

Il trattamento endovascolare associato al trattamento antibiotico versus il solo trattamento antibiotico negli aneurismi intracranici infettivi: studio restrospectivo.

Dottorato di ricerca in Neurofisiologia

XXV ciclo

“Sapienza” Università di Roma

Dottorando: Francesco Puccinelli

Tutor: Prof. Vittorio Di Piero

INTRODUZIONE

Gli aneurismi intracranici infettivi (AII) rappresentano lo 0,7-5,4% di tutti gli aneurismi intracranici¹. Questi aneurismi sono anche conosciuti come aneurismi micotici, ma questo termine è sempre meno utilizzato poiché fuorviante sulla natura di questi aneurismi, che solo in una minima percentuale dei casi hanno un'origine infettiva micotica, mentre nella maggior parte dei pazienti sono di origine batterica. La loro incidenza, infatti, è stimata essere tra il 3 e il 18 % in un contesto di endocardite batterica del cuore sinistro, che è la causa principale di questa patologia^{1,2}. Gli aneurismi intracranici infettivi sono fragili pseudo aneurismi risultato di un'arterite focale, un'invasione transmurale e la distruzione della lamina elastica interna in seguito a emboli settici ripetitivi, a partenza delle vegetazioni cardiache valvolari, e che restano intrappolati nelle piccole arterie cerebrali distali colonizzandone l'endotelio oppure i vasa vasorum³. Questi aneurismi hanno un rischio elevato di sanguinare, con rispettivamente un rischio di mortalità dell'80% per gli aneurismi che hanno già sanguinato una volta e del 30% per gli aneurismi che non hanno sanguinato in precedenza⁴. Sebbene il solo trattamento antibiotico possa avere un effetto curativo nel 29-33% dei pazienti, nel 17-22% gli aneurismi non guariscono ma continuano a crescere di dimensioni e nel 15% dei casi è stata riscontrata la formazione di un aneurisma *de novo*^{1,5,6}.

Diversi "case reports" hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza dell'occlusione per via chirurgica o endovascolare (EV) di questi aneurismi⁷⁻¹¹, in particolare per gli aneurismi con una presentazione iniziale emorragica e nei quali il rischio di risanguinamento è elevato ed è associato

a un'alta morbi-mortalità. Infatti, i trattamenti più aggressivi, endovascolare o chirurgico, sono ormai considerati nella letteratura internazionale il trattamento di prima scelta, rispetto alla terapia antibiotica sola⁷⁻¹¹, per gli aneurismi con una presentazione iniziale emorragica.

Per quanto riguarda i pazienti con aneurismi intracranici inizialmente non rotti, manca in letteratura un consenso sul miglior trattamento da proporre, e in particolare non sappiamo se il trattamento antibiotico solo sia sufficiente per curare questi aneurismi ed evitarne un rischio di rottura.

In questo studio è presentata l'esperienza di due centri universitari ospedalieri francesi riferimento per il trattamento endovascolare delle patologie cerebrali, l'ospedale Bicêtre e l'ospedale Lariboisière, sul trattamento degli aneurismi intracranici infettivi non rotti, mettendo a confronto due diversi approcci terapeutici secondo il centro nel quale i pazienti erano stati ricoverati: la terapia medica sola (ospedale Bicêtre) e il trattamento endovascolare in associazione alla terapia medica (ospedale Lariboisière).

MATERIALI E METODI

Criteri d'inclusione

In questo studio retrospettivo sono stati inclusi tutti i pazienti ricoverati negli ospedali Lariboisière e Bicêtre tra Gennaio 1991 e Settembre 2013 con almeno un aneurisma intracranico infettivo non rotto e un'endocardite infettiva, diagnosticata attraverso la positività dell'emocoltura e la presenza di vegetazioni sulla valvola mitralica o aortica all'ecocardiografia.

Nell'ospedale Lariboisière sono stati ricoverati consecutivamente quarantatre pazienti con almeno un AII, rotto o non rotto, per un totale di cinquantasei aneurismi. Tra questi, ventiquattro pazienti con almeno un aneurisma non rotto sono stati inclusi nel nostro studio (età media 45 anni, range 21-72 anni). I primi diciotto pazienti con un AII, rotto o non rotto, erano stati inclusi in un altro studio per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento endovascolare⁸; il 66% di questi pazienti aveva un aneurisma responsabile di un'emorragia cerebrale.

Nell'ospedale Bicêtre sono stati ricoverati consecutivamente trentasette pazienti con un AII, rotto o non rotto, per un totale di quarantacinque aneurismi. Tra questi, diciotto pazienti con almeno un aneurisma non rotto sono stati inclusi nel nostro studio (età media 41 anni, range 25-68 anni).

