



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELL'INSUBRIA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA IN CHIRURGIA E BIOTECNOLOGIE
CHIRURGICHE

Coordinatore: Prof. Lorenzo Dominioni

FISTOLE RINOLIQUORALI SPONTANEE: VERSO UN
MODERNO ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

Tutor:
Dr. Sergio Balbi

Tesi di Dottorato in Chirurgia e Biotecnologie Chirurgiche di:
Dr. Cesare Zoia

Anno accademico 2014-2015

A Paola, Alma e Pietro

Indice

1 - Introduzione	4
2 - Storia della diagnosi e del trattamento delle fistole liquorali	6
3 - Anatomia del basicranio	9
a) Fossa cranica anteriore	9
b) Fossa cranica media	10
c) Fossa cranica posteriore	14
4 - Liquor cefalorachidiano	16
5 - Le fistole rinoliquorali	21
a) Sedi d'insorgenza	21
b) Epidemiologia e classificazione	24
c) Manifestazioni cliniche	35
d) La diagnosi di fistola rinoliquorale	36
e) Il trattamento	46
6 - La nostra casistica	61
a) Caratteristiche della popolazione in studio	61
b) Fase diagnostica	62
c) Caratteristiche delle fistole	67
d) Fase chirurgica	68
e) Fase post-operatoria e follow-up	73
7 - Discussione	77
8 - Conclusioni	83
9 - Bibliografia	85
10 - Ringraziamenti	93

Introduzione

Le fistole rinoliquorali sono anomale soluzioni di continuo fra lo spazio intracranico e la regione nasosinusale. Nella fistola rinoliquorale vengono pertanto coinvolte tutte le strutture che fisiologicamente separano queste due strutture: dura madre, aracnoide, ossa del basicranio con relativo periostio e mucosa dei seni paranasali. Le fistole rinoliquorali possono inoltre accompagnarsi a erniazione del contenuto intracranico, parenchima cerebrale e tessuto meningeo(meningoencefalocele) o dal solo tessuto meningeo(meningocele). Pur rappresentando entità cliniche relativamente rare le fistole rinoliquorali presentano gravi e temibili complicanze a carico dell'encefalo; come emicrania, meningiti batteriche ascendenti, ipotensione intracranica e coma, generate proprio dalla anomala messa in comunicazione fra due strutture fisiologicamente molto diverse. Proprio la morbilità e la mortalità della meningite batterica ascendente ha reso la diagnosi precoce e il trattamento delle fistole rinoliquorali di primaria importanza.

Le fistole rinoliquorali spontanee sono un eterogeneo gruppo di fistole a cui afferiscono tutti i casi di fistola rinoliquorale per le quali non è stata possibile identificare un meccanismo eziopatogenetico. Permane tuttavia il dubbio da parte di molti autori che in tale gruppo confluiscono fistole rinoliquorali causate da patologie non correttamente diagnosticate. Sebbene siano state effettuate numerose ricerche per meglio identificare l'eziologia e la patogenesