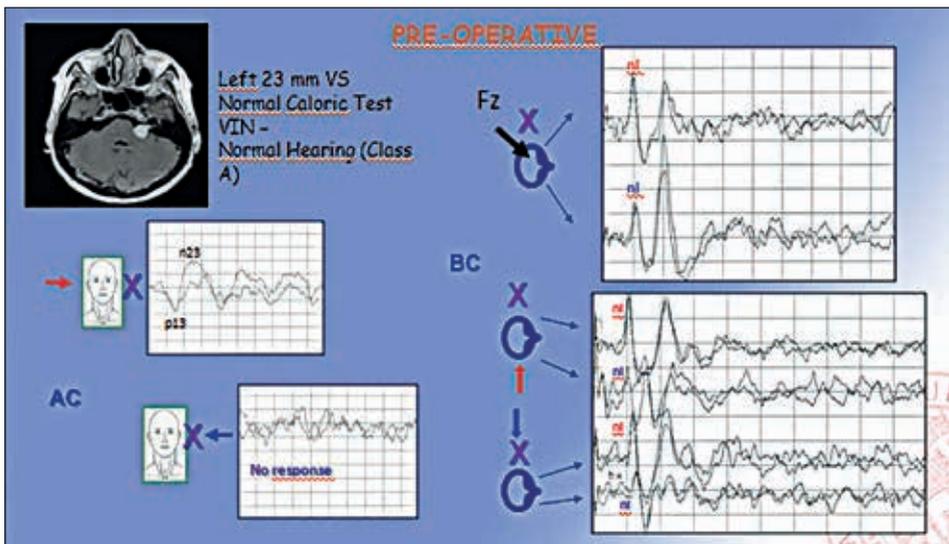
Anche se il test calorico bitermico sembra ancora l'esame più sensibile nell'evidenziare una disfunzione precoce del labirinto posteriore da parte del NA<sup>B18</sup>, VEMPs e VHIT permettono di quantificare l'input fasico otolitico e canale a livello di entrambe le branche del nervo vestibolare in modo rapido e senza alcun discomfort da parte del paziente. In un recente studio su 50 pazienti affetti da NA<sup>B17</sup>, l'associazione di questi esami ha portato al riscontro di alterazioni nel 36%-62% dei casi. Circa il 20% dei pazienti in tale casistica non presentava asimmetria uditiva o sintomi della sfera cocleare.

Ovviamente, la frequenza e l'entità di alterazioni ai test strumentali dipende dalle dimensioni della neoplasia ed è direttamente proporzionale allo sviluppo extra-canalare del NA<sup>B17,B18,B19</sup>; in caso di lesioni intra-canalari le percentuali possono infatti ridursi<sup>B18</sup>.

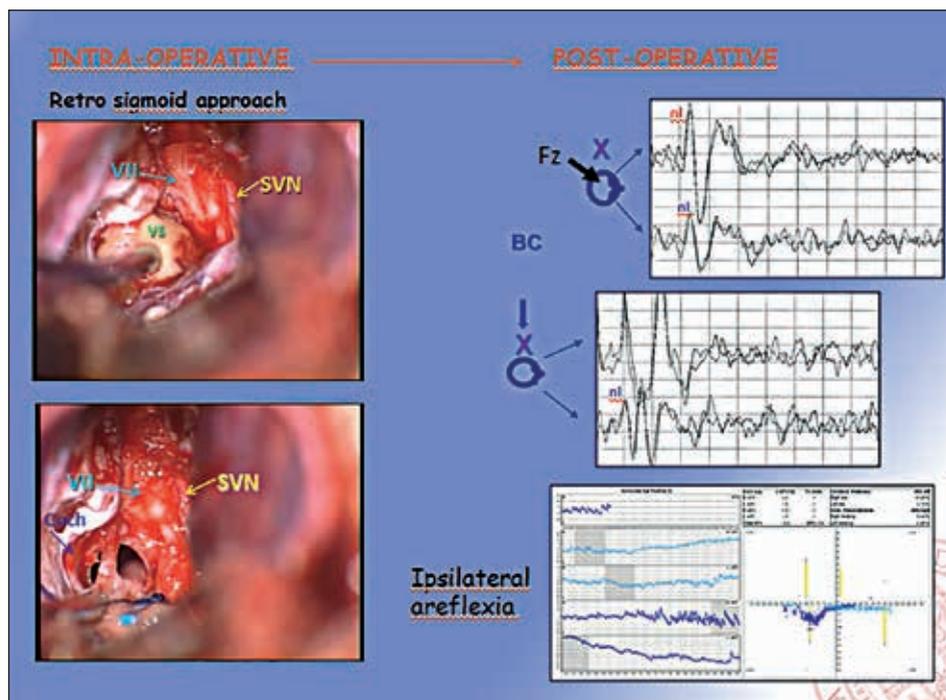
Sebbene ancora non siano stati chiariti completamente i meccanismi fisiologici ed i recettori vestibolari stimolati (non è escludibile anche un input propriocettivo), il Test vibratorio mastoideo (Vibration-Induced Nystagmus Test- VINT) ha mostrato sensibilità diagnostiche del tutto sovrapponibili a quelle del test calorico bitermico, per quanto riguarda lesioni sia totali che parziali dell'apparato vestibolare<sup>B20,B21</sup>. Utilizzando un termine caro al gruppo di Dumas, questo "Weber vestibolare" è in grado, in un semplice esame bedside, di "svelare" un'asimmetria funzionale dell'organo dell'equilibrio. A nostro parere, anche in assenza di un'asimmetria uditiva o di sintomi cocleari specifici, la presenza di un VINT suggestivo di asimmetria funzionale rappresenta un criterio per l'esecuzione della RM con studio dell'angolo ponto-cerebellare.

Un altro aspetto correlato all'utilizzo di questa batteria di esami strumentali riguarda la possibilità di individuare lesioni selettive a carico del nervo vestibolare e, quindi, di comprendere pre-operatoriamente la branca nervosa di origine della neoplasia. Questa possibilità, teoricamente plausibile e descritta in letteratura (Fig. 2-3), è strettamente dipendente dalle dimensioni del NA<sup>B17,B19</sup>.

Linee di ricerca future potrebbero riguardare proprio la correlazione tra origine della neoplasia ed outcome funzionale, considerando non solo le implicazioni sulla funzione facciale o uditiva, ma anche su quella vesti-



**Fig. 2:** Caso clinico. Paziente con NA sinistro con componente extra-canalare sottoposto ad exeresi della lesione per crescita tumorale. L'udito era normale. Il bilancio funzionale vestibolare pre-operatorio mostrava l'assenza dei CVEMPs dal lato patologico (parte sinistra dell'immagine) e la presenza dell'OVEMPs (anche nel lato patologico) dopo stimolo vibratorio applicato all'Fz ed alla mastoide (parte destra dell'immagine) con test calorico bitermico e VINT normali. Il quadro sembra suggestivo per un coinvolgimento prevalente del *nervo vestibolare inferiore sinistro*.



**Fig. 3:** Caso clinico. Immagini intra-operatorie (parte sinistra dell'immagine). Il NA viene asportato con preservazione del nervo vestibolare superiore. Il bilancio della funzione vestibolare post-operatoria mostra la presenza di parte della funzione del nervo vestibolare superiore (OVEMPs conservati, parte destra dell'immagine).

bolare, analizzando l'impatto sulla qualità della vita della vertigine post-operatoria, anche a distanza di tempo dall'intervento<sup>B22</sup>. Sicuramente, in una chirurgia complessa come quella del NA, il concetto di "preservazione vestibolare" può sembrare utopistico; non si può tuttavia escludere che in futuro, con l'affinamento delle tecniche chirurgiche, possa diventare una realtà.

Riassumendo, lo studio della funzione vestibolare nei pazienti affetti da NA può servire a:

- comprendere il grado di disfunzione vestibolare a prescindere dalla sintomatologia, identificando i pazienti che necessiteranno di una terapia riabilitativa più prolungata nel post-operatorio;
- individuare casi con funzione uditiva simmetrica e sintomatologia sfumata, in cui il rilievo di deficit totale/parziale della funzione vestibolare può rappresentare un criterio per l'esecuzione diretta della RM;
- indirizzare il chirurgo sulla branca nervosa maggiormente coinvolta dalla neoplasia, con potenziali implicazioni sull'outcome funzionale facciale, uditivo e vestibolare.

**A. Bibliografia audiologica selezionata**

- A1. Acoustic neuroma: clinical effectiveness guidelines (BAO-HNS document)2002 by British Association of Otorhinolaryngologists Head and Neck Surgeons.
  - A2. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma). American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, INC. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 Sep;113(3):179-80.
  - A3. Gardner G, Robertson JH. Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1988 Jan-Feb;97(1):55-66.
  - A4. Kanzaki J, Tos M, Sanna M, Moffat DA, Monsell EM, Berliner LI. New and modified reporting system from the consensus meeting on systems for reporting results in vestibular schwannoma. *Otol Neurotol.* 2003;24:642-8.
  - A5. Myrseth E, Møller P, Wentzel-Larsen T, Goplen F, Lund-Johansen M. Untreated vestibular schwannomas: vertigo is a powerful predictor for health-related quality of life. *Neurosurgery.* 2006,59(1):67-76.
  - A6. Diallo BK, Franco-Vidal V, Vasili D, Négrevergne M, Darrouzet P, Diouf R, Darrouzet V. The neurotologic evaluation of vestibular schwannomas. Results of audiological and vestibular testing in 100 consecutive cases. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 2006;127(4):203-9.
  - A7. Selesnick SH, Jackler RK. Atypical hearing loss in acoustic neuroma patients. *Laryngoscope.* 1993 Apr;103(4 Pt 1):437-41.
  - A8. Shaan ML, Vassalli L, Landolfi M, Taibah A, Russo A, Sanna M. Atypical presentation of acoustic neuroma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993 Nov;109(5):865-70.
  - A9. Lustig LR, Rifkin S, Jackler RK, Pitts LH. Acoustic neuromas presenting with normal or symmetrical hearing: factors associated with diagnosis and outcome. *Am J Otol.* 1998 Mar;19(2):212-8.
  - A10. Magdziarz DD, Wiet RJ, Dinces EA, Adamiec LC. Normal audiologic presentations in patients with acoustic neuroma: An evaluation using strict audiologic parameters. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Feb;122(2):157-62.
  - A11. Lee SH, Choi SK, Lim YJ, Chung HY, Yeo JH, Na SY, Kim SH, Yeo SG. Otologic manifestations of acoustic neuroma. *Acta Otolaryngol.* 2015 Feb;135(2):140-6.
  - A12. Gimsing S. Vestibular schwannoma: when to look for it? *J Laryngol Otol.* 2010 Mar;124(3):258-64.
  - A13. Saliba I, Martineau G, Chagnon M. Asymmetric hearing loss: rule 3,000 for screening vestibular schwannoma. *Otol Neurotol.* 2009 Jun;30(4):515-21.
  - A14. Urben SL, Benninger MS, Gibbens ND. Asymmetric sensorineural hearing loss in a community-based population. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Jun;120(6):809-14.
  - A15. Portmann M, Portmann C. *Precis d'audiometrie clinique.* Paris, Masson 1988.
  - A16. Shih C, Tseng FY, Yeh TH, Hsu CJ, Chen YS. Ipsilateral and contralateral acoustic brainstem response abnormalities in patients with vestibular schwannoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Dec;141(6):695-700.
  - A17. Bush ML, Jones RO, Shinn JB. Auditory brainstem response threshold differences in patients with vestibular schwannoma: a new diagnostic index. *Ear Nose Throat J.* 2008 Aug;87(8):458-62.
  - A18. Bozorg Grayeli A, Refass A, Smail M, Elgarem H, Kalamarides M, Bouccara D, Sterkers O. Diagnostic value of auditory brainstem responses in cerebellopontine angle tumours. *Acta Otolaryngol.* 2008 Oct;128(10):1096-100.
- 
-

- A19. Marangos N, Maier W, Merz R, Laszig R. Brainstem response in cerebellopontine angle tumors. *Otol Neurotol*. 2001 Jan;22(1):95-9.
- A20. Montaguti M, Bergonzoni C, Zanetti MA, Rinaldi Ceroni A. Comparative evaluation of abr abnormalities in patients with and without neurinoma of VIII cranial nerve. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007;27:68-72.
- A21. Aihara N, Murakami S, Takahashi M, Yamada K. Preoperative Characteristics of Auditory Brainstem Response in Acoustic Neuroma with Useful Hearing: Importance as a Preliminary Investigation for Intraoperative Monitoring. *Neurol Med Chir* 54, 267–271,2014.
- A22. Schmidt RJ, Sataloff RT, Newman J, Spiegel JR, Myers DL. The sensitivity of auditory brainstem response testing for the diagnosis of acoustic neuromas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Jan;127(1):19-22.
- A23. Robinette MS, Bauch CD, Olsen WO, Cevette MJ. Auditory brainstem response and magnetic resonance imaging for acoustic neuromas: costs by prevalence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Aug;126(8):963-6.
- A24. Godey B, Morandi X, Beust L, Brassier G, Bourdinière J. Sensitivity of auditory brainstem response in acoustic neuroma screening. *Acta Otolaryngol*. 1998 Jul;118(4):501-4.
- A25. Maurer J. The role of brain stem evoked potentials in acoustic neuroma screening and diagnosis. *Laryngorhinootologie*. 2008 Aug;87(8):585-96.
- A26. Koors PD, Thacker LR, Coelho DH. ABR in the diagnosis of vestibular schwannomas: a meta-analysis. *Am J Otolaryngol*. 2013 May-Jun;34(3):195-204.
- A27. Don M, Masuda A, Nelson R, Brackmann D. Successful detection of small acoustic tumors using the stacked derived-band auditory brain stem response amplitude. *Am J Otol* 1997;18:608-21.
- A28. Fortnum H, O'Neill C, Taylor R, Lenthall R, Nikolopoulos T, Lightfoot G, O'Donoghue G, Mason S, Baguley D, Jones H, Mulvaney C. The role of magnetic resonance imaging in the identification of suspected acoustic neuroma: a systematic review of clinical and cost effectiveness and natural history. *Health Technol Assess*. 2009;13(18) 1-154.
- A29. Kagoya R, Shinogami M, Kohno M, Yamasoba T. Distortion-product otoacoustic emission tests evaluate cochlear function and differentiate cochlear and vestibular schwannoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(2):267-71.
- A30. Kim AH, Edwards BM, Telian SA, Kileny PR, Arts HA. Transient evoked otoacoustic emissions pattern as a prognostic indicator for hearing preservation in acoustic neuroma surgery. *Otol Neurotol*. 2006 Apr;27(3):372-9.
- A31. Ferber-Viart CL, Colleaux B, Laoust L, Dubreuil C, Duclaux R. Is the presence of transient evoked otoacoustic emissions in ears with acoustic neuroma significant? *Laryngoscope*. 1998;108 605-9.
- A32. Ferri GG, Modugno GC, Calbucci F, Ceroni AR, Pirodda A. Hearing loss in vestibular schwannomas: analysis of cochlear function by means of distortion-product otoacoustic emissions. *Auris Nasus Larynx*. 2009;36(6):644-8.
- A33. Kanzaki J, Ogawa K, Ogawa S, Yamamoto M, Ikeda S, O-Uchi T. Audiological findings in acoustic neuroma. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1991;487:125-32.
- A34. Tanaka F, Tsukasaki N, Nakao Y, Shigeno K, Kobayashi T. Electrocochleographic evaluation of hearing loss in acoustic neuromas. *Am J Otol*. 1999;20(4):479-83.
- A35. Yokoyama KL, Nishida H, Noguchi Y, Komatsuzaki A. Hearing impairment in patients with acoustic neuroma; analysis by electrocochleography. *Auris Nasus Larynx*. 1999 Oct;26(4):401-9.4
- 
-

- A36. Noguchi Y, Komatsuzaki A, Nishida H. Electrocochleographic study in patients with vestibular schwannomas and U-shaped audiograms. *Audiology* 2000 Jan-Feb;39(1):19-23.
- A37. Kakigi A, Nakatani H, Takeda T. Electrocochleographic and pure-tone audiometric findings in contralateral ear of unilateral acoustic neurinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2010;71 Suppl 1:78-84.

## **B. Bibliografia vestibolare selezionata**

- B1. Kentala E, Pyykko I. Clinical picture of vestibular schwannoma. *Auris Nasus Larynx* 2001;28:15-22.
- B2. Quaranta A, Zini C. Il neurinoma dell'acustico: reperti clinic-funzionali, risultati e complicanze chirurgiche. *Acta Otorhinolaryngol Ita Suppl* 2001;68:1-20.
- B3. Berrettini S, Ravecca F, Sellari-Franceschini S, Bruschini P, Casani A, Padolecchia R. Acoustic neuroma: correlations between morphology and otoneurological manifestation. *J Neurol Sci* 1996;144:24-33.
- B4. Sauvaget E, Kici S, Kania R, Herman P, Tran Ba Huy P. Sudden sensorineural hearing loss as a revealing symptom of vestibular schwannoma. *Acta Otolaryngol* 2005;125:592-595.
- B5. Dunniway HM, Welling DB. Intracranial tumors mimicking benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:429-36.
- B6. Taylor RL, Chen L, Lechner C, Aw ST, Welgampola MS. Vestibular schwannoma mimicking horizontal cupulolithiasis. *J Clin Neurosci* 2013;20:1170-3.
- B7. Guidetti G, Monzani D, Civiero N. Head shaking nystagmus in the follow-up of patients with vestibular diseases. *Clin Otolaryngol* 2002;27:124-8.
- B8. Vicini C, Casani A, Ghilardi P. Assessment of the head shaking test in neuro-otological practice. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1989;51:429-36.
- B9. Aaron KA, Lavinsky J, Tuchman A, Go JL, Giannotta SL, Friedman RA. A case report of two different skull base pathologies causing hearing loss in the same ear: vestibular schwannoma and superior semicircular canal dehiscence. *Am J Otolaryngol* 2015;35:488-491.
- B10. Modugno GC. Il compenso vestibolare nel neurinoma dell'acustico. Da: <http://open.cinea.it/entunibo>
- B11. Humphriss RL, Baguley DM, Moffat DA. Change in dizziness handicap after vestibular schwannoma excision. *Otol Neurotol* 2003, 24:661-5.
- B12. Kim HH, Johnston R, Wiet RJ, Kumar A. Long-term effects of cerebellar retraction in the microsurgical resection of vestibular schwannomas. *Laryngoscope* 2004;114:323-6.
- B13. Tuffarelli D, Meli A, Labini FS, Badaracco C, De Angelis E, Alesii A, Falcioni M, Sanna M. Balance impairment after acoustic neuroma surgery. *Otol Neurotol* 2007, 28:814-21.
- B14. Piras G, Modugno GC. A step further in vestibular testing for patients with vestibular schwannoma. *Otol Neurotol* 2014, 35:932-5.
- B15. Modugno GC, Pirodda A, Ferri GG, Fioravanti A, Calbucci F, Pezzi A, Ceroni AR, Pirodda E. Small acoustic neuromas: monitoring the growth rate by MRI. *Acta Neurochir* 1999;141:1063-67.
- B16. Ferri GG, Modugno GC, Pirodda A, Fioravanti A, Calbucci F, Ceroni A. Conservative management of vestibular schwannomas: an effective strategy. *Laryngoscope* 2008;118:951-7.
- 
-

- B17. Taylor RL, Kong J, Flanagan S, Pogson J, Croxson G, Pohl D, Welgampola MS. Prevalence of vestibular dysfunction in patients with vestibular schwannoma using video head-impulses and vestibular-evoked potentials. *J Neurol*. 2015 Mar 21 [Epub ahead of print]
- B18. Piras G, Brandolini C, Castellucci A, Modugno GC. Ocular vestibular evoked myogenic potentials in patients with acoustic neuroma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013,270:497-504.
- B19. Suzuki M, Yamada C, Inoue R, Kashio A, Saito Y, Nakanishi W. Analysis of vestibular testing in patients with vestibular schwannoma based on the nerve of origin, the localization, and the size of the tumor. *Otol Neurotol* 2008, 29:1027-31.
- B20. Dumas G, Perrin P, Schmerber S. Nystagmus induced by high frequency vibrations of the skull in total unilateral peripheral vestibular lesions. *Acta OtoLaryngol* 2008,128:255–262.
- B21. Dumas G, Karkas A, Perrin P, Chahine K, Schmerber S. High-frequency skull vibration-induced nystagmus test in partial vestibular lesions. *Otol Neurotol* 2011,32:1291-301.
- B22. Darrouzet V, Martel J, Enee V, Bebear JP, Guerin J. Vestibular schwannoma surgery outcomes: our multidisciplinary experience in 400 cases over 17 years. *Laryngoscope* 2004,114:681-8.
- 
-



## **PROFILO CLINICO: RAPPORTO FRA NEURINOMA, IPOACUSIA, ACUFENI E VERTIGINI**

F. RASO, F. MOSCA

L'associazione del neurinoma con almeno uno dei tre segni clinici della fase otologica che si verificano dal 95 al 98% circa dei casi, cioè ipoacusia monolaterale, acufene monolaterale e deficit vestibolare monolaterale periferico, impone che questi sintomi, sia che si presentino da soli sia che, a maggior ragione, si presentino accomunati, vengano sempre studiati con ABR ed eventualmente RM encefalo ed angolo ponto cerebellare per confermare o escludere la presenza della patologia.

### **PROFILO CLINICO**

In relazione con il quadro anatomo-patologico e con i grado di compromissione delle strutture nervose del condotto uditivo interno (C.U.I.) o dell'angolo ponto-cerebellare (A.P.C.) si riconoscono tre fasi, che caratterizzano il decorso clinico della patologia:

1. fase otologica,
2. fase otoneurologica,
3. fase neurologica.

L'argomento della trattazione è il rapporto fra neurinoma, acufeni, ipoacusia e vertigini: per tale motivo tratteremo prevalentemente i sopradetti sintomi appannaggio di queste prime due fasi.

### **1. FASE OTOLOGICA: ESPRESSIONE CLINICA DELLA LOCALIZZAZIONE INTRACANALARE**

#### **1.1 L'ipoacusia neurosensoriale monolaterale**

È solitamente il primo sintomo suggestivo per la presenza di un neurinoma.

- L'**ipoacusia**, che si presenta nel 90% circa dei pazienti, può esordire in modo subdolo, con andamento lentamente progressivo e/o fluttuante, ma può anche presentarsi con le caratteristiche dell'**ipoacusia improvvisa**.
- 
-

- Può presentarsi in maniera isolata nel 35% circa dei casi o associata ad acufeni nel 15%; nel 9% dei casi possono coesistere disturbi dell'equilibrio con modalità quanto più varie.
- Il quadro audiometrico è di solito caratterizzato da una caduta sulle alte frequenze.

**L'ipoacusia improvvisa**, a cui si attribuisce, spesso erroneamente, etiologia vascolare o virale, si verifica, a secondo delle casistiche, nel 2-26% circa dei casi. Si riscontra come primo allarmante sintomo dal 2 al 5% dei casi, mentre si può arrivare al 26% nell'evoluzione della malattia. Presumibilmente la forma improvvisa può essere determinata da spasmo o occlusione dell'arteria uditiva interna come risultato della compressione esercitata dal tumore. Un'altra causa potrebbe essere dovuta ad emorragia intratumorale (Sughrue). La sede in cui il neurinoma dell'acustico può essere responsabile di ipoacusia improvvisa in più del 90% dei pazienti è il condotto uditivo interno. Alcuni Aa. (Sauvaget et al, Yanagihara et al) sostengono una significativa correlazione nell'insorgenza dell'ipoacusia improvvisa anche nei neurinomi dell'acustico di piccola dimensione. Yanagihara riporta, a tal proposito, i risultati di uno studio in cui il 19% circa dei pazienti sottoposti ad intervento per schwannoma dell'VIII aveva accusato una "sudden hearing loss", e circa il 40% di questi in presenza di tumori di piccole dimensioni. In alcuni pazienti può essere successiva ad un vigoroso esercizio fisico o ad un trauma cranico anche di lieve entità. La perdita uditiva può essere parziale o totale, ma in entrambi i casi, in circa il 50% dei pazienti, può verificarsi una restitutio ad integrum del tutto spontanea. L'ipoacusia può rappresentare l'evento sentinella che conduce alla diagnosi, ma alla stessa maniera possono trascorrere mesi o anni prima della scoperta del neurinoma. Il problema diagnostico deriva dal fatto che solitamente meno del 5% dei pazienti che si presentano con ipoacusia improvvisa effettua tutti gli accertamenti, audiologici o neuroradiologici, volti ad escludere la presenza di un Neurinoma. E talvolta il paziente, tranquillizzato dalla guarigione spontanea dell'ipoacusia improvvisa, non consulta il medico per conoscere le possibili cause dell'accaduto. Risulta evidente come la RM debba essere presa in considerazione come presidio utile nella valutazione dell'etiologia dell'ipoacusia improvvisa.

Una piccola quota di pazienti presenta udito normale o perdita uditiva, casualmente, simmetrica. Il 15% circa dei pazienti ha udito soggettivamente normale, e di questi circa il 4% presenta udito normale anche audiometricamente, ed il 7% udito audiometricamente simmetrico.

Si riporta una casistica sulle risposte audiologiche di 500 pazienti trattati presso l'Otologic Medical Group di W. House di Los Angeles che mostra il patterns di perdita uditiva per i toni puri:

- nessuna perdita 15,3%,
- perdita relativa alle alte frequenze 55,3%,

- through type loss 4,4%,
- perdita relativa alle basse frequenze 6,4%,
- perdita pantonale 18,5%.

Diversi sono gli studi in letteratura che hanno valutato l'eventuale relazione tra i dati audiometrici e le caratteristiche del NA.

Secondo alcuni Aa. la risposta audiometrica non è correlata con l'età, il sesso, o con la sede e/o la dimensione del tumore (Lee, Choi et al, 2015), potendo presentarsi, come primo sintomo, una perdita uditiva percentualmente sovrapponibile sia nei neurinomi intra che negli extra canalari. Secondo Stipkovits non esisterebbe correlazione tra dimensione del tumore e soglia sulle singole frequenze audiometriche. Ma in contrapposizione a quanto sopradetto esistono in letteratura studi comprovanti una certa correlazione fra la dimensione, più che la localizzazione, del neurinoma e l'ipoacusia (Day): normoacusia nei neurinomi di piccola dimensione, ipoacusia prevalentemente sulle medie ed alte frequenze nei neurinomi di dimensioni intermedie, ipoacusia pantonale fino all'anacusia nei neurinomi di grandi dimensioni.

A tal proposito riteniamo interessante un'analisi retrospettiva effettuata da Nadol che ha messo in correlazione, in pazienti con NA, l'ipoacusia neurosensoriale analizzata sulle basse (250-500 Hz), medie (1000-2000 Hz), e alte frequenze (4.000-8.000 Hz) con il diametro e la sede del tumore, calcolati sulla base della risonanza magnetica. In particolare, sono state riscontrate correlazioni statisticamente significative tra i tumori di grandi dimensioni e gravità della ipoacusia neurosensoriale sulle basse frequenze ( $p = 0.001$ ). Tuttavia, non sono emerse correlazioni significative tra: tumori di grandi dimensioni e gravità dell'ipoacusia neurosensoriale sulle frequenze medie ed alte o con la discriminazione vocale, e tra estensione del tumore nel condotto uditivo interno e ipoacusia neurosensoriale su tutte le frequenze o con la discriminazione vocale ( $p > 0,05$ ). I risultati suggeriscono che la compressione del nervo non è l'unica causa della perdita di udito nel NA.

In un altro studio Berrettini non ha riscontrato correlazioni significative tra le soglie medie e la dimensione o la sede del NA.

Il primo segno di coinvolgimento della porzione cocleare dell'VIII è rappresentato dalla perdita di discriminazione vocale, decisamente sproporzionata rispetto alla soglia audiometrica tonale dell'orecchio coinvolto. Il paziente si avvede, spesso, del problema uditivo quando, usando il telefono, come riferisce, sente ma non comprende le parole. Nei tumori dell'acustico di piccole dimensioni, la funzione uditiva è prima disturbata dalla compressione, e solo in tempi più tardi, dalla distruzione delle fibre nervose. Il risultato è, quindi, una perdita progressiva della discriminazione verbale, cui si accompagna solo minima o moderata alterazione della soglia per i toni puri. Altri sintomi correlati alla perdita parziale delle fibre nervose possono essere rappresentati dalla fatica d'ascolto

---

e dall'assenza del recruitment. Dandy, già nel 1934, e Schuknecht e Woellner nel 1955, spiegarono il perché di questa sintomatologia attraverso studi sugli animali da esperimento che dimostravano come il 75% delle fibre può essere distrutta senza che questo provochi alcuna (o trascurabile) perdita della soglia per i toni puri, a condizione che non coesistano lesioni a carico dell'Organo di Corti. Ma mentre il 25% delle fibre nervose può essere bastevole per la trasmissione dello stimolo soglia, sono necessarie molte più fibre perché venga assicurata una valida discriminazione vocale.

La perdita uditiva nella maggior parte dei soggetti affetti da NA risulta progressiva: riportiamo i dati di un'analisi retrospettiva effettuata su pazienti con NA unilaterale intracanicolare, dalla quale è emerso che la soglia audiometrica a 0.5, 1, 2, e 3 kHz e la percentuale di discriminazione vocale si riducono, in un follow-up medio di 3.6 anni, in maniera statisticamente significativa, rispettivamente da 38 a 51 dB HL e dal 66% al 55%; senza riscontro di correlazione significativa tra ipoacusia e localizzazione del neurinoma nel condotto uditivo interno (poro, fondo, parte centrale) né con lo stato di crescita (stabile, in accrescimento o in riduzione) (Pennings 2011).

D'altra parte, secondo un altro studio recentissimo (Escorihuela 2014) basato su un follow-up a 6 anni, non è stata riscontrata nei pazienti reclutati alcuna modifica delle soglie uditive tra il momento della diagnosi e il controllo a sei anni (Tab. 1).

|  | NUMERO DI PAZIENTI<br>(2007) | NUMERO DI PAZIENTI<br>(2013) |
|--|------------------------------|------------------------------|
| <b>Livello I</b><br>(DISCRIMINAZIONE 0---30 dB)    | 8                            | 6                            |
| <b>LIVELLO II</b><br>(DISCRIMINAZIONE 31---50 DB)  | 14                           | 11                           |
| <b>LIVELLO III</b><br>(DISCRIMINAZIONE 51---90 DB) | 5                            | 10                           |
| <b>LIVELLO IV</b><br>(DISCRIMINAZIONE 91---100 DB) | 0                            | 0                            |
| <b>Livello V</b><br>(NO RISPOSTA)                  | 0                            | 0                            |

**Tab. 1:** progressione dell'ipoacusia pazienti secondo i livelli di Gardner-Robertson: confronto tra le soglie al momento della diagnosi e a sei anni i follow-up (da Escorihuela 2014).

## IPOACUSIA E PROGNOSI

La ipoacusia e quindi l'audiometria tonale, oltre a costituire un importante strumento per sospettare il NA ed impostare un protocollo diagnostico, può fornire spunti prognostici interessanti.

Questo è quanto emerge da un'analisi condotta su oltre 1000 pazienti con NA sottoposti al protocollo di "wait and scan" mediante risonanza magnetica e valutazione audiologica annuale con follow-up di 33 anni. Un buon udito sulle alte frequenze e una buona discriminazione vocale al momento della diagnosi sembrano strumenti affidabili per predire nel tempo una buona preservazione uditiva (Stangerup SE, Tos M et al).

L'audiometria vocale, non significativa per la diagnosi, non sempre viene praticata; tuttavia possiederebbe un discreto valore prognostico: i pazienti con NA intracanalare e discriminazione vocale normale al momento della diagnosi hanno un rischio significativamente minore di progressione dell'ipoacusia nel corso della malattia (Caye-Thomasen P, Dethloff T et al).

Una conferma viene dallo studio di Remenyi: il 60% dei soggetti con una buona discriminazione vocale iniziale, mantiene stabile in un follow-up di 44 mesi, il livello uditivo (Remenyi J, Marshall A et al).

Risulta evidente come clinicamente, se si vuole giungere alla diagnosi di neurinoma precocemente, non ci si possa basare solo sul profilo audiologico.

### 1.2 Acufeni

In caso di neurinoma dell'VIII l'acufene monolaterale ha un'incidenza che oscilla, secondo le statistiche, dal 60 all'80% circa dei casi (Alexon, Baguley, Berrettini, Quaranta, Kentala ed altri Aa). Non presentano alcun carattere di tipicità: possono essere costanti o saltuari, a bassa o alta frequenza (per quanto maggiormente presenti quelli a frequenza elevata), ingravescenti o stazionari. Una piccola quota di pazienti presenta acufeni monolaterali in assenza di ipoacusia soggettiva. Alcuni Aa. riportano l'acufene, come primo sintomo, in modo percentualmente superiore nei pazienti con neurinoma extra-canalare (Haapaniemi, Laurikainen et al).

In letteratura sono stati ipotizzati diversi meccanismi capaci di ingenerare l'acufene nello schwannoma vestibolare:

- **Fusione di fasci di fibre del nervo cocleare dovuta alla compressione esercitata dal tumore**, definita effetto efaptico (ephaptic effect) (Moller 1984, Eggermont 1990, Levine 1995): durante la crescita del tumore all'interno del condotto uditivo interno può generarsi uno scambio di informazioni da parte di fasci del nervo cocleare dovuto all'effetto efaptico; Sunderland descrive la formazione di sinapsi artificiali e, di conseguenza, l'accoppiamento di fibre nervose adiacenti, quando, a causa della compressione esercitata dal tumore, viene a mancare la capacità isolante della guaina nervosa; tale condizione può, quindi, influenzare la tempistica e la sincronizzazione di potenziale d'azione nei neuroni. Questo quadro può generare un acufene.

È verosimile un ruolo potenziale dell'effetto efaptico nel nervo cocleare come meccanismo di genesi dell'acufene; in tale situazione può verificarsi un'associazione con anomalie del tracciato ABR, in quanto la compressione del nervo può essere responsabile del prolungamento della latenza. In questo studio di Baguley del 2006 non è stata identificata alcuna associazione tra alterazioni ipsilaterali dell'esame ABR e presenza o gravità dell'acufene; resta ancora da dimostrare il ruolo potenziale di questo ipotetico meccanismo patogenetico. Nello studio in questione veniva, però, riportata un'associazione statisticamente significativa tra la presenza di tinnitus e anomalie controlaterali del tracciato ABR: per tale motivo un paziente avrebbe più probabilità di manifestare un acufene nel caso di alterato dell'ABR controlaterale.

Le alterazioni controlaterali del tracciato ABR nei pazienti con schwannoma vestibolare sarebbero correlabili alla compressione del tronco encefalico, e questo, potenzialmente, potrebbe avere un ruolo nella genesi del tinnitus.

- **Disfunzione cocleare dovuta all'ischemia da compressione e/o alla degradazione biochimica.**

Il riscontro del fatto che una grossa quota di pazienti con schwannoma vestibolare ha una perdita uditiva di tipo cocleare, può essere suggestivo per un coinvolgimento della coclea nella genesi dell'acufene. Uno studio di Moffat nel 1989 condotto su 49 pazienti affetti da neurinoma dell'acustico mostrava che di questi, 36 (73%) avevano una perdita uditiva sia cocleare che mista cocleare/retrococleare. Altri studi (Prasher 1995, Telischi 1995, Ferbert-Viart 1998, Ferguson 2001) su quasi 400 pazienti dimostravano che l'affermazione di Bonfils e Uziel nel 1988 che il tumore dell'acustico provoca una perdita uditiva cocleare o mista cocleare/retrococleare non è certo da sottovalutare. A tale proposito va ricordato che in letteratura non è stato sufficientemente affrontato l'intimo meccanismo fisiopatologico della perdita uditiva cocleare dovuta al neurinoma dell'acustico. Schucknecht nel 1993 ipotizzava come causa della perdita cocleare un'ischemia, che poteva provocare atrofia della coclea e del labirinto vestibolare dovuta alla compromissione del flusso ematico delle arterie labirintiche che decorrono attraverso il condotto uditivo interno, o, anche, alla degradazione biochimica della coclea e del labirinto vestibolare. Questo a conferma di studi precedenti di Jahnke e Neuman del 1992, condotti in microscopia elettronica, che evidenziavano significative alterazioni degenerative, come risultato di prolungati stati tossici proteici a carico del labirinto dovuti all'aumento della concentrazione proteica perilinfatica oltre che alla compressione esercitata dal tumore. A tale proposito già nel 1981 O'Connor aveva identificato alti livelli di proteine nella perilinfa di pazienti con schwannoma vestibolare, ma non in quelli con meningiomi del con-

---

dotto uditivo interno, dimostrando che i meccanismi sopra descritti sono appannaggio esclusivo dei neurinomi dell'VIII.

- **Disfunzione del sistema efferente successiva alla compressione delle fibre efferenti nel nervo vestibolare inferiore;** un'ipotesi alternativa considera la presenza di fibre efferenti mediali e laterali all'interno della divisione inferiore del nervo vestibolare (Sahley e coll.). Negli schwannomi dell'acustico che si manifestano al di sopra del n. vestibolare inferiore ci si può aspettare che venga ridotta l'efficacia dell'influsso efferente sulla coclea e che questo, di conseguenza, possa forse causare segnali nella via uditiva periferica afferente che vengono percepiti come fossero più intensi di come normalmente sarebbero percepiti. Quindi un segnale (tinnito) potrebbe apparire più intenso quale esito delle lesioni nel condotto uditivo interno. In uno studio di Maurer vennero registrati Transienti Evocati di Oto Emissioni Acustiche (TEOAE) in 6 pazienti su 20 affetti da schwannoma vestibolare unilaterale: l'ampiezza di queste otoemissioni era significativamente più piccola di quella dei pazienti normali; l'applicazione di rumore bianco controlaterale (40, 50, 60 dB HL) non ha soppresso l'ampiezza del TEOAE nelle orecchie con NA, ma nell'orecchio senza tumore sono stati notati maggiori effetti di soppressione rispetto al gruppo di controllo; gli stessi autori ipotizzavano, seppur con un qual certo riserbo, il fatto che il neurinoma aveva ridotto la funzione efferente sul lato affetto, e che un qualche effetto, difficile da evidenziare e comprendere, si verificava controlateralmente.

Questo studio suppone che uno schwannoma vestibolare che comprime la zona della divisione vestibolare dell'VIII N.C., e nello specifico l'inferiore, possa danneggiare l'efficacia della funzione efferente su quel lato. È bene notare, comunque, che questo effetto era dimostrabile solo in una minoranza di pazienti; non è stata fatta alcuna menzione sugli acufeni di questi pazienti. In due studi di Baguley del 2002 e del 2005 vengono rivisitati gli effetti sull'acufene della sezione del nervo vestibolare, che coinvolge la porzione delle fibre uditive efferenti mediali che decorrono nel nervo vestibolare inferiore. Mentre la neurectomia vestibolare è quasi esclusivamente utilizzata nei pazienti Menierici non responsivi alla terapia con Gentamicina intratimpanica, e, comunque, a tutte le terapie mediche, nel caso del neurinoma dell'VIII rappresenta un'opportunità per verificare se l'ablazione del sistema mediale efferente influenza, positivamente o negativamente, l'acufene. Una rivisitazione, da parte degli autori, di 18 pubblicazioni riportanti dati sul tinnito post exeresi di schwannoma vestibolare su 1318 pazienti, fa risaltare il dato che non esiste evidenza di esacerbazione dell'acufene dopo sezione del nervo vestibolare, facendo sorgere ragionevoli dubbi sull'influenza del sistema efferente sull'acufene (Henrich, Biggs, Del Río, Berliner,

---

etc.). si potrebbe ipotizzare che l'acufene, se influenzato da disfunzione efferente del sistema uditivo, potrebbe essere più predominante in pazienti con stimolazione calorica normale. Questa associazione non è stata dimostrata, anche se i dati in letteratura segnalano un'associazione tra maggiore gravità del tinnitus e alterazioni della prova calorica.

Un'ipotesi è che la disfunzione efferente non causerebbe direttamente l'acufene, ma svolgerebbe, piuttosto, un ruolo nella esacerbazione dell'acufene, anche se questo è in contrasto con altri lavori (di cui si farà cenno nel paragrafo riguardante gli acufeni nel post intervento per neurinoma), che indicano che la disfunzione efferente conseguente a sezione delle efferenze uditive nel nervo vestibolare umano non porta ad acufene invalidante.

Il meccanismo finale nella patogenesi del tinnitus sarebbe legato alla riorganizzazione corticale conseguente alla modificazione del sistema uditivo periferico, che nel caso di ipoacusia improvvisa può portare all'attivazione di aree corticali vicine. Comunque in atto non è stata identificata nessuna associazione statisticamente significativa tra la ipoacusia improvvisa e presenza e/o gravità dell'acufene.

- **Riorganizzazione corticale successiva alla perdita uditiva** (Salvi, 2000); quest'ultima ipotesi, riportata per completezza, avrebbe valore solo nei casi di perdita uditiva da neurinoma dell'VIII, mentre non spiegherebbe la presenza degli acufeni nei pazienti con NA, ma normoacusici.

#### GLI ACUFENI DOPO L'EXERESI DEL NEURINOMA

Un argomento sul quale mi sembra indispensabile fare qualche cenno è il problema degli acufeni nei pazienti operati per schwannoma dell'VIII. Infatti, a tal riguardo, la letteratura riporta dati quanto mai controversi, a dimostrazione del fatto che l'acufene non segue regole precise, e che, forse, si dovrebbe stabilirne con certezza la vera sede d'insorgenza, onde poter fare veritiere previsioni sulla sua intensità nel post operatorio.

A tal proposito uno studio di Henrich condotto fra il 1980 e il 1991 su 160 pazienti con tinnito preoperatorio ed operati per via translabyrinthica, riporta la scomparsa del sintomo nel 45%, una sua diminuzione nel 17%, nessuna variazione nel 30% ed un aumento nel 8%. Riportiamo i dati di uno studio di Berliner condotto nel 1992 su 134 pazienti sottoposti ad exeresi di NA, sia con che senza acufene preoperatorio. I pazienti con acufene prima dell'intervento in generale mostravano una lieve ma significativa riduzione dello stesso; il 50% di quelli senza acufene preoperatorio lo sviluppavano dopo chirurgia. Risultati solo lievemente discordanti da Andersson (1997), che su 141 pazienti affetti da NA riporta la presenza dell'acufene nel 70% prima dell'intervento, e nel 60% dopo l'exeresi del neurinoma, con un rischio di sviluppare un tinnito del 35% quando non era presente preoperatoriamente.

---

Un altro lavoro di Kanzaki del 1999 effettuato su 202 pazienti veniva svolto su due gruppi sottoposti all'intervento di exeresi di schwannoma dell'VIII: il primo formato da pazienti operati con preservazione dell'udito, ed il secondo con chirurgia che non prevedeva questa possibilità. Il primo gruppo comprendeva 103 pazienti, il 78,6% dei quali presentava acufeni preoperatori, che aumentavano fino all'89,3% dopo l'intervento. Nel secondo gruppo di 99 pazienti, sottoposto ad approccio translabyrinthico, gli acufeni erano presenti nel 72,7% preoperatoriamente, e diminuivano fino al 67,3% dopo intervento. Questi due studi sembrerebbero concordi nel dimostrare una scomparsa o una diminuzione del sintomo acufene nei pazienti sottoposti ad intervento con tecnica translabyrinthica piuttosto che con retrosigmoidea per la preservazione dell'udito.

Ancora uno studio di Levo del 2000, effettuato fra il 1979 ed il 1993 su 251 pazienti riporta il 62,6% di acufeni preoperatori, che si riducevano al 47,4% dopo l'intervento. Dei 93 pazienti senza acufeni preoperatori il 39,8% li sviluppavano dopo l'exeresi del neurinoma. Secondo lo studio il rischio di tinnito post operatorio è del 40%, che sale del 7,6% nei pazienti che lo presentavano prima dell'intervento. Un recente studio (Del Rio, 2012) su 79 pazienti operati dal 2001 al 2005 metteva in evidenza una percentuale del 58% di acufeni prima della rimozione del tumore. Il tinnito pre-operatorio non era da mettere in relazione con età, sesso, soglia uditiva o dimensione del neurinoma. La percentuale saliva fino al 64% dopo l'exeresi dello schwannoma, non evidenziandosi alcuna differenza fra l'approccio retrosigmoideo per preservazione dell'udito e quello translabyrinthico, concludendo, quindi, che l'acufene non dovrebbe essere utilizzato per la scelta del tipo di metodica chirurgica.

Senza voler scendere nel particolare, riportiamo ancora alcuni nomi di autori di numerosi studi condotti sugli acufeni post operatori in pazienti affetti da schwannoma dell'VIII, sia che presentassero, sia, invece, che non presentassero il sintomo prima dell'intervento: in tutti questi studi non si ha una risposta percentualmente univoca, mentre sembra apparire evidente una percentuale maggiore di scomparsa o di riduzione degli acufeni dopo chirurgia (Kondziolka et al, Kameda et al, Van Gompel et al, Schaller et al, Silverstein et al, etc.)

I pazienti possono avere una maggiore perdita di udito legata all'età; è probabile pertanto che ci sia un effetto additivo o sinergico per quanto riguarda l'acufene nel neurinoma dell'acustico correlato alla presbiacusia. Altri fattori coinvolti possono includere la ridotta plasticità neuronale, età correlata, del sistema uditivo centrale, confermato dal riscontro che i pazienti più anziani in generale trovano il tinnitus più difficile da tollerare. Da svariati studi di Baguley emerge che anche quando viene considerata una popolazione relativamente omogenea di pazienti con concomitanza di schwannoma dell'VIII e acufene, sembrano essere molteplici i meccanismi alla base della percezione del tinnitus. Questo complesso fenomeno rimane un obiettivo importante per il futuro della ricerca.

---

---

L'acufene è, comunque, da considerarsi un sintomo piuttosto frequente, e presente in svariate patologie, prescindendo da quello lamentato dai pazienti affetti da schwannoma dell'VIII. A tal proposito ricordiamo uno studio particolarmente conosciuto, effettuato dal Medical Research Council's Institute of Earing Research su 19.000 soggetti, che riporta una percentuale oscillante fra il 10 ed il 18% di casi di acufeni superiori a 5 minuti almeno una volta nel corso della vita, e dell'8% di acufeni persistenti e responsabili di disturbi del sonno (Coles 1984). Altri studi condotti da Evered e Lawrenson (1981), da Axelson e Ringdall (1987) evidenziano dati statisticamente sovrapponibili. Dopo i 40 anni questa percentuale aumenta fino a raddoppiare. Uno studio condotto da Quaranta nel 1991 su 2216 soggetti evidenziava acufeni nel 14.5% degli intervistati, monolaterale nel 7.3% e bilaterale nel 6.2%. Secondo questi dati circa il 4% della popolazione è affetta da acufene cronico, che viene lamentato da circa due milioni e mezzo di italiani.

Un acufene monolaterale senza spiegazione alcuna deve, comunque, rappresentare un'indicazione per lo studio di un eventuale neurinoma, per quanto sia pur vero che la frequenza del sintomo acufene nella popolazione renda questa indicazione difficile da rispettare.

### 1.3 Vertigini

È da considerarsi decisamente infrequente il caso in cui la vertigine rappresenti il **segno clinico di esordio** di un neurinoma dell'VIII. Questo, infatti, si verifica in meno del 14% dei pazienti affetti dalla patologia. Le casistiche internazionali infatti riportano l'11,5% di vertigine o instabilità posturale come **unico sintomo di esordio**, e il 2,5% di vertigine o instabilità posturale come **segno di esordio ma associato ad ipoacusia o deficit di V o VII n.c.**

Ma alcuni Aa. riportano percentuali decisamente più basse: lo 0,5% come primo ed unico sintomo di esordio del neurinoma dell'acustico.

Solitamente si presentano come disturbi aspecifici dell'equilibrio piuttosto che come vertigini franche, per quanto in letteratura sono riportati casi in cui il sintomo vertiginoso sia sovrapponibile a quello di una VPPB (Dunniway 1998, Taylor 2013).

Secondo recenti studi il sintomo vertigine accusato dal paziente, ma non meglio specificato, ivi comprese le sensazioni di instabilità posturale (dizziness), incide per circa il 75% dei casi, la sola instabilità posturale fra il 30 ed il 35%, mentre la vertigine franca ad esordio improvviso e di durata rilevante, con nausea e vomito incide nel 5-7% dei casi circa (Dunniway et al, Modugno et al). Così come non esiste una netta correlazione fra la dimensione del Neurinoma e la sintomatologia vertiginosa, allo stesso modo le caratteristiche intrinseche della neoplasia, evidenziabili alla RM, quali densità, omogeneità o presenza di aree cistiche all'interno, non consentono di individuare nesso alcuno con il sintomo (Modugno et al, Dunniway et al).

---

Come è noto il Neurinoma dell'acustico prende origine dalla porzione vestibolare dell'VIII n.c., motivo per cui sarebbe lecito aspettarsi la vertigine come primo sintomo della patologia, sia per fatti compressivi che per fatti infiammatori; soprattutto negli Schwannomi del C.U.I., in quanto la inespansibilità delle strutture ossee può determinare una sofferenza del nervo, superiore a quella che si verifica nell'A.P.C. Questo sembrerebbe poter spiegare perché la vertigine può verificarsi **precocemente** nei tumori in crescita, forse per la distruzione del nervo vestibolare o per la interruzione dell'apporto ematico al labirinto. Ma nelle **fasi successive** il disequilibrio è decisamente prevalente come sintomo rispetto alla vertigine, e contrariamente a quest'ultima, che **diminuisce** come incidenza con l'aumento della dimensione del tumore, l'instabilità posturale diventa più frequente nei tumori di grandi dimensioni (Carlson et al). Neurinomi di oltre 3 cm presentano infatti un'incidenza di instabilità posturale superiore al 70%. L'assenza, o la presenza sfumata, della vertigine franca può trovare spiegazione nel fatto che il sistema vestibolare può compensare i deficit senza difficoltà. È ampiamente noto, Infatti, come la vertigine franca possa non essere lamentata dal paziente pure nei casi di neurinomi di dimensioni rilevanti, anche dai 30 mm in su. I più probabili meccanismi chiamati in causa nel disequilibrio sono una deafferentazione vestibolare scompensata unilaterale, o un impulso persistente dal nervo vestibolare affetto dalla patologia.

Come già accennato, l'esordio della vertigine è successivo, solitamente, ai sintomi cocleari. Le vertigini franche si verificano infrequentemente, e non manifestano mai carattere di stabilità: possono, infatti, durare da pochi minuti ad alcune ore, essere riferite sia come oggettive che come soggettive, ed ancor più raramente di forte intensità; le crisi vertiginose di più lunga durata sono spesso associate a nausea.

I segni clinici dei pazienti con neurinoma dell'VIII comparati solo in base alla localizzazione della neoplasia mediante RM, portano alla conclusione che i sintomi possono essere così vari da potersi definire "capricciosi". È bene ricordare come nell'85% circa dei casi la RM metta in evidenza un enhancement della porzione intracanalare del nervo anche nei casi di neurinoma esclusivamente extracanalare: recenti studi di Haapaniemi tendono a dimostrare uno stato di sofferenza del nervo acustico superiore a quello che la sola localizzazione della neoplasia lascerebbe supporre. La sofferenza del nervo "in toto" potrebbe dare una valida spiegazione del perché possa aversi, come sintomo iniziale, una perdita uditiva percentualmente sovrapponibile sia nei neurinomi intra che in quelli extra canalari. Resta ancora non risolta, però, la questione riguardante l'acufene, che più di frequente viene riportato **come primo sintomo** nei casi di neurinoma extracanalare.

Risulta, quindi, evidente come la sintomatologia che caratterizza il neurinoma dell'VIII nella fase otologica sia quanto mai varia, non mostrando caratteri costanti; ma è anche vero che i sintomi vertigine o

---

acufeni sono altrettanto incostanti, sia come presenza che come gravità, prescindendo dagli step delle classificazioni (I, II, III, IV grado, o Koos 1,2,3,4, o Sistema di Hannover T1, T2, T3a, T3b, T4a, T4b): queste classificazioni, infatti, nei due sintomi sopra citati, non hanno alcun significato predittivo.

Come evidenziato dalla tabella 2, che spazia in un arco di tempo di circa cinquant'anni, dai primi studi di Cushing ai più recenti di House, le percentuali riguardando la perdita uditiva e gli acufeni sono da considerarsi pressochè sovrapponibili.

| <b>Autori</b> | <b>Numero di casi</b> | <b>Perdita uditiva e acufeni</b> | <b>Instabilità</b> | <b>Nistagmo e risposta alla calorica compressa</b> |
|---------------|-----------------------|----------------------------------|--------------------|--|
| Cushing       | 30                    | 100%                             |                    | 63%  |
| Dandy         | 145                   | 99%                              | 41%                | 87%  |
| Pool          | 122                   | 92%                              | 58%                | 74,5%  |
| Olivecrona    | 415                   | 95%                              | 83%                | 85,3%  |
| House         | 200                   | 92%                              |                    | 82%  |
| House et al   | 500                   | 98,6%                            | 65,6%              | 82,1%  |

**Tab. 2:** Frequenza dei sintomi e dei segni audiologici e vestibolari su 1412 casi (dal 1930 al 1978).

*Come già precedentemente detto, l'argomento della trattazione è il rapporto fra neurinoma, acufeni, ipoacusia e vertigini. Quindi le successive fasi otoneurologica e neurologica verranno solo accennate.*

## **2. FASE OTONEUROLOGICA**

Coincide con le manifestazioni cliniche dovute alla compressione delle strutture nervose dell'angolo ponto-cerebellare e del tronco cerebrale.

- Si assiste ad aumento dell'ipoacusia, che arriva ad avere carattere di gravità, e degli acufeni.
- Possono verificarsi segni di sofferenza trigeminale, come formicolii all'emivolto, ipo-parestesia e nevralgie.
- Sintomatologia facciale: lieve o sfumato deficit motorio.
- Segni di interessamento dei nervi misti: IX-X-XII.
- Segni di alterazione dell'oculomozione.
- Ipotonia, atassia, dismetria, tremori, da sofferenza cerebellare.

### **3. FASE NEUROLOGICA (o dell'ipertensione endocranica)**

Quando il neurinoma raggiunge dimensioni ragguardevoli, la sintomatologia ed i segni clinici possono variare in base all'entità della compressione, fino al verificarsi di una vera e propria sindrome da ipertensione endocranica, con cefalea, vomito e disturbi del visus dovuti a papilla da stasi (edema della papilla ottica). Un'ulteriore compressione cerebellare o bulbo-pontina può determinare l'exitus del paziente.

Nel corso degli ultimi anni, però, l'introduzione di presidi quali ABR ed RM, unitamente alla sensibilizzazione degli operatori del settore, hanno consentito una diagnosi certamente più precoce del neurinoma dell'VIII: in conseguenza di ciò è decisamente raro che si giunga alle manifestazioni cliniche tardive.

---

## Bibliografia

1. Agus G, Le V.P.P.B. Atipiche. In *Revisione critica di 20 anni di vertigine parossistica posizionale benigna (vppb) a cura di Nuti D, Pagnini P, Vicini C*, 115, 133, 1999.
  2. Andersson G, Ekvall L, Kinnefors A, Nyberg G, Rask-Andersen H. Evaluation of quality of life and symptoms after translabyrinthine acoustic neuroma surgery. *Am J Otol.* 1997 Jul;18(4):421-6.
  3. Andersson G, Kinnefors A, Ekvall L, Rask-Andersen H. Tinnitus and translabyrinthine acoustic neuroma surgery. *Audiol Neurootol.* 1997 Nov-Dec;2(6):403-9.
  4. Axelsson A, Ringdahl A. Tinnitus: a study of its prevalence and characteristics. *Br. J. Audiol.* 1989;23:53-62.
  5. Baguley D. Mechanism of tinnitus. *Br. Med. Bull.* 63, 195-212.
  6. Baguley DM, Moffat DA, Hardy DG. What is the effect of translabyrinthine acoustic schwannoma removal upon tinnitus? *J Laryngol Otol.* 1992 Apr;106(4):329-31.
  7. Baguley D. Neurophysiological approach to tinnitus patients. *Am. J. Otol* 1997;18:265-266.
  8. Baguley DM, Axon P, Moffat DA, Winter IM. The effect of vestibular nerve section upon tinnitus. *Clin Otolaryngol.* 2002;27:219-226.
  9. Baguley DM, Humphriss RL, Axon PR, Moffat DA. Change in tinnitus handicap after translabyrinthine vestibular schwannoma excision. *Otol Neurotol.* 2005 Sep;26(5):1061-3.
  10. Baguley DM, Jones S, Wilkins I, Axon PR, Moffat DA. The inhibitory effect of intravenous lidocaine infusion on tinnitus after translabyrinthine removal of vestibular schwannoma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Otol Neurotol.* 2005 Mar;26(2):169-76.
  11. Baguley DM, Humphriss RL, Axon PR. The clinical characteristic of tinnitus in patients with vestibular schwannoma. *Skull base.* 2006;16(2):49-58.
  12. Bebin J. Pathophysiology of acoustic tumours.
  13. Berliner KI, Shelton C, Hitselberger WE, Luxford WM. Acoustic tumors: effect of surgical removal on tinnitus. *Am J Otol.* 1992 Jan;13(1):13-7.
  14. Berrettini S, Ravecca F, Sellari-Franceschini S, Bruschini P, Casani A, Padolecchia R. Acoustic neuroma: correlations between morphology and otoneurological manifestations. *J Neurol Sci.* 1996 Dec;144(1-2):24-33.
  15. Biggs ND, Ramsden RT. Gaze-evoked tinnitus following acoustic neuroma resection: a de-afferentation plasticity phenomenon? *Clyn. Otolaryngol.* 2002;27:338-343.
  16. Bonfils P, Uziel A. Evoked otoacoustic emissions in patients with acoustic neuromas. *Am. J. Otol.* 1988;9:412-417.
  17. Cacace AT. Expanding the biological basis of tinnitus: cross-modal origins and the role of neuroplasticity. *Hear Res.* 2003;175:112-132.
  18. Carlson ML, Tveiten ØV, Driscoll CL, Neff BA, Shepard NT, Eggers SD, Staab JP, Tombers NM, Goplen FK, Lund-Johansen M, Link MJ. Long-term dizziness handicap in patients with vestibular schwannoma: a multicenter cross-sectional study. - *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Dec; 151(6):1028-37.
  19. Catalano PJ, Post KD. Elimination of tinnitus following hearing preservation surgery for acoustic neuromas. *Am J Otol.* 1996 May;17(3):443-5.
  20. Caye-Thomasen P, Dethloff T, Hansen S, Stangerup SE, Thomsen J. Hearing in patients with intracanalicular vestibular schwannomas. *Audiol Neurootol.* 2007;12(1):1-12.
-

21. Chaimoff MI, Nageris BI, Sulkes J, Spitzer T, Kalmanowitz M. Sudden hearing loss as a presenting symptom of acoustic neuroma. *Am J Otolaryngol.* 1999 May-Jun;20(3):157-60.
  22. Chee NW, Tong HM. Acoustic neuroma presenting as exercise-induced vertigo. *J. Laryngol Otol.* 2002 Aug;116(8):630-2.
  23. Coles RR. Epidemiology of tinnitus: (1) prevalence. *J. Laryngol. Otolology Suppl:* 1984; 9:7-15.
  24. Contran RS, Kumar V., Robbins SL. *Pathological basis of disease.* 4° edition. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Tokyo; WB Saunders Co. 1989:534-539.
  25. Cushing H. 1917, *Tumors of the nervus acusticus and the Syndrome of the Cerebellopontile Angle.* W.B. Saunders Co., Philadelphia.
  26. Dandy WE. Effect on hearing after subtotal section of cochlear branch of auditory nerve. *Bull. Johns. Hopkins Hosp.* 55: 240-243.
  27. Davis AC, Rafaie EA. In: Tyler RS ed, editor. *Tinnitus Handbook.* San Diego, CA: Singular; 2000. Epidemiology of tinnitus. pp. 1–24.
  28. Day AS, Wang CT, Chen CN, Young YH. Correlating the cochleovestibular deficits with tumor size of acoustic neuroma. *Acta Otolaryngol.* 2008 Jul;128(7):756-60.
  29. De Moura I. Inner ear pathology in acoustic neuronoma. *Arch. Otolaryngol.* 85:125-134.
  30. Del Río L, Lassaletta L, Díaz-Anadón A, Alfonso C, Roda JM, Gavilán J. Tinnitus and quality of life following vestibular schwannoma surgery. *B-ENT.* 2012;8(3):167-71.
  31. Dunnington HM, Welling DB. Intracranial tumors mimicking benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngology Head Neck Surgery* 1998;118:429-36.
  32. Eggermont JJ. On the pathophysiology of tinnitus: a review and peripheral model. *Hear Res.* 1990;48:111-124.
  33. Escorihuela-García V, Llópez-Carratalá I, Orts-Alborch M, Marco-Algarra J. Evolución clínica y radiológica de un grupo de neurinomas del acústico no tratados. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2014;65:219-224.
  34. Ferri GG, Modugno GC, Calbucci F, Ceroni AR, Pirodda A. Hearing loss in vestibular schwannomas: analysis of cochlear function by means of distortion-product otoacoustic emissions. *Auris Nasus Larynx.* 2009 Dec;36(6):644-8.
  35. Fish U, Mattox D. *Microsurgery of the skull base.* Stuttgart/NY: Georg Thieme Verlag; 1988.
  36. Fowler EP. Head noises in normal and in disordered ears. *Arch. Otolaryngol.* 1944;39:498-503.
  37. Gong QL, Zhou AD, Lin C. A clinical analysis for sudden sensorineural hearing loss with acoustic neurinoma. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2013 Apr;8(4):270-3.
  38. Gouveris HT, Victor A, Mann WJ. Cochlear origin of early hearing loss in vestibular schwannoma. *Laryngoscope.* 2007 Apr;117(4):680-3.
  39. Green JD Jr, McKenzie JD. Diagnosis and management of intralabyrinthine schwannomas. *Laryngoscope.* 1999 Oct;109(10):1626-31.
  40. Haapaniemi J, Laurikainen E, Johansson R, Miettinen S, Varpula M. Cochleovestibular symptoms related to the site of vestibular schwannoma. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2000;543:14-6.
  41. Hallberg O, Vihlein A, Sieker R. Sudden deafness due to cerebellopontine angle tumors. *Arch. Otolaryngol:* 69:160-169,1959.
  42. Hardy M and Crowe S. Early asymptomatic acoustic tumors. *Arch. Surg.* 32:292-301,1036.
- 
-

43. Hazell JW. 1990. Tinnitus. II: Surgical atment.
  44. Henrich DE, McCabe BF, Gantz BJ. Tinnitus and acoustic neuromas: analysis of the effect of surgical excision on postoperative tinnitus. *Ear Nose Throat J.* 1995 Jul;74(7):462-6.
  45. Hesse G, Laubert A. Acoustic neurinoma with preserved inner ear function. Interesting audiologic constellation of findings.- *HNO.* 2002 Jan;50(1):59-61.
  46. Jahnke K, Neuman TA. In Tos M, Thomsen J. eds. Editor: Acoustic Neuroma. Amsterdam, The Netherlands: Kugler 1992. The fine structure of vestibular end organs in acoustic neuroma patients. 203-207.
  47. Jastreboff PJ, Gray WC, Gold SL. Neurophysiological approach to tinnitus patients. *Am. J. Otol* 1996;17,2:236-240.
  48. Johnson EW. Auditory test in 500 cases of acoustic neuroma. *Arch. Otolaryngol.* 103:152-158,1977.
  49. Kameda K, Shono T, Hashiguchi K, Yoshida F, Sasaki T. Effect of tumor removal on tinnitus in patients with vestibular schwannoma. *J Neurosurg.* 2010 Jan;112(1):152-7.
  50. Kanzaki J, Satoh A, Kunihiro T. Does hearing preservation surgery for acoustic neuromas affect tinnitus? *Skull Base Surg.* 1999;9(3):169-76.
  51. Kentala E, Pyykko I. Clinical picture of vestibular schwannoma. *Auris Nasus Larynx* 28(2001) 15-22.
  52. Kondziolka D, Kano H. Relationship between tinnitus and surgical options for vestibular schwannomas. *J Neurosurg.* 2010 Jan;112(1):150; discussion 150-1.
  53. Lee SH, Choi SK, Lim YJ, Chung HY, Yeo JH, Na SY, Kim SH, Yeo SG. Otologic manifestations of acoustic neuroma. *Acta Otolaryngol.* 2015 Feb;135(2):140-6.
  54. Lee JD, Lee BD, Hwang SC. Vestibular schwannoma in patients with sudden sensorineural hearing loss *Skull Base.* 2011 Mar;21(2):75-8.
  55. Lenarz T. Diagnosis and therapy of tinnitus. *Laryngorhinootologie* 1998;77,1: 54-60.
  56. Leonard J and Talbott M. Asympomatic acoustic neurilemoma. *Arch. Otolaryngol.* 91:117-124,1970.
  57. Levine RA, Kyang NYS. In: Vernon JA, Moller AR eds editors. Mechanism of tinnitus. London, UK: Allyn and Bacon, 1995. A conversation about tinnitus. Pp. 149-160.
  58. Levo H, Blomstedt G, Pyykkö I. Tinnitus and vestibular schwannoma surgery. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2000;543:28-9.
  59. Levy RA, Arts HA. Predicting neuroradiologic outcome in patients referred for audi-ovestibular dysfunction. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996 Oct;17(9):1717-24.
  60. Lustig LR, Rifkin S, Jackler RK, Pitts LH. Acoustic neuromas presenting with normal or symmetrical hearing: factors associated with diagnosis and outcome. *Am J Otol.* 1998 Mar;19(2):212-8.
  61. Massinger C, Gawehn J, Keilmann A. Acoustic schwannoma with progressive hearing loss in children. A case report. *Laryngorhinootologie.* 2003 Feb;82(2):92-6.
  62. Matthies C, Samii M. Vestibular schwannomas and auditory function: options in large T3 and T4 tumors? *Neurochirurgie.* 2002 Dec;48(6):461-70.
  63. Modugno GC, Magnani G, Brandolini C, Soprani F. La funzione vestibolare nella patologia extra-assiale dell'angolo ponto-cerebellare.
  64. Moffat DA, Baguley DM, Beynon GJ, Da Cruz M. Clinical acumen and vestibular schwannoma. *Am J Otol.* 1998;19:82-87.
  65. Moller AR. Pathophysiology of tinnitus. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*1984;93: 39-44.
  66. Moller AR. Pathophysiology of tinnitus. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2003;36:249-266.
- 
-

67. Moller ME, Moller AR, Jannetta PJ et al. Diagnosis and surgical treatment of disabling positional vertigo. *J Neuro-surg*, 64:21-28, 1986.
  68. Mom T, Montalban A, Khalil T, Gabrillargues J, Chazal J, Gilain L, Avan P. (2013) Vasospasm of labyrinthine artery in cerebellopontine angle surgery: evidence brought by distortion-product otoacoustic emissions. *European Archives of Otorhino-Laryngology*.
  69. Muhlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H. Reorganisation of auditory cortex in tinnitus. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1998;95:10340–10343.
  70. Murofushi T, Matsuzaki M, Mizuno M. Vestibular evoked myogenic potentials in patients with acoustic neuromas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998. May;124(5):509-12.
  71. Myrseth E, Møller P, Wentzel-Larsen T, Goplen F, Lund-Johansen M. Untreated vestibular schwannomas: vertigo is a powerful predictor for health-related quality of life. *Neurosurgery*. 2006 Jul;59(1):67-76.
  72. Nadol JB Jr, Diamond PF, Thornton AR. Correlation of hearing loss and radiologic dimensions of vestibular schwannomas (acoustic Neuromas). *Am. J. Otol*. 1996;17(2):312-6.
  73. Nager G. Acoustic Neurinomas. Pathology and differential diagnosis. *Arch. Otolaryngol*. 89: 252-279,1969.
  74. Nascentes SM, Paulo EA, de Andrade EC, da Silva AL, Vassoler TM, Scanavini AB. Sudden deafness as a presenting symptom of acoustic neuroma: case report. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007 Sep-Oct;73(5):713-6.
  75. Neff BA, Willcox Jr TO, Sataloff RT. Intralabyrinthine schwannomas. *Otol Neurotol*. 2003 Mar;24(2):299-307.
  76. Nishimura T, Hosoi H. Progressive hearing loss in intracochlear schwannoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008 Apr;265(4):489-92.
  77. O'Connor AF, France MW, Morrison AW. Perilymph total proteins level associated with cerebellopontine angle lesion. *Am. J. Otol*. 1981;2:193-195.
  78. Ogawa K, Kanzaki J, Ogawa S, Tsuchihashi N, Inoue Y. Acoustic neuromas presenting as sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1991;487:138-43.
  79. Ogawa K, Kanzaki J, Ogawa S, Tsuchihashi N, Ikeda S. Progression of hearing loss in acoustic neuromas. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1991;487:133-7.
  80. Ottaviani A, Bergomi A, Dacomo G, et al. Etiopatogenesi. In: Motta G (Ed.). *Gli Acufeni. Atti LXX Congr. Naz. Soc. Ital. Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale*. Bologna, 25-28 Maggio 1983.
  81. Pennings RJ, Morris DP, Clarke L, Allen S, Walling S, Bance ML. Natural history of hearing deterioration in intracanalicular vestibular schwannoma. *Neurosurgery*. 2011 Jan;68(1):68-77.
  82. Pool JL, Pava AA. *Early diagnosis and Treatment of Acoustic nerve tumors*. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois. 1957.
  83. Prasher DK, Tun T, Brookes GB, Luxon LM. Mechanisms of hearing loss in acoustic neuroma: an otoacoustic emission study. *Acta Otolaryngol*. 1995;115:375–381.
  84. Pulec JL, House WF. Facial nerve involvement and testing in acoustic neuromas. *Arch. Otolaryngol*. 80: 685-692.
  85. Quaranta A, Assennato G, Ferri GM, Bellini V, Corrado V, Porro A. Epidemiologia dei problemi uditivi nella popolazione adulta in Italia. (EPUPAI). *Audiol. Ital*. 1991; 4:300-353.
  86. Quaranta A, Sallustio V, Scaringi L. In: Sanna M, Taibah A, Russo A, Mancini F, eds, editor. *Acoustic Neurinoma and Other CPA Tumors*. Bologna, Italy: Monduzzi; 1999. Cochlear function in ears with vestibular schwannomas. pp. 43–50.
-

87. Quaranta A, Zini C. Il neurinoma dell'acustico: reperti clinico-funzionali, risultati e complicanze chirurgiche. *Acta Otorhinolaryngol Ital suppl* 68,1-20,2001.
  88. Sahley TL, Nodar RH, Musiek FE. Efferent auditory system: Structure and function. Dan Diego, CA: Singular, 1997.
  89. Saliba I, Martineau G, Chagnon M. Asymmetric hearing loss: rule 3,000 for screening vestibular schwannoma. *Otol Neurotol*. 2009 Jun;30(4):515-21.
  90. Salvi RJ, Wang J, Powers NL. In: Reich GE, Vernon JE eds, editor. Proceedings of the Fifth International Tinnitus Seminar 1995. Portland, OR: American Tinnitus Association; 1996. Plasticity and reorganisation in the auditory brainstem: implications for tinnitus. pp. 457-466.
  91. Salvi RJ, Lockwood AH, Burkard R. In Tyler R.S. ed., Editor. Tinnitus Handbook. San Diego. CA: Syngular; 2000. Neural plasticity and tinnitus. pp. 123-148.
  92. Sauvaget E, Kici S, Kania R, Herman P, Tran Ba Huy P. Sudden sensorineural hearing loss as a revealing symptom of vestibular schwannoma. *Acta Otolaryngol*. 2005 Jun;125(6):592-5. Schaller BJ, Rasper J, Filis A, Buchfelder M. Difference in functional outcome of ipsilateral tinnitus after intraoperative occurrence of the trigemino-cardiac reflex in surgery for vestibular schwannomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008 Feb;150(2):157-60. Epub 2007 Dec 14.
  93. Schaller BJ, Rasper J, Filis A, Buchfelder M. Difference in functional outcome of ipsilateral tinnitus after intraoperative occurrence of the trigemino-cardiac reflex in surgery for vestibular schwannomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008; 150(2):157-160
  94. Schuknecht HF. Pathology of the ear. Harvard University Press, Cambridge Mass. 1974.
  95. Schuknecht HF. Pathology of the ear. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1993.
  96. Schuknecht HF. The pathophysiology of angle tumors. In R.J. Wolfson (Ed.). The Vestibular System and its disease. University of Pennsylvania Press.
  97. Schuknecht HF, Woellner R. An experimental and clinical study of deafness for lesion of cochlear nerve. *J. Laryngol*, 69:75-97.
  98. Selesnick SH, Jackler RK. Clinical manifestations and audiologic diagnosis of acoustic neuromas. *Otolaryngol Clin North Am*. 1992 Jun;25(3):521-51.
  99. Selters WH, Brackmann DE. Acoustic tumor detection with brain stem electric response audiometry. *Arch. Otolaryngol*. 103:181-187,1977.
  100. Sheehy JL, Inzer BE. Acoustic reflex test in neuro-otologic diagnosis. A review of 24 cases of acoustic tumors. *Arch. Otolaryngol*. 102:647-653,1976.
  101. Sheehy JL. The dizzy patient: Eliciting his history. *Arch. Otolaryngol*. 86:18-19,1967.
  102. Silverstein H, Haberkamp T, Smouha E. The state of tinnitus after inner ear surgery. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1986 Nov;95(4):438-41.
  103. Sternberg SS. Diagnostic surgical pathology. Vol 1°. New York: Raven Press 1989; 340-345.
  104. Stipkovits EM, van Dijk JE, Graamans K. Profile of hearing in patients with unilateral acoustic neuromas: the importance of the contralateral ear. *Am J Otol*. 1998 Nov;19(6):834-9.
  105. Sughrue ME, Kaur R, Kane AJ, Rutkowski MJ, Yang I, Pitts LH, Tihan T, Parsa AT. Intratumoral hemorrhage and fibrosis in vestibular schwannoma: a possible mechanism for hearing loss. *J Neurosurg*. 2011 Feb; 114(2): 386-93.
  106. Sugimoto T, Tsutsumi T, Noguchi Y, Tsunoda A, Kitamura K, Komatsuzaki A. Relationship between cystic change and rotatory vertigo in patients with acoustic neuroma. *Acta Otolaryngol* 2000: suppl. 542:9-12.
-

107. Suzuki M, Sakai T, Hirakawa K, Oya T, Yajin K, Harada Y, Kanzaki J. Acoustic neuroma presenting with sudden and fluctuating hearing loss: a case report. *Auris Nasus Larynx*. 1987;14(3):165-70.
  108. Swartz JD. Lesions of the cerebellopontine angle and internal auditory canal: diagnosis and differential diagnosis. *Semin Ultrasound CT MR*. 2004 Aug;25(4):332-52.
  109. Takeichi N, Sakamoto T, Fukuda S, Inuyama Y. Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) in patients with acoustic neuromas. *Auris Nasus Larynx* 2001 May;28 Suppl:S39-41.
  110. Telischi FF, Roth J, Stagner BB, Lonsbury-Martin BL, Balkany TJ. Patterns of evoked otoacoustic emissions associated with acoustic neuromas. *Laryngoscope*. 1995;105:675–682.
  111. Torre V, Bucolo S, Galletti B. Schwannomi benigni extracranici del distretto cervicofacciale: considerazioni anatomico-cliniche e diagnostiche su una nostra casistica e revisione letteraria. *Acta Otolaryngol Ital* 1999;19:160-65.
  112. Tutar H, Duzlu M, Göksu N, Ustün S, Bayazit Y. Audiological correlates of tumor parameters in acoustic neuromas. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(2):437-41.
  113. Van de Langenberg R, De Bondt BJ, Nelemans PJ, Dohmen AJ, Baumert BG, Stokroos RJ. Predictors of volumetric growth and auditory deterioration in vestibular schwannomas followed in a wait and scan policy. *Otol Neurotol*. 2011 Feb;32(2):338-44.
  114. Van Gompel JJ, Patel J, Danner C, Zhang AN, Samy Youssef AA, van Loveren HR, Agazzi S. Acoustic neuroma observation associated with an increase in symptomatic tinnitus: results of the 2007-2008 Acoustic Neuroma Association survey. *J Neurosurg*. 2013 Oct;119(4):864-8.
  115. Vesterager V. Tinnitus-investigation and management. *B M J* 1997;314:728-731.
  116. Vicini C. Attualità in tema di potenziali evocati vestibolari: dal laboratorio alla pratica clinica. XVIII giornata italiana di otoneurologia. Palermo, 31 marzo 2001.
  117. Wiegand D, Fickel V. Acoustic neuroma – the patient’s perspective: Subjective assessment of symptoms, diagnosis, therapy, and outcome in 541 patients. *The Laryngoscope* Volume 99, Issue 2, pages 179–187.
  118. Willis RA. Pathology of tumors. 3rd Ed. Butterworths. London. 1960.
  119. Yanagihara N, Asai M. Sudden hearing loss induced by acoustic neuroma: significance of small tumors. *Laryngoscope* 1993;103:308–11.
- 
-



## L'IMAGING

C. CRISTAUDO

Seppure la diagnosi del neurinoma dell'acustico in una fase precoce è compito fondamentale dello specialista otorino, dal momento che la sintomatologia di esordio è praticamente sempre di tipo audio vestibolare, la conferma diagnostica è comunque appannaggio sempre del neuroimaging ed in particolare dall'esame di Risonanza Magnetica (RM) cerebrale senza e con mezzo di contrasto paramagnetico.

L'indagine TC non consente di ottenere informazioni utili nella diagnosi del NA anche se in alcuni casi particolari può essere utile una esecuzione di una TC che mostra il segno indiretto di uno slargamento del condotto uditivo interno oppure può consentire una diagnosi differenziale con lesioni osteolitiche presenti a livello dell'angolo pontocerebellare.

L'esame RM rappresenta la metodica più sensibile nella valutazione della patologia della regione dell'ACP e anche dei CUI, consentendo l'identificazione di tumori anche di piccole dimensioni, la valutazione dei rapporti della massa con le strutture neuro-vascolari dell'APC, indirizzando nella diagnosi differenziale dei diversi processi espansivi che possono interessare queste regioni anatomiche. Inoltre come ampiamente dimostrato in letteratura, l'imaging RM nella diagnosi del NA specie in fase precoce è più sensibile financo rispetto allo studio elettrofisiologico dei potenziali evocati uditivi del tronco encefalico (ABR) specie nella diagnosi di neurinomi di piccole dimensioni. Infatti il NA pur potendosi localizzare ovunque lungo il decorso del nervo, inizialmente, dato che origina dalla giunzione glia-cellule di Schwann vicino al poro acustico all'interno del CUI, tende ad essere interamente intra-canalare e dal punto di vista sintomatologico può associarsi solo ad acufeni. Proprio in questa fase, nella quale la clinica può essere meno dirimente, la diagnosi di NA può essere definita agevolmente grazie all'elevata sensibilità di sequenze ad alta risoluzione come le sequenze T2-pesate star e le 3D CISS (Constructive Interference in Steady State) o DRIVE (tecniche simili ma di apparecchiature di diversa marca).

