

Gli spazi perivascolari encefalici: revisione della letteratura sulle dilatazioni focali o diffuse

Renata Conforti¹, Valeria Marrone¹, Angela Sardaro¹, Nicoletta Di Maio¹, Francesca Manzi¹, Michele Rossi², Mario Amato³, Melchiorre Giganti⁴, Eugenio Annibale Genovese⁵

Riassunto. Gli spazi di Virchow-Robin (VRS) sono strutture contenenti liquido interstiziale che non comunicano direttamente con lo spazio subaracnoideo, ma accompagnano le arterie e le vene penetranti e possono essere visualizzati con risonanza magnetica. L'articolo esamina le caratteristiche, le funzioni, le cause e la relazione con disturbi neurologici degli VRS.

Parole chiave. Disturbi neurologici, risonanza magnetica, spazi di Virchow-Robin.

Introduzione

Gli spazi perivascolari (SPV) furono descritti per la prima volta nel 1849 da Pestalozzi, come invaginazioni della dura madre contenenti liquido cerebro-spinale, che accompagnavano le piccole arterie cerebrali. Nel 1851 Rudolph Virchow, patologo tedesco, fu il primo a fornire una descrizione dettagliata di questi spazi microscopici tra la lamina esterna ed interna dei vasi cerebrali¹. Charles-Philippe Robin, confermati questi risultati, nel 1859, fu il primo a descrivere gli SPV come normali strutture anatomiche, considerate patologiche solo se dilatate. Oggi sappiamo che gli spazi di Virchow-Robin (VRS) circondano le pareti delle arterie, arteriole, vene e venule dal momento che essi decorrono dagli spazi sub-aracnoidei attraverso il parenchima cerebrale² (figura 1).

Funzioni

Uno dei ruoli più importanti degli SPV è di drenare il liquido interstiziale dalle cellule neuronali del sistema nervoso centrale ai linfonodi cervicali. In particolare, l'“ipotesi marea” suggerisce che la contrazione cardiaca crea e mantiene onde di pressione per modulare questo flusso verso lo spazio sub-aracnoideo e gli SPV³. Agendo come una sorta di spugna, gli SPV sono essenziali per la trasmissione del segnale di tali onde e per la regolazione del liquido extracellulare⁴.

The cerebral perivascular spaces: review of the literature on diffuse or focal expansion.

Summary. Virchow-Robin spaces (VRS) are pial-lined, interstitial fluid-filled structures that do not directly communicate with the subarachnoid space, accompany penetrating arteries and veins and can be visualized on magnetic resonance imaging. This article reviews the imageology characteristics, the functions, the causes and the relation with neurological disorders of VRS.

Key words. Magnetic resonance, neurological disorders, Virchow-Robin spaces.

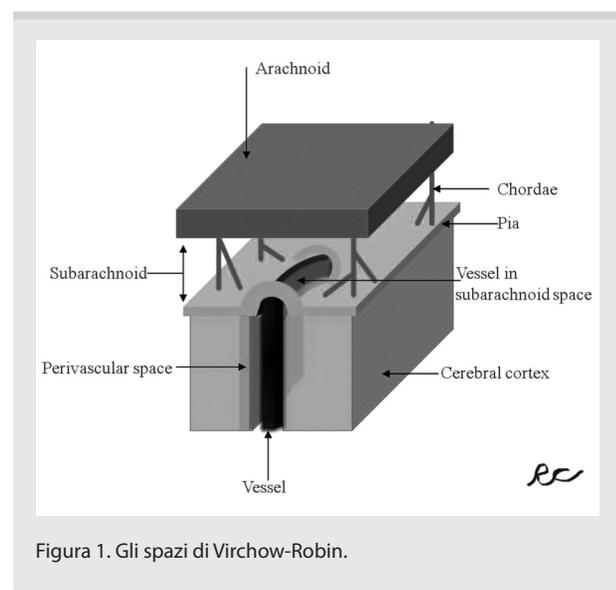


Figura 1. Gli spazi di Virchow-Robin.

Gli SPV, oltre a svolgere un importante ruolo immunologico, fanno anche parte integrante della barriera emato-encefalica (BEE). Infatti, quest'ultima è costituita non solo da cellule endoteliali connesse tra di loro da strette giunzioni, ma anche da tali SPV, che permettono di separare il sangue venoso dal parenchima cerebrale. La BEE impedisce il passaggio di detriti cellulari e particelle estranee che quindi vengono raccolte negli SPV e fagocitate da linfociti B, T e macrofagi.

¹Diagnostica per Immagini, Seconda Università di Napoli; ²Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Dipartimento di Radiologia, Roma; ³Ospedale San Giuseppe Moscati, Dipartimento di Radiologia, Aversa (CE); ⁴Università di Ferrara, Dipartimento di Scienze Chirurgiche; ⁵Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Cagliari.

Pervenuto il 10 giugno 2013.

Oltre a contenere cellule coinvolte nella risposta immunologica, gli SPV contengono anche neuro-peptidi vasoattivi (VNs) che regolano non solo la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca ma anche la microglia⁵. I VNs sono coinvolti nella prevenzione dell'infiammazione attraverso l'attivazione dell'enzima ciclastasi che produce poi l'adenosina monofosfato ciclico (cAMP) che a sua volta modula l'attivazione delle cellule T auto-reattive e cellule T-regolatrici. Durante un processo infiammatorio, i linfociti T attivati si legano al recettore CD 95 localizzato sulla membrana astrocitaria determinando l'apertura delle giunzioni gliali, permettendone così il passaggio nel parenchima cerebrale. Tale processo viene facilitato dai macrofagi che si accumulano negli SPV determinando la loro dilatazione⁴.

Cause

Le cause della dilatazione degli SPV non sono ancora definite, ma diverse teorie sono state postulate:

- segmentale necrotizzante vasculitica delle arterie o di un'altra condizione sconosciuta che causa alterata permeabilità della parete arteriosa⁶;
- alterazione del drenaggio del liquido interstiziale al liquido cerebrospinale attraverso le cisterne;
- graduale fuoriuscita del liquido interstiziale dal compartimento intracellulare allo spazio piaie che circonda le metarteriole;
- fibrosi e ostruzione degli SPV lungo il decorso delle arterie⁷.

Risonanza magnetica

Gli SPV sono spesso estremamente piccoli e di solito possono essere visti solo con la risonanza magnetica (RM), che ci permette di valutarne la morfologia, le dimensioni, l'intensità di segnale e stabilire se sono unilaterali o bilaterali. Essi sono clas-

sicamente descritti con lo stesso segnale del liquido cerebro-spinale, ossia: iperintensi nelle sequenze T2-pesate (figura 2a), ipointensi nelle sequenze T1-pesate (figura 2b) ed isointensi al liquido cerebro-spinale nelle sequenze FLAIR⁵ (figura 2c). Nelle sequenze pesate in diffusione, non mostrano restrizione della diffusività in quanto sono compartimenti perivascolari comunicanti tra loro (figura 2d). Inoltre, nelle sequenze SE T1, eseguite con contrasto paramagnetico per venam (Gadolinio GTPA), gli SPV non mostrano alcuna impregnazione³.

Localizzazione e morfologia

Gli SPV dilatati sono generalmente evidenti in tre caratteristiche localizzazioni grazie all'utilizzo della RM. Il primo tipo (tipo I) comprende gli SPV dilatati localizzati lungo il decorso delle arterie lenticulostriate, che entrano nei gangli della base, attraverso la sostanza perforata anteriore; qui le arterie lenticolari appaiono molto tortuose in quanto cambiano bruscamente il loro decorso, passando da una direzione laterale ad una dorso-mediale, raggruppandosi tra loro⁸. Il secondo tipo (tipo II) si può visualizzare lungo il decorso delle arterie perforanti midollari, mentre entrano nella sostanza grigia corticale per raggiungere poi la sostanza bianca. Quelli di terzo tipo (tipo III) sono evidenti nel mesencefalo, si trovano principalmente tra i peduncoli cerebrali su piani assiali e a livello del margine tentoriale nelle sezioni coronali.

Gli SPV dilatati possono presentarsi con diverse morfologie, ossia: cistica, curvilinea o fusiforme e divisi in tre classi in base alle loro dimensioni valutabili grazie alla RM⁹: I classe quando il loro diametro risulta essere minore di 2 mm; II classe se il diametro è di 2-3 mm; III classe se il diametro è superiore ai 3 mm³. Quelli di II e III classe sono chiamati SPV grandi, se invece superano i 5 mm di diametro sono detti SPV giganti, esercitando effetto massa sul parenchima cerebrale circostante e causando una spiccata sintomatologia.