La diagnosi di AII è stata realizzata attraverso la realizzazione di un'angiografia cerebrale, o una RMN o una TAC. In tutti i pazienti la diagnosi è stata confermata con un'angiografia cerebrale, poiché è l'unico esame capace di dimostrare con sicurezza la presenza o meno di un aneurisma intracranico infettivo. Gli aneurismi erano considerati come *non rotti*, se sugli esami radiologici (RMN o TAC) non vi erano segni di emorragia.

Sulla base della localizzazione e della morfologia del sacco aneurismatico due tipi di aneurismi intracranici infettivi sono stati ritrovati: quelli localizzati distalmente al poligono di Willis e con una morfologia fusiforme e quelli localizzati sul poligono di Willis e con una morfologia sacculare.

La maggior parte degli AII sono di solito localizzati distalmente al poligono di Willis, hanno una circolazione lenta, una morfologia fusiforme e, a volte, sono associati alla presenza di una stenosi nel segmento di arteria prossimale all'aneurisma⁸.

Gli aneurismi localizzati prossimalmente sul poligono di Willis e con una morfologia sacciforme, per essere considerati infettivi ed essere distinti dai classici aneurismi "berry", dovevano avere una o più delle seguenti caratteristiche: 1) essere ritrovati in un contesto di endocardite infettiva; 2) avere una modificazione rapida della morfologia del sacco aneurismatico nei controlli per immagini; 3) essere associati all'apparizione di un altro aneurisma (intra o extracranico) *de novo* 3) presenza nel territorio dell'arteria coinvolta di un infarto cerebrale oppure 4) di un ascesso cerebrale.

I pazienti ricoverati nell'ospedale Lariboisière con un almeno un AII non rotto sono stati trattati sistematicamente per via endovascolare in associazione alla terapia antibiotica.

I pazienti ricoverati nell'ospedale Bicêtre, invece, sono stati inizialmente trattati con la sola terapia antibiotica, per un periodo di almeno quattro settimane.

Due metodi di trattamento endovascolare sono stati realizzati: 1) occlusione dell'aneurisma e nello stesso tempo dell'arteria portante con colla chirurgica per gli aneurismi situati distalmente (fig.1) 2) occlusione selettiva solo dell'aneurisma, con preservazione quindi dell'arteria portante, con spirali di

platino (coils) per gli aneurismi situati prossimalmente nel poligono di Willis (fig.2).

Prima del trattamento endovascolare un consenso informato è stato firmato da tutti i pazienti o, se le condizioni cliniche erano troppo gravi, da un parente prossimo.

Criteri di esclusione

Gli aneurismi infettivi intracranici ritrovati in pazienti non affetti da endocardite infettiva, ma da altre patologie infettive, come ad esempio sinusiti complicate da ascessi intracranici, tromboflebiti infettive, meningiti o empiemi sottodurali sono stati esclusi dal nostro studio, come anche gli aneurismi trattati per via chirurgica.

Tecnica endovascolare di occlusione degli aneurismi (embolizzazione)

La tecnica di occlusione dell'aneurisma e nello stesso tempo dell'arteria sulla quale esso era localizzato (arteria portante) è stata preferita quando possibile, ossia quando si trattava di una piccola arteria e quando essa vascolarizzava un territorio cerebrale considerato come *non eloquente*, ad esempio area non motoria dell'emisfero cerebrale non dominante.

L'embolizzazione selettiva dell'aneurisma è stata riservata a quelli localizzati prossimalmente nel poligono di Willis.

Un introduttore 6 French è stato inserito nell'arteria femorale comune. Una panangiografia diagnostica delle due arterie carotidi interne e delle due arterie vertebrali è stata realizzata utilizzando un catetere 5 French, prima di ogni embolizzazione.

In seguito un catetere guida 6 French, perfuso in maniera continua con una soluzione salina eparinizzata, è stato posizionato nella carotide interna post-bulbare o nell'arteria vertebrale utilizzando una guida idrofilica di 0,035 inch. All'inizio di ogni procedura un bolo di eparina è stato somministrato per via venosa (75 ml/kg).

La maggior parte delle procedure è stata realizzata in anestesia generale. L'anestesia locale e la sedazione con maschera laringea sono state riservate ai pazienti che non avrebbero tollerato l'anestesia generale o a quelli ai quali era necessario realizzare un test di Wada. Questo test è stato realizzato nei pazienti in cui l'aneurisma era localizzato in un'arteria che vascolarizzava un'area *eloquente* e per i quali un'occlusione selettiva dell'aneurisma non era possibile ed era necessario realizzare anche un sacrificio dell'arteria portante. Il test di Wada consiste nell'iniezione di 25 mg di un barbiturico o di 5-10 mg di Propofol attraverso il micro catetere posto nell'arteria sulla quale è localizzato l'aneurisma, per simulare l'occlusione dell'arteria stessa e valutare così gli eventuali deficit neurologici conseguenti. L'occlusione definitiva è stata realizzata solo nei pazienti che rimanevano asintomatici durante il test di Wada.