Pertanto, ad oggi, l'approccio al paziente con sospetto clinico di NA prevede l'esecuzione in primo livello di un'esame RM mirato allo studio delle strutture della fossa cranica posteriore, con sequenze standard a strato sottile (da 0,3 mm a 3 mm) TSE T1, T2-pesate e T2-pesate STAR centrate sui piani assiale e coronale, con sequenze 3D CISS (Constructive Interference in Steady State) o DRIVE che forniscono immagini GE fortemente

---

T2 dipendenti con strati di spessore sub millimetrico, gold standard nella valutazione delle strutture dell'angolo ponto-cerebellare e dell'orecchio interno.

Le sequenze T2- pesate STAR per esempio, sono molto sensibili agli effetti di suscettibilità magnetica indotte dalla deposizione nei tessuti di calcio o emosiderina. Nello studio dei NA queste sequenze pertanto risultano molto utili nel rilevare i depositi di emosiderina, espressione delle ripetute microemorragie a carico dei vasi aberranti della neoplasia (rara ma tipica la necrosi cistico-emorragica dei neurinomi che permette la diagnosi differenziali con altre neoplasie dell'ACP). Inoltre alcuni studi di anatomia patologica, recentemente hanno dimostrato una correlazione diretta tra il grado e l'estensione delle microemorragie e la gravità del danno a carico del nervo, suggerendo che lo studio con le sequenze T2 star o le più recenti e performanti sequenze di suscettibilità magnetica (SWI), possano svolgere un ruolo importante anche nel valutare la prognosi dopo il trattamento chirurgico. Infine il riscontro in queste sequenze del "blooming effect" può indirizzare la diagnosi differenziale rispetto al meningioma del ACP che li dimostra in una più piccola percentuale di casi quale espressione di microcalcificazioni.

Le sequenze 3D CISS (Constructive Interference in Steady State) e le DRIVE, come già accennato, forniscono immagini GE fortemente T2 dipendenti con strati di spessore sub millimetrico, anch'esse si sono dimostrate sensibilissime nello studio dei CUI e delle regioni dell'ACP, consentendo di dimostrare la presenza di piccolissimi NA intra-canalari visualizzabili come difetti di riempimento a segnale ipointenso rispetto all'iperintensità del liquor circostante. Nei casi di neurinoma di maggiori dimensioni evidenziano la tipica lesione a sviluppo eccentrico rispetto al nervo con margini ben definiti e segnale isointenso nelle sequenze T1-pesate e disomogeneamente iperintenso in quelle T2 che tendono ad accrescersi con aree cistiche e spesso presentano segni di microemorragie. Inoltre le sequenze CISS o DRIVE mirate allo studio del canale acustico interno (CUI), permettono di studiare il decorso e morfologia del nervo dalla sua emergenza dal ponte al fondo del CUI, decorso o morfologia anomala di formazioni vascolari del circolo posteriore che coinvolgano la REXIT zone o la RENTRY zone o il segmento cisternale del nervo vestibolococleare (loop vascolari dell'AICA, dolicoectasia vertebrobasilare, aneurismi del circolo posteriore). In effetti la sensibilità di queste due sequenze nello studio della patologia dei CUI e del APC, è risultata tale che attualmente rappresentano il gold standard nello screening dei pazienti con ipoacusia neurosensoriale unilaterale, mentre lo studio con immagini T1 pesate dopo somministrazione di Gadolinio, può essere riservato ai casi dubbi o ai fini del planning chirurgico. Nel complesso l'utilizzo di queste sequenze permette di identificare anche minime alterazioni intrinseche del fascio nervoso acustico-faciale, di studiare il decorso anomalo intracanalare di vasi arteriosi o la presenza di piccole lesioni occupanti spazio nel CUI

---

---

(informazioni che in passato potevano essere fornite solo dall'esame cisterno-TC previo uso di mdc iodato o gassoso intratecale). Le sequenze a strato sottile T1-pesate Fat Sat (cioè con saturazione del grasso per meglio evidenziare l'enhancement contrastografico) dopo somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico vengono eseguite allo scopo più che altro di caratterizzare meglio la lesione ed eventualmente, nel riscontro di formazioni espansive in fossa posteriore, per ottenere una più precisa mappatura dei rapporti anatomici tra lesione e formazioni vascolari venose e arteriose. In questo senso informazioni più dettagliate possono essere ottenute anche utilizzando sequenza GE T1 pesata Fat Sat, volumetrica (voxel isotropico). Queste sequenze ottenute a spessore submillimetrico (da 0.3 a 0.73 mm) in basale e durante iniezione in bolo e.v. di mdc, permettono di ottenere la visualizzazione delle strutture vascolari in fase arteriosa, in fase venosa precoce ed in fase venosa tardiva, nonché i diversi tempi d'impregnazione di una eventuale lesione espansiva. Tali sequenze, possono essere rielaborate nella fase di post-processing mediante ricostruzioni MIP 3D e MPR. L'imaging, inoltre, permette con un buon margine di certezza di fare diagnosi differenziale con le altre lesioni dell'angolo pontocerebellare come i meningiomi, gli emangiomi e i tumori glomici ed infine di classificarli in quattro gradi, sulla base del criterio dimensionale e dei rapporti rispetto le strutture adiacenti, così da consentire un più adeguato inquadramento del rischio chirurgico della lesione per una più corretta strategia terapeutica secondo seguente classificazione:

- Koos I: tumore di dimensioni inferiori a 1 cm localizzato all'interno del canale uditivo;
- Koos II: tumore che dall'interno del canale acustico fuoriesce a livello della fossa cranica posteriore;
- Koos III: tumore di dimensioni inferiori a 3 cm che raggiunge il tronco cerebrale;
- Koos IV: tumore di dimensioni maggiori ai 3 cm, che comprime il tronco.

Infine un ultimo cenno va riferito alla ulteriore possibilità che l'indagine RM offre circa la possibilità di indagare e caratterizzare gli eventi fisiopatologici che sottendono all'accrescimento del NA. Infatti di recente alcuni autori hanno studiato la via acustica in pazienti affetti da ipoacusia unilaterale e NA rispetto ad un gruppo controllo mediante l'applicazione di metodiche RM avanzate, in particolare utilizzando le sequenze in diffusione e la diffusion tensor imaging (DTI). Gli autori hanno riportato nei pazienti la presenza di un danno microstrutturale della via uditiva specie di quella controlaterale al NA e con maggior interessamento di alcune strutture come il collicolo inferiore. I dati risultano interessanti perchè dimostrano che esiste uno stato di sofferenza delle fibre nervose che attraverso la demielinizzazione è destinato, in assenza di un intervento precoce ed adeguato, a evolvere verso il danno assonale.

---

---



Immagine T2-DRIVE sagittale passante per l'acquedotto di Silvio e che dimostra una modesta turbolenza del flusso liquorale (basso segnale all'interno dell'acquedotto stesso) fisiologica. Nei casi di neurinomi che alterano il deflusso liquorale e questo è fortemente turbolento il segnale diventa francamente basso (molto scuro).

---

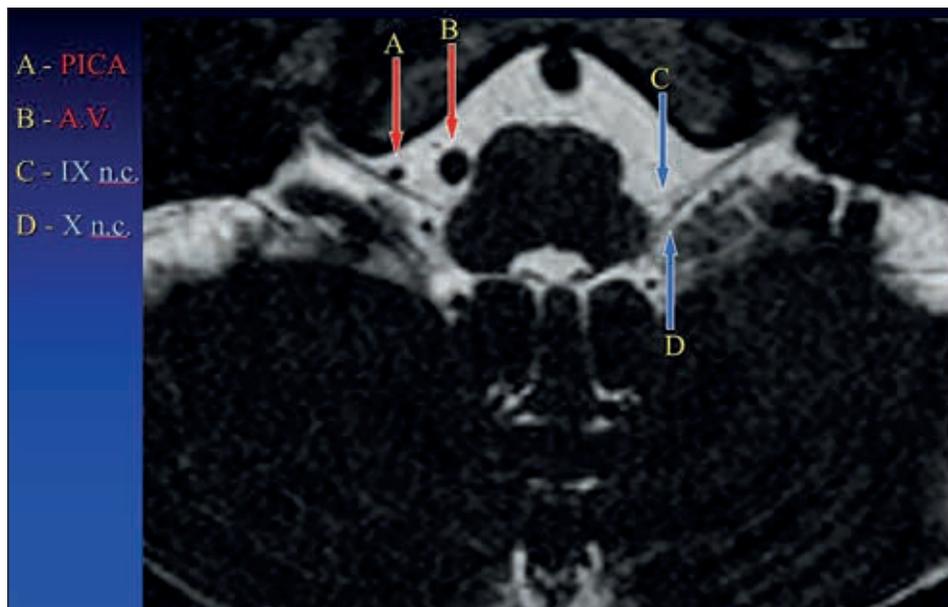


Immagine T2-DRIVE-3D (volumetrica) che ben mostra i contenuti nervosi e vascolari delle regioni cisternali attorno al tronco dell'encefalo.

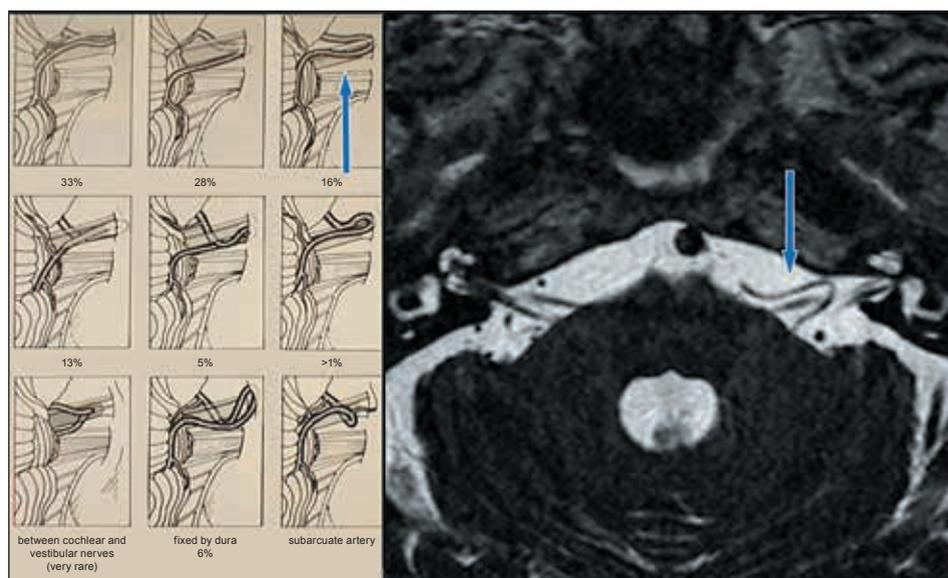


Immagine assiale GE T2-DRIVE-3D (volumetrica) che ben mostra i contenuti nervosi e vascolari delle regioni cisternali attorno al tronco dell'encefalo. A livello della regione dei CAI si possono evidenziare anche le varianti di decorso dell'AICA (Antero-Inferior- Cerebellar-Artery) che in qualche caso possono essere causa di conflitto neurovascolare anche con l'VIII n.c. (soprattutto contatti del terzo tipo dove è evidente la deformazione di quest'ultimo).

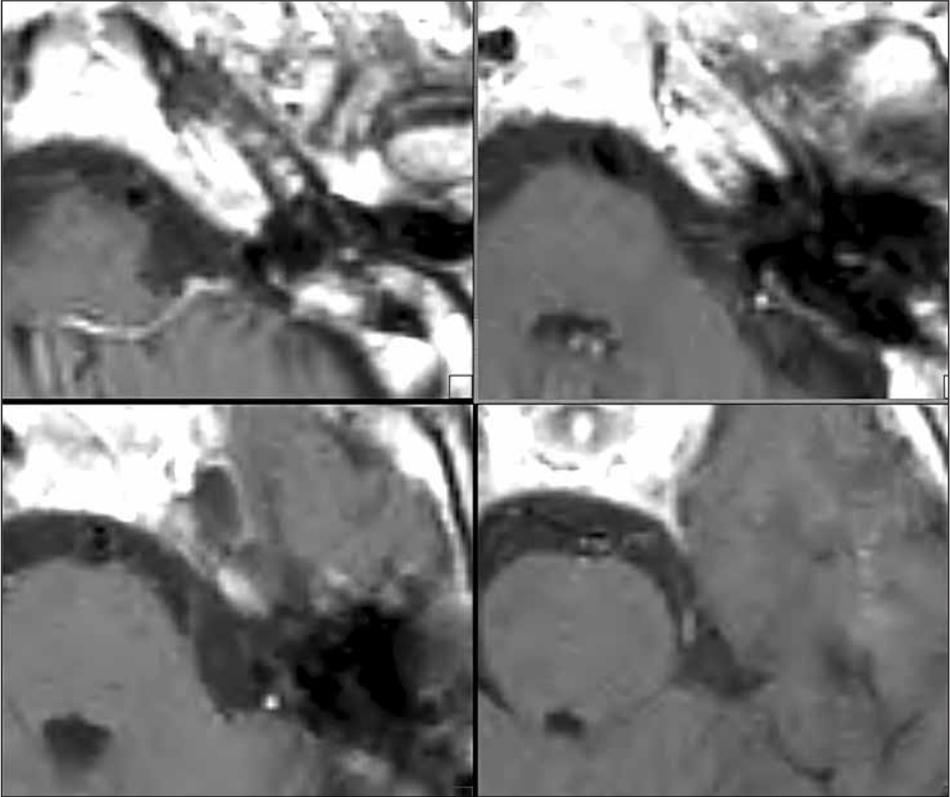


Immagine assiale SE T1-pesata dopo introduzione e.v. di Gadolinio (GD) passante per il CAI sin che evidenzia il mancato enhancement (fisiologico a tale livello).

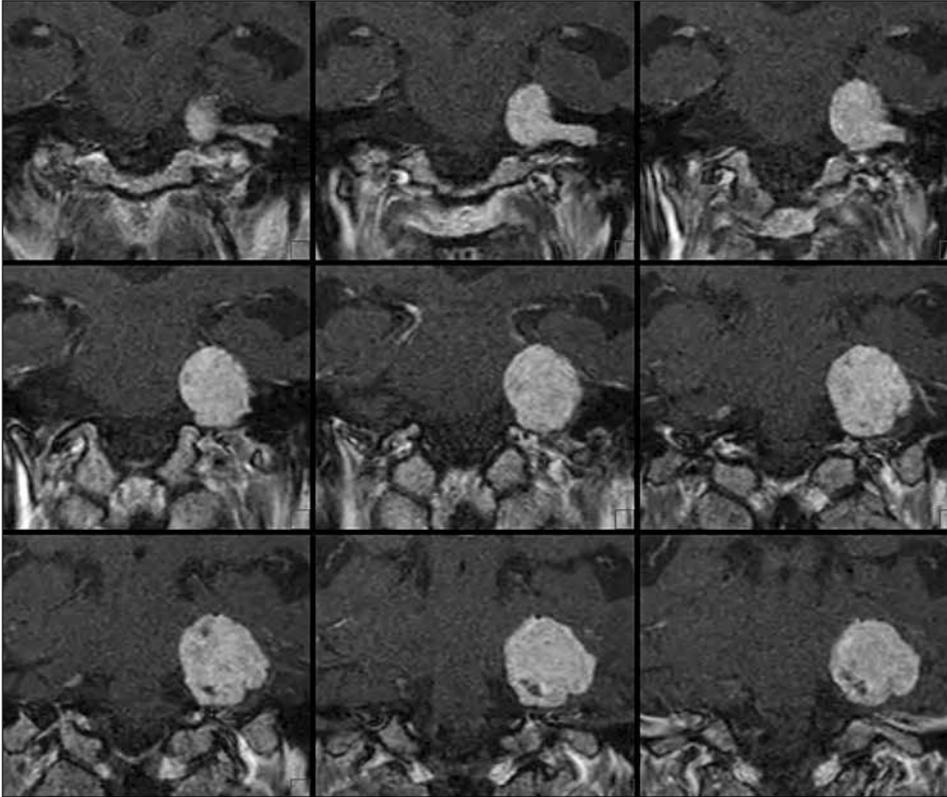


Immagine coronale SE T1-pesata dopo introduzione e.v. di Gadolinio (GD) passante per il CAI sin che evidenzia enhancement di una formazione, che partendo dal CAI (totalmente occupato da formazione espansiva che mostra un marcato enhancement dopo Gd), occupa l'angolo ponto-cerebellare sin contraendo rapporti, rostralmente, anche la faccia inferiore del tentorio dal lato sin.

---

---

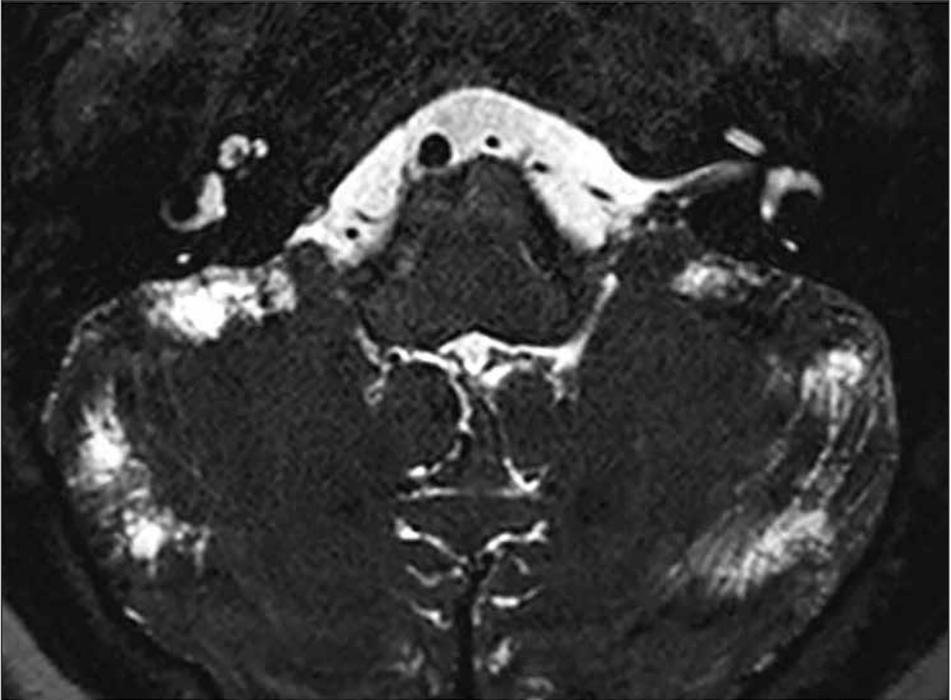


Immagine assiale GE T2-DRIVE-3D (volumetrica) che mostra un piccolo espanso a livello dell'orifizio del CAI sin e che deforma, spingendolo in avanti, il ramo vestibolare superiore dell'VIII che mima un neurinoma a tale livello. (vedi immagine angiografica per la diagnosi... "non è tutto oro quello che luccica").

---

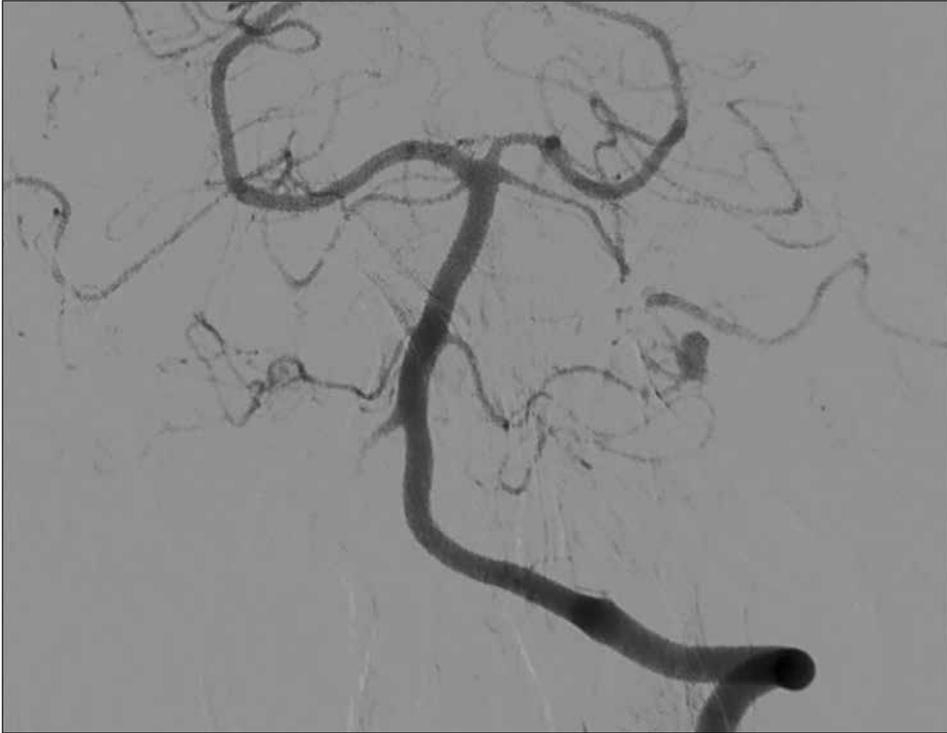


Immagine angiografica del circolo posteriore che mostra, chiarendone la natura, l'espanso mostrato nell'immagine precedente. Un aneurisma dissecante dell'AICA nel tratto che contrae rapporti di contiguità con il CAI (trattato, con successo, con microcateterismo superselettivo e iniezione di Glubran).

---

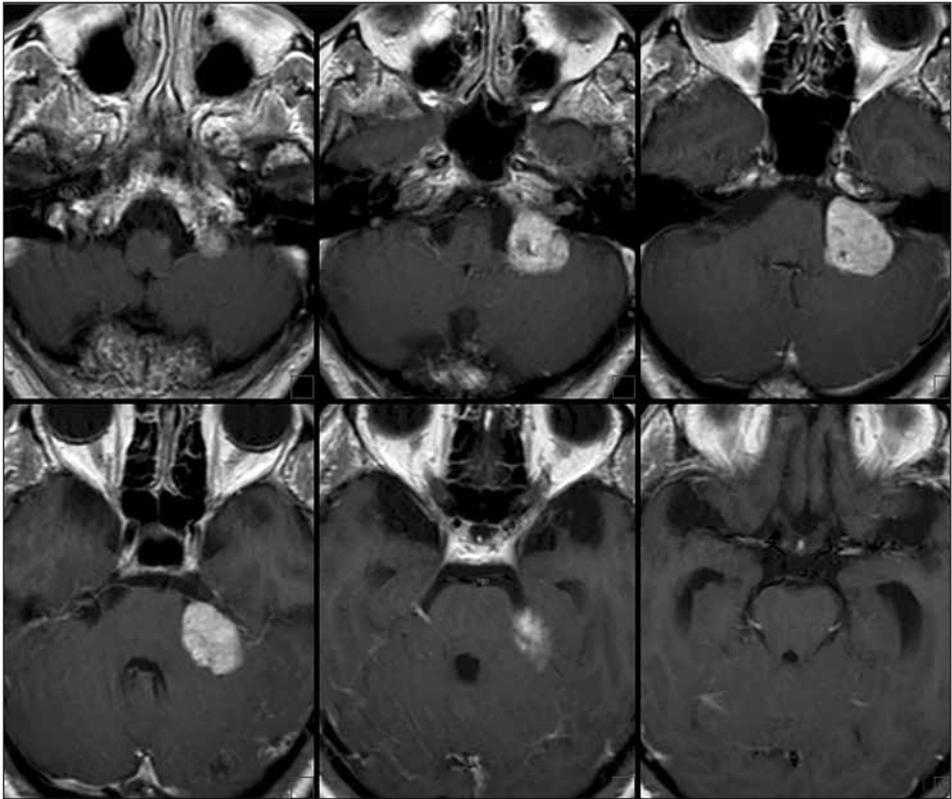


Immagine assiale SE T1-pesata dopo introduzione e.v. di Gadolinio (GD) passante per il CAI sin che evidenzia enhancement di una formazione, che partendo dal CAI (totalmente occupato da formazione espansiva che mostra un marcato enhancement dopo Gd), occupa l'angolo ponto-cerebellare sin contraendo rapporti, rostralmente, anche la faccia inferiore del tentorio dal lato sin.

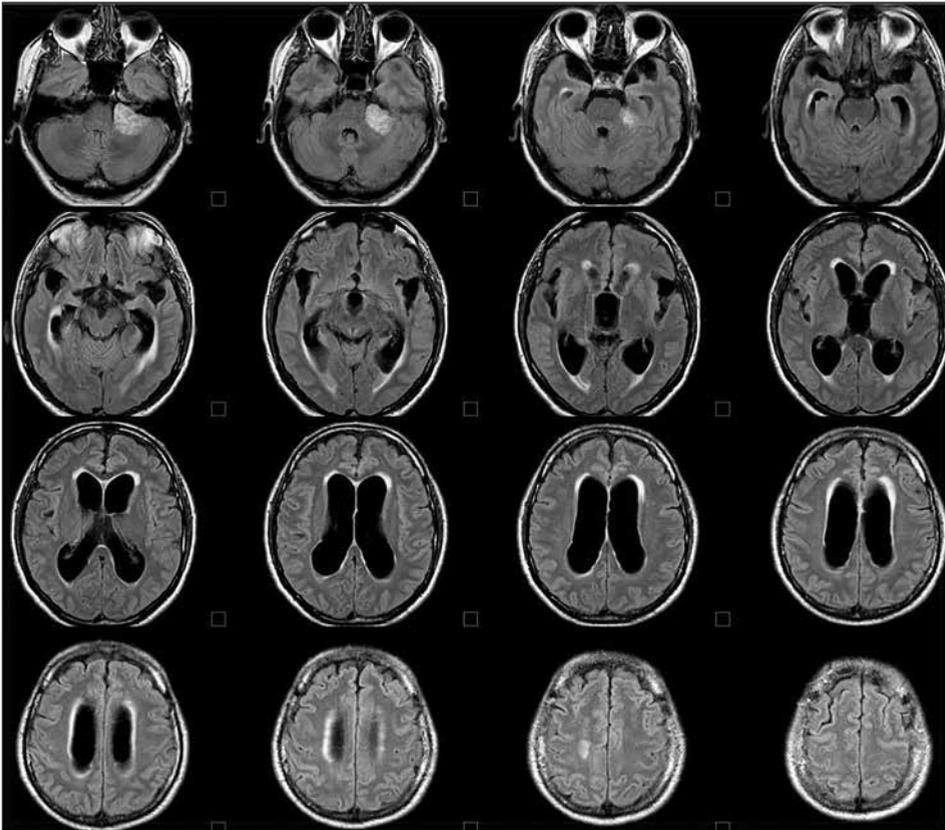


Immagine assiale SE FLAIR che evidenzia una formazione, che partendo dal CAI, occupa l'angolo ponto-cerebellare sin contraendo rapporti, rostralmente, anche con il bordo libero del tentorio dal lato sin. Inoltre è apprezzabile idrocefalo triventricolare dovuto alla compressione che l'espanso esercita sul tronco alterando la dinamica liquorale.

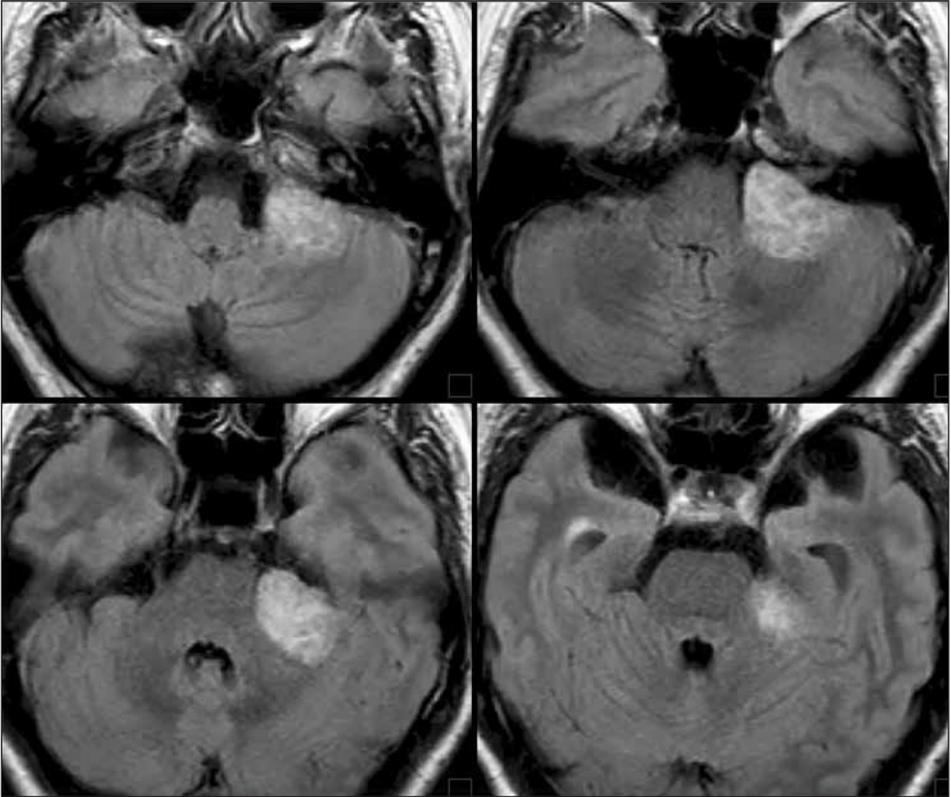


Immagine assiale SE FLAIR che evidenzia una formazione, che partendo dal CAI, occupa l'angolo ponto-cerebellare sin contraendo rapporti, rostralmente, anche con il bordo libero del tentorio dal lato sin.

---

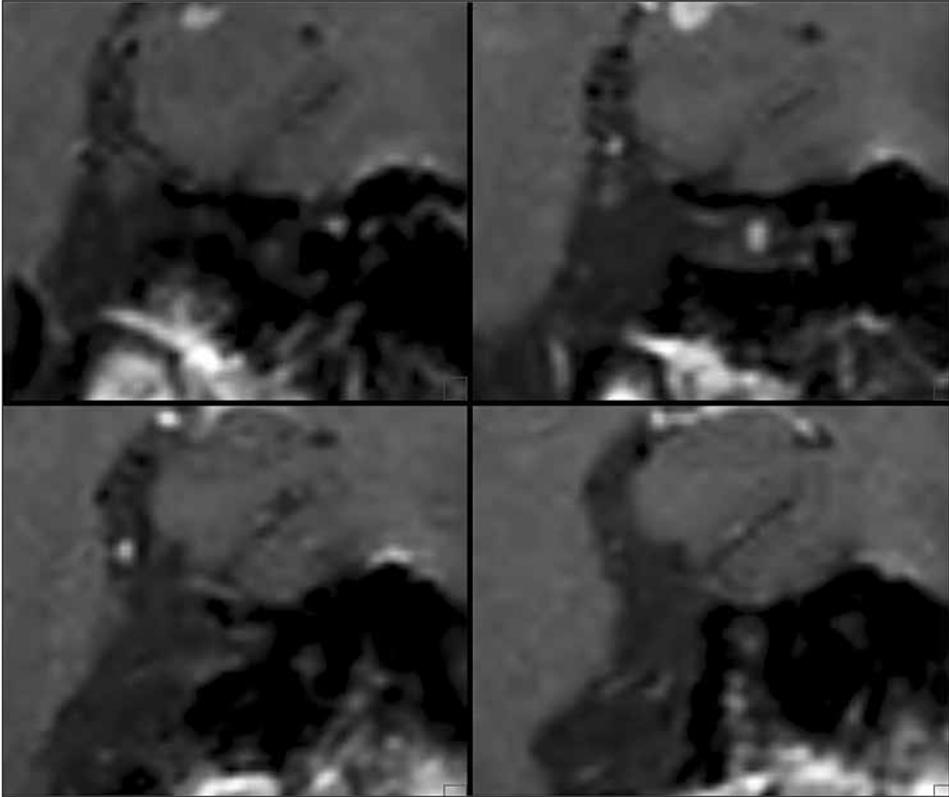


Immagine SE T1 che mostra l'enhancement dopo Gadolinio del piccolo neurinoma mostrato nell'immagine successiva a livello del CAI sn.

---

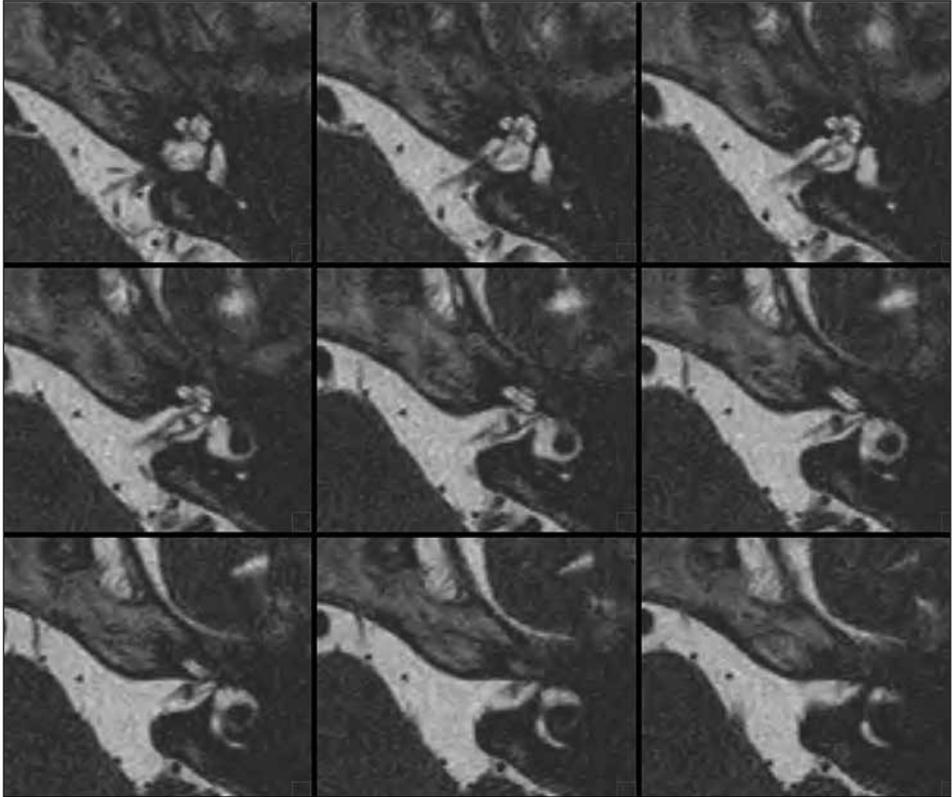


Immagine T2-DRIVE-3D (volumetrica) che ben mostra un piccolo neurinoma del ramo vestibolare superiore che comprime modestamente il facciale rostralmente ed il ramo cocleare infero-anteriormente.

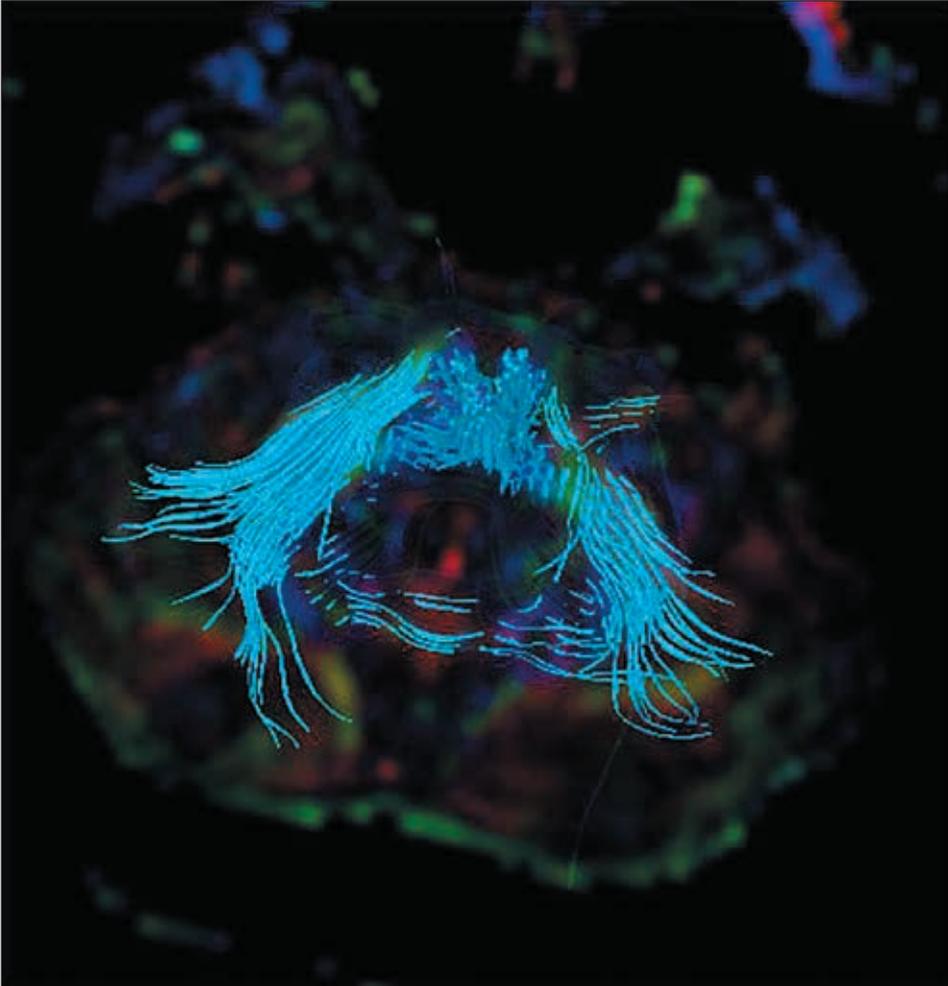


Immagine trattografica dove sono state evidenziate le fibre a decorso assiale (per la massima fibre dei peduncoli cerebellari medi) nella regione del ponte all'altezza del CAI all'interno del quale a sn si evidenziano alcune fibre nervose.

---

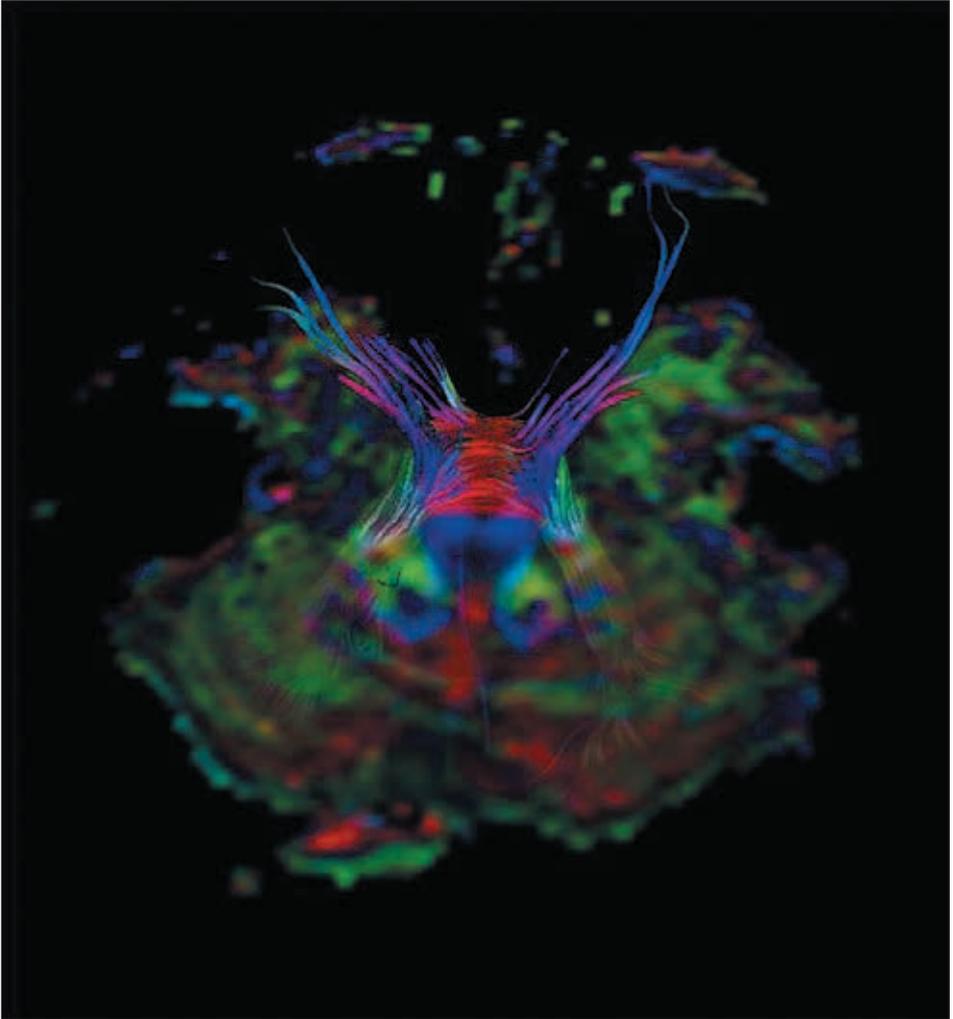


Immagine trattografica dove sono state evidenziate le fibre a decorso cranio-caudale nella regione del ponte all'altezza del CAI.

---

# LA RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA CON GAMMA KNIFE NEL TRATTAMENTO DEI NEURINOMI DELL'ACUSTICO

C. D'ARRIGO

## INTRODUZIONE

La Radiochirurgia stereotassica con Leksell Gamma Knife venne utilizzata per la prima volta per il trattamento di un neuroma acustico nel 1969.<sup>1</sup> Da allora, i progressi nell'imaging e delle tecnologie informatiche di pianificazione, l'esperienza acquisita ed i risultati conseguiti su 85.000 casi di neurinoma dell'acustico trattati fino al 2014, hanno consentito, confermate attraverso centinaia di pubblicazioni scientifiche peer-reviewed, una standardizzazione della metodica ed una uniformità di risultati nei circa 300 centri gamma knife attivi nel mondo.

La radiochirurgia stereotassica con gamma knife è una metodica consolidata di trattamento dei neurinomi dell'acustico.

Trova indicazione sia come trattamento di prima linea, sia su residui o ricrescite dopo intervento chirurgico garantendo un controllo di malattia in oltre il 90% dei pazienti trattati.

## LA RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA CON GAMMA KNIFE

Lars Leksell, universalmente riconosciuto come il padre della radiochirurgia stereotassica, la definì come "il rilascio di una dose elevata di radiazioni ionizzanti in un'unica frazione, su un piccolo volume ben definito di tessuto".<sup>2</sup>

Questo approccio differisce sia tecnicamente, sia per gli effetti radiobiologici, dalla radioterapia convenzionale, che utilizza un ampio campo di radiazione, somministrata a bassa dose, in più frazioni.

La Radiochirurgia agisce con elevati dosi terapeutiche all'interno del tessuto bersaglio, limitando al minimo la dose cui sono esposti i tessuti circostanti, mentre la radioterapia convenzionale distribuisce radiazioni ripetute a basse dosi ugualmente al tessuto sano e a quello patologico, sfruttando per l'azione terapeutica la diversa sensibilità biologica alle radiazioni tra i due tessuti.

I concetti alla base di questi due metodi sono molto diversi, e non devono essere confusi.

---

---

La procedura di trattamento con gamma knife inizia con il montaggio del casco stereotassico di Leksell, previa anestesia locale dei punti di appoggio. È lo stesso casco che viene utilizzato nelle procedure stereotassiche intracraniche come biopsie, impianto di elettrodi, ecc. e garantisce la massima precisione nel raggiungimento del target prefissato. Si esegue quindi una risonanza magnetica, in modo da ottenere l'immagine del neurinoma da trattare all'interno del volume del casco e calcolare le coordinate spaziali di ciascuno dei voxel che compongono l'immagine, per avere una ricostruzione precisa in 3D del volume della lesione e della sua posizione rispetto agli assi di riferimento del casco. La procedura consente di avere un errore di posizionamento dell'ordine di 0,3 mm.

La risonanza magnetica viene realizzata con tagli assiali in continuo di 1 mm di spessore e sequenze T2 e T1 con e senza contrasto.

Il piano di cura viene realizzato in modo altamente conformato, utilizzando più isocentri di peso differente, in modo da ottenere una geometria della distribuzione della dose che consenta una perfetta copertura del volume bersaglio, con una ripida caduta di dose al di fuori di esso, in modo da risparmiare i tessuti sani circostanti ed in particolare della coclea e, per i grandi neurinomi, il tronco encefalico.

Lo stesso giorno del trattamento o il giorno dopo, il paziente viene dimesso dall'ospedale e riprende le proprie normali attività.

Il risultato del trattamento viene monitorato con RM, esame audiometrico e visita neurologica utilizzando per l'udito il Gardner-Robertson Hearing Classification System<sup>3</sup> e per la funzione del nervo faciale l'House-Brackmann Facial Nerve Grading System.<sup>4</sup>

## DOSI E RISULTATI

Nella valutazione dei risultati occorre tenere presente che agli albori della radiochirurgia con gamma knife non si conosceva quale fosse la dose efficace per ottenere un bilanciamento ottimale tra controllo di malattia e insorgenza di complicanze. Con l'esperienza la tecnica è stata modificata e standardizzata. La pianificazione del trattamento, ha usufruito nel tempo di un'imaging sempre più definita passando dalla TC alla RM ad alta risoluzione e così pure l'utilizzo di fasci collimati piccoli e di un maggior numero di isocentri, nonché l'evoluzione del software hanno consentito la realizzazione di piani di cura sempre più conformazionali e precisi. La dose è stata progressivamente ridotta e dai 25-30 Gy degli anni '80<sup>5</sup>, si è passati oggi a meno di 13 Gy. Presso il nostro centro vengono erogati 11,5 Gy se l'udito è conservato, 12 Gy se l'udito non è servibile. Queste modifiche hanno ridotto l'incidenza di complicanze.<sup>6-8</sup>

Pertanto, nell'analisi della letteratura è fondamentale considerare l'arco temporale e cui la casistica si riferisce e le dosi di trattamento impiegate.

---

### Controllo della crescita tumorale

Il tasso di controllo della crescita tumorale nei pazienti sottoposti a radiochirurgia stereotassica con gamma knife va dal 93% al 100%.

Nel lungo periodo si ha una riduzione di volume in circa il 40% dei casi ed una stabilità di volume rispetto al giorno del trattamento in circa il 50% dei casi.<sup>9-28</sup>

Nel 15-30% dei pazienti con neurinoma dell'acustico, trattati con gamma knife, può verificarsi un transitorio aumento di volume del tumore. Tale rigonfiamento può verificarsi nei primi 1-3 anni dopo il trattamento ed è di solito associato a transitoria ipointensità centrale alla risonanza magnetica. Non necessita di trattamento, non è segno di progressione di malattia ed in alcuni casi, con il tempo, può ridursi spontaneamente determinando una riduzione complessiva del volume tumorale rispetto al momento del trattamento. In altri casi, il rigonfiamento si stabilizza ad un volume superiore rispetto al momento del trattamento, senza ulteriore progressione nel lungo termine e con controllo di malattia. In meno del 5% dei casi si ha il fallimento della terapia radiochirurgica e la progressione nel tempo della malattia, che può essere definito come l'incremento volumetrico continuo e progressivo del neurinoma dell'acustico per oltre tre anni.<sup>29-33</sup>

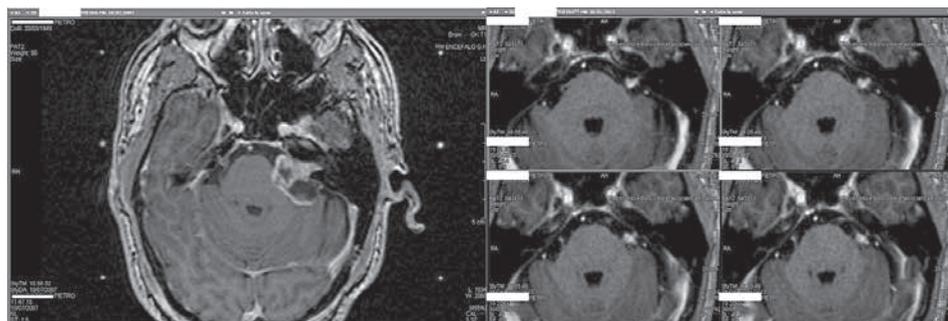
### Conservazione dell'udito

La dose di radiazione alla coclea svolge un ruolo significativo nell'outcome della funzione uditiva. Mantenere la coclea fuori dalla dose di 4 Gy appare risultare in un più alto tasso di conservazione dell'udito utile.<sup>6,34-35</sup>

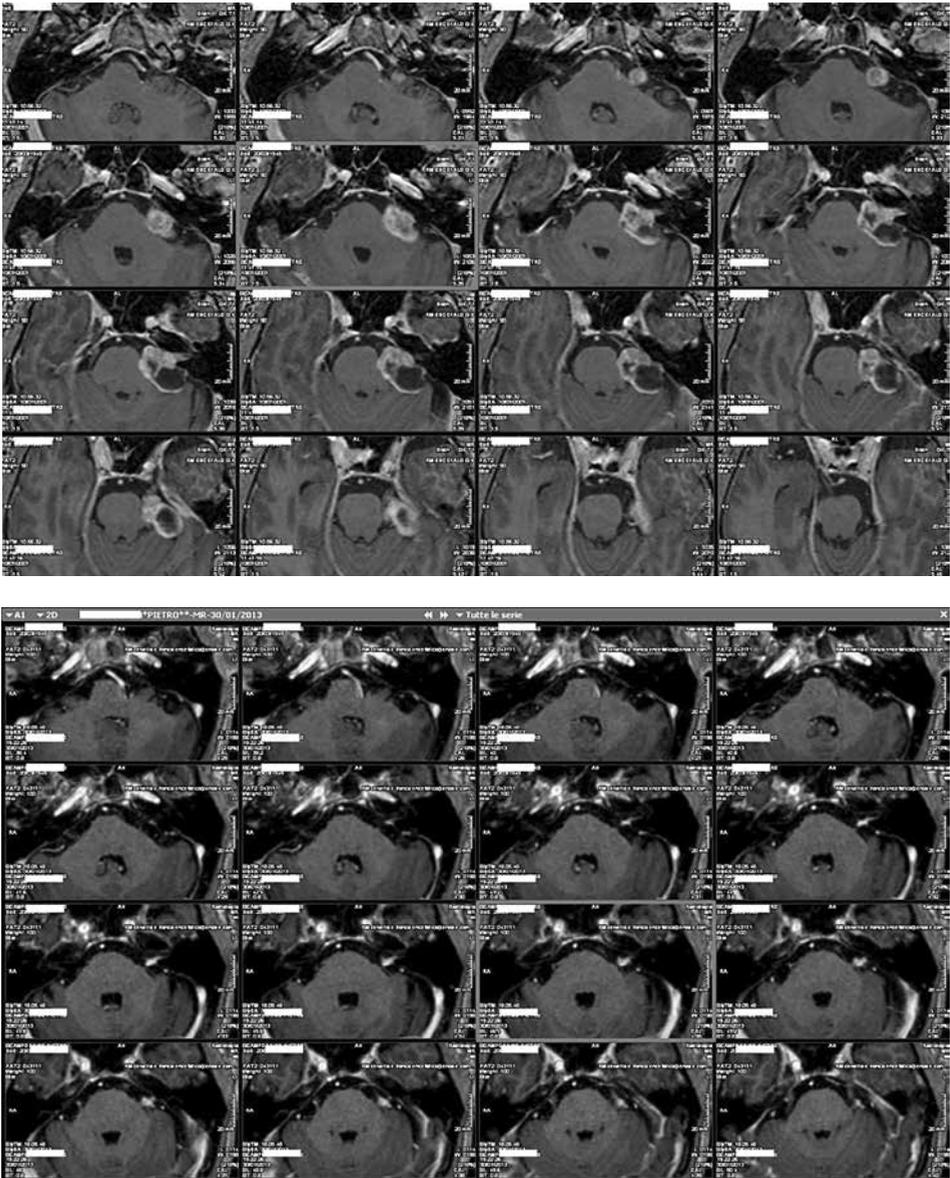
Un altro parametro che può influenzare l'udito è volume totale cocleare del paziente. I pazienti con volumi maggiori possono tollerare dosi maggiori.<sup>36</sup> Negli studi con follow-up a breve termine, l'udito, se presente pre-trattamento, viene conservato nel 60-85% dei casi.<sup>11</sup>

Nei pazienti con neurinomi intracanalicolari, la percentuale di conservazione dell'udito a breve termine è superiore all'80%.<sup>34,37</sup>

Nei controlli a lungo termine, tuttavia, è stato dimostrato che la percentuale di pazienti con udito utile declina linearmente nel tempo.



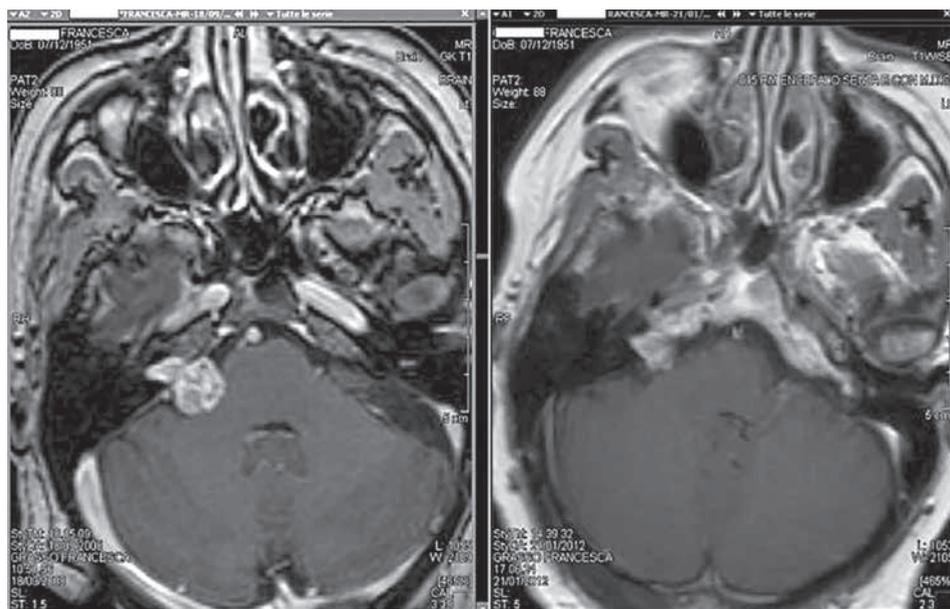
**Fig. 1:** Neurinoma con componente cistica trattato il 10/07/2007 con dose di 11.5 Gy all'isodose del 50% e controllo del 30/01/2013.



**Fig. 2:** Stesso caso dell'immagine precedente.

In uno studio di Roos et al., su 44 pazienti che hanno ricevuto una dose media di 12 Gy è stato si è riscontrata una conservazione dell'udito nel 57% dei casi a 5 anni e del 24% a 10 anni.<sup>38</sup>

In un altro studio su 44 pazienti di Carlson et al., è stata riscontrata una conservazione dell'udito a 1, 3, 5, 7 e 10 anni rispettivamente di 80%, 55%, 48%, 38%, e il 23%.<sup>39</sup>



**Fig. 3:** Neurinoma trattato il 18/09/2008 con dose di 11.5 Gy all'isodose del 50% e controllo del 21/01/2012.

I più importanti fattori predittivi per la perdita dell'udito sembrano essere il livello dell'udito pretrattamento e le dimensioni del tumore.

Nei pazienti sottoposti a semplice osservazione, la conservazione di un udito fruibile passa spontaneamente dal 78% al 43% e poi al 14%, rispettivamente dopo 1, 2 e 5 anni.<sup>40</sup>

Comparando la percentuale di perdita di udito prima e dopo radiochirurgia, la riduzione di udito è pari a 5,39 dB/anno prima della radiochirurgia e a 3,77 dB/anno dopo radiochirurgia, mentre la riduzione media di udito legata solo all'invecchiamento è stata calcolata in 1 dB/anno.<sup>41</sup>

La semplice osservazione conduce tipicamente alla crescita tumorale ed al deterioramento dell'udito. Questa evidenza viene contrastata dalla radiochirurgia nel 50-70% dei casi nel follow-up a 5 anni.<sup>40</sup>

Un altro dato interessante scaturisce da uno studio in pazienti di 40 anni di età trattati con gamma knife. In questa fascia di età, il 93% dei pazienti con udito utile nel periodo preoperatorio lo mantiene a 10 anni.<sup>12</sup>

### **Conservazione della funzione del nervo facciale e del trigemino**

Un altro importante obiettivo del trattamento con gamma knife è la conservazione della funzione del nervo facciale e del nervo trigemino.

Il rischio di deficit del nervo facciale nei pazienti trattati con 13 Gy è dell'1%.<sup>6-7,13</sup>

Mentre il rischio di disfunzione trigeminale in termini di nevralgia o distesie facciali è del 1,8%.<sup>43</sup>

### **Controllo della sintomatologia vertiginosa**

Il 60% dei pazienti con vertigine al momento del trattamento con gamma knife, risulta guarito al follow-up a 5 anni.

L'8% dei pazienti presenta la comparsa di vertigine o il peggioramento della sintomatologia vertiginosa preesistente, di essi il 75% risulta guarito al follow-up. I pazienti con sintomatologia vertiginosa de novo guariscono nel 70% dei casi, contro il 28% dei pazienti con sintomatologia preesistente.<sup>6-7,44</sup>

### **Complicanze**

#### **A) IDROCEFALO**

L'idrocefalo comunicante da malassorbimento liquorale è una complicanza nota del neurinoma dell'acustico che si può verificare, indipendentemente dal volume tumorale, durante la storia naturale della malattia dal 3.7 al 15% dei casi. Tale idrocefalo viene attribuito al rilascio di molecole proteiche nel liquor in grado di danneggiare la funzionalità delle granulazioni aracnoidee, portando così ad un diminuito riassorbimento con progressiva dilatazione ventricolare.<sup>45-48</sup>

Sia la microchirurgia che la radiochirurgia Gamma Knife e possono contribuire allo sviluppo o all'aggravamento di un idrocefalo.<sup>49-55</sup>

La microchirurgia per rilascio cisternale di materiale proteico e sangue, legato a manipolazione diretta ed a processi infiammatori di riparazione tissutale.<sup>56</sup>

Il meccanismo associato con lo sviluppo di idrocefalo comunicante conseguente a terapia radiante non è noto con precisione e potrebbe verosimilmente essere legato alla degradazione e necrosi radioindotta del tumore con rilascio nel liquor di sostanze proteiche.<sup>57</sup>

Nella letteratura relativa ai casi trattati con Gamma Knife, l'intervento di shunt si è reso necessario in 0-3% dei casi con una media intorno al 2%.<sup>58-60</sup>

L'idrocefalo può svilupparsi da 4 a 18 mesi dopo radiochirurgia, sembra correlarsi al volume tumorale ed avere una prevalenza nel sesso femminile.<sup>50-52,61</sup>

#### **B) TRASFORMAZIONE MALIGNA**

Da un'analisi della letteratura fino al tutto il 2014 emergono un totale di 57 casi di tumore maligno della guaina del VIII nervo cranico. Di essi: 23 casi si sono verificati spontaneamente, 5 dopo chirurgia per neurinoma istologicamente benigno al primo intervento, 26 dopo radiochirurgia stereotassica e 3 dopo altra forma di radioterapia. Dei 28 casi di trasformazione maligna senza radioterapia, 5 (17%) pazienti erano affetti da neurofibromatosi, mentre dei 29 casi di trasformazione maligna dopo radioterapia, 11 (40,7%) pazienti erano affetti da neurofibromatosi. Istologicamente nei 28 pazienti non radiotrattati sono stati riscontrati 4 triton tumors e 24 neoplasie maligne della guaina, delle quali 3 con differenzia-

---

zione melanomatosa. Nei 29 pazienti radiotrattati, 3 triton tumors, 23 neoplasie maligne della guaina, delle quali 4 con differenziazione sarcomatosa, 1 rhabdomyosarcoma e 2 casi con diagnosi incerta, ma ad evoluzione clinica chiaramente maligna. La trasformazione maligna del neurinoma dell'acustico non radiotrattato è un evento ben noto e si verifica, in 1,09-1,74 casi su 100.000 pazienti affetti da neurinoma monolaterale. Dopo il trattamento con radiazioni, il rischio di trasformazione maligna aumenta di circa 10 volte e si porta a 15,6 casi per 100.000 pazienti, cioè pari allo 0,016 circa.<sup>62-63</sup>

Alla luce di questi dati, il paziente, in fase di consenso informato, deve essere correttamente informato di questa evenienza, riportando il rischio di morte per neoplasia radio-indotta allo 0.016%, contro il rischio delle possibili complicanze fatali della microchirurgia, i cui tassi di mortalità sono compresi tra l'1 ed il 2% nelle migliori casistiche.<sup>56,64</sup>

Anche se ci sono in letteratura piccole serie di casi selezionati senza mortalità<sup>6</sup>), non è realistico aspettarsi una serie chirurgica di 10.000 casi, senza alcuna di mortalità ed è questo il numero di procedure necessario per fare un corretto confronto.

## CASISTICA CENTRO GAMMA KNIFE DI CATANIA

Presso l'Unità Complessa di Neurochirurgia e Gamma Knife dell'Ospedale Cannizzaro di Catania sono stati trattati oltre 1000 pazienti per un totale di oltre 1300 patologie intracraniche, tra cui 110 neurinomi dell'acustico con un follow-up fino a 10 anni. Essi sono stati trattati con 11,5 Gy all'isodose del 50% nei casi di udito presente, con 12 Gy all'isodose del 50% negli altri casi.

| Neurinomi dell'acustico | Totale | 110 |
|-------------------------|--------|-----|
| Follow up anni 5-10     |        | 64  |
| Follow up anni 2,5-5    |        | 88  |
| Follow-up anni 0,5-2,5  |        | 110 |

Tab. I

### Controllo della crescita tumorale

In tre casi si è avuto il mancato controllo della crescita tumorale ed i pazienti sono stati indirizzati alla chirurgia.

## Conservazione dell'udito

|   |               |           |   |
|---|---------------|-----------|---|
| <b>Pazienti con udito pre-trattamento</b> | <b>Totale</b> | <b>68</b> | <b>Conservazione entro Gardner - Robertson</b>                        |
| <b>Gadner - Robertson 1-2</b>             |               |           | <b>2. Dose neuronima 11,5Gy all'isodose del 50% e coclea &lt; 4Gy</b> |
| Follow up anni 5-10                       |               | 38        | 28%   |
| Follow up anni 2,5-5                      |               | 52        | 51%   |
| Follow-up anni 0,5-2,5                    |               | 68        | 84%   |

**Tab. II**

|  |               |           |   |
|--|---------------|-----------|---|
| <b>Neurinomi intracanalicolari con Gardner - Robertson 1 pre-trattamento</b> | <b>Totale</b> | <b>42</b> | <b>Conservazione dell'udito entro Gardner - Robertson 2</b> |
| Follow up anni 5-10  |               | 16        | 95%   |
| Follow up anni 2,5-5   |               | 28        | 98%   |
| Follow-up 0,6-2,5  |               | 42        | 100%  |

**Tab. III**

### Conservazione della funzione facciale e trigeminale

Nessun caso di deficit facciale o trigeminale in pazienti asintomatici pre-trattamento.

Peggioramento transitorio da House - Brackmann II a III in tre pazienti, occorso entro due mesi dal trattamento e regredito ai valori pre-trattamento con terapia cortisonica.

Miglioramento da House - Brackmann III a House - Brackmann II o I in 8 pazienti; iniziato a 6 mesi dal trattamento ed associato a riduzione di volume alla RM.

Nessun miglioramento delle parestesie trigeminali e della nevralgia trigeminale, controllata dalla carbamazepina a dosi medie, presente in quattro pazienti pre-trattamento e persistente dopo il trattamento nonostante la rilevante riduzione di volume del neurinoma.

### Controllo della sintomatologia vertiginosa

Sintomatologia vertiginosa pre-trattamento in 40 casi scomparsa entro 2,5 anni nell'80% dei pazienti.

Comparsa o peggioramento della sintomatologia vertiginosa post-trattamento in 8 casi, scomparsa entro 2,5 anni nel 100% dei pazienti con sintomatologia de novo e ridotta ai livelli pre-trattamento nei pazienti con peggioramento di sintomatologia pre-esistente.

## **Complicanze**

Due casi di idrocefalo che hanno richiesto la derivazione ventricolo-peritoneale. Nessun caso di trasformazione maligna.

## **GESTIONE CONSERVATIVA DEL NEURINOMA DELL'ACUSTICO (WAIT AND SCAN) VS TRATTAMENTO CON GAMMA KNIFE**

In considerazione della storia naturale del neurinoma dell'acustico e della bassa velocità di proliferazione cellulare, un certo numero di pazienti vengono indirizzati o optano per una terapia conservativa con monitoraggio neuroradiologico, "Wait and Scan".<sup>66-69</sup>

Il 70% e il 95% dei pazienti che scelgono questo approccio presentano una crescita misurabile rispettivamente a 5 e 10 anni,<sup>8,71</sup> mentre il mantenimento di un udito utile scende progressivamente al 78%, 43% e 14%, rispettivamente a 1, 2 e 5 anni.<sup>40</sup>

Al contrario, il tasso di controllo della crescita tumorale nei pazienti sottoposti a rachiochirurgia stereotassica con gamma knife va dal 93% al 100%, mentre la percentuale di mantenimento di un udito utile varia dal 50 al 70%.<sup>9-28</sup>

Pertanto l'osservazione appare avere un senso limitatamente a quei pazienti, nei quali le comorbidità inducano a prevedere un'aspettativa di vita inferiore a 5 anni.<sup>70,74-76</sup>

## **MICROCHIRURGIA VS TRATTAMENTO CON GAMMA KNIFE**

Non vi è ed è improbabile che vi sarà in futuro uno studio randomizzato che, comparando la microchirurgia alla radiochirurgia con gamma knife, possa fornire un livello di evidenza 1. Esistono in letteratura, tuttavia, degli studi di coorte, che riportano su pazienti con tumori di dimensioni simili, i risultati in termini di valutazione clinica, imaging e qualità della vita. Questi studi hanno evidenziato migliori risultati per la radiochirurgia rispetto alla microchirurgia, per ciò che riguarda la conservazione dell'udito, i deficit faciali e trigeminali, i tempi di degenza ospedaliera, i tempi di ritorno all'attività lavorativa, i costi ospedalieri e sociali, la soddisfazione dei pazienti; hanno dimostrato risultati simili per quanto riguarda tinnito, turbe dell'equilibrio e libertà da progressione del tumore.<sup>24,34,43,70,73,77-82</sup>

## **MICROCHIRURGIA COMBINATA A TRATTAMENTO CON GAMMA KNIFE**

Negli ultimi anni, la radiochirurgia SRS ha cambiato il modo in cui alcuni neurochirurghi approcciano la chirurgia dei neurinomi dell'acustico di grandi dimensioni. Invece di perseguire una radicalità di asportazione a

---

fronte di deficit neurologici, viene da alcuni preferita una asportazione subtotale, preservando i nervi cranici ed eseguendo un trattamento radiochirurgico post-operatorio per il controllo del residuo.

Considerando il buon controllo della crescita del tumore e la funzione di conservazione del nervo facciale, di un eventuale udito funzionale e il basso numero di complicazioni, la resezione subtotale seguita da GKS può essere una valida opzione di trattamento per i grandi neurinomi dell'acustico, anche se non da tutti condivisa.<sup>83-87</sup>

## **MICROCHIRURGIA DOPO TRATTAMENTO CON GAMMA KNIFE**

L'asportazione di un neurinoma dell'acustico radiotrattato è più difficile e può essere associata a maggiore morbilità, sia per le aderenze alle strutture vasculo-nervose dell'angolo ponto-cerebellare, sia per cambiamenti di colore, che possono rendere l'identificazione dei nervi cranici più impegnativa. Inoltre, l'azione devascularizzante della radiochirurgia può rendere i nervi cranici più sensibili all'ischemia durante la dissezione.<sup>88-92</sup>

In conseguenza di ciò, la qualità dell'asportazione chirurgica e della preservazione del nervo facciale, può essere alterata nel 50-92% dei casi.<sup>92-93</sup>

La difficoltà di asportazione dopo trattamento radiochirurgico va messa a paragone con la difficoltà che si incontra nei reinterventi per recidiva dopo chirurgia, che non è sicuramente da meno, dal momento che la maggior parte dei pazienti con recidiva chirurgica non vengono rioperati, ma indirizzati alla terapia radiante di salvataggio.<sup>94</sup>

## **CONCLUSIONE**

Sulla base dei dati riportati, nei neurinomi dell'acustico di grandi dimensioni la microchirurgia rappresenta l'opzione di prima scelta.

Nei tumori di dimensioni piccole e moderate le condizioni che determinano una rilevante indicazione per la resezione microchirurgica sono: la compressione sintomatica del tronco encefalico che determini disequilibrio invalidante, la nevralgia trigeminale o la cefalea intrattabile, l'idrocefalo, una diagnosi neuroradiologica incerta e la scelta personale del paziente.<sup>95</sup>

Negli altri casi la radiochirurgia può rappresentare il metodo che consente il controllo della malattia con bassa comorbilità e ridotti costi sanitari e sociali.

È importante che la scelta tra microchirurgia e trattamento con gamma knife venga effettuata presso un centro dove sia possibile offrire in modo non conflittuale le due opzioni terapeutiche, al fine di fornire al paziente il migliore trattamento in relazione alla patologia ed alle condizioni cliniche, non l'unico disponibile.