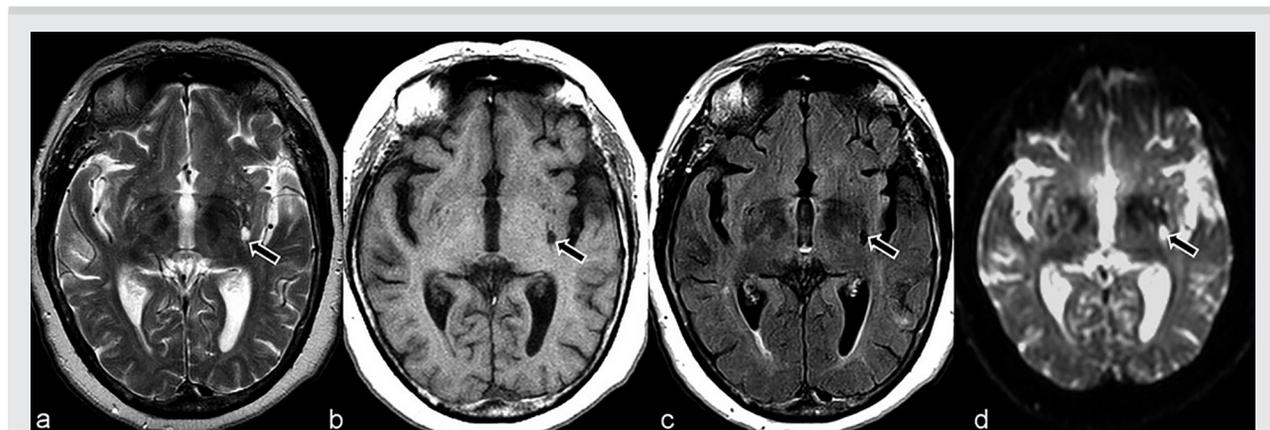


Figura 1. Sequenza SE T2 assiale (a), sequenza SE T1 assiale (b), sequenza FLAIR assiale (c); sequenza pesata in diffusione (d). SPV dilatato profondo (freccia nera).

Sintomi e patologie associate

Secondo alcuni autori, gli SPV dilatati sono correlati a sintomi assolutamente aspecifici. Se gli SPV sono presenti a carico di un solo emisfero, i sintomi riportati includono lipotimie, ipertensione, vertigini e cefalea; se invece interessano entrambi gli emisferi e sono giganti, possono causare demenza e convulsioni. Altri autori, invece, sostengono che questi, negli anziani, sono un fenomeno senile normale e non devono quindi essere considerati patologici⁸.

Gli SPV dilatati sono stati, inoltre, descritti come caratteristici di alcune patologie quali: patologie metaboliche e genetiche, come ad esempio la mucopolisaccaridosi di tipo I, II, III, distrofia miotonica, sindrome di Lowe, e la sindrome di Coffin-Lowry; patologie vascolari come arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatie (CADASIL) ed emiparesi infantile ereditaria. Un terzo gruppo comprende sindromi neuroectodermiche come displasia ectodermica e displasia frontonasale. L'associazione tra SPV dilatati e displasia ectodermica è stata osservata anche in un paziente con sindrome di Joubert¹⁰. Infine, gli SPV dilatati sono stati ritrovati anche in malattie quali: neurosarcooidosi, meningite criptococcica, alcolismo cronico, parkinsonismo, in bambini con autismo, leucemia linfoblastica acuta, megalencefalia, in pazienti con recente insorgenza di sclerosi multipla ed in caso di lieve trauma cerebrale¹¹.

Diagnosi differenziale

La RM svolge un ruolo rilevante non solo nel visualizzare gli SPV, ma anche nella diagnosi differenziale di questi con alcune lesioni cerebrali simili ma di differente natura, fra cui: infarti lacunari, leucomalacia periventricolare e lesioni demielinizzanti della sclerosi multipla.

Gli infarti lacunari sono piccoli infarti localizzati a livello del cervello e del tronco encefalico, causati dall'occlusione dei rami perforanti che nascono dall'arteria cerebrale media, arteria cerebrale posteriore e dall'arteria basilare, meno comunemente dall'arteria cerebrale anteriore e vertebrale. Tali infarti tendono ad essere più grandi degli SPV (superano spesso i 5 mm) e si differenziano anche per l'intensità di segnale in RM¹². L'infarto lacunare acuto (12 ore fino a 7 giorni) si presenta come una piccola area iperintensa nelle sequenze T2-pesate e FLAIR ed ipointensa nelle sequenze T1-pesate. Nelle sequenze pesate in diffusione, l'intensità del segnale è elevata con ridotto segnale della mappa del coefficiente apparente di diffusione. L'impregnazione, dopo contrasto paramagnetico per vena, risulta variabile, in rapporto al tempo trascorso dall'evento ischemico. L'infarto lacunare cronico, invece, si presenta come un'area meglio definita, iperintensa nelle sequenze T2-pesate e ipointensa in quelle

T1-pesate, mentre nelle sequenze FLAIR appare come iperintensa o come una lesione al centro ipointensa ma con cerine iperintense. Nelle sequenze in diffusione, non mostra alcuna restrizione di segnale³.

La leucomalacia periventricolare, di solito, colpisce i neonati prematuri; è una leucoencefalopatia dovuta ad un insulto ipossico-ischemico pre- o post-natale. Nella fase acuta, la sostanza bianca subisce una congestione vascolare e necrosi coagulativa con conseguente formazione di una cavità. Nello stadio terminale, la leucomalacia periventricolare ha un aspetto particolare in RM che permette di effettuare la diagnosi differenziale con gli SPV: nelle sequenze T2 e FLAIR si ha un'iperintensità di segnale della lesione cistica a livello della sostanza bianca periventricolare, circondata da gliosi ben evidente nelle sequenze FLAIR¹³.