Per gli aneurismi distali un micro catetere flusso dipendente (MAGIC, Balt, Parigi) di 1,2 o 1,5 French di diametro è stato posto a monte dell'aneurisma, il più vicino possibile a quest'ultimo, attraverso una guida di 0,007 o 0,008 inch di diametro. L'occlusione non selettiva del sacco aneurismatico e dell'arteria cerebrale portante è stata realizzata attraverso l'iniezione di minimo 1 ml e massimo 2,5 ml di colla chirurgica diluita con olio iodato

radio-opaco (LIPIODOL, Laboratoire Guerbet, Parigi) in proporzioni che variavano da 1:1 fino a 1:3.

Gli aneurismi localizzati prossimalmente nel poligono di Willis sono stati occlusi in maniera selettiva, senza sacrificio dell'arteria portante, con spirali di platino a distacco controllato rilasciate nel sacco aneurismatico dopo cateterismo selettivo di quest'ultimo con un micro catetere di 1,7 French di diametro e una guida di 0.014 inch.

Terapia antibiotica

Per entrambi i gruppi di trattamento (EVO/terapia antibiotica e terapia antibiotica sola) la terapia antibiotica è stata iniziata non appena la diagnosi di endocardite infettiva era confermata dagli esami di laboratorio ed ecocardiografici e il germe specifico era stato identificato. Il tipo di antibiotico è stato scelto secondo i risultati dell'antibiogramma.

La terapia è stata somministrata per un periodo compreso tra le quattro e le sei settimane per entrambi i gruppi di trattamento.

Follow-up clinico e radiologico

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione neurologica utilizzando la modified Rankin Scale (mRS) in un periodo compreso tra uno e quarantotto mesi (media del follow-up uguale a nove mesi) dopo ciascun tipo di trattamento.

Un controllo radiologico attraverso RMN, TAC o angiografia tradizionale è stato realizzato sistematicamente in un periodo compreso tra le due e le otto settimane dopo entrambi i trattamenti, per valutarne i risultati, controllare

l'eventuale comparsa di aneurismi *de novo* e nel caso del solo trattamento antibiotico anche per verificare la scomparsa, stabilità o cambiamento di taglia dell'aneurisma.

Analisi statistica

Attraverso il test statistico chi-Square abbiamo comparato l'outcome clinico a tre mesi dei pazienti suddivisi in due gruppi secondo il tipo di trattamento: endovascolare e antibiotico o solo antibiotico.

L'outcome clinico è stato valutato attraverso la modified Rankin Scale (mRS). Un punteggio tra 0 e 2 è equivalente ad un buon outcome, senza deficit neurologici invalidanti a distanza; un punteggio tra 3 e 5 è equivalente ad un outcome sfavorevole a causa di gravi problemi neurologici. Un punteggio uguale a 6 equivale al decesso del paziente.

RISULTATI

Nell'ospedale Lariboisière sono stati ricoverati quarantatre pazienti tra il Gennaio 1991 e Settembre 2013, tra i quali 23 (53%) pazienti erano sintomatici al momento del ricovero, a causa di un'emorragia cerebrale per rottura dell'aneurisma o a causa di un'ischemia cerebrale a causa di emboli settici occlusivi. Il restante 47% dei pazienti erano asintomatici dal punto di vista neurologico. Tra questi quarantatre pazienti tutti erano affetti da endocardite infettiva e in diciotto pazienti (42%) il patogeno che era stato ritrovato sugli esami di emocolture era della famiglia degli Streptococchi. Il numero totale di aneurismi micotici era di cinquantasei, poiché in alcuni pazienti erano presenti due o più aneurismi infettivi intracranici. Il rapporto tra aneurismi inizialmente rotti e non rotti era rispettivamente di 26/30. I

pazienti che avevano almeno un aneurisma non rotto, e che sono quindi stati inclusi in questo studio, erano ventiquattro.

I pazienti che nello stesso periodo sono stati ricoverati nell'ospedale Bicêtre erano trentasette, tra i quali diciotto (48%) erano sintomatici al momento del ricovero e 19 (52%) erano asintomatici dal punto di vista neurologico. Tutti i pazienti avevano un'endocardite infettiva ed anche tra loro il patogeno più spesso coinvolto era uno Streptococco (in quattordici pazienti). Il numero totale di aneurismi micotici era in questa popolazione di quarantacinque. Il rapporto tra aneurismi inizialmente rotti e non rotti era rispettivamente di 20/25. I pazienti che avevano almeno un aneurisma non rotto erano venti (Tab.1).

In entrambi gli ospedali tutti gli aneurismi inizialmente rotti sono stati trattati per via endovascolare oppure chirurgica nel caso di emorragie cerebrali estese e con un effetto massa sul resto del parenchima cerebrale.