---

---

## Bibliografia

1. Leksell L. A note on the treatment of acoustic tumours. *Acta Chir Scand* 137:763-765, 1971.
  2. Leksell L. *Stereotaxis and Radiosurgery: An Operative System*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1971.
  3. Gardner G, Robertson JH. Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988;97:55-66.
  4. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93:146-147.
  5. Norén G, Arndt J, Hindmarsh T. Stereotactic radiosurgery in cases of acoustic neuroma: Further experiences. *Neurosurgery* 1983;13:12-22.
  6. Kano H, Kondziolka D, Khan A, et al. Predictors of hearing preservation after stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma. *J Neurosurg*. 2009;111(4):863–873.
  7. Niranjana A, Mathieu D, Flickinger JC, et al. Hearing preservation after intracanalicular vestibular schwannoma radiosurgery. *Neurosurgery*. 2008;63(6):1054–1062. discussion 1062–1053.
  8. Sughrue ME, Yang I, Han SJ, Aranda D, et al. Non-audiofacial morbidity after Gamma Knife surgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg*. 2013 Dec;119 Suppl:E4.
  9. Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjana A, et al. Results of acoustic neuroma radiosurgery: an analysis of 5 years' experience using current methods. *J Neurosurg*. 2001;94(1):1–6.
  10. Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR, et al. Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *N Engl J Med*. 1998;339(20):1426–1433.
  11. Lunsford LD, Niranjana A, Flickinger JC, et al. Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. *J Neurosurg*. 2005;102(Suppl):195–199.
  12. Lobato-Polo J, Kondziolka D, Zorro O, et al. Gamma knife radiosurgery in younger patients with vestibular schwannomas. *Neurosurgery*. 2009;65(2):294–300, discussion 300–291.
  13. Pollock BE, Driscoll CL, Foote RL, et al. Patient outcomes after vestibular schwannoma management: a prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 2006;59(1):77–85. discussion 77–85.
  14. Kondziolka D, Mousavi SH, Kano H, et al. The newly diagnosed vestibular schwannoma: radiosurgery, resection, or observation? *Neurosurg Focus*. 2012;33(3):E8.
  15. Myrseth E, Moller P, Pedersen PH, et al. Vestibular schwannomas: clinical results and quality of life after microsurgery or gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery*. 2005;56(5):927–935, discussion 927–935.
  16. Inoue HK. Low-dose radiosurgery for large vestibular schwannomas: long-term results of functional preservation. *J Neurosurg*. 2005;102(Suppl):111–113.
  17. Hasegawa T, Kida Y, Kobayashi T, et al. Long-term outcomes in patients with vestibular schwannomas treated using gamma knife surgery: 10-year follow up. *J Neurosurg*. 2005;102(1):10–16.
  18. Chung WY, Liu KD, Shiau CY, et al. Gamma knife surgery for vestibular schwannoma: 10- year experience of 195 cases. *J Neurosurg*. 2005;102:(Suppl):87–96.
  19. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Acoustic neuroma radiosurgery. Origins, contemporary use and future expectations. *Neurochirurgie*. 2004;50(2-3 Pt 2):427–435.
  20. Kondziolka D, Nathoo N, Flickinger JC, et al. Long-term results after radiosurgery for benign intracranial tumors. *Neurosurgery*. 2003;53(4):815–821, discussion 821–812.
-

21. Delbrouck C, Hassid S, Massager N, et al. Preservation of hearing in vestibular schwannomas treated by radiosurgery using Leksell Gamma Knife: preliminary report of a prospective Belgian clinical study. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2003;57(3):197–204.
  22. Karpinos M, Teh BS, Zeck O, et al. Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. microsurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54(5):1410–1421.
  23. Horstmann GA, Van Eck AT. Gamma knife model C with the automatic positioning system and its impact on the treatment of vestibular schwannomas. *J Neurosurg*. 2002;97(5 Suppl): 450–455.
  24. Petit JH, Hudes RS, Chen TT, et al. Reduced-dose radiosurgery for vestibular schwannomas. *Neurosurgery*. 2001;49(6):1299–1306, discussion 1306–1297.
  25. Maesawa S, Kondziolka D, Thompson TP, et al. Brain metastases in patients with no known primary tumor. *Cancer*. 2000;89(5):1095–1101.
  26. Fuss M, Debus J, Lohr F, et al. Conventionally fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(5):1381–1387.
  27. Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, et al. Evolution in technique for vestibular schwannoma radiosurgery and effect on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36(2):275–280.
  28. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, et al. Outcome analysis of acoustic neuroma management: a comparison of microsurgery and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 1995;36(1): 215–224, discussion 224–219.
  29. Hasegawa T, Kida Y, Yoshimoto M, Koike J, Goto K. Evaluation of tumor expansion after stereotactic radiosurgery in patients harboring vestibular schwannomas. *Neurosurgery* 2006, 58:1119–1128.
  30. Pollock BE. Management of vestibular schwannomas that enlarge after stereotactic radiosurgery: treatment recommendations based on a 15 year experience. *Neurosurgery* 2006,58:241–248.
  31. Delsanti C, Roche PH, Thomassin JM, Régis J: Morphological changes of vestibular schwannomas after radiosurgical treatment: pitfalls and diagnosis of failure. *Prog Neurol Surg* 2008;21:93–97.
  32. Roche PH, Noudel R, Régis J. Management of radiation/radiosurgical complications and failures. *Otolaryngol Clin North Am* 2012, 45:367–374.
  33. Meijer OWM, Weijmans EJ, Knol DL et al. Tumor-Volume Changes after Radiosurgery for Vestibular Schwannoma: Implications for Follow-Up MR Imaging Protocol. *AJNR* 208,29:906-910.
  34. Niranjana A, Mathieu D, Flickinger JC, et al. Hearing preservation after intracanalicular vestibular schwannoma radiosurgery. *Neurosurgery*. 2008;63(6):1054–1062. discussion 1062–1053.
  35. Baschnagel AM, Chen PY, Bojrab D, et al. Hearing preservation in patients with vestibular schwannoma treated with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg*. 2013;118(3):571–578.
  36. Jacob JT, Carlson ML, Schiefer TK, et al. Significance of cochlear dose in the radiosurgical treatment of vestibular schwannoma: controversies and unanswered questions. *Neurosurgery*. 2014; 74(5):466–474.
  37. Niranjana A, Lunsford LD, Flickinger JC, et al. Dose reduction improves hearing preservation rates after intracanalicular acoustic tumor radiosurgery. *Neurosurgery*. 1999;45(4): 753–762, discussion 762–755.
  38. Roos DE, Potter AE, Brophy BP. Stereotactic radiosurgery for acoustic neuromas: what happens long term?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(4):1352–1355.
- 
-

39. Carlson ML, Jacob JT, Pollock BE, et al. Long-term hearing outcomes following stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: patterns of hearing loss and variables influencing audiometric decline. *J Neurosurg.* 2013;118(3):579–587.
  40. Regis J, Carron R, Park MC, et al. Wait-and-see strategy compared with proactive Gamma Knife surgery in patients with intracanalicular vestibular schwannomas. *J Neurosurg.* 2010; 113(Suppl):105–111.
  41. Yomo S, Carron R, Thomassin JM, et al. Longitudinal analysis of hearing before and after radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg.* 2012;117(5):877–885.
  42. Pollock BE, Driscoll CL, Foote RL, et al. Patient outcomes after vestibular schwannoma management: a prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2006;59(1):77–85. discussion 77–85.
  43. Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, et al. Acoustic neuroma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(1):225–230.
  44. Boari N, Bailo M, Gagliardi Filippo, et al. Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannoma: clinical results at long-term follow-up in a series of 379 patients. *J Neurosurg* 2014; (Suppl 2) 121:123–142.
  45. Park K., Hwang S K, Park SH, et al. Changes of hydrocephalus after gamma knife radiosurgery in patients with vestibular schwannoma: A comparison with microsurgery. *J Korean Brain Tumor Soc,* 2009 8(2),126-130.
  46. Gardner, W. J., Spittler, D. K., & Whitten, C. (1954). Increased intracranial pressure caused by increased protein content in the cerebrospinal fluid; an explanation of papilledema in certain cases of small intracranial and intraspinal tumors, and in the Guillain- Barre syndrome. *N Engl J Med,* 250(22),932-936.
  47. Rogg JM, Ahn SH, Tung GA, Reinert SE, & Noren G. (2005). Prevalence of hydrocephalus in 157 patients with vestibular schwannoma. *Neuroradiology,* 47(5),344-351.
  48. Prasad D. (2001). Vestibular schwannomas: radiosurgery. *J Neurosurg,* 2011;94(1),141-142.
  49. Cauley A, Ratkovits B, Braff SP, Linnell G Communicating Hydrocephalus after Gamma Knife Radiosurgery for Vestibular Schwannoma: An MR Imaging Study *Am J Neuroradiol* May 2009;30:992-994.
  50. Pirouzmand F, Tator CH, Rutka J. Management of hydrocephalus associated with vestibular schwannoma and other cerebellopontine angle tumors. *Neurosurgery* 1995;48:1246-53.
  51. Atlas MD, Perez de Tagle JR, Cook JA, et al. Evolution of the management of hydrocephalus associated with acoustic neuroma. *Laryngoscope* 1996;106: 204 –06.
  52. Thomsen J, Tos M, Børjesen SE. Gamma knife: hydrocephalus as a complication of stereotactic radiosurgical treatment of an acoustic neuroma. *Am J Otol* 1990;11:330–33.
  53. Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for acoustic tumors. *Neurosurg Clin N Am* 1992;3:191–205.
  54. Hayhurst C, Dhir J, Dias PS. Stereotactic radiosurgery and vestibular schwannoma: hydrocephalus associated with the development of a secondary arachnoid cyst. A report of two cases and review of the literature. *British J Neurosurg* 2005;19:178–81.
  55. Roche PH, Ribeiro T, Soumare O, et al. [ydrocephalus and vestibular schwannomas treated by GammaKnife surgery. *Neurochirurgie* 2004;50:345–49.
  56. Samii M, & Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): surgical management and results with an emphasis on complications and how to avoid them. *Neurosurgery,* 1997,40(1),11-21; discussion 21-13.
- 
-

57. Sawamura Y, Shirato H, Sakamoto T, Aoyama H, Suzuki K, Onimaru R, Isu T, Fukuda S, & Miyasaka K. (2003). Management of vestibular schwannoma by fractionated stereotactic radiotherapy and associated cerebrospinal fluid malabsorption. *J Neurosurg*, 99(4), 685-692.
  58. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Kelsey SF, & Jannetta PJ. Outcome analysis of acoustic neuroma management: a comparison of microsurgery and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*, 1995;36(1), 215-224; discussion 224-219.
  59. Noren G. Long-term complications following gamma knife radiosurgery of vestibular schwannomas. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1998, 70 Suppl 1, 65-73.
  60. Chopra R, Kondziolka D, Niranjana A, Lunsford LD, & Flickinger JC. Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007;68(3), 845-851.
  61. Han JH, Kim DG, Chung HT, Paek SH, et al. The risk factors of symptomatic communicating hydrocephalus after stereotactic radiosurgery for unilateral vestibular schwannoma: the implication of brain atrophy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Nov 15;84(4):937-42.
  62. Seferis C, Torrens M, Paraskevopoulou C and Psichidis G. Malignant transformation in vestibular schwannoma: report of a single case, literature search, and debate. *J Neurosurg* 2014;(Suppl 2)121:160-166.
  63. Demetriades AK, Saunders N, Rose P, et al. Malignant transformation of acoustic neuroma/vestibular schwannoma 10 years after gamma knife stereotactic radiosurgery. *Skull Base*. 2010 Sep;20(5):381-7.
  64. Cardoso AC, Fernandes YB, Ramina R, Borges G. Acoustic neuroma (vestibular schwannoma): surgical results on 240 patients operated on dorsal decubitus position. *Arq Neuropsiquiatr* 65:605-609, 2007.65.
  65. Shahinian HK, Ra Y. 527 fully endoscopic resections of vestibular schwannomas. *Minim Invasive Neurosurg* 2011;54:61-67.
  66. Walsh RM, Bath AP, Bance ML, Keller A, Tator CH, Rutka JA. The role of conservative management of vestibular schwannomas. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000;25:28-39.
  67. Varughese JK, Breivik CN, Wentzel-Larsen T, Lund-Johansen M. Growth of untreated vestibular schwannoma: a prospective study. *Clinical article. J Neurosurg* 2012;116:706-712.
  68. Hajioff D, Raut VV, Walsh RM, Bath AP, Bance ML, Guha A, et al. Conservative management of vestibular schwannomas: third review of a 10-year prospective study. *Clin Otolaryngol* 2008;33:255-259.
  69. Martin TP, Senthil L, Chavda SV, Walsh R, Irving RM. A protocol for the conservative management of vestibular schwannomas. *Otol Neurotol* 2009;30:381-385.
  70. Kondziolka D, Mousavi SH, Kano H, et al. The newly diagnosed vestibular schwannoma: radiosurgery, resection, or observation?. *Neurosurg Focus*. 2012;33(3):E8.
  71. Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR, et al. Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *N Engl J Med*. 1998;339(20):1426-1433.
  72. Lunsford LD, Niranjana A, Flickinger JC, et al. Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. *J Neurosurg*. 2005;102(Suppl):195-199.
  73. Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, et al. Evolution in technique for vestibular schwannoma radiosurgery and effect on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36(2):275-280.
  74. Barker FG II, Carter BS, Ojemann RG, et al. Surgical excision of acoustic neuroma: patient outcome and provider caseload. *Laryngoscope* 2003;113:1332-1343.
- 
-

75. Nonaka Y, Fukushima T, Watanabe K et al. Contemporary surgical management of vestibular schwannomas: analysis of complications and lessons learned over the past decade. *Neurosurgery* 2013;72(2 Suppl Operative)103–115.
  76. Wolbers JG, Dallenga AH, Mendez Romero A, van Linge A. What intervention is best practice for vestibular schwannomas? A systematic review of controlled studies. *BMJ Open* 2013;3:e001345.
  77. Collen C, Ampe B, Gevaert T, et al. Single fraction versus fractionated linac-based stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma: a single-institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):e503–e509.
  78. Carlson ML, Jacob JT, Pollock BE, et al. Long-term hearing outcomes following stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: patterns of hearing loss and variables influencing audiometric decline. *J Neurosurg.* 2013;118(3):579–587.
  79. Yomo S, Carron R, Thomassin JM, et al. Longitudinal analysis of hearing before and after radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg.* 2012;117(5):877–885.
  80. Chee GH, Nedzelski JM, Rowed D. Acoustic neuroma surgery: the results of long-term hearing preservation. *Otol Neurotol.* 2003; 24(4):672–676.
  81. Regis J, Pellet W, Delsanti C, et al. Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg.* 2002;97(5):1091–1100.
  82. Zeiler FA, Bigder M, Kaufmann A, et al. Gamma knife radiosurgery for large vestibular schwannomas: a Canadian experience. *Can J Neurol Sci.* 2013;40(3):342–347.
  83. Iwai Y, Yamanaka K, and Tomoya Ishiguro T: Surgery Combined With Radiosurgery of Large Acoustic Neuromas. *Surg Neurol* 2003;59:283–91.
  84. Brokinkel B, Sauerland C, Holling M, et al. Gamma Knife radiosurgery following subtotal resection of vestibular schwannoma. *J Clin Neurosci.* 2014 Dec;21(12):2077-82.
  85. Porter RG, LaRouere MJ, Kartush JM, et al. Improved facial nerve outcomes using an evolving treatment method for large acoustic neuromas. *Otol Neurotol.* 2013 Feb;34(2):304-10.
  86. Van de Langenberg R, Hanssens PE, van Overbeeke JJ, et al. Management of large vestibular schwannoma. Part I. Planned subtotal resection followed by Gamma Knife surgery: radiological and clinical aspects. *J Neurosurg.* 2011 Nov;115(5):875-84.
  87. Fuentes S, Arkha Y, Pech-Gourg G, Grisoli F, Dufour H, Régis J. Management of large vestibular schwannomas by combined surgical resection and gamma knife radiosurgery. *Prog Neurol Surg.* 2008;21:79-82.
  88. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, et al. Vestibular schwannoma management. Part II. Failed radiosurgery and the role of delayed microsurgery. *J Neurosurg.* 1998, 89:949–955.
  89. Lee CC, Yen YS, Pan DH, Chung WY, Wu HM, Guo WY, et al. Delayed microsurgery for vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery. *J Neurooncol* 2010,98:203–212.
  90. Shuto T, Inomori S, Matsunaga S, Fujino H. Microsurgery for vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2008,150:229–234,
  91. Gerganov VM, Giordano M, Samii, AA and Samii M. Surgical treatment of patients with vestibular schwannomas after failed previous radiosurgery. *J Neurosurg* 2012,116:713–720.
  92. Hussein ST, Piccirillo E, Taibah A, Almutair T, Sequino G, Sanna M. Salvage surgery of vestibular schwannoma after failed radiotherapy: the Gruppo Otologico experience and review of the literature. *Am J Otolaryngol.* 2013 Mar-Apr;34(2):107-14.
  93. Roche PH, Khalil M, Thomassin JM, Delsanti C, Régis J. Surgical removal of vestibular schwannoma after failed gamma knife radiosurgery. *Prog Neurol Surg.* 2008;21:152-7.
- 
-

94. Chen Z, Prasad SC, Di Lella F, Medina M, Piccirillo E, Taibah A, Russo A, Yin S, Sanna M. The behavior of residual tumors and facial nerve outcomes after incomplete excision of vestibular schwannomas. *J Neurosurg.* 2014 Jun;120(6):1278-87.
  95. Kondziolka DM, Shin SM, Brunswick A, et al. The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors. *Neuro-Oncology* 2015;17(1), 29–44.
-

## GLI SCHWANNOMI MALIGNI

F. RASO

I tumori maligni delle guaine nervose periferiche (MPNST: malignant peripheral nerve sheath tumor) sono sarcomi che prendono origine dai nervi periferici o dalle cellule associate alle guaine nervose, come le cellule di Schwann, i fibroblasti e le cellule perineurali. Se viene soddisfatto almeno uno dei seguenti criteri un sarcoma rientra nella definizione MPNST:

1. se prende origine da un nervo periferico;
2. se prende origine da un tumore nervoso benigno preesistente delle guaine nervose, come ad esempio il neurofibroma;
3. se istologicamente sono evidenti segni di differenziazione delle cellule di Schwann.

In considerazione del fatto che può trarre origine da tipi cellulari differenti l'aspetto complessivo può variare considerevolmente, da un caso all'altro, a seconda delle cellule di partenza. Per tali motivi possono talvolta risultare difficili sia la diagnosi che la classificazione. L'acronimo MPNST sostituisce di fatto tutte le definizioni precedentemente utilizzate, come il neurofibrosarcoma, lo schwannoma maligno e il sarcoma neurogenico.

Il MPNST fa parte del gruppo dei sarcomi dei Tessuti Molli non-rabdomiosarcoma (NRSTS); rappresenta circa il 5-10% dei casi in età pediatrica. Negli adulti il sesso femminile sembra essere maggiormente colpito, nella fascia di età fra la terza e la quinta decade (circa il 5%). La predilezione riguardo al sesso non è stata confermata nei bambini.

Per quanto sia più frequente a livello degli arti, del tronco e dell'addome in sede retroperitoneale, può prendere origine in qualsiasi parte del corpo.

Il MPNST si trova frequentemente in associazione con la neurofibromatosi di tipo 1 (NF-1), secondo le casistiche dal 10 al 40% dei pazienti. Può insorgere in una sede precedentemente sottoposta a radioterapia (circa il 10% dei casi totali), o anche essere associato alla sindrome di Li-Fraumeni. La sindrome prende il nome da Frederick Pei Li e Joseph Fraumeni, che per primi la descrissero nel 1969; consiste in un aumento del rischio, fino a 25 volte maggiore, di sviluppare uno o più tumori in quanto le cellule, che hanno già ereditato la prima mutazione (perdita dell'omozigosi: eterozigoti per l'allele sano), necessitano solamente dell'altra (perdita dell'eterozigosi - LOH: Loss Of Heterozygosity) per eliminare l'espressione della p53 ed evadere di conseguenza dal meccanismo fonamen-

---

tale di controllo del ciclo cellulare. La sindrome va considerata come predisposizione verso molte forme neoplastiche, senza essere condizione sufficiente per svilupparle: è necessaria, infatti, la seconda mutazione che solitamente è acquisita. In questi pazienti l'insorgenza delle neoplasie è più precoce rispetto agli altri, motivo per cui lo screening come prevenzione risulta essere indispensabile. Lo sviluppo di neurofibromi plessiformi è stato correlato alla perdita del gene NF1 nei modelli animali; lo sviluppo dei MPNSTs è stato, invece, collegato ad altri insulti genetici, come quelli che coinvolgono il gene p53 e p16. Al contrario, l'attività del gene NF1 non provoca l'esordio di MPNSTs in modo indipendente, ma può predisporre questi pazienti a tale evento.

I criteri di inclusione per la sindrome sono: 1 paziente con un sarcoma e almeno due parenti stretti con sarcoma o carcinoma.

## ISTOLOGIA

Gli MPNST presentano istologicamente, nell'80-85% dei casi, un aspetto marmorizzato, dato da una disposizione a spirale di aree dense costituite da fascicoli densamente cellulati alternati a regioni di materiale mixoide. Le cellule possono avere margini irregolari e forma allungata, o essere fusiformi con pattern fascicolato o anche arrotondate. Sono stati segnalati, seppur meno frequentemente, focali nuclei a palizzata. Tali caratteristiche istologiche si ritrovano nel fibrosarcoma. Caratteristiche quali invasione dei tessuti circostanti, delle strutture vascolari, necrosi, pleomorfismo nucleare e attività mitotica depongono per le caratteristiche di malignità.

Nella maggior parte dei casi sono tumori ad alto grado di malignità: sono, infatti, evidenti 4 o anche più mitosi per campo microscopico. Nel restante 15-20% si assiste a tumori che, mostrando una differenziazione piuttosto variabile, vengono sotto-classificati in unità distinte.

Un MPNST che abbia una tipizzazione di tipo rabdomioblastico risulta essere caratterizzato da una differenziazione sia muscolo-scheletrica che nervosa; si trova in questa categoria il Triton tumor, (MTT: Tumore maligno del tritone) cioè un MPNST, a patogenesi sconosciuta, che si sviluppa in associazione ad un rabdomiosarcoma. Lo MTT è una neoplasia molto rara, decisamente aggressiva; l'insolita denominazione "tritone" deriva dall'osservazione degli arti soprannumerari a contenuto sia osseo che muscolare che si accrescono nei tessuti molli della schiena dei tritoni dopo l'impianto del nervo sciatico. L'incidenza del MTT non è nota, ma rappresenta il 5% circa di tutti i MPNSTs, con uguale distribuzione fra i due sessi. Generalmente prende origine da un nervo periferico del capo, del collo, del tronco o degli arti. Più rara l'origine dall'encefalo, dai visceri, dal retro-peritoneo e dal mediastino; sono riportate in letteratura rarissime localizzazioni intracraniche ma non associate ad alcun nervo

---

cranico. Sono comuni sia le recidive locali che le metastasi a distanza, che rendono la prognosi decisamente infausta, con una sopravvivenza a 5 anni del 12% circa. Lo schwannoma maligno epitelioido, lo schwannoma ghiandolare maligno ed il MPNST superficiale epitelioido rappresentano altri esempi di MPNSTs a diversa differenziazione.

Nel 60-80% circa dei casi degli MPNSTs è stata identificata la proteina S-100, per quanto la fissazione può essere sia focale che limitata a poche cellule. La proteina mielinica basica e la Leu-7 sono presenti in circa il 50% dei casi. Al fine di escludere altre lesioni a cellule fusate e poter confermare la diagnosi di MPNST viene, solitamente, utilizzata una combinazione di antigeni.

## CARATTERISTICHE CLINICHE

I MPNSTs si presentano solitamente come una massa palpabile, una tumefazione, o un nodulo, o con le caratteristiche di una lesione simile a quella che si può osservare in seguito ad un trauma, in accrescimento e non sempre dolente. Più di frequente si assiste a rapida crescita della neoplasia nell'associazione con NF1, evidenza di viraggio verso la malignità del neurofibroma. La maggior parte di questi tumori prende origine da nervi di media e grande dimensione, come il n. sciatico, o i plessi brachiale e sacrale, presentandosi con sintomatologia differente, quali algie in sede radicolare, parestesie e ipostenia. Lesioni a distanza, specie ossee e/o polmonari, si verificano in circa il 15% dei pazienti. I neurofibromi del derma o le lesioni plessiformi piatte non vanno incontro a trasformazione maligna; per tale motivo non è necessario un monitoraggio stretto. Al contrario le lesioni di dimensioni rilevanti associate ai grossi nervi ed i neurofibromi plessiformi molto estesi possono virare verso la malignità, e per questo devono essere rigorosamente controllati. In associazione alla NF1 possono insorgere MPNSTs multipli, seppur raramente.

## DIAGNOSI

La diagnosi è di tipo istologico. Poiché i MPNSTs nel 15% circa dei casi si presentano con lesioni ripetitive a distanza, prevalentemente polmonari, risulta indispensabile la stadiazione della malattia all'esordio.

Lo **stadio I** include qualunque lesione, anche di piccola dimensione, a basso grado di malignità, in assenza di metastasi a distanza. Lo **stadio II** identifica tumori di piccole dimensioni ma ad alto grado di malignità, ma anche lesioni di dimensioni più rilevanti ma comunque superficiali, senza ripetizioni a distanza. Lo **stadio III** comprende lesioni di dimensioni rilevanti, ad alto grado di malignità, dei piani profondi. Lo **stadio IV** descrive tutte le lesioni con ripetizioni a distanza.

---

| Stadio | Dimensioni                             | Profondità   | Grado     | Metastasi |
|--------|--|--------------|-----------|-----------|
| I      | Qualsiasi                              | Qualsiasi    | Basso     | No        |
| II     | < 5 cm (qualsiasi profondità) o > 5 cm | Superficiale | Alto      | No        |
| III    | > 5 cm                                 | Profondo     | Alto      | No        |
| IV     | Qualsiasi                              | Qualsiasi    | Qualsiasi | Si        |

N.B.: La neoplasia viene definita superficiale o profonda a seconda che sia localizzato al di sopra o al di sotto della fascia muscolare. I tumori retroperitoneali vengono considerati profondi.

**Tab. 1:** Stadiazione secondo l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 6a Edizione.

Il fatto di non considerare la sede del tumore rappresenta un limite di questa classificazione; la diversificazione della sede anatomica è, infatti, estremamente importante nella valutazione della possibilità di recidive locali.

## GLI MPNSTs DEI NERVI CRANICI

L'incidenza di MPNST è all'incirca dello 0,001%, e la frequenza di quelli che colpiscono i nervi cranici è da considerarsi ancor più eccezionale. Per tali motivi le informazioni disponibili, concernenti il management di queste neoplasie, sono basate su un numero di casi piuttosto esiguo. Studi recenti si sono orientati sia sui casi clinici venuti alla loro osservazione, che su quelli presenti in letteratura dal 1950 ad oggi, utilizzando le keywords tumore maligno delle guaine nervose periferiche, cranial nerve tumor, schwannoma maligno, neurosarcoma, neurofibroma, neurofibroma maligno, e nerve tumor. L'analisi dei risultati ha mostrato un range di età da 3 a 75 anni con massima incidenza fra la quinta e sesta decade, da 1,5 - 2,5 a 1 riguardo al sesso maschile verso sesso femminile; dal 47% al 50% dei casi tumore primitivo, dal 31% al 40% trasformazione maligna da schwannoma, dal 8% al 19% trasformazione maligna da neurofibroma (Scheithauer e coll. 2009, Ziadi e coll. 2010, L'heureux-Lebeau e coll. 2013).

Su un totale di 109 pazienti il nervo più colpito è l'VIII, con 57 casi, il V con 26 casi, il VII con 14 casi, il X con 4 casi, il I in un caso. Gli altri 7 pazienti della casistica presentavano tumori non localizzabili. In particolare, i 57 casi di Schwannoma maligno dell'VIII venivano diversificati in: 26 dopo Gamma Knife radiosurgery, 3 dopo altri tipi di terapia radiante, 5 dopo intervento chirurgico per exeresi di schwannoma nega-

tivo per malignità alla prima istologia, 23 spontanei. L'associazione con Neurofibromatosi di tipo 1 era dimostrabile in 8 casi, quella con Neurofibromatosi di tipo 2 in 6 casi certi e 2 sospetti. Recenti studi (Mcevoy 2003, Delsanti 2008, Akamatsu 2010, Demetriades 2010, Puataweepong 2012, Roche 2012, Yanamadala 2013, Yang 2014, Seferis 2014) riportano casi di trasformazione maligna di Schwannomi dell'VIII dopo Gamma knife therapy. In particolare un lavoro di Shin del 2002 dimostra una mutazione genotipica TP 53 nello schwannoma maligno che non era presente nel tumore originale, confermando la trasformazione in malignità dopo radioterapia, e quindi l'esortazione alla cautela nel trattamento radioterapico nei tumori benigni. Seferis et al. in uno studio del 2014, riferiscono del ventinovesimo caso certo di trasformazione in MTVS dopo radioterapia.

Nello stesso studio viene condotta un'analisi retrospettiva della letteratura dalla quale si evince che il 40.7% dei casi studiati erano affetti da NF. Vengono, inoltre, riportati 30 casi di schwannoma vestibolare in pazienti che non erano stati sottoposti a terapia radiante: nello specifico cinque erano trasformazioni maligne di neurinomi dell'VIII la cui iniziale patologia benigna era stata diagnosticata istologicamente. Malgrado le più frequenti segnalazioni di MTVS dopo radio terapia, non si è mai fatta un'accurata valutazione del rischio, se non in pazienti affetti da Neurofibromatosi, nei quali l'incidenza della trasformazione in malignità è alta anche in relazione all'alto numero di casi radio trattati. Lo studio indica che il tasso di trasformazione di schwannomi da benigni a maligni, sopra il ventesimo anno di età, va da 1.32 a 2.08 per 100.000 casi in cui non ci sia stata radio terapia, e questo fattore di rischio decresce ulteriormente, da 1.09 a 1.74 per 100.000 se si escludono le neurofibromatosi. Ma dopo radio terapia il rischio complessivo sopra i vent'anni sale a 25.1 casi su 100.000 trattati, decrescendo a 15.6 per 100.000 se si escludono i casi trattati per neurofibromatosi. Da questo si evince che la radio terapia aumenta il rischio di viraggio verso la malignità di circa 10 volte nei casi non affetti da neurofibromatosi (Seferis et al).

La radiochirurgia stereotassica, d'altra parte, è stata proposta come la prima linea di trattamento nei casi di Neurofibromatosi di tipo 2 (NF2) con tumori bilaterali dell'acustico. Ma, a tal proposito, viene riportato il caso di una giovane paziente con NF2 dell'VIII bilaterale, che venne operata al lato sinistro per una lesione di dimensioni rilevanti. L'istologia non mostrava caratteri di malignità. Un anno più tardi la paziente veniva sottoposta a radiochirurgia stereotassica dal lato destro (Gamma knife 1500 cGy); si verificò un immediato incremento volumetrico della massa, ma 12 mesi più tardi si assistette ad una riduzione con necrosi centrale. Due anni dopo, però, la RM mostrava un drammatico aumento della neoplasia che provocava compressione encefalica tale da portare a morte la paziente (McEvoy AW).

---

---

## DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

L'indagine radiologica di scelta è rappresentata dalla RM. Gli MPNSTs condividono caratteristiche morfologiche di base con gli schwannomi e i neurofibromi, ovvero le loro controparti benigne; ad esempio un aspetto fusiforme e un orientamento longitudinale, nella direzione del nervo. Tuttavia dimensioni maggiori di 5 cm, invasione del grasso circostante, margini mal definiti, aspetto eterogeneo, ed edema perilesionale, sono maggiormente suggestivi di MPNSTs.

Il polmone è la sede più frequente di ripetizioni a distanza in caso di MPNSTs, seguito dal tessuto osseo e dalla pleura. La TC del torace costituisce quindi la metodica più attendibile per l'eventuale presenza di metastasi a distanza. La PET con FDG è un esame dinamico che valuta l'attività metabolica misurando l'utilizzo intracellulare di glucosio, dimostrandosi molto sensibile nell'identificazione di aree ad incrementata attività metabolica, come, ad esempio, quelle delle lesioni neoplastiche maligne. È, quindi, l'esame più attendibile per identificare eventuali metastasi ossee o recidive di malattia. Non è chiara, invece, la capacità della PET nel differenziare i tumori maligni delle guaine nervose da quelli benigni. Di recente si è ipotizzato che la PET con <sup>18</sup>F-FDG potrebbe avere un valore prognostico: in uno studio condotto su 16 pazienti portatori di NF1 e affetti da MPNST, si è visto che i valori di SUV ("standardized uptake values") erano predittivi della sopravvivenza a lungo termine con un'accuratezza del 94%. L'analisi della sopravvivenza secondo Kaplan-Meier ha mostrato una sopravvivenza media di 13 mesi nei pazienti con SUV superiore a 3 invece di una sopravvivenza media di 52 mesi in pazienti con SUV inferiore a 3.

## TERAPIA

Il tipo di trattamento per i MPNSTs dipende, dalla sede e dall'estensione della neoplasia e dall'età del paziente. È indispensabile l'exeresi completa del tumore. Nei casi di impossibilità di resezione radicale per malattia disseminata o se l'asportazione della massa fosse effettuabile solo con un intervento di tipo mutilante, o se l'intervento avesse lasciato locali residui di malattia, è possibile l'utilizzo di chemioterapia e/o radioterapia. È anche fattibile una chemioterapia citoreduttiva preoperatoria per ridurre le dimensioni del tumore rendendolo più facilmente enucleabile chirurgicamente ed in modo conservativo, in special modo nei casi in cui la chemio presenti un effetto radio sensibilizzante (azione sinergica di radio e chemio). In questi casi altro beneficio della chemio è rappresentato dall'immediato trattamento delle eventuali micrometastasi. La chemioterapia è indicata nel controllo sistemico della patologia nel caso in cui sia impossibile determinarla per le dimensioni troppo piccole, o anche quando la diffusione

---

della patologia sia rilevante, rendendo insufficienti le metodiche di controllo locale. Altra indicazione alla chemio è, ovviamente, quella sui tumori ad alto grado, di grosse dimensioni, sui piani profondi, e tumori metastatici o laddove il rischio di ripetizioni sia elevato. La decisione di trattare un paziente con la chemio va attentamente ponderata, poiché alcuni degli effetti collaterali possono essere irreversibili, vanificando l'utilità della terapia. Per tale motivo si opta per la chemio valutando anche le condizioni del singolo paziente e il grado ed estensione di malattia. Generalmente i pazienti candidati alla chemioterapia hanno età inferiore ai 65 anni, non cardiopatici e con comorbidità non rilevanti.- Ifosfamide e doxorubicina (adriamicina) sono i farmaci più utilizzati e più oggetto di studio. Tipo e dosi dei farmaci e/o terapia radiante, nonché le direttive chirurgiche, sono codificate in protocolli internazionali cui partecipano i centri dell'AIEOP.

Il trattamento locale della maggioranza degli MPNSTs è appannaggio della radioterapia che può essere impiegata nelle tre fasi, pre, intra e postoperatoria. La radioterapia, in associazione ad un'exeresi neoplastica con ampi margini di resezione, consente un controllo locale e una sopravvivenza sovrapponibili a quelli che si hanno con interventi demolitivi e trattamento combinato. Grazie al trattamento radioterapico dei MPNSTs le recidive locali hanno avuto una riduzione statisticamente significativa, mentre le ripetizioni a distanza o la sopravvivenza globale non hanno avuto una riduzione significativa.

Con l'uso della radioterapia esterna preoperatoria prima dell'intervento chirurgico, si ottengono alcuni potenziali vantaggi, come l'accurata pianificazione della radioterapia, minori dosi di radiazioni e minori volumi di irradiazione, la necrosi tumorale, che riduce il rischio di contaminazione permettendo più interventi di tipo conservativo. Di contro c'è da attendersi un possibile ritardo nella guarigione della ferita chirurgica, l'intervento viene effettuato meno tempestivamente e si ha meno tessuto disponibile per la diagnosi anatomopatologica. La radioterapia effettuata dopo l'intervento chirurgico consente un'asportazione chirurgica immediata, guarigione più rapida della ferita e tessuto non trattato e quantitativamente maggiore per la diagnosi anatomopatologica. Di contro, gli svantaggi sono rappresentati da un maggiore volume da irradiare, dosi richieste più elevate e il rischio di contaminare il tessuto sano con cellule tumorali vitali.

## **PROGNOSI**

Vari fattori determinano le possibilità di guarigione, ed in particolare l'exeresi completa della neoplasia. Nella popolazione pediatrica si assiste ad una sopravvivenza complessiva del 60-80% nel caso di malattia localizzata e asportata completamente all'esordio, ma, nei casi di malattia non operabile e quindi chemio trattata e sottoposta solo successivamente ad intervento chirurgico, la sopravvivenza complessiva scende al 45%. Nei

---

casi di piccoli pazienti con tumori di dimensioni rilevanti, già metastatizzanti o chemioresistenti la percentuale di sopravvivenza è ancora inferiore. La percentuale di sopravvivenza complessiva e la possibilità di guarigione sopra riportate sono da considerarsi puramente indicative: le diverse caratteristiche di ogni piccolo paziente e quelle del tumore possono dare origine a prognosi decisamente differenti.

La probabilità, secondo le casistiche internazionali, di recidiva locale degli MPNSTs va dal 40 al 65%, quella di metastasi a distanza varia dal 40 al 68%, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 16-52%, secondo i casi. La maggiore sopravvivenza è correlata all'exeresi chirurgica completa della massa, dimensioni inferiori ai 5 cm e ad una componente a basso grado di malignità. In alcuni centri di riferimento per la cura dei MPNSTs si sono registrate sopravvivenze globali dell'84%, dovute alle migliori metodiche di diagnostica per immagini, in grado di fornire diagnosi quanto più precoci, e a trattamenti più aggressivi che contemplano, oltre la chirurgia, radio e chemioterapia, per quanto, i pazienti con malattia metastatica all'esordio avevano una prognosi peggiore (sopravvivenza 33%). In precedenza si riteneva che presentassero una prognosi peggiore i pazienti con NF1 rispetto ai pazienti con MPNSTs sporadici, ma studi più recenti non hanno trovato evidenze scientifiche a supporto di questa ipotesi. Al contrario, il profilo genetico degli MPNSTs ha evidenziato come le forme correlate alla NF1 e quelle sporadiche siano entità assolutamente distinte. Vi sono evidenze che una prognosi peggiore possa correlarsi ad incremento dell'indice di proliferazione cellulare Ki-67, misurato mediante analisi immunohistochimica. Il Ki-67 è un antigene che può essere utilizzato per quantificare la frazione di cellule che vanno incontro a replicazione. Diversi studi hanno identificato il Ki-67 come un fattore prognostico indipendente, con uno lavoro che riporta un punteggio superiore a 20 come fattore prognostico avverso statisticamente significativo.

L'aumento dell'indice di proliferazione cellulare Ki-67, rilevabile immunohistochimicamente con l'utilizzo di anticorpi monoclonali, potrebbe essere correlato ad una prognosi peggiore; Il Ki-67 è una proteina del nucleo di una cellula strettamente associato con la proliferazione cellulare, che può trovarsi solamente all'interno del nucleo in interfase. La sua presenza è evidenziabile durante le fasi tutte del ciclo della cellula (mitosi, S, G1, G2), mentre non è presente nella fase G0. Per tale motivo può essere considerato un marker nella frazione di crescita di una popolazione cellulare, ed utilizzato nel decorso clinico della malattia tumorale.

## **PROSPETTIVE FUTURE**

La natura particolarmente ed intrinsecamente aggressiva rende i MPNSTs tumori difficili da trattare, anche per i limiti delle metodiche d'indagine diagnostica e delle terapie disponibili. La RM e la PET hanno,

---

tuttavia, apportato nuova luce per la precoce caratterizzazione e la diagnosi di queste neoplasie. Un ruolo altrettanto importante nella accuratezza diagnostica è svolto dalle nuove metodiche immunoistochimiche, come, ad esempio, il Ki-67.

L'approccio multidisciplinare nei centri di riferimento, unitamente alla sinergia fra radio e chemioterapia, consente adesso, in queste neoplasie, una visione più chiara e prospetticamente migliore.

Allo stato attuale gli sforzi maggiori sono volti allo studio della genetica e delle caratteristiche biomolecolari dei sarcomi dei tessuti molli per consentire una diagnosi ancora più precoce e screening più precisi: queste ricerche avrebbero evidenziato come le patologie maligne correlate alla neurofibromatosi di tipo 1 e quelle sporadiche siano da considerare entità distinte.

Risultati clinici di rilievo si potrebbero ottenere con farmaci ingegnerizzati, programmati in maniera specifica per promuovere o interferire con un particolare recettore o via patologica. L'Imatinib, ad esempio, che è un inibitore dei siti recettoriali per le tirosinchinasi per il recettore KIT, ha dimostrato la sua attività nei sarcomi stromali dell'apparato gastrointestinale, non responsivi al trattamento classico.

È nostra speranza che simili strategie terapeutiche possano essere, a breve, sviluppate anche nei confronti dei tumori maligni delle guaine nervose periferiche.

---

---

**Bibliografia**

1. Adamson DC, Friedman AH. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the spine after radiation therapy for Hodgkin's lymphoma. *Clin Neuropathol*, 23((5)): 245-55,2004.
  2. Ahn JY, Kwon SO, Shin MS, Shim JY, Kim OJ. A case of multiple schwannomas of the trigeminal nerves, acoustic nerves, lower cranial nerves, brachial plexuses and spinal canal: schwannomatosis or neurofibromatosis? *Yonsei Med J*. 2002 Feb;43(1): 109-13.
  3. Akamatsu Y, Murakami K, Watanabe M, Jokura H, Tominaga T. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising from benign vestibular schwannoma treated by gamma knife radiosurgery after two previous surgeries: a case report with surgical and pathological observations. *World Neurosurg*. 2010 Jun;73(6):751-4.
  4. Amin A, Flanagan A, Patterson D, Lehovskey J. Radiotherapy-induced malignant peripheral nerve sheath tumor of the cauda equina. *Spine*, 29((21)):E506-9, 2004.
  5. Angelov L, O'Sullivan B, Bell R, Guha A. Neurogenic sarcoma: experience at the University of Toronto. *Neurosurgery*, 43((1)): 56-64,1998.
  6. Bowers CA, Taussky P, Duhon BS, Chin SS, Couldwell WT. Malignant peripheral nerve sheath tumour of the trigeminal nerve: case report and literature review. *Br J Neurosurg*. 2011 Dec;25(6):750-3.
  7. Brenner W, Friedrich R, Gawad K, Hagel C, von Deimling A, de Wit M, Buchert R, Clausen M, Mautner VF. Prognostic relevance of FDG PET in patients with neurofibromatosis type-1 and malignant peripheral nerve sheath tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 11:1-5,2006.
  8. Carli M, Mattke A, Zanetti I, Casanova M, Bisogno G, Cecchetto G, Alaggio R, De Sio L, Koscielniak E, Sotti G, Treuner J. Pediatric malignant peripheral nerve sheath tumor: the Italian and German soft tissue sarcoma cooperative group. *J Clin Oncol*, 23((33)):8422-30,2005.
  9. Casanova M, Speafico F, Luksch R, Cefalo A, Massimino M, Gandola L, Lombardi F, Fossati-Bellani F. Malignant peripheral nerve sheath tumors in children: a single institution twenty-year experience. *J Pediatr Hematol Oncol*, 21((6)):509-13,1999.
  10. Cashen DV, Raskin K, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Mankin HJ. Survival data for patients with malignant schwannoma. *Clin Orthop Relat Res*, 426:69-73,2004.
  11. Chen KTK, Latorraca R, Fahich DF, Padgug A, Hafez GR, Gilbert EF. Malignant schwannoma, a light microscopic and ultrastructural study. *Cancer* 1980;45:1585-593.
  12. Chibbaro S, Herman P, Povlika M, George B. Malignant trigeminal schwannoma extending into the anterior skull base. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008 Jun;150(6):599-604.
  13. Cichowski K, Schmitt E, Santiago S, Reilly K, McLaughlin ME, Bronson RT, Jacks T. Mouse model of tumor development in neurofibromatosis type I. *Science*, 286:2172-6,1999.
  14. D'Agostino AN, Miller RH. Sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis (Von Recklinghausen's disease). *Cancer*, 16:1015-27,1963.
  15. Delsanti C, Roche PH, Thomassin JM, Régis J. Morphological changes of vestibular schwannomas after radiosurgical treatment: pitfalls and diagnosis of failure. *Prog Neurol Surg* 2008;21:93-97.
  16. Demetriades AK, Saunders N, Rose P, Fisher C, Rowe J, Tranter R, Hardwidge C. Malignant transformation of acoustic neuroma/vestibular schwannoma 10 years after gamma knife stereotactic radiosurgery. *Skull Base*. 2010 Sep;20(5): 381-7.
- 
-

17. Dimou J, Jithoo R, Pitcher M, White G. Recurrent malignant peripheral nerve sheath tumour in a patient with neurofibromatosis Type 1: a case report. *J Clin Neurosci.* 2009 Sep;16(9):1221-3.
  18. Dini M, Caldarella A, Lo Russo G, Conti P. Malignant tumors of the peripheral nerve sheath (MPNST) after irradiation. *Pathologica.* 1997; 89(4): 441-5.
  19. Ducatman BS, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer,* 57((10)):2006-21,1986.
  20. Ducatman BS, Piepgras DG, Reiman HM. Malignant peripheral nerve sheath tumors in childhood. *J Neurooncol,* 2((3)): 241-8, 1984. Ducatman BS, Scheithaner RW. Malignant peripheral nerve sheath tumors with divergent differentiation. *Cancer* 1984; 54: 1049-57.
  21. Ellison DA, Parham DM, Jackson RJ. Malignant triton tumor presenting as a rectal mass in an 11-month-old. *Pediatr Dev Pathol,* 8((2)):235-9,2005.
  22. Evans DG, McGaughan J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet,* 39((5)):311-4,2002.
  23. Ferner RE, O'Doherty MJ, Hughes RA, Smith MA, Cronin BF and Bingham JB. Evaluation of 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 68:353-7,2000.
  24. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer research,* 62(5):1573-7,2002.
  25. Fisher BJ, Dennis KE. Malignant epithelioid cranial nerve sheath tumor: case report of a radiation response. *J Neurooncol.* 2006 Jun;78(2):173-7.
  26. Friedrich RE, KL, Funsterer C, Mautner VF. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) in neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnostic findings on magnetic resonance images and mutation analysis of the NF1 gene. 25, (3A)(May-Jun): 1699-702, 2005.
  27. Frisch CD, Carlson ML, Link MJ. Synchronous head and neck tumors after low-dose radiation to the temporal bone. *Otol Neurotol.* 2012 Jan; 33(1):e3-4.
  28. Ganapathy K, Ghosh M. Clavicular metastasis from malignant trigeminal schwannoma. *J Clin Neurosci.* 2003 Jul;10(4):485-92.
  29. Geller DS, Gebhardt M. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST).
  30. Gnanalingham K, Bhattacharjee S, O'Neill K. Intraosseous malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) of the thoracic spine: a rare cause of spinal cord compression. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;15;29(18):E402-5.
  31. Heslin ML, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF. Ki-67 detected by MIB-1 predicts distant metastasis and tumor mortality in primary, high grade extremity soft tissue sarcoma. *Cancer,* 83(3):490-7,1998.
  32. Hruban RH, Senie RT, Woodruff JM. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the buttock and lower extremity. A study of 43 cases. *Cancer,* 66((6)):1253-65,1990.
  33. Hsu CH, Wang FC, Fang CL. Neurofibroma with increased uptake of [F-18]-fluoro-2-D-glucose interpreted as a metastatic lesion. *Ann Nucl Med,* 17(7):609-11,2003.
  34. Huson SM, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet,* 26((11)):712-21,1989.
  35. Hussein ST, Piccirillo E, Taibah A, Almutair T, Sequino G, Sanna M. Salvage surgery of vestibular schwannoma after failed radiotherapy: the Gruppo Otologico experience and review of the literature. *Am J Otolaryngol;* 2013 Mar-Apr;34(2):107-14.
- 
-

36. Jain A, Suri V, Sharma BS, Sharma MC. Mixed schwannoma with meningioma of the trigeminal nerve. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010 Oct-Dec; 53(4):769-71.
  37. Kinebuchi Y, Igawa Y, Nishizawa O. Recurrent retroperitoneal malignant peripheral nerve sheath tumor associated with neurofibromatosis type I responding to carboplatin and etoposide combined chemotherapy. *Int J Clin Oncol*, 10((5)):353-6,2005.
  38. King AA, Riccardi VM, Gutmann DH. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet*, 93((5)):388-92,2000.
  39. Kourea HP, Leung DH, Lewis JJ, Woodruff JM. Subdiaphragmatic and intrathoracic paraspinal malignant peripheral nerve sheath tumors: a clinicopathologic study of 25 patients and 26 tumors. *Cancer*, 82((11)):2191-203,1998.
  40. Kuzu Y, Beppu T, Sibana K, Ogasawara K, Ogawa A, Kurose A. A case of malignant peripheral nerve sheath tumor originating from the cervical vagus nerve. *No Shinkei Geka.* 2002 May;30(5):523-6.
  41. Landy H, Markoe A, Patchen S, Bruce J, Marcus J, Levi A. Extended remission of a recurrent median nerve malignant peripheral nerve sheath tumor after multimodal treatment. Case report. *J Neurosurg*, 103((4)):760-3,2005.
  42. Levine EA, Baucus S, Mechetner E, Mera R, Bollinger C, Roninson IB, Das Gupta TK. Evaluation of newer prognostic markers for adult soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*, 15(10):3249-57,997.
  43. L'heureux-Lebeau B, Saliba I. Updates on the diagnosis and treatment of intracranial nerve malignant peripheral nerve sheath tumors. *Onco Targets Ther.* 2013;26;6:459-70.
  44. Loree TR, North JH, Werness BA, Nangia R, Mullins AP, Hicks WL Jr. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the head and neck: analysis of prognostic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 122((5)):667-72,2000.
  45. Makin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am*, 78(5):656-63,1996.
  46. Masuri F, Yokoyama R, Soshi S, Beppu Y, Asanuma K, Fujii K. A malignant peripheral nerve sheath tumour responding to chemotherapy. *J Bone Joint Surg Br*, 86((1)):113-5,2004.
  47. McEvoy AW, Kitchen ND. Rapid enlargement of a vestibular schwannoma following gamma knife treatment. *Minim Invasive Neurosurg.* 2003 Aug;46(4):254-6.
  48. Meijer OWM, Weijmans EJ, Knol DL, et al. Tumor-Volume Changes after Radiosurgery for Vestibular Schwannoma: Implications for Follow-Up MR Imaging Protocol. *AJNR* 208, 29:906-910.
  49. Meis JM, Enzinger FM, Martz KI, Neal JA. Malignant peripheral nerve sheath tumors (Malignant schwannomas) in children. *Am. J Surg. Pathol.* 1992;16:694-707.
  50. Mullins BT, Hackman T. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the head and neck: a case series and literature review. *Case Rep Otolaryngol.* 2014; 2014:368920.
  51. Nenashev EA, Cherekaev VA, Kadasheva AB, Kozlov AV, Rotin DL, Stepanian MA. Transformation of trigeminal nerve tumor into malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST). *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko.* 2012; 76(5): 58-61; discussion 62.
  52. Noren G. Long-term complications following gamma knife radiosurgery of vestibular schwannomas. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1998, 70 Suppl 1, 65-73.
  53. Otsuka H, Graham MM, Hubo A, Nishitani H. FDG-PET/CT findings of sarcomatous transformation in neurofibromatosis: a case report. *Ann Nucl Med*, 19(1):55-8,2005.
  54. Pilavaki M, Chourmouzi D, Kiziridou A, Skordalaki A, Zarampoukas T, Drevlengas A. Imaging of peripheral nerve sheath tumors with pathologic correlation: pictorial review. *Eur J Radiol*, 52(3):229-39,2004.
- 
-

55. Pollock BE. Management of vestibular schwannomas that enlarge after stereotactic radiosurgery: treatment recommendations based on a 15 year experience. *Neurosurgery* 2006;58:241–248.
  56. Poyhonen M, Niemela S, Herva R. Risk of malignancy and death in neurofibromatosis. *Arch Pathol Lab Med*, 121((2)):139-43,1997.
  57. Puataweepong P, Janwityanujit T, Larbcharoensub N, Dhanachai M. Radiation-induced peripheral malignant nerve sheath tumor arising from vestibular schwannoma after linac-based stereotactic radiation therapy: a case report and review of literatures. *Case Rep Med*. 2012; 2012: 648191.
  58. Roche PH, Noudel R, Régis J. Management of radiation/radiosurgical complications and failures. *Otolaryngol Clin North Am* 2012, 45:367–374.
  59. Sabah M, Cummins R, Leader M, Kay E. Loss of p16 (INK4A) expression is associated with allelic imbalance/loss of heterozygosity of chromosome 9p21 in microdissected malignant peripheral nerve sheath tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 14(1):97-102,2006.
  60. Scheithauer BW, Erdogan S, Rodriguez FJ, Burger PC, Woodruff JM, Kros JM, Gokden M, Spinner RJ. Malignant peripheral nerve sheath tumors of cranial nerves and intracranial contents: a clinicopathologic study of 17 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009 Mar;33(3):325-38.
  61. Schmidt RF, Yick F, Boghani Z, Eloy A, Liu JK. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the trigeminal nerve: a systematic review of 36 cases. *Neurosurg Focus*. 2013 Mar;34(3).
  62. Seferis C, Torrens M, Paraskevopoulou C, Psychidis G. Malignant transformation in vestibular schwannoma: report of a single case, literature search, and debate. *J Neurosurg*. 2014 Dec;121 Suppl:160-6.
  63. Shin M, Ueki K, Kurita H, Kirino T. Malignant transformation of a vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery. *Lancet*. 2002 Jul 27;360(9329):309-10.
  64. Stasik CJ, Tawfik O. (2006). "Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant triton tumor)". *Arch. Pathol. Lab. Med*. 130(12):1878–81.
  65. Stojadinovic A, Yeh A, Brennan MF. Completely resected recurrent soft tissue sarcoma: primary anatomic site governs outcomes. *J Am Coll Surg*, 194(4):436-47,2002.
  66. Vogel KS, Klesse LJ, Velasco-Miguel S, Meyers K, Rushing EJ, Parada LF. Mouse tumor model for neurofibromatosis I. *Science*, 286:2176-9,1999.
  67. Vraa S, Keller J, Nielsen OS, Sneppen O, Jurik AG, Jensen OM. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: the Aarhus experience. *Eur J Cancer*, 34((12)):1876-82, 998.
  68. Wanebo JE, Malik JM, VandenBerg SR, Wanebo HJ, Driesen N, Persing JA. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 28 cases. *Cancer*, 71((4)):1247-53,1993.
  69. Watson MA, Perry A, Tihan T, Prayson RA, Guha A, Bridge J, Ferner R, Gutmann DH. Gene expression profiling reveals unique molecular subtype of Neurofibromatosis Type I-associated and sporadic malignant peripheral nerve sheath tumors. *Brain Pathol*, 14(3):297-303,2004.
  70. Weiss SW, G.J. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. Edited, St. Louis, Mosby, Inc., 2001.
  71. Wong WW, Hirose T, Scheithauer BW, Schild SE, Gunderson LL. Malignant peripheral nerve sheath tumor: analysis of treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 42((2)):351-60,1998.
- 
-

72. Yanamadala V, Williamson RW, Fusco DJ, Eschbacher J, Weisskopf P, Porter RW. Malignant transformation of a vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery. *World Neurosurg.* 2013 Mar-Apr; 79(3-4):593. e1-8.
  73. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, DeLaney T, Glatstein E, Steinberg SM, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol*, 16((1)):197-203,1998.
  74. Yang T, Juric-Sekhar G, Born D, Sekhar LN. A case of malignant peripheral nerve sheath tumor of the hypoglossal nerve after stereotactic radiosurgery treatment. *J Neurol Surg Rep.* 2014 Aug; 75(1): e42-6.
  75. Ziadi A, Saliba I. Malignant peripheral nerve sheath tumor of intracranial nerve: a case series review. *Auris Nasus Larynx.* 2010;37(5):539-45.
-

## **TECNICHE CHIRURGICHE: INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI**

M. AMADORI, F. TRABALZINI, M. MAZZOLI, G. BABIGHIAN

### **INTRODUZIONE**

Il neurinoma dell'acustico, (NA) la cui incidenza è approssimativamente di 1/100.000 all'anno, rappresenta ca. l'8% dei tumori intracranici dell'adulto e l'80/90% di tutti i tumori dell'angolo ponto-cerebellare (APC); studi epidemiologici inoltre segnalano che la diagnosi (effettuata con una RM cerebrale con mezzo di contrasto - Gadolinio) ha un'incidenza maggiore nella 5a e 6a decade di vita, con età media dei pazienti intorno ai 50 anni. Tipicamente origina dal n. vestibolare nella sua porzione intracanalare, per poi fuoriuscire dal condotto uditivo interno (CAI), occupando l'angolo ponto-cerebellare fino a determinare una compressione cerebello-pontina, nei casi più voluminosi.

I sintomi clinici sono associati al coinvolgimento dei nn. cranici, alla compressione cerebellare e del tronco encefalico.

Come riportato da Samii e coll.<sup>14</sup> in un'analisi di oltre 1000 pazienti trattati presso il suo reparto, l'interessamento del n. cocleare supera il 95% e si manifesta con ipoacusia neurosensoriale ingravescente, più frequente sulle frequenze acute, ed acufeni (riferiti da ca il 60% dei pazienti affetti); occasionalmente il neurinoma può esordire con un'ipoacusia improvvisa. Nonostante il neurinoma coinvolga soprattutto il nervo vestibolare, solo un 60% dei pazienti segnala vertigine od instabilità. Altri sintomi riferiti dal paziente riguardano la compressione del nervo trigemino che si manifesta con parestesie/ipoestesia del volto, dolore (17% nella casistica di Samii) e paresi del n. facciale con alterazioni della sensibilità gustativa nel 6% dei pazienti.

### **MODALITÀ DI TRATTAMENTO**

Una volta confermata la diagnosi, i pazienti hanno la possibilità di diverse opzioni terapeutiche per il trattamento del loro neurinoma; esse includono: l'osservazione effettuata con RM cerebrale/rocche mastoidi ripetute nel tempo, la chirurgia stereotassica con "Gamma knife" e la micro-chirurgia. La selezione del trattamento dipende da una serie di variabili, come le dimensioni del neurinoma, la sua velocità di accrescimento, i disturbi associati, l'età del paziente ed il suo stato di salute generale.

---

---

Non esistono a tutt'oggi linee-guida oggettive di trattamento valide per tutti i neurinomi anche perché le variabili da mettere tra loro a confronto sono numerose.

Inoltre la maggior parte degli studi presenti in letteratura sono delle meta-analisi, pur considerando anche numeri elevati di pazienti trattati diversamente e nello stesso centro di riferimento.

Mancano per ovvi motivi, studi randomizzati o in doppio cieco che faciliterebbero nel tempo la creazione di un algoritmo sicuro.

### **OSSERVAZIONE (“Wait and rescan”)**

Prima di analizzare i diversi approcci chirurgici, volevamo sottolineare qualche dato per quanto riguarda il trattamento conservativo del neurinoma dell'acustico.

Il lento grado di accrescimento di molti NA, come confermano numerosi studi e metanalisi<sup>15,16,17,19</sup>, suggerisce infatti di proporre ai pazienti con caratteristiche precise (età avanzata, tumori di piccole dimensioni che non crescono, lieve ipoacusia senza disturbi vestibolari o del n. facciale...) un trattamento cosiddetto “Wait and scan”; esso consiste nel sottoporre periodicamente, ogni 6 mesi per un anno, poi una volta all'anno negli anni successivi, all'esame di RM questi pazienti, che potrebbero forse evitare le complicanze che la microchirurgia o la stereotassi non escludono a priori.

In primo luogo è di fondamentale importanza come viene valutata la dimensione del NA e quindi il suo accrescimento; come riportato da Nikolopoulos<sup>12</sup> e coll. il metodo più comune è misurare il massimo diametro del tumore al quale, però, sfugge tutta la componente intra-meatale; inoltre bisogna considerare che il tumore ha una struttura tridimensionale, spesso di forma irregolare; per tali motivi l'AAOHNS raccomanda che la grandezza dovrebbe essere valutata facendo la radice quadrata del prodotto dei due diametri maggiori sul piano assiale, anche se la maggior parte dei dati presenti in letteratura non valuta questo parametro.

Gli studi clinici<sup>4,11</sup> riportano dati di crescita di 0.3-4,8 mm/anno, ma tale accrescimento è stato registrato in percentuale del 29% - 54% dei pazienti sottoposti ad osservazione; negli altri casi il NA non cresce (alcune casistiche<sup>5,11,17</sup> riportano percentuali di non crescita che variano dal 9% al 75%, con una percentuale di riduzione del volume addirittura tra il 10% ed il 22%).

Nonostante siano stati fatti dei tentativi per identificare dei fattori predittivi di crescita, non è stata trovata alcuna relazione tra l'accrescimento del NA con l'età del paziente, la dimensione al momento della diagnosi, la localizzazione del tumore, la durata dei sintomi, il sesso e la lateralità. Da molti lavori<sup>3,4,5,10,11</sup> emerge che quello che succede nel primo anno, dopo la diagnosi, è cruciale nel prevedere i pattern di crescita che

---

sono classificati in 5 categorie, che nelle varie analisi riportate, si possono riassumere come segue: crescita costante, non crescita, crescita seguita da riduzione di volume, riduzione di volume seguito da crescita, nessuna variazione di volume.

La criticità di tutti gli studi, che comunque non sono riusciti ad identificare fattori predittivi, che possano influenzare la strategia e l'atteggiamento del medico verso il paziente con NA, sta poi nel medio-breve follow-up (5-8 anni), che non considera ovviamente il fatto che qualche NA potrebbe crescere anche dopo un periodo di stabilizzazione, come peraltro dimostrato. Sarebbero comunque necessari degli studi longitudinali per dare risposta ai quesiti irrisolti.

## **TRATTAMENTO CHIRURGICO**

Per quanto riguarda la scelta chirurgica, si possono offrire al paziente approcci diversi, in relazione alle dimensioni del NA, alla sua posizione, alla soglia uditiva all'età del paziente, ecc, ovvero: l'approccio della fossa cranica media (FM), l'approccio retrosigmoideo (RS), la via trans-labirintica (Tlab) e l'approccio endoscopico esclusivo per via trans-meatale.

Senza voler entrare in dettagli di tecnica chirurgica che tratteranno altri colleghi nei capitoli successivi, analizziamo per sommi capi quelle che sono le indicazioni e le valutazioni pre-operatorie dei vari approcci all'APC per l'exeresi del NA.

## **APROCCIO DELLA FOSSA MEDIA**

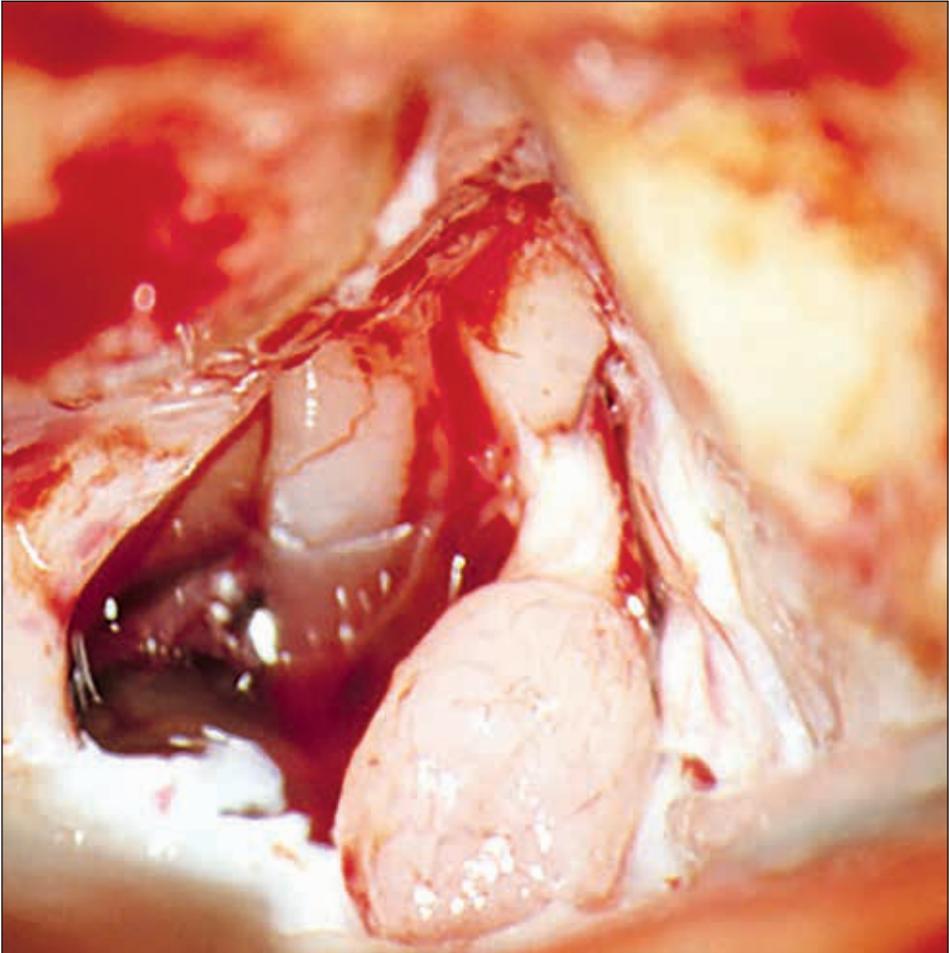
Tecnica descritta già nel 1904, che William House perfezionò e diffuse dal 1961; qualche decennio dopo, con lo sviluppo della Risonanza Magnetica con gadolinio, che ha permesso di riconoscere neurinomi sempre più piccoli, questa tecnica si è diffusa ulteriormente.

Come riportato da Shelton<sup>16</sup> e dai suoi colleghi dell'House Era Institute di Los Angeles, tale approccio fornisce una completa esposizione del pacchetto acustico-facciale nel CAI e permette la totale rimozione del NA dislocato lateralmente, senza una dissezione "alla cieca".

Anche se ovviamente l'esperienza del chirurgo può rendere semplici le cose difficili, tale approccio è tecnicamente difficile per l'assenza di reperi ben definiti e la limitata esposizione del CAI, che ostacola il controllo di un eventuale sanguinamento; inoltre il n. facciale è soggetto ad una maggior manipolazione rispetto agli altri approcci.

Le indicazioni per la fossa media, sono attualmente riservate ai tumori di piccole dimensioni (fino a 15 mm), con modesta estensione nell'APC e buon udito preoperatorio (classe A e B dell'AAOHNS).

---



**Fig. 1:** Exeresi di neurinoma intrameatale con approccio dalla fossa media dx; al davanti del neurinoma si può apprezzare il n. facciale.

Numerosi sono i lavori che riportano dati sulla morbilità in riferimento alla conservazione dell'udito e alla funzionalità del n. facciale dopo chirurgia. Oltre alle dimensioni di T, che rappresentano la variabile principale, le caratteristiche dell'esame ABR (alcuni autori riportano dati di conservazione dell'udito nel 80% dei casi con presenza di lieve latenza dell'onda V, rispetto a latenze oltre 0.6-2 msec., o destrutturazioni del tracciato) o della VNG (che registra l'attività del n. vestibolare superiore, per cui in caso di piccoli neurinomi la presenza/assenza di riflettività vestibolare segnala l'origine del tumore a carico della porzione inferiore/superiore del n. vestibolare) possono essere predittivi per quanto riguarda la conservazione dell'udito. I tumori che originano dal n. vestibolare superiore hanno una percentuale di conservazione dell'udito maggiore rispetto a quelli a partenza

dal vestibolare inferiore che coinvolgono più facilmente per contiguità il n. cocleare.

## **APPROCCIO TRANS-LABIRINTICO**

Rappresenta la via di accesso più diretta alle strutture vascolo-nervose dell'APC con l'esposizione di tutto il decorso del nervo facciale e costituisce l'approccio ideale nei casi di tumori di grosse dimensioni con marcato deficit uditivo.

Le controindicazioni a tale approccio riguardano il caso di unico orecchio udente o l'otite media cronica attiva, che richiede, prima del trattamento chirurgico di T, una petrosectomia sub-totale con chiusura del condotto uditivo esterno.

La "Trans-labirintica"<sup>2</sup> permette una demolizione totale del CAI, anche nella sua parte laterale fino al fundus, che permette una completa rimozione del tumore; inoltre il n. facciale viene seguito durante la dissezione nella sua porzione mastoidea e infralabirintica.

Un grosso vantaggio di questo approccio, rispetto a quello classico sub-occipitale del neurochirurgo, è rappresentato dalla posizione supina del paziente, con la testa girata, che elimina alcune delle possibili complicanze della posizione tipica neurochirurgica (semiseduta in pronazione), ovvero il rischio di embolia e il danno cerebellare per l'eccessiva retrazione dell'emisfero cerebellare.

Situazioni anatomiche di criticità sono rappresentate da un "High Jugular bulb", da un'eccessiva procidenza del seno sigmoide, e dal tegmen abbassato.

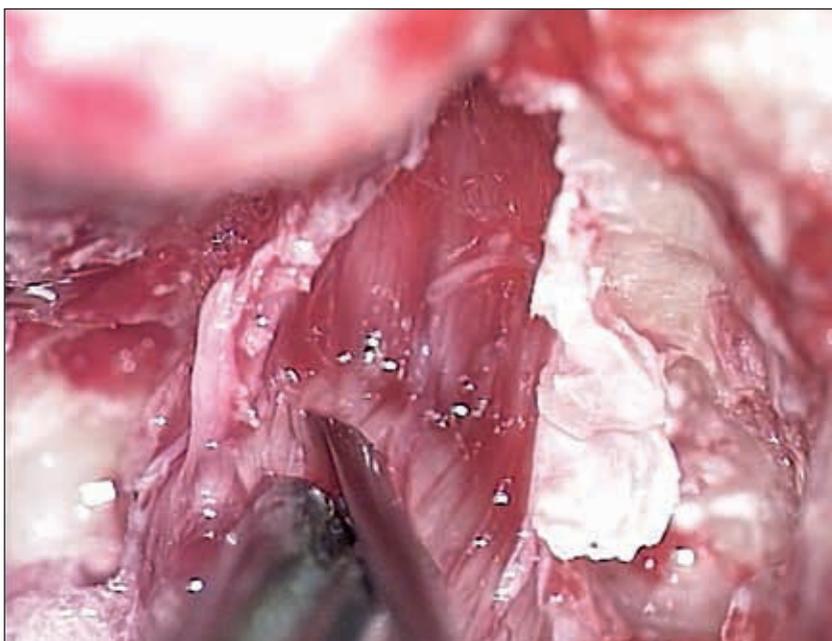
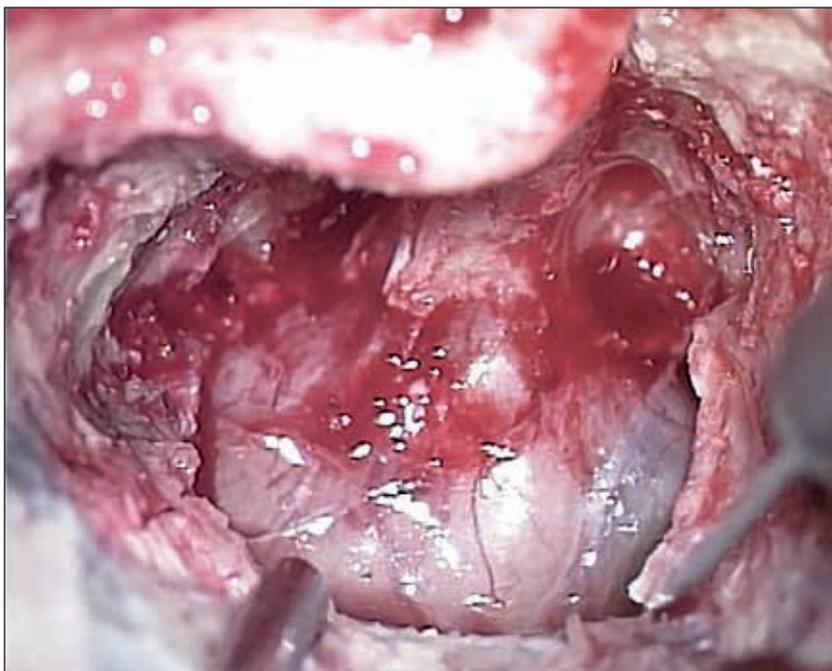
## **APPROCCIO RETROSIGMOIDEO**

Rappresenta la variante in posizione supina dell'approccio sub-occipitale, (approccio descritto già agli inizi del 1900) ed offre una visione panoramica della fossa cranica posteriore, vista da dietro, dal tentorio fino al forame magno, riducendone, rispetto ad esso, la retrazione cerebellare; tale approccio non sacrifica il labirinto.

La tecnica si è sviluppata verso gli anni '70 promossa a Marsiglia da Bremont e Magnan<sup>6</sup>, utilizzata anche con l'intento di correggere i conflitti vascolo-nervosi del 5°, 7° e 9° nervo cranico.

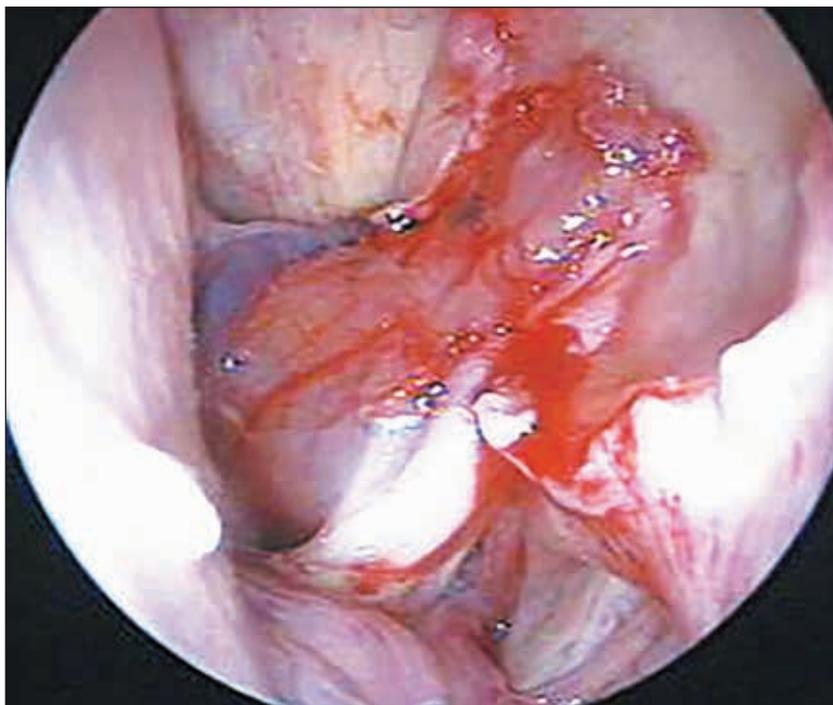
Il vantaggio principale di questo approccio è la possibilità di conservazione dell'udito (come per la fossa media), oltre al fatto di arrivare all'APC in minor tempo rispetto alla via trans-labirintica. I suoi limiti sono rappresentati dalle dimensioni del tumore, che non deve superare i 15-20 mm, dalla maggior incidenza di cefalea e di liquorrea post-operatoria.

---



**Fig. 2 e 3:** Approccio trans-labirintico sn: porzione extra-meatale di grosso neurinoma. In alto (Fig. 2) apertura della dura, in basso (Fig. 3) clivaggio della porzione intra-meatale del neurinoma con evidenza del n. facciale e del n. cocleare posteriormente.

---



**Fig. 4:** Approccio retrosigmoideo dx: fresatura della parete posteriore del CAI, che evidenzia la porzione intra-meatale del neurinoma.

Nei rari casi di seno sigmoide arretrato, situazione che riduce la visuale dell'APC, obbligando ad una eccessiva retrazione cerebellare, Silverstein e coll. hanno proposto una tecnica associata retrolabirintica ed antero-sigmoidea.

Una particolare attenzione deve essere rivolta ai tumori che si estendono fino al fondo del CAI per il rischio, con una dissezione "alla cieca" di danneggiare il canale semicircolare posteriore, i nn cocleare e facciale o di lasciare residui di tumore. Magnan<sup>6</sup> e collaboratori hanno descritto la possibilità di dissezione completa della parete posteriore del CAI fino al fundus, con completa rimozione del tumore, con utilizzo di tecnica oto-endoscopica.

L'approccio retrosigmoideo non viene normalmente consigliato in caso di:

1. udito non socialmente utile (a questo proposito per valutare l'udito si considera la nota classificazione AAOHNS o la più recente di Tokyo che considera 6 classi di danno uditivo, ovvero classe A con soglia media PTA di 20 dB e SDS dell'80%, classe B con soglia media PTA fino a 30 dB e SDS del 70%, poi C, D, E, ed F);
2. dimensioni di T sopra i 15-20 mm;
3. golfo giugulare molto alto, che supera il bordo inferiore del CAI;
4. età avanzata, sopra i 65/70 anni.

## APPROCCIO ENDOSCOPICO ESCLUSIVO

Lo sviluppo della tecnica oto-endoscopica di questi ultimi anni ha stimolato l'interesse per puntualizzare una tecnica esclusiva anche per il trattamento dei neurinomi.

Recentemente Presutti e Marchioni<sup>13</sup> hanno riportato i risultati di una decina di pazienti trattati con il solo approccio endoscopico trans-canalare in caso di piccoli neurinomi intrameatali, che escono di pochi mm nell'APC, con grave ipoacusia, vertigine invalidante, tumori in rapido accrescimento, o per la rimozione di residui di tumore dopo un approccio retrosigmoideo. Un capitolo successivo tratterà in dettaglio anche tale tecnica chirurgica.

## STRATEGIE DI TRATTAMENTO DEL NA

Alla luce di quanto sopra esposto e da quanto emerge dalla letteratura, pur non esistendo ancora linee-guida ufficiali di trattamento, riportiamo quanto presentato da Mazzoni<sup>9</sup> in occasione del corso EAONO di Siena del 2014, ovvero:

- in caso di piccoli neurinomi <10 mm, con udito di classe A/B (fino a 30 dB PTA) l'opzione è tra l'osservazione e una chirurgia che prevede la conservazione dell'udito (approccio della FM o RS); in caso di rischio operatorio o di grave ipoacusia, il trattamento prevede la sola osservazione;
  - per neurinomi tra 10 e 15 mm che non crescono, anche qui l'opzione è tra una chirurgia conservativa dell'udito (per classe A/B), l'approccio trans-labirintico in caso di udito non utile, o l'osservazione; in caso di crescita la scelta dovrebbe essere una trans-labirintica, anche se l'esperienza dell'operatore permette in questi casi un approccio della FM o RS; in pazienti a rischio l'unica opzione è ovviamente la radioterapia;
  - per neurinomi tra 15 e 25 mm, la scelta cade tra un approccio trans-labirintico vs una radioterapia;
  - per neurinomi oltre i 25 mm la scelta rispecchia la precedente, con l'opzione di una chirurgia parziale, seguita da radioterapia in caso di rischi intraoperatori;
  - per tumori di dimensioni enormi e di aspetto cistico, l'unica opzione è quella chirurgica.
- 
-

**Bibliografia**

1. Arthurs BJ, Fairbanks RK, Demakas JJ, Lamoreaux WT, Giddings NA, Mackay AR, Cooke BS, Elaimy AL, Lee CM. A review of treatment modalities for vestibular schwannoma. *Neurosurgical Review*, 2011;34:265-279.
  2. Brackmann DE, Cullen RD, Fisher LM. Facial nerve function after translabyrinthine vestibular schwannoma surgery. *Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 2007;136:773-777.
  3. Brooker JE, Fletcher JM, Dally MJ, Briggs RJ, Cousins VC, Smee RI, Malham GM, Kennedy RJ, Burney S. Quality of life among acoustic neuroma patients managed by microsurgery, radiation, or observation. *Otology and Neurotology*, 2010;31:977-984.
  4. Herwadkar A, Vokurka EA, Evand DGR, Ramsden RT, Jackson A. Size and growth rate of sporadic vestibular schwannoma: predictive value of information available at presentation. *Otology and Neurotology*, 2005;26:86-92.
  5. Hoistad DL, Melnik G, Mamikoglu B, Battista R, O'Connor CA, Wiet RJ. Update on conservative management of acoustic neuroma. *Otology and Neurotology*, 2001;22:682-685.
  6. Magnan J, Barbieri M, Mora R, Murphy S, Meller R, Bruzzo M, Chays A. Retrosigmoid approach for small and medium-sized acoustic neuroma. *Otology and Neurotology*, 2002;23:141-145.
  7. Maniakas A, Saliba I. Microsurgery versus stereotactic radiation for small vestibular schwannomas: a meta-analysis of patients with more than 5 years' follow-up. *Otology and Neurotology*, 2012;33:1611-1620.
  8. Martin TPC, Senthil L, Chavda SV, Walsh R, Irving RM. A protocol for the conservative management of vestibular schwannomas. *Otology and Neurotology*, 2009;30:381-385.
  9. Mazzoni A, Biroli F, Foresti C, Signorelli A, Sortino C, Zanoletti E. Hearing preservation surgery in acoustic neuroma. Slow progress and new strategies. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 2011;31:76-84.
  10. McLaughlin EJ, Bigelow DC, Lee JYK, Ruckenstein MJ. Quality of life in acoustic neuroma patients. *Otology and Neurotology*, 2014;36:653-656.
  11. Niemczyk K, Dubrulle F, Vannecloo FM, Lejeune JP, Bruzgielewicz A, Vincent C. Clinical implications of acoustic neuromas growth rate in volumetric study. *Annales d'oto-laryngologie et de chirurgie cervico faciale: bulletin de la Société d'oto-laryngologie des hopitaux de Paris*, 2002;119:259-263.
  12. Nikolopoulos TP, Fortnum H, O'Donoghue G, Baguley D. Acoustic neuroma growth: a systematic review of the evidence. *Otology and Neurotology*, 2010;31:478-485.
  13. Presutti L, Alicandri-Ciuffelli M, Cigarini E, Marchioni D. Cochlear schwannoma removed through the external auditory canal by a transcanal exclusive endoscopic technique. *Laryngoscope*. 2013 Nov;123(11):2862-7.
  14. Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (Acoustic neuromas). Hearing function in 1000 tumor resections. *Neurosurgery*, 1997;40:248-262.
  15. Sanna M, Khrais T, Russo A, Piccirillo E, Augurio A. Hearing preservation surgery in vestibular schwannoma: the hidden truth. *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, 2004;113:156-163.
  16. Shelton C, et Al. *Middle Fossa Approach in Otologic Surgery* W. Saunders Co. Ed. 2001.
  17. Smouha EE, Yoo M, Mohr K, Davis RP. Conservative management of acoustic neuroma: a meta-analysis and proposed treatment algorithm. *Laryngoscope*, 2005;115:450-454.
- 
-

18. Solares CA, Panizza B. Vestibular schwannoma: an understanding of growth should influence management decisions. *Otology and Neurotology*, 2008;29:829-834.
  19. Stangerup SE, Caye-Thomasen P, Tos M, Thomsen J. The natural history of vestibular schwannoma. *Otology and Neurotology*, 2006;47:547-552.
  20. Stangerup SE, Thomsen J, Tos M, Caye-Thomasen P. Long-term hearing preservation in vestibular schwannoma. *Otology and neurotology*, 2010;31:271-275.
  21. Yamakami I, Uchino Y, Kobayashi E, Yamaura A. Conservative management, gamma-knife radiosurgery, and microsurgery for acoustic neurinomas: a systematic review of outcome and risk of three therapeutic options. *Neurological Research*, 2003; 25: 682-690.
  22. Yang I, Sughrue ME, Han SJ, Aranda D, Pitts LH, Cheung SW, Parsa AT. A comprehensive analysis of hearing preservation after radiosurgery for vestibular schwannoma. *Journal of Neurosurgery*, 2010;112:851-859.
-

## LA VIA TRANSLABIRINTICA

C. ZAPPONE

La via Trans Labirintica (TL) è un approccio chirurgico per il Neurinoma dell'Acustico (NA), radicale, che asporta tutto il tumore e determina la perdita dell'udito.

È un approccio che si esegue attraverso la rocca petrosa (trans-temporale) senza la necessità di compressione o dislocazione delle strutture nervose (cervelletto o lobo temporale).

Si tratta di un intervento a morbidità bassa, con breve durata del tempo intradurale e breve convalescenza.

Nei neurinomi di piccole dimensioni, dopo chirurgia trans labirintica, il nervo facciale può risultare indenne nel 90% dei casi.

La via chirurgica è stata messa a punto da William F. House nel 1961.

È l'intervento elettivo in tutti quei pazienti che hanno già perso l'udito, indipendentemente dalle dimensioni, o che presentano una discriminazione vocale scarsa.

Consente l'exeresi di tumori di qualsiasi dimensione, nel caso di tumori di maggiori dimensioni può essere esteso alla dura retro-sigmoidea e con fresatura ossea più ampia.

### STORIA DELL'APPROCCIO

L'approccio trans-labirintico (TL) al neuroma acustico (NA) fu tentato inizialmente nel 1911, poi dimenticato per quasi mezzo secolo; fu Quix di Utrecht ad eseguire il primo approccio TL puro, nel 1911 (anche se il suo approccio non è riuscito a rimuovere gran parte del tumore), ma già altri prima di lui avevano sperimentato la petrosectomia per allargare l'approccio suboccipitale. I successivi tentativi di via TL eseguiti da altri chirurghi si sono dimostrati con risultati variabili.

Una devastante critica della via TL è stata espressa da due Neurochirurghi, leader all'epoca nel trattamento del neuroma acustico, come H. Cushing (1921) e W. Dandy (1925). Le critiche più importanti erano che l'approccio TL costringeva ad operare in un campo di azione stretto e profondo, circondato da importanti strutture vascolari, poi che la via TL si associava con frequenza a perdite di liquido cerebrospinale.

Esito chirurgico incompleto di Quix e intense critiche hanno portato i chirurghi ad abbandonare l'approccio TL per molti anni.

---

Solo nel 1961 William House, dotato di microscopio operatorio e di trapano ad alta velocità, ripropose l'intervento TL con successo, così la tecnica si diffuse rapidamente; egli affermò successivamente, riassumendo sinteticamente gli sforzi dei pionieri: "Hanno avuto le idee ed il desiderio, ma non gli strumenti tecnici."

Nel tempo la tecnica si è raffinata, la microchirurgia ed il monitoraggio intraoperatorio del nervo facciale hanno permesso di ridurre la mortalità ad un tasso che attualmente realisticamente è inferiore all'1%.

Attualmente rappresenta la via chirurgica più utilizzata nel trattamento del NA.

Lo scopo primario della chirurgia del NA è l'exeresi totale del tumore conservando, ove possibile, l'integrità anatomica e funzionale dei nervi cranici, con le minori sequele.

## INDICAZIONI

Le perfezionate e diffuse tecniche di indagine diagnostica e migliori conoscenze della biologia del Neurinoma hanno modificato nel tempo le indicazioni all'intervento.

Le recenti acquisizioni epidemiologiche hanno evidenziato che la maggioranza dei NA non cresce o cresce in maniera non significativa.

Un recente studio danese ha mostrato che circa l'80% dei NA intracraniali e il 65% dei NA che si sviluppano nell'Angolo Ponto-Cerebellare (APC) non crescono, o crescono in modo impercettibile; quindi l'indicazione chirurgica al neurinoma viene effettuata dopo aver documentato la crescita del NA, o per la presenza di disturbi clinici.