La sclerosi multipla è una malattia infiammatoria cronica autoimmune e demielinizzante del sistema nervoso centrale (SNC). L'eziologia e la fisiopatologia della malattia è ancora sconosciuta, ma si ritiene che la combinazione di fattori genetici e ambientali sia responsabile dell'attivazione della cascata autoimmune contro gli antigeni del SNC. Diversi studi hanno rilevato che l'accumulo di cellule infiammatorie negli SPV è una caratteristica importante della sclerosi multipla in fase acuta¹⁵. Le lesioni della sclerosi multipla sono definite come regioni iperintense in entrambe le immagini a TR lungo (pesate in T2, FLAIR), ed in genere ipointense nelle immagini pesate in T1, distinguibili quindi rispetto agli SPV dilatati. A volte, nella sclerosi multipla le lesioni possono apparire in studi di RM, come aree di segnale basso, nelle sequenze FLAIR, con però, a differenza degli SPV dilatati, sottile cerine periferico di elevato segnale¹⁴⁻¹⁸.

Bibliografia

1. Wang G. Perivascular space and neurological disorders. *Neurosci Bull* 2009; 25: 33-7.
2. Heier LA, Bauer CJ, Schwartz L, Zimmerman RD, Morgello S, Deck MD. Large Virchow-Robin spaces: MR-clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989; 10: 929-36.
3. Kwee RM, Kwee TC. Virchow-Robin space at MR imaging. *Radiographics* 2007; 27: 1071-86.
4. Cakirer S. MR imaging findings in tumefactive perivascular spaces. *Acta Radiol* 2003; 44: 673-4.
5. Algin O, Conforti R, Saturnino PP, et al. Giant dilatations of Virchow-Robin spaces in the midbrain: MRI aspects and review of the literature. *Neuroradiol J* 2012; 25: 415-22.
6. Mohan S, Verma A, Kumar SS. Virchow-Robin spaces in health and disease. *Neuroradiol J* 2009; 22: 518-24.
7. Osborn AG, Preece M. Intracranial cysts: radiologic-pathologic correlation and imaging approach. *Radiology* 2006; 239: 650-64.
8. Groeschel S, Chong WK, Surtees R, Hanefeld F. Virchow-Robin spaces on magnetic resonance images: normative data, their dilatation, and a review of the literature. *Neuroradiology* 2006; 48: 745-54.

9. Giannoni MF, Citone M, Rossi M, Speziale F, David V. Role of contrast-enhanced ultrasound in the follow-up of endo-vascular aortic aneurysm repair: an effective and safe surveillance method. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 2214-22.
10. Ozturk MH. Comparison of MR signal intensities of cerebral perivascular (Virchow-Robin) and subarachnoid spaces. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 902-4.
11. Sitouridis T, Papaioannou S, Arvaniti M, Tsitouridis K, Rodokakis G, Papastergiou C. Enhancement of Robin-Virchow spaces. *MRI Evaluation. Neuroradiol J* 2008; 21: 490-9.
12. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study. *J Neurol* 1998; 245: 116-22.
13. Macarini L, Zeppa P, Genovese EA, Scialpi M, Raucchi A. Spontaneous dissection of the internal carotid artery: description of a case with lower cranial nerve palsy. *Recenti Prog Med* 2012; 103: 535-8.
14. Conforti R, Cirillo M, Saturnino PP, et al. Dilated Virchow-Robin spaces and multiple sclerosis: 3 T Magnetic Resonance study. *Radiol Med*, in press.
15. Briganti F, Cirillo S, Caranci F, Esposito F, Maiuri F. Development of "de novo" aneurysms following endovascular procedures. *Neuroradiology* 2002; 44: 604-9.
16. Tortora F, Cirillo M, Belfiore MP, et al. Spontaneous regression of dilated Virchow-Robin spaces: a case report. *Neuroradiol J* 2012; 25: 40-5.
17. Battipaglia G, Avilia S, Morelli E, Caranci F, Perna F, Camera A. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) during induction chemotherapy for acute myeloblastic leukemia (AML). *Ann Hematol* 2012; 91: 1327-8.
18. Striano P, Caranci F, Di Benedetto R, Tortora F, Zara F, Striano S. 1H-MR spectroscopy indicates prominent cerebellar dysfunction in benign adult familial myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 1491-7.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Renata Conforti
Seconda Università di Napoli
Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale
UOC di Neuroradiologia
Ospedale CTO
viale Colli Aminei 21
80141 Napoli
E-mail: renata.conforti@unina2.it