Tutti gli aneurismi intracranici infettivi non rotti, sia ritrovati in pazienti sintomatici per rottura di un altro AII che in pazienti asintomatici, presi in carico nel servizio di neuroradiologia interventistica dell'ospedale Lariboisière sono stati trattati per via endovascolare in associazione al trattamento antibiotico. Ventisette aneurismi sono stati trattati con colla chirurgica e tre con spirali a distacco controllato.

Tutti gli AII non rotti, sia ritrovati in pazienti con un altro AII responsabile di un'emorragia cerebrale che in pazienti asintomatici, presi in carico nel servizio di neuroradiologia interventistica dell'ospedale Bicêtre sono stati invece trattati solo con l'antibiotico specifico per il patogeno.

Tra i ventiquattro pazienti trattati nell'ospedale Lariboisière, diciotto avevano un unico aneurisma non rotto e sei avevano un aneurisma rotto e un aneurisma non rotto.

Tra i venti pazienti trattati nell'ospedale Bicêtre, quindici avevano un unico aneurisma non rotto e cinque avevano un aneurisma rotto e un aneurisma non rotto.

Tra i pazienti dell'ospedale Lariboisière, due hanno avuto un deficit neurologico transitorio dopo il trattamento. In un paziente c'è stato un peggioramento transitorio di una pre-esistente emiparesi, dovuta alla rottura di un altro aneurisma, a causa della migrazione parziale di colla nell'arteria rolandica. Il paziente ha recuperato completamente il deficit motorio, con persistenza di un deficit sensitivo. L'altro paziente ha avuto un emianopsia laterale omonima transitoria dopo il trattamento, che è completamente regredita dopo alcune settimane. Il resto dei pazienti è rimasto neurologicamente stabile dopo l'embolizzazione. Nessun aneurisma ha sanguinato durante o dopo la procedura.

Un test di Wada è stato realizzato in quattro pazienti. In tre il test non ha messo in evidenza sintomi neurologici. In un paziente, invece, ha provocato un'emiparesi transitoria; dopo aver posizionato il microcatetere più distalmente, il test è stato ripetuto ed essendo questa volta negativo, l'embolizzazione è stata realizzata in sicurezza.

In sette dei pazienti (35%) dell'ospedale Bicêtre inizialmente trattati solo con terapia antibiotica è stato riscontrato un sanguinamento dell'aneurisma durante la terapia antibiotica (tre aneurismi) o dopo la terapia antibiotica

(quattro aneurismi). Tra questi aneurismi, sui controlli radiologici realizzati durante o dopo la fine della terapia antibiotica, tre erano rimasti stabili, tre erano aumentati di dimensioni ed uno si era ridotto di dimensioni. Tra gli aneurismi che hanno sanguinato quattro sono stati in seguito trattati per via endovascolare e tre per via chirurgica a causa della presenza di un ematoma cerebrale.

La valutazione clinica a distanza di 3 mesi attraverso la modified Rankin Score (mRS) ha mostrato che, tra i ventiquattro pazienti trattati con embolizzazione e terapia antibiotica nell'ospedale Lariboisière, il 79 % (19/24) aveva un buon outcome neurologico (definito come mRS 0-2), il 14% (3/24) un outcome sfavorevole (mRS 3-5) e il 7% (2/24) erano deceduti (mRS 6). Dei tre pazienti con un deficit neurologico grave a tre mesi, tutti avevano anche un aneurisma inizialmente rotto ed erano già in gravi condizioni a causa del sanguinamento di quest'ultimo.

Tra i venti pazienti trattati con solo il trattamento antibiotico in prima intenzione il 51 % (10/20) aveva un mRS a 3 mesi di 0-2, il 43 % (9/20) mRS 3-5 e il 6 % (1/20) erano deceduti (mRS 6). Tra i nove pazienti che avevano un outcome sfavorevole (mRS 3-5) a tre mesi e, quindi, un handicap neurologico invalidante, due pazienti avevano anche un aneurisma inizialmente rotto e la gravità del quadro neurologico era legata a questo evento. Gli altri sette pazienti, invece, corrispondono a quelli che avevano sanguinato per rottura dell'aneurisma durante o dopo il trattamento antibiotico. Questi pazienti avevano un unico aneurisma ed erano neurologicamente normali al momento del ricovero.

La causa del decesso dei tre pazienti (due nel gruppo EV/antibiotico e uno nel gruppo antibiotico solo) non era dovuta a complicanze neurologiche, ma a un'insufficienza cardiaca legata direttamente all'endocardite.

Confrontando i pazienti dei due ospedali in base all'handicap neurologico residuo, il gruppo trattato con embolizzazione e antibiotico aveva un miglior outcome a tre mesi ($p=0,042$; tab. 2).