Anche nel caso che il neurinoma abbia una indicazione al trattamento vi sono varie opzioni di trattamento.

Inoltre va sempre valutato se il pz con NA possa rientrare nei parametri per una chirurgia con conservazione dell'udito, la via della Fossa Cranica Media (FCM) o la via Retrosigmoidea (RS) o in quelli per una radioterapia (Gammaknife).

La via translabyrinthica:

- essendo un approccio che si esegue attraverso la rocca petrosa senza necessità di una compressione delle strutture nervose (cervelletto o Fossa Cranica Media) trova indicazioni precise nei pazienti anziani o con condizioni fisiche generali scadenti.
  - Questa via permette una identificazione precoce del nervo facciale al fondo del condotto uditivo interno, ed è particolarmente preziosa nei casi di tumori di medi e grandi dimensioni (>15 mm).
  - La rimozione del blocco labirintico posteriore (canali semicircolari, sacculo, utricolo) comporta la perdita dell'udito, quindi trova indicazione nei casi in cui l'udito è assente o compromesso: Audiometria con toni puri (PTA= Pure Tone Average) peggiore di 30 dB; Audio-
-

metria vocale (SDS= Speech Discrimination Score) uguale o migliore al 70%; Potenziali Uditivi Evocati (ABR) con alterazioni maggiori.

## CONTROINDICAZIONI

Come tutti gli interventi di oto-neurochirurgia, l'intervento presenta un rischio minimo di mortalità, per cui va posta attenzione ad alcuni fattori:

- NA che non abbiano tendenza a crescere.  
Poiché potrebbero non avere l'indicazione ad un trattamento, soprattutto nei pz anziani sopra i 65 anni.
- NA piccoli con buon udito conservato.  
Poiché potrebbero avere una indicazione a trattamenti chirurgici che si pongono l'obiettivo di conservare l'udito come la via retrosigmoidea o della Fossa Cranica Media.
- Relative: seno sigmoideo anteriore o procidente o bulbo giugulare alto.

In realtà un seno sigmoideo anteriore limita lo spazio per la mastoidectomia, per NA di piccole dimensioni non modificata la scelta dell'approccio, ma richiede una attenta valutazione preoperatoria; anche il bulbo giugulare alto (in alcuni casi giunge quasi a contatto del condotto uditivo interno) può rappresentare un elemento di difficoltà che può essere superato abbassando lo stesso, comunque è richiesta una certa abilità chirurgica.

## ACCERTAMENTI PREOPERATORI

Naturalmente si presuppone che il pz sia in discrete condizioni generali, in caso di scadenti condizioni generali sono da preferire trattamenti alternativi alla chirurgia come la Gammaknife o l'osservazione.

Per meglio valutare i fattori che influenzano la scelta dell'approccio chirurgico sono necessari almeno questi esami essenziali:

- Esame audiometrico tonale e vocale
- Potenziali Uditivi Evocati (ABR)
- Risonanza Magnetica dell'APC con Gadolinio
- Tomografia Computerizzata della rocca petrosa.

## TEMPI CHIRURGICI

La durata dell'intervento è variabile, è intuitivo che i NA di piccole dimensioni possano essere asportati in poco tempo, altri possono richiedere anche 8-10 ore, quindi è richiesto che più operatori si alternino sullo stesso tavolo operatorio.

---

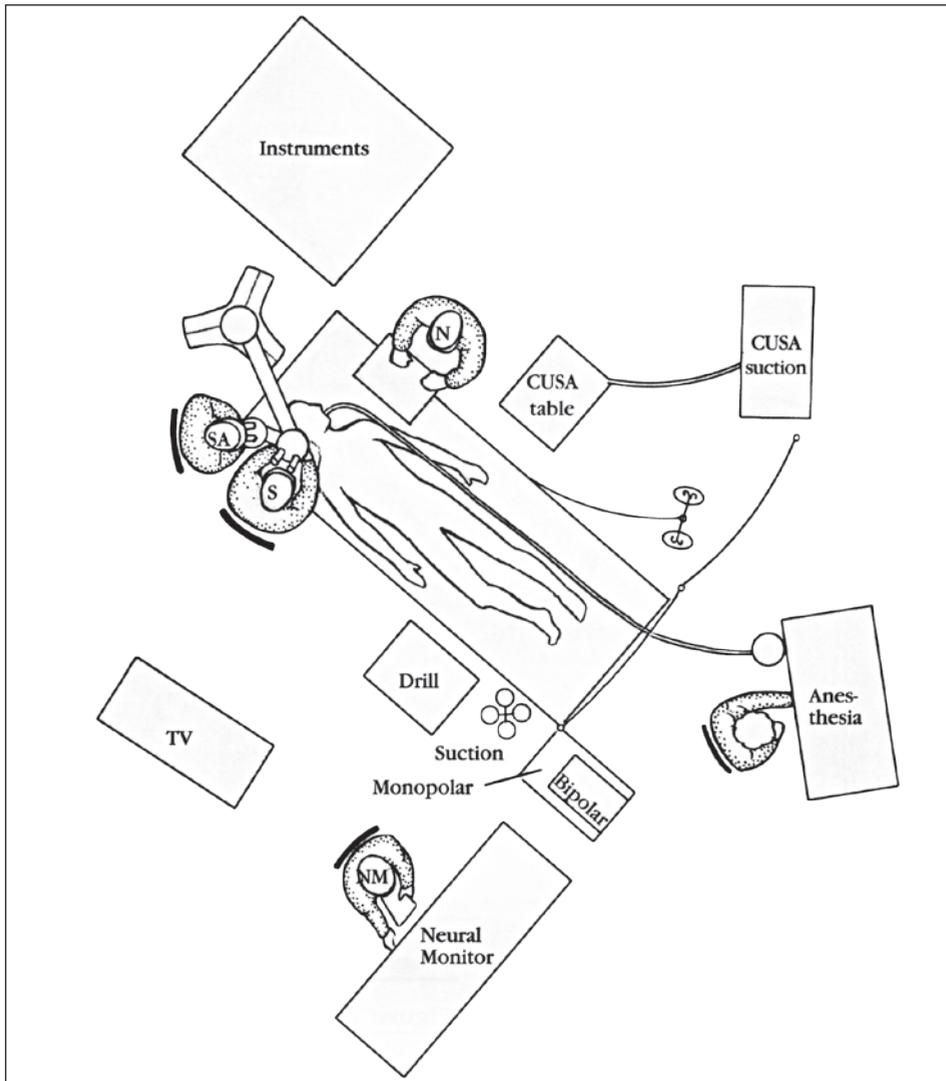
La sala operatoria dovrà essere spaziosa e richiede che il materiale necessario per tutto l'intervento sia già disponibile ad inizio intervento; tutto ciò per ridurre il numero di ingressi/uscite dalla sala operatoria durante l'intervento e ridurre le possibili contaminazioni.

La sterilità della sala operatoria dovrà essere attentamente verificata, così come quello dello strumentario chirurgico.

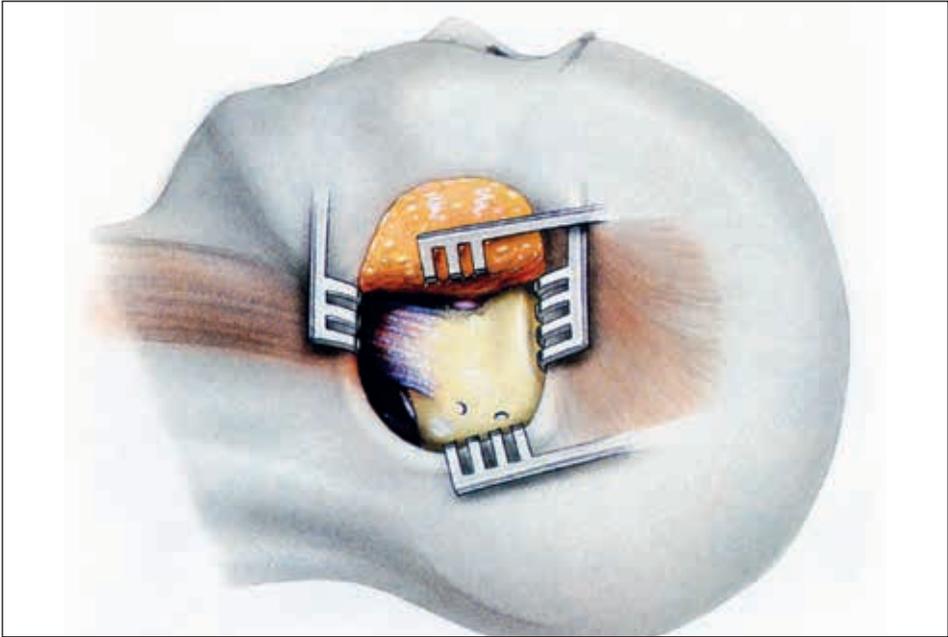
I protocolli di profilassi antibiotica perioperatoria dovranno essere validati. Dovrà essere previsto lo spazio per l'anestesista in posizione distante dal campo operatorio, per non ridurre gli spazi per l'operatore (vedi fig.1); l'anestesista dovrà essere dedicato o comunque esperto di oto-neurochirurgia per agevolare alcuni tempi chirurgici; deve essere prevista una osservazione post-operatoria di tipo intensivo o in centro di Rianimazione, per meglio valutare i parametri vitali.

1. La via d'accesso comincia con una incisione retroauricolare a C a 5 cm dal solco retroauricolare (vedi fig. 2).
  2. Incisione a T del periostio e lembo fibro-muscolare.
  3. Si procede ad una mastoidectomia totale (vedi fig. 3).
  4. Si continua scheletrizzando la dura della fossa cranica media e della fossa posteriore pre e retro-sinusale, del seno sigmoideo e del nervo facciale nel suo tratto mastoideo (vedi fig. 4).
  5. La rimozione del blocco labirintico posteriore porta il chirurgo direttamente sul condotto uditivo interno (C.U.I.) con tutto il suo contenuto. Il tumore viene così raggiunto per via totalmente extradurale (vedi fig. 5 e 6).  
Permette una identificazione precoce del nervo facciale al fondo del condotto uditivo interno, prezioso particolarmente nei T. più grandi.
  6. Segue l'apertura della dura (vedi fig. 7) e l'identificazione dei poli tumorali (vedi fig. 8).
  7. È possibile la riduzione intracapsulare del tumore (svuotamento o debulking del tumore).
  8. Poi si procede alla dissezione della capsula del NA dalle strutture vascolari e neurologiche dell'angolo ponto-cerebellare.
  9. Il nervo facciale, spesso compresso e spinto in avanti dal tumore, viene identificato prima a livello della sua radice al tronco cerebrale, poi viene seguito e dissecato sino alla completa liberazione e per ultimo viene eseguita la sua dissezione al fondo del CUI; tale tecnica di dissezione del NA dal nervo facciale è detta "centripeta": dal centro "tronco" alla periferia "fondo del CUI".
  10. Una volta rimossa completamente la capsula tumorale, e sezionato il nervo VIII, si esegue una emostasi accurata per evitare qualunque emorragia postoperatoria, ponendo attenzione a non coagulare la AICA (Arteria Cerebellare Antero-Inferiore) e la PICA (Arteria Cerebellare Postero-Inferiore).
  11. La cavità viene colmata con strisce di grasso prelevato dall'addome.
-

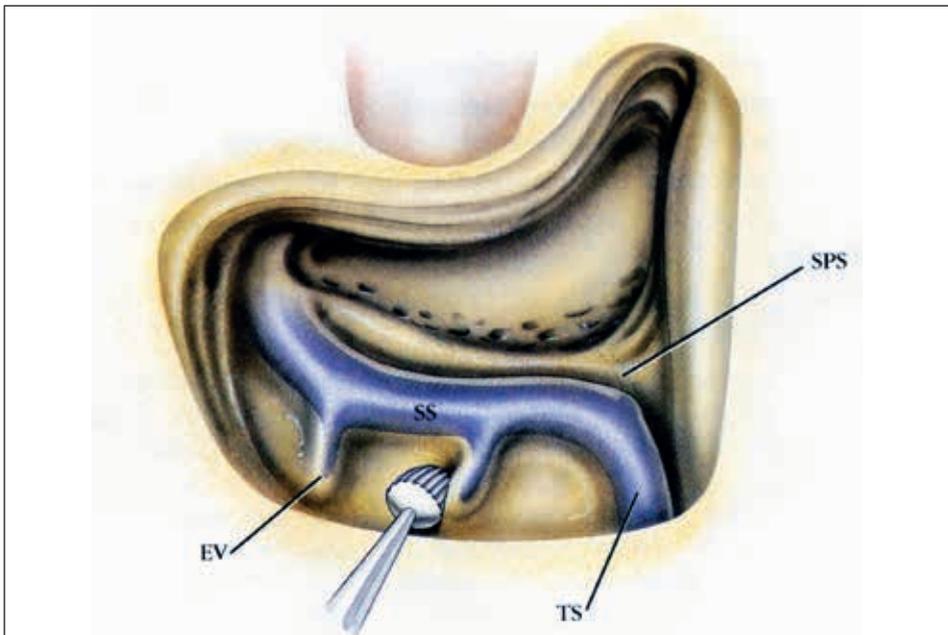
12. L'attico, dopo la rimozione dell'incudine, viene oblitterato con grasso o muscolo o fascia o periostio per evitare la rino-liquorrea (perdita di liquido cerebrale attraverso la comunicazione dell'orecchio medio con il naso).
13. A fine intervento, la via d'accesso viene chiusa in più strati ed il paziente svegliato e trasferito nell'unità di terapia intensiva dove il paziente resterà una notte.



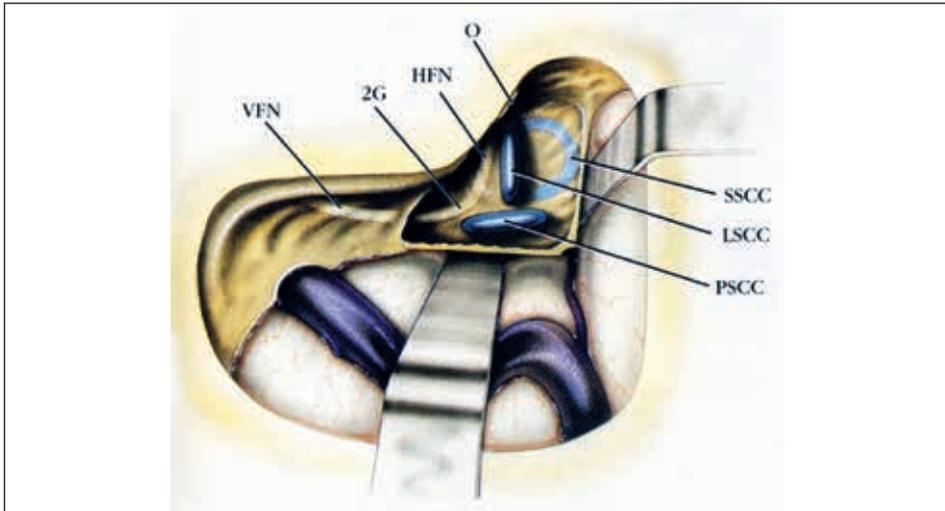
**Fig. 1:** Disposizione in sala operatoria, pz in decubito supino e testa ruotata, monitoraggio del nervo facciale o altri nervi cranici, disposizione degli strumenti (da Robert Jackler, Atlas of Neurotology).



**Fig. 2:** Via TransLabirintica Incisione cutanea a 4-5 cm dal solco retroauricolare (da RK Jackler).

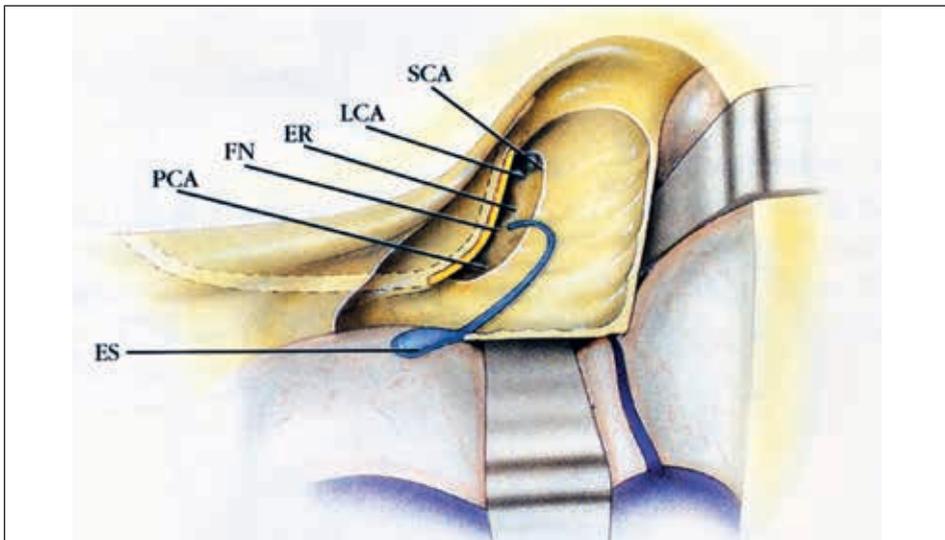


**Fig. 3:** Via TransLabirintica: prime fasi della mastoidectomia. SS: Seno Sigmoide; EV: Vena emissaria mastoidea; ST: Seno Trasverso; SPS: Seno petroso superiore (da RK Jackler).



**Fig. 4:** Via TransLabirintica: è stata scoperta la dura della FCM; è stato scoperto il seno Sigmoide sino al seno trasverso; si intravede il decorso del nervo facciale; si intravedono i canali semicirculari.

VFN: Nervo Facciale, porzione Verticale o mastoidea; 2G: secondo ginocchio del nervo facciale; HFN: Nervo Facciale, porzione orizzontale; SSCC: Canale Semi-Circolare Superiore; LSCC: Canale Semi-Circolare Laterale; PSCC: Canale Semi-Circolare Posteriore (da RK Jackler).

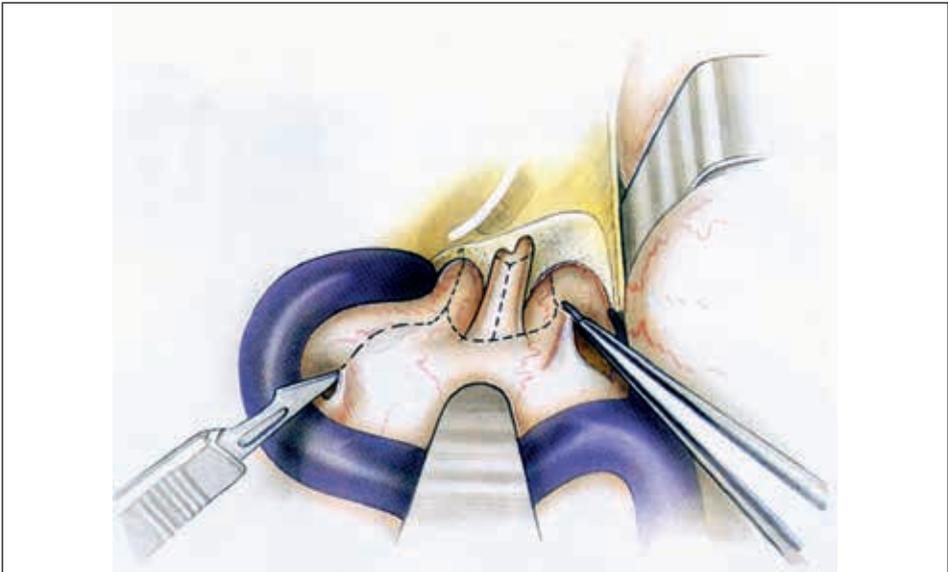


**Fig. 5:** Via TransLabirintica: sono stati fresati i canali semicirculari, si evidenziano i reperi del fondo del condotto uditivo interno.

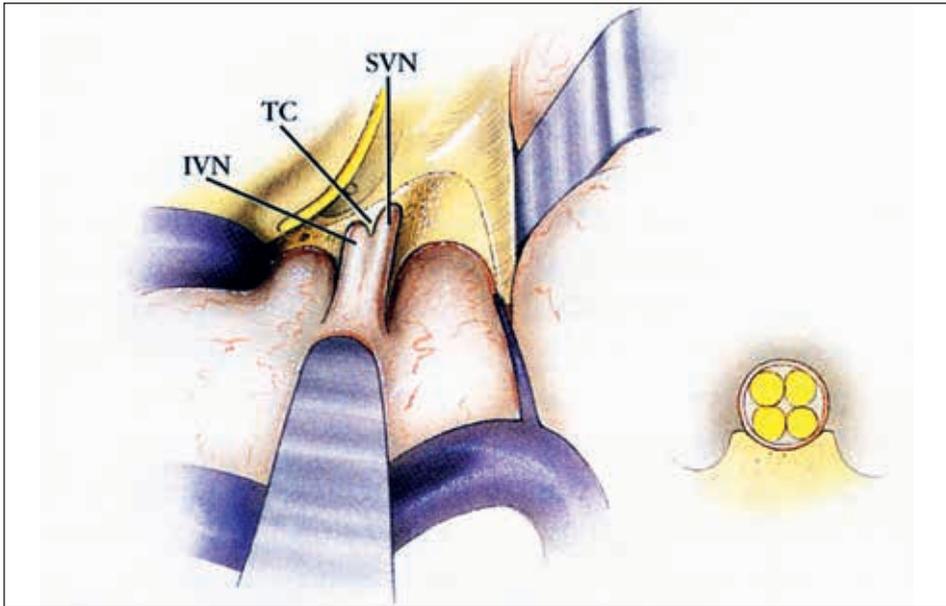
ES: Sacco Endolinfatico; PCA: Ampolla canale semicircolare Posteriore; FN: Nervo Facciale; ER: Recesso Ellittico dell'utricolo; LCA: Ampolla canale semicircolare Laterale; SCA: Ampolla canale semicircolare Superiore (da RK Jackler).



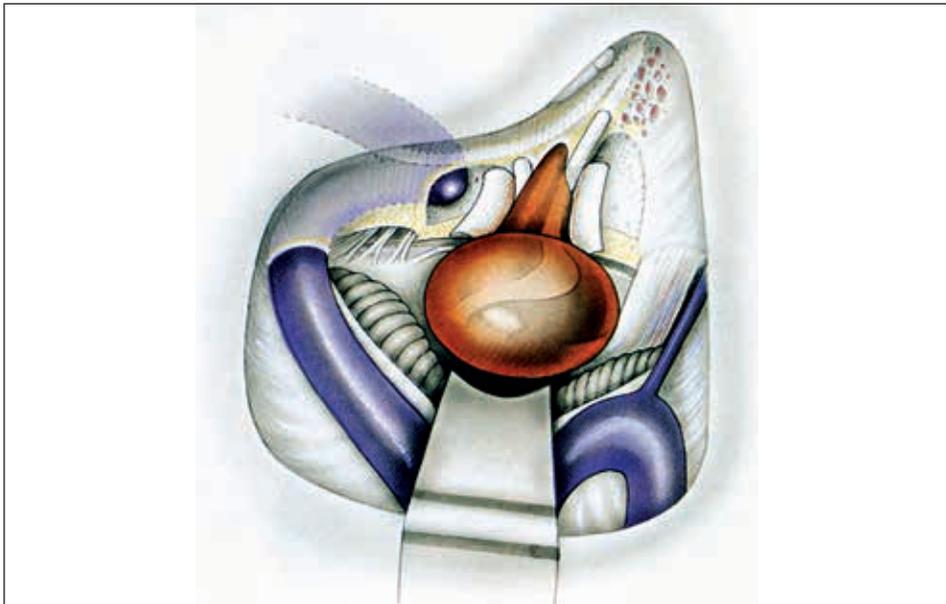
**Fig. 6:** Via TransLabirintica: la fresatura ossea ha rimosso il piccolo tassello osseo che riveste il CUI, la fresatura può continuare sia superiormente che inferiormente al CUI (da RK Jackler).



**Fig. 7:** Via TransLabirintica: apertura della dura per NA di medie-grandi dimensioni; per NA di piccole dimensioni l'apertura della dura è molto inferiore. La dura viene coagulata (bipolare) sollevata, quindi tagliata; è visibile la cresta trasversale (da RK Jackler).



**Fig. 8:** Via TransLabirintica: si evidenzia la cresta trasversale che divide il Nervo Vestibolare superiore da quello inferiore. IVN: Nervo Vestibolare Inferiore; TC: Cresta Trasversale; SVN: Nervo Vestibolare Superiore (da RK Jackler).



**Fig. 9:** Via TransLabirintica: esposizione di un NA di circa 2 cm in APC; si vede come l'approccio sia sufficiente per una rimozione sicura ed adeguato anche per NA più grandi (da RK Jackler).

## PRECAUZIONI OPERATORIE

L'esecuzione della via translabirintica richiede non solo la conoscenza dei tempi chirurgici, ma anche di alcune soluzioni chirurgiche che devono essere ben presenti nel bagaglio culturale dell'operatore che affronti questa chirurgia.

- Evitare di entrare nel lume del CUE mentre si assottiglia l'osso della parete postero-superiore del CUE.
- Se il Seno Sigmoidale (SS) protrude anteriormente (limitando l'esposizione) si rimuove l'osso che ricopre il seno con fresa diamantata e si rimuovono con pinze smusse le schegge di osso residue, poi si coagula con pinza bipolare la superficie del seno.
- Un metodo alternativo per migliorare l'esposizione consiste nel creare un'isola di osso liberamente flottante sottile, situata al di sopra del tratto medio del SS (Isola di Bill); quest'osso protegge il seno durante tutto l'intervento sull'APC.
- Scheletrizzare il nervo facciale con fresa diamantata nel tratto mastoideo, lasciando solo un esile strato di osso; il monitoraggio del nervo è utile per salvaguardare lo stesso.
- Proseguire la dissezione del labirinto posteriore (canali semicirculari) sino all'ampolla del cscs e cscl, quindi sino alla macula dell'utricolo (vedi fig. 5).
- Rimuovere completamente l'osso per un cm. al di sopra della dura della FCP; dal margine anteriore del SS fino alla superficie superiore ed inferiore del poro acustico.
- Rimuovere quanto più osso possibile superiormente e intorno al CUI, soprattutto per i NA di maggiori dimensioni (vedi fig. 7).
- L'osso va rimosso dalla superficie supero-laterale del CUI per permettere l'identificazione della *Bill's bar* e del nervo facciale anteriormente, in corrispondenza del suo ingresso nel canale di Falloppio (vedi fig. 8).

## SUGGERIMENTI UTILI

Questo intervento richiede molte attenzioni ed accorgimenti che si apprendono solo con l'esperienza ed è necessario assistere attentamente all'esecuzione di molti interventi prima di eseguire tutto o parte dell'intervento stesso. Si daranno alcuni suggerimenti acquisiti nel tempo.

- È importante identificare gli estremi periferici (CUI-Falloppio) del nervo facciale prima di asportare il tumore.
  - Si identifica prima il nervo vestibolare superiore, poi la *Bill's bar*, poi il nervo facciale.
  - Non esercitare pressione mediale sul tumore, per evitare che questa si trasmetta al nervo facciale e determini un deficit da stiramento.
-

- Se vi sono aderenze tra facciale e tumore, vanno tagliate e non trazzionate, per evitare stiramenti.
- Prima di aprire la dura della FCP, coagularla con pinza bipolare lungo la sezione di taglio, poi sollevarla leggermente con uncino ad angolo retto e tagliarla con microforbice retta.
- Proteggere il cervelletto inserendo spugne di merocel® piatte tra tumore e cervelletto; rimuoverle a fine intervento.
- Quando è ben visibile la massa del tumore, prima di procedere al debulking, coagulare con pinza bipolare la superficie del T. (i vasi sanguigni sulla superficie aiutano a delimitare la superficie del NA), ciò permette di ridurre il sanguinamento.
- Evitare di coagulare i vasi poggiati sul nervo facciale, anche in caso di sanguinamento, è sufficiente poggiare uno spongostan® o cotoneide ed attendere l'emostasi spontanea.
- Dopo aver svuotato il NA e rimosso parzialmente la capsula, procedere ad isolare il NA dalle strutture adiacenti.
- Dopo aver identificato il nervo facciale medialmente sul tronco, identificare il nervo cocleo-vestibolare e sezionarlo, dopo coagulazione.
- Se l'AICA interferisce nel campo operatorio, coprirlo con un merocel® e allontanarla delicatamente.
- Se si formano coaguli ematici, lavarli con irrigazione di fisiologica o soluzione bilanciata a 37°C ed asportarli.
- La conservazione delle arterie e delle vene è un compito delicato che necessita di un'ampia esperienza di microchirurgia. Un'occlusione o la rottura di questi vasi può arrecare gravi disturbi neurologici al paziente e, nei casi estremi, l'emiplegia o la morte.
- Se accidentalmente non si è tamponato l'attico, mentre si sta chiudendo, è necessario riaprire perché il rischio di rino-liquorrea è alto.

## COMPLICANZE

Come tutti gli atti chirurgici, la complicanza è un evento temibile, ma se l'esecuzione di tutte le procedure (compreso un consenso con chiara informazione del pz sui rischi generici e sui rischi specifici connessi a dimensione, età, ecc.) è stata corretta, si ridurrà la responsabilità dell'operatore e/o dell'equipe.

- La complicanza maggiore è l'evento morte che nei centri qualificati è sempre inferiore all'1%. La attenta verifica di tutti i fattori, in casi in cui è stata a rischio la vita del pz in precedenti interventi, anche se poi si è risolta positivamente, è un atto obbligato per ridurre la probabilità di questo grave evento.
  - Rinoliquorrea: molti autori descrivono l'incidenza di questa complicanza tra il 3 e 6% dei casi operati; critica è l'obliterazione dell'attico
-

(dopo aver rimosso l'incudine) con grasso o altro materiale; va prevenuta ponendo attenzione proprio nelle fasi finali dell'intervento. In alcuni casi si risolve spontaneamente dopo alcuni giorni dopo l'intervento; in caso di persistenza può essere necessario obliterare la tuba ossea via FCM. Anche se asintomatica, non va trascurata per il rischio di meningite che ne deriva.

- Meningite postoperatoria: evento grave che deve essere prevenuto con la sterilità dello strumentario e dei presidi medici utilizzati, con riduzione al minimo dei vari operatori sanitari presenti in sala operatoria, con l'adozione di misure di antisepsi in sala operatoria nel giorno che precede l'intervento, nell'adozione di un adeguato e sperimentato protocollo di profilassi antibiotica che comprenda anche gli stafilococchi; la sala operatoria deve essere spaziosa e l'operatore non deve avere "contatti" con persone o oggetti non sterili; la asepsi dell'operatore (camice, mascherina, guanti, cappellino, ecc.) deve essere rigorosa.

La diagnosi precoce è importante per ridurre la gravità della meningite: ai primi segni clinici, anche in assenza del quadro completo deve essere eseguita una puntura lombare con esame microbiologico e cellulare del liquor; se gli elementi cellulati nel liquor sono superiori a 1.000/ml, anche in caso di assenza o negatività dell'esame microbiologico, va sospettata la meningite ed iniziato il trattamento.

- Deficit del nervo facciale: il rischio sul nervo è spesso proporzionato alle dimensioni del NA poiché il nervo stesso, con l'aumento di volume del NA, viene sottoposto a stiramento e schiacciamento; anche in caso di integrità anatomica, il nervo, se sottoposto a stiramento, può risultare deficitario. A fine intervento si sottopone a stimolazione sul tronco e nel CUI; se anatomicamente integro si può attendere anche un anno prima di osservare un suo recupero. Se il nervo è sfilacciato o interrotto e la stimolazione è negativa, va previsto un innesto, appena possibile.

## CONCLUSIONI

La via translabyrinthica rappresenta l'approccio chirurgico più utilizzato per il trattamento del Neurinoma dell'Acustico, da alcuni anni viene utilizzato anche dai colleghi neurochirurghi, spesso in collaborazione con gli specialisti ORL.

Lo spazio che questo approccio si è guadagnato nel tempo è dovuto alle ridotte sequele neurologiche per NA di tutte le dimensioni per le assenti o ridotte trazioni su cervello o cervelletto.

La riduzione dei tempi "ossei" grazie all'uso di trapani ad alta velocità e quindi dei tempi chirurgici globali, rappresenta un ulteriore punto a vantaggio di questa via di approccio.

---

La salvaguardia del nervo facciale, sovrapponibile a quella ottenuta con altri approcci chirurgici, è comunque molto soddisfacente.

L'approccio chirurgico richiede un paziente training su modelli, frequenza in sala operatoria, ma soprattutto l'osservazione di tutte le cautele chirurgiche e di ordine generale che questo tipo di chirurgia prevede.



## Bibliografia

1. Brackmann DE. Translabyrinthine approach to the cerebellopontine angle: Surgical anatomy and technique. *Neurological Surgery of the Ear*, 2(18):135-147,1979.
  2. Brackmann DE. Acoustic Neuroma Surgery: Otologic Medical Group results. *Neurological Surgery of the Ear*, 2(35):248-259, 1979.
  3. Brackmann DE. A Review of Acoustic Tumors: 1979-1982. *American Journal of Otolology*, Volume 5, Number 3, pp:223-244, January,1984.
  4. Brackmann DE, Cullen RD, Fisher LM. Facial Nerve Function After Translabyrinthine Vestibular Schwannoma Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*, May 2007;136(5):773-7.
  5. Brackmann DE, Hitselberger WE, Fucci MJ. Acoustic Neuromas: Translabyrinthine Approach, *Neurosurgical Issues in Otolaryngology: Principles and Practice of Collaboration*; ed. Arriaga MA; Day JD, Lippincott Williams & Wilkins, pp:139-150, Philadelphia 1999.
  6. Calabrese V, Mazzoni A, Pareschi R, Danesi G. Anatomical and functional preservation of facial and cochlear nerves in acoustic neuroma surgery: our experience in 300 cases; *Acoustic Neuroma, 1992 Proceedings of the First International Conference Copenhagen, Denmark, August 25-29,1991*. Kugler Publications, Amsterdam, 665-670,1992.
  7. Fayad JN, Schwartz MS, Slattery WH, Brackmann DE. Prevention and Treatment of Cerebrospinal Fluid Leak After Translabyrinthine Acoustic Tumor Removal; *Otology & Neurotology*, 28:387-390, Vol. 29, No. 3, April 2007.
  8. House WF, Graham MD. Surgery of acoustic tumors. *Otolaryngol Clin North Am*. 1973 Feb;6(1):245-266.
  9. Jackler RK. *Atlas of neurotology and SkullBase Surgery*. Mosby Year Book Inc, 1996.
  10. Lanman TH, Brackmann DE, Hitselberger WE and Subin B. Report of 190 consecutive cases of large acoustic tumors (vestibular schwannoma) removed via the translabyrinthine approach; *J. Neurosurg*, Volume 90, pp:617-623, April 1999.
  11. Minola E, Farina C, Zappone C, Arosio M, Lorenzi N, Mazzoni A. Short-term antibiotic prophylaxis for the prevention of Wound infections an secondary meningitis in Acoustic Neuroma surgery: A then year experience in a regional hospital; *J Chemother* 2000 Dec;12(6):521-4.
  12. Pareschi R, Calabrese V, Danesi G, Zappone C. Chirurgia del neurinoma dell'VIII nervo cranico: nostra esperienza in 240 casi; 77° Congresso Nazionale SIO, Stresa 23-26 maggio 1990 pp 31-34.
  13. Russo A, Taibah A, Landolfi M, Vassalli E, Pasanisi G, and Sanna M. Translabyrinthine removal of an acoustic neuroma in a contracted mastoid. *Acoustic Neuroma, 1992 Proceedings of the First International Conference Copenhagen, Denmark, August 25-29,1991*. Kugler Publications, Amsterdam, 391-392,1992.
  14. Sanna M, Gandolfi A, Mazzoni A, Zini C, Pasanisi E. Management of facial nerve in acoustic tumors surgery; *Atti International Conference on: Controversies in Otology and Otoneurosurgery*, 31 agosto 6 settembre 1986, Alghero.
  15. Sanna M, Zini C, Mazzoni A, Gandolfi A, Pasanisi E, Pareschi R. Facial nerve and acoustic neuroma. In: *Neurinomes de L'Acoustique - Acquisitions et Controverses*, 71-80, 1988. Ed Medicales Pierre Fabre.
  16. Sanna M, Tufarelli D, Meli A, Alesii A, De Angelis E, Badaracco C, Falcioni M. Quality of life after acoustic neuroma surgery. *Otol Neurotol*. 2006 Apr;27(3):403-9.
-

17. Zappone C, Mazzoni A, Minola E, Farina C, Danesi G, Calabrese V. Profilassi antibiotica perioperatoria short-term con vancomicina e netilmicina nella chirurgia del neurinoma dell'acustico; 81° Congresso Nazionale SIO Capri 7-11 giugno 1994 p 138.
  18. Zappone C, Federico C. Strategia terapeutica degli Schwannomi Vestibolari. IX Congresso Nazionale SIB (Società Italiana del Basicranio) Legnano 3-5 novembre 2006.
  19. Zappone C, Minola E, Farina C, Lorenzi N, Mazzoni A, Goglio A. Short term antibiotic prophylaxis in acoustic neuroma surgery the clinical experience and the review of the literature. Infectious Diseases Dept, ENT Dept and Microbiology Institute, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy.
  20. Zappone C, Farina C, Mazzoni A. Prevention of meningitis in acoustic Neuroma surgery. Use of a short-term prophylactic protocol; Abstract book 2° European Skull Base Society Congress, Paris, 22-26 april 1995 p 238.
- 
-



## **LA VIA RETROSIGMOIDEA, CON O SENZA L'AUSILIO ENDOSCOPICO**

G. DANESI

L'approccio retrosigmoideo è una procedura per accedere all'angolo ponto-cerebellare (APC).

Viene ampiamente utilizzato nel trattamento di patologie come schwannomi dell'VIII n.c. e dei n.c. inferiori, meningiomi della superficie posteriore dell'osso petroso, tumori del sacco endolinfatico, tumori epidermoidi, papillomi del plesso coroideo, cisti aracnoidee, condromi petroclivali e condrosarcomasi, conflitti neurovascolari e per consentire l'inserimento di impianti al tronco encefalico. Tradizionalmente effettuata per consentire la visualizzazione microscopica binoculare della fossa cranica posteriore, la via di approccio retrosigmoideo è comunemente utilizzata in neurochirurgia. Questo articolo descrive la nostra tecnica, mettendo in evidenza i punti salienti, ed include una discussione sull'ausilio endoscopico come aggiunta all'approccio.

### **TECNICA CHIRURGICA**

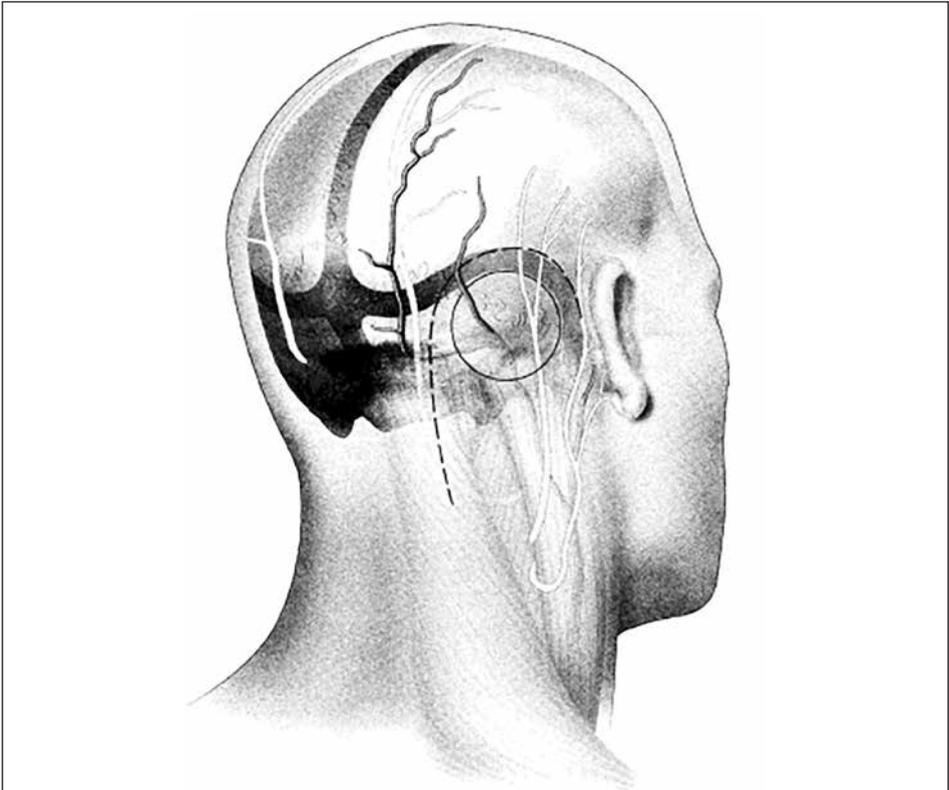
In anestesia generale, il paziente viene posizionato in posizione supina con la testa girata, che poggia su un reggi testa ad anello e fissato saldamente. Per consentire il monitoraggio del nervo facciale vengono collocati degli elettrodi nella muscolatura facciale omolaterale. Dopo la preparazione standard del campo chirurgico, si infila con anestetico locale con adrenalina. Viene effettuata una incisione cutanea a "C" a 4 centimetri dal solco retroauricolare (Fig. 1). I tessuti sottocutanei sono elevati anteriormente e fissati con suture in retrazione. Viene allestito un lembo fibromuscolare a base inferiore, che viene scollato dalla teca cranica con l'ausilio di uno scollatore e della diatermia monopolare. L'arteria e il nervo occipitale sono conservati al fine di mantenere una buona vascolarizzazione del lembo e ridurre il rischio di cefalea post-operatoria. La mastoide e l'osso suboccipitale devono essere completamente esposti, con il lembo rigirato inferiormente e suturato ai tessuti molli adiacenti. Posteriormente i tessuti molli vengono sollevati mediante diatermia monopolare per circa 1 cm lungo la linea di incisione in modo da permettere il posizionamento di clip di Raney da cuoio capelluto, favorendo l'emostasi e per consentire l'ancoraggio del collettore irrigazione e del sacchetto. In questo tempo

---

---

chirurgico si verifica spesso sanguinamento dalla vena emissaria mastoidea, che può essere controllato con cera per osso.

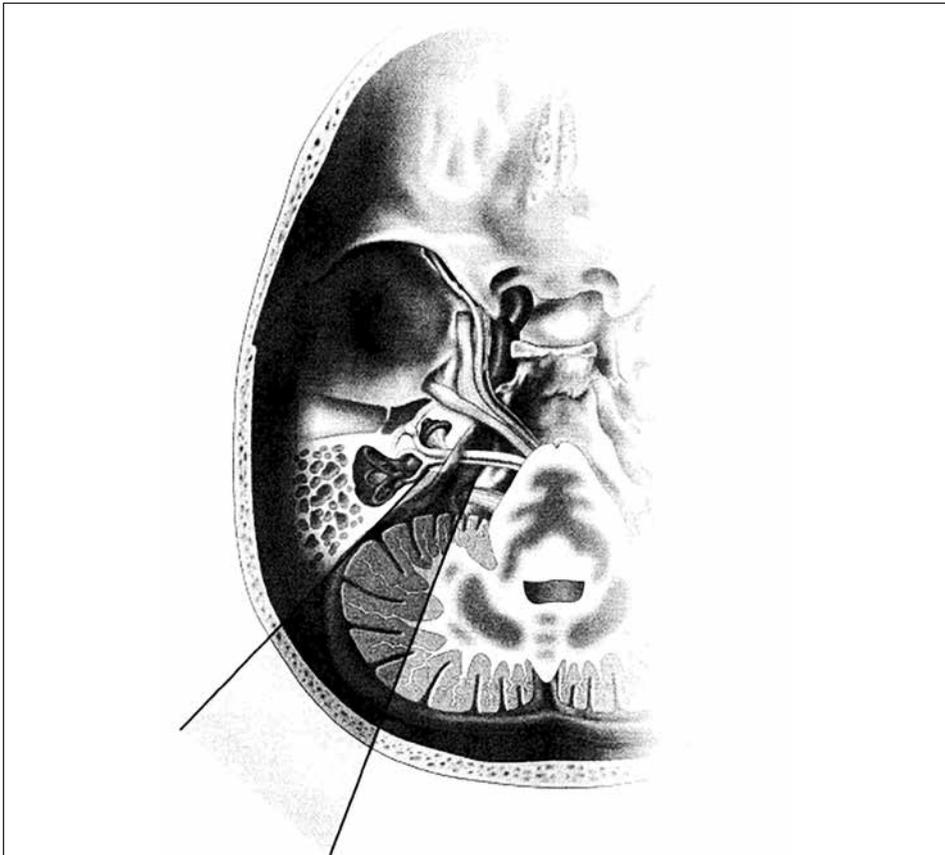
Successivamente viene eseguita una craniotomia di 4x3 cm (lungo la dimensione antero-posteriore). È importante tenere a mente le linee immaginarie su cui seno sigmoide (SS), seni trasversali (TS) e la loro giunzione si trovano. Questo punto di riferimento è noto come asterion e si trova alla giunzione della sutura lambdoidea, parietomastoidea e occipitomastoidea. È una zona concava collocata postero-superiormente alla mastoide, circa 5 cm dietro la radice del processo zigomatico. I SS e TS definiscono, rispettivamente, i limiti anteriore e superiore della craniotomia. Il seno sigmoideo scorre in profondità alla linea che collega la asterion alla punta della mastoide. Il seno trasverso, invece, si trova in profondità alla linea che si estende dalla radice del processo zigomatico all'inion (corrispondente alla linea nucale sulla linea mediana). Partendo inferiormente all'asterion, utilizzando una fresa da taglio, viene eviden-



**Fig. 1:** L'area circolare nella regione retroauricolare rappresenta la quota di osso da rimuovere con la craniotomia. Il limite anteriore della craniotomia è il seno sigmoide, e il limite superiore è il bordo inferiore del seno trasverso. Il suo limite inferiore è la linea nucale superiore.

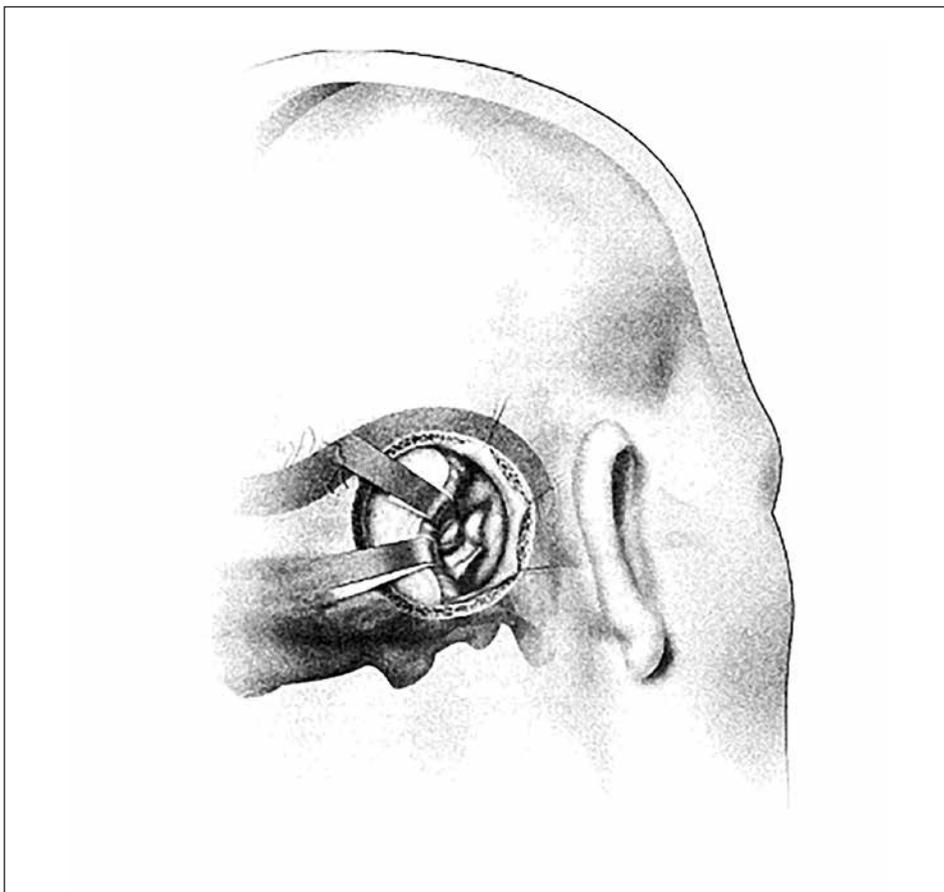
ziato il seno sigmoideo, e la dura sottostante viene elevata. A questo punto viene utilizzato un craniotomo per effettuare un lembo osseo libero. Questo viene tenuto al sicuro per essere utilizzato durante la chiusura.

Sotto visione del microscopio binoculare, viene effettuata un'incisione durale curvilinea iniziando inferiormente, curvando posteriormente dal seno sigmoideo; l'incisione viene completata curvando anteriormente verso la giunzione del seni trasverso e sigmoideo. L'incisione viene eseguita inizialmente caudalmente per accedere alla cisterna magna, per far defluire il liquido cerebro-spinal (CSF). Questo permette il rilassamento dell'encefalo. Il posizionamento di lintines neurochirurgiche non aderenti consente la protezione del parenchima cerebellare dagli strumenti che vengono passati dentro e fuori il campo chirurgico. A questo punto può iniziare l'esplorazione del APC e la dissezione della massa tumorale.



**Fig. 2:** L'area fra le due linee continue rappresenta il corridoio chirurgico per l'APC. La linea superiore è tangenziale alla parete posteriore della rocca petrosa, e decorre adiacente alla crus comune di entrambi i canali semicircolari superiore e posteriore. L'inferiore decorre tangenzialmente al cervelletto.

L'elevazione del tumore prosegue lungo il piano aracnoideo per via smussa, utilizzando il Merocel per un avanzamento progressivo e delicato, in modo da permettere il distacco atraumatico della massa dal tessuto cerebellare. Inizialmente, il polo inferiore della massa viene sezionato, permettendo l'identificazione dei nervi cranici inferiori ed il flocculo cerebellare. Il pacchetto acustico-facciale decorre supero-medialmente e nello schwannoma vestibolare è classicamente oscurato dalla massa. Successivamente si procede all'escissione con l'ausilio del monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio, preparato all'inizio della procedura. Per piccoli tumori è possibile la resezione in blocco; i tumori più grandi, invece, necessitano di un debulking. Tale riduzione di volume deve procedere con cautela e la continua consapevolezza della porzione ventrale del tumore, in modo da evitare il superamento della capsula tumorale, cosa che rischierebbe di danneggiare il VII nervo cranico che, di solito, decorre anteriormente.



**Fig. 3:** L'APC viene esposto con una delicata retrazione cerebellare.

Il debulking inizia al limite posteriore della massa. La zona di ingresso principale del VII e VIII può essere identificata dalla sede da cui i nervi emergono dal tronco encefalico. Una dissezione delicata, utilizzando strumenti da micro, consente la separazione dei nervi dalla capsula del tumore.

Durante la rimozione del neurinoma si incontrano le restanti strutture contenute all'interno del APC.

Mentre il volume del tumore si riduce la faccia posteriore dell'osso petroso viene scoperta e può essere identificato il Porus acousticus. Una volta raggiunta il meato acustico interno, la dura madre viene incisa longitudinalmente e sollevati i lembi superiore e inferiore. Viene fresata La superficie posteriore del meato, creando canali sopra e sotto per esporre adeguatamente il condotto uditivo interno.

Durante questo processo può essere rilevata l'arteria subarcuata, proveniente dalla AICA, e, dunque, coagulata. Si deve prestare attenzione nell'evitare di danneggiare i canali semicircolari posteriore e superiore, così come l'acquedotto cocleare e il sacco endolinfatico. La distruzione accidentale di una di queste strutture provocherà un immediato danno vestibolococleare. Dopo adeguata rimozione ossea, la dura viene aperta permettendo l'identificazione della parte intracaniculare del tumore ed i restanti nervi. Una cresta ossea (Bill's bar) separa il nervo vestibolare superiore (posteriormente) dal nervo facciale (anteriormente). Il nervo cocleare corre inferiore al nervo facciale, ma non gode della stessa protezione. Durante la dissezione deve essere prestata grande cura per preservare l'arteria uditiva interna, che decorre sulla superficie ventrale del VII e dorsalmente al nervo cocleare. Quando il tumore è di grandi dimensioni e il nervo cocleare ed il nervo facciale non possono essere identificati nell'APC, il nervo facciale può essere isolato al fundus. La cresta trasversale, dividendo i nervi vestibolari superiore ed inferiore, può essere utilizzata come punto di repere per l'identificazione del nervo facciale.

Il tumore rimanente viene rimosso, dopo di che viene eseguita la stimolazione del nervo facciale (e del nervo cocleare se viene tentata la preservazione dell'udito). Viene posta cera per osso nelle cellularità apicali petrose e in tutte le cellularità aperte durante la fresatura dell'osso mastoideo. L'emostasi è assicurata prima che i lembi della dura vengano riposizionati e suturati. Il lembo osseo libero viene riposizionato e fissato con placche e viti. Il lembo fibromuscolare viene riposizionato e la ferita sottocutanea viene chiusa a strati con suture riassorbibili. Per la sutura della pelle viene da noi utilizzata sutura non assorbibile. Non viene mai utilizzato un drenaggio attraverso la ferita al fine di evitare la perdita di liquido cerebrospinale. Viene applicata al capo una benda con una qual certa pressione e, prima della fine dell'anestesia, vengono rimossi gli elettrodi.

### **Approccio retrosigmoideo con l'ausilio endoscopico**

Negli ultimi anni è aumentato l'interesse per l'ausilio endoscopico nel trattamento delle lesioni della fossa cranica posteriore. L'eccellente visualiz-

---

zazione offerta con le ottiche dritte e angolate di Hopkins può risultare utile nel valutare l'anatomia dell'angolo ponto-cerebellare, contribuendo a garantire la completezza della rimozione del tumore.

Sono state descritte varie applicazioni endoscopiche come microneurochirurgia endoscopicamente controllata, microneurochirurgia assistita endoscopicamente, neurochirurgia endoscopica e "ispezione endoscopica".<sup>20,21,22</sup>

Con l'aiuto dell'endoscopio angolato è possibile visualizzare residui di tumore non visualizzabili direttamente con la microscopia operatoria convenzionale. Questo, a sua volta, può consentire una più accurata dissezione del tumore senza la necessità di esposizione ossea ulteriore o una più ampia retrazione dei tessuti molli. Naturalmente, viene ben accolta la visualizzazione della portate distali del campo operatorio, per quanto la tradizionale strumentazione otoneurochirurgica può limitare le possibilità della sua applicazione. Certamente è benaccetto il vantaggio per la formazione consentito dalla visione endoscopica, in combinazione con la fotocamera di alta qualità.

L'approccio endoscopico retrosigmoideo alle strutture della linea mediana della fossa cranica posteriore è anatomicamente fattibile, e può consentire, con maggiore sicurezza ed efficacia, passi avanti nella chirurgia della base cranica<sup>26</sup>.

---

## Bibliografia

1. Ballance CA. Some point in the Surgery of the brain and its membranes. London: Macmillan Co.,1907.
  2. Tooth HH. The treatment of tumours of the brain and the indications for operation. Tr.XVII th Intern. Cong.Med, Lond., 1913. Sect.vii, Syrg.p.203.
  3. Kraus F. Zur Freilegungder hinteren Felsenbeinflaechе und des Kleinhirns. Beitr.z. klin. Chir.,1903,xxxvii,728.
  4. Meyer, Willy. Craniectomy for tumor of the acoustic nerve. Ann. Surg., 1909, xlix, 552, also 1912, lv, 323.
  5. Eiselberg A van, Ranzi E. Ueber die chirurgische Behandlung der Hirn-und Rueckenmarkstumoren. Verhandl, d, deutsch.Gesellsch. f. Chir., 1913, XLIII, 514.
  6. Cotteril. Remarks on the surgical aspects of a case of cerebellopontine tumor by bruce. Tr. Med,-Chir.Soc., Edinb., 1899,XVIII,215.
  7. Frazier CH. Remarks upon the surgical aspects of tumors of he cerebellum. New York M.J., 1905, LXXXI, 272 and 332.
  8. Cushing H. Tumors of the Nervous Acousticus. Philadelphia and london: W.B. Saunders Co., 1917.
  9. Dandy WE. An operation for the total extirpation of tumors in the cerebello-pontine angle. A preliminary report. Johns Hopkins Hosp. Bull.,1922, XXXIII, 344.
  10. Fraenkel J, et al. contribution to the surgery of Neurofibroma of the Acoustic Nerve, ann Surg 40:293-319, 1904.
  11. Borchardt M. Zur operation der Tumoren des Kleinhirnbrukenwinkels, Klin Wschr 42:1033-1035,1905.
  12. Bailey P. Concerning the technique of Operation for Acoustic Neurinoma, Z Neuro Chir 4:1-5,1939
  13. Hitselberger WE, House WF. A Combined Approach to the Cerebellopontine Angle. A suboccipital-petrosal approach. Arch. Otolaryngol. 84:267-285,1966.
  14. Bucy PC. Exposure of the posterior or cerebellar fossa. J Neurosurg. 24:820-832,1966.
  15. Ojemann RG, Levine RA, Montgomery WM, et al. Use of intraoperative auditory evoked potentials to preserve hearing in unilateral acoustic neuroma removal. J Neurosurg 61:938-948,1984.
  16. Ojemann RG, Martuza RL. NeurosurgicalSurgery, ed3. Philadelphia WB Sunders, 1990, pp 3316-3350.
  17. Yasargil MG, Fox JL. The microsurgical approach to acoustic neurinomas. Surg Neurol 2:393-398,1974.
  18. Ogilvy CS, Ojemann RG. Posterior fossa craniotomy for lesions of the cerebellopontine angle. Technical note. J. Neurosurg. 78:508-509,1993.
  19. Bremond G, Garcin M, Magnan J. Clinical records; preservation of hearing in the removal of acoustic neuroma ("Minima" posterior approach by retrosigmoidal route).
  20. Hopf NJ, Pernecky A. Endoscopic neurosurgery and endoscope-assisted microneurosurgery for the treatment of intracranial cysts. Neurosurgery 1988;43(6):1330-6.
  21. Jennings CR, O'Donoghue GM. Posterior fossa endoscopy. JIaryngol Otol 1998; 112 (3):218-23.
  22. King WA, Wackym PA. Endoscope- assisted surgery for acoustic neuromas (vestibular schwannomas): early experience using the rigid Hopkins telescope. Neurosurgery 1999;44(5):1095-100.
-

23. Schroeder HW, Oertel J, Gaab MR. Endoscope-assisted microsurgical resection of epidermoid tumors of the cerebello-pontine angle. *J Neurosurg* 2004;101(2):227-32.
  24. Tatagiba M, Matthies C, Samii M. Microendoscopy of the internal auditory canal in vestibular schwannoma surgery. *Neurosurgery* 1996;38(4):737-40.
  25. Ebner FH, Koerbel A, Kirschiak A, Roser F, Kaminsky J, Tatagiba M. Endoscope-assisted retrosigmoid intradural suprameatal approach to the middle fossa: Anatomical and surgical considerations. *Eur J Surg Oncol*. 2007 feb;33(1):109-13.
  26. Van Rompaey J, Bush C, McKinnon B, Solares AC. Minimally invasive access to the posterior cranial fossa: an anatomical study comparing a retrosigmoidal endoscopic approach to a microscopic approach. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2013Jan;74(1):1-6.
-

## **LA VIA D'ACCESSO ALLA FOSSA CRANICA MEDIA: INDICAZIONI E NOTE DI TECNICA CHIRURGICA**

A. M. POLETTI, G. COLOMBO, R. GERA,  
R. RODRIGUEZ Y BAENA, G. CUGINI

### **INTRODUZIONE**

La via d'accesso alla fossa cranica media è un approccio chirurgico sviluppato per il trattamento della patologia dell'apice petroso, del condotto uditivo interno e dell'angolo pontocerebellare ed è considerato uno degli approcci per il trattamento dello schwannoma dell'acustico. È una via soprapetrosa che permette di esporre il condotto uditivo interno (CUI) dall'alto preservando il canale di Falloppio e la capsula otica.

L'obiettivo di questo capitolo è descrivere l'anatomia chirurgica della fossa cranica media, la tecnica chirurgica e le indicazioni al trattamento del neurinoma dell'acustico.

### **CENNI STORICI**

I primi approcci alla fossa cranica media (FCM) sono da ricercare nella chirurgia della nevralgia trigeminale ed in quella per le complicanze intracraniche delle infezioni otologiche. Un approccio subtemporale extradurale fu descritto, inizialmente, da Hartley nel 1891<sup>1,2</sup> e poi da Krauss nel 1892<sup>2,3</sup> per il trattamento della nevralgia trigeminale e quasi contemporaneamente da Von Bergmann nel 1889<sup>2,4</sup> per il drenaggio di ascessi intracranici.

Il primo approccio al condotto uditivo interno attraverso la FCM fu descritto da Parry nel 1904<sup>5</sup> che praticò una sezione del VIII nc per una sindrome vertiginosa.

Con l'introduzione del microscopio operatorio, William House ripropose questa via per raggiungere il condotto uditivo interno: nel 1959 praticò la prima decompressione del meato acustico interno in casi di otosclerosi estesa alla porzione ossea del labirinto; nel 1961 pubblicò una serie di 14 neurectomie del ramo vestibolare del VIII nervo cranico, eseguite in collaborazione con Kurze,<sup>6,7</sup> ed infine nel 1961, con Doyle, riportò la prima asportazione di un neurinoma dell'acustico<sup>8</sup>.

Negli anni '80 questo approccio ebbe una maggiore diffusione sia per il trattamento dei piccoli neurinomi diagnosticati precocemente grazie all'in-

---

---

troduzione della risonanza magnetica con gadolinio (RM) sia per lo sviluppo della chirurgia del neurinoma con l'intento di preservazione dell'udito.

Questa via è stata modificata e riproposta da diversi autori che l'hanno perfezionata per migliorare l'esposizione dell'angolo pontocerebellare, dell'apice petroso, dell'incisura tentoriale, della porzione superiore del clivus e del seno cavernoso posteriore.

Ugo Fisch nel 1970 ha modificato questo approccio, denominandolo sovralabirintico transtemporale<sup>9,10</sup>, con l'intento di migliorare l'esposizione del condotto uditivo interno, rimuovendo tessuto osseo tra la dura e la capsula otica e di ridurre la retrazione durale al fine di minimizzare sia la compressione sul lobo temporale sia il rischio di emorragia intra-operatoria. Erik Wigand nel 1982 propose un approccio allargato con rimozione della porzione ossea compresa fra l'apice petroso anteriormente ed il canale semicircolare superiore posteriormente per la gestione di tumori che protrudono nell'angolo ponto-cerebellare<sup>11</sup>. Infine Kawase nel 1985 propose un'estensione trans-petrosa all'approccio per fossa cranica media, che permette la gestione della porzione più anteriore dell'angolo pontocerebellare, della faccia ventrale del ponte e della porzione superiore del clivus<sup>12</sup>.

## INDICAZIONI, CONTROINDICAZIONI E LIMITI

L'approccio per FCM è indicato:

- per il trattamento del neurinoma dell'acustico intrameatale o con minima estensione intracisternale non superiore a 5 mm e con l'intento di preservazione dell'udito,
- per il trattamento delle neoplasie della primo tratto del nervo facciale,
- per la decompressione del tratto labirintico del nervo facciale nelle paralisi di Bell e nelle fratture dell'osso temporale,
- per la neurectomia vestibolare,
- per il trattamento del colesteatoma sovralabirintico,
- ernie meningoencefaliche con otorinoliquorrea.

Questa via d'accesso è controindicata nei seguenti casi:

- flogosi cronica dell'orecchio medio,
- cavità di radicale infetta,
- tumori intrameatali che hanno determinato uno slargamento del condotto dove il nervo facciale potrebbe essere "compresso" ed assottigliato al punto tale da renderne molto difficoltosa la manipolazione.

Limiti di questa via:

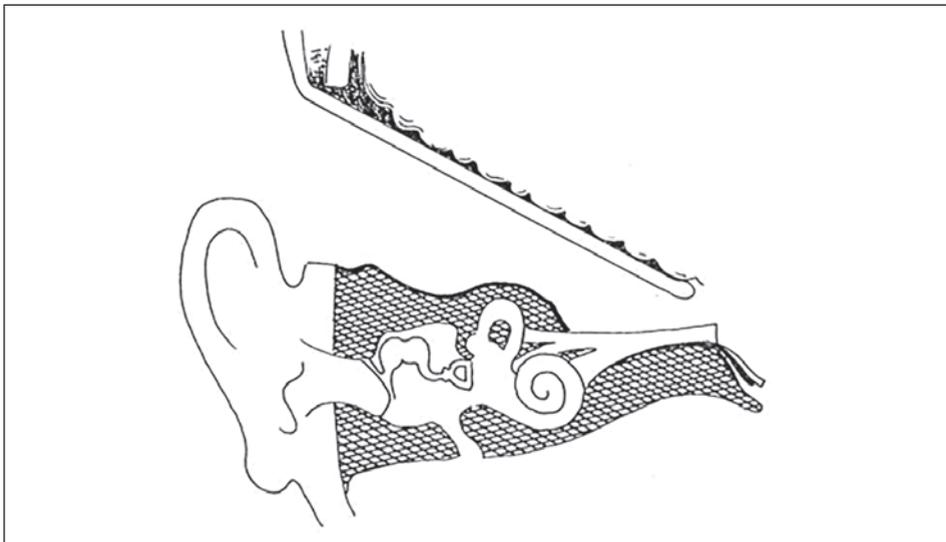
- la posizione del nervo facciale che si trova sempre supero-anteriormente al tumore ovvero tra operatore e massa: lo espone ad un maggiore traumatismo nelle manovre chirurgiche,
-

- tumori che si estendono oltre il meato acustico interno per più di 5 mm, in quanto la ridotta esposizione dell'angolo pontocerebellare renderebbe difficoltoso il controllo di un eventuale sanguinamento in fossa cranica posteriore.

## CENNI ANATOMICI

L'anatomia chirurgica dell'osso temporale vista dall'alto è complessa per la scarsità di punti di riferimento. Ci focalizzeremo sullo studio della faccia anterosuperiore della piramide petrosa. I tre principali punti di repere per l'identificazione del CUI sono medialmente al tegmen tympani (Fig. 1): l'arteria meningea media, il nervo grande petroso superficiale e l'eminenza arcuata. L'arteria meningea media (AMM) entra in FCM attraverso il forame spinoso e decorre posterolateralmente alla radice di V3: rappresenta il limite anteriore della dissezione. Il limite posteriore è rappresentato invece dal seno petroso superiore (SPS).

Il nervo grande petroso superficiale (NGPS) origina dal ganglio genicolato, decorre in direzione anteriore sul pavimento della FCM verso la fossa pterigomascellare, emerge dallo iato del canale facciale e attraversa il canale sfenopetroso, passando al di sopra della porzione laterale dell'arteria carotide interna petrosa (ICA) e sotto il ganglio di Gasser. Il NGPS è facilmente identificabile perché discende in buona parte del suo decorso sulla faccia anterosuperiore della rocca. È il repere fondamentale per l'i-



**Fig. 1:** La fossa cranica media vista secondo una sezione coronale. Attraverso la craniotomia temporale, una spatola solleva la dura ed il lobo temporale dalla faccia superiore della rocca (Courtesy dr. A. Mazzoni).

identificazione del ganglio genicolato, deiscende nel 16% dei casi, la cui identificazione avviene per via retrograda.

Infine, il terzo reperi è l'eminenza arcuata (EA), salienza posta sulla porzione posteriore della faccia anterosuperiore della rocca: rappresenta la proiezione del canale semicircolare superiore (CSS). I rapporti fra CSS ed eminenza arcuata sono però incostanti: nel 48% dei casi il CSS è antero-mediale rispetto all'EA e nel 15% dei casi non è presente<sup>13</sup>. È necessario fresare l'EA e la porzione della rocca anteromediale ad essa, per mettere in evidenza la linea blu del CSS.

Partendo da questi 3 punti di reperi, sono state descritte diverse metodiche per identificare il CUI; ne illustriamo le più significative che suggeriamo di conoscere e comprendere prima di approcciare una patologia per questa via.

- W. House propone di seguire il NGPS per via retrograda, di identificare il ganglio genicolato e di esporre il tratto labirintico e quindi la porzione intracanalare del nervo facciale<sup>6,14</sup>.
- U. Fisch utilizza la linea passante per il CSS e la sua ampolla che forma un angolo di 60° con quella passante per il CUI<sup>9</sup> (Fig. 3).
- M. Sanna utilizza le linee passanti per il NGPS e per il CUI che incrociandosi formano un angolo di circa 45°<sup>13</sup> (Fig. 3).
- L'asse del CUI è determinato da una bisettrice dell'angolo formato dagli assi passanti lungo il CSS e il NGPS. Garcia<sup>15,16</sup> (Fig. 3).
- Lungo la linea binauricolare il CUI inizia ad almeno 28 mm a partire dalla craniotomia sopra il condotto uditivo esterno (CUE)<sup>17,18</sup> (Fig. 2).
- L'area corrispondente ad un triangolo avente come lato posteriore una linea passante per il CSS, come lato mediale una linea passante per il seno petroso superiore (SPS) per circa 2 cm, e come lato anteriore una linea rappresentata dall'asse del CUI che deve formare un angolo di circa 60° con il lato mediale (SPS). Tale area è stata definita da Prades triangolo muto perché non sottende strutture anatomiche sensibili ed è quindi fresabile in sicurezza<sup>19</sup> (Fig. 3).
- Identificata la linea blu del CSS e tracciata una linea immaginaria parallela al SPS a una distanza tra i 5 e gli 8 mm dal SPS, il CUI si troverà, su tale linea sempre a una distanza compresa tra gli 8 e i 12 mm dal CSS<sup>20</sup> (Fig. 3).

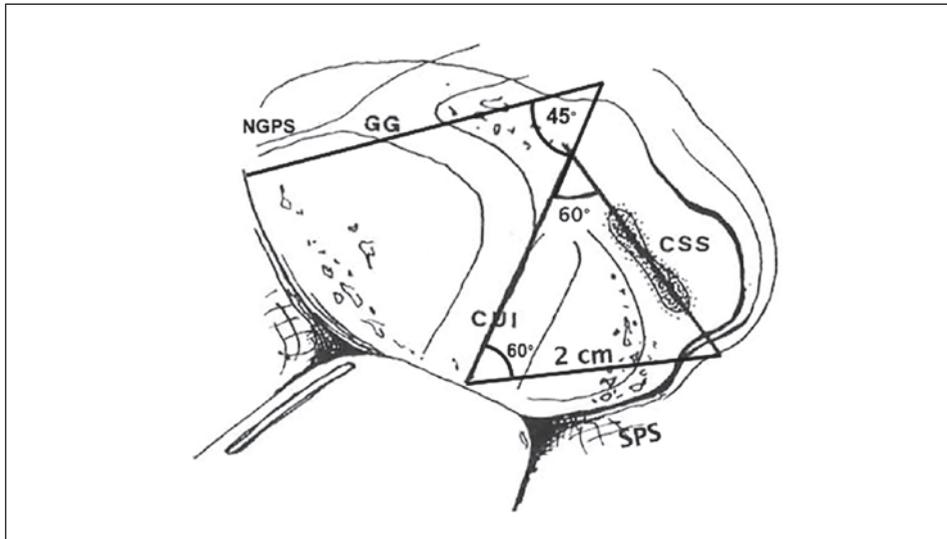
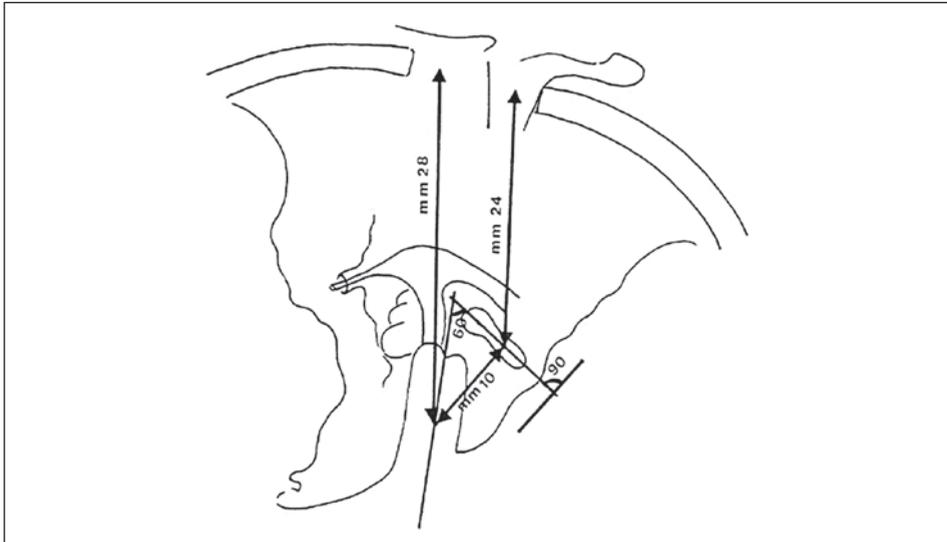
## ANATOMIA E TECNICA CHIRURGICA

Il paziente viene posizionato in decubito supino con la testa ruotata lateralmente.

L'operatore si dispone al vertice del capo per essere frontale al versante superiore della rocca. I limiti del campo operatorio devono permettere di vedere il meato acustico esterno ed il processo zigomatico e poter apprezzare palpatariamente il bordo orbitario e la radice della piramide nasale.

---

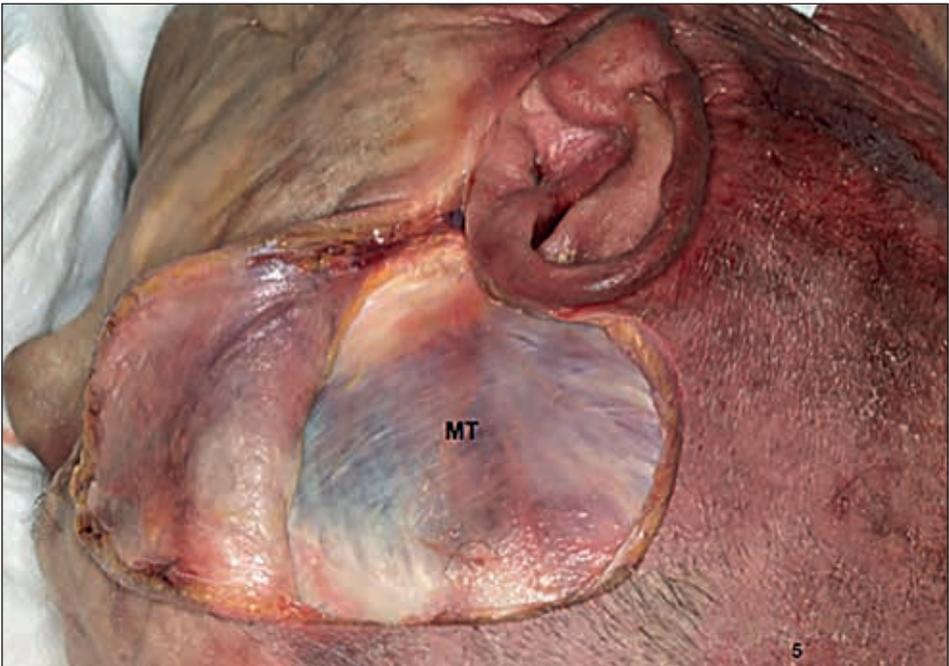
Si esegue un'incisione preauricolotemporale curvilinea in avanti (Fig. 4). Si crea un lembo di cute e sottocute a cerniera anteriore, scollandolo dalla fascia del muscolo temporale; per evitare di ledere i rami frontali del VII nc è necessario rimanere al di sotto dei primi due strati fasciali (Fig. 5). Si seziona il muscolo temporale (MT) in prossimità della sua inserzione sulla squama, facendo attenzione a conservare almeno 1 cm per facilitarne la sutura al termine della procedura. Il muscolo viene scollato con



**Fig 2 e 3:** Versante superiore della rocca petrosa in posizione chirurgica con i rapporti e i reperi per il CUI (Courtesy dr. A. Mazzoni).



**Fig. 4:** Posizione chirurgica e disegno dell'incisione cutanea.



**Fig. 5:** Incisione cutanea, in evidenza il muscolo temporale (MT) (preparato anatomico).

un dissetto periosteo lasciandolo ancorato al processo coronoideo (conservandone la vascolarizzazione fornita da un ramo della mascellare interna) e poi ribaltato anteroinferiormente. Il meato acustico esterno deve essere sempre visibile.

La craniotomia deve avere una forma quadrangolare o rettangolare in funzione dell'ancoraggio del retrattore che si desidera utilizzare. Noi ad esempio utilizziamo una testiera neurochirurgica (Sugita) con la possibilità di fissare i retrattori direttamente sulla testiera stessa consentendoci di eseguire un'ampia craniotomia temporale di circa 5 x 5 cm (Fig. 6).

La finestra deve essere situata in modo che rispetto al processo zigomatico, due terzi siano anteriori ed un terzo sia posteriore. Il terzo posteriore deve sovrastare il CUE. Il limite caudale della craniotomia deve corrispondere il più possibile al pavimento della fossa cranica media e deve essere eseguita a livello della radice dello zigomo. Di solito si allarga la craniotomia inferiormente con frese o pinze ossivore rimuovendo il residuo di squama del temporale per raggiungere il piano della fossa media.(Fig. 7).

Dopo aver rimosso l'opercolo osseo, si procede alla retrazione durale in senso latero-mediale scoprendo il tegmen tympani e antri e poi il NGPS e l'EA. Il distacco della dura dall'osso deve avvenire anche in senso postero-anteriore per preservare il VII nc nei casi in cui il ganglio genicolato sia deiscete. Di solito lo scollamento avviene agevolmente e deve permettere una buona esposizione dell'EA posteriormente e del NGPS anteriormente. Il limite posteriore è rappresentato dal SPS mentre quello anteriore dall'AMM in modo da evitare danni a carico di V3. A questo punto si posiziona il retrattore.

Si procede alla fresatura dell'EA al fine di identificare il CSS, tenendo conto dei dati radiologici della TC preoperatoria e delle variabili anatomiche precedentemente descritte. Nel caso in figura il CSS era più mediale rispetto all'EA. Si esegue un'esposizione sufficiente della linea blu del CSS per definire la direzione del canale e la presunta sede della sua ampolla.

A questo punto avendo identificato i punti di repere principali sarà possibile identificare il CUI applicando le logiche geometriche che governano l'accesso al CUI esposte in precedenza.

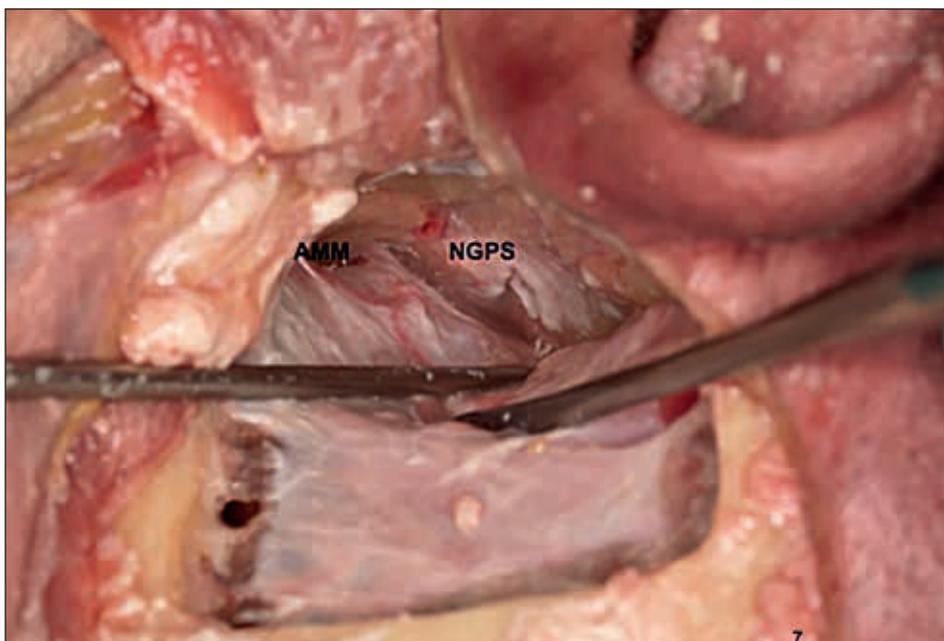
La fresatura del piano sovrameatale avviene con una fresa grossa diamantata fino ad identificare il CUI prossimale che appare come un'area blu. Poi con frese sempre più piccole si espone il condotto distalmente fresando lungo l'asse del CUI esponendolo per circa 270° mentre livello prossimale verrà esposto solo per circa 150° per evitare dei danni al giro basale della coclea (Figg. 8-9-10-11).

Con una fresa diamantata piccola si procede alla fresatura del fondo. A questo livello il nervo facciale nel suo tratto labirintico è superiore rispetto al piano del CUI e pertanto compare per primo e piega anteriormente. Il nervo vestibolare superiore percorre un piccolo canale osseo per raggiun-

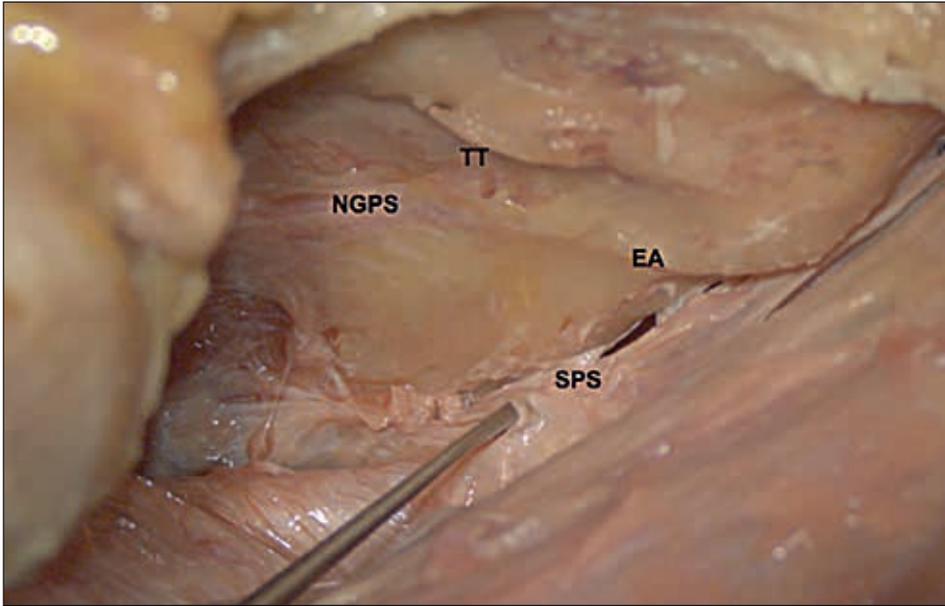
---



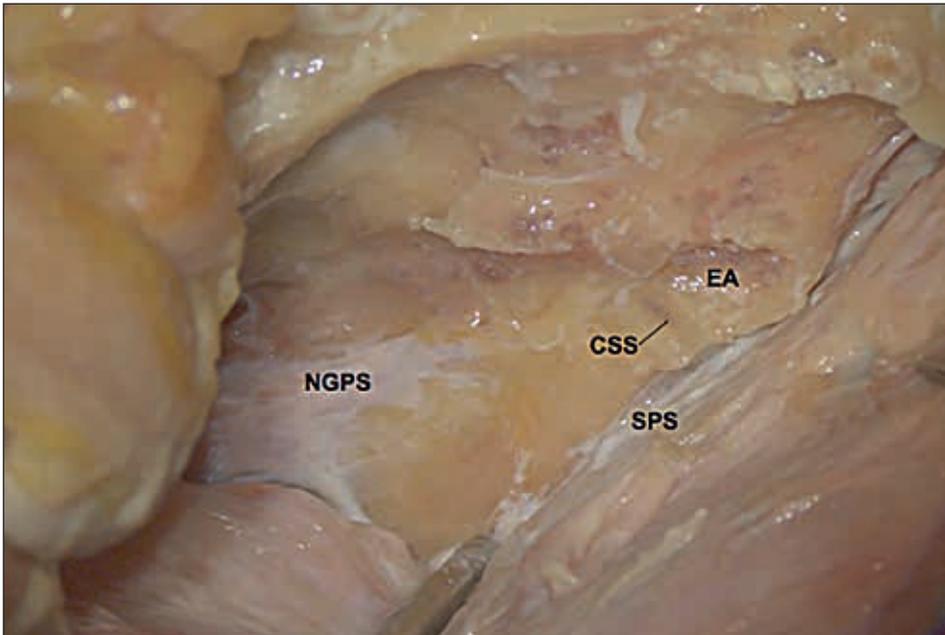
**Fig. 6:** Ribaltato caudalmente il MT si fresa la squama del temporale per la craniotomia (preparato anatomico).



**Fig. 7:** Retrazione durale con esposizione del versante superiore della rocca ed identificazione dell'arteria meningea media (AMM) e del nervo grande petroso superficiale (NGPS).



**Fig. 8:** Pavimento della FCM a maggior ingrandimento con evidenza del limite posteriore dato dal seno petroso superiore (SPS) e dei punti di repero NGPS e dell'eminenza arcuata (EA) e del tegmen timpani (TT).



**Fig. 9:** In questo caso l'EA non corrisponde al canale semicircolare superiore (CSS) la cui blue line compare fresando la corticale ossea più medialmente.

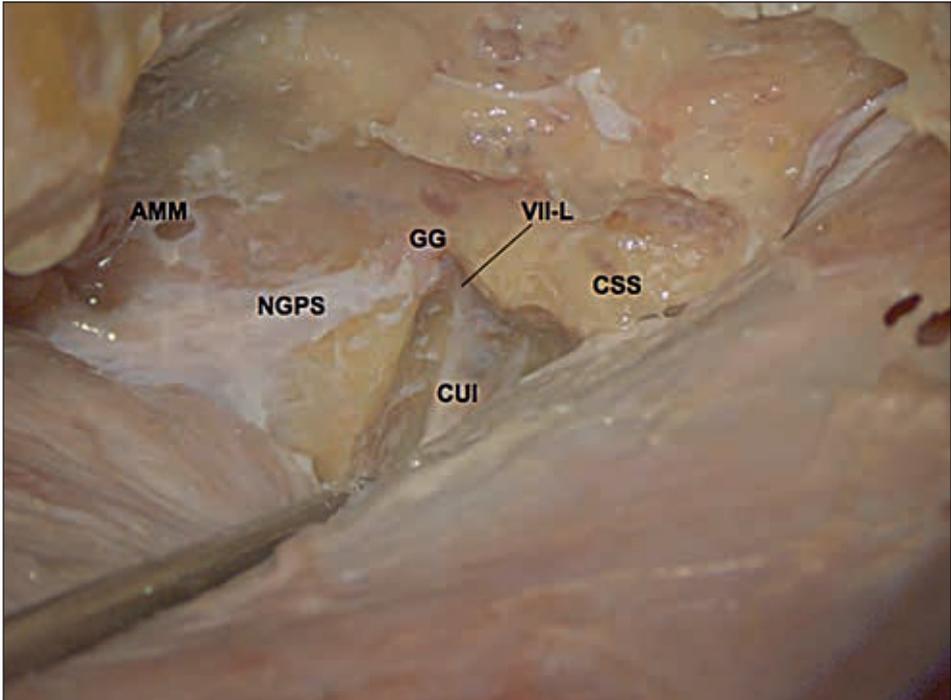
gere il vestibolo piegando posteriormente. Quindi i due nervi nel lasciare il CUI, iniziano due tragitti ossei divergenti separati da osso compatto che appare come un cuneo o setto triangolare tra i due nervi chiamato cresta verticale o Bill's bar in onore di House che ne ha sottolineato il valore di repere (Fig. 11).

La dura viene aperta longitudinalmente sulla parete dorsale del condotto nella sua porzione posteriore in corrispondenza del nervo vestibolare (Fig. 12).

Quindi con questo approccio troveremo prima il nervo facciale ed il nervo vestibolare superiore rispettivamente anteriormente e posteriormente divisi a livello del fondo del condotto dalla Bill's bar. Inferiormente troveremo il nervo cocleare al di sotto del nervo facciale che si piega anteriormente e si divide per entrare nel modiolo della coclea e il nervo vestibolare inferiore sotto il nervo vestibolare superiore (Fig. 13).

Ai fini della rimozione del tumore, per evitare di ledere il nervo facciale, appare di notevole utilità la fresatura della componente posteriore del CUI che rende più agevole la dissezione della neoplasia all'interno del condotto e la successiva asportazione.

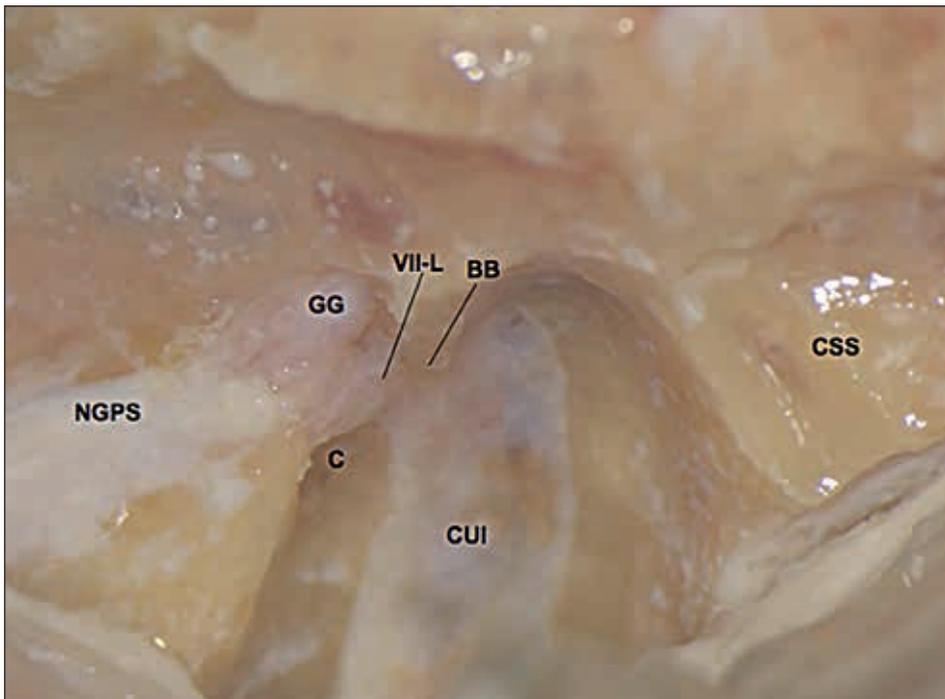
L'arteria cocleare è generalmente posta tra i nervi cocleare e facciale, ovviamente un'interruzione della stessa può rendere vana la conserva-



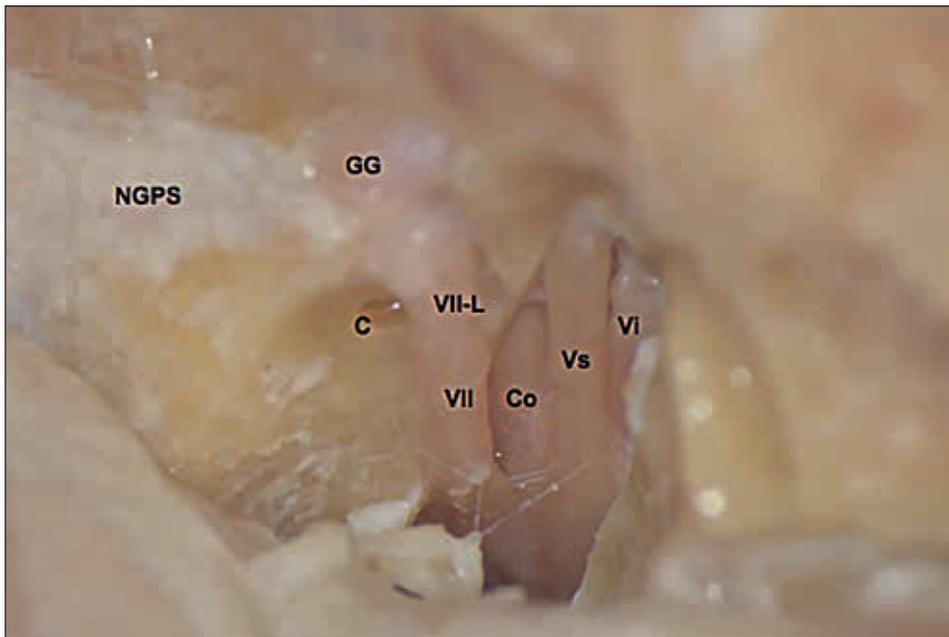
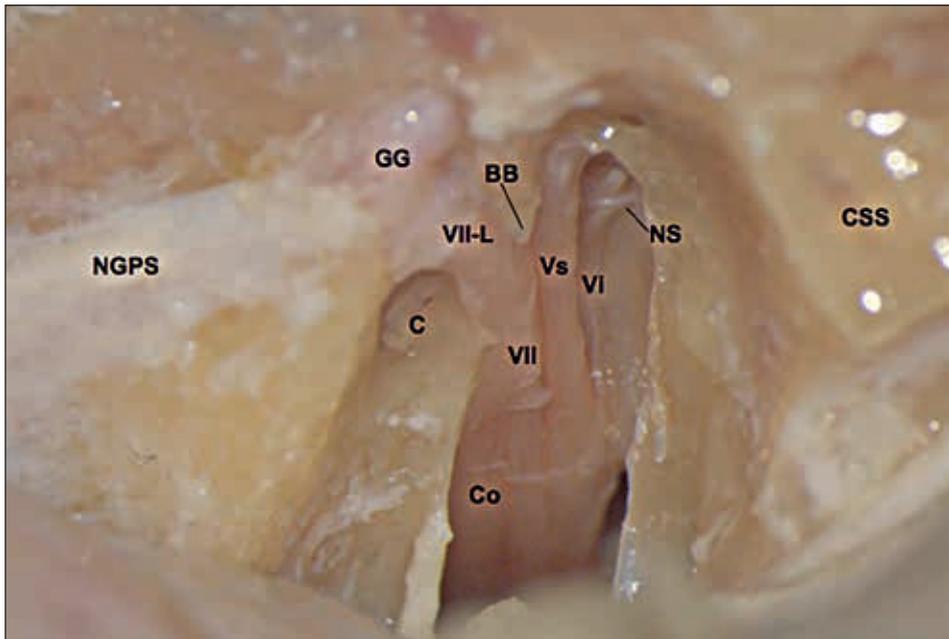
**Fig. 10:** Partendo dal NGPS si espone il ganglio genicolato (GG), il tratto labirintico del VII nc. (VII-L) e la dura del CUI.

zione dell'udito anche se si è riusciti a preservare il nervo cocleare. La dissezione del tumore viene condotta in senso lateromediale ponendo attenzione anche all'arteria cerebellare antero-inferiore che può avere un loop all'interno del CUI e talvolta può essere sospinta nell'angolo dalla massa stessa che può risultare in suo stretto contatto.

Al termine della procedura una robusta irrigazione può minimizzare i piccoli sanguinamenti evitando un eccessivo uso della bipolare. Il difetto meatale viene chiuso con un frammento di muscolo temporale. L'opercolo osseo viene riposizionato ed ancorato con miniplacche in titanio. Il muscolo temporale viene risuturato nella sua sede. La cute viene chiusa in 2 strati. È indicata una medicazione contenitiva che rimuoviamo in quinta giornata postoperatoria.



**Fig. 11:** Dettaglio a maggior ingrandimento che permette di visualizzare la blue line della coclea (C) e la Bill's bar.



**Fig. 12-13:** Apertura della dura del CUI: si evidenziano i rapporti anatomici tra il VII nc. ed il nervo vestibolare superiore (Vs) posti su un piano superiore e separati dalla cresta verticale o Bill's bar (BB) a livello del fondo del CUI, ed il nerco cocleare (Co) ed il nervo vestibolare inferiore (Vi) posti su un piano inferiore. Si evidenzia inoltre il nervo singolare (Ns) (ampollare inferiore).

## Bibliografia

1. Hartley F. Intracranial neurectomy of the second and third divisions of the fifth nerve: a new method. *N Y Med J* 1892;55: 317-9.
  2. Monfared A, Mudry A, Jackler R The history of middle cranial fossa approach to the cerebellopontine angle. *Otol Neurotol*. 2010 Jun;31(4):691-6.
  3. Krause F. Entfernung des Ganglion Gasseri und des central davon gelegenen Trigemiusstammes, *Deutsche medizinische Wochenschrift* [In German],1893, 19:341-44. In: Wilkins RH, ed. *Neurosurgical Classics*. Park Ridge, IL: American Association of Neurological Surgeons, 1992.
  4. Von Bergmann E. Die chirurgische Behandlung bei Hirnkrankheiten [In German]. Berlin, Germany: Hirschwald, 1889.
  5. Parry R. A case of tinnitus and vertigo treated by division of the auditory nerve. *J Laryngol Otol* 1904;19: 402-6.
  6. House WF. Surgical exposure of the internal auditory canal and its contents through the middle cranial fossa. *Laryngoscope* 1961;71:1363-85.
  7. House WF. VIII nerve and cochlear surgery in advanced otosclerosis: a preliminary report. In: Schuknecht H, ed. *Otosclerosis*. Boston, MA: Little, Brown and Company, 1962.
  8. Kurze T, Doyle JB Jr. Extradural intracranial (middle fossa) approach to the internal auditory canal. *J Neurosurg* 1962;19:1033-7.
  9. Fisch U. transtemporal surgery of internal auditory canal: report of 92 cases, technique, indications, and results. *Adv Otorhinolaryngol* 1970;17:203-40.
  10. Fisch U, Mattox D. *Microsurgery of the skull base*. New York: Thieme;1988.
  11. Wigand ME, Haid T, Berg M, Rettinger G: The enlarged transtemporal approach to the cerebello-pontine angle. Technique and indications. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1982; 2:571-582.
  12. Kawase T, Toya S, Shiobara R, et al. Transpetrosal approach for aneurysms of the lower basilar artery. *J Neurosurg* 1985;63:857-61.
  13. Sanna M, Saleh E, Panizza B, Russo A, Taibah A. *Atlas of acoustic neurinoma microsurgery*. New York: Thieme;1998.
  14. House WF. Middle cranial fossa approach to the petrous pyramid. *Arch Otolaryng* 1963;71:460-9.
  15. Garcia-Ibanez E, Garcia-Ibanez JL. *Chirurgia del conducto auditivo interno*. Madrid: F Garcia Sicilia; 1973.
  16. Garcia-Ibanez E, Garcia-Ibanez JL. Middle fossa vestibular neurectomy: a report of 373 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980;88:486-90.
  17. Pialoux P, Freyss G, Narcy P, Saint-Macary M. Contribution à l'anatomie stéréotaxique du conduit auditif interne et de la première portion du facial. *Ann.oto-laryng* 1972;89:141-2.
  18. Portmann M, Sterkers JM, charachon R, Chouard CH. *Le conduit auditif interne (anatomie, pathologie, chirurgie)*. Paris: Arnette; 1973.
  19. Prades J. Campo quirurgico de abordaje y campo quirurgico fundamental en la cirugía transtemporal del conducto auditivo interno *Acta Otolr Espan* 1976;27:9-18.
  20. Cohadon F, Castel JP. Incidence de quelques constatations anatomiques sur les voies d'abord chirurgical du conduit auditif interne. *Rev Laryng* 1968;89:643-58.
  21. Mazzoni A. *La chirurgia del condotto uditivo interno*. 1977.
-



## **CHIRURGIA DI CONSERVAZIONE UDITO PER VIA RETROSIGMOIDEA (HPS: HEARING PRESERVATION SURGERY)**

A. MAZZONI, E. ZANOLETTI

### **INTRODUZIONE**

Le prime serie di HPS compaiono negli anni '70. La tecnica si è diffusa lentamente per farsi "popolare" nel decennio a cavaliere degli anni 2000, quando per parecchi centri divenne segno di distinzione. Ma la chirurgia si rivelò difficile, i risultati meno buoni di quanto atteso o scadenti. Venne allora decretata la fine della HPS, perché i successi erano aleatori, i casi rari, il costo/beneficio sfavorevole al paziente. La condanna era in realtà fondata su deboli basi personali, giacché gli insuccessi erano effetto di indicazioni errate e di tecnica insufficiente. Pochi centri continuarono. Nel frattempo il panorama del neurinoma acustico cambiava, la risonanza magnetica nucleare applicata largamente forniva una preponderanza di tumori piccoli e spesso con buon udito, ma la sordità era la inevitabile e unica morbidità, perché la terapia non poteva assicurare una prognosi migliore in cambio di una diagnosi precoce sia che si adottasse la chirurgia, o la radioterapia o l'osservazione. Unica eccezione era la HPS, ma fatta da pochi per pochi pazienti. Intanto si scopriva che l'impianto cocleare poteva ridare l'udito a casi di sordità da neurinoma comunque curato purché avesse un nervo cocleare anatomicamente presente anche se funzionalmente morto.

Questa evoluzione tecnologica, destinata a continuare, ha cambiato, insieme con la diagnosi precoce, la terapia del neurinoma almeno potenzialmente. Oggi un piccolo neurinoma con udito ancora presente può essere operato con tecnica di conservazione udito e, in caso di insuccesso, può avere l'udito riabilitato o elettrico, come dice un termine fisico, mediante impianto cocleare. In breve, nervo cocleare va conservato per dare udito naturale, oppure artificiale ma sempre udito.

L'attenzione che recentemente si è posta sull'udito perduto, al punto di essere riabilitato con l'impianto cocleare, evidenzia come in realtà l'evoluzione della microchirurgia del neurinoma abbia tutt'altro che accettato l'inevitabile binomio chirurgia=sordità. Questa possibilità riabilitativa si è mostrata percorribile nel piccolo neurinoma, affrontato dai più con chirurgia "ablative" translabyrinthica e successivamente "riabilitativa" con impianto

---

cocleare. Talora si è ricorsi ad una riabilitazione “suppletiva” con protesi ancorate all’osso.

In un atteggiamento ormai condiviso che ha il pregio di porsi il problema dell’udito e di come riabilitarlo, il passo successivo è affrontare il problema mirando alla preservazione dell’udito naturale del paziente prima di pensare ad una sua imprescindibile riabilitazione.

Udito naturale che può essere conservato ai livelli preoperatori, e in caso di parziale deterioramento può beneficiare di un aiuto protesico oppure, nella eventualità di una sordità, può avere una vera ma solo successiva riabilitazione con l’impianto cocleare.

È utile e conveniente conservare l’udito, se l’altro orecchio è normale? Il vantaggio dell’udito binaurale è soprattutto la comprensione della parola nel rumore. L’udito monoaurale comporta affaticamento e comprensione ridotta con danno cumulativo della capacità sociale, ed è destinato ad aggravarsi con l’età.

Se consideriamo l’attenzione che le sordità monolaterali parziali hanno avuto in questi ultimi anni con allargamento delle tecniche di stapedotomia anche alle otosclerosi monolaterali, l’ossiculoplastica con i vari sistemi di nuova introduzione di PORP e TORP, le protesi semi o totalmente impiantabili, fino all’impianto cocleare nella sordità monolaterale, vediamo come l’argomento “sordità monolaterale” sia di estrema attualità.

La chirurgia di preservazione dell’udito si pone potenzialmente come la sfida chirurgica di una terapia curativa del neurinoma che mira ad associare alla diagnosi precoce una prognosi migliore rispetto agli altri metodi di terapia disponibili.

## **OTOLOGIA-OTONEUROCHIRURGIA-NEUROCHIRURGIA**

La via retrosigmoidea (RS) per conservazione udito associa tempi otologici come la meatotomia e tempi neurochirurgici come l’accesso e la gestione del cervelletto. Per l’otologo è cruciale conoscere l’importanza di quest’ultimo aspetto giacché il cervelletto è fonte di difficoltà e complicanze. Esso deve retrarsi spontaneamente per effetto di corretta neuroanestesia e ammette solo una modesta retrazione strumentale. La presenza di un cervelletto voluminoso, soffice, o peggio consistente, innalza il rischio di complicanze a livello inaccettabile per chirurgia funzionale, rischio comunque al di sopra del concordato consenso. In tal caso è conveniente desistere dal continuare l’intervento, oppure deviare verso la via translabyrinthica, se concordata col paziente e ammessa dalle linee guida. Il giudizio concorrente di otologo, neurochirurgo e neuroanestesista è fondamentale.

Occorre disporre della sorveglianza intensiva postoperatoria, sia per la potenziale complicanza del SNC, sia per protezione medico-legale.

Il monitoraggio dei nervi 7° e cocleare costituisce una guida all’exeresi e un mezzo per affinare la tecnica liberandola da manovre dannose.

---

---

## VIA RETROSIGMOIDEA CON COMPLETA ESPOSIZIONE DEL CONDOTTO UDITIVO INTERNO

### Tecnica, principi, risultati

L'estensione del tumore al fondo del condotto uditivo interno costituisce nella corrente opinione della letteratura una difficoltà che riduce il successo della chirurgia con conservazione dell'udito per via RS o ne è una controindicazione. La soluzione proposta è l'uso dell'endoscopio, ma sono sommarie le descrizioni della tecnica e insufficienti le relazioni sui risultati. La seconda soluzione è la meatotomia retrolabirintica già descritta<sup>1-3</sup>. Essa è sperimentata da un uso di 25 anni e può essere ora presentata nella sua forma evoluta con i risultati a lungo termine.

Il razionale della tecnica può essere così riassunto. Il bersaglio della meatotomia è sia l'area dell'orifizio del Falloppio dove la dura si continua nell'epinevrio del canale, sia l'orifizio di uscita del nervo cocleare. Se sono visti questi due reperi, si considera acquisita l'esposizione del fondo per quanto è necessario nell'exeresi con conservazione dell'udito. La visione diretta di tutto il condotto richiede l'osservazione di diversi dettagli, che sono il corretto posizionamento del paziente, la sede dell'incisione di cute e piano muscolare e della craniotomia, l'asportazione del cuneo d'osso interposto tra la faccia posteriore della rocca e il condotto uditivo interno.

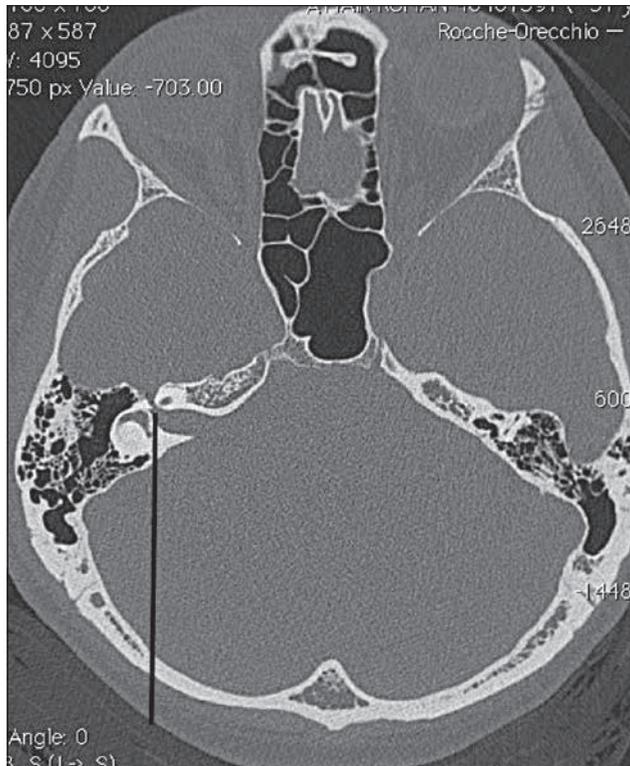
La linea meato-labirintica, tesa tra l'orifizio del Falloppio sul fondo e il labirinto (Fig. 1), indica il corridoio chirurgico e le strutture anatomiche che devono essere affrontate. Esse sono il cuneo d'osso tra condotto e labirinto, cervelletto, dura, piano muscolo-fasciale e cute. I piani di copertura, da cute a cervello, sono sede di incisioni e lembi che lasciano libero il corridoio senza l'uso di retrattori, il cuneo osseo viene asportato con la meatotomia retro labirintica.

Il posizionamento del paziente sul tavolo operatorio è cruciale per l'esposizione diretta e completa del condotto ed è dettata dalla geometria tra c.u.i. e labirinto come evidenziato dall'angolo meato-labirintico (Fig. 1). Infatti, la sporgenza del labirinto ostacola la visione diretta fino al fondo del c.u.i. e viene superata solo con il posizionamento del paziente sul tavolo operatorio e con la rotazione del capo e del tavolo, essendo inteso che il chirurgo mantiene una posizione compatibile con l'ergonomia microchirurgica. Il che significa chirurgo seduto al lato del paziente e tumore, microscopio con lente frontale di 250 mm, con tubo binoculare retto, corpo del microscopio sostenuto da braccio obliquo a 45° e agevole mobilità orizzontale-verticale.

In particolare, perché l'angolo meato labirintico (Fig. 1) venga "aperto" verso il chirurgo, occorre che la testa sia ruotata di 120-150° contro lateralmente rispetto allo 0° della posizione supina. Questo orientamento della testa viene ottenuto sommando la posizione del corpo con la rotazione del collo e del tavolo operatorio.

La posizione del corpo compatibile con le dette rotazioni di collo e tavolo è la laterale, oppure la prona. La posizione del paziente sul tavolo operatorio è condizionata da fattori quali l'anatomia del p. (corpo più o meno voluminoso, collo, conformazione scheletro), dalla consuetudine dell'istituzione o chirurgo. Argomento che non è propizio a rigide opinioni. Riferiremo la nostra esperienza.

- La posizione laterale o park-bench richiede la testiera di Mayfield e comporta oltre alla posizione sul fianco, l'ulteriore rotazione del capo sul collo di circa  $30^\circ$ , che è idonea all'accesso all'a.p.c., e del tavolo di altri  $30^\circ$  per il c.u.i. fino al fondo. Per dissociare il corridoio chirurgico dalla spalla è utile aggiungere la flessione del capo verso la spalla opposta.
- La posizione prona con testiera di Mayfield flette il capo sul collo e lo ruota di  $20-30^\circ$  verso il chirurgo (lato del tumore). La rotazione del letto verso il chirurgo è per l'a.p.c., via dal chirurgo è per il fondo e permette di avere l'angolo più conveniente per i vari tempi



**Fig. 1:** TAC con finestra per osso, assiale, lato destro (come le successive figure). La linea meato-labirintica si estende dall'orifizio del Falloppio sul fondo del condotto uditivo interno al profilo mediale della crus commune, e da qui alla teca cranica, dove indica la sede del margine posteriore della craniotomia.

dell'intervento. La posizione di Trendelenburg migliora l'esposizione della parte orizzontale della squama occipitale. La posizione di anti-Trendelenburg può essere scelta per favorire il deflusso venoso. Queste variazioni possono essere dettate dalle differenti necessità nei differenti momenti dell'intervento. Può essere utile ruotare il tronco di 15-20° verso il chirurgo per un più agevole accesso al tronco. La posizione prona con detta rotazione, nel paziente a collo corto, permette rispetto alla laterale una migliore dissociazione della spalla dall'asse di visione operatoria.

- La posizione semilaterale è intermedia tra la supina e la laterale, richiede la testiera di Mayfield e comporta la rotazione controlaterale del capo di 30° o più e del letto di 30° o più. Essa è preferita per paziente smilzo e collo "lungo" perché più rapida e facile da ottenere, ma permette il controllo della sola metà prossimale del condotto. In effetti, l'esposizione del condotto distale è proporzionale alle dette rotazioni contro laterali e può raramente essere ottenuta senza di esse.
- La posizione supina pur con capo ruotato di 45° e rotazione del letto di 45° permette un soddisfacente controllo della metà prossimale del condotto.

Variazioni anatomiche concernenti il rapporto tra labirinto e osso petroso e tra quest'ultimo e il cranio influenzano la qualità dell'esposizione e permettono talora una sufficiente esposizione con la posizione supina o la semilaterale.

Variazioni di posizionamento del tavolo operatorio meritano un cenno.

Come visto, angolo e fondo comportano assi di visione differenti che si ottengono con la rotazione del tavolo. Così la posizione laterale è in partenza puntata all'angolo ponto-cerebellare, mentre richiede la rotazione del tavolo via dal chirurgo di circa 30° per avere la visione del fondo. La posizione prona è in partenza puntata al fondo del condotto e richiede la rotazione verso il chirurgo per l'a.p.c.

I tavoli operatori correnti permettono variazioni di posizione secondo l'asse longitudinale detta rotazione via o verso il chirurgo, e asse trasverso - Trendelenburg e anti-Trendelenburg. Ma dette variazioni si limitano a vicenda, cosicché per esempio il Trendelenburg riduce la rotazione e viceversa. I tavoli con rotazione massima di 45° non hanno questi limiti.

### **Tecnica chirurgica**

L'incisione cutanea forma un lembo quadrilatero ad angoli arrotondati e a base anteriore ed è estesa dalla mastoide fino a circa 8 cm dal solco retroauricolare. Il successivo lembo fibromuscolare ha forma di U con base caudale vicina a C1 e comporta tre incisioni. L'incisione anteriore passa un cm dietro all'orifizio del condotto uditivo esterno, quella superiore è a circa 3 cm. sopra il livello del condotto, l'incisione posteriore corre appena anteriore all'incisione cutanea e deve evitare di ledere il

---

nervo grande occipitale. Il lembo viene ruotato verso il collo. Suture di ancoraggio dei bordi dell'incisione fibromuscolare alla cute (tipo dentro fuori, fuori-dentro, dentro-fuori) retraggono i bordi muscolari e evitano l'uso di retrattori (Fig. 2).

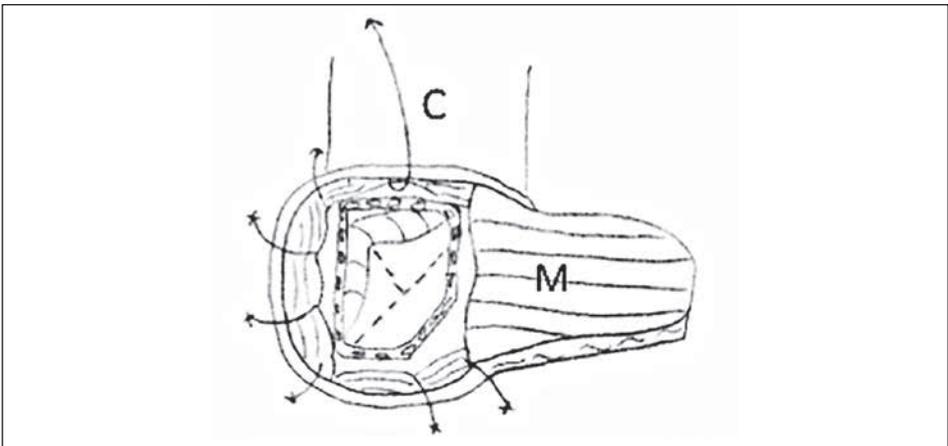
La craniotomia comporta l'identificazione dei seni sigmoide e trasverso mediante fresatura che inizia sull'asterion e mastoide e scopre solo la metà posteriore di sigmoide e ampiamente il trasverso fino al limite posteriore della craniotomia. Il lembo osseo eseguito con fresa o meglio con craniotomo si estende indietro fino a circa 7 cm dal solco retro auricolare cioè fino al limite posteriore dei tessuti molli e ha una forma rettangolare o di trapezio retto con lato inferiore più corto e lati lunghi su sigmoide e trasverso.

L'incisione durale è tricuspide con una base sul sigmoide e l'altra su tutta l'estensione posteriore del trasverso. L'apertura durale occupa poco più della metà anteriore della craniotomia. I lembi durali vengono retratti con punti di ancoraggio ai bordi dell'incisione cutanea o muscolare.

All'apertura della dura l'erniazione cerebellare rappresenta un segnale di potenziale complicanza, e l'apertura della cisterna può non ottenere un cervelletto compatibile con l'intervento.

L'apertura della cisterna permette con il deflusso liquorale una rapida riduzione del volume cerebellare. Essa comporta due atti semplici da condurre con destrezza, al microscopio. Una spatola angolata e larga 10-15 mm nella mano sinistra retrae il cervelletto dal pavimento della fossa posteriore esponendo sul fondo il piano aracnoideo sul quale eseguire un piccolo occhiello per il lento deflusso del liquor. L'apertura durale occupa poco più della metà anteriore della craniotomia.

La spontanea retrazione cerebellare integrata con una modesta azione strumentale espone l'angolo pontocerebellare con il tumore, nervi 7° e 8°, vasi. La tela aracnoidea viene identificata e aperta nell'angolo ma con-



**Fig. 2:** Prime fasi dell'intervento con i lembi di cute (C), muscoli (M) e craniotomia.

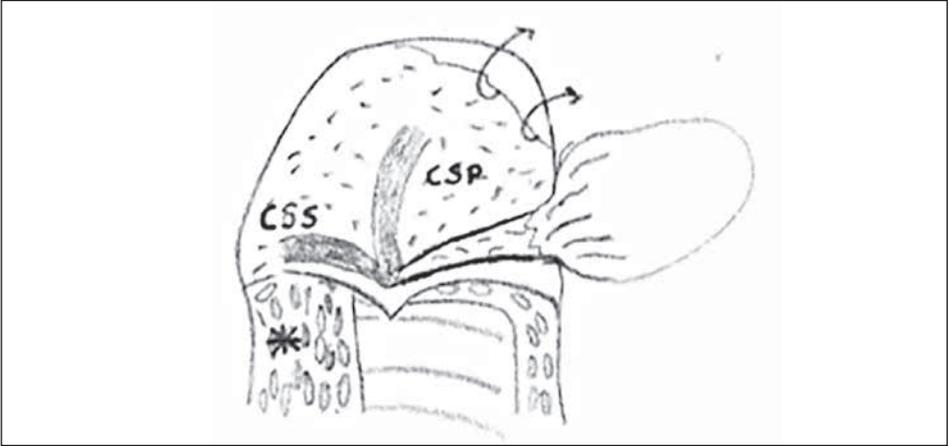
servata sul contorno del tumore e nervi. Se il tumore supera in angolo un diametro di 2-3 mm, si procede alla cauta riduzione parcellare dello stesso fino al meato.

### **Meatotomia retrolabirintica (Fig. 3-6)**

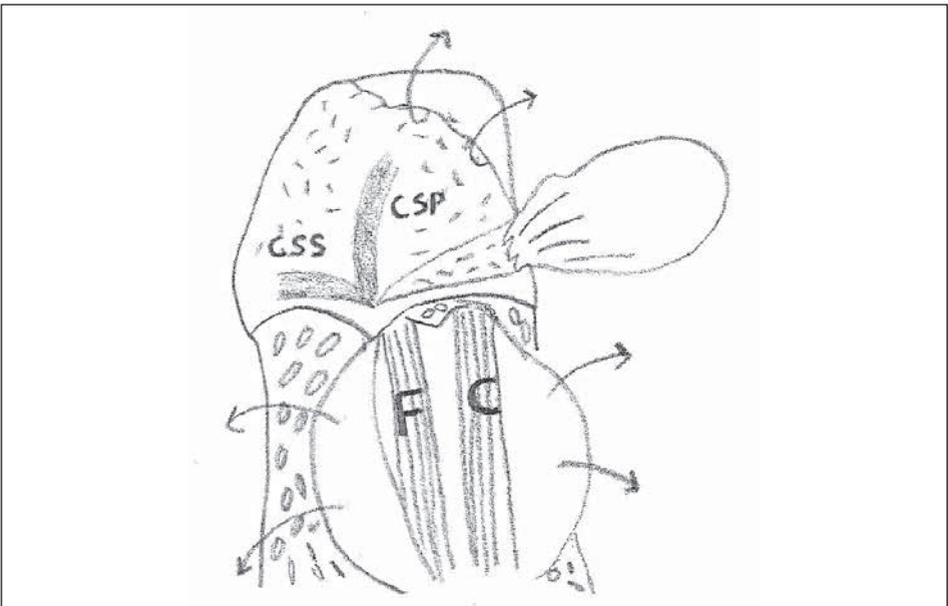
La meatotomia retrolabirintica comporta la sequenziale esposizione dei reperi che sono l'ingresso dell'acquedotto vestibolare nella rocca, il primo tratto orizzontale dell'acquedotto, blocco osseo del labirinto, canale semicircolare posteriore e superiore, dura del tetto del condotto fino all'area dell'orifizio del Fallopio. È importante ricordare che il corridoio chirurgico per il fondo passa adiacente e parallelo al tentorio seguendo il tetto del condotto fino al Fallopio. Si ricordi l'anatomia del fondo con l'orifizio del n. facciale adiacente al tetto e alla parete anteriore del condotto, caudalmente si trova l'orifizio del cocleare separato dal primo dalla crista transversalis.

1. La meatotomia inizia con l'asportazione di un rettangolo di dura sopra l'area di rocca da fresare. Sono quattro le incisioni che lo delimitano. Una un millimetro sotto l'attacco del tentorio, una seconda parallela alla precedente e situata 1-2 mm. mediale al sacco endolinfatico. Il sacco si trova in un ispessimento durale situato a metà tra seno sigmoide e meato ed è apprezzabile perché la dura presenta qui una depressione, è increspata e più spessa. La terza incisione è sul piano osseo appena sotto il versante interno del seno sigmoide, la quarta decorre sul bordo superiore dell'ingresso meatale. La dura così delimitata, viene scollata e asportata.
  2. Il piano osseo esposto reca il primo reperi cioè la fossetta e fessura di ingresso dell'acquedotto vestibolare. Detto reperi viene trovato distaccando la dura dall'osso fino a vedere l'invaginazione di dura con sacco nella fessura dell'acquedotto. L'acquedotto che contiene il sacco e si continua nel dotto endolinfatico, ha un decorso vicino all'orizzontale. L'esposizione del labirinto può avvenire agevolmente se il chirurgo ha l'immagine mentale dello stesso e di quello che deve aspettarsi col procedere della fresatura.
  3. La fresatura con diamante e irrigazione-aspirazione inizia sull'osso situato superiormente all'acquedotto, incontra il primo sottile strato di compatta e, a seconda del tipo di osso temporale, cellule aeree, osso spongioso, fino a evidenziare l'osso compatto, avoriosimile e giallastro del labirinto. Una tac a finestra ossea mostra questi dettagli. Oltre alla posizione rispetto all'acquedotto, è la differenza di struttura e di colore che guida l'avanzamento della fresatura con il colore biaco-grigio dell'osso perilabirintico e quello giallastro del labirinto. L'exeresi ossea deve rispettare l'integrità del dotto endolinfatico pena la perdita dell'udito. Per ottenere questo è consigliabile identificare per primo il blocco labirintico poi ridurre l'osso situato tra quest'ultimo e la fessura dell'acquedotto che ha il primo decorso orizzontale. Qui, si cerchi solo il sacco prossimale in trasparenza e si lasci l'osso che circonda il dotto endolinfatico.
-

4. Il passo successivo è l'esposizione della linea blu dei canali semicircolari posteriore, superiore e crus comune (Fig. 3,5). È qui importante sottolineare che il posizionamento del capo già descritto fa sì che il c.s.p. si trovi su un piano quasi perpendicolare all'asse di visio-



**Fig. 3:** Meatotomia completata. "Linea blu" dei canali semicircolari posteriore, superiore, crus comune e decorso dell'acquedotto vestibolare. \* asterisco indica il tetto del condotto sede di fresatura (CSP = canale semicircolare posteriore; CSS = canale semicircolare superiore).

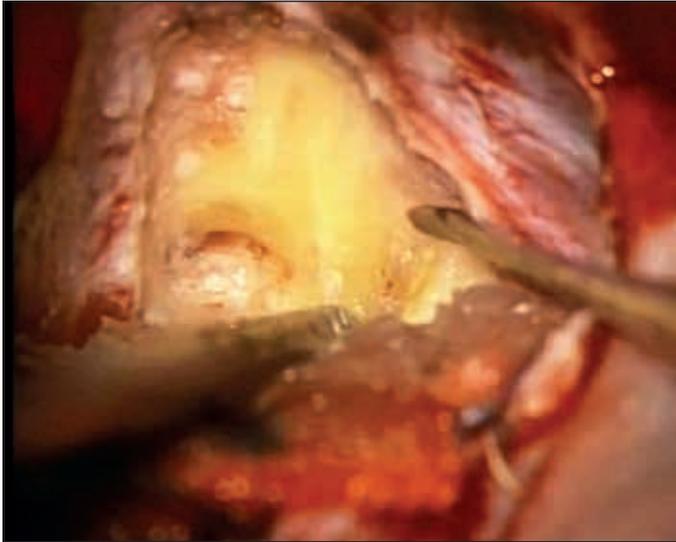


**Fig. 4:** Dopo exeresi tumore, i nervi facciale e cocleare entrano nei rispettivi orifizi al fondo del condotto.

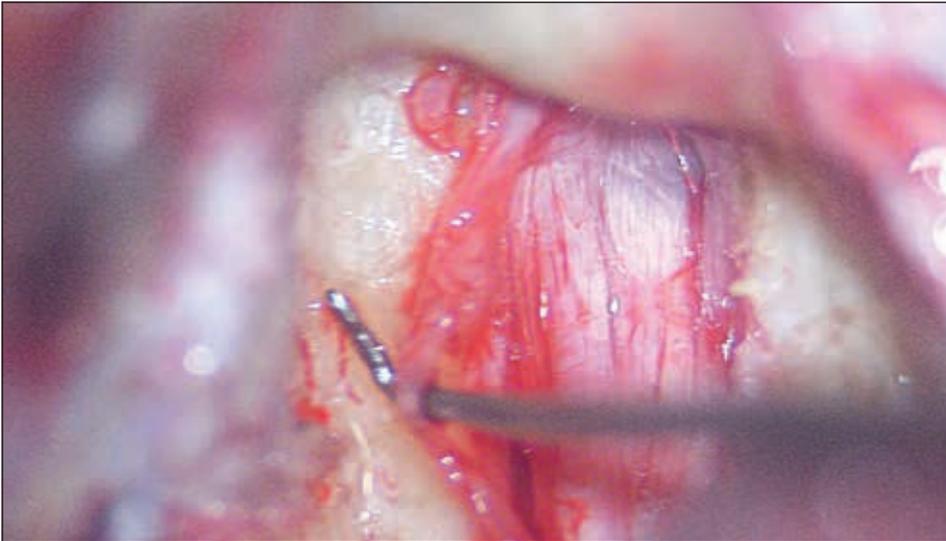
ne e la fresatura avanzi a piatto e su ampia area estesa sulla faccia laterale di tutto l'arco del canale. Questo rende facile l'esposizione a differenza da quanto avverrebbe avanzando verso la convessità del canale su un'area più ristretta e facile a essere travolta. Secondo la tecnica famigliare all'otologo la fresa espone la linea blu del c.s.p. nel contesto del blocco labirintico prima esposto, poi la crus commune. Un artificio utile è esporre l'inizio della crus commune poi passare alla ricerca del c.s.s., che giace su un piano ortogonale al c.s.p., fresando l'osso mediale-anteriore al c.s.p. Avere l'immagine mentale del labirinto aiuta a passare dall'inizio di esposizione del canale posteriore al resto. Non deve essere esposta la metà inferiore della crus commune, perché essa è incrociata posteriormente dal dotto endolinfatico che va risparmiato. Eventuale apertura del labirinto, se subito identificata, viene chiusa con cera. Si lasci possibilmente la fenestrazione sotto il liquido di irrigazione, evitando di aspirare sulla o presso l'apertura.

5. A questo punto sono evidenti i reperi labirintici necessari per la meatotomia cioè l'acquedotto, che appare come una striscia grigio-blu. e il canale superiore, e può essere fresato l'osso tra gli stessi e l'orifizio meatale. L'exeresi è ampia ed espone la dura meatale della parete posteriore e una striscia di parete superiore e inferiore, ottenendo un largo spazio per le manovre chirurgiche e per identificare e poi chiudere le cellule aeree.
  6. Estremo distale della meatotomia e fondo del condotto. La fresa di 2 mm di diametro avanza lungo la dura del tetto del condotto appena sotto, in sottosquadro, rispetto al c.s.s., e prosegue oltre questo seguendo la dura fino alla zona dell'ingresso del Falloppio. Un nervo, il vestibolare superiore o il facciale possono trasparire sotto la dura già in questa fase oppure dopo l'exeresi del tumore. Lo spigolo d'osso residuo all'estremo distale della meatotomia può essere fresato per < 1 mm. dando una visione più ampia del fondo.
  7. Il fondo del condotto presenta le seguenti strutture (figure 3, 5):
    - l'orifizio del nervo vestibolare superiore, la cui visione diretta è impedita dalla sporgenza del c.s.s. e crus commune,
    - l'area dell'orifizio del Falloppio dove si dirige il nervo facciale che emerge da sotto l'estremo del tumore, oppure il nervo è qui coperto dal tumore e potrà essere apprezzato alla fine durante e dopo l'exeresi del tumore;
    - la crista transversalis amputata della sua metà posteriore dalla fresatura della parete posteriore del condotto;
    - l'orifizio del nervo cocleare lateralmente alla crista, anch'esso coperto dal tumore compare durante l'exeresi dello stesso.

CAVEAT. Durante la fresatura nell'angolo pontocerebellare l'uso di cotonino a protezione del cervelletto è da proscrivere perché può essere agganciato dalla fresa e creare danni severi al tessuto nervoso. La spugna di teflon, Merocel, non ha questa pericolosità.
-



**Fig. 5:** Foto operatoria con reperi labirintici (vedi Fig. 3).



**Fig. 6:** Foto operatoria. Fondo del condotto dopo exeresi del tumore. I nervi facciale e cocleare entrano nel loro orifizio sul fondo (vedi Fig. 4).

8. L'asportazione del tumore avviene in senso centrifugo e a porzioni. Essa inizia col clivaggio del polo posteriore del tumore rispetto al vestibolare e cocleare. Il tumore viene sezionato secondo la lunghezza e non a completo spessore. Lo scopo è di poter strumentare su una metà del tumore senza trasferire impulsi meccanici al nervo aderente all'altra metà. La tecnica di dissezione lungo l'interfaccia

nervo-tumore è uguale per i due nervi. L'aracnoide che circonda tumore e nervi viene afferrata con micropinza appena di lato al nervo così da staccare un piccolo tratto dello stesso dal tumore. Questa manovra viene ripetuta lungo l'intero nervo o fino a che si trova aracnoide. Si aggiunge la dissezione diretta nell'interfaccia tumore nervo avanzando lungo il piano di clivaggio mediante l'uso combinato del dissettore e di Merocel applicato sul nervo. La dissezione longitudinale dell'interfaccia tumore-nervo integra la precedente manovra ortogonale. Piccole porzioni di tumore vengono via via asportate come vengono liberate. L'ultima porzione è quella situata sul fondo, libera o aderente alla dura del fondo. Il clivaggio tra tumore e nervo cocleare e facciale viene seguito fino al fondo. Il tumore è ancora situato nel quadrante vestibolare e da questo si stacca spontaneamente. In un quarto dei casi è lì aderente e richiede un distacco "aggressivo" passando un dissettore contro la parete ossea del quadrante stesso alla cieca. Questo tempo non è pericoloso perché è strettamente limitato a una zona sprovvista di strutture da risparmiare. L'estremo del tumore asportato appare qui globoso e con superficie intatta, così confermando l'assenza di residuo sul fondo vestibolare. Al termine dell'exeresi si apprezza il corso completo dei nervi cocleare e facciale fino ai rispettivi orifizi, e la crista transversalis (Fig. 4,6). La sporgenza del labirinto maschera il quadrante vestibolare, che potrà essere esplorato con endoscopio, una manovra che aggiunge sicurezza al reperto precedente. Cera vergine (non manipolata) viene applicata sull'osso asciutto a chiudere le cellule aeree aperte dall'accesso. I lembi, osseo, muscolare e cutaneo vengono suturati in sede.

Sottolineiamo ancora i tempi cruciali: orientamento della testa, lembi di cute e muscoli esenti da retrattori, successione dei reperi labirintici, exeresi centrifuga del tumore e a porzioni così da evitare il trasferimento di trazioni-pressioni indirette al nervo cocleare.

### **Esperienza personale**

#### **CASISTICA E MISURA DI RISULTATO**

La via retrosigmoidea con meatotomia retrolabirintica è stata usata in una serie continuativa di 316 casi di neurinoma acustico sporadico e in 42 casi complessivi di NF2, meningioma, angioma, epidermoide, neurinoma acustico recidivo entro un totale di circa 1800 casi personali. Il procedimento fu iniziato nel 1976 e raggiunse la modalità definitiva nel 1992 dopo 84 casi di meatotomia incompleta. L'estensione del tumore al fondo o meno non ha mai influenzato l'indicazione operatoria.

La misura di risultato per valutare il valore di questo accesso è costituita da vari fattori con differente peso. La principale misura è la completezza di exeresi quale accertata con la RMN. La qualità della dissezione del nervo dal tumore è riflessa dai risultati funzionali di udito e facciale, e

---

anche dai dati del monitoraggio intraoperatorio dei nervi coclearare e facciale. Il giudizio dell'operatore sulla difficoltà e completezza dell'exeresi hanno un valore marginale. I dati di misura di risultato adottati sono i seguenti:

- dimensione e estensione del tumore nel condotto,
- assenza/presenza di residuo a breve e lungo termine con RMN con contrasto fino a 10 anni postop. Residuo accertato anche con exeresi ed esame istologico,
- udito pre- e postoperatorio, funzione facciale secondo House Brackmann 1985,
- confronto dell'estensione al fondo secondo la RMN preoperatoria e secondo il reperto operatorio,
- dati del monitoraggio intraoperatorio su sofferenza del nervo coclearare e facciale.

Il presente studio verte su 100 casi consecutivi operati dal 2000 al 2011 e dotati quindi di di controllo da 4 a 14 anni (quattro casi sono stati persi al follow-up), escludendo i casi dal 2012 perché sprovvisti di adeguato follow up. I risultati sulla completa serie 1976- 2011 sono stati pubblicati altrove<sup>1,2,3</sup>.

I criteri di ammissione, maturati dall'esperienza precedente, erano la dimensione del tumore e l'udito. In particolare, tumori di diametro in angolo ponto-cerebellare = < 10 mm, udito uguale o migliore di PTA 30 per frequenze 0.5 a 4 KHz, discriminazione espressa da SDS => 70, ABR presente e con limitate alterazioni, latenza V =< 7 ms., ritardo I-V < 5.5 ms. Questi criteri non erano rigidi per l'ammissione, perché non si era ancora accertato il valore dei fattori dimensione/udito, o per la presenza di udito contro laterale compromesso, o per la volontà del paziente. Si vennero così a creare due gruppi, quello entro i limiti protocollari, e quello fuori protocollo (Tab. 1).

| N  |                | Sede | N  | Diametro medio mm | Range mm |
|----|----------------|------|----|-------------------|----------|
| 34 | eleggibili     | APC  | 28 | 6.14              | 2-10     |
|    |                | CUI  | 6  | 6.0               | 6-9      |
|    |                |      |    |                   |          |
| 66 | Non-eleggibili | APC  | 60 | 13.0              | 1-31     |
|    |                | CUI  | 6  | 8.4               | 6        |

**Tab. 1:** Dimensioni dei 100 casi di neurinoma acustico divisi in casi "eleggibili" secondo protocollo e "non eleggibili" perché fuori protocollo. Sede intracanalare e angolo (diametro medio da misure in angolo).

## RISULTATI

### Estensione al fondo

La RMN in T2 non mostrava liquido cerebro-spinale tra tumore e fondo in 48 casi, mostrava liquido c.s. in almeno un quadrante del fondo in 52 casi. Il dato era confermato all'intervento. Inoltre, in 27 dei 48 casi a contatto col fondo, il tumore risultava aderente a questo e richiedeva una dissezione aggressiva per esserne staccato.

### Residui di tumore

Il controllo con RMN a lungo termine dava un'immagine globulare sul fondo, in crescita, in 3 casi, da 3 a 6 anni dopo l'intervento, e operati senza addizionale morbilità. I tre casi di accertata recidiva facevano parte dei 27 casi aderenti al fondo. Si evidenziarono anche 3 casi di immagine lineare-globulare al fondo, stabili o in decrescita, a 7,7 e 11 anni postop.

### Risultati udito e facciale

L'udito postoperatorio è funzione diretta dell'udito preoperatorio.

Nel gruppo secondo protocollo ( $< 10\text{mm}$ , PTA  $< 30$ , SDS  $> 70$ ), secondo la classificazione AAORLHNS 1995 la classe A preop. resta tale nel 53%, resta A o B nell'85%. Secondo la classificazione Tokyo 2001, la classe resta tale nel 35%, resta A o B nel 71%. Anacusia o quasi anacusia nel 9% per ambedue le classificazioni (Tab. 2).

Nel gruppo fuori protocollo, secondo la AAORLHNS 1995, la classe A resta tale nel 31%, resta in A o B nel 26%. Secondo la Tokyo 2001, la classe A resta tale nel 6%, resta A o B nel 18%. Anacusia o quasi anacusia nel 68% per le due classificazioni (Tab. 3).

La funzione facciale postoperatoria è HB 1 nel 90%, HB2 nel 6%, HB 3 nel 4% (Tab. 4).

### Monitoraggio intraoperatorio

Segni di riduzione o perdita del potenziale del nervo cocleare e dell'ABR, e segni di sofferenza a prognosi sfavorevole del nervo facciale, comparivano alla dissezione del tumore in angolo pontocerebellare, più raramente nella metà prossimale del condotto, eccezionalmente nella sua metà distale.

### Discussione

La visione diretta del completo condotto uditivo interno è stata materia di discussione senza conclusione da quando la chirurgia di conservazione udito si è diffusa. C'erano fondamentalmente due vedute del problema, una era che la sporgenza del labirinto mascherava i due millimetri distali del condotto, l'altra era che la meatotomia retro-labirintica permetteva una visione diretta del completo corso dei nervi cocleare e facciale, come necessario fino ai loro orifici d'uscita sul fondo. L'asportazione del tumore era fatta alla cieca secondo la prima opinione, mentre, secondo

---

la seconda, era fatta alla cieca solo nel quadrante vestibolare e senza effetto sul risultato dell'intervento. Una dettagliata disanima dell'anatomia chirurgica e delle due correnti di opinione è contenuta in un precedente articolo<sup>1</sup>.

| AAOHNS |   | N  | Postop | A  | B      | C     | D |   |   |
|--------|---|----|--------|----|--------|-------|---|---|---|
| PREOP  | A | 34 |        | 18 | 12     | 1     | 3 |   |   |
|        |   |    |        |    |        |       |   |   |   |
| TOKYO  |   | N  | Postop | A  | B      | C     | D | E | F |
| PREOP  | A | 20 |        | 7  | 10(3)* | 2(1)* | / | / | 1 |
|        | B | 14 |        | /  | 7(3)*  | 4(4)* | 1 | / | 2 |

\* casi con incremento di un grado di classe secondo la classificazione di Tokyo.

**Tab. 2:** Udito postoperatorio in 34 casi eleggibili.

| AAOHNS |   | N  | Postop | A | B | C | D  |   |    |
|--------|---|----|--------|---|---|---|----|---|----|
| PREOP  | A | 26 |        | 8 | / | 2 | 16 |   |    |
|        | B | 31 |        | 1 | 6 | 3 | 21 |   |    |
|        | C | 9  |        | / | / | 1 | 8  |   |    |
|        |   |    |        |   |   |   |    |   |    |
| TOKYO  |   | N  | Postop | A | B | C | D  | E | F  |
| PREOP  | A | 17 |        | / | 7 | / | /  | / | 10 |
|        | B | 32 |        | 1 | 4 | 3 | 1  | / | 23 |
|        | C | 13 |        | / | / | 1 | 3  | / | 9  |
|        | D | 4  |        | / | / | / | 1  | / | 3  |

**Tab. 3:** Udito postoperatorio in 66 casi non-eleggibili.

| Grado | Sede | n  | Diametro medio mm | Range mm |
|-------|------|----|-------------------|----------|
| HB1   | APC  | 77 | 5.66              | 1-31     |
|       | CUI  | 13 | 6.95              | 4-10     |
| HB 2  | APC  | 6  | 14.30             | 8-22     |
| HB 3  | APC  | 4  | 21.75             | 17-26    |

**Tab. 4:** Funzione postoperatoria del facciale in 100 casi per via retrosigmoidea.

La nostra ultima esperienza conferma la visualizzazione del corso completo del cocleare e facciale come anche la incompleta esposizione del quadrante vestibolare con la conseguente manovra cieca per distaccare il tumore da questa area. Questo avveniva in circa un quarto dei casi, in cui il polo distale del tumore era aderente alla parete del quadrante vestibolare e ne veniva rimosso con dissezione aggressiva contro la parete ossea. Detta manovra risultava inadeguata in tre dei 48 casi di tumore a contatto con il quadrante, e comportava la recidiva e la revisione chirurgica, compiuta anni dopo e senza morbidità.

Questo problema può essere affrontato in due modi, allargare l'accesso o usare l'endoscopio. L'accesso modificato può richiedere di allargare la craniotomia di 1-2 centimetri nell'angolo tra i margini superiore e posteriore con lo scopo di ottenere un visione più obliqua fino al fondo. E anche di fresare e abbassare lo spigolo osseo che sovrasta il quadrante vestibolare. L'altra opzione è l'uso dell'endoscopio di 30 o 45° portato sulla meatotomia come tempo finale sul tumore aderente al fondo, oppure per controllare l'avvenuta rimozione.

È ovvia la domanda se l'endoscopio dovrebbe sostituire il microscopio a livello del condotto uditivo interno. È qui utile una riflessione articolata. Lo scopo della meatotomia retrolabirintica è non solo di esporre tutto il corso dei nervi da conservare, ma anche di creare un ampio spazio intorno al condotto per avere differenti angoli di visione e facilità di strumentazione. Il tumore viene diviso in porzioni, che vengono sollevate e dislocate, infine asportate con ridotte trazioni sui nervi. La rete di aracnoide che avvolge i nervi può essere insieme col nervo allontanata dal tumore. Infine le cellule aeree aperte sono agevolmente viste e chiuse con cera. È indubbio che occorra lasciare all'endoscopia il tempo di progredire, ma essa non può ancora essere considerata una tecnica matura. I lavori correnti sulla exeresi endoscopica del neurinoma sono ancora preliminari e non convincenti. Sembra che l'endoscopio sia uno strumento accessorio, e solo occasionalmente necessario per il tempo finale in alcuni casi. La sicurezza e la precisione della microchirurgia sembrano fuori portata per l'endoscopio, che paga il prezzo di strumenti e tecnica inferiori alla qualità delle immagini<sup>4</sup>.

Il tumore recidivo e ogni immagine compatibile con residuo di tumore dovrebbero essere discussi in rapporto con la tendenza a non crescere della maggioranza dei piccoli tumori. Il vero tasso di tumore residuo è ancora sconosciuto, giacché un piccolo residuo può, in astratto, restare stabile o non rilevato, o anche regredire. Questo lato oscuro, mentre non infirma il dato empirico del ruolo della chirurgia, indica la necessità di ulteriori conoscenze. Nella nostra esperienza, la RMN ha mostrato due tipi di immagini. Un nuovo nodulo in crescita con progressiva ipoacusia, che si è dimostrato essere tumore, e un nodulo a margini irregolari in tre casi, stabile nel tempo di 7, 7 e 11 anni, che è stato considerato una cicatrice o un residuo stabile.

---

---

Mentre la completezza dell'exeresi è la prova dell'efficacia dell'intervento, altri dati informano sullo stesso. Essi sono i risultati su udito e facciale e le variazioni dei potenziali durante la dissezione. È sorprendente perché non facilmente razionalizzabile che la significativa differenza di risultato uditivo tra il tumore con buon udito e quello con udito compromesso si situi a livello del PTA 30 e SDS 70 e dimensione di meno di 10 mm. Una conclusione forse troppo semplice ma clinicamente utile è che un nervo cocleare non alterato tollera il trauma chirurgico e permette un risultato buono e stabile e che i dati preoperatori informano su questo. Udito e dimensione del tumore correlano sia col danno già instauratosi nel nervo sia con la sua vulnerabilità operatoria.

## **CONCLUSIONI**

La chirurgia di conservazione udito sta acquisendo un rinnovato ruolo come effetto della diagnosi precoce, della riabilitazione degli insuccessi e della coscienza che la perdita dell'udito binaurale è un'importante menomazione. È auspicabile che essa si diffonda e possa beneficiare del progresso portato da molteplici esperienze.

---

**Bibliografia**

1. Mazzone A, Calabrese V, Danesi G. A modified retrosigmoid approach for direct exposure of the fundus of the internal auditory canal for hearing preservation in acoustic neuroma surgery, *Am J Otol* 2000,21:98-109.
  2. Mazzone A, Biroli F, Foresti C, Signorelli A, Sortino C, Zanoletti E. Hearing preservation surgery in acoustic neuroma. Slow progress and new strategies. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2011,31:76-84.
  3. Mazzone A, Zanoletti E, Calabrese V. Hearing preservation surgery in acoustic neuroma. Long- term results. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2012,32:98-102 and corr. 2012,32:340.
  4. d'Avella D, Mazzone A, Zanoletti E, Martini A, Editorial, *Acta Neurochir (Wien)* 2013,155:671-73.
-



## **IL MONITORAGGIO NEUROFISIOLOGICO DELLA FUNZIONE UDITIVA NELLA CHIRURGIA DEL NEURINOMA ACUSTICO**

C. FORESTI

### **INTRODUZIONE**

Le vie uditive, per caratteristiche intrinseche al loro decorso ed ai rapporti interneurali che lungo questo intraprendono, presentano la peculiarità di essere ben rappresentabili in un percorso neurofisiologico.

In particolare lungo il pathway uditivo si possono identificare precise componenti neurofisiologiche che presentano un'estrema stabilità nella loro genesi, una precisa correlazione con la strutture anatomico-funzionali che le generano ed una stretta relazione tra di queste, così da permetterne la ricostruzione neurofisiologica ed un vero e proprio mappaggio funzionale (Fig. 1).

La registrazione intraoperatoria delle singole componenti neurofisiologiche, o della combinazione di queste costituisce pertanto un valido sistema di monitoraggio funzionale per le diverse strutture che vengono percorse dall'input uditivo.

Avremo così la possibilità in monitoraggio di fornire informazioni praticamente on line delle strutture recettoriali mediante registrazione dell'Elettrococleografia (Echo-g).

Le strutture troncoencefaliche sono ben espresse dalla risposta evocata uditiva (Acoustic Brainstem Response – ABR), nelle sue sotto-componenti di nervo acustico (onda I), bulbo-pontina (onda II), pontina nucleare (onda III) e mesencefalica (onde IV e V) (Fig. 2).

La via afferente prosegue poi in senso craniale trovando nuovo relais a livello diencefalico e generando risposte medio tardive (Middle Latency Acoustic Evoked Potential – MLAEP) per poi arrivare alla corteccia, trovando la sua sede di rappresentazione anatomica a livello del lobo temporale (Cortical Acoustic Evoked Potential - AEP).

Anche la successiva integrazione corticale di riconoscimento-memorizzazione dell'input acustico è rappresentabile neurofisiologicamente (P300 e Mismatch Negativity), anche se quest'ultima componente della via acustica è di scarsa utilità in sala operatoria per l'ovvia influenza che su di essa hanno i farmaci necessari per l'anestesia generale.

---

---

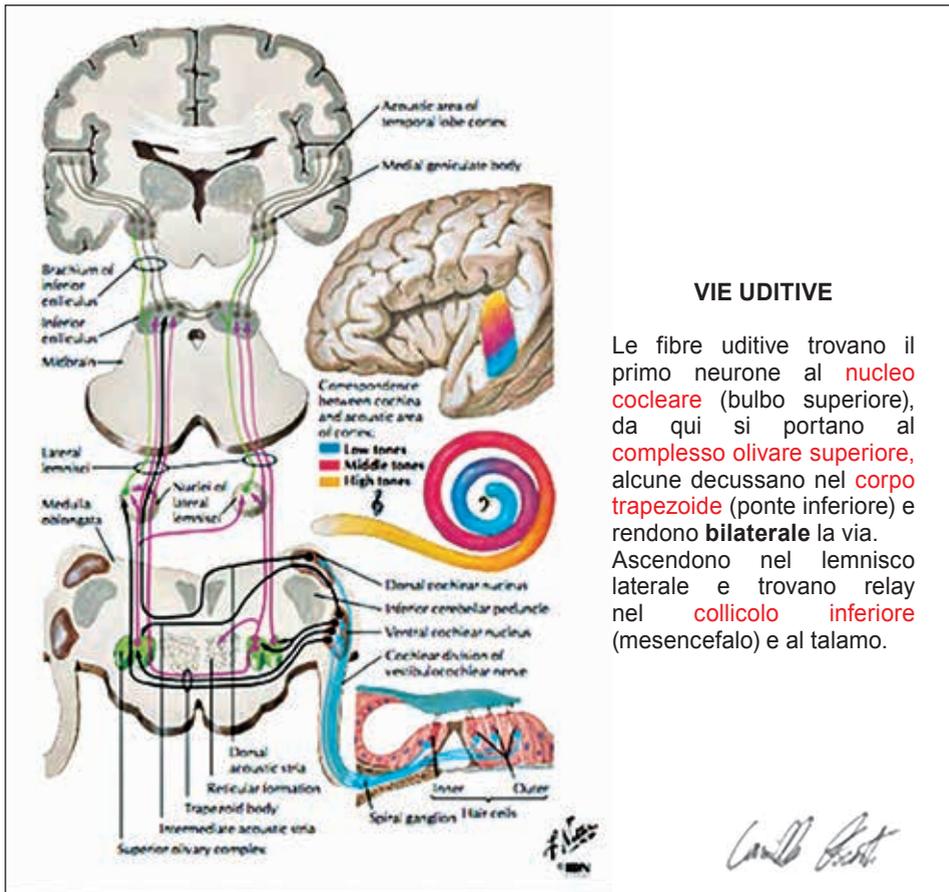


Fig. 1

## CONSERVAZIONE DELL'UDITO

Il notevole miglioramento delle tecniche diagnostiche degli ultimi anni ha portato alla diagnosi sempre più precoce del neurinoma acustico, talvolta addirittura in pazienti normo-udenti.

Nello stesso tempo lo sviluppo di tecniche microchirurgiche sempre più raffinate ha suggerito di tentare in questi pazienti tecniche conservative per le funzioni uditive.

Le aspettative di conservata funzionalità, lecite ed auspicabili per tutti i pazienti, diventano oltremodo importanti nei pazienti con deficit d'udito controlaterale (Fig. 3) o in quei pazienti in cui si prospetti un probabile futuro deficit controlaterale d'udito (p.e. nella *Neurofibromatosi tipo II*) (Fig. 4 e 5). Da queste considerazioni nasce la necessità di un metodo di monitoraggio delle funzioni uditive rapido ed affidabile, tanto da consentire un valido appoggio al chirurgo.

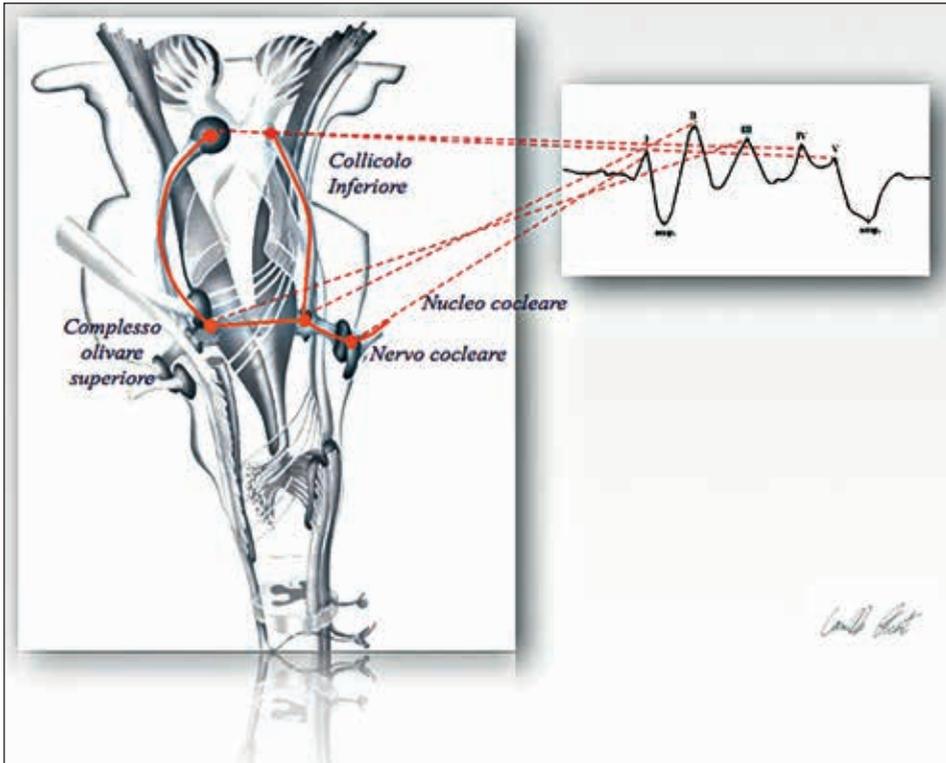


Fig. 2

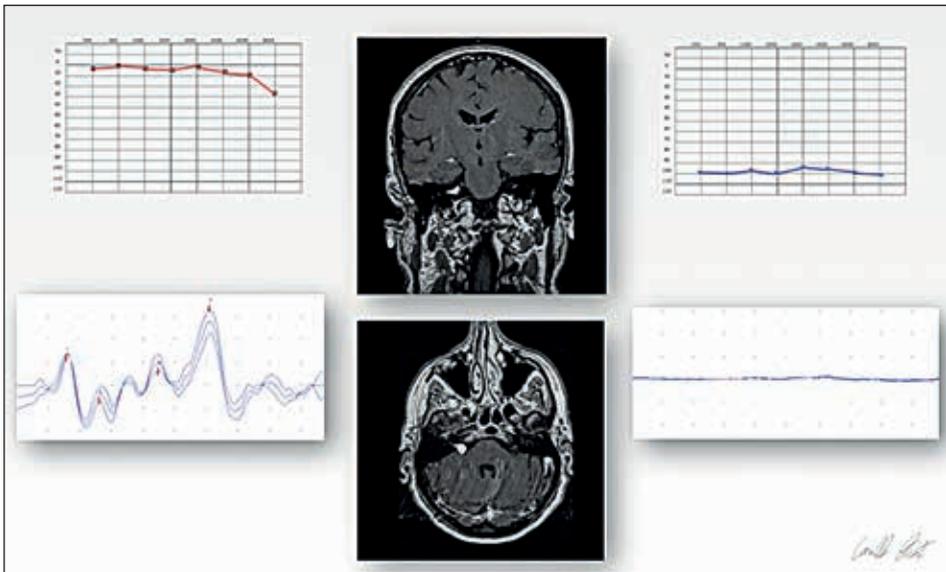
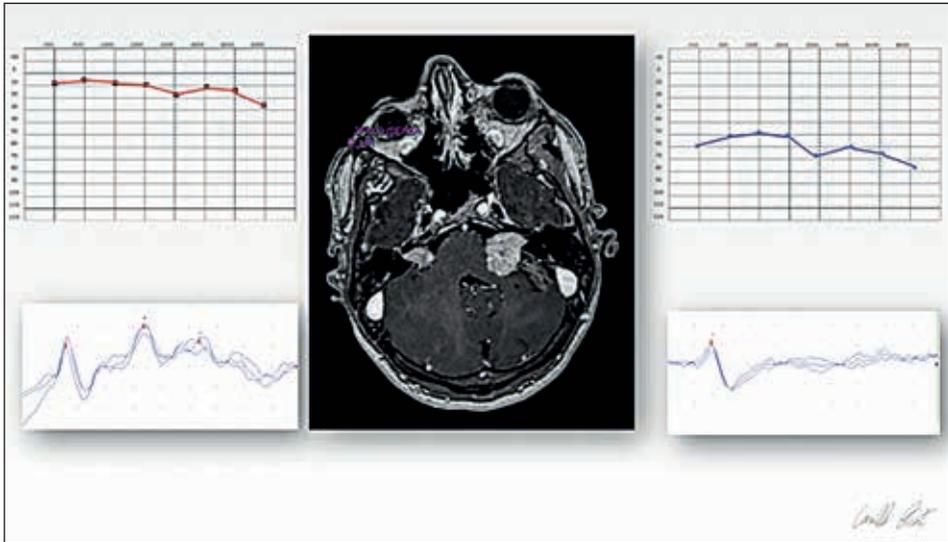
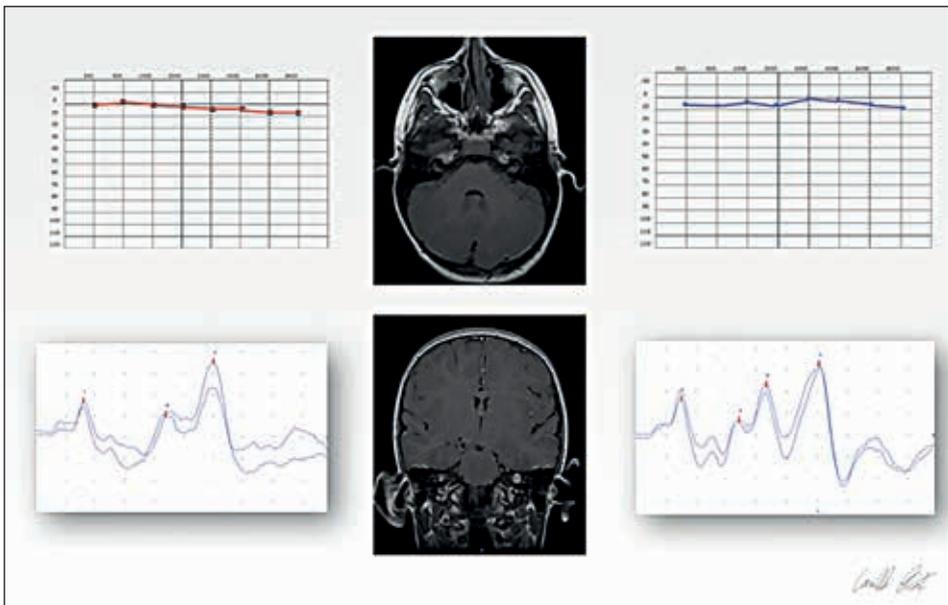


Fig. 3: MRI – Right Acoustic Neuroma (14 mm).