DISCUSSIONE

La storia naturale degli aneurismi infettivi intracranici (AII) resta poco conosciuta, poiché non esistono sufficienti dati epidemiologici basati su uno studio di popolazione. Di conseguenza, attualmente non esistono delle linee guida chiare per la gestione ottimale degli aneurismi infettivi presenti in un contesto di endocardite. Esiste, comunque, un consenso tra gli esperti sul fatto che gli aneurismi infettivi che hanno sanguinato dovrebbero essere trattati per via endovascolare o chirurgica rapidamente. La miglior strategia terapeutica per gli aneurismi non rotti, invece, resta non chiara.

Attualmente esistono tre diverse opzioni per il trattamento degli AII non rotti: terapia antibiotica sola, oppure in associazione al trattamento endovascolare o chirurgico.

Nell'esperienza iniziale dell'ospedale Lariboisière⁸, prima della data d'inizio d'inclusione in questo studio, sette di dodici pazienti ricoverati per un sanguinamento cerebrale in un contesto di endocardite infettiva, erano già sotto trattamento antibiotico.

Tenendo presente la natura disseccante degli AII, la modificazione della taglia dell'aneurisma non può essere considerata come un fattore predittivo

di emorragia¹². Anche la riduzione delle dimensioni dell'aneurisma non deve necessariamente essere considerata un fattore rassicurante, infatti sempre nell'esperienza iniziale dell'ospedale Lariboisière uno dei pazienti ha avuto un'emorragia cerebrale in seguito al sanguinamento di un aneurisma che si era ridotto in taglia nelle immagini radiologiche di controllo e che era stato trattato con terapia antibiotica specifica⁸. Sebbene la terapia antibiotica da sola possa portare a una guarigione completa con regressione totale dell'aneurisma infettivo, il 63 % dei pazienti presi in carico all'ospedale Lariboisière per sanguinamento di un AII, era già sotto trattamento antibiotico. In un'altra serie di otto AII trattati solamente con la terapia antibiotica, un sanguinamento era la causa di decesso nel 75% dei casi¹³.

I rischi di complicanze neurologiche legati al trattamento endovascolare possono essere di tipo ischemico, a causa dell'occlusione dell'arteria portante negli aneurismi distali e di tipo emorragico, per rottura dell'aneurisma durante la procedura. Nel caso di un'arteria che vascolarizza una regione cerebrale *eloquente*, prima di realizzare l'occlusione viene realizzato un test di Wada che permette di mimare gli effetti dell'occlusione e permette di decidere se l'arteria possa essere sacrificata o meno. Se il test mostra un deficit neurologico, il trattamento endovascolare non viene realizzato. Nella nostra casistica quattro pazienti sono stati sottoposti al test di Wada e, in seguito, il trattamento endovascolare è stato realizzato senza complicanze.

Spesso, inoltre, le regioni cerebrali vascolarizzate dalle arterie portanti un AII sono già sedi di infarti cerebrali a causa degli emboli settici.

Nella casistica dell'ospedale Lariboisière due pazienti hanno presentato un'aggravazione clinica dopo il trattamento endovascolare, di tipo transitorio, con un recupero completo entro qualche settimana. Il 79% ha presentato un buon outcome neurologico a tre mesi (mRS tra 0 e 2), mentre tra i tre pazienti che hanno avuto un outcome sfavorevole (mRS tra 3 e 5), quindi con un deficit neurologico invalidante a lungo termine, nessuno ha avuto un'aggravazione dopo il trattamento endovascolare, ed il deficit neurologico era già presente prima dell'intervento, a seguito dell'emorragia legata alla rottura di un altro aneurisma infettivo e all'ischemia cerebrale legati agli emboli settici.

Due pazienti sono deceduti dopo il trattamento endovascolare a causa di un'insufficienza cardiaca legata all'endocardite infettiva.

Per quanto riguarda l'ospedale Bicêtre, gli aneurismi non rotti sono stati trattati con terapia antibiotica sola, poiché era considerata una terapia meno aggressiva del trattamento endovascolare o chirurgico e con meno rischi per il paziente. Il trattamento antibiotico si basa sull'ipotesi che una volta trattata l'arterite focale responsabile della formazione dell'aneurisma, avviene un fenomeno di regressione della dilatazione aneurismatica con una riparazione del danno endoteliale. In effetti, nella casistica dell'ospedale Bicêtre il 65% degli aneurismi trattati con terapia antibiotica non ha sanguinato e nei controlli radiologici a distanza è stata ritrovata una scomparsa dell'aneurisma. In sette pazienti, invece, è stato riscontrato un sanguinamento sotto terapia antibiotica. Quattro pazienti hanno sanguinato durante il trattamento antibiotico mentre tre hanno sanguinato dopo che il trattamento antibiotico era terminato e sui controlli radiologici era stata

trovata una stabilità (3 pazienti), un aumento (3 pazienti) o addirittura una regressione (1 paziente) delle dimensioni dell'aneurisma. I sette pazienti che hanno sanguinato hanno avuto un'aggravazione del quadro neurologico importante, con un handicap invalidante a tre mesi (mRS 3-5).