Sulla base della nostra esperienza e dai dati presenti in letteratura, noi suggeriamo un metodo di monitoraggio basato sulla registrazione intraoperatoria contemporanea di: Elettrococleogramma (Echo-G), potenziale d'azione diretto del nervo cocleare (C-NAP – Compound Nerve Action Potentials), registrazione intracranica a contatto del Potenziale Acustico



**Fig. 4:** MRI – Bilateral Acoustic Neuroma.



**Fig. 5:** MRI – Bilateral Acoustic Neuroma.

del Nucleo Cocleare (Near Field Acoustic Potential) e l'onda "V" dei Potenziali Evocati Uditivi (ABR).

La selezione dei pazienti è cruciale per la riuscita dell'intervento.

Nella nostra esperienza è veramente difficile (oserei dire occasionale) la conservazione dell'udito in neurinomi che superino il diametro di 20 mm. La dimensione del tumore tuttavia è solo uno tra i parametri che vengono considerati nella selezione del paziente.

Estremamente importante è anche la condizione uditiva di partenza, per cui viene sempre fatto anche un esame audiometrico sia tonale che vocale.

Un parametro che però è dirimente in modo assoluto nella selezione del paziente è la funzionalità del nervo, che non sempre corrisponde all'udito residuo e non sempre correla con le dimensioni del tumore.

Lo strumento elettivo per valutare la conduzione nervosa dell'input uditivo è lo studio dei potenziali acustici (Acoustic Brainstem Potential – ABR).

In *figura 6* sono riportate le tracce di 6 pazienti con neurinoma dell'VII n.c. di dimensioni comprese tra 5 e 15 mm, normoudenti (o quasi normoudenti) all'esame audiometrico.

La grande variabilità delle tracce corrisponde ad una grande variabilità di compromissione della funzione nervosa e, quindi, direttamente, una diversa probabilità di conservazione della stessa.

## MATERIALE E METODI

Molti sono gli strumenti che ormai sono idonei, previo accurato settaggio, all'esecuzione di un monitoraggio intraoperatorio multimodale, nel nostro Ospedale noi abbiamo utilizzato uno strumento *Axon Eclipse* a 16 canali. Come suddetto, il protocollo di monitoraggio da noi utilizzato si basa sulla registrazione simultanea di Echo-G, C-NAP del nervo Cocleare (in "single sweeps" e in "averaging"), Near Field Acoustic Potential ed ABR ispilaterale.

### Set-up di stimolazione acustica:

- Stimolo intrameatale: Click alternanti; rate 22 Hz; intensità: 135 dB pSPL

Lo stimolatore utilizzato (Fig. 7) è in genere un altoparlante di piccole dimensioni studiato appositamente per la sala operatoria, connesso con un tubicino in silicone ad un plug in foam studiato per essere stabilizzato nel meato acustico esterno.

*N.B. Essendo la propagazione del suono nel mezzo aereo più lenta che attraverso solidi, la presenza di un raccordo aereo tra lo stimolatore acustico implica un rallentamento di conduzione che si traduce in un allungamento della latenza di tutte le componenti della risposta evocata uditiva pari a circa 1,5-2 msec.*

---

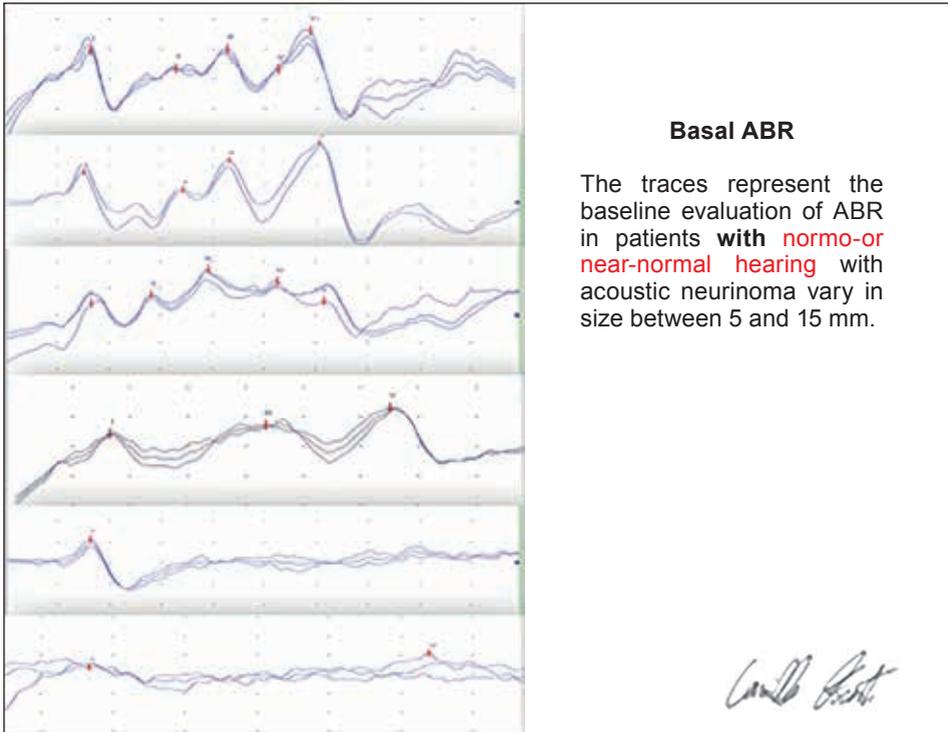


Fig. 6

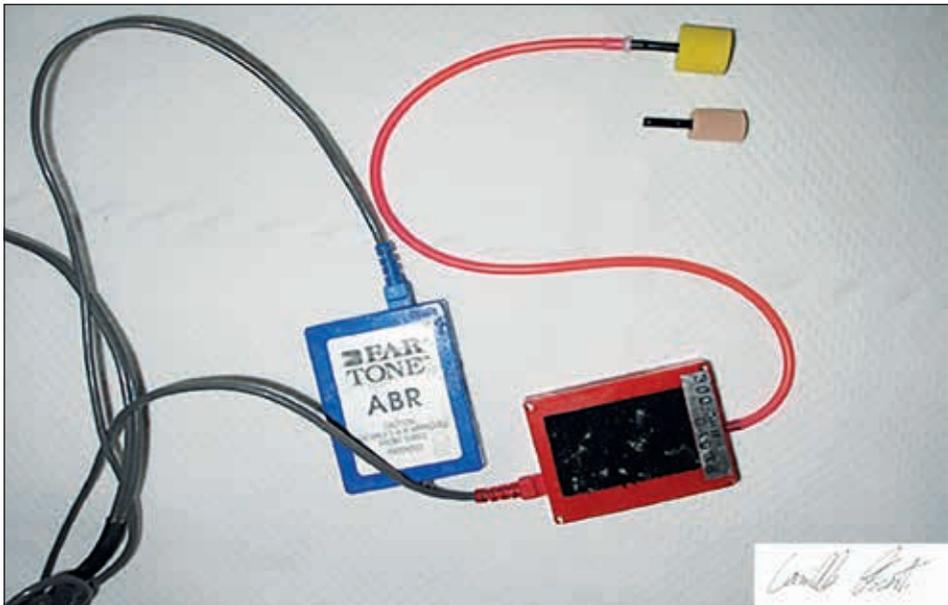


Fig. 7: Stimolatore acustico intrameatale.

In alternativa si possono utilizzare altoparlanti intrameatali (comunissimi walkman), questi ultimi tuttavia non consentono, per le ridotte dimensioni della membrana, una stimolazione a click alternati sufficientemente efficace.

#### Set-up di registrazione:

- **Echo-G:** elettrodi monopolari ad ago, il derivante posto nel sottocute del meato acustico esterno; riferimento al lobo controlaterale;
- **C-NAP** del nervo cocleare: l'elettrodo derivante, di costruzione artigianale (Fig. 8), è composto da una treccia d'argento teflonata, con estremità libera protetta da cotone chirurgico suturato microscopicamente, direttamente poggiante sul tronco nervoso prossimalmente rispetto al neurinoma (Fig. 9, 10).

**Near Field Acoustic Potential:** lo stesso elettrodo di costruzione artigianale utilizzato per il C-NAP tronculare, posizionato lateralmente al recesso laterale o nel solco bulbo-pontino all'origine apparente del pacchetto nervoso stato-acustico (Fig. 11).

**ABR:** elettrodi monopolari ad ago, derivante al lobo ipsilaterale e riferimento al vertice.

- I filtri per l'acquisizione del segnale sono gli stessi per tutte le metodiche (LFF 1 Hz, HFF 300 Hz), unica differenza sostanziale è rap-



Fig. 8

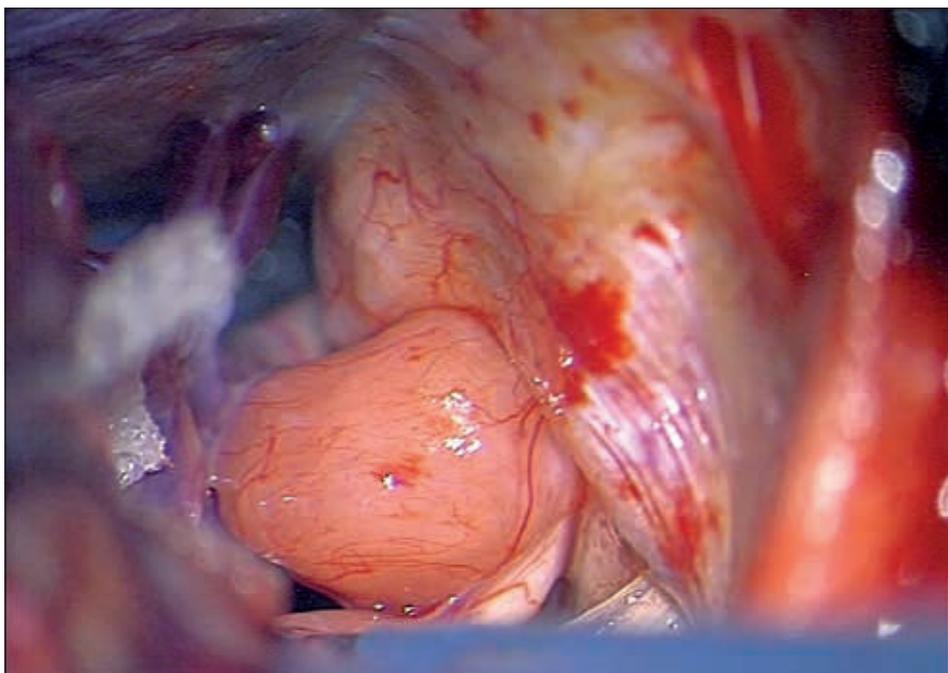


Fig. 9

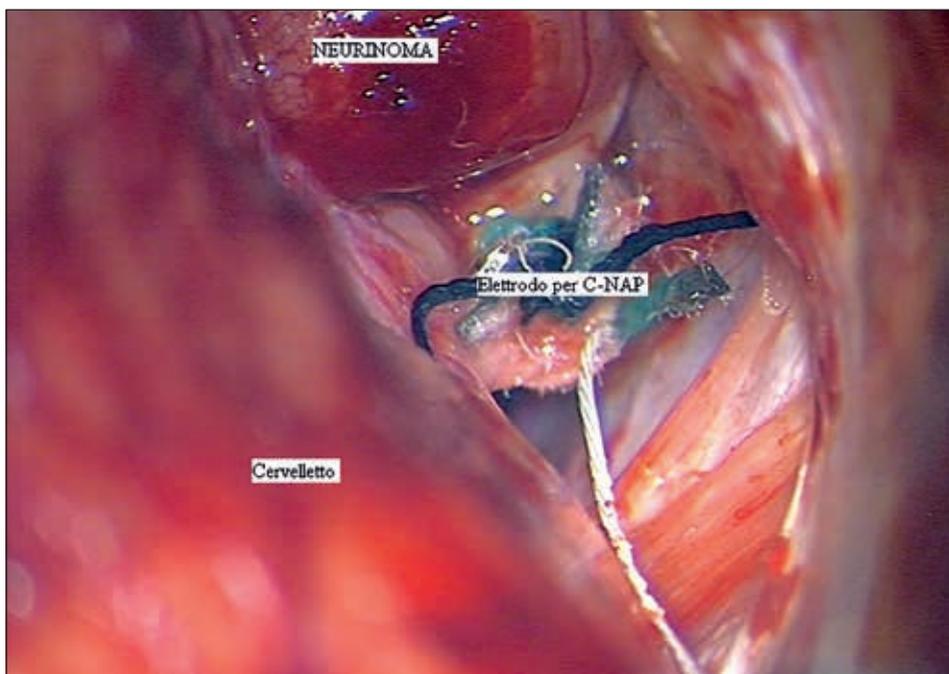
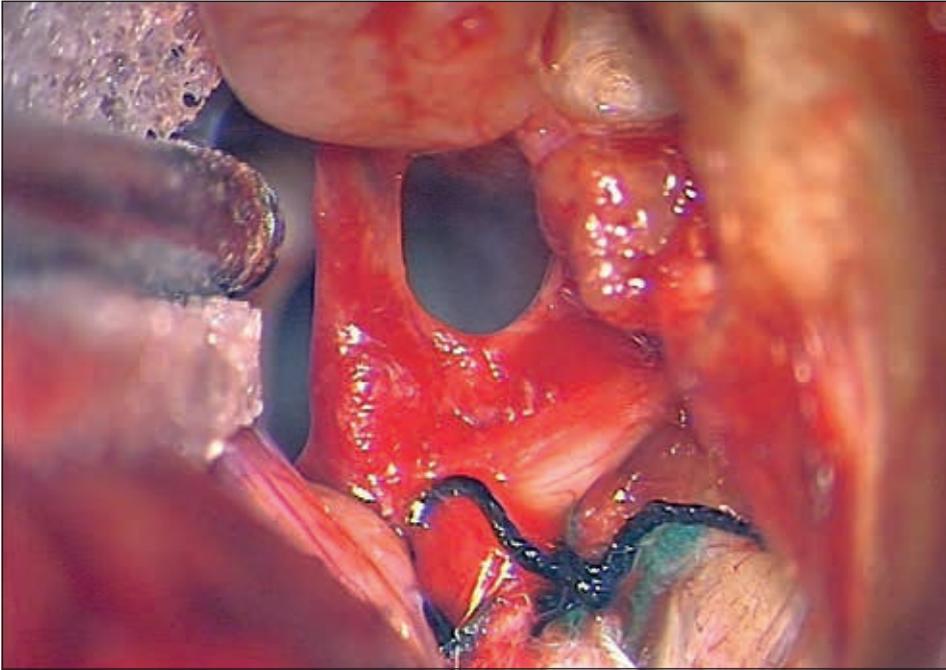


Fig. 10

---



**Fig. 11**

presentata dall'ampiezza attesa del segnale, che per l'Echo-G è di circa 1  $\mu$ V, per il C-NAP del nervo acustico di 2-10  $\mu$ V, per il Near Field Acoustic Potential di 0,5-2  $\mu$ V, mentre per l'onda V dell'ABR di 0,2-0,5 mV (Fig. 12 e 13).

## **RISULTATI**

La nostra serie comprende una casistica di 156 pazienti operati negli ultimi 15 anni.

La selezione dei pazienti avviene mediante valutazione preoperatoria di ABR, audiogramma fonetico e sulla base della dimensione del tumore.

In pazienti con tumori di dimensione inferiore ai 10 mm, udito preoperatorio superiore al 70% ed ABR conservato noi abbiamo ottenuto la conservazione di un udito socialmente utile nel 52,6% dei casi.

Il monitoraggio delle funzioni uditive è sempre stato possibile, con poche e di solito prevedibili interferenze d'ambiente con le apparecchiature della Sala Operatoria.

La correlazione tra dato intraoperatorio e follow-up postchirurgico relativamente alla conservazione dell'udito è ottimale, con una corrispondenza pressoché assoluta.

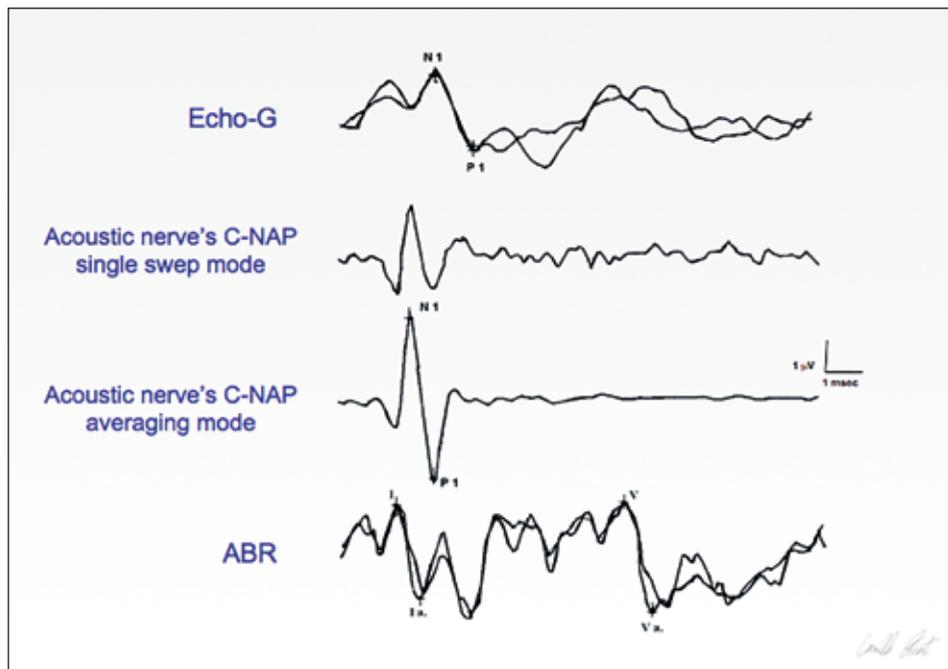


Fig. 12

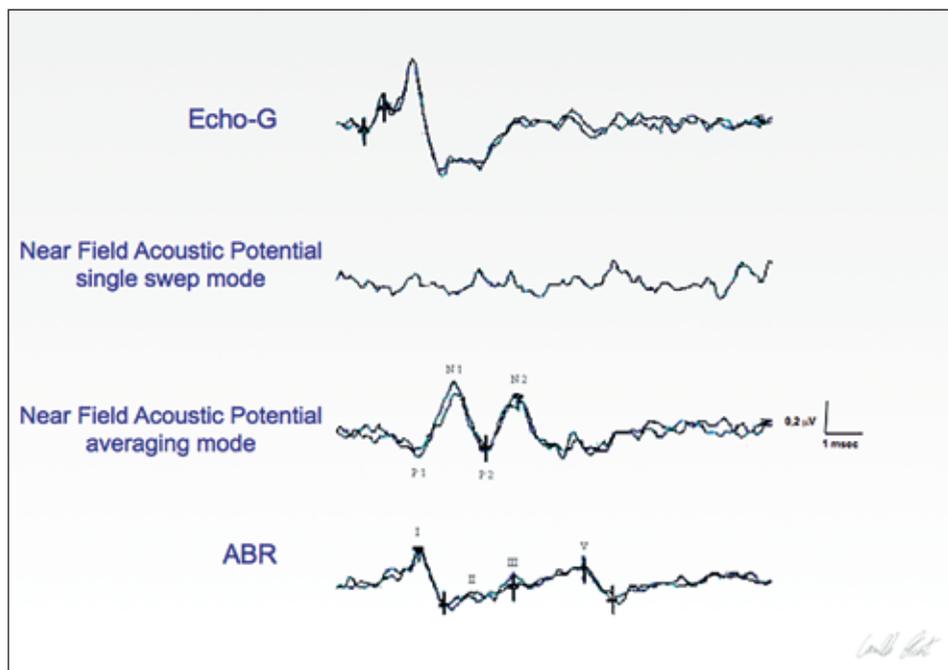


Fig. 13

Solo in un caso si è verificata la conservazione della risposta elettrofisiologica al termine della rimozione del tumore cui non corrispondeva al risveglio la conservazione della funzione uditiva, condizione che noi abbiamo ipotizzato essere correlata ad una complicanza edemigena o vascolare (verosimilmente ischemica da vasospasmo) post-chirurgica.

In due casi invece abbiamo osservato la perdita della risposta elettrica (Acoustic C-NAP o Near Field Potential) (Fig. 14), con una conservazione clinica della funzione uditiva, ma solo in un caso con udito socialmente utile. In questi casi l'ipotesi giustificativa è che si trattasse di una fase di depolarizzazione nervosa transitoria, per esempio per shock del tronco nervoso indotta dalle manipolazioni chirurgiche.

In un solo caso abbiamo osservato un significativo incremento in latenza e diminuzione d'ampiezza dell'Echo-G durante manovre di fresatura prima dell'isolamento del tumore. Sospendendo le manovre per 5 minuti non si sono osservati segni di ripresa. Durante le successive manovre chirurgiche non si sono verificate altre significative variazioni dei parametri registrati. Questo paziente al follow-up di 7 giorni presentava un modesto deficit di tipo neurosensoriale all'esame audiometrico. Al follow-up di 30 giorni la funzione testata era sovrapponibile alla valutazione preoperatoria.

In 5 pazienti abbiamo osservato, durante le fasi preliminari d'intervento, in seguito a manovre di trazione cerebellare, la perdita della componente "V" agli ABR. In tutti questi casi non siamo riusciti a derivare intracranialmente il C-NAP del nervo cocleare, pur con discreta conservazione

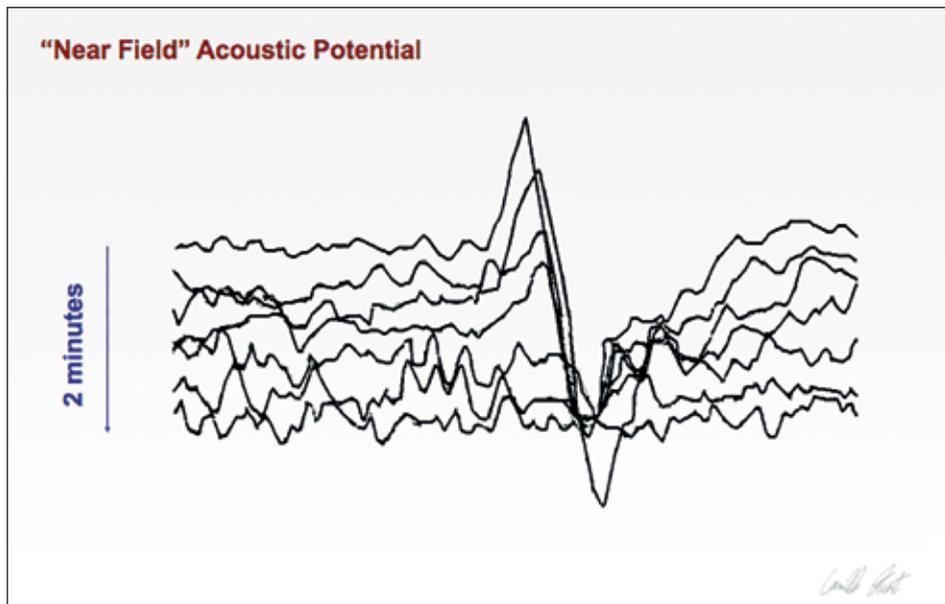


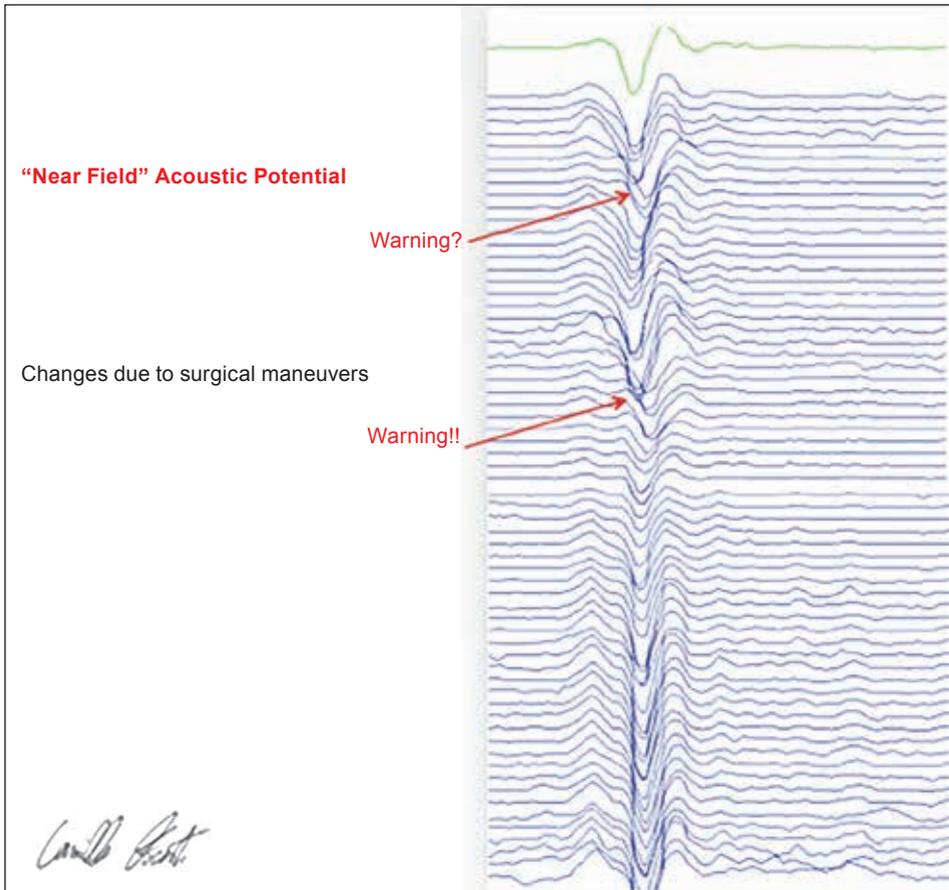
Fig. 14: "Near Field" Acoustic Potential.

dell'Echo-G. In tutti questi pazienti la funzione uditiva era irrimediabilmente persa.

In 4 casi abbiamo osservato la progressiva (1 paziente) o improvvisa (3 pazienti) perdita del C-NAP durante manovre di scollamento del tumore dal nervo. Anche questi pazienti hanno presentato la perdita completa delle funzioni uditive al follow-up di 7 e di 30 giorni.

In 4 pazienti la riduzione del C-NAP è stata parziale o sub-totale (superiore all'80%). Pur osservando una perdita parziale, in questi pazienti la funzione uditiva è da considerarsi persa in quanto l'udito residuo non è utile ai fini di relazione sociale.

La regola tuttavia prevede, durante le fasi centrali dell'intervento una certa fluttuazione (Fig. 15) del near field potential, che corrisponde ad una potenziale sofferenza del nervo cocleare. In questa fase diventa cruciale il monitoraggio e la pronta segnalazione, al fine di prevenire un danno permanente della funzione uditiva.



**Fig. 15:** "Near Field" Acoustic Potential.

## OSSERVAZIONI

Nel monitoraggio delle funzioni uditive, la registrazione del C-NAP diretto del nervo cocleare rappresenta la modalità di valutazione rapida, ma non sempre affidabile. Infatti la risposta derivata è strettamente correlata alla posizione dell'elettrodo, che per vicinanza al campo operatorio può variare anche di molto.

Molto più stabile (sostanzialmente poco influenzata dalla posizione) e comunque rapidamente ottenibile la risposta nucleare (Near Field Acoustic Potential) che è diventata la metodica d'elezione per il monitoraggio della funzione uditiva.

La nostra esperienza tuttavia suggerisce che la registrazione del Near Field Acoustic Potential, da sola, non può fornire informazioni sulle fasi preliminari d'aggressione chirurgica in cui l'elettrodo intratecale non è ancora posizionato, pur essendo queste fasi in cui la funzione uditiva è comunque a rischio. È necessario approntare quindi altri sistemi di monitoraggio di supporto (Echo-G ed ABR).

La registrazione dell'ABR inoltre consente di confrontare il dato intraoperatorio o immediatamente post-operatorio con quanto osservato preoperatoriamente in laboratorio.

La chiave del successo del monitoraggio è pertanto la registrazione multimodale.

## PROTEZIONE DEL TRONCO ENCEFALICO

Anche se estremamente efficace ai fini della conservazione dell'udito, il monitoraggio delle vie uditive trova tuttora la sua massima espressione in tutte le patologie che mettono a serio rischio le strutture nervose centrali troncoencefaliche.

In queste situazioni, come già riportato in introduzione, la registrazione neurofisiologica delle vie uditive può, non solo fornire indicazioni di potenziale sofferenza, ma addirittura fornire indicazioni al chirurgo circa le potenziali sedi deficitarie, se non addirittura ipotizzare l'etiologia della sofferenza in atto.

La tabella 1 riassume schematicamente questi concetti con un tentativo di relazione diretta tra sede di lesione, possibile causa di questa e modificazioni neurofisiologiche correlate.

Anche se la registrazione delle risposte uditive rappresenta un metodo di monitoraggio estremamente sensibile, bisogna tuttavia segnalare che molte strutture troncoencefaliche non sono comunque sufficientemente "coperte" dal monitoraggio. È pertanto indispensabile approntare un sistema di monitoraggio multimodale, che prenda in considerazione anche le vie lunghe di senso e di moto (Potenziali Evocati Somestesici e Motori) ma anche le strutture nucleari.

---

Sembra pleonastico infine sottolineare che il tentativo di conservazione d'udito non può prescindere dall'integrità della funzione motoria del nervo facciale, per la cui funzione è indispensabile associare un adeguato sistema di monitoraggio intraoperatorio.

| <b>Sede della lesione</b>   | <b>Cause della lesione</b>   | <b>Anomalie possibili</b>   |
|---|--|---|
| <b>Coclea</b>   | Danno meccanico diretto sulla coclea e sul labirinto o indiretto per surriscaldamento delle strutture recettoriali durante fresatura dell'osso temporale   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterazione dell'Echo-Ge</li> <li>• Conservazione del CNAP</li> <li>• Ritardo dell'onda I e di tutte le rimanenti onde.</li> <li>• Riduzione dell'ampiezza onda I fino a scomparsa, ma persistenza delle altre componenti con aumento delle latenze assolute.</li> <li>• Scomparsa di tutte le componenti</li> </ul> |
| <b>VIII nervo cranico</b>   | Stiramento del nervo da retrazione del Cervelletto o durante manovre di scollamento del tumore dal nervo.<br>Sezione meccanica accidentale o voluta del nervo<br>Vasospasmo da cauterizzazione o da compressione accidentale dei vasa nervorum | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conservazione Echo-Ge</li> <li>• Alterazione del CNAP e/o del near field potential.</li> <li>• Alterazioni della onda III e V dell'ABR (quando valutabile)</li> </ul>  |
| <b>Ponte inferiore</b><br>(nucleo cocleare e complesso olivare superiore) | Compressione, cauterizzazione, ischemia o infarimento, lesione meccanica da manovra dissettorie  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Onda I conservata o aumentata in ampiezza per interruzione del circuito efferente</li> <li>• Ritardo dell'onda III e V per aumento dell'interpacco III-V</li> <li>• Scomparsa delle onde III e V</li> </ul>  |
| <b>Ponte medio, ponte superiore. Mesencefalo inf.</b>                     | Compressione, cauterizzazione, ischemia o infarimento, lesione meccanica da manovra dissettorie  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conservazione delle onde I e III e ritardo o scomparsa della V</li> </ul>  |
| <b>Vie uditive rostrali al mesencefalo inferiore</b>                      | Edema cerebrale  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• BAEP normali, possibile l'alterazione del potenziale acustico corticale (AEP) e del MLAEP.</li> </ul>  |

**Tab. 1:** Relazione tra area di lesione lungo le vie uditive e relativo reperto neurofisiologico.

**Key word:** *acoustic neuroma, hearing preservation, brainstem monitoring.*

### **Bibliografia essenziale**

1. Fischer C. Brainstem auditory evoked potential (BAEP) monitoring in posterior fossa surgery. In: J.E. Desmedt, ed. *Neuromonitoring in Surgery*. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, PP 191-207,1989.
  2. Fischer G, Fischer C, Remond J. Hearing preservation in acoustic neuroa surgery. *J Neurosur* 1992;76:910-917.
  3. Grayeli AB, Fond C, Kalamarides M, Bouccara D, Cazals-Hatem D, Cyna-Gorse F, Sterkers O. Diagnosis and management of intracochlear schwannomas. *Otol Neurotol*. 2007 Oct;28(7):951-7.
  4. Harner SG, Daube JR, Ebersold MJ, Beatty CW. Improved preservation of facial function with use pf electrical monitoring during removal of acoustic neuromas. *Mayo clin proc* 1987;62:92-102.
  5. Kartush JM. Electroneurography and intraoperative facial monitoring in contemporary neurotology. *Otolaryngol head neck surg* 1989;101:496-503.
  6. Jaisinghani VJ, Levine SC, Nussbaum E, Haines S, Lindgren B. Hearing preservation after acoustic neuroma surgery. *Skull Base Surg*. 2000;10(3):141-7.
  7. Moller AR. *Intraoperative Neurophysiologic Monitoring*. Ed. Harwood academic publishers - Luxembourg 1995.
  8. Nakamura M, Roser F, Dormiani M, Samii M, Matthies C. Intraoperative auditory brainstem responses in patients with cerebellopontine angle meningiomas involving the inner auditory canal: analysis of the predictive value of the responses. *J Neurosurg*. 2005 Apr;102(4):637-42.
  9. Sathornsumetee S, DesJardins A, Reardon DA, Rich JN, Vredenburg JJ. Neurofibromatosis type 2. *Neurology*. 2007 Mar 27;68(13):E14.
  10. Slattery WH 3rd, Fisher LM, Hitzelberger W, Friedman RA, Brackmann DE. Hearing preservation surgery for neurofibromatosis Type 2-related vestibular schwannoma in pediatric patients. *J Neurosurg*. 2007 Apr;106(4 Suppl):255-60.
  11. Quist TS, Givens DJ, Gurgel RK, Chamoun R, Shelton C. Hearing preservation after middle fossa vestibular schwannoma removal: are the results durable? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Apr;152(4):706-11.
  12. Yamakami I, Ito S, Higuchi Y. Retrosigmoid removal of small acoustic neuroma: curative tumor removal with preservation of function. *J Neurosurg*. 2014 Sep;121(3):554-63.
  13. Choi JW, Lee JY, Phi JH, Wang KC, Chung HT, Paek SH, Kim DG, Park SH, Kim SK. Clinical course of vestibular schwannoma in pediatric neurofibromatosis Type 2. *J Neurosurg Pediatr*. 2014 Jun;13(6):650-7.
  14. Maniakas A, Saliba I. Neurofibromatosis type 2 vestibular schwannoma treatment: a review of the literature, trends, and outcomes. *Otol Neurotol*. 2014 Jun;35(5):889-94.
  15. Babbage MJ, Feldman MB, O'Beirne GA, Macfarlane MR, Bird PA. Patterns of hearing loss following retrosigmoid excision of unilateral vestibular schwannoma. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2013 Jun;74(3):166-75.
  16. Gluth MB, Day JD, Dornhoffer JL. Determining benchmarks in hearing preservation surgery for vestibular schwannoma. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2012 Aug;73(4):273-80.
-

17. Sarmiento JM, Patel S, Mukherjee D, Patil CG. Improving outcomes in patients with vestibular schwannomas: microsurgery versus radiosurgery. *J Neurosurg Sci*. 2013 Mar;57(1):23-44.
  18. Youssef TF, Matter A, Ahmed MR. Surgical management of vestibular schwannoma: attempted preservation of hearing and facial function. *J Laryngol Otol*. 2013 May;127(5):473-8.
  19. Wang AC, Chinn SB, Than KD, Arts HA, Telian SA, El-Kashlan HK, Thompson BG. Durability of hearing preservation after microsurgical treatment of vestibular schwannoma using the middle cranial fossa approach. *J Neurosurg*. 2013 Jul;119(1):131-8.
  20. Peyre M, Goutagny S, Bah A, Bernardeschi D, Larroque B, Sterkers O, Kalamarides M. Conservative management of bilateral vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2 patients: hearing and tumor growth results. *Neurosurgery*. 2013 Jun;72(6):907-13.
  21. Oh T, Nagasawa DT, Fong BM, Trang A, Gopen Q, Parsa AT, Yang I. Intraoperative neuromonitoring techniques in the surgical management of acoustic neuromas. *Neurosurg Focus*. 2012 Sep;33(3):E6.
  22. DeMonte F, Gidley PW. Hearing preservation surgery for vestibular schwannoma: experience with the middle fossa approach. *Neurosurg Focus*. 2012 Sep;33(3):E10.
  23. Kari E, Friedman RA. Hearing preservation: microsurgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Oct;20(5):358-66.
  24. Szudek J, Briggs R, Leung R. Surgery for neurofibromatosis 2. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Oct;20(5):347-52.
  25. Mazzoni A, Zanoletti E, Calabrese V. Hearing preservation surgery in acoustic neuroma: long-term results. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2012 Apr;32(2):98-102.
  26. Vincent C, Bonne NX, Guérin C, Lebreton JP, Devambez M, Dubrulle F, Haddad E, Schapira S, Lejeune JP, Vaneecloo FM. Middle fossa approach for resection of vestibular schwannoma: impact of cochlear fossa extension and auditory monitoring on hearing preservation. *Otol Neurotol*. 2012 Jul;33(5):849-52.
  27. Mazzoni A, Biroli F, Foresti C, Signorelli A, Sortino C, Zanoletti E. Hearing preservation surgery in acoustic neuroma. Slow progress and new strategies. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2011 Apr;31(2):76-84.
  28. Rabelo de Freitas M, Russo A, Sequino G, Piccirillo E, Sanna M. Analysis of hearing preservation and facial nerve function for patients undergoing vestibular schwannoma surgery: the middle cranial fossa approach versus the retrosigmoid approach—personal experience and literature review. *Audiol Neurootol*. 2012;17(2):71-81.
  29. Kutz JW Jr, Scoresby T, Isaacson B, Mickey BE, Madden CJ, Barnett SL, Coimbra C, Hynan LS, Roland PS. Hearing preservation using the middle fossa approach for the treatment of vestibular schwannoma. *Neurosurgery*. 2012 Feb;70(2):334-40.
  30. Wind JJ, Leonetti JP, Raffin M, Pisansky M, Herr B, Triemstra JD, Anderson D. Hearing preservation in the resection of vestibular schwannomas: patterns of hearing preservation and patient-assessed hearing function. *J Neurosurg*. 2011 May;114(5):1232-40.
  31. Woodson EA, Dempewolf RD, Gubbels SP, Porter AT, Oleson J, Hansen R, Gantz J. Long-term hearing preservation after microsurgical excision of vestibular schwannoma. *Otol Neurotol*. 2010 Sep;31(7):1144-52.
- 
-

# **IL MONITORAGGIO NEUROFISIOLOGICO DEL NERVO FACCIALE NELLA CHIRURGIA DEL NEURINOMA ACUSTICO**

C. FORESTI

## **INTRODUZIONE**

La principale patologia tumorale dell'angolo pontocerebellare (APC) è il neurinoma dell'acustico che presenta un'incidenza nella popolazione generale di 9 casi/milione/anno.

Il neurinoma dell'acustico (NA) è un tumore benigno extrassiale che nasce dalle cellule di Schwann della divisione vestibolare dell'ottavo nervo cranico, soprattutto in prossimità del ganglio (g. di Scarpa) e in misura minore nella porzione mediale del canale uditivo interno. La maggior parte dei NA sembra crescere dalla porzione mediale del canale uditivo interno (IAC), solo una minima parte origina dalla porzione laterale terminale del IAC.

L'obiettivo principale della chirurgia di queste lesioni è la completa rimozione salvaguardando l'integrità dei nervi cranici adiacenti: il nervo Facciale in primis.

È ormai assodato che la registrazione neurofisiologica intraoperatoria della funzione motoria del nervo facciale ne consenta l'individuazione e migliori nettamente le possibilità di conservazione.

Tale procedura ha raggiunto un tale peso nella chirurgia moderna che, negli Stati Uniti, le compagnie assicurative non rimborsano le spese chirurgiche in caso di un mancato monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio del nervo facciale e sta nascendo sempre più pesante il concetto non solo dell'indispensabilità del monitoraggio neurofisiologico, ma anche dell'appropriatezza di questo.

## **CARATTERISTICHE OTTIMALI DI UN SISTEMA DI MONITORAGGIO**

Il "sistema di monitoraggio" è costituito non solo dallo strumento dedicato (sia nella parte hardware che in quella software), ma anche dallo specialista che lo usa e lo programma, da tutto ciò che deve essere eseguito prima del monitoraggio, dal monitoraggio vero e proprio e da quello che sarà controllato dopo l'atto chirurgico.

---

---

Per fare in modo che un sistema di ION (Intra-Operative Neurophysiology) si dimostri adatto allo scopo, devono essere rispettate alcune caratteristiche fondamentali, che si possono riassumere in 4 punti essenziali:

- **Semplicità:** un buon sistema di monitoraggio deve essere semplice da eseguire e semplice da valutare. Ogni eventuale segno di sofferenza deve essere facilmente individuabile per consentirne una pronta segnalazione.
- **Affidabilità:** Un buon sistema di monitoraggio deve rimanere uniforme e stabile per tutta la durata dell'intervento. Questo ovviamente implica che il sistema di registrazione, il montaggio effettuato e l'esaminatore mantengano livelli adeguati ed ottimali per tutto il tempo della registrazione.
- **Rapidità:** la prontezza di segnalazione è la vera chiave di riuscita di un monitoraggio. Il tutto ovviamente compatibilmente con i tempi di acquisizione ed elaborazione del segnale ed il tempo perché una eventuale sofferenza si manifesti.
- **Sensibilità:** è essenziale che il monitoraggio consenta di valutare correttamente le strutture a rischio. L'esperienza acquisita in questi anni e numerosi dati della letteratura confermano l'estrema sensibilità delle tecniche neurofisiologiche nell'identificare precocemente un possibile danno, a patto che la selezione delle metodiche utilizzate sia corretto e confermato dallo studio preoperatorio.

## VALUTAZIONE PRE-OPERATORIA

Riprendendo il discorso introduttivo, il monitoraggio neurofisiologico della funzione motoria del nervo facciale inizia prima dell'intervento, nella fase di pianificazione.

Il nervo facciale possiede grandi possibilità di adattamento, soprattutto per lesioni che impiegano molto tempo a svilupparsi, come appunto la compressione da neurinoma dell'acustico. Ciò induce meccanismi di plasticità neuronale con ampie possibilità vicarianti delle fibre assionali superstiti.

Ciò si traduce quasi sempre con una clinica apparentemente indenne, ma con una funzionalità del nervo già compromessa.

Lo studio Elettromiografico del nervo facciale preliminare all'intervento riesce a documentare ed a quantificare una sofferenza del nervo facciale ancora largamente subclinica.

Lo studio elettromiografico del nervo facciale è fondato su 3 step fondamentali: lo studio di conduzione, l'attività riflessa (Blink Reflex) e l'analisi delle singole unità motorie.

Lo studio di conduzione riflette pari pari la clinica. Si trova alterato quando la maggior parte delle fibre assionali è compromessa (*figura 1*).

Lo studio del Blink Reflex riflette la funzionalità del circuito riflesso trigemino-facciale. Rappresenta uno strumento estremamente efficace per

---

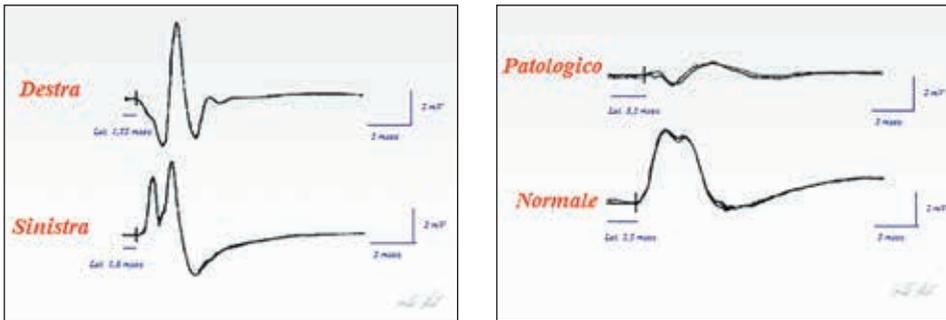


Fig. 1

valutare una sofferenza subclinica del nervo e può essere parametrizzato in termini di latenza, ampiezza e durata consentendone il follow-up evolutivo sia in fase di pianificazione dell'intervento, sia nei termini di valutazione dell'outcome post-chirurgico (figura 2-3-4).

Lo studio elettromiografico ad ago bipolare concentrato rappresenta, invece, lo strumento in assoluto più sensibile nel rilevare una sofferenza del nervo, con la possibilità, esaminando l'evoluzione ed il rimaneggiamento delle singole unità motorie, anche di ricostruire cronologicamente l'evoluzione del danno.

Ciò vuol dire che se abbiamo un neurinoma che compromette prevalentemente, o più cronicamente, la branca superiore del nervo fac-

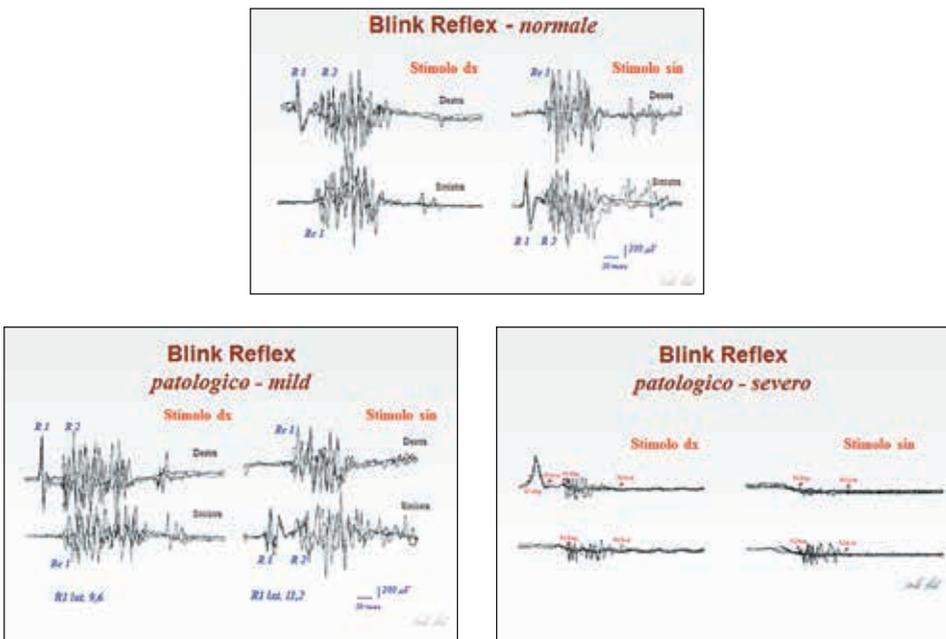


Fig. 2, 3, 4

ciale (considerando che questo ha una distribuzione somatotopica ben definita fin dalla sua origine) è verosimile pensare che il livello di contatto tra il nervo ed il tumore sia prevalentemente superiore. Ciò avviene quando il nervo è dislocato antero-medialmente rispetto alla massa, condizione che ne rappresenta, tra l'altro, la condizione più frequente.

La correlazione tra la rilevazione elettrofisiologica ed i reperti topografici intra-operatori non è assoluta, tuttavia, può fornire almeno un'idea approssimativa, ma concreta della posizione del nervo facciale rispetto al tumore.

La rilevazione pertanto di un danno sub-clinico del nervo è cruciale per la pianificazione dell'intervento, la quantificazione del rischio e l'informazione da dare al paziente.

Nelle *figure 5-8* sono riportati in progressione di cronicità, 4 diversi gradi di rimaneggiamento dell'Unità Motoria del muscolo orbicolare dell'occhio in pazienti con neurinoma dell'acustico.

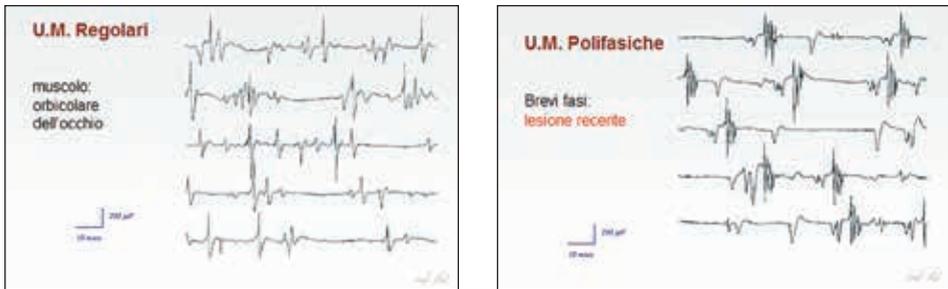


Fig. 5, 6

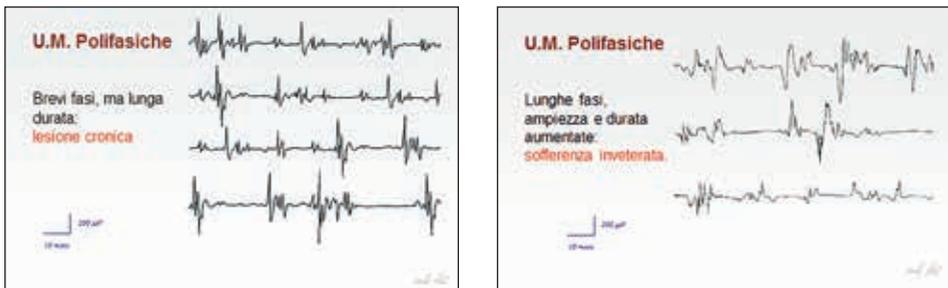


Fig. 7, 8

## INTRA-OPERATORY NEUROPHYSIOLOGY (ION)

Per il monitoraggio neurofisiologico del nervo facciale si possono utilizzare diverse metodiche e tutte possono/devono essere potenzialmente predisposte ed applicate. La selezione del paziente (anche sulla base del dato preoperatorio), la strumentazione a disposizione, l'esperienza del

neurofisiologo, le necessità dell'anestesista e soprattutto la "compliance" del team determinano la modalità di applicazione delle diverse metodiche in ogni singolo caso.

Le metodiche utilizzate correntemente sono:

- EMG in "free run"
- Registrazione del C-MAP del nervo Facciale da stimolo diretto
- Potenziali Evocati Motori Cortico-Bulbari.

## EMG FREE-RUN

È una metodica diffusamente utilizzata e si basa sul fatto che un qualunque tipo di insulto (meccanico, termico, metabolico) a carico di un nervo evoca la comparsa, nei muscoli da esso innervati, di attività caratteristica, denominata correntemente "burst and train activity" o, più comunemente "scariche neurotoniche".

In realtà dal punto di vista strettamente neurofisiologico è possibile fare una distinzione più sottile delle diverse figure neurofisiologiche.

La registrazione avviene contemporaneamente, su più canali, programmati a seconda dell'intervento da seguire, di solito si scelgono i muscoli Orbicolare dell'occhio (branca oftalmica del nervo facciale), Orbicolare della Bocca (branca mandibolare del nervo facciale), Massetere (per diagnosi differenziale con il V n.c.).

Per la registrazione si utilizzano 2 elettrodi ad ago monopolari per muscolo, con parametri di acquisizione idonei per la valutazione di attività muscolare spontanea ed eventuale feed-back sonoro.

La registrazione è ovviamente possibile solo in assenza totale di farmaci bloccanti la placca neuromuscolare (curari).

Durante il monitoraggio si possono individuare e riconoscere le seguenti figure EMG:

1. Singole Unità Motorie (*figure 9-10*)
2. Gruppi di U.M. (*figure 11-13*)
3. Doppiette - Triplette – Multiplette (*figure 14-15*)
4. Scariche Miotoniche (*figure 16-17*)
5. Complex Ripetitive Discharge (*figura 18*)

I primi due punti rappresentano quelle più comunemente chiamate "burst", mentre gli ultimi due costituiscono i "train". Uno spazio a parte meritano le figure descritte al punto 3, che sono a metà tra il primo ed il secondo gruppo e che rappresentano figure potenzialmente più "a rischio" di funzionalità.

Le scariche neurotoniche sono scariche di potenziali di unità motoria ad alta frequenza e vanno distinte da altri tipi di attività sia a genesi artefattuale (artefatti da movimento degli elettrodi, da stimolatore, da coagulatore bipolare, da CUSA) e biologica.

---

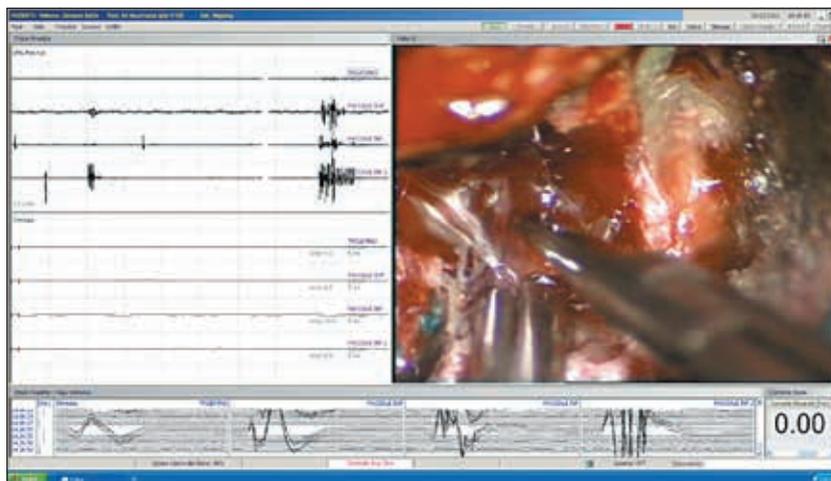


Fig. 9, 10

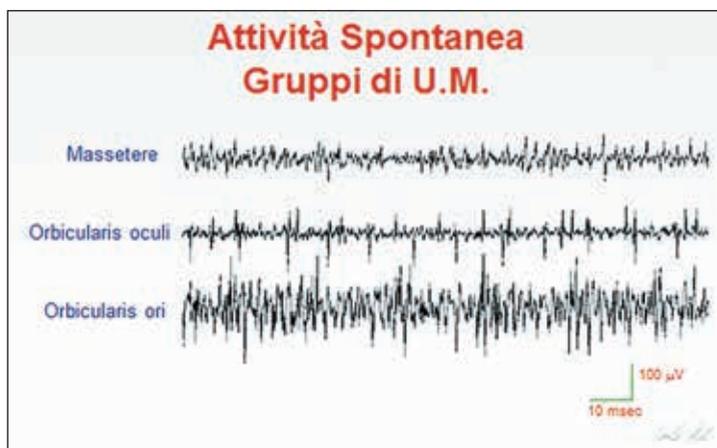


Fig. 11

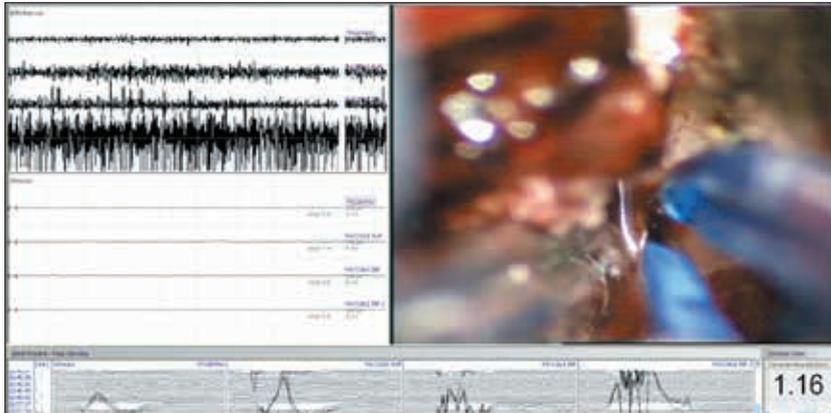
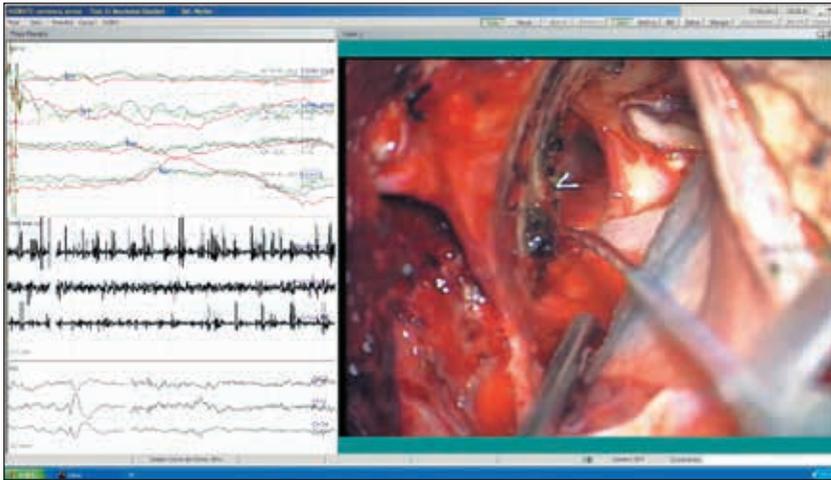


Fig. 12, 13

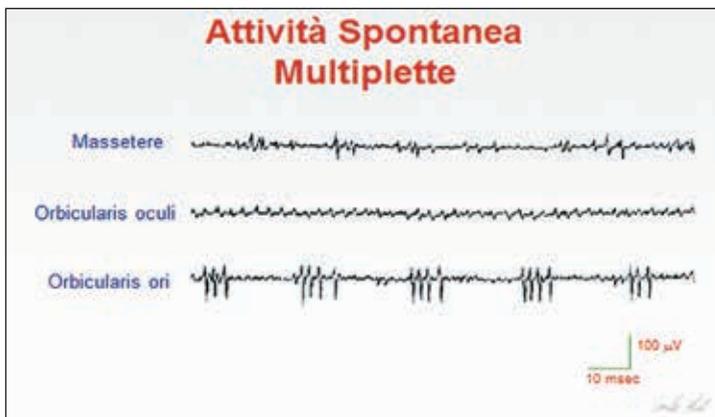


Fig. 14

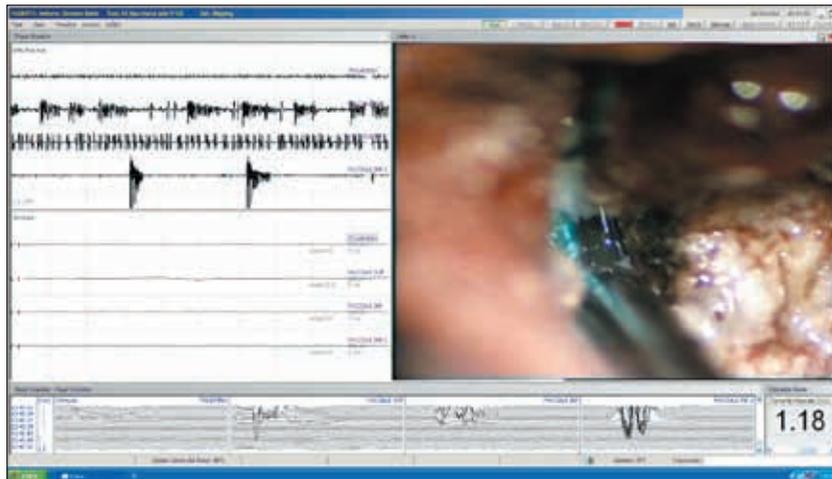


Fig. 15

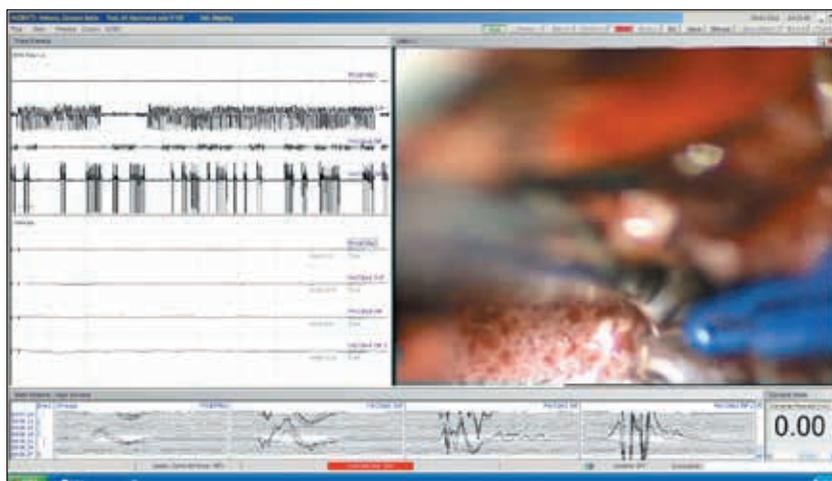


Fig. 16, 17



**Fig. 18**

Gli artefatti da movimento hanno l'aspetto di onde triangolari (*figura 19*) ed hanno un correlato acustico di breve durata che in qualche caso può essere difficile da differenziare da quello di brevi scariche di MUP, mentre gli artefatti da altre apparecchiature (*figura 20*) sono in genere facilmente distinguibili dall'attività a genesi biologica.

Anche l'artefatto da coagulatore è facilmente distinguibile dall'attività biologica, ma non consente di valutare l'attività EMG sottostante (*figura 21*).

Le scariche neurotoniche si verificano in brevi treni della durata di qualche millisecondo o in lunghi treni (inferiori comunque al minuto): ogni scarica contiene 1-10 MUP che scaricano ad una frequenza di 50-200 Hz. La modalità di comparsa ed il suono delle scariche neurotoniche sono simili a quelle del potenziale di placca, della neuromiotonia e delle scariche ad alta frequenza dell'emispasmo facciale.

Le scariche neurotoniche rappresentano il correlato neurofisiologico della depolarizzazione della membrana assonale indotta da stimoli meccanici o metabolici. Sono pertanto osservabili nel caso in cui il nervo venga compresso, contuso, manipolato, stirato o tagliato anche se proprio l'improvvisa lacerazione del nervo può non avere nessun correlato EMG e sono proprio le fibre sane (al contrario di quelle già sofferenti per la patologia presentata dal paziente) quelle in cui più facilmente si generano le scariche neurotoniche.

Le scariche neurotoniche toniche possono essere evocate anche modificazioni dell'eccitabilità assonale indotte da modificazioni metaboliche ambientali (p.e. irrigazione del campo operatorio) o da sofferenza ischemica del nervo (prima dell'instaurarsi del blocco di conduzione).

Alla luce di quanto esposto, esiste solo una correlazione approssimativa tra la comparsa di scariche miotoniche e livello di danno subito dal nervo

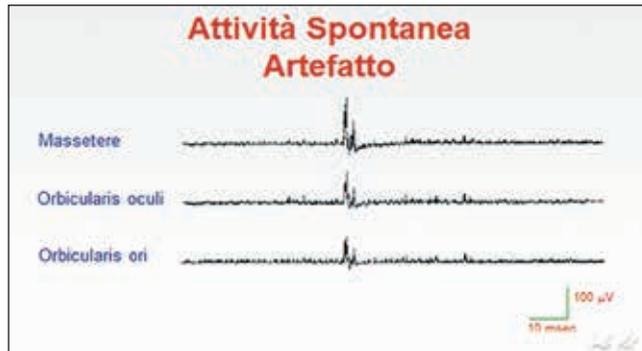


Fig. 19

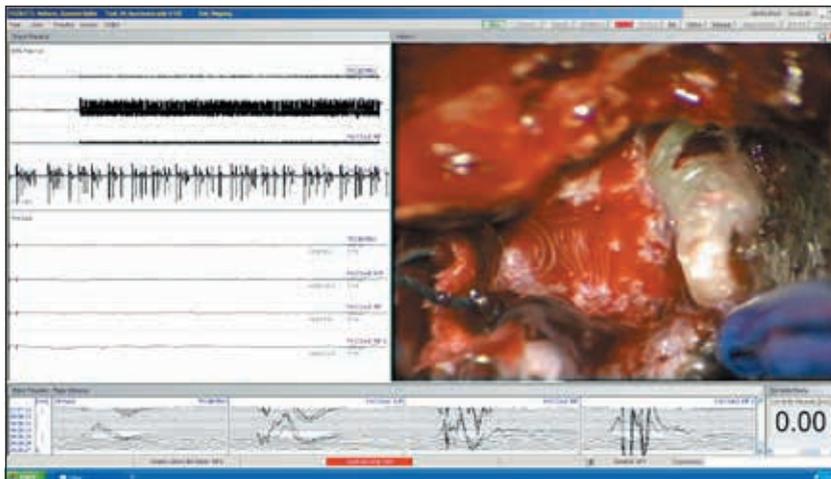


Fig. 20

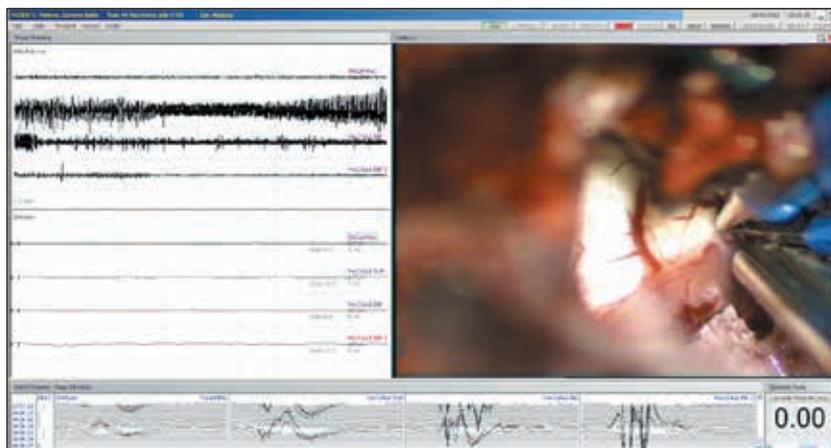


Fig. 21

e solo la lunga consuetudine al monitoraggio permette di individuare con una certa precisione (mai esattezza assoluta) il danno provocato.

La principale utilità del monitoraggio dell'attività EMG "free run" è pertanto quella di fornire al neurochirurgo un immediato feedback della localizzazione del nervo e di un possibile danno iatrogeno, ma né la presenza né la assenza di scariche neurotoniche può predire la integrità anatomico/funzionale del nervo stesso al termine dell'atto operatorio.

I parametri di registrazione sono simili a quelli utilizzati per l'EMG di routine (filtro LF 30-50 Hz, filtro HF 5-20 KHz, sensibilità 50-500  $\mu$ V, time 50-200 ms/div).

## STIMOLAZIONE ELETTRICA DIRETTA

Mediante stimolo diretto del tronco nervoso del nervo motorio è possibile:

- L'identificazione del nervo, il suo decorso ed i rapporti con le strutture vicine
- La valutazione di funzionalità del nervo mediante campionamenti periodici
- Fornire indicazioni prognostiche ed eventualmente terapeutiche di riparazione del nervo in caso di lesione, mediante tecniche di micro-neurochirurgia.

Per la registrazione del C-MAP vengono utilizzati gli stessi elettrodi posizionati per la registrazione dell'attività spontanea cambiando i parametri di acquisizione.

Lo stimolo viene effettuato con stimolatore monopolare a contatto diretto del nervo, con elettrodo di riferimento posto sul massetere controlaterale o, più modernamente, con stimolatore bipolare concentrico, utilizzando i seguenti parametri:

- Intensità di stimolazione: 0.2 e 1.5 V (max 2 V)
- Durata: 50 -100 msec
- Frequenza di stimolo: 3-5 Hz.

Per avere un parametro di riferimento d'ampiezza della risposta muscolare e quantificare la sua eventuale riduzione è essenziale una valutazione della conduzione motoria con misura del CMAP (Compound Muscular Action Potential), non appena individuato il ramo distale del nervo (*figura 22*).

Successivi stimoli indirizzati al rilevamento anatomico del nervo, possono comunque fornire informazioni anche sullo stato di salute dello stesso.

Essenziale, a scopo prognostico, è la valutazione al termine del gesto chirurgico (ad es. dell'exeresi tumorale), della conduzione del nervo, con stimolo prossimale (all'origine apparente) e distale, e la valutazione in

---

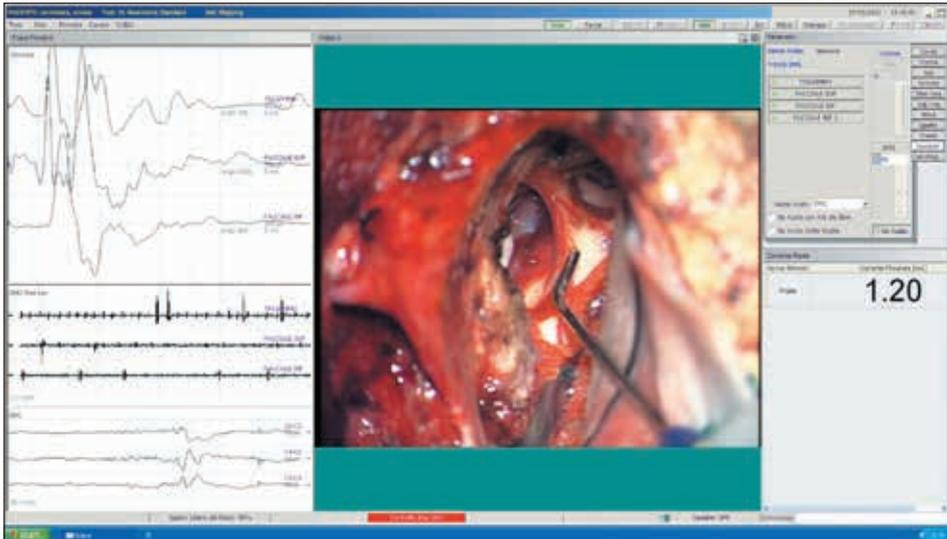


Fig. 22

percentuale della riduzione d'ampiezza, da paragonare con i dati ottenuti basalmente.

Per quanto riguarda la funzione del nervo è molto importante ricordare che la maggior parte delle lesioni non dà completa sezione del nervo. Spesso l'interruzione è solo interna ed a carico degli assoni e non delle varie strutture di sostegno. Questo comporta che all'esplorazione visiva non sia possibile quantificare il grado di lesione.

La conservazione di un potenziale di azione di nervo significa che alcune migliaia di fibre nervose conservano la conduzione e che stanno rigenerando. Le situazioni di grave discontinuità interna talvolta suggeriscono manovre riparative del nervo direttamente nella stessa seduta operatoria, mediante innesto, trasposizione o ricongiungimento di capi sezionati. L'assenza completa di conduzione nervosa lungo il decorso del nervo rappresenta un fattore selettivo determinante per la strategia chirurgica riparativa.

## POTENZIALI EVOCATI CORTICO-BULBARI

Sono risposte registrabili a livello muscolare (MEP) a seguito di stimolazione elettrica transcranica delle vie motorie e vengono ottenuti mediante la tecnica di stimolo a treni ad alta frequenza.

Per poter registrare risposte muscolari è necessario che diverse vollées cortico-bulbari si sommino per depolarizzare il secondo motoneurone. Utilizzando un treno di stimoli ad alta frequenza e di elevata intensità gli effetti inibitori della maggior parte degli anestetici sul motoneurone alfa possono essere superati dalla sommazione temporale di potenziali post-

sinaptici eccitatori elicitati da un treno di vollées discendenti attivate dalla stimolazione della corteccia motoria.

I MEP consentono di monitorizzare i sistemi motori nella loro interezza, dal motoneurone corticale fino alla giunzione neuro-muscolare, non necessitano di averaging e permettono pertanto una valutazione in tempo reale della funzionalità delle vie studiate.

I limiti dei m-MEPs sono costituiti dal fatto che necessitano di un particolare regime anestesiológico, essendo aboliti dai curari e dagli anestetici volatili; i movimenti indotti dalla stimolazione possono inoltre interferire con il lavoro del neurochirurgo soprattutto durante il tempo microchirurgico.

La stimolazione viene effettuata mediante elettrodi di superficie o, più frequentemente, ad ago: generalmente quelli a spirale (cork-screw) sono preferiti a quelli a baionetta o ad uncino per il miglior rapporto intensità/carica ed il minor rischio di dislocazione intraoperatoria.

Gli elettrodi stimolanti vengono posizionati sulle regioni centrali secondo il sistema 10/20: generalmente il dipolo di stimolazione è C3-C4 oppure C3/C4- Cz, cercando di identificare il montaggio con cui si ottengono risposte migliori a minor intensità di stimolazione.

Gli stimoli vengono erogati da uno stimolatore interno od esterno a corrente o a tensione costante. La polarità di stimolazione utilizzata è quella anodica, cioè, se si vuole stimolare l'arto superiore di destra, C3 va usato come anodo e C4 come catodo. La durata dello stimolo è di 50-700  $\mu$ s, il numero di stimoli del treno varia da 3 a 9 (generalmente 3-4 sono sufficienti), l'intervallo interstimolo (ISI) di 2-4 ms (ottimale 4 ms).

La registrazione avviene mediante ago-elettrodi monopolari posizionati nei diversi muscoli ad innervazione facciale (*figura 23*).

Parametri di registrazione sono sovrapponibili alla registrazione del C-MAP.



Fig. 23

Il fattore limitante del monitoraggio della via cortico-bulbare è che si rischia la stimolazione diretta del nervo cranico motorio e non per attivazione della via multi-sinaptica cortico-bulbare. Questa eventualità diviene fonte di risultati falsi positivi. La presenza di MEP dopo treno di stimoli e la sua assenza a stimolo singolo per la stessa intensità di stimolazione, sta ad indicare che la stimolazione utilizzata è specifica per l'attivazione prossimale della via cortico-bulbare a livello della corteccia motoria e il MEP così ottenuto mi permette un reale monitoraggio dell'integrità della via cortico-bulbare.

## **ALTRI SISTEMI DI MONITORAGGIO DEL NERVO FACCIALE**

La letteratura è ricca di descrizioni, anche molto fantasiose di metodi "alternativi" di monitoraggio del nervo Facciale.

Dal sistema pneumatico da infilare nel vestibolo orale attivato dalla contrazione del muscolo, alla telecamera dell'endoscopio posizionata sotto i teli chirurgici e puntata verso l'occhio del paziente, fino alla più vecchia e del tutto empirica mano dello strumentista sulla faccia del paziente a percepirne le contrazioni da stimolazione indiretta da parte del chirurgo.

È inutile sottolineare che nei tempi della medicina moderna tali metodiche non possono più essere accettate.

Esiste tuttavia un concreto nuovo rischio legato allo sviluppo tecnologico, quello dei sistemi "automatici" di monitoraggio, in cui grazie ad un software progettato ad hoc lo strumento può allertare il chirurgo anche in assenza del neurofisiologo. Se in un'ottica di ristrettezze di risorse, soprattutto umane, il tentativo può anche essere compreso, i risultati sono tuttavia disastrosi, con un numero incredibile di insuccessi chirurgici.

Al momento, per fortuna, nessuna macchina ancora può sostituirsi alle conoscenze ed all'esperienza umane, soprattutto nell'elasticità di integrazione dei diversi input.

**Key word:** *acoustic neuroma, facial nerve monitoring, intraoperative neurophysiology, brainstem monitoring.*

---

---

### Bibliografia essenziale

1. Acioly MA, Liebsch M, de Aguiar PH, Tatagiba M. Facial nerve monitoring during cerebellopontine angle and skull base tumor surgery: a systematic review from description to current success on function prediction. *World Neurosurg.* 2013 Dec;80(6):e271-300.
  2. Ansari SF, Terry C, Cohen-Gadol AA. Surgery for vestibular schwannomas: a systematic review of complications by approach. *Neurosurg Focus.* 2012 Sep;33(3):E14.
  3. Castilla-Garrido JM, Murga-Oporto L. Intraoperative electroneurophysiological monitoring of basal cranial nerve surgery. *Rev Neurol.* 1999 Mar 16-31;28(6):573-82.
  4. Harner SG, Daube JR, Ebersold MJ, Beatty CW. Improved preservation of facial function with use of electrical monitoring during removal of acoustic neuromas. *Mayo clin proc* 1987;62: 92-102.
  5. Harper CM, Daube JR. Facial nerve electromyography and other cranial nerve monitoring. *J Clin Neurophysiol.* 1998 May;15(3):206-16.
  6. Heman-Ackah SE, Gupta S, Lalwani AK. Is facial nerve integrity monitoring of value in chronic ear surgery? *Laryngoscope.* 2013 Jan;123(1):2-3.
  7. Holland NR. Intraoperative electromyography. *J Clin Neurophysiol.* 2002 Oct;19(5):444-53.
  8. Kartush JM, Lundy LB. Facial nerve outcome in acoustic neuroma surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 1992 Jun;25(3):623-47.
  9. Kartush JM. Electroneurography and intraoperative facial monitoring in contemporary neurotology. *Otolaryngol head neck surg* 1989;101:496-503.
  10. Kartush JM. Intra-operative monitoring in acoustic neuroma surgery. *Neurol Res.* 1998 Oct;20(7):593-6.
  11. Kircher ML, Kartush JM. Pitfalls in intraoperative nerve monitoring during vestibular schwannoma surgery. *Neurosurg Focus.* 2012 Sep;33(3):E5.
  12. Koerbel A, Gharabaghi A, Safavi-Abbasi S, Tatagiba M, Samii M. Evolution of vestibular schwannoma surgery: the long journey to current success. *Neurosurg Focus.* 2005 Apr 15;18(4):e10.
  13. Lefaucheur JP, Neves DO, Vial C. Electrophysiological monitoring of cranial motor nerves (V, VII, IX, X, XI, XII). *Neurochirurgie.* 2009 Apr;55(2):136-41.
  14. Macdonald DB, Skinner S, Shils J, Yingling C. American Society of Neurophysiological Monitoring. Intraoperative motor evoked potential monitoring – a position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *Clin Neurophysiol.* 2013 Dec;124(12):2291-316.
  15. Minahan RE, Mandir AS. Neurophysiologic intraoperative monitoring of trigeminal and facial nerves. *J Clin Neurophysiol.* 2011 Dec;28(6):551-65.
  16. Moller AR. Intraoperative Neurophysiologic Monitoring. Ed. Harwood academic publishers - Luxembourg 1995.
  17. Murphy EK. Use of an infrared camera to improve the outcome of facial nerve monitoring. *Am J Electroneurodiagnostic Technol.* 2008 Mar;48(1):38-47.
  18. Oh T, Nagasawa DT, Fong BM, Trang A, Gopen Q, Parsa AT, Yang I. Intraoperative neuromonitoring techniques in the surgical management of acoustic neuromas. *Neurosurg Focus.* 2012 Sep;33(3):E6.
  19. Prass RL. Iatrogenic facial nerve injury: the role of facial nerve monitoring. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996 Apr;29(2):265-75.
-

20. Sala F, Manganotti P, Tramontano V, Bricolo A, Gerosa M. Monitoring of motor pathways during brain stem surgery: what we have achieved and what we still miss? *Neurophysiol Clin*. 2007 Dec;37(6):399-406.
  21. Silverstein H, Rosenberg S. Intraoperative facial nerve monitoring. *Otolaryngol Clin North Am*. 1991 Jun;24(3):709-25.
  22. Sloan TB. Muscle relaxant use during intraoperative neurophysiologic monitoring. *J Clin Monit Comput*. 2013 Feb;27(1):35-46.
  23. Sughrue ME, Yang I, Rutkowski MJ, Aranda D, Parsa AT. Preservation of facial nerve function after resection of vestibular schwannoma. *Br J Neurosurg*. 2010 Dec;24(6):666-71.
  24. Vial Ch, Bouhour F. Electrophysiological examination of the cranial nerves: technical aspects and practical applications. *Rev Med Liege*. 2004;59 Suppl 1:82-90.
  25. Yingling CD, Gardi JN. Intraoperative monitoring of facial and cochlear nerves during acoustic neuroma surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 1992 Apr;25(2):413-48.
  26. Youssef AS, Downes AE. Intraoperative neurophysiological monitoring in vestibular schwannoma surgery: advances and clinical implications. *Neurosurg Focus*. 2009 Oct;27(4):E9.
  27. Youssef TF, Matter A, Ahmed MR. Surgical management of vestibular schwannoma: attempted preservation of hearing and facial function. *J Laryngol Otol*. 2013 May;127(5):473-8.
-

## TRATTAMENTO DEL NEURINOMA INTRALABIRINTICO LA VIA TRANSLABIRINTICA INTERFACCIALE (FACIAL BRIDGE APPROACH)

A. MAZZONI

Il neurinoma intralabirintico è un raro tumore con quadro clinico aspecifico di ipoacusia, acufene, vertigini, che viene diagnosticato con RM. Può essere una estensione del tumore del condotto uditivo interno e angolo ponto cerebellare (CUI), oppure un tumore primitivo, detto anche solitario, del labirinto. È nota una classificazione del tumore intralabirintico in sette tipi<sup>1,2</sup> che rappresentano le varie combinazioni di sedi labirintiche situate tra angolo ponto cerebellare e labirinto, alle quali si aggiungono la estensione alla cassa timpanica<sup>3</sup> e al condotto uditivo esterno<sup>4</sup>.

La terapia del neurinoma labirintico è quella del tumore del CUI-angolo ponto cerebellare con una via translabirintica, è eccezionale che il tumore labirintico condizioni la terapia del tumore maggiore. Il tumore solitario del labirinto comporta una terapia attiva quando è in crescita o causa una vertigine resistente a terapia medica.

L'intervento cambia a seconda che il tumore occupi il solo labirinto vestibolare o la coclea.

Il tumore del **vestibolo** o canali semicircolari è asportato con un accesso translabirintico, che si prende cura del tumore maggiore, oppure con un accesso mirato a vestibolo e canali semicircolari mediante una labirintectomia posteriore transmastoidea o una via transcanalare (vedi sotto).

Il tumore solitario della **coclea** ha vari tipi di intervento a seconda della sede del tumore e del percorso della via di accesso (Tab. 1).

- L'estensione della via **translabirintica** può avvenire attraverso una tumpanotomia posteriore che accede al promontorio e con la fresatura di questo per il giro basale della chiocciola; oppure dalla stessa via translabirintica con la via detta del "seno timpanico posteriore", cioè dietro al secondo tratto e secondo ginocchio del Fallopio con accesso diretto al giro basale. In breve<sup>1</sup>, la prima è una via **prefacciale**, la seconda è una via **retrofacciale** ambedue riferite al tratto timpanico e secondo ginocchio.
  - La via **transotica**<sup>1,4,5</sup> è quella più usata perché offre un ampio spazio ed espone la completa coclea. Essa consiste in una asportazione
-

| Approccio chirurgico                                    | Percorso a coclea | Esposizione coclea |
|---|-------------------|--------------------|
| TC microscopico or endoscopico                          | promontorio       | Completa           |
| MMT (o TO)  | promontorio       | Complete           |
| TL-MT (o TO)  | promontorio       | Completa           |
| TL-recesso facciale                                     | promontorio       | Basale             |
| TL-retrofacciale (seno timpanico)                       | promontorio       | Basale             |
| TL-cocleostomia interfacciale                           | interfacciale     | Completa           |
| Labirintectomia posteriore - cocleostomia interfacciale | interfacciale     | Completa           |

**Tab. 1:** Vie di accesso alla coclea. TC: transcanalare; TMM: timpanectomia mastoideo-meatale; TO: transotica; TL: translabirintica; MT: meato timpanectomia.

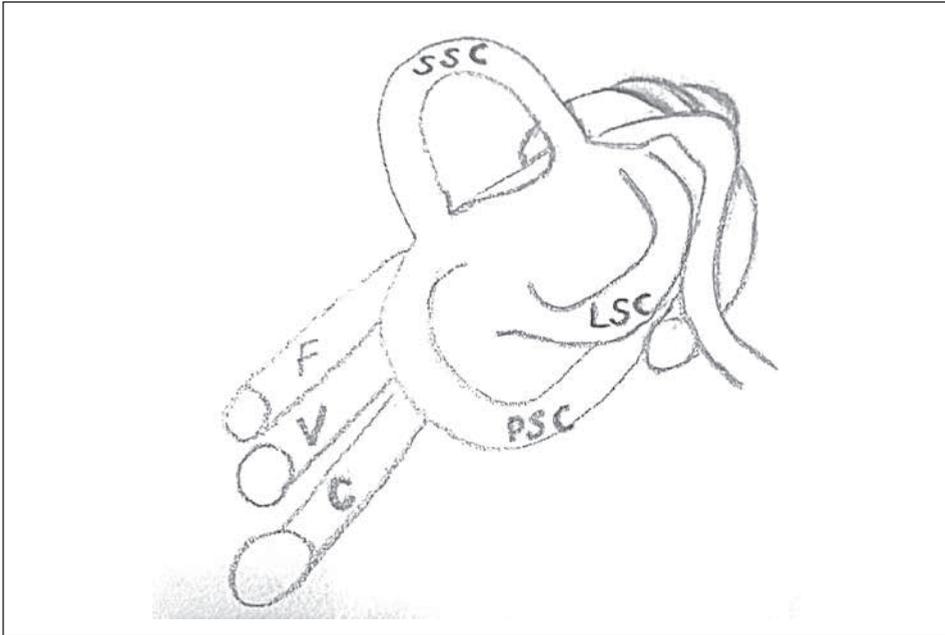
della parete posteriore del condotto uditivo esterno, timpano e ossicini con successiva fresatura del promontorio a esporre la coclea. Il condotto uditivo esterno viene suturato.

- La via **transcanalare**, cioè attraverso il condotto uditivo esterno, utilizza il microscopio<sup>6,7,8</sup> o l'endoscopio<sup>9</sup>. Queste vie sono supportate da una limitata esperienza di pochi casi, offrono poco spazio per eventuali imprevisti, e per quanto interessanti, necessitano di ulteriore esperienza e non possono essere ancora appaiate alle sperimentate vie convenzionali.

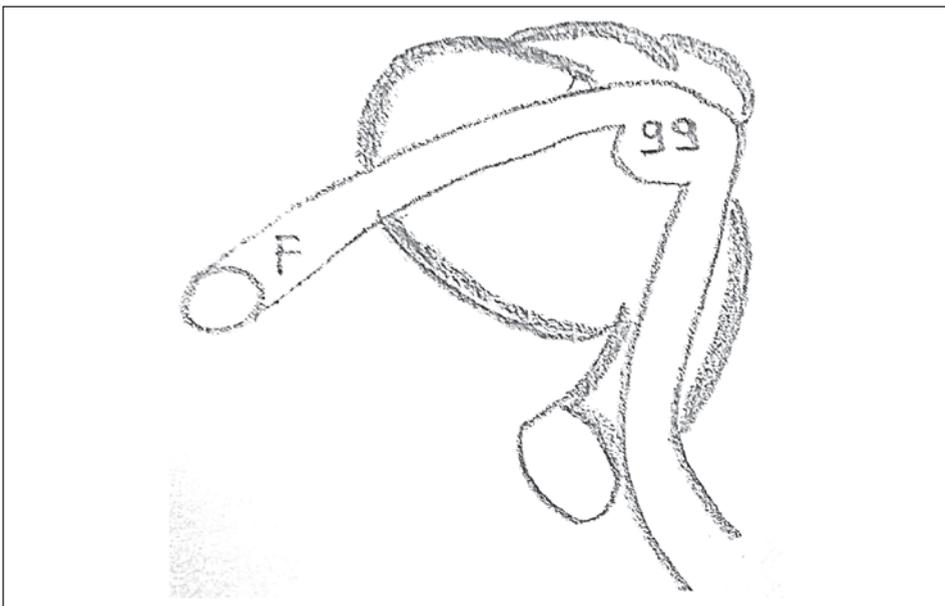
Ciascuna di queste vie di accesso alla coclea, per neurinomi solitari o secondari (da estensione di T nel CUI o APC) ha dei limiti che si riassumono in ristrettezza del campo operatorio con limitazione della sede esposta per le vie translabirintica con accesso pre o retrofacciale; ristrettezza, rischio di lesione arteriosa, limitata esperienza per le vie transcanalari. La via transotica è ampia e agevole ma comporta degli esiti esteticamente indesiderabili dati dalla sutura del condotto e dalla retrazione-affondamento del piano timpano-mastoideo, fatti che appaiono fuori proporzione rispetto ad un piccolo tumore benigno.

La via che viene proposta è una flessibile appendice alla via translabirintica, o ad una labirintectomia posteriore, si prende cura di ogni estensione di tumore cocleare senza i limiti spaziali delle vie mirate e senza i disestetismi della via transotica.

**La cocleostomia interfacciale o “facial bridge cochleostomy”** comincia al termine della via translabirintica e consiste nell'accedere alla coclea asportando l'osso compreso tra il tratto labirintico ed il tratto timpanico del Fallopio. La figura 1 mostra il decorso del VII rispetto al labirinto, la figura 2



**Fig. 1:** Corso del nervo facciale dal condotto uditivo interno alla mastoide con i suoi rapporti con il labirinto. f: nervo facciale, v: nervo vestibolare, c: nervo cocleare, GG: ganglio genicolato. SCC, PSC, LSC: canale semicircolare superiore, posteriore, laterale.



**Fig. 2:** La coclea e il nervo facciale (facial bridge) dopo asportazione del labirinto posteriore. gg: ganglio genicolato.

mostra come la coclea sia, da una prospettiva posteriore incorniciata dai due citati tratti del Fallopio e possa essere esposta asportando l'osso limitato da questi.

La radioterapia può venire usata in paziente anziano e con tumore in crescita.

## **COCLEOSTOMIA INTERFACCIALE O “FACIAL BRIDGE COCHLEOSTOMY”**

### **Tecnica chirurgica**

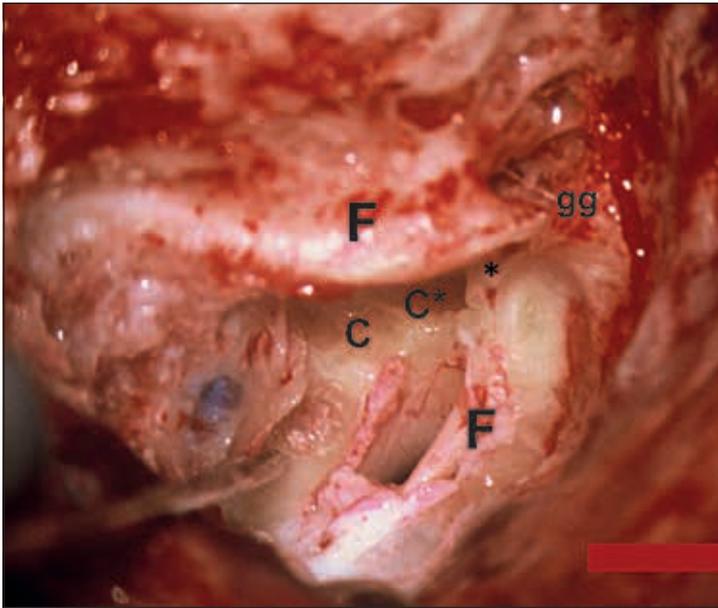
Al termine della via translabyrinthica e asportazione del tumore da angolo e CUI i reperi sono la faccia mediale del vestibolo, l'orifizio del Fallopio, il fallopio timpanico, il pavimento e la parete anteriore del CUI. L'accesso alla coclea comporta come detto l'exeresi dell'osso incorniciato dal primo e secondo tratto del VII secondo i tempi seguenti.

1. Scheletrizzazione del facciale lungo la sua faccia labirintica mediante fresa di diamante di 2 mm di diametro, irrigazione e aspirazione più monitoraggio del VII. La frestaure inizia ai due estremi, cioè orifizio del Fallopio e secondo ginocchio e converge nella zona situata sotto il primo ginocchio (ganglio genicolato).
2. L'accesso al giro basale comporta l'asportazione dell'osso situato in un punto anteriore al vestibolo e inferiore al pavimento del CUI. L'asportazione dell'osso situato davanti al vestibolo comporta l'apertura della porzione curva del primo giro e del secondo giro cocleare, e insieme permette una visione del tratto retto o basale del primo giro della coclea.
3. L'esposizione del giro apicale richiede la cauta fresatura dell'osso raniale al secondo giro con un consensuale asse di visione orizzontale e obliquo verso l'apice coclea.
4. Il tumore viene asportato con dissezione strumentale e trazione con aspiratore.
5. Alla fine dell'accesso, le strutture rimaste sono il facciale dal CUI al secondo ginocchio, le pareti anteriori dei giri cocleari e il residuo del promontorio (figura 3). La chiusura comporta l'innesto di muscolo libero nella tuba, cavo timpanico e aditus e grasso nella cavità mastoide-petrosa come nella via translabyrinthica.

### **Esperienza personale**

5 casi di cocleostomia interfacciale per tumore intracocleare, 1 caso di cocleostomia interfacciale per esplorazione per sospetto tumore. Non liquorrea postoperatoria, facciale di grado 1 in 4 casi, grado 2 in 1 caso di tumore del CUI e labirintico, 1 caso grado 3 in tumore di 32 mm in angoloponto cerebellare con estensione cocleare. Non segni di residuo o recidiva a RM + mdc con controllo 10 anni ed oltre.

---



**Fig. 3:** Caso n° 2. Lato sinistro. Termine dell'exeresi di tumore. Si apprezza il nervo facciale nel tratto labirintico timpanico (F), il primo giro cocleare (C), il secondo giro cocleare (C\*), sede (gg) del ganglio genicolato. Il giro apicale (\*) coperto da residuo d'osso.

| Caso n | Anno | Sedi/sottosedi                         | Approccio | Postop. 7 n. HB | Classe di tumore*       |
|--------|------|--|-----------|-----------------|-------------------------|
| 1      | 1997 | V, C 1g+2g+3g (Fig. 1)                 | TL-CIF    | 1               | Translabirintico        |
| 2      | 1999 | CUI, C 1g.                             | TL-CIF    | 1               | Transmodiolare          |
| 3      | 2001 | APC 32mm, CUI, V, CSL, CSP, C 1g+2g+3g | TL-CIF    | 3               | Translabirintico+APC    |
| 4      | 2001 | V, C basale                            | TL-CIF    | 1               | Intravestibolo-cocleare |
| 5      | 2004 | APC, CUI 3mm, C basale                 | TL-CIF    | 1               | Transmodiolare+APC      |
| 6      | 2012 | V, sospetto C                          | L-CIF     | 1               | Intravestibolare        |

\* Kennedi<sup>1</sup> e Van Habel<sup>2</sup>: classificazione del tumore intralabirintico.

**Tab. 2:** Casi di neurinoma cocleare.

APC: angolo ponto-cerebellare; CUI: condotto uditivo interno; V: vestibolo; CSL: canale semicircolare laterale; CPS: canale semicircolare posteriore; C: coclea; C basale: porzione basale del primo giro; 1G, 2G, 3G: primo, secondo, terzo giro cocleare; TL: translabirintica; CIF: cocleostomia interfacciale; TO: transotica; L: labirintectomia; T: cavo timpanico.

## COMMENTO E CONCLUSIONI

Il tumore labirintico (vestibolare e/o cocleare) viene asportato insieme al tumore del CUI e angolo ponto-cerebellare e segue le indicazioni di quest'ultimo.

Il tumore labirintico solitario, cocleare o vestibolare, viene asportato in caso di crescita o di vertigine importante resistente a terapia medica.

Le vie di accesso si differenziano a seconda dell'ampiezza, della esposizione e del percorso.

La via translabyrinthica pre o retrofacciale può asportare il tumore dal giro basale e talora risulta stretta richiedendo la trasformazione in via transotica.

La via transotica offre un ampio accesso a tutta la coclea ma comporta la exeresi del condotto osseo e la sutura del condotto cartilagineo con gli esiti inestetici dell'infossamento del padiglione.

Le vie transcanalari, microscopica o endoscopica, hanno il problema della ristrettezza dell'accesso e della limitata esperienza, ma meritano di essere considerate per il tumore isolato vestibolo-cocleare.

La cocleostomia interfacciale non ha i limiti delle vie ristrette o l'eccesso di demolizione della via transotica.

---

**Bibliografia**

1. Kennedy RJ, Shelton C, Salzman KL, Davidson HC, Harnsberger HR (2004). Intranabyrinthine schwannomas: diagnosis, management, and a new classification system. *Otol Neurotol* 25:160-7
2. Van Abel KM, Carlson ML, Link MJ, Neff BA, Beatty CW, Lohse CM, Eckel LJ, Lane JI, Driscoll CL. Primary inner ear schwannomas: A case series and a systematic review of the literature. *Laryngoscope* 2013;123:1957-66.
3. Storrs LA (1974). Acoustic neuromas presenting as middle ear tumors. *Laryngoscope* 84:1175-80.
4. Grayeli AB, Fond C, Kalamarides M, Bouccara D, Cazals-Hatem D, Cyna-Gorse F, Sterkers O (2007). Diagnosis and management of intracochlear schwannoma. *Otol Neurotol* 28:951-7.
5. Falcioni M, Taibah A, Di Trapani G, Khrais T, Sanna M (2003). Inner ear extension of vestibular schwannoma. *Laryngoscope* 113:1605-8.
6. Alvarez de Cozar F, Antoli-Candela F. Chirurgie transvestibulaire, *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* (1970). 91:927-35.
7. Wanamaker HH. Acoustic neuroma: primary arising in the vestibule. *Laryngoscope* (1972). 82:1040-4
8. Weimuller EA Jr (1975). Unsuspected intravestibular schwannoma. *Arch Otolaryngol* 101:630-2.
9. Marchioni D, Alicandri-Ciufelli M, Rubini A, Presutti L (2015). Endoscopic transcanal corridors to the lateral skull base: initial experiences. *Laryngoscope* Feb 20.

**Disegni:** E. Zanoletti

---

---



## **APPROCCIO ENDOSCOPICO ESCLUSIVO AL NEURINOMA DELL'ACUSTICO**

L. PRESUTTI, D. MARCHIONI

I classici approcci chirurgici per il neurinoma dell'acustico sono l'approccio trans labirintico l'approccio retro sigmoideo e quello della via della fossa cranica media. I vantaggi i rischi, la mortalità e la morbilità di ciascuno di questi approcci sono ben noti e conosciuti da tempo. Sinteticamente possiamo dire che tramite l'approccio retro sigmoideo e quello trans labirintico si raggiunge il condotto uditivo interno dal versante posteriore dello stesso mentre tramite l'approccio dalla via fossa cranica media si raggiunge la parete superiore del condotto uditivo interno. Tutti questi approcci richiedono una grande incisione esterna e una rimozione di osso più o meno abbondante. Già da molti anni l'endoscopio viene abbinato al microscopio nell'approccio retro sigmoideo per la rimozione della porzione di tumore all'interno del condotto uditivo interno. Dopo l'introduzione della chirurgia endoscopica dell'orecchio medio negli anni '90 e con la diffusione della stessa tecnica per il trattamento di molte patologie della cassa timpanica e dell'attico si è assistiti a un progressivo espandersi della tecnica anche per le patologie dell'orecchio interno. Numerosi studi anatomici e dissezioni su cadavere hanno consentito di mettere a punto una tecnica chirurgica esclusivamente endoscopica transcanalare in grado di raggiungere il condotto uditivo interno e di rimuovere il neurinomi situati a questo livello. Gli autori hanno descritto per primi questa tecnica e applicata la stessa su un primo paziente nel marzo del 2012. Da allora 10 pazienti sono stati sottoposti a questo tipo di intervento nelle cliniche universitarie di Modena e Verona. Le indicazioni per questo tipo di intervento sono molto limitate e sono rappresentate da pazienti portatori di piccoli neurinomi a sviluppo intracanalare o con minima estensione nell'angolo ponto- cerebellare non superiore a 1 cm, sintomatici cioè con vertigini invalidanti e con grave compromissione della funzione uditiva o di neurinomi con documentata tendenza all'accrescimento. Resta una valida opzione quella del controllo periodico con RMN in caso di piccoli tumori senza tendenza all'accrescimento.

### **TECNICA CHIRURGICA**

Paziente imposizione supina col capo ruotato leggermente in senso controlaterale come in una normale chirurgia dell'orecchio medio. Si utilizza

---

un endoscopio di 4 mm di diametro abbinata a una telecamera e un monitor ad alta definizione con strumentario chirurgico simile a quelli utilizzati per la chirurgia dell'orecchio medio e con altri strumenti aggiuntivi disegnati e realizzati artigianalmente. Si esegue un'incisione circolare della cute del condotto uditivo esterno a circa 1 cm e mezzo dalla membrana timpanica, si scolla la cute fino ad arrivare all'anulus e si asporta sia la cute che la membrana timpanica in blocco. Si esegue un ampio calibraggio del condotto di tipo uditivo osseo per permettere la facile introduzione dell'endoscopio ed anche degli strumenti chirurgici; si asporta incudine e martello e si esegue una ampia atticotomia in maniera tale da esporre il secondo tratto del facciale dal ganglio genicolato fino al secondo ginocchio. Si identifica il tratto verticale della carotide interna e il Golfo della giugulare, si scheletrizza la parete posteriore del condotto uditivo fino in prossimità della terza porzione del nervo facciale. A questo punto il campo chirurgico è delimitato in alto dal secondo tratto del facciale in basso dal Golfo del giugulare, anteriormente dal tratto verticale della carotide interna e posteriormente dal terzo tratto del nervo facciale. Si rimuove la staffa e si amplia la finestra ovale con drill o curette in modo da evidenziare la parete mediale del vestibolo e soprattutto il recesso sferico area di origine del nervo vestibolare inferiore. A questo punto si inizia il drillaggio del promontorio, si apre la coclea e si evidenzia il nervo cocleare. Proseguendo il drillaggio fra parete mediale del vestibolo e area della coclea si arriva al fondo del condotto uditivo interno. A questo punto generalmente si comincia il debulking del tumore e si evidenzia una liquorrea abbondante. Si prosegue con l'apertura del condotto uditivo interno verso il basso quindi in direzione del meato e si riesce così a raggiungere l'area dell'angolo ponto-cerebellare in modo da rimuovere in toto la neoplasia. È molto importante conoscere bene la posizione del primo tratto del facciale: sappiamo che dal fondo del condotto di uditivo interno il facciale si dirige in alto verso il ganglio genicolato in una posizione quasi corrispondente in profondità al secondo tratto del nervo facciale.

Con questo approccio si raggiunge il condotto uditivo interno dalla sua parete inferiore passando attraverso la coclea e partendo dal fondo del condotto stesso.

In presenza di tumori più voluminosi si può estendere la fresatura dell'osso fino ad esporre la dura madre della fossa cranica posteriore e a scheletrizzare il condotto uditivo interno per i suoi tre quarti cioè la parete posteriore la parete inferiore e la parete anteriore.

Alla fine della procedura la breccia viene chiusa con grasso addominale e colla di fibrina. Si esegue anche chiusura della tuba di Eustachio con polvere d'osso, frammento di muscolo e colla di fibrina. La cute del condotto uditivo esterno viene suturata a cul di sacco.

La tabella numero 1 illustra la casistica e i risultati.

Non si sono registrate complicanze intraoperatorie, la rimozione del tumore è stata completa, in tutti casi la durata media dell'intervento è

---

| PATIENT  | AGE | SEX | DISEASE             | PRE-OPERATIVE FACIAL FUNCTION (RGS) | FACIAL FUNCTION AT LAST F.U. (RGS) | SIZE (KOOS Classification) | FOLLOW-UP (months) | COMPLICATIONS                                     | HOSPITAL STAY (days) |
|----------|-----|-----|---------------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|--------------------|---|----------------------|
| B.G.     | 44  | M   | VS                  | 1                                   | 1                                  | 1                          | 12                 | none  | 6                    |
| K.A.     | 40  | M   | Cochlear schwannoma | 1                                   | 1                                  | 1                          | 37                 | granulation tissue in the external auditory canal | 10                   |
| T.I.     | 62  | F   | VS                  | 1                                   | 1                                  | 1                          | 21                 | temporary facial palsy                            | 5                    |
| D.G.G.   | 45  | M   | Meningioma          | 1                                   | 1                                  | 1                          | 12                 | none  | 7                    |
| P.M.L.   | 65  | F   | VS                  | 1                                   | 1                                  | 1                          | 5                  | none  | 6                    |
| E.C.C.A. | 40  | F   | VS                  | 1                                   | II/III                             | 2                          | 3                  | Facial palsy II/III RGS                           | 6                    |
| C.C.     | 50  | M   | VS                  | 1                                   | II                                 | 2                          | 2                  | Facial palsy II RGS                               | 9                    |
| B.M.F.   | 27  | F   | VS                  | 1                                   | 1                                  | 1                          | 4                  | none  | 8                    |
| D.G.G.   | 66  | F   | VS                  | I                                   | III/IV                             | 1                          | 4                  | Facial palsy III/IV RGS                           | 8                    |
| P.C.     | 53  | F   | VS                  | 1                                   | 1                                  | 2                          | 1                  | none  | 6                    |

**Tab. 1**

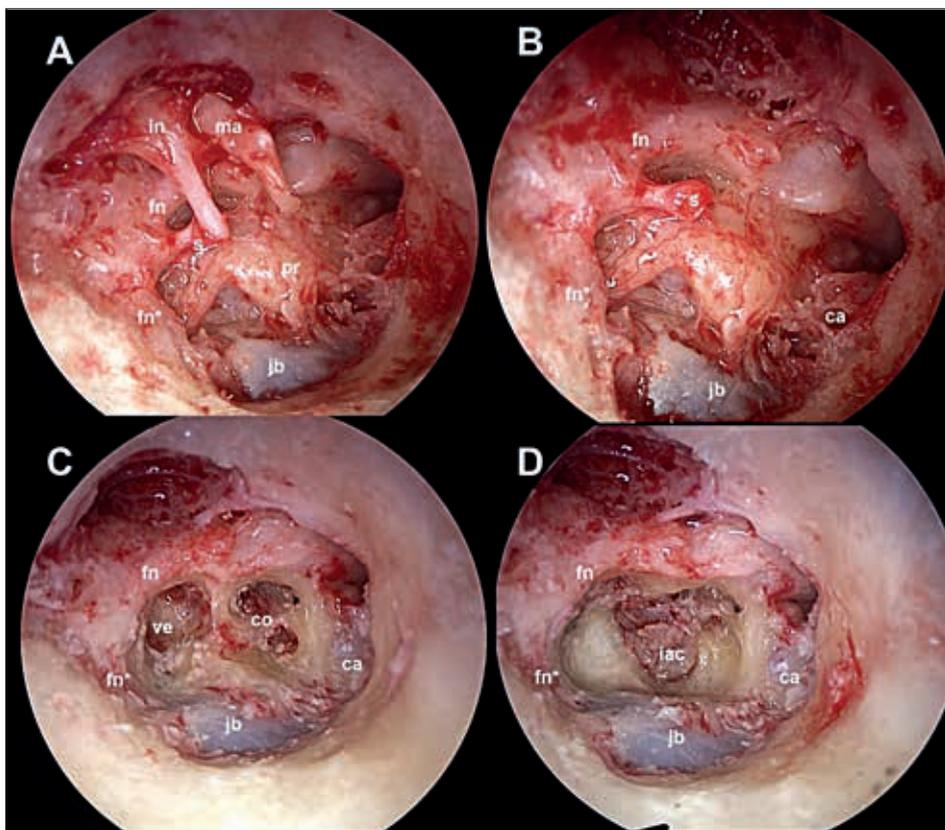
stata di 190 minuti, tutti i pazienti hanno avuto conferma che si trattava di neurinoma dell'acustico tranne un caso in cui l'esame istologico rivelò trattarsi di meningioma a partenza dalla dura del fondo del condotto uditivo interno. Tutti i pazienti sono stati estubati alla fine dell'intervento e trasferiti nel reparto di degenza normale senza passare per la terapia intensiva. La TAC post operatoria effettuata due o tre ore dopo la fine dell'intervento non ha mai mostrato segni di complicanze intracraniche. I pazienti sono stati mantenuti a letto per due giorni e la dimissione è avvenuta in un range che va dai cinque ai 10 giorni. La funzionalità del nervo facciale post operatoria fu normale in otto su 10 pazienti; due pazienti hanno avuto una paresi transitoria dopo l'intervento completamente recuperata in pochi mesi, un solo caso ha avuto una paresi di grado quarto che è ancora in follow-up ma ha già passato a un grado tre.

## DISCUSSIONE

Il trattamento dei piccoli neurinomi del nervo acustico è ancora argomento di dibattito in quanto se ormai è chiaro che per i piccoli neurinomi che non crescono non conviene adottare nessuna procedura terapeutica, men-

tre nei casi in cui i tumori sono in crescita o sono sintomatici è aperta la discussione su quale tipo di trattamento adottare. Come è noto la radiocirurgia pur essendo un valido il presidio terapeutico è ancora oggetto di discussione in ordine alla sua validità in ordine agli esiti precoci e a distanza e in ordine a eventuali problemi in caso di intervento per insuccesso del trattamento e crescita del tumore.

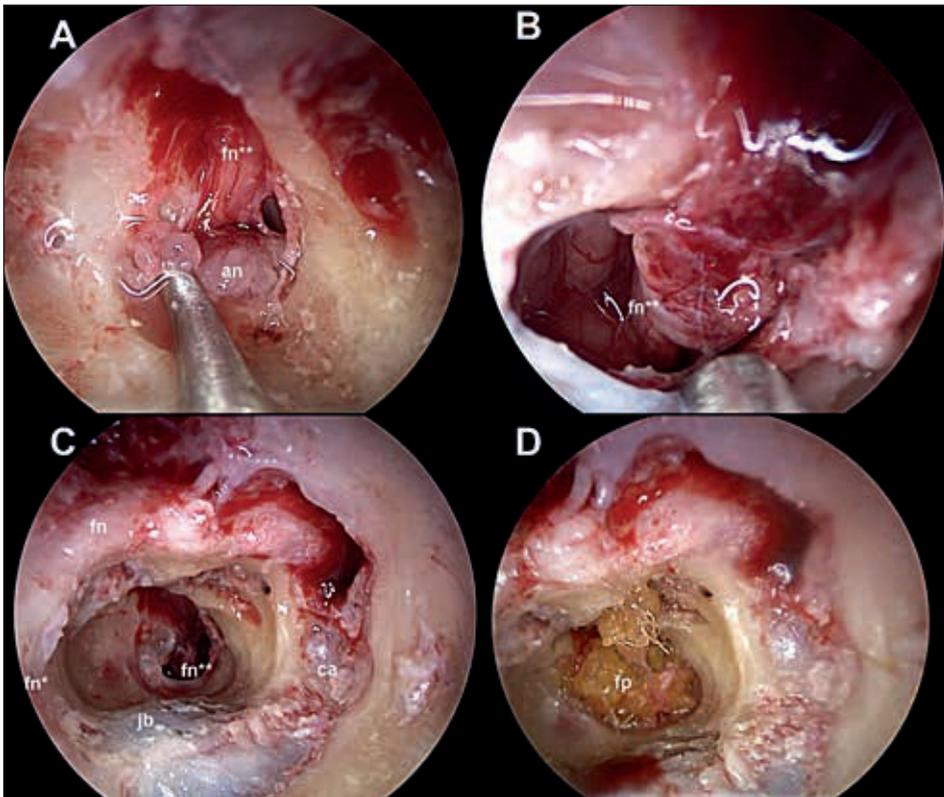
Tutte le tre vie di approccio chirurgiche come detto sono interventi importanti che richiedono incisioni molto larghe che sono soggette a morbidità talvolta mortalità post operatoria non trascurabili e che possono incidere fortemente sulla qualità della vita nel periodo post operatorio. Pertanto la possibilità di un trattamento chirurgico veramente mininvasivo con morbidità assimilabile a quella di una timpanoplastica può rappresentare, in casi selezionati, una valida opzione terapeutica per i pazienti che presentano neurinomi sintomatici, in crescita e con udito compromesso. Le dimensioni del tumore che non devono superare i 2 cm di diametro. Natural-



**Fig. 1:** Orecchio destro. in: incudine, ma: martello, pr: promontorio, fn: nervo facciale, jb: golfo della giugulare, ca: arteria carotide interna, ve: vestibolo, co: coclea, iac: condotto uditivo interno.

mente questo tipo di approccio si presta molto bene al trattamento dei neurinomi che originano o si estendono alla coclea o al vestibolo.

È necessario sottolineare come questo tipo di approccio richiede una conoscenza anatomica molto dettagliata, richiede una pratica endoscopica di dissezione su cadavere molto lunga e accurata e richiede una manualità già maturata sulla chirurgia endoscopica dell'orecchio medio. Sono necessari ulteriori studi anatomici e dissettori per verificare la possibilità di espandere questo tipo di approccio transcanalare a tumori di maggiori dimensioni con l'utilizzo eventuale oltre che dell'endoscopio anche del microscopio operatorio.



**Fig. 2:** orecchio destro. fn: nervo facciale, an: neurinoma dell'acustico, jb: golfo della giugulare, ca: arteria carotide interna, fp: grasso addominale.

A: isolamento del nervo facciale al fondo del CUI.

B: sezione prossimale del nervo vestibolare.

C: meato acustico interno dopo la rimozione completa del tumore.

D: chiusura della breccia con grasso addominale.

**Bibliografia**

1. Bennett M, Haynes DS. Surgical approaches and complications in the removal of vestibular schwannomas. *Otolaryngol Clin North Am* 2007 Jun;40(3):589–609.
  2. Magnan J, Chays A, Lepetre C, Pencroffi E, Locatelli P. Surgical perspectives of endoscopy of the cerebellopontine angle. *Am J Otol* 1994 May;15(3):366–70.
  3. Marchioni D, Mattioli F, Villari D, Alicandri-Ciufelli M. Endoscopic management of acquired cholesteatoma: our experience. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008 Aug;37(4):481–7.
  4. Tarabichi M. Endoscopic management of limited attic cholesteatoma. *Laryngoscope* 2004 Jul;114(7):1157–62.
  5. Marchioni D, Alicandri-Ciufelli M, Molteni G, Genovese E, Presutti L. Endoscopic tympanoplasty in patients with attic retraction pockets. *Laryngoscope* 2010 Jul 7. [Epub ahead of print] (9)
  6. Presutti L, Nogueira JF, Alicandri-Ciufelli M, Marchioni D.: Beyond the middle ear: endoscopic surgical anatomy and approaches to inner ear and lateral skull base. *Otolaryngol Clin North Am.* 2013 Apr;46(2):189-200.
  7. Marchioni D, Alicandri-Ciufelli M, Rubini A, Presutti L. Endoscopic transcanal corridors to the lateral skull base: Initial experiences. *Laryngoscope.* 2015 Feb 20.
  8. Marchioni D, Alicandri-Ciufelli M, Mattioli F, Nogeira JF, Tarabichi M, Villari D, Presutti L. From external to internal auditory canal: surgical anatomy by an exclusive endoscopic approach. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Mar;270(4):1267-75.
  9. Presutti L, Alicandri-Ciufelli M, Cigarini E, Marchioni D. Cochlear schwannoma removed through the external auditory canal by a transcanal exclusive endoscopic technique. *Laryngoscope.* 2013 Nov;123(11):2862-7.
  10. Thakur JD, Banerjee AD, Khan IS, Sonig A, Shorter CD, Gardner GL, Nanda A, Guthikonda B. An update on unilateral sporadic small vestibular schwannoma. *Neurosurg Focus.* 2012 Sep;33(3):E1.
  11. Alicandri-Ciufelli M, Piccinini A, Grammatica A, Salafia F, Ciancimino C, Cunsolo E, Pingani L, Rigatelli M, Genovese E, Monzani D, Gioacchini FM, Marchioni D, Presutti L. A step backward: the “Rough” facial nerve grading system. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013 Oct;41(7):e175-9.
  12. Jacob JT, Pollock BE, Carlson ML, Driscoll CL, Link MJ. Stereotactic Radiosurgery in the Management of Vestibular Schwannoma and Glomus Jugulare: Indications, Techniques, and Results. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015 Apr 11.
  13. Thomassin JM, Korchia D, Doris JM. Endoscopic guided otosurgery in the prevention of residual cholesteatomas. *Laryngoscope.* 1993;103:939–943.
-

## **INCIDENZA E TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE PARALISI DEL FACCIALE CONSEGUENTI AD EXERESI DI NEURINOMA DELL'ACUSTICO**

F. BIGLIOLI, V. COLOMBO, D. RABBIOSI

La paralisi facciale è una patologia debilitante per il paziente che ne è affetto, sia sotto il profilo morfo-funzionale, che sotto il profilo psicologico. Il paziente con deficit completo del nervo facciale presenta asimmetria del volto a riposo, a causa della perdita del tono basale della muscolatura mimica, che si accentua durante la contrazione muscolare (per esempio durante il sorriso); incompetenza palpebrale (lagofalmo paralitico) e assenza del blinking, con secondaria secchezza congiuntivale e corneale fino alle abrasioni e ulcerazioni della cornea (il deficit di lubrificazione e protezione del globo oculare può determinare nei casi più gravi e complicati la perdita del globo stesso); alterata masticazione, determinata dall'interposizione dei tessuti molli della guancia tra le arcate dentarie; difficoltà inalatoria, a causa del collasso nasale del lato colpito e al conseguente aumento di resistenza del flusso aereo attraverso la fossa nasale.

Ai disagi morfologici e funzionali sopra riportati, si aggiunge la difficoltà psicologica con cui il paziente affronta la sua condizione clinica, che talvolta si delinea a tutti gli effetti con il quadro della depressione reattiva: la fine e complessa interazione della mimica facciale consente l'espressione di emozioni e sentimenti, contribuendo in maniera sostanziale a definire l'identità e la personalità di ogni individuo.

Una delle cause iatrogene più frequenti di paralisi facciale è la chirurgia del basicranio. L'asportazione dei neurinomi del nervo statoacustico, anatomicamente in stretta vicinanza con il nervo facciale a livello della loro emergenza dal solco bulbo-pontino, rappresenta una causa importante di paralisi facciale: la letteratura stima che il rischio di danneggiare il nervo facciale durante la microchirurgia del neurinoma varia dal 20% al 60-70% dei pazienti trattati, in base alle dimensioni del neurinoma. Tuttavia, i deficit permanenti del nervo facciale, che residuano anche a distanza di tempo, si stimano essere intorno al 3%.

D'altra parte, tra i pazienti affetti da paralisi facciale meritevole di trattamento chirurgico, circa il 50% ha precedentemente subito il trattamento chirurgico per l'asportazione del neurinoma dell'acustico.

Nell'affrontare una lesione iatrogena certa del nervo facciale, è necessario impostare un protocollo terapeutico definito, per poter garantire al

---

paziente il miglior risultato morfo-funzionale possibile, pur considerando che la “restituito ad integrum” è impossibile, ma che il miglioramento della simmetria facciale, del blinking e della capacità di sorridere sono goals attualmente realizzabili.

Nel caso in cui il nervo faciale sia gravemente lesionato o interrotto completamente durante lo svolgimento dell'intervento neurochirurgico, il gold-standard consiste nella ricostruzione immediata dello stesso, mediante la semplice neurorrafia dei due monconi del nervo. La neurorrafia è confezionata mediante punti in Nylon 10/0 epineurali. Nel caso in cui non fosse possibile approssimare i monconi senza creare tensione, è necessario ricostruire il nervo lesionato mediante interposizione di innesto nervoso tra i due monconi: il nervo grande auricolare e il nervo surale sono i donatori maggiormente utilizzati in queste circostanze, grazie all'adeguatezza del loro diametro rispetto a quello del nervo faciale. Questo approccio terapeutico si scontra con la difficoltà tecnica di ricostruire il nervo in base cranica o intracranico. Qui infatti la componente epineurale è poco rappresentata; il nervo sembra quasi “pasta dentifricia” e ciò rende a volte frustrante fare una classica neurorrafia. Inoltre la posizione della stessa può essere in fondo ad uno spazio angusto e questo accresce la difficoltà di una ricostruzione microchirurgica che deve essere eseguita al termine di un intervento affaticante per il chirurgo. Tutto ciò giustifica risultati a volte sconcertanti, pur nell'ambito di una impostazione ricostruttiva del nervo corretta.

Se invece il nervo faciale non è stato lesionato gravemente durante l'intervento neurochirurgico, ma semplicemente traumatizzato (danno neuroassessivo e/o neurotmesico), la condotta attendista per valutare l'eventuale e graduale recupero funzionale spontaneo deve essere considerata fino a 7 mesi dall'insorgenza del deficit. Dopo questo intervallo temporale, in assenza di ripresa funzionale significativa, il paziente diventa candidato alla riabilitazione chirurgica. Il timing è decisamente più precoce di quanto abitualmente viene consigliato al paziente, ed è giustificato dall'osservazione che un paziente ancora paralizzato a 7 mesi, o con movimenti appena percettibili della muscolatura mimica, non abbia alcuna possibilità di recuperare l'attività mimica spontaneamente in modo per lui soddisfacente. Dato che lo sprouting assonale alla base di una ricostruzione nervosa decresce nel tempo, è importante che non si attenda oltre.

Nella maggior parte delle paralisi da chirurgia del neurinoma, il moncone prossimale del nervo faciale lesionato non è disponibile per la neurorrafia diretta o mediante interposizione di graft nervoso: è pertanto necessario identificare un nervo motore donatore adeguato in grado di vicariarne gli impulsi nervosi, al fine di garantire la contrazione della muscolatura mimica. Numerosi nervi sono utilizzati con questo scopo: alcuni, come il nervo masseterino, l'ipoglosso, l'accessorio-spinale, il temporale profondo, sfruttano il grande numero di assoni (da 1.500 a 10.000 fibre) e la conseguente potenza dell'input nervoso che raggiunge la muscolatura

---

mimica attraverso la neurorrafia, garantendo quantitativamente il recupero funzionale. Tali fonti motorie tuttavia non sono in grado di assicurare il ripristino fisiologico della mimica facciale, costringendo il paziente a simulare i movimenti correlati alla effettiva funzione dei diversi nervi donatori per ottenere la contrazione della muscolatura mimica (per esempio, il movimento di elevazione della spalla se è utilizzato il nervo accessorio-spinale, la spinta della lingua contro le arcate dentarie o il palato, se è utilizzato il nervo ipoglosso, la chiusura dei mascellari se sono utilizzati i nervi temporale profondo e masseterino).

La manifestazione spontanea ed emozionale delle sensazioni, dei gusti, delle impressioni e dei sentimenti, che si estrinseca attraverso la sofisticata gamma di espressioni del volto, è garantita univocamente dal nervo facciale, l'unico in grado di assicurare la qualità e la raffinatezza della mimica. La rianimazione facciale che utilizza uno o più rami del nervo facciale controlaterale come nervi donatori per veicolare l'impulso a livello della muscolatura paralizzata attraverso un innesto cross-face (di nervo surale), è in grado di garantire le caratteristiche qualitative della ripresa funzionale (spontaneità del movimento), nonostante la forza di contrazione muscolare sia meno efficace rispetto a quella ottenuta dall'utilizzo di grandi nervi motori donatori, quali il masseterino o l'ipoglosso.

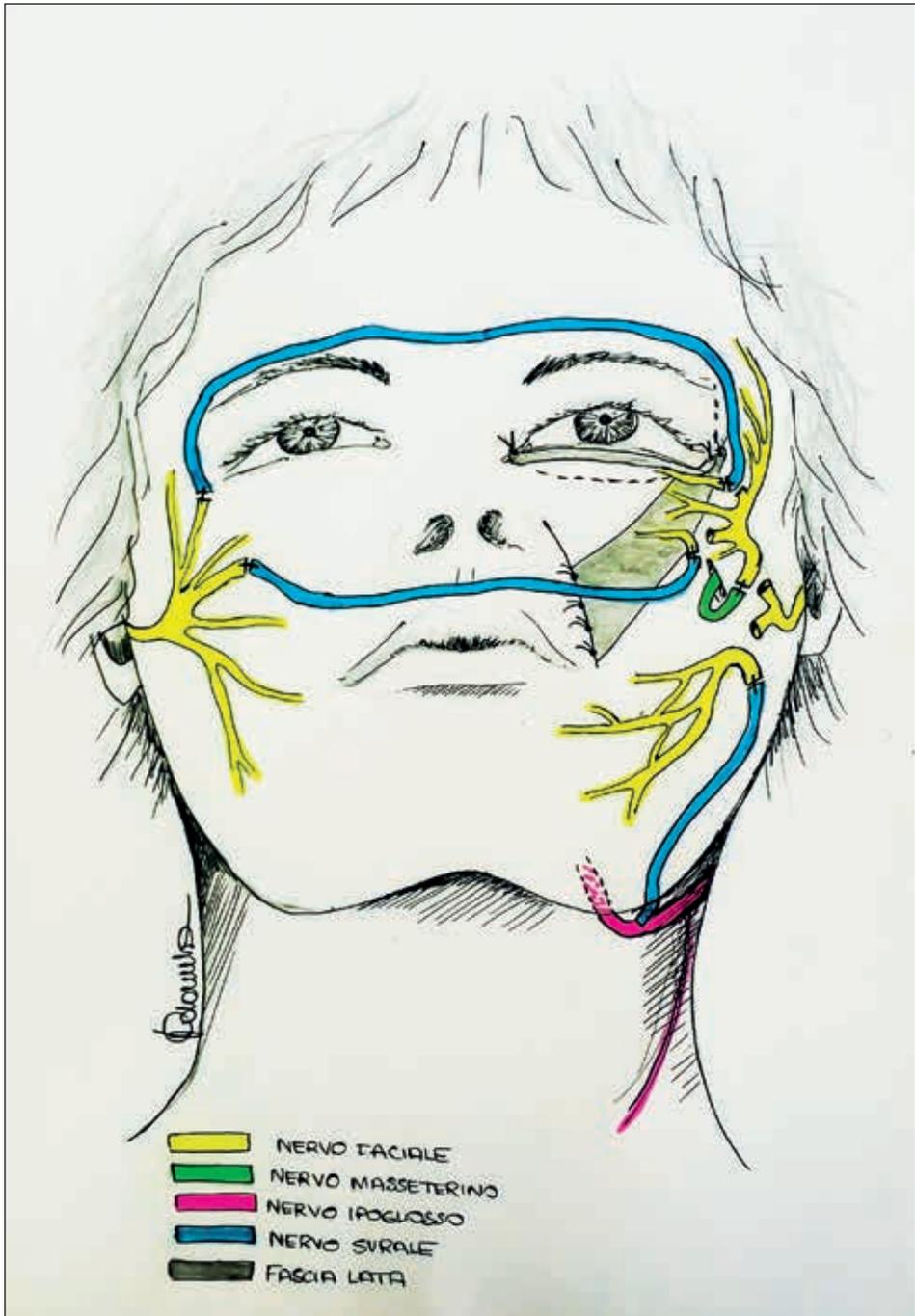
L'impiego di fonti motorie donatrici per la reinnervazione della muscolatura mimica è attualmente il gold standard nella riabilitazione delle paralisi facciali precoci, ossia insorte da meno di 18-24 mesi, sia per il valore dinamico della tecnica chirurgica che per il ripristino del tono muscolare e della simmetria a riposo.

Interventi di chirurgia statica e ancillare, quali la sospensione della palpebra inferiore e del solco nasogenieno con innesto di fascia lata, la sospensione del labbro superiore utilizzando il muscolo temporale o massetere, meritano di essere presi in considerazione per corroborare l'outcome finale.

**Il protocollo attualmente adottato dagli Autori per il trattamento dei pazienti con paralisi facciali recenti** (insorte da meno di 18-24 mesi e/o che presentano fibrillazioni all'elettromiografia) consiste nella combinazione di stimoli nervosi qualitativi e quantitativi (alto numero di assoni rigeneranti con stimolo nervoso legato a movimenti non mimici) associati a tecniche chirurgiche statiche (Fig. 1). In particolare, si confeziona una neurorrafia termino-terminale tra nervo masseterino e il ramo temporo-facciale del nervo facciale deficitario e una neurorrafia latero-terminale tra il 30% delle fibre del nervo ipoglosso e il ramo cervico-facciale<sup>1-4,6</sup>.

Gli stimoli qualitativi (con componente assonale minima, ma con stimolo eccitatorio corretto perché derivante dal nervo facciale controlaterale) sono ottenuti mediante il posizionamento di due innesti di nervo surale con tecnica cross-face: a livello dell'arcata sopraccigliare e del labbro superiore si tunnellizzano i due nervi, i cui capi terminali sono suturati con neurorrafie termino-terminali a rami selezionati sia del nervo facciale funzionante che

---



**Fig. 1:** Rappresentazione schematica della tecnica chirurgica di rianimazione facciale precoce adottata dagli Autori per il trattamento delle paralisi facciali acute.

di quello lesionato. Tali rami sono selettivi per l'innervazione del muscolo orbicolare dell'occhio e per il muscolo grande zigomatico, bilateralmente: il goal è il raggiungimento del blinking palpebrale e dell'emozionalità del sorriso<sup>5</sup>. Per ottimizzare l'input assonale, le neurorrafie prossimali vengono effettuate simultaneamente a quelle masseterino-facciale e ipoglosso-facciale. Dopo 12 mesi si provvederà alle sole neurorrafie distali nell'emivolto paralizzato. Nei pazienti in cui il tono muscolare basale è gravemente compromesso, si associa la sospensione statica della palpebra inferiore e del solco nasogenieno con innesti di fascia lata (Figg. 2-5).

**In caso di paralisi facciale cronica**, ovvero se il deficit è presente da più di 24 mesi e/o se l'elettromiografia documenta silenzio elettrico, la strategia terapeutica è mirata a sostituire la muscolatura mimica del volto, che gradualmente è andata incontro ad atrofia da denervazione (Fig. 6). I goals del trattamento tardivo sono la rianimazione del sorriso e la rianimazione palpebrale (competenza palpebrale e blinking).

Il gold standard della rianimazione del sorriso è la trasposizione di un lembo muscolare microvascolare intascato a livello sottocutaneo in regione geniena, con vettore di contrazione simulante quello del muscolo grande zigomatico. Le anastomosi vascolari sono confezionate tra il peduncolo del lembo trasposto e vasi (arteria e vena) donatori, quali i vasi facciali o altri collaterali della carotide esterna e giugulare interna. I lembi prevalentemente utilizzati per la loro adattabilità e per gli scarsi reliquati a carico del sito donatore sono il lembo di muscolo gracile e il lembo di latissimo del dorso.

Il primo, basato sull'arteria adduttoria e sulle vene comitanti, è innervato dal nervo otturatorio, lungo in media 6 cm, che ben si adatta al confezionamento di una neurorrafia termino-terminale con il nervo masseterino. Il sorriso in questo caso è automatico, dipendente da un input non fisiologico, essendo eseguito dal paziente solo su attivazione volontaria del muscolo massetere.

Il lembo di latissimo del dorso è basato sui vasi toracodorsali e sul nervo toracodorsale, che può essere allestito per una lunghezza di 15 cm circa. Tale caratteristica consente di eseguire facilmente una neurorrafia termino-terminale tra nervo toracodorsale e un ramo zigomatico selettivo del nervo facciale controlaterale, utilizzando la tecnica del cross-face. Il sorriso ottenuto è qualitativamente soddisfacente, poiché rispetta le caratteristiche di spontaneità ed emozionalità del sorriso; tuttavia, la forza della contrazione è minore rispetto a quella osservata nelle rianimazioni con utilizzo di lembo di gracile<sup>7</sup>.

Nel tentativo di unire le qualità migliori di entrambe le tecniche sopra riportate, attualmente è indicata la rianimazione mediante trasposizione di lembo di gracile con doppia innervazione, che alla spiccata forza di contrazione del muscolo gracile innervato dal masseterino, unisce l'emozionalità dell'attivazione del lembo stesso. Tecnicamente, alla normale tecnica di trasposizione del lembo di gracile già descritta, si associa un

---



**Fig. 2:** Sorriso pre - paziente affetta da 12 mesi da paralisi facciale completa conseguente ad intervento chirurgico in base cranica. Ptosi dei tessuti molli con deviazione della rima buccale controlateralmente durante il sorriso.



**Fig. 3:** Chiusura occhi pre - incompetenza palpebrale durante la chiusura degli occhi, aggravata dalla ptosi della palpebra inferiore.

---



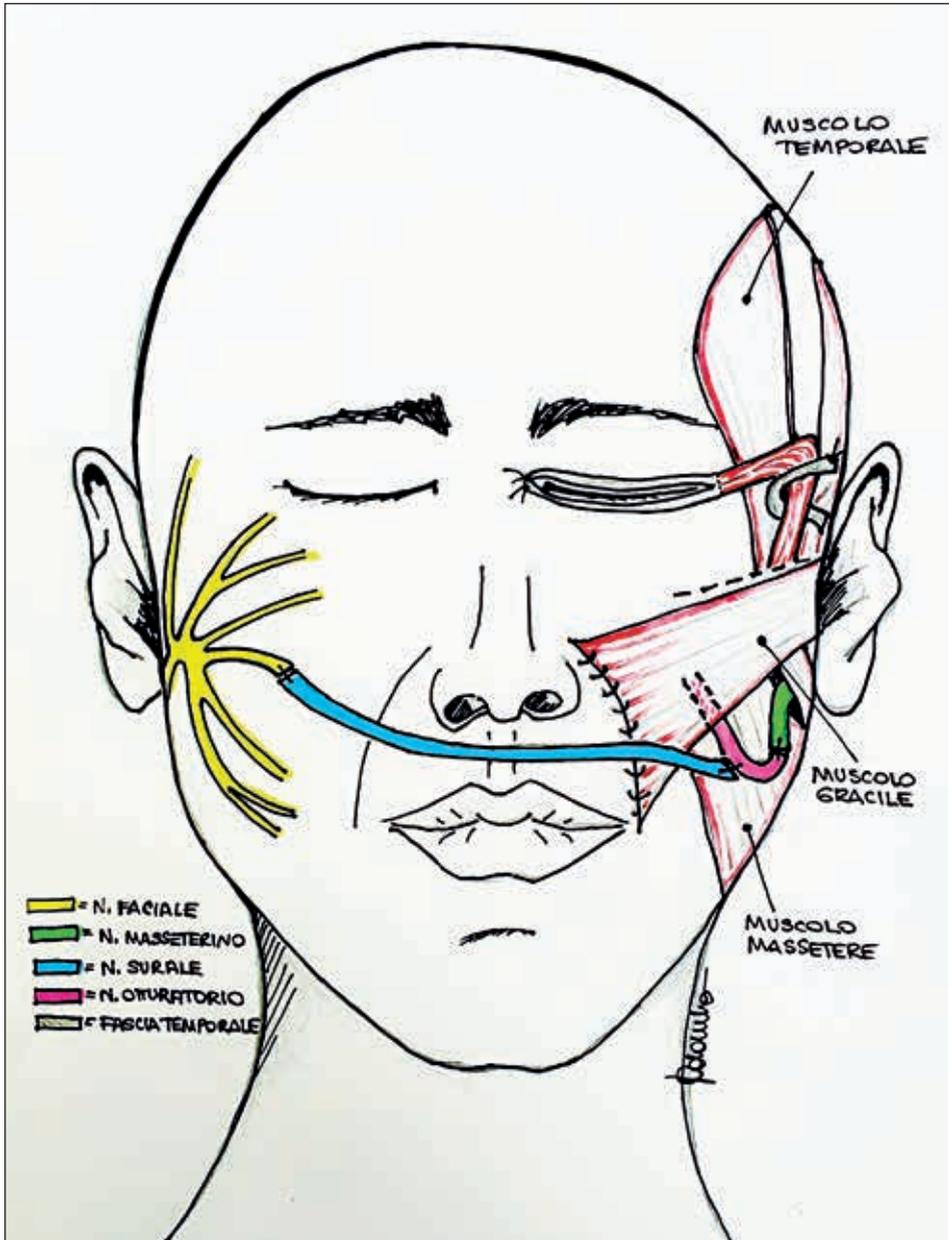
**Fig. 4:** Sorriso post - controllo 12 mesi dopo intervento di: neurrrafia masseterino-ramo temporofacciale, 30% ippoglosso-ramo cervicofacciale, doppio innesto cross-face con nervo surale, sospensione palpebrale inferiore e del solco nasogenieno con fascia lata. Si noti la buona simmetria del sorriso.



**Fig. 5:** Chiusura occhi post - buona competenza palpebrale 12 mesi post, raggiunta tramite sospensione con fascia lata della palpebra inferiore e reinnervazione del muscolo orbicolare dell'occhio.

---

innesto cross-face di nervo surale anastomizzato in termino-terminale con un ramo zigomatico controlaterale (lato non paralizzato) e in termino-laterale con il nervo otturatorio<sup>8</sup>.



**Fig. 6:** Rappresentazione schematica della tecnica chirurgica di rianimazione facciale tardiva adottata dagli Autori per il trattamento delle paralisi facciali croniche.

Quando l'utilizzo del lembo microvascolare non è indicato a causa delle condizioni generali, dell'età e delle aspettative di vita del paziente, si ricorre all'utilizzo di tecniche meno invasive, quali la mioplastica di allungamento del muscolo temporale secondo Labbè o la tecnica di Mc Laughling, che consiste nell'utilizzo del tendine del muscolo temporale che si inserisce sul processo coronoideo mandibolare per sospendere il solco naso-genieno (con interposizione di innesto di fascia lata tra limite del solco e tendine muscolare, per meglio adattare e modulare la sospensione).

La rianimazione palpebrale contempla l'adozione di diverse tecniche dinamiche e di alcune statiche, ognuna delle quali ha caratteristiche e peculiarità diverse.

Il lembo di muscolo temporale biforcuto consiste nella rotazione di una striscia sottile del muscolo e nello splitting della fascia temporale relativa, che viene tunnellizzata a livello della palpebra superiore e inferiore in prossimità del margine ciliare e ancorata al legamento cantale interno. Sotto stimolo masticatorio, contraendo volontariamente il muscolo temporale, il paziente riesce ad ottenere la competenza palpebrale adeguata.

La tecnica che permette di ripristinare almeno parzialmente il blinking, secondo il principio della spontaneità e naturalezza dello stimolo, consiste nell'aggiungere un innesto cross-face di nervo surale anastomizzato ad un ramo selettivo per il muscolo orbicolare dell'occhio (a livello del lato sano) e un innesto di muscolo platisma: quest'ultimo viene trasposto nella palpebra superiore dopo 6-8 mesi dall'innesto nervoso, tempo necessario perché la rigenerazione assonale attraverso l'innesto nervoso cross-face giunga all'estremo distale del nervo surale. La neurotizzazione del piccolo innesto di muscolo platisma avviene per impianto diretto dell'estremità libera distale del surale nel muscolo. La tecnica permette di ottenere una chiusura palpebrale basata sul naturale stimolo a "chiudere gli occhi" così come l'ammiccamento spontaneo 10-20 volte a minuto. Per contro il tasso di insuccesso è molto elevato (50% circa)<sup>9</sup>.

Una tecnica statica di semplice esecuzione che sfrutta la forza di gravità per la protezione del globo oculare è l'impianto del peso aureo (disponibile anche in platino) a livello della palpebra superiore. Tale soluzione è rapida, eseguibile in anestesia locale e utilizzabile anche solo in attesa di una ripresa della funzionalità mimica in caso di pazienti con grave sofferenza corneale. Tuttavia, il discomfort avvertito dal paziente è spesso notevole, il tasso di esposizione e sposizione elevato, e l'estetica palpebrale parzialmente compromessa. È inoltre doveroso segnalare che il paziente necessita di una posizione verticale (seduto oppure in piedi) perché il peso funzioni in modo efficace<sup>10</sup>.

È evidente che la moderna chirurgia ha a disposizione un numero elevato di tecniche per riabilitare il paziente affetto da paralisi facciale. Solo attraverso la progettazione personalizzata del trattamento chirurgico, fondata sulla clinica e sulle aspettative di ogni singolo paziente, è possibile raggiungere l'outcome ottimale in termini morfologici e funzionali.

**Bibliografia**

1. Biglioli F, Frigerio A, Colombo V, Colletti G, Rabbiosi D, Mortini P, Dalla Toffola E, Lozza A, Brusati R. Masseteric-facial nerve anastomosis for early facial reanimation. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012 Feb;40(2):149-55.
  2. Korte W. Ein fall von nervenfropfung: des nervus facialis auf den nervus hypoglossus. *Deutch Wsch* 17: 1903.
  3. Terzis JK, Tzafetta K. The “babysitter” procedure: minihypoglossal to facial nerve transfer and cross-facial nerve grafting. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Mar;123(3):865-76.
  4. Dalla Toffola E, Pavese C, Cecini M, Petrucci L, Ricotti S, Bejor M, Salimbeni G, Biglioli F, Klersy C. Hypoglossal-facial nerve anastomosis and rehabilitation in patients with complete facial palsy: cohort study of 30 patients followed up for three years. *Funct Neurol*. 2014 Jul-Sep;29(3):183-7.
  5. Biglioli F, Colombo V, Tarabbia F, Autelitano L, Rabbiosi D, Colletti G, Giovanditto F, Battista V, Frigerio A. Recovery of emotional smiling function in free-flap facial reanimation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Oct;70(10):2413-8.
  6. Sforza C, Tarabbia F, Mapelli A, Colombo V, Sidequersky FV, Rabbiosi D, Annoni I, Biglioli F. Facial reanimation with masseteric to facial nerve transfer: a three-dimensional longitudinal quantitative evaluation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014 Oct;67(10):1378-86.
  7. Biglioli F, Frigerio A, Rabbiosi D, Brusati R. Single-stage facial reanimation in the surgical treatment of unilateral established facial paralysis. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Jul;124(1):124-33.
  8. Biglioli F, Colombo V, Tarabbia F, Pedrazzoli M, Battista V, Giovanditto F, Dalla Toffola E, Lozza A, Frigerio A. Double innervation in free-flap surgery for long-standing facial paralysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012 Oct;65(10):1343-9.
  9. Frey M, Giovanoli P, Tzou CH, Kropf N, Friedl S. Dynamic reconstruction of eye closure by muscle transposition or functional muscle transplantation in facial palsy. *Plast Reconstr Surg*. 2004 Sep 15;114(4):865-75.
  10. May M. Gold weight and wire spring implants as alternatives to tarsorrhaphy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987;113: 656–660.
  11. Cross T, Sheard CE, Garrud P, Nikolopoulos TP, O'Donoghue GM. Impact of facial paralysis on patients with acoustic neuroma. *Laryngoscope*. 2000 Sep;110(9):1539-42.
-

# VALUTAZIONE CRITICA DEI RISULTATI DELLA TERAPIA DEL NEURINOMA DELL'ACUSTICO

E. ZANOLETTI, R. PARESCHI

## INTRODUZIONE

Questa breve trattazione non vuole essere una review della letteratura con una esposizione di risultati delle varie opzioni terapeutiche, con dati e percentuali che la statistica, sapientemente e a volte poco opportunamente utilizzata, può analizzare dimostrando tutto ed il contrario di tutto. Lo scopo di questo lavoro è un tentativo di fornire parametri e strumenti di analisi per leggere tra le righe i risultati e valutare quali le risposte che la letteratura è in grado, se è in grado, di dare nella disamina delle opzioni terapeutiche.

La valutazione critica dei risultati delle terapie nel neurinoma dell'VIII nervo cranico presuppone 3 aspetti:

1. la disponibilità dei risultati,
2. la comparabilità dei risultati,
3. la definizione di quali risultati, ovvero quali parametri da valutare ed eventualmente mettere a confronto.

Il primo aspetto che già influisce negativamente sul tentativo di mettere risultati a confronto è la mancanza nel nostro ambito italiano di un sistema centralizzato di gestione dei neurinomi, sia di quelli trattati sia di quelli non trattati.

La disseminazione della patologia in vari centri conferisce alla gestione un valore molto individuale e quindi, per sua natura, poco riproducibile ed influenzato da aspetti soggettivi della singola istituzione.

Con queste premesse, che riducono l'eventuale valore scientifico del confronto, consideriamo comunque quali aspetti della diagnosi e della terapia del neurinoma sono sostanzialmente assodati e quali ancora invece oggetto di controversie.

## 1. DIAGNOSI

Ci troviamo oggi grazie alla diffusa disponibilità della RM dinanzi ad un numero aumentato di neurinomi piccoli. La sintomatologia suggestiva che porta alla esecuzione della RM è rappresentata dall'acufene, asim-

---

metria uditiva, vertigine, insieme o variabilmente associati. L'approfondimento preliminare con ABR è utile ma non riveste un ruolo di diagnosi di esclusione della presenza di neurinoma. Un ABR normale non esclude la presenza di neurinoma. Altri esami elettrofisiologici (elettrococleografia) o strumentali vestibolari (videonistagmografia, VEMPS) sono utili, orientativi ma, ancora, non escludono la diagnosi di neurinoma.

Non vi sono pertanto aspetti controversi sulla diagnosi di neurinoma: il sospetto clinico deve essere seguito dalla esecuzione di RM. Quale RM? RM con mdc, assiale e coronale, con almeno 3 tagli sul CUI e sequenze T2 ad alta risoluzione. L'utilizzo del mdc, talora discusso, è comunque indispensabile almeno in una prima fase di diagnosi. Le successive evoluzioni in crescita della lesione possono essere monitorate anche solo con sequenze T2 ad alta risoluzione.

## 2. TERAPIA

È indiscutibile che il fattore umano nella chirurgia abbia un peso molto importante e questo è forse il fattore principale che toglie riproducibilità e rigore scientifico ai risultati, sia quelli buoni sia quelli cattivi, cui fare riferimento.

I risultati della chirurgia nel grosso neurinoma sono, come prevedibile, disomogenei e poco confrontabili.

Le variabili che influenzano e impediscono un confronto sono:

- la diversità degli approcci utilizzati con pro-e-contra di ciascun approccio per le medesime dimensioni di tumore;
  - la disomogeneità delle esperienze chirurgiche;
  - la interpretazione della radicalità della exeresi, per alcuni affidata al giudizio operatorio, per altri affidata al dato di RM postoperatorio, per altri ancora alla evoluzione del residuo nel follow up;
  - i follow up sia per la lunghezza, dichiarata, sia per come espressi. Il follow up medio è in genere poco rappresentativo della reale popolazione studiata e dell'effettivo successo terapeutico conseguito. Il range e la mediana già aiutano a capire di più a quali risultati siamo dinanzi. La definizione del cut-off come limite minimo di follow up della popolazione in esame è auspicabile in ogni lavoro che voglia tirare delle conclusioni sulle opportunità di una certa terapia. Questo è ancora più valido per quelle esperienze che mettono a confronto varie opzioni di trattamento. per interpretare i risultati dei lavori a disposizione.
  - I diversi sistemi di valutazione dei risultati funzionali, sul VII nervo cranico, sui nervi misti, sulla qualità della vita in relazione alle potenziali sequele neurologiche sono metodi poco riproducibili.
  - I risultati sul facciale sono poco confrontabili perché la scala di House Brackmann, l'unica diffusa e a disposizione, è una metodica trop-
-

po influenzabile dalla soggettività del valutatore e contiene un intrinseco BIAS di variabilità di giudizio.

- Sequele neurologiche sui nervi misti, spesso transitorie, sono anch'esse passibili di scarso giudizio perché la manifestazione clinica è corretta da meccanismi di compenso, sia perché spesso compensate da riabilitazione o da procedure chirurgiche.

## 2.1 Il “grosso” neurinoma

La terapia del grosso neurinoma (intendiamo per “grosso” neurinoma il tumore che supera i 3 cm) non ha molti aspetti controversi. Un tumore di quelle dimensioni necessita di un trattamento attivo, la osservazione può sussistere in pazienti anziani in scadenti condizioni generali e supportati con tutta probabilità da una derivazione ventricolo-peritoneale che prevenga o curi l'eventuale idrocefalo e la ipertensione endocranica.

Il trattamento attivo di questi neurinomi è chirurgico, con un accesso translabirintico allargato o retrosigmoideo. In alcuni casi gli accessi possono essere allargati a spese del seno sigmoide. Nell'ambiente otologico la via translabirintica è preferita per il pressoché nullo rischio di complicanze cerebellari. Il concetto è che nel tumore di grosse dimensioni il ruolo della chirurgia è di creare un accesso sufficientemente ampio per rimuovere il tumore con la minore morbidity sulle strutture cerebrali-cerebellari. Il buono spazio di accesso consente anche una più favorevole, benché impegnativa e non sempre possibile, dissezione del tumore dal nervo facciale e la sua conservazione.

La terapia del grosso neurinoma è gravata da un maggior rischio di complicanze maggiori, di lesioni intraoperatorie del VII e di risultati funzionali a distanza (50% di facciale grado 1-2 HB nei tumori superiori a 3 cm).

Alcune scuole europee oggi stanno sperimentando la resezione parziale (debulking del tumore, decompressione nell'angolo senza rimozione delle parti chirurgicamente più impegnative, quali le aderenze sul tronco e sul facciale), seguito dalla radioterapia.

Si distinguono pertanto vari gradi di resezioni del grosso tumore che non sono la resezione radicale: la quasi-totale, la subtotala, la parziale. La distinzione è ovviamente grossolana: possiamo asserire che mentre il residuo in aree difficilmente accessibili o di aderenza sul tronco consente una exeresi in effetti sub-totale, il residuo sul facciale di un grosso tumore è spesso un medio-grosso residuo, perché si accompagna ad una buona porzione di tumore lasciata in sede nel settore antero-mediale dell'angolo. La radioterapia nel grosso tumore ha solo un ruolo complementare, adiuvante e non esclusiva.

## 2.2 Il “medio” neurinoma

“Medio” è il neurinoma compreso tra 1.5 e 2.5 cm (“medio-grosso” quello superiore tra i 2.5 e 3 cm, “grosso” quello superiore ai 3 cm). Questa distinzione, che ha valore analogo alle classificazioni in uso

---

(Koos) ha per noi un valore clinico, ovvero finalizzata alle varie decisioni terapeutiche.

Nel “piccolo” neurinoma, tra 1 e 1.5 cm, vi è una precisazione da fare: il tumore resta “piccolo” ed assoggettato quindi alle valutazioni della sua categoria quando mantiene un film di liquor, cioè un clivaggio liquorale evidente sul tronco e sul cervelletto. Vi sono altri tumori, di uguali dimensioni, in cui non vi è tale clivaggio liquorale ed il tumore assume caratteristiche più inquadrabili in tumori di dimensioni superiori ed essere considerato come “medio”. In altre parole, l’impegno nell’angolo dipende anche dalle dimensioni fisiologiche di quell’angolo. L’apprezzamento del film liquorale è prognostico per le eventuali difficoltà di dissezione chirurgica.

Il medio neurinoma è un tumore che, superando il limite critico del 1.5 cm nell’angolo, merita un trattamento attivo. La chirurgia translabyrinthica nei tumori di dimensioni superiori a 1.5 cm mostra anche nelle migliori casistiche risultati a lungo termine sul facciale proporzionali alle dimensioni. Le percentuali di una buona funzione facciale nei tumori tra 1.5 e 2.5 cm vanno da 75 a 82%, secondo le migliori casistiche. Peraltro la chirurgia translabyrinthica rappresenta oggi una procedura a bassa morbilità. L’unico aspetto per cui non è conveniente attendere l’ulteriore evoluzione di crescita oltre il 1.5 cm, è che essa comporta un ragguardevole aumento della morbilità chirurgica sul nervo facciale.

Le evoluzioni tecniche in termini di strumentazioni, di microchirurgia e di monitoraggio intraoperatorio hanno contribuito ad un miglioramento dei risultati, ma non hanno sostanzialmente modificato i dati riportati sull’outcome del VII delle casistiche di riferimento. In alternativa alla chirurgia, secondo la letteratura la radioterapia nel tumore medio mostrebbe buoni risultati se applicata fino a 2.5 cm-massimo 3 nell’angolo. Date le dimensioni oltre il limite critico tollerato per l’osservazione (1.5 cm) non è chiaro se la radioterapia venga applicata dopo una valutazione della crescita o come primo trattamento indipendentemente dalla crescita. Vedremo più nel dettaglio la reale efficacia della radioterapia nel trattamento del neurinoma.

### **3. TERAPIA DEL “PICCOLO NEURINOMA”**

Intendiamo per “piccolo” neurinoma il tumore che misura al massimo 1.5 cm in angolo ponto cerebellare per il quale si propone diverse opzioni di terapia, cioè

- osservazione,
  - chirurgia tradizionale (translabyrinthica) o chirurgia di preservazione dell’udito (Hearing Preservation Surgery, HPS),
  - radioterapia.
-

### 3.1 Osservazione

La osservazione, monitoraggio radiologico periodico che valuta la crescita del neurinoma, ha oggi raggiunto il valore di una opzione terapeutica sulla base della ricerca fatta dal gruppo danese.

Nella coorte di pazienti osservati (tutti i pazienti sono stati osservati e gestiti dalla medesima istituzione in tutto il paese, fornendo un contributo da registro nazionale della patologia,) emerge che l'83% dei neurinomi intracanalari non cresce oltre l'orifizio meatale e che il 70% dei tumori nell'angolo cessano di crescere prima di superare il diametro di due centimetri. Ne conseguirebbe che lo spontaneo arresto di crescita del tumore dovrebbe sconsigliare ogni terapia finché non si supera detto limite di due centimetri. Questo limite viene dagli stessi autori ridotto a 1,5 cm, perché una dimensione maggiore comporta un aumento netto della morbilità chirurgica sul facciale.

In altre parole, se il piccolo tumore è in crescita documentata rispetto al programma di osservazione, la decisione chirurgica può non aspettare che il tumore raggiunga la dimensione critica del 1.5 cm e beneficiare di una chirurgia a basso impatto sia per entità di intervento sia sul facciale. La letteratura è concorde che la chirurgia anche in mani molto esperte ha un impatto prevedibile sul facciale direttamente proporzionale alle dimensioni del tumore. Il superamento del limite critico di 1.5 cm abbassa drasticamente la probabilità di avere un buon risultato.

La mancata crescita del neurinoma durante l'osservazione è stata documentata con un follow up medio abbastanza lungo (10 anni), anche se il periodo minimo di osservazione è di 2 anni e comprende casi con follow up tale da non essere sufficiente per asserire in modo definitivo la mancata crescita a dopo 10 anni.

Nella opzione terapeutica wait and scan il 45-50% dei tumori non in crescita perde l'udito, perdita riferita ad un follow up medio di 5 anni ma con range minimo di osservazione anche in questo caso inferiore ai 2 anni.

Altro aspetto è la definizione di "mancata crescita": per il gruppo danese la mancata crescita si riferisce anche a quei tumori intracanalari che crescono ma rimangono confinati nel condotto e che quindi smettono di crescere quando raggiungono l'orifizio meatale, oppure sono tumori che non hanno avuto un periodo di osservazione sufficiente per documentare la seppur lenta continuazione di crescita extracanalare. Questa la principale critica al dato di mancata crescita di buona parte dei neurinomi, anche se le osservazioni sulla crescita del neurinoma svolta nei lavori dei danesi sono ancora quelle più attendibili e restano un caposaldo nella storia naturale del neurinoma.

### 3.2 La chirurgia nel piccolo neurinoma

I risultati espressi nella chirurgia del neurinoma evidenziano alcuni aspetti peculiari. Vi sono pochi, recenti lavori con grosse serie chirurgiche dei maggiori centri di oto-neurochirurgia, forse perché ormai nel mondo otolo-

---

gico la via **translabirintica**, a bassa morbilità, non ha molte cose “nuove” da aggiungere, per la provata efficacia, riproducibilità di risultato in mani esperte e ormai ben definita nelle indicazioni e nelle sue applicazioni.

Le poche casistiche di chirurgia tradizionale translabirintica nel medio-piccolo neurinoma, datate non perché desuete ma forse perché assodate e di uso acquisito, non sono state curiosamente prese in considerazione nel confronto tra chirurgia e radioterapia in termini di efficacia e morbilità. Il tumore piccolo con buon udito, se non in crescita, gode ormai di un atteggiamento conservativo con la osservazione, oppure può essere candidato alla **chirurgia di preservazione dell'udito**.

### 3.2.1 CHIRURGIA TRANSLABIRINTICA

La chirurgia translabirintica ha come indicazione il tumore piccolo in crescita con udito compromesso, o il tumore di dimensioni superiori al limite critico di 1.5 con udito variabilmente compromesso.

Tumori medio-piccoli hanno basso tasso di complicanze maggiori (< 0.5%-1%) e risultati da molto buoni a buoni sul facciale. Vi è unanimità nel definire che, sempre in mani esperte seppur diverse, i risultati sul facciale sono proporzionali alle dimensioni del tumore.