I nostri dati, quindi, supportano l'ipotesi che il trattamento antibiotico da solo anche per gli aneurismi non rotti è insufficiente a prevenire il rischio di emorragia cerebrale e che i rischi del trattamento endovascolare sono minimi e soprattutto, il rapporto beneficio/rischio è favorevole a una terapia più aggressiva come l'embolizzazione rispetto alle complicanze severe di un'emorragia cerebrale da rottura dell'aneurisma.

Per quanto riguarda il confronto tra il trattamento antibiotico e quello chirurgico degli AII non rotti, anche in questo caso i dati della letteratura sono scarsi. Anche in casistiche con un numero relativamente elevato di pazienti, nelle quali la terapia chirurgica era riservata ai pazienti con aneurismi che erano aumentati di taglia, il numero di aneurismi non rotti resta molto basso. In una serie di sedici pazienti, ad esempio, cinque sono stati inizialmente trattati in maniera conservativa a causa delle loro gravi condizioni cliniche e sono stati sorvegliati attraverso la realizzazione di angiografie tradizionali. Di questi cinque pazienti, solamente due avevano degli aneurismi inizialmente non rotti. Al controllo due AII avevano dimensioni stabili (tra quattro e ventisette settimane dopo l'inizio della terapia antibiotica), uno è stato operato a causa dell'aumento di dimensioni e due erano regrediti completamente¹⁴.

La scelta del materiale da utilizzare per l'embolizzazione resta dibattuta. L'occlusione dell'arteria portante con spirali a distacco controllato

riduce i rischi di complicanze ischemiche associate alla migrazione distale della colla. Mentre le spirali aumentano il rischio di perforazione dell'arteria o dell'aneurisma e inoltre richiedono l'uso di cateteri con un diametro maggiore, e quindi più traumatici e più difficili da far avanzare nelle piccole arterie distali.

L'iniezione di colla, al contrario, permette il trattamento del segmento di arteria malato in modo più sicuro, poiché non è necessario cateterizzare l'aneurisma. Il rapporto colla/lipiodol è un parametro molto importante che ne permette il controllo durante l'iniezione. Per evitare una migrazione distale del prodotto e il rischio d'ischemia bisognerebbe utilizzare colla concentrata e iniettarla piano per ottenere così l'occlusione dell'aneurisma e del segmento più corto possibile dell'arteria portante, in modo da permettere alla circolazione leptomeningeale collaterale di riprendere in carico il territorio a valle dell'occlusione.

Sebbene l'inserimento o il rilascio di un materiale estraneo in un contesto d'infezione è generalmente sconsigliato, nessuno dei nostri pazienti ha sviluppato una complicanza infettiva direttamente legata al trattamento endovascolare. Inoltre, questo tipo di complicanza non è mai stato riportato in letteratura.

Alcune situazioni potrebbero controindicare il trattamento endovascolare, a favore di un trattamento chirurgico, come per esempio la presenza di un ematoma cerebrale con importante effetto massa sul parenchima o di un ascesso cerebrale.

Sebbene il trattamento chirurgico sia una valida alternativa al trattamento endovascolare^{15,16}, la gestione della terapia anticoagulante e dell'anestesia generale possono a volte essere più problematiche che nell'embolizzazione. Il trattamento chirurgico espone, inoltre, il paziente a rischi maggiori di sanguinamento durante l'intervento, a causa della natura "friabile" del sacco aneurismatico. Dopo un intervento chirurgico, la sostituzione valvolare cardiaca in un contesto di endocardite infettiva deve essere posticipata di diverse settimane, mentre dopo un trattamento endovascolare può essere realizzata anche il giorno seguente, riducendo quindi il rischio di mortalità per cause cardiache.

CONCLUSIONI

Il trattamento endovascolare migliora l'outcome clinico dei pazienti con un aneurisma intracranico infettivo non rotto in un contesto di endocardite, rispetto al solo trattamento antibiotico. Quest'ultimo dovrebbe essere riservato solo ai pazienti con aneurismi localizzati in regioni cerebrali *eloquenti* e dove il sacrificio dell'arteria portante è troppo rischioso.

La mortalità e morbidità legati al trattamento endovascolare sono minime e quest'ultimo è un trattamento che appare più efficace rispetto alla sola terapia antibiotica sul rischio di sanguinamento degli aneurismi.

Multipli aneurismi possono essere trattati nella stessa sessione se necessario.

I pazienti in gravi condizioni cardiache possono essere sottoposti ad un intervento cardiaco urgente a partire dal giorno seguente il trattamento endovascolare, al contrario dei pazienti trattati chirurgicamente, per i quali è necessario attendere diversi giorni. Anche nel caso di ematomi cerebrali

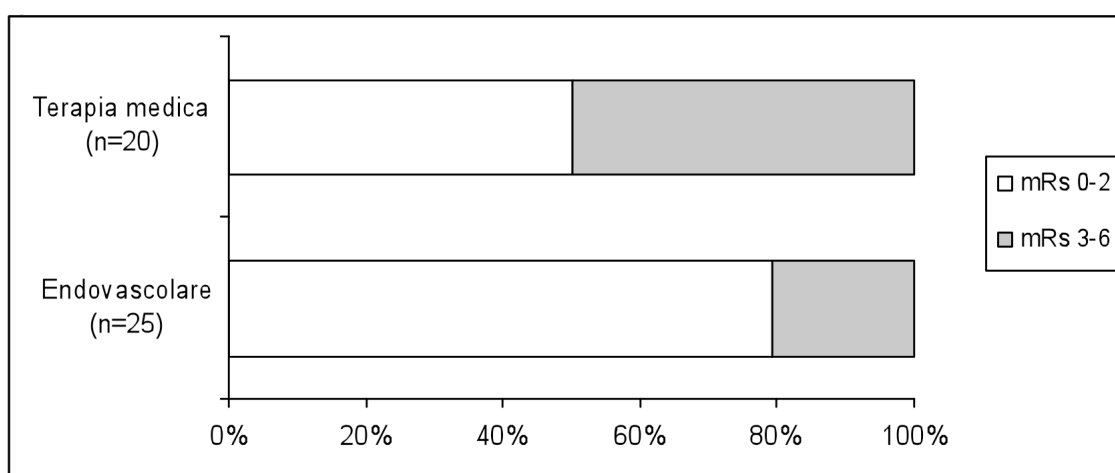
che necessitano un'evacuazione, il trattamento chirurgico dell'aneurisma dovrebbe essere limitato solo a quelli di facile accesso, altrimenti l'aneurisma dovrebbe essere trattato per via endovascolare immediatamente dopo la chirurgia.

In conclusione, noi crediamo che in tutti i pazienti con un'endocardite infettiva debbano essere realizzati un esame TAC o RMN^{17,18} per mettere in evidenza eventuali aneurismi intracranici, i quali dovrebbero essere trattati il prima possibile a causa del loro elevato rischio emorragico.

Tabella 1: caratteristiche del campione.

Ospedale	Trattamento	Pazienti	All non rotti	Patogeno principale
Lariboisière	EV + antibiotico	24	30	Strept.
Bicêtre	Antibiotico solo	20	25	Strept.

Tabella 2: outcome neurologico a 3 mesi nei due gruppi di pazienti. Buon outcome neurologico: mRS 0-2; outcome neurologico sfavorevole/decesso: mRS 3-6.



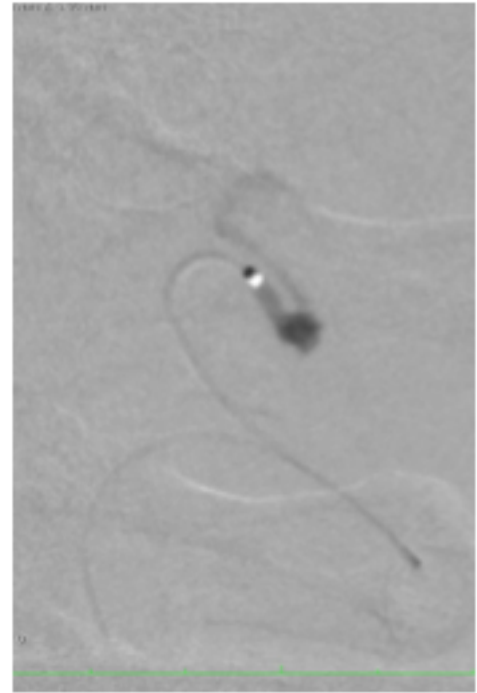


Fig. 1: a) angiografia selettiva prima dell'embolizzazione b) iniezione della colla chirurgica con occlusione dell'aneurisma e del vaso portante.