In un neurinoma tra 1 e 1.5 cm, la valutazione del film di liquor che permane tra tumore e cervelletto o/e tronco è un parametro che può aiutare a porre la indicazione chirurgica quando ancora la procedura può considerarsi sicura e a buona prognosi per il facciale, senza aspettare il limite dimensionale critico ma intervenendo quando il facciale ha le massime probabilità di essere conservato bene.

Nella chirurgia tradizionale translabirintica non si prende in considerazione l'udito: il sacrificio che ne consegue è inevitabile. Questa via quindi trova spazio nel piccolo neurinoma quando il tumore è superiore o uguale a 1.5 cm, con udito variabile, o quando il piccolo tumore è in crescita tra 1 e 1.5 cm ed ha l'udito già compromesso.

### 3.2.2 CHIRURGIA DI PRESERVAZIONE DELL'UDITO

La disabilità della perdita dell'udito monolaterale al di fuori del problema del neurinoma, è riconosciuta ormai come un disagio tale, nelle più comuni cause di sordità monolaterale, da meritare in numerose esperienze europee una riabilitazione con impianto cocleare. In presenza di diagnosi precoce del neurinoma, oggi il parametro udito acquisisce un ruolo che influenza la scelta terapeutica, riconosciuto ormai come una perdita da riabilitare e, quindi a maggior ragione, da evitare.

Le terapie di osservazione e la radioterapia hanno evidenziato a lungo termine un deterioramento uditivo inesorabile, la cui entità è direttamente proporzionale al tempo che intercorre tra la diagnosi di neurinoma ed al momento del rilievo audiometrico. Questo si è evidenziato indipendente-

---

mente dalla crescita. La base fisiopatologica di questo deterioramento non è chiara, si può ipotizzare che la presenza del neurinoma a contatto stretto con i nervi, compressi nel CUI e in APC nonostante le dimensioni ridotte, porta ad una neuropatia uditiva che si innesca e progredisce. L'asportazione del neurinoma unitamente al tentativo di preservazione dell'udito è la strategia che sembra offrire le migliori prospettive funzionali, sia in termini di cura, sia di aspetti funzionali sul VII e VIII.

Quando l'udito è un bene che il paziente vorrebbe preservare, unitamente alla eradicazione della patologia, la chirurgia precoce è quella che dà le migliori prospettive. La chirurgia di preservazione dell'udito, della quale si conoscono casistiche con risultati molto buoni in termini di udito preservato (classe A-B della AAHNO), radicalità di exeresi, stabilità dell'udito a lungo termine e bassa morbidity sul facciale, è una strategia impegnativa dal punto di vista tecnico. È indiscutibile che oltre ad una corretta informazione del paziente sulle opzioni terapeutiche a disposizione, la adeguata valutazione dei parametri preoperatori (udito buono entro parametri definiti, dimensioni limitate in APC) è premessa per condurre una chirurgia di preservazione dell'udito sicura ed efficace.

Le eventuali complicazioni devono restare inferiori a 1-0.5%. Il problema sostanziale è la retrazione cerebellare: questo approccio non va forzato quando intraoperatoriamente non si verificano le condizioni di retrazione spontanea (favorita dalla posizione e dalla anestesia) che consente una buona esposizione dell'angolo e la esecuzione di una buona meatotomia retrolabirintica. Quando non vi sono le condizioni ideali, l'intervento può essere sospeso o convertito in approccio translabirintico previo consenso del paziente. In letteratura la chirurgia di preservazione dell'udito è stata anche definita un "mito" rispetto alla realtà, con tassi di preservazione che vanno dal 5% all'80%. In realtà, quando sono ottemperate le premesse della corretta selezione del paziente, il posizionamento, la gestione anestesologica, la familiarità del chirurgo con la via retrosigmoidea, la meatotomia retrolabirintica e la dissezione sul cocleare, resta la strategia funzionalmente più idonea alla cura della patologia con la conservazione della funzione ed è la procedura che associa alla diagnosi precoce la bassa morbidity della terapia.

### **3.3 Radioterapia (o radiochirurgia)**

La radioterapia, o radiochirurgia, è un trattamento detto poco invasivo perché non chirurgico, che ha come scopo la stabilità del tumore (arresto/controllo di crescita). Viene applicata in tumori fino al massimo 2.5, 3 cm di diametro nell'angolo.

Il trattamento è in genere molto ben tollerato e definito senza complicanze. I periodi di osservazione anche se definiti a lungo termine hanno follow up medi di 5 anni, ma con range di osservazione minimi con limiti mai superiori a 12 mesi. Quindi i tassi di arresto di crescita a lungo termine si riferiscono anche a casi osservati per meno di un anno.

---

Per definire il successo della procedura (arresto di crescita) il monitoraggio viene fatto con RM semestrali. La RM di monitoraggio andrebbe sempre confrontata con quella pre-trattamento, dovrebbe mostrare le medesime sequenze mirate con gli stessi tagli sull'angolo ponto cerebellare. Il confronto fatto di 6 mesi in 6 mesi ha evidenziato spesso la apparente stabilità di neurinomi sia per il difetto di sensibilità della RM sia per la possibile crescita della lesione che come è noto è lenta e di 6 mesi in 6 mesi può essere impercettibile. Il confronto tra l'ultima RM con quella pre trattamento è la condizione radiologica che permette di poter trarre qualche giudizio di merito sull'arresto di crescita.

L'altro aspetto nel giudizio di successo sull'arresto di crescita è sapere se il neurinoma era o no in crescita, condizione preliminare basilare per sapere se una procedura ha avuto successo e poter fornire quindi a lungo termine il suo tasso di effettivo controllo del tumore.

La definizione preliminare della crescita, che è una premessa semplice ma fondamentale, non è in realtà presa in considerazione nei report di radioterapia, compresi quelli che sono considerati i più rappresentativi.

Un unico lavoro (Miller, 2014) sottolinea che le casistiche di radioterapia dovrebbero avere almeno 5 anni di follow up minimo e con tassi di successo riferibili solo ai neurinomi con documentata crescita. In questo lavoro, si compie un ricalcolo del tasso di successo della radioterapia applicandolo ai tassi previsionali di crescita documentati dai lavori sulla osservazione del tumore. Il successo della radioterapia passerebbe dal 95-98% di alcune casistiche al 78%, tenendo conto che questo dato si riferisce anche a tutti quei casi con meno di 1 anno di follow up che quindi, riferendolo a casi con follow up più adeguato, potrebbe subire ulteriori modifiche.

A fianco di una florida letteratura con risultati molto promettenti ma che per la ridotta durata dei follow up (non di quello medio, ma i limiti minimi dei range sono ancora troppo brevi) dovrebbero avere il valore di risultati preliminari, cominciano a comparire posizioni che mettono in risalto luci ed ombre di questa terapia come segue.

1. La valutazione del risultato *globale* del trattamento, ovvero il destino di quei casi che una volta trattati riprendono a crescere dopo alcuni anni. I risultati (e le complicanze) della reirradiazione ed i risultati (poco confortanti) della chirurgia di revisione sugli insuccessi della radioterapia.
  2. L'impatto delle complicanze. L'idrocefalo iperteso, che richiede in un consistente numero di casi l'applicazione di derivazione ventricolo-peritoneale, rappresenta una complicanza non indifferente e che andrebbe valutata nelle definizioni di morbidità quasi zero che spesso si assegna alla radioterapia.
  3. L'utilizzo della tecnica nei pazienti NF2 come prima procedura di elezione è una scelta che compromette altre possibilità di terapia curativa-riabilitativa in pazienti molto delicati e complessi, in cui la
-

sceita radioterapica dovrebbe quantomeno essere prevista nelle implicazioni a lungo termine di questa patologia.

4. la superiorità di efficacia nella cura del neurinoma (successo=controllo di crescita) se messa a confronto con la chirurgia (successo=eradicazione della patologia). Prescindendo dalla ovvia considerazione che il concetto di risultato è molto diverso quando comparato nei 2 gruppi, il confronto dovrebbe avvenire in modo il più possibile omogeneo.

Questo significa stessi parametri di confronto, follow up lungo ed adeguato, tassi di successo che devono essere di univoco significato, pur con la differenza di base tra la radioterapia e la chirurgia, almeno all'interno dello stesso gruppo: nelle casistiche di radioterapia, a volte non chiaramente esplicitato ma chiarito quando si va un poco più a fondo del problema, per alcuni il successo è decretato anche se il tumore continua a crescere nei primi 2 anni dopo il trattamento.

Questo crea un po' di confusione nella comprensione sia del perché di una tale posizione di valutazione, sia di come si possano considerare validi risultati categorici e a volte conclusivi riferiti a range sempre molto brevi di follow up.

5. Il confronto tra efficacia della radioterapia vs la chirurgia risente di un BIAS poco superabile: l'esperienza del centro chirurgico vs la standardizzazione della procedura radioterapica. Il fattore "umano" nella chirurgia ha il suo peso e quando si leggono i confronti tra risultati di radioterapia e quelli della chirurgia, vi è un aspetto che ad una lettura attenta è subito evidente. Non vengono considerate casistiche con buoni-ottimi risultati, ma il confronto è fatto con casistiche che sia per tasso di complicitanze, per risultati funzionali sul facciale, per radicalità della exeresi e numerosità di casi non appartengono certo alle migliori casistiche. La Cochraine Library, in una autorevole selezione di lavori nel 2014 ha decretato proprio la superiorità della radioterapia sulla chirurgia, con una presa di posizione molto forte nel mondo anglosassone. Tuttavia, entrando nel merito di questa autorevole revisione, si evince proprio che le casistiche chirurgiche considerate sono di bassa qualità e gli scarsi risultati sono riferiti peraltro a tumori di piccole-medie dimensioni, per i quali attualmente la chirurgia di buon-alto livello ha standardizzato le procedure con ottimi risultati di cura definitiva del tumore a lungo termine e basso impatto in termini di morbidità. La posizione critica sia nel merito sia nella forma da parte dei maggiori esponenti di microchirurgia del neurinoma nei confronti delle asserzioni "conclusive" fatte dalla Cochraine Library in merito alla radioterapia è stata molto dura e pubblicata sulla rivista Neurosurgery.
  6. L'udito è un parametro che alla luce della diagnosi sempre più precoce di neurinomi è un fattore che oggi viene tenuto in considerazione nel bilancio tra le varie scelte terapeutiche.
-

I confronti tra radioterapia, osservazione, chirurgia sono stati anche in questo ambito a favore della radioterapia, con percentuali di successo molto elevate nel breve-medio follow up (range di follow up minimi inferiori ad un anno in molte casistiche). Un recente lavoro del gruppo della Mayo Clinic ha riportato per primo risultati a lungo termine (con curve attuariali di Kaplan Meyer) sulla percentuale di pazienti che mantengono l'udito dopo radioterapia: 55% a 3 anni, 23% a 10 anni. L'estensione di follow up si accompagna ad un progressivo deterioramento uditivo, non diversamente da quanto avviene nella osservazione.

## CONCLUSIONI

La letteratura pullula di risultati, percentuali, enunciazioni conclusive e categoriche in merito alle migliori opzioni terapeutiche, nel piccolo neurinoma in particolare. Vi sono alcuni concetti ormai condivisi e non più controversi, altri invece sono tuttora oggetto di discussione. Il fattore umano nelle serie chirurgiche è peraltro una variabile molto condizionante ma poco controllabile. Una delle maggiori critiche, cui ci associamo dopo la disamina sulle strategie terapeutiche e la letteratura che le enuncia, è la "scattered nature" di alcuni lavori che riportano risultati in modo ingannevole con premesse non chiare. I follow up, la eterogeneità dei dati, i concetti diversi di "successo" terapeutico sono tra i maggiori punti di debolezza che vengono contestati ad alcuni risultati eccellenti, così come i confronti tra le opzioni terapeutiche risentono di grossolane sviste di selezione delle casistiche.

La consapevolezza delle problematiche che sottendono ogni opzione terapeutica e la valutazione critica di come le problematiche vengono, se vengono, affrontate è già un passo avanti nella nostra capacità di comprendere le esperienze della letteratura... e di valutarne i risultati.

---

---

## Bibliografia

1. American academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Committee on hearing and equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma). *Otolaryngol Head Neck Surg* 113: 179-180,1995.
  2. Batemen N, Nikolopoulos TP, Robinson K, O'Dohoghue GM. Impairments, disabilities and handicaps after acoustic neuroma surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci*25:62-65,2000.
  3. Brackmann DE, Cullen RD, Fisher LM. Facial nerve function after translabyrinthine vestibular schwannoma surgery. *Otolaryngol Head Neck S* 136:773-777,2007.
  4. Brackmann DE. Middle cranial fossa approach. In House WD, Luetse CM (eds): *Acoustic tumors*, vol. 2, Baltimore: university Park Press,1979, pp. 15-41.
  5. Bush ML, Shinn JB, Young AB, Jones RO. Long-term hearing results in gamma knife radiotherapy for acoustic neuroma. *Laryngoscope* 118:1019-1022,2008
  6. Carlson ML, Jacob JT, Pollock BE et al. Long-term hearing outcomes following stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: patterns of hearing loss and variables influencing audiometric decline. *J Neuros* 118:579-587,2013.
  7. Caye-Thomasen P, Iethloff T, hansen S, Stangerup SE, Thomsen J. Hearing in patients with intracanalicular vestibular schwannoma. *Audiol Neurotol* 12:1-12,2007.
  8. Cohen NL, Ransohoff J. Hearing preservation-posterior fossa approach. *Otolaryngol Head Neck Surg* 92:176-1185,1984.
  9. Di Tullio MV Jr, Malkasioan D, Rand RW. A critical comparison of neurosurgical and otolaryngological approaches to acoustic tumors. *J neuros* 48:1-12,1978.
  10. Douglas SA, yeung P, Daudia A, Gatehouse S, O'Dohoghue GM. Spatial hearing disability after acoustic neuroma removal *Laryngoscope* 117:1648-1651,2007.
  11. Elliot FA, McKisock W. Acoustic neuroma: early diagnosis. *Lancet* 2:1189-1191,1954.
  12. Fisch U. Otoneurosurgical approach to acoustic neurinomas. *Proc Neurol Surg*9:318-336,1978.
  13. Friedmann RA, Brackmann DE, Hitselberger WE, Schwartz MS, Iqbal Z, Berlinger K. Surgical salvage after failed irradiation for vestibular schwannoma. *Laryngoscope* 115:1827-1832,2005.
  14. Glasscock ME, Dickens JRE, Wiet RJ. Preservation of hearing in acoustic tumor surgery middle fossa technique. In Silverstein, Norrel H (eds): *Neurological Surgery of the Ear*, Volume 2, Birmingham, AL: Aesculapius:284-286,1979.
  15. Graamas K, Van Dijk JE, Jansen LW. Hearing deterioration i patients with a non-growing vestibular schwannoma. *Acta Otolaryngol* 123:51-54,2003.
  16. Harker LA, McCabe BF. Iowa results of acosutic neuroma operations. *Laryngoscope* 88: 1904-1911,1978.
  17. Hasegawa T, Fujitani S, Katsumata S, Kida Y, Yoshimoto M, Koike J. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: analysis of 317 patients followed more than 5 years. *Neurosurgery* 57:257-265,2005.
  18. House WF. Monograph II: Acoustic neuromas. *Arch Otolaryngol* 88:576-715,1968.
  19. Hussein ST, Piccirillo E, Taibah A, Almutair T, Sequino G, Sanna M. Salvage surgery of vestibular schwannoma after failed radiotherapy: the Gruppo Otologico experience and review of the literature. *Am J Otolaryngol*. Mar-Apr;34(2):107-14,2013.
  20. Kanzaki J, Tos M, Sanna M, Moffat D. New and modified reporting systems from the Consensus Meeting on Systems for Reporting Results in Vestibular Schwannoma. *Otol Neurotol* 24:642-649,2003.
-

21. Khrais T, Sanna M. Hearing preservation surgery in vestibular schwannoma. *J Laryngol Otol* 120: 366-370,2006.
  22. Lin LM, Bodwitch S, Aderson MJ, May B, Cox KM, Niparko JK. Amplification in the rehabilitation of unilateral deafness, speech in noise and directinal hearing effects with bone anchored hearing and contralateral routing of signal amplification. *Otol Neurotol* 27:172-182,2006.
  23. Lin VYW, Steward C, Grebehyuk J, Tsao M, Rowed D, Chan J, Nedzelski J. Unilateral acousitic neuroma: long term hearing results in patients managed with fractionated stereotactic radiotherapy, hearing preservatiosurgery and expectancy. *Laryngoscope* 115:292-296,2005.
  24. Lunsford LD, Niranjana A, Flickinger JC, Maitz A, Kondziolka D. Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. *J Neuros (Suppl.)*102:195-199,2005.
  25. Magnan J, Barbieri M, Mora R, Murphy S, Meller R, Bruzzo M, Chays A.: Retrosigmoid approach for small and medium –sized acoustic neuroma. *Otol Neurotol* 23:141-145,2002.
  26. Malis LI. Traitment microchirurgical des neurinomes de l'acustique. In Laxorhess Y, Clarret M, Fraisse B (eds): *Diagnostique et traitement des Neurinomes de l'Acustique*. Laboratoires Pierre Fabre Publishing:217-222,1981.
  27. Mazzoni A, Birolì F, Foresti C et al. Hearing preservations surgery in acoustic neuroma. Slow progress and new strategies. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 31:76-84,2011.
  28. Mazzoni A, Calabrese V, Barbo R.: Outcome reporting in hearing preservation surgery: the place of MRI follow up. 113-116 in Kanzaki J, Tos M, Sanna M, Moffat DA, Kunihiro T, Inoue Y (eds.) *Acoustic neuroma: consensus on systems for reporting results*. Springer-Verlag Tokyo 2003.
  29. Mazzoni A, Calabrese V, Danesi G.: A Modified retrosigmoid approach for direct exposure of the fundus of the internal auditory canal for hearing preservation in acoustic neuroma. *Am J Otol* 11:98-109,2000.
  30. Mazzoni A, Zanoletti E, Calabrese V.: Hearing preservation surgery in acoustic neuroma: long-term results. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 32(2):98-102,2012.
  31. Meyer TA, Canty PA, Wilkinson EP, Hansen MR, Rubinstein JT, Gantz BJ. Small acousitic neuromas: surgical outcomes versus observation or radiation. *Otol Neurotol* 27:380-392,2006.
  32. Miller T, Lau T, Vasan R et al. Reporting success rates in the treatment of vestibular schwannomas: are we accounting for the natural history? *Journal of Clinical Neuroscience* 21:914-918,2014.
  33. Rand RW, Kurze TL. Preservation of vestibular cochlear and facial nerves during microsurgical removal of acoustic tumors. Reports of two cases. *J Neurosurg* 28:158-161,1968.
  34. Regis J, Delsanti C, Roche PH, Thomassin JM, Pellet W. Functional outcomes of radiosurgical treatment of vestibular schwannomas:1000 successive cases and review of the literature. *Neurochirurgie* 50:301-311,2004.
  35. Rigby PL, Shah SB, Jackler RK, Chung JH, Cooke DD. Acoustic Neuroma surgery: outcome analysis of patient perceived disability. *Am J Otol* 18:427-435,1997.
  36. Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (Acoustic neuromas): hearing function in 1000 tumor resection *Neurosurgery* 40:248-262,1997.
  37. Sanna M, Krais T, Russo A, Piccirillo E, Augurio A. Hearing preservation surgery in vestibular schwannoma: the hidden truth. *Ann Otol Rhinollaryngol* 113:156-163,2004.
-

38. Slattery WH, Brackmann DE, Hitselberger W. Middle fossa approach for hearing preservation with acoustic neuromas. *Am J Otol* 18:596-601,1997.
  39. Smith MFW, Clancy TP, Lang JS. Conservation of hearing in acosutic neurinelloma excision. *Trans Am Acad Ophtalmol Otolaryngol* 84:704-709, 1981.
  40. Stangerup SE, Caye-Thomasen P, Tos M, Thomsen J. Change in hearing during "wait and scan" management of patients with vestibular schwannoma. *J Laryngol Otol*:1-9,2007.
  41. Stangerup SE, Thomasen PC, Tos M, Thomsen J. The natural history of vestibular schwannoma. *Otol Nerotol* 47:547-552,2006.
  42. Sterkers JM. Removal of bilateral and unilateral acoustic tumors with preservation of hearing. In Silverstein, Norrel H (eds): *Neurological Surgery of the Ear, Volume 2*, Birmingham, AL: Aesculapius:269-277,1979.
  43. Zanoletti E, Martini A, Emanuelli E and Mazzoni A. Lateral approaches to the skull base. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 32(5): 281–287,2013.
- 
-



## BIBLIOGRAFIA AGGIUNTIVA

F. RASO

A tutti noi capita di ricercare note bibliografiche che ci consentano di approfondire l'argomento del quale ci stiamo interessando, utilizzando gli studi effettuati da autori qualificati.

La bibliografia sul neurinoma dell'acustico è veramente vastissima, dovendone ricercare il motivo nelle numerose e quanto mai varie implicazioni multidisciplinari della patologia; la finalità di questo lavoro è stata quella di dare un quadro quanto più completo dell'argomento, con tutti gli ovvi limiti di un quaderno di aggiornamento.

Mi è quindi sembrato utile, in aggiunta alle note bibliografiche allegate dagli autori, riportare, per qualche capitolo, delle voci aggiuntive, per dare al lettore uno strumento più immediato e completo per l'eventuale ricerca.

### LA BIOLOGIA MOLECOLARE DEL NEURINOMA DELL'ACUSTICO

1. Huson SM, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet*, 26(11):712-21,1989.
  2. Komotar Ricardo J, Starke Robert M, Sisti Michael B, Sander Connolly E. The Role of Bevacizumab in Hearing Preservation and Tumor Volume Control in Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery*. 2009;65,N12.
  3. Kondziolka D, Shin SM, Brunswick A, et al. The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors. *Neuro-Oncology* 2015;17(1),29-44.
  4. Plotkin Scott R, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG, Halpin C, Padera TP, Tyrrell A, Sorensen AG, Jain RK, di Tomaso E. Hearing Improvement after Bevacizumab in Patients with Neurofibromatosis Type 2. *New England Journal of Medicine*. 2009;361,358-367.
  5. Rodriguez FJ, Stratakis CA, Evans DG. Genetic predisposition to peripheral nerve neoplasia: diagnostic criteria and pathogenesis of neurofibromatoses, Carney complex, and related syndromes. *Acta Neuropathol*. 2012 Mar;123(3):349-67.
  6. Sabah M, Leader M, Kay E. Loss of p16 (INK4A) expression is associated with allelic imbalance/loss of heterozygosity of chromosome 9p21 in microdissected malignant peripheral nerve sheath tumors. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol*. 14(1):97-102,2006.
  7. Tomio Sasaki, Tadahisa Shono, Kimiaki Hashiguchi, Fumiaki Yoshida, Satoshi O. Suzuki. Histological considerations of the cleavage plane for preservation of facial and cochlear nerve functions in vestibular schwannoma surgery. *Journal of Neurosurgery*. 2009;110:4,648-655.
-

8. Ulaş YenerTimucin Avsar, Emel Akgün, Aşkın Şeker, Yaşar Bayri, Türker Kılıç. (2012) Assessment of antiangiogenic effect of imatinib mesylate on vestibular schwannoma tumors using in vivo corneal angiogenesis assay. *Journal of Neurosurgery*. 117:4, 697-704.
9. Watson MA, Tihan T, Prayson RA, Guha A, Bridge J, Ferner R, Gutmann DH. Gene expression profiling reveals unique molecular subtype of Neurofibromatosis Type I-associated and sporadic malignant peripheral nerve sheath tumors. *Brain Pathol*, 14(3):297-303,2004.
10. Weidenheim KM, Campbell WG. Perineural cell tumor. Immunocytochemical and ultrastructural characterization. Relationship to other peripheral nerve tumors with a review of the literature. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol*. 1986;408(4):375-83.

## **LA RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA CON GAMMA KNIFE NEL TRATTAMENTO DEI NEURINOMI DELL'ACUSTICO**

1. Adamson DC, Cummings TJ, Friedman AH. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the spine after radiation therapy for Hodgkin's lymphoma. *Clin Neuropathol*, 23(5):245-55,2004.
  2. Akamatsu Y, Murakami K, Watanabe M, Jokura H, Tominaga T. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising from benign vestibular schwannoma treated by gamma knife radiosurgery after two previous surgeries: a case report with surgical and pathological observations. *World Neurosurg*. 2010 Jun;73(6):751-4.
  3. Akiyama T, Ikeda E, Kawase T, Yoshida K. Pseudocapsule formation after gamma knife radiosurgery for trigeminal neurinoma – case report – *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2005 Oct;45(10):526-9.
  4. Amin A, Saifuddin A, Flanagan A, Patterson D, Lehovsky J. Radiotherapy-induced malignant peripheral nerve sheath tumor of the cauda equina. *Spine*, 29(21):E506-9,2004.
  5. Anastasios Maniakas, Issam Saliba. (2012) Microsurgery Versus Stereotactic Radiation for Small Vestibular Schwannomas. *Otology & Neurotology*, 1.
  6. de Ipolyi AR, Yang I, Buckley A, Barbaro NM, Cheung SW, Parsa AT. Fluctuating response of a cystic vestibular schwannoma to radiosurgery: case report. *Neurosurgery*. 2008 May; 62(5): E1164-5; discussion E1165.
  7. Dini M, Caldarella A, Lo Russo G, Conti P. Malignant tumors of the peripheral nerve sheath (MPNST) after irradiation. *Pathologica*. 1997;89(4):441-5.
  8. Ducatman BS, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer*, 57((10)):2006-21,1986.
  9. Fisher BJ, Dennis KE. Malignant epithelioid cranial nerve sheath tumor: case report of a radiation response. *J Neurooncol*. 2006 Jun;78(2):173-7.
  10. Frisch CD, Carlson ML, Link MJ. Synchronous head and neck tumors after low-dose radiation to the temporal bone. *Otol Neurotol*. 2012 Jan; 33(1):e3-4.
  11. Frisch CD, Carlson ML, Link MJ. Synchronous head and neck tumors after low-dose radiation to the temporal bone. *Otol Neurotol*. 2012 Jan;33(1):e3-4.
  12. Ganz JC. 2014. Changing times and early debates. *The History of the Gamma Knife*, 103-110.
  13. Hayhurst C, Monsalves E, Bernstein M, Gentili F, Heydarian M, Tsao M, Schwartz M, van Prooijen M, Millar Barbara-Ann, Ménard C. (2011) Predicting Nonauditory Adverse
-

- Radiation Effects Following Radiosurgery for Vestibular Schwannoma: A Volume and Dosimetric Analysis. *International Journal of Radiation Oncology \*Biology\* Physics*.
14. Han SJ, Oh MC, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Aranda D, Barani IJ, Parsa AT. The effect of the 2003 Consensus Reporting Standards on publications describing patients with vestibular schwannoma treated with stereotactic radiosurgery. *J Clin Neurosci*. 2012 Aug;19(8):1144-7.
  15. Hasegawa T, Kida Y, Kato T, Iizuka H, Yamamoto T. Factors associated with hearing preservation after Gamma Knife surgery for vestibular schwannomas in patients who retain serviceable hearing. *J Neurosurg*. 2011 Dec;115(6):1078-86.
  16. Yang HC, Kano H, Awan NR, Lunsford LD, Niranjana A, Flickinger JC, Novotny J Jr, Bhatnagar JP, Kondziolka D. (2011) Gamma Knife radiosurgery for larger-volume vestibular schwannomas. *Journal of Neurosurgery* 114:3,801-807.
  17. Lobato-Polo J, Kondziolka D, Zorro O, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery in younger patients with vestibular schwannomas. *Neurosurgery*. 2009;65,294-301.
  18. Lasak JM, Klish D, Kryzer TC, Hearn C, Gorecki JP, Rine GP. Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma: early hearing outcomes and evaluation of the cochlear dose – *Otol. Neurotol*. 2008 Dec;29(8):1179-86.
  19. Lasak JM, Klish D, Kryzer TC, Hearn C, Gorecki JP, Rine GP. Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma: early hearing outcomes and evaluation of the cochlear dose. *Otol Neurotol*. 2008 Dec;29(8):1179-86.
  20. McEvoy AW, Kitchen ND. Rapid enlargement of a vestibular schwannoma following gamma knife treatment. *Minim Invasive Neurosurg*. 2003 Aug;46(4):254-6.
  21. Niranjana AM, Mathieu D, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Hearing preservation after intracanalicular vestibular schwannoma radiosurgery. *neurosurgery* 63,1054-1063.2008.
  22. Puataweepong P, Janwityanujit T, Larbcharoensub N, Dhanachai M. Radiation-induced peripheral malignant nerve sheath tumor arising from vestibular schwannoma after linac-based stereotactic radiation therapy: a case report and review of literatures. *Case Rep Med*. 2012;2012:648191.
  23. Shin M, Ueki K, Kurita H, Kirino T. Malignant transformation of a vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery. *Lancet*. 2002 Jul 27;360(9329):309-10.
  24. van de Langenberg R, Hanssens PE, van Overbeeke JJ, Verheul JB, Nelemans PJ, de Bondt BJ, Stokroos RJ. (2011) Management of large vestibular schwannoma. Part I. Planned subtotal resection followed by Gamma Knife surgery: radiological and clinical aspects. *Journal of Neurosurgery* 115:5,875-884.
  25. van de Langenberg R, Hanssens PE, Verheul JB, van Overbeeke JJ, Nelemans PJ, Dohmen AJ, de Bondt BJ, Stokroos RJ (2011) Management of large vestibular schwannoma. Part II. Primary Gamma Knife surgery: radiological and clinical aspects. *Journal of Neurosurgery* 115:5, 885-893.
  26. Gerganov VM, Giordano M, Samii A, Samii M, M.D., Ph.D. (2012) Surgical treatment of patients with vestibular schwannomas after failed previous radiosurgery. *Journal of Neurosurgery* 116:4, 713-720. Online publication date: 2012Apr1. Abstract | Full Text | PDF (1030 KB).
  27. Yanamadala V, Williamson RW, Fusco DJ, Eschbacher J, Weisskopf P, Porter RW. Malignant transformation of a vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery. *World Neurosurg*. 2013 Mar-Apr;79(3-4):593.
  28. Yang I, Aranda D, Han SJ, Chennupati S, Sughrue ME, Cheung SW, Pitts LH, Parsa AT. Hearing preservation after stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: a systematic review. *J Clin Neurosci*. 2009 Jun;16(6):742-7.
- 
-

29. Yang I, Sughrue ME, Han SJ, Fang S, Aranda D, Cheung SW, Pitts LH, Parsa AT. Facial nerve preservation after vestibular schwannoma Gamma Knife radiosurgery. *J Neurooncol.* 2009 May;93(1):41-8.
30. Yang I, Sughrue ME, Han SJ, Aranda D, Pitts LH, Cheung SW, Parsa AT. A comprehensive analysis of hearing preservation after radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg.* 2010 Apr;112(4):851-9.
31. Yang I, Sughrue ME, Han SJ, Aranda D, Pitts LH, Cheung SW, Parsa AT. A comprehensive analysis of hearing preservation after radiosurgery for vestibular schwannoma: clinical article. *J Neurosurg.* 2013 Dec; 119 Suppl: 851-9. Review.
32. Yeung AH, Sughrue ME, Kane AJ, Tihan T, Cheung SW, Parsa AT. Radiobiology of vestibular schwannomas: mechanisms of radioresistance and potential targets for therapeutic sensitization. *Neurosurg Focus.* 2009 Dec; 27(6):E2.

## INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI

1. Nakamizo A, Amano T, Mizoguchi M, Yoshimoto K, Sasaki T. (2013) Dorsal location of the cochlear nerve on vestibular schwannoma: preoperative evaluation, frequency, and functional outcome. *Neurosurgical Review* 36,39-44.
  2. Gerganov VM, Giordano M, Samii M, Samii A. (2011) Diffusion tensor imaging–based fiber tracking for prediction of the position of the facial nerve in relation to large vestibular schwannomas. *Journal of Neurosurgery* 115:6, 1087-1093.
  3. Kulwin CG, Cohen-Gadol AA. (2012) Technical nuances of resection of giant (> 5 cm) vestibular schwannomas: pearls for success. *Neurosurgical Focus* 33:3,E15.
  4. Stieglitz LH, Giordano M, Gerganov V, Raabe A, Samii A, Samii M, Lüdemann WO. Petrous bone pneumatization is a risk factor for cerebrospinal fluid fistula following vestibular schwannoma surgery. *Neurosurgery* (2010);67,509-515.
  5. Mirzayan MJ, Gerganov VM, Lüdemann W, Oi S, Samii M, Samii A. Management of vestibular schwannomas in young patients – comparison of clinical features and outcome with adult patients. *Child’s Nervous System* (2007); 23, 891-895.
  6. Samii M, Tatagiba M, Gerganov V. *Basic Principles of Skull Base Surgery.* Youmans Neurological Surgery, 2011;1267-1284.
  7. Yoshino M, Kin T, Ito A, Saito T, Nakagawa D, Ino K, Kamada K, Mori H, Kunimatsu A, Nakatomi H, Oyama H, Saito N. (2015) Feasibility of diffusion tensor tractography for preoperative prediction of the location of the facial and vestibulocochlear nerves in relation to vestibular schwannoma. *Acta Neurochirurgica* 157,939-946.
  8. Yoshino M, Kin T, Ito A, Saito T, Nakagawa D, Ino K, Kamada K, Mori H, Kunimatsu A, Nakatomi H, Oyama H, Saito N. (2015) Combined use of diffusion tensor tractography and multifused contrast-enhanced FIESTA for predicting facial and cochlear nerve positions in relation to vestibular schwannoma. *Journal of Neurosurgery* 0:0, 1-9.
  9. Sughrue ME, Kaur R, Rutkowski MJ, Kane AJ, Yang I, Pitts LH, Parsa AT. A critical evaluation of vestibular schwannoma surgery for patients younger than 40 years of age. *Neurosurgery.* 2010; 67, 1646-1654.
  10. Milhe de Saint Victor S, Bonnard D, Darrrouzet V, Bellec O, Franco-Vidal V. (2012) Stage II vestibular schwannoma: Predictive factors for postoperative hearing loss and facial palsy. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* 129,87-92.
  11. Milhe de Saint-Victor S, Bonnard D, Darrrouzet V, Bellec O, Franco-Vidal V. (2012) Schwannomes vestibulaires stade II: facteurs predictifs de surdit  et de paralysie
-

- faciale postopératoires. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale* 129,110-115.
12. Malhotra PS, Sharma P, Fishman MA, Grumbine FL, Tholey R, Dam VQ, Dasgupta A, Pequignot E, Willcox TO. Clinical, radiographic, and audiometric predictors in conservative management of vestibular schwannoma. *Otology & Neurotology*. 2009;30,507-514
  13. Ansari SF, M.D., Terry C, M.S., Cohen-Gadol AA, M.D., M.Sc.. (2012) Surgery for vestibular schwannomas: a systematic review of complications by approach. *Neurosurgical Focus* 33:3,E14. Online publication date: 2012Sep1. Abstract | Full Text | PDF (1618 KB).
  14. Sameshima T, Fukushima T, McElveen JT, Friedman AH. Critical Assessment of Operative Approaches for Hearing Preservation in Small Acoustic Neuroma Surgery. *Neurosurgery*. 2010;67,640-645.
  15. van de Langenberg R, Hanssens PE, van Overbeeke JJ, Verheul JB, Nelemans PJ, de Bondt BJ, Stokroos RJ. (2011) Management of large vestibular schwannoma. Part I. Planned subtotal resection followed by Gamma Knife surgery: radiological and clinical aspects. *Journal of Neurosurgery* 115:5,875-884.
  16. van de Langenberg R, Hanssens PE, Verheul JB, van Overbeeke JJ, Nelemans PJ, Dohmen AJ, de Bondt BJ, Stokroos RJ. (2011) Management of large vestibular schwannoma. Part II. Primary Gamma Knife surgery: radiological and clinical aspects. *Journal of Neurosurgery* 115:5,885-893.
  17. Gerganov VM, Klinge PM, Nouri M, Stieglitz L, Samii M, Samii A. Prognostic clinical and radiological parameters for immediate facial nerve function following vestibular schwannoma surgery. *Acta Neurochirurgica*. 2009;151,581-587.
  18. Gerganov VM, Pirayesh A, Nouri M, Hore N, Luedemann WO, Oi S, Samii A, Samii M. (2011) Hydrocephalus associated with vestibular schwannomas: management options and factors predicting the outcome. *Journal of Neurosurgery* 114:5,1209-1215.
  19. Liu W, Ni M, Jia W, Zhou D, Zhang Q, Jiang Y, Jia G. (2015) How to Address Small – and Medium – Sized Acoustic Neuromas with Hearing: A Systematic Review and Decision Analysis. *World Neurosurgery*.
  20. Whitmore RG, Urban C, Church E, Ruckenstein M, Stein SC, Lee JY. (2011) Decision analysis of treatment options for vestibular schwannoma. *Journal of Neurosurgery* 114:2,400-413.
  21. Wolbers JG, Dallenga AH, Mendez Romero A, van Linge A. What intervention is best practice for vestibular schwannomas? A systematic review of controlled studies. *BMJ Open* 2013;3:e001345.

## **LA VIA D'ACCESSO ALLA FOSSA CRANICA MEDIA: INDICAZIONI E NOTE DI TECNICA CHIRURGICA**

1. Ginzkey C, Scheich M, Harnisch W, Bonn V, Ehrmann-Müller D, Shehata-Dieler W, Mlynski R, Hagen R. (2013) Outcome on hearing and facial nerve function in microsurgical treatment of small vestibular schwannoma via the middle cranial fossa approach. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 270,1209-1216.
  2. Goddard JC, Schwartz MS, Friedman RA. (2010) Fundal Fluid as a Predictor of Hearing Preservation in the Middle Cranial Fossa Approach for Vestibular Schwannoma. *Otology & Neurotology* 31,1128-1134.
-

3. Hilton CH, Stephen J, Haines SJ, Agrawal A, Levine SC. (2011) Late Failure Rate of Hearing Preservation After Middle Fossa Approach for Resection of Vestibular Schwannoma. *Otology & Neurotology* 32,132-135.
4. Scheich M, Ginzkey C, Reuter E, Harnisch W, Ehrmann D, Hagen R. Quality of life after microsurgery for vestibular schwannoma via the middle cranial fossa approach. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 09/2013;271(7).
5. Noudel R, Gomis P, Duntze J, Marnet D, Bazin A, Roche PH. Hearing preservation and facial nerve function after microsurgery for intracanalicular vestibular schwannomas: comparison of middle fossa and retrosigmoid approaches. *Acta Neurochirurgica* 2009;151,935-945.
6. Rabelo de Freitas M, Russo A, Sequino G, Piccirillo E, Sanna M. (2012) Analysis of hearing preservation and facial nerve function for patients undergoing vestibular schwannoma surgery: the middle cranial fossa approach versus the retrosigmoid approach – Personal experience and literature review. *Audiology and Neurotology* 17,71-81.
7. Scheich M, Ginzkey C, Harnisch W, Ehrmann D, Shehata-Dieler W, Hagen R. Use of flexible CO<sub>2</sub> laser fiber in microsurgery for vestibular schwannoma via the middle cranial fossa approach. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 10/2011;269(5):1417-23.

## **CHIRURGIA DI CONSERVAZIONE DELL'UDITO PER VIA RETROSIGMOIDEA**

1. Baschnagel AM, Chen PY, Bojrab D, et al. Hearing preservation in patients with vestibular schwannoma treated with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg.* 2013;118(3):571–578.
  2. Bremond G, Garcin M, Magnan J. Clinical records; preservation of hearing in the removal of acoustic neuroma ('Minima' posterior approach by retrosigmoidal route).
  3. Carlson ML, Jacob JT, Pollock BE, et al. Long-term hearing outcomes following stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: patterns of hearing loss and variables influencing audiometric decline. *J Neurosurg.* 2013;118(3):579–587.
  4. Catalano PJ, Post KD. Elimination of tinnitus following hearing preservation surgery for acoustic neuromas. *Am J Otol.* 1996 May;17(3):443-5.
  5. Chee GH, Nedzelski JM, Rowed D. Acoustic neuroma surgery: the results of long-term hearing preservation. *Otol Neurotol.* 2003; 24(4):672–676.
  6. Chovanec M, Zvěřina E, Profant O, Balogová Z, Kluch J, Syka J, Lisý J, Merunka I, Skřivan J, Betka J. Does attempt at hearing preservation microsurgery of vestibular schwannoma affect postoperative tinnitus? *Biomed Res Int.* 2015; 2015:783169. Epub 2015 Jan 12.
  7. Delbrouck C, Hassid S, Massager N, et al. Preservation of hearing in vestibular schwannomas treated by radiosurgery using Leksell Gamma Knife: preliminary report of a prospective Belgian clinical study. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2003;57(3):197–204.
  8. Di Maio S, Malebranche AD, Westerberg B, Akagami R. (2011) Hearing Preservation After Microsurgical Resection of Large Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery* 68,632-640.
  9. Gardner G, Robertson JH. Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988;97:55-66.
  10. Gharabaghi A, Samii A, Koerbel A, Rosahl SK, Tatagiba M, Samii M. Preservation of function in vestibular schwannoma surgery. *Neurosurgery* 60,124-128;2007.
-

11. Hasegawa T, Kida Y, Kato T, Iizuka H, Yamamoto T: Factors associated with hearing preservation after Gamma Knife surgery for vestibular schwannomas in patients who retain serviceable hearing. *J Neurosurg.* 2011 Dec;115(6):1078-86.
  12. Yamakami I, Ito S, Higuchi Y. (2014) Retrosigmoid removal of small acoustic neuroma: curative tumor removal with preservation of function. *Journal of Neurosurgery* 121:3,554-563.
  13. Jacob A, Robinson LL Jr, Bortman JS, Yu L, Dodson EE, Welling DB. Nerve of origin, tumor size, hearing preservation, and facial nerve outcomes in 359 vestibular schwannoma resections at a tertiary care academic center. *The Laryngoscope* 117, 2087-2092;2007.
  14. Kano H, Kondziolka D, Khan A, et al. Predictors of hearing preservation after stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma. *J Neurosurg.* 2009;111(4):863–873.
  15. Kanzaki J, Satoh A, Kunihiro T. Does hearing preservation surgery for acoustic neuromas affect tinnitus? *Skull Base Surg.* 1999;9(3):169-76.
  16. Wanibuchi M, Fukushima T, McElveen JT Jr, Friedman AH. Hearing preservation in surgery for large vestibular schwannomas. *Journal of Neurosurgery.* 2009;111:4,845-854.
  17. Wanibuchi M, Fukushima T, Friedman AH, Watanabe K, Akiyama Y, Mikami T, Iihoshi S, Murakami T, Sugino T, Mikuni N. Hearing preservation surgery for vestibular schwannomas via the retrosigmoid transmeatal approach: surgical tips. 2014: *Neurosurgical Review.*
  18. Yoshino M, Kin T, Ito A, Saito T, Nakagawa D, Ino K, Kamada K, Mori H, Kunitatsu A, Nakatomi H, Oyama H, Saito N. (2015) Combined use of diffusion tensor tractography and multifused contrast-enhanced FIESTA for predicting facial and cochlear nerve positions in relation to vestibular schwannoma. *Journal of Neurosurgery* 0:0,1-9.
  19. Milhe de Saint Victor S, Bonnard D, Darrouzet V, Bellec O, Franco-Vidal V. (2012) Stage II vestibular schwannoma: Predictive factors for postoperative hearing loss and facial palsy. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* 129,87-92.
  20. Niranjana A, Lunsford LD, Flickinger JC, et al. Dose reduction improves hearing preservation rates after intracanalicular acoustic tumor radiosurgery. *Neurosurgery.* 1999;45(4):753–762, discussion 762–755.
  21. Niranjana A, Mathieu D, Flickinger JC, et al. Hearing preservation after intracanalicular vestibular schwannoma radiosurgery. *Neurosurgery.* 2008;63(6):1054–1062. discussion 1062–1053.
  22. Noudel R, Gomis P, Duntze J, Marnet D, Bazin A, Roche P H. Hearing preservation and facial nerve function after microsurgery for intracanalicular vestibular schwannomas: comparison of middle fossa and retrosigmoid approaches. *Acta Neurochirurgica* 2009;151,935-945.
  23. Post K, Eisenberg M, Catalano P. Hearing preservation in vestibular schwannoma surgery: what factors influence outcome? *Journal of Neurosurg.* 1995; Vol. 83 - No.2,191-196.
  24. Shelton C. Hearing preservation in acoustic tumor surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 1992 Jun; 25(3):609-21.
  25. Rabelo de Freitas M, Russo A, Sequino G, Piccirillo E, Sanna M. (2012) Analysis of hearing preservation and facial nerve function for patients undergoing vestibular schwannoma surgery: the middle cranial fossa approach versus the retrosigmoid approach – Personal experience and literature review. *Audiology and Neurotology* 17,71-81.
- 
-

26. Rachinger J, Rampp S, Prell J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C. (2011) Tumor origin and hearing preservation in vestibular schwannoma surgery. *Journal of Neurosurgery* 115:5,900-905.
27. Strauss C, Bischoff B, Romstöck J, Rachinger J, Rampp S, Prell J. Hearing preservation in medial vestibular schwannomas. *Journal of Neurosurgery* 109:1,70-76.2008.
28. Sughrue ME, Kane AJ, Kaur R, Barry JJ, Rutkowski MJ, Pitts LH, Cheung SW, Parsa AT. A prospective study of hearing preservation in untreated vestibular schwannomas. *J Neurosurg.* 2011 Feb;114(2):381-5.
29. Sughrue ME, Yang I, Aranda D, Kane AJ, Parsa AT. Hearing preservation rates after microsurgical resection of vestibular schwannoma. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2010;17,1126-1129.
30. Sughrue ME, Yang I, Aranda D, Lobo K, Pitts LH, Cheung SW, Parsa AT. The natural history of untreated sporadic vestibular schwannomas: a comprehensive review of hearing outcomes. *J Neurosurg.* 2010 Jan;112(1):163-7.
31. Sameshima T, Fukushima T, McElveen JT, Friedman AH. Critical Assessment of Operative Approaches for Hearing Preservation in Small Acoustic Neuroma Surgery. *Neurosurgery.* 2010;67,640-645.
32. Sasaki T, Shono T, Hashiguchi K, Yoshida F, Suzuki SO. Histological considerations of the cleavage plane for preservation of facial and cochlear nerve functions in vestibular schwannoma surgery. *Journal of Neurosurgery.* 2009;110:4,648-655.
33. Tringali S, Ferber-Viart C, Fuchsmann C, Buiret G, Zaouche S, Dubreuil C. Hearing Preservation in Retrosigmoid Approach of Small Vestibular Schwannomas. *Otology & Neurotology*,(2010);1.
34. Liu W, Ni M, Jia W, Zhou D, Zhang Q, Jiang Y, Jia G. (2015) How to address small – and medium – sized acoustic neuromas with hearing: a systematic review and decision analysis. *World Neurosurgery.*
35. Yang J, Grayeli AB, Barylyak R, Elgarem H, Kalamarides M, Ferrary E, Sterkers O. Functional outcome of retrosigmoid approach in vestibular schwannoma surgery. *Acta Oto-laryngologica* 128,881-886;2008.
36. Yomo S, Carron R, Thomassin JM, et al. Longitudinal analysis of hearing before and after radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg.* 2012;117(5):877–885.

## **APPROCCIO ENDOSCOPICO ESCLUSIVO AL NEURINOMA DELL'ACUSTICO**

1. Ebner FH, Koerbel A, Kirschiak A, Roser F, Kaminsky J, Tatagiba M. Endoscope-assisted retrosigmoid intradural suprameatal approach to the middle fossa: Anatomical and surgical considerations. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007 feb;33(1):109-13.
  2. Gerganov VM, Giordano M, Herold C, Samii A, Samii M. An electrophysiological study on the safety of the endoscope-assisted microsurgical removal of vestibular schwannomas. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2010;36,422-427.
  3. Hopf NJ, Perneczky A. Endoscopic neurosurgery and endoscope-assisted microneurosurgery for the treatment of intracranial cysts. *Neurosurgery* 1988;43(6):1330-6.
  4. Jennings CR, O'Donoghue GM. Posterior fossa endoscopy. *J. laryngol. Otol.* 1998;112(3):218-23.
  5. King WA, Wackym PA. Endoscope- assisted surgery for acoustic neuromas (vestibular schwannomas): early experience using the rigid Hopkins telescope. *Neurosurgery* 1999;4(5):1095-100.
-

6. Nishanta B, Baidya, Moncef Berhouma, Mario Ammirati. (2014) Endoscope-assisted retrosigmoid resection of a medium size vestibular schwannoma tumor model: a cadaveric study. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 119,35-38.
7. Schroeder HW, Oertel J, Gaab MR. Endoscope-assisted microsurgical resection of epidermoid tumors of the cerebello-pontine angle. *J Neurosurg* 2004;101(2):227-32.
8. Shahinian K, Ra Y. 527 fully endoscopic resections of vestibular schwannomas. *Minim. Invasive Neurosurg.* 2011;54:61–67.
9. Tatagiba M, Matthies C, Samii M. Microendoscopy of the internal auditory canal in vestibular schwannoma surgery. *Neurosurgery* 1996;38(4):737-40.
10. Van Rompaey J, Bush C, McKinnon B, Solares AC. Minimally invasive acces to the posterior cranial fossa: an anatomical study comparing a retrosigmoidal endoscopic approach to a microscopic approach. *J. Neurol. Surg. A Cent. Eur. Neurosurg.* 2013 Jan;74(1):1-6.

## **INCIDENZA E TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE PARALISI DEL FACCIALE CONSEQUENTI AD EXERESI DI NEURINOMA DELL'ACUSTICO**

1. Anaizi AN, Gantwerker EA, Pensak ML, Theodosopoulos PV. (2014) Facial Nerve Preservation Surgery for Koos Grade 3 and 4 Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery* 75,671-677.
  2. Arriaga MA, Brackmann DE. Facial nerve repair techniques in cerebellopontine angle tumor surgery. *Am. J. Otol* 13(4):356-359,1992.
  3. Atlas MD, Lowinger DSG. A new technique for hypoglossal-facial nerve repair. *Laryngoscope* 107:984-991,1997.
  4. Arriaga MA, Brackmann DE. Facial nerve repair techniques in cerebellopontine angle tumor surgery. *Am. J. Otol.* 1992;13:356-359.
  5. Aviv JE, Urken ML. Management of the paralyzed face with microneuro-vascular free-muscle transfer. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg:* 118(9):909-912,1992.
  6. Bae YC, Zucker RM. A comparison of commissure excursion following gracilis muscle transplantation for facial paralysis using a cross face nerve graft versus the motor nerve to the masseter nerve. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 117(7):2407-2413,2006.
  7. Baker D. Hypoglossal facial nerve anastomosis indications and limitations. In: *Proceeding of the Fifth International Symposium of the facial nerve.* 526-529,1985.
  8. Baker DC, Conley J. Facial nerve grafting: a thirty year retrospective review. *Clin. Plast. Surg.* 6(3):343-360,1979.
  9. Brackmann DE, Hitzelberger WE, Robinson JV. Facial nerve repair in cerebellopontine angle surgery. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1978;87:772-777.
  10. Bento RF, Miniti A. Anastomosis of the Infratemporal Facial Nerve using Fibrin Tissue Adhesive. *Ear Nose Throat J.* 1993;72: 663.
  11. Bernardo A, Boeris D, Evins AI, Anichini G, Stieg PE. (2014) A combined dual-port endoscope-assisted pre- and retrosigmoid approach to the cerebellopontine angle: an extensive anatomo-surgical study. *Neurosurgical Review* 37,597-608.
  12. Casler JD, Conley J. Simultaneous “dual system” rehabilitation in the treatment of the facial paralysis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 116(12):1399-1403,1990.
  13. Conley J, Baker DC, Selfe RW. Paralysis of the mandibular branch of the facial nerve. *Plas. Reconstr. Surg.* 70(5):569-577, 1982.
-

14. Cross T, Sheard CE, Garrud P, Nikolopoulos TP, O'Donoghue GM. Impact of facial paralysis on patients with acoustic neuroma. *Laryngoscope*. 2000 Sep;110(9):1539-42.
  15. Gerganov VM, Giordano M, Samii M, Samii A. (2011) Diffusion tensor imaging–based fiber tracking for prediction of the position of the facial nerve in relation to large vestibular schwannomas. *Journal of Neurosurgery* 115:6,1087-1093.
  16. Gidley PW, Gantz BJ, Rubinstein JT. Facial nerve graft: from cerebellopontine angle and beyond. *Am. J. Otol*: 1999;20:781-788.
  17. Ellis JC, McCaffrey TV. Nerve grafting. Functional results after primary vs delayed repair. *Arch. Otolaryngol*: 111(12):781-785, 1985.
  18. Fisch U, Dobe R, Gmur A, Felix H. Intracranial facial nerve anastomosis. *Am. J. Otol*. 8:23-29,1987.
  19. Fisch U, Rouleau N. Facial nerve reconstruction. *J. Otolaryngol*. 9:487-492,1980.
  20. Harrii K, Ohmori K, Torii S. Free gracilis muscle transplantation, with microvascular anastomoses for the treatment of facial paralysis. A preliminary report. *Plas. Reconstr. Surg*. 57(2):133-143,1976.
  21. Kanzaki J, Kunihiro T, O-Uchi T, Ogawa K, Shibara R, Toya S. Intracranial reconstruction of the facial nerve. *Clin. Observ. Acta Otolaryngol. Suppl*. 1991;487:85-90.
  22. Kumar PA, Hassan KM. Cross-face nerve graft with free-muscle transfer for reanimation of the paralyzed face: a comparative study of the single-stage and two-stage procedures. *Plas. Reconstr. Surg*. 109(2):451-462,2002.
  23. Loreti A. Terapia chirurgica degli esiti della paralisi del nervo facciale. Da Diagnosi e trattamento delle paralisi del nervo facciale. XXXV Conv. Naz. Aggiorn. AOOI 2011;171-185.
  24. Luxford WM, Brackmann DE. Facial nerve substitution: a review of 66 cases. *Am. J. Otol*: 6 (suppl.):55-57,1985.
  25. May M, Drucker C. Temporalis muscle for facial reanimation. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 119:378-382,1993.
  26. O'Brien BM, Pederson WC, Khazanchi RK. Results of management of facial palsy with microvascular free-muscle transfer. *Plas. Reconstr. Surg*. 86(1):12-22,1990.
  27. Pareschi R. Terapia chirurgica di recupero del nervo facciale. Da Diagnosi e trattamento delle paralisi del nervo facciale. XXXV Conv. Naz. Aggiorn. AOOI 2011;161-170.
  28. Pensak ML, Jackson GG, Glasscock ME, Gulja AJ. Facial reanimation with the XII-VII anastomosis: Analysis of functional and psychological results. *Otolaryngol. Head Neck Surgery*. 94:305-310,1986.
  29. Kunert P, Smolarek B, Marchel A. Facial nerve damage following surgery for cerebellopontine angle tumours. Prevention and comprehensive treatment. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2011;45,480-488.
  30. Sanna M, Jain Y, Falcioni M, Mancini F, Romano G. Facial nerve grafting in the cerebellopontine angle. *Laryngoscope* 114: 782-785,2004.
  31. Scaramella LF. Cross-face facial nerve anastomosis: historical notes. *Ear Nose Throat J*. 75:343-354,1996.
  32. Spector JG, Lee P, Peterein J, Roufa D. Facial nerve regeneration through autologous nerve graft: a clinical and experimental study. *Laryngoscope* 101(5):537-554,1991.
  33. Sughrue ME, Kaur R, Kane AJ, Rutkowski MJ, Kaur G, Yang I, Pitts LH, Parsa AT. The value of intraoperative facial nerve electromyography in predicting facial nerve function after vestibular schwannoma surgery. *J. Clin. Neuros*. 2010 Jul;17(7):849-52.
- 
-

34. Sughrue ME, Yang I, Rutkowski MJ, Aranda D, Parsa AT. Preservation of facial nerve function after resection of vestibular schwannoma. *British Journal of Neurosurgery*. 2010;24,666-671.
35. Suri A, Mehta VS, Sarkar C. Microneural anastomosis with fibrin glue: an experimental study. *Neurol. India* 2002;50:23-26.
36. Takushima A, Harii K, Asato H, Momosawa A. Revisional operations improve results of neurovascular free muscle transfer for treatment of facial paralysis. *Plas. Reconstr. Surg.* 116(2):371-380,2005.
37. Terzis JK, Noah ME. Analysis of 100 cases of free-muscle transplantation for facial paralysis. *Plas. Reconstr. Surg.* 99(7):1905-1921,1997.
38. Terzis JK. "Babysitters" an exciting new concept in facial reanimation. In D Castro (ed.): *Proceedings of the Sixth International Symposium on the facial nerve*. Rio de Janeiro, Kugler and Ghedini, pg. 525,1988.
39. Upadhyay U, Almefty RO, Dunn IF, Al-Mefty. (2015) Letter to the Editor: Save the nerve. *Journal of Neurosurgery* 0:0,1-3.
40. Won Sang Lee, Jin Kim. Facial Nerve Paralysis and Surgical Management. *Journal of the Korean Medical Association*. 2009; 52,807.

## **VALUTAZIONE CRITICA DEI RISULTATI DELLA TERAPIA DEL NEURINOMA DELL'ACUSTICO**

1. Adamson DC, Cummings TJ, Friedman AH. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the spine after radiation therapy for Hodgkin's lymphoma. *Clin Neuropathol*, 23((5)):245-55,2004.
  2. Akamatsu Y, Murakami K, Watanabe M, Jokura H, Tominaga T. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising from benign vestibular schwannoma treated by gamma knife radiosurgery after two previous surgeries: a case report with surgical and pathological observations. *World Neurosurg.* 2010 Jun;73(6):751-4.
  3. Akiyama T, Ikeda E, Kawase T, Yoshida K. Pseudocapsule formation after gamma knife radiosurgery for trigeminal neurinoma – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2005 Oct;45(10):526-9.
  4. Amin A, Saifuddin A, Flanagan A, Patterson D, Lehovskiy J. Radiotherapy-induced malignant peripheral nerve sheath tumor of the cauda equina. *Spine*, 29((21)):E506-9,2004.
  5. Andersson G, Ekvall L, Kinnefors A, Nyberg G, Rask-Andersen H. Evaluation of quality of life and symptoms after translabyrinthine acoustic neuroma surgery. *Am J Otol.* 1997 Jul;18(4):421-6.
  6. Coca A, Gómez JR, Llorente JL, Rodrigo JP, Núñez F, Sevilla MA, Suárez C. Complicaciones y secuelas en la cirugía de los neurinomas del acústico. *Acta Otorrinolaringológica Española* 2007;58,470-475.
  7. Barker FG, Carter BS, Ojemann RG, et al. Surgical excision of acoustic neuroma: patient outcome and provider caseload. *Laryngoscope* 2003;113:1332-1343.
  8. Bateman N, Nikolopoulos TP, Robinson K, O'Donoghue GM. Impairments, disabilities, and handicaps after acoustic neuroma surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2000 Feb;25(1):62-5.
  9. Berliner KI, Shelton C, Hitselberger WE, Luxford WM. Acoustic tumors: effect of surgical removal on tinnitus. *Am J Otol.* 1992 Jan;13(1):13-7.
  10. Carlson ML, Jacob JT, Pollock BE, et al. Long-term hearing outcomes following stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: patterns of hearing loss and variables influencing audiometric decline. *J Neurosurg.* 2013;118(3):579–587.
-

11. Catalano PJ, Post KD. Elimination of tinnitus following hearing preservation surgery for acoustic neuromas. *Am J Otol*. 1996 May;17(3):443-5.
  12. de Ipolyi AR, Yang I, Buckley A, Barbaro NM, Cheung SW, Parsa AT. Fluctuating response of a cystic vestibular schwannoma to radiosurgery: case report. *Neurosurgery*. 2008 May;62(5):E1164-5; discussion E1165.
  13. Del Río L, Lassaletta L, Díaz-Anadón A, Alfonso C, Roda JM, Gavilán J. Tinnitus and quality of life following vestibular schwannoma surgery. *B-ENT*. 2012;8(3):167-71.
  14. Delsanti C, Roche PH, Thomassin JM, Régis J. Morphological changes of vestibular schwannomas after radiosurgical treatment: pitfalls and diagnosis of failure. *Prog Neurol Surg* 2008;21:93–97.
  15. Frisch CD, Carlson ML, Link MJ. Synchronous head and neck tumors after low-dose radiation to the temporal bone. *Otol Neurotol*. 2012 Jan;33(1):e3-4.
  16. Frisch CD, Carlson ML, Link MJ. Synchronous head and neck tumors after low-dose radiation to the temporal bone. *Otol Neurotol*. 2012 Jan;33(1):e3-4.
  17. Gauden A, Weir P, Hawthorne G, Kaye A. (2011) Systematic review of quality of life in the management of vestibular schwannoma. *Journal of Clinical Neuroscience*.
  18. Hajioff D, Raut VV, Walsh RM, Bath AP, Bance ML, Guha A, et al. Conservative management of vestibular schwannomas: third review of a 10-year prospective study. *Clin Otolaryngol* 2008;33:255–259.
  19. Han SJ, Oh MC, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Aranda D, Barani IJ, Parsa AT. The effect of the 2003 Consensus Reporting Standards on publications describing patients with vestibular schwannoma treated with stereotactic radiosurgery. *J Clin Neurosci*. 2012 Aug; 19(8): 1144-7.
  20. Hasegawa T, Kida Y, Kato T, Iizuka H, Yamamoto T. Factors associated with hearing preservation after Gamma Knife surgery for vestibular schwannomas in patients who retain serviceable hearing. *J Neurosurg*. 2011 Dec;115(6):1078-86.
  21. Hasegawa T, Kida Y, Kobayashi T, et al. Long-term outcomes in patients with vestibular schwannomas treated using gamma knife surgery: 10-year follow up. *J Neurosurg*. 2005;102(1):10–16.
  22. Hasegawa T, Kida Y, Yoshimoto M, Koike J, Goto K. Evaluation of tumor expansion after stereotactic radiosurgery in patients harboring vestibular schwannomas. *Neurosurgery* 2006, 58:1119–1128.
  23. Henrich DE, McCabe BF, Gantz BJ. Tinnitus and acoustic neuromas: analysis of the effect of surgical excision on postoperative tinnitus. *Ear Nose Throat J*. 1995 Jul;74(7):462-6.
  24. Husseini ST, Piccirillo E, Taibah A, Almutair T, Sequino G, Sanna M. Salvage surgery of vestibular schwannoma after failed radiotherapy: the Gruppo Otologico experience and review of the literature. *Am J Otolaryngol*; 2013 Mar-Apr;34(2):107-14
  25. Inoue HK. Low-dose radiosurgery for large vestibular schwannomas: long-term results of functional preservation. *J Neurosurg*. 2005;102(Suppl):111–113.
  26. Karpinos M, Teh BS, Zeck O, Carpenter LS, Phan C, Mai WY, Lu HH, Chiu JK, Butler EB, Gormley WB, Woo SY. Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. microsurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Dec 1;54(5):1410-21.
  27. Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR, et al. Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *N Engl J ed*. 1998;339(20):1426–1433.
  28. Kondziolka D, Nathoo N, Flickinger JC, et al. Long-term results after radiosurgery for benign intracranial tumors. *Neurosurgery*. 2003;53(4):815–821, discussion 821.
  29. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Acoustic neuroma radiosurgery. Origins, contemporary use and future expectations. *Neurochirurgie*. 2004;50(2-3 Pt 2):427–435.
-

30. Kondziolka D, Mousavi SH, Kano H, et al. The newly diagnosed vestibular schwannoma: radiosurgery, resection, or observation?. *Neurosurg Focus*. 2012;33(3):E8.
  31. Lasak JM, Klish D, Kryzer TC, Hearn C, Gorecki JP, Rine GP. Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma: early hearing outcomes and evaluation of the cochlear dose - *Otol. Neurotol*. 2008 Dec; 29(8):1179-86.
  32. Lasak JM, Klish D, Kryzer TC, Hearn C, Gorecki JP, Rine GP. Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma: early hearing outcomes and evaluation of the cochlear dose. *Otol Neurotol*. 2008 Dec;29(8):1179-86.
  33. Magliulo G, Zardo F, Damico R, Varacalli S, Forino M. Acoustic neuroma: postoperative quality of life. *J Otolaryngol*. 2000 Dec;29(6):344-7.
  34. Martin TP, Senthil L, Chavda SV, Walsh R, Irving RM. A protocol for the conservative management of vestibular schwannomas. *Otol Neurotol* 2009;30:381-385.
  35. McEvoy AW, Kitchen ND. Rapid enlargement of a vestibular schwannoma following gamma knife treatment. *Minim Invasive Neurosurg*. 2003 Aug;46(4):254-6.
  36. Meijer OWM, Weijmans EJ, Knol DL, et al. Tumor-Volume Changes after Radiosurgery for Vestibular Schwannoma: Implications for Follow-Up MR Imaging Protocol. *AJNR* 208,29:906-910.
  37. Myrseth E, Møller P, Pedersen PH, et al. Vestibular schwannomas: clinical results and quality of life after microsurgery or gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery*. 2005;56(5):927-935, discussion 927-935.
  38. Myrseth E, Møller P, Wentzel-Larsen T, Goplen F, Lund-Johansen M. Untreated vestibular schwannomas: vertigo is a powerful predictor for health-related quality of life. *Neurosurgery*. 2006 Jul;59(1):67-76; discussion 67-76.
  39. Nikolopoulos TP, Johnson I, O'Donoghue GM: Quality of life after acoustic neuroma surgery. *Laryngoscope*. 1998 Sep;108(9):1382-5.
  40. Nonaka Y, Fukushima T, Watanabe K, et al. Contemporary surgical management of vestibular schwannomas: analysis of complications and lessons learned over the past decade. *Neurosurgery* 2013;72 (2 Suppl Operative)103-115.
  41. Noren G. Long-term complications following gamma knife radiosurgery of vestibular schwannomas. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1998, 70 Suppl 1,65-73.
  42. Park K, Hwang SK, Park SH, et al. Changes of hydrocephalus after gamma knife radiosurgery in patients with vestibular schwannoma: A comparison with microsurgery. *J Korean Brain Tumor Soc*, 2009 8(2),126-130.
  43. Parving A, Tos M, Thomsen J, Møller H, Buchwald C. Some aspects of life quality after surgery for acoustic neuroma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992 Oct;118(10):1061-4.
  44. Pialoux R, Coffinet L, Simon C, Beurton R. Minor functional disorders after surgery of acoustic nerve neuroma. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1999 Oct;116(5):285-90. French.
  45. Pollock BE, Lunsford LD, et al. Outcome Analysis of Acoustic Neuroma Management: A Comparison of Microsurgery and Stereotactic Radiosurgery *Neurosurgery*: 1995 - Volume 36 - Issue 1 - p215-229.
  46. Pollock BE. Management of vestibular schwannomas that enlarge after stereotactic radiosurgery: treatment recommendations based on a 15 year experience. *Neurosurgery* 2006, 58:241-248.
  47. Pollock BE, Driscoll CL, Foote RL, et al. Patient outcomes after vestibular schwannoma management: a prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 2006;59(1):77-85. discussion 77-85.
- 
-

48. Malhotra PS, Sharma P, Fishman MA, Grumbine FL, Tholey R, Dam VQ, Dasgupta A, Pequignot E, Willcox TO. Clinical, Radiographic, and Audiometric Predictors in Conservative Management of Vestibular Schwannoma. *Otology & Neurotology*. 2009;30,507-514.
  49. Regis J, Pellet W, Delsanti C, et al. Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg*. 2002;97(5):1091–1100.
  50. Regis J, Carron R, Park MC, et al. Wait-and-see strategy compared with proactive Gamma Knife surgery in patients with intracanalicular vestibular schwannomas. *J Neurosurg*. 2010;113(Suppl):105–111.
  51. Rigby PL, Shah SB, Jackler RK, Chung JH, Cooke DD. Acoustic neuroma surgery: outcome analysis of patient-perceived disability. *Am J Otol*. 1997 Jul;18(4):427-35.
  52. Roche PH, Noudel R, Régis J. Management of radiation/radiosurgical complications and failures. *Otolaryngol Clin North Am* 2012, 45:367–374.
  53. Roos DE, Potter AE, Brophy BP. Stereotactic radiosurgery for acoustic neuromas: what happens long term?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(4):1352–1355.
  54. Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): surgical management and results with an emphasis on complications and how to avoid them. *Neurosurgery*, 1997,40(1),11-21; discussion 21-13.
  55. Samii M, Gerganov V, Samii A. Functional outcome after complete surgical removal of giant vestibular schwannomas. *Journal of Neurosurgery*. 2010;112:4,860-867.
  56. Seferis C, Torrens M, Paraskevopoulou C, Psichidis G. Malignant transformation in vestibular schwannoma: report of a single case, literature search, and debate. *J Neurosurg*. 2014 Dec; 121Suppl:160-6.
  57. Shin M, Ueki K, Kurita H, Kirino T. Malignant transformation of a vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery. *Lancet*. 2002 Jul 27;360(9329):309-10.
  58. Sughrue ME, Kane AJ, Kaur R, Barry JJ, Rutkowski MJ, Pitts LH, Cheung SW, Parsa AT. A prospective study of hearing preservation in untreated vestibular schwannomas. *J Neurosurg*. 2011 Feb;114(2):381-5.
  59. Sughrue ME, Kaur R, Kane AJ, Rutkowski MJ, Yang I, Pitts LH, Tihan T, Parsa AT. Intratumoral hemorrhage and fibrosis in vestibular schwannoma: a possible mechanism for hearing loss. *J Neurosurg*. 2011 Feb;114(2):386-93.
  60. Sughrue ME, Yang I, Han SJ, Aranda D, Kane AJ, Amoils M, Smith ZA, Parsa AT. Non-audiofacial morbidity after Gamma Knife surgery for vestibular schwannoma. *Neurosurg Focus*. 2009 Dec;27(6):E4.
  61. Sughrue ME, Yang I, Aranda D, Lobo K, Pitts LH, Cheung SW, Parsa AT. The natural history of untreated sporadic vestibular schwannomas: a comprehensive review of hearing outcomes. *J Neurosurg*. 2010 Jan;112(1):163-7.
  62. Sughrue ME, Yang I, Han SJ, Aranda D, Kane AJ, Amoils M, Smith ZA, Parsa AT. Non-audiofacial morbidity after Gamma Knife surgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg*. 2013 Dec;119 Suppl:E4.
  63. Sughrue ME, Yang I, Han SJ, Aranda D, Kane AJ, Amoils M, Smith ZA, Parsa AT. Non-audiofacial morbidity after Gamma Knife surgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg*. 2013 Dec;119 Suppl:E4. Review.
  64. Tufarelli D, Meli A, Alesii A, De Angelis E, Badaracco C, Falcioni M, Sanna M. Quality of life after acoustic neuroma surgery. *Otol Neurotol*. 2006 Apr;27(3):403-9.
  65. Varughese JK, Breivik CN, Wentzel-Larsen T, Lund-Johansen M. Growth of untreated vestibular schwannoma: a prospective study. Clinical article. *J Neurosurg* 2012;116:706–712.
- 
-

66. Gerganov VM, Klinge PM, Nouri M, Stieglitz L, Samii M, Samii A. Prognostic clinical and radiological parameters for immediate facial nerve function following vestibular schwannoma surgery. *Acta Neurochirurgica*. 2009;151,581-587.
  67. Walsh RM, Bath AP, Bance ML, Keller A, Tator CH, Rutka JA. The role of conservative management of vestibular schwannomas. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000;25:28–39.
  68. Wiegand DA, et al. Acoustic neuroma – the patient’s perspective: Subjective assessment of symptoms, diagnosis, therapy, and outcome in 541 patients. *The Laryngoscope*, Vol. 99, Issue 2,179–187,1989.
  69. Wolbers JG, Dallenga AH, Mendez Romero A, van Linge A. What intervention is best practice for vestibular schwannomas? A systematic review of controlled studies. *BMJ Open* 2013;3:e001345.
  70. Zhao X, Wang Z, Ji Y, Wang C, Yu R, Ding X, Wei S. Long-term facial nerve function evaluation following surgery for large acoustic neuromas via retrosigmoid transmeatal approach. *Acta Neurochirurgica*. 2010;152,1647-1652.
  71. Yan Jiang. (2015) Facial and Cochlear Nerve Complications following Microsurgical Resection of Vestibular Schwannomas in a Series of 221 Cases. *Medical Science Monitor* 21,1674-1678.
  72. Yanamadala V, Williamson RW, Fusco DJ, Eschbacher J, Weisskopf P, Porter RW. Malignant transformation of a vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery. *World Neurosurg*. 2013 Mar-Apr;79(3-4):593.
  73. Yang I, Aranda D, Han SJ, Chennupati S, Sughrue ME, Cheung SW, Pitts LH, Parsa AT. Hearing preservation after stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: a systematic review. *J Clin Neurosci*. 2009 Jun;16(6):742-7.
  74. Yang I, Sughrue ME, Han SJ, Fang S, Aranda D, Cheung SW, Pitts LH, Parsa AT. Facial nerve preservation after vestibular schwannoma Gamma Knife radiosurgery. *J Neurooncol*. 2009 May;93(1):41-8.
  75. Yang I, Sughrue ME, Han SJ, Aranda D, Pitts LH, Cheung SW, Parsa AT. A comprehensive analysis of hearing preservation after radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg*. 2010 Apr;112(4):851-9.
  76. Yang I, Sughrue ME, Han SJ, Aranda D, Pitts LH, Cheung SW, Parsa AT. A comprehensive analysis of hearing preservation after radiosurgery for vestibular schwannoma: clinical article. *J Neurosurg*. 2013 Dec;119 Suppl:851-9. Review.
  77. Yeung AH, Sughrue ME, Kane AJ, Tihan T, Cheung SW, Parsa AT. Radiobiology of vestibular schwannomas: mechanisms of radioresistance and potential targets for therapeutic sensitization. *Neurosurg Focus*. 2009 Dec;27(6):E2.
- 
-



# INDICE





**PREFAZIONE**

D. CUDA . . . . . pag. 3

**AUTORI** . . . . . “ 5**INTRODUZIONE**

F. RASO. . . . . “ 9

**LA STORIA**

F. RASO, M. RUSSO, P. CONDORELLI. . . . . “ 17

**CENNI DI ANATOMIA  
DEL CONDOTTO Uditivo INTERNO (C.U.I.) E  
DELL'ANGOLO PONTO CEREBELLARE (A.P.C.)  
CENNI DI ANATOMIA PATOLOGICA**

F. RASO, L. LENTINI . . . . . “ 35

**LA BIOLOGIA MOLECOLARE  
DEL NEURINOMA DELL'ACUSTICO**

E. M. CUNSOLO, M. P. ALBERICI, C. BOTTI . . . . . “ 55

**IL RUOLO DELLA DIAGNOSTICA OTONEUROLOGICA  
(AUDIOVESTIBOLARE) NEL WORK UP  
DEL NEURINOMA DELL'ACUSTICO  
NEL TERZO MILLENNIO**C. VICINI, F. MOSCA, R. GRASSIA, PIRAS, C. BRANDOLINI,  
A. CASTELLUCCI, GG. FERRI, GC. MODUGNO, A. PIRODDA . . . . . “ 77**PROFILO CLINICO: RAPPORTO FRA NEURINOMA,  
IPOACUSIA, ACUFENI E VERTIGINI**

F. RASO, F. MOSCA . . . . . “ 101

**L'IMAGING**

C. CRISTAUDDO . . . . . “ 121

**LA RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA  
CON GAMMA KNIFE NEL TRATTAMENTO  
DEI NEURINOMI DELL'ACUSTICO**

C. D'ARRIGO . . . . . “ 137

**GLI SCHWANNOMI MALIGNI**

F. RASO. . . . . “ 153

**TECNICHE CHIRURGICHE:  
INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI**

M. AMADORI, F. TRABALZINI, M. MAZZOLI, G. BABIGHIAN . . . . . “ 167

**LA VIA TRANSLABIRINTICA**

C. ZAPPONE . . . . . “ 177

**LA VIA RETROSIGMOIDEA,  
CON O SENZA L'AUSILIO ENDOSCOPICO**

G. DANESI . . . . . “ 193

**LA VIA D'ACCESSO  
ALLA FOSSA CRANICA MEDIA: INDICAZIONI  
E NOTE DI TECNICA CHIRURGICA**

A. M. POLETTI, G. COLOMBO, R. GERA,  
R. RODRIGUEZ Y BAENA, G. CUGINI . . . . . “ 201

**CHIRURGIA DI CONSERVAZIONE UDITO  
PER VIA RETROSIGMOIDEA  
(HPS: HEARING PRESERVATION SURGERY)**

A. MAZZONI, E. ZANOLETTI . . . . . “ 215

**IL MONITORAGGIO NEUROFISIOLOGICO  
DELLA FUNZIONE UDIVA NELLA CHIRURGIA  
DEL NEURINOMA ACUSTICO**

C. FORESTI . . . . . “ 233

**IL MONITORAGGIO NEUROFISIOLOGICO  
DEL NERVO FACCIALE NELLA CHIRURGIA  
DEL NEURINOMA ACUSTICO**

C. FORESTI . . . . . “ 249

**TRATTAMENTO DEL NEURINOMA INTRALABIRINTICO  
LA VIA TRANSLABIRINTICA INTERFACCIALE  
(FACIAL BRIDGE APPROACH)**

A. MAZZONI. . . . . “ 265

**APPROCCIO ENDOSCOPICO ESCLUSIVO  
AL NEURINOMA DELL'ACUSTICO**

L. PRESUTTI, D. MARCHIONI . . . . . “ 273

**INCIDENZA E TRATTAMENTO CHIRURGICO  
DELLE PARALISI DEL FACCIALE CONSEGUENTI  
AD EXERESI DI NEURINOMA DELL'ACUSTICO**

F. BIGLIOLI, V. COLOMBO, D. RABBIOSI . . . . . “ 279

**VALUTAZIONE CRITICA DEI RISULTATI  
DELLA TERAPIA DEL NEURINOMA DELL'ACUSTICO**

E. ZANOLETTI, R. PARESCHI . . . . . " 289

**BIBLIOGRAFIA AGGIUNTIVA**

F. RASO. . . . . " 303



**torgraf**

Finito di stampare nel mese di Settembre 2015  
presso lo stabilimento tipografico della **torgraf**  
S.P. 362 km. 15,300 - Zona Industriale - 73013 **GALATINA** (Lecce)  
Telefono +39 0836.561417 - Fax +39 0836.569901  
e-mail: [stampa@torgraf.it](mailto:stampa@torgraf.it)





**ASSOCIAZIONE  
OTORINOLARINGOLOGI  
OSPEDALIERI  
ITALIANI**

**Presidente: DOMENICO CUDA**

**[www.aooi.it](http://www.aooi.it)**