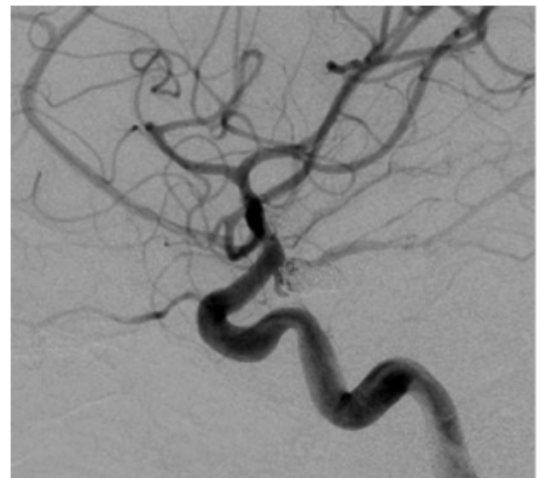
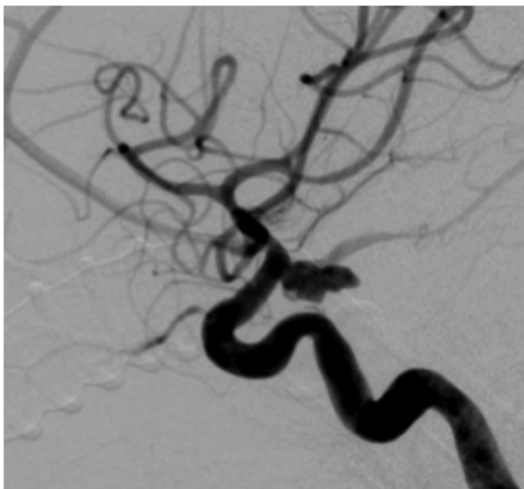


Fig.2: aneurisma prossimale del poligono di Willis a) prima e b) dopo l'embolizzazione selettiva con spirali.

BIBLIOGRAFIA

1. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, Narula R, Grobelny BT, Gorski J, et al. Intracranial infectious aneurysms: A comprehensive review. *Neurosurgical review*. 2010;33:37-46
2. Koch P, Desal HA, Auffray-Calvier E, De Kersaint-Gilly A. [natural history and management of mycotic intracranial aneurysm]. *Journal of neuroradiology. Journal de neuroradiologie*. 2005;32:258-265
3. Molinari GF, Smith L, Goldstein MN, Satran R. Pathogenesis of cerebral mycotic aneurysms. *Neurology*. 1973;23:325-332
4. Bohmfalk GL, Story JL, Wissinger JP, Brown WE, Jr. Bacterial intracranial aneurysm. *Journal of neurosurgery*. 1978;48:369-382
5. Bartakke S, Kabde U, Muranjan MN, Bavdekar SB. Mycotic aneurysm: An uncommon cause for intra-cranial hemorrhage. *Indian J Pediatr*. 2002;69:905-907
6. Corr P, Wright M, Handler LC. Endocarditis-related cerebral aneurysms: Radiologic changes with treatment. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 1995;16:745-748
7. Khayata MH, Aymard A, Casasco A, Herbreteau D, Woimant F, Merland JJ. Selective endovascular techniques in the treatment of cerebral mycotic aneurysms. Report of three cases. *Journal of neurosurgery*. 1993;78:661-665

8. Chapot R, Houdart E, Saint-Maurice JP, Aymard A, Mounayer C, Lot G, et al. Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysms. *Radiology*. 2002;222:389-396
9. Erdogan HB, Erentug V, Bozbuga N, Goksedef D, Akinci E, Yakut C. Endovascular treatment of intracerebral mycotic aneurysm before surgical treatment of infective endocarditis. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St. Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital*. 2004;31:165-167
10. Nakahara I, Taha MM, Higashi T, Iwamuro Y, Iwaasa M, Watanabe Y, et al. Different modalities of treatment of intracranial mycotic aneurysms: Report of 4 cases. *Surgical neurology*. 2006;66:405-409; discussion 409-410
11. Wajnberg E, Rueda F, Marchiori E, Gasparetto EL. Endovascular treatment for intracranial infectious aneurysms. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2008;66:790-794
12. Kanno S, Thomas SV. Intracranial microbial aneurysm (infectious aneurysm): Current options for diagnosis and management. *Neurocritical care*. 2009;11:120-129
13. Frazee JG, Cahan LD, Winter J. Bacterial intracranial aneurysms. *Journal of neurosurgery*. 1980;53:633-641
14. Phuong LK, Link M, Wijdicks E. Management of intracranial infectious aneurysms: A series of 16 cases. *Neurosurgery*. 2002;51:1145-1151; discussion 1151-1142

15. Kanno S, Iyer R, Thomas SV, Furtado SV, Rajesh BJ, Kesavadas C, et al. Intracranial infectious aneurysm: Presentation, management and outcome. *J Neurol Sci.* 2007;256:3-9
16. Mocchegiani R, Nataloni M. Complications of infective endocarditis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2009;9:240-248
17. Duval X, Iung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: A prospective study. *Ann Intern Med.* 2010;152:497-504, W175
18. Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF. Mycotic aneurysm, subarachnoid hemorrhage, and indications for cerebral angiography in infective endocarditis. *Stroke.* 1987;18:1057-1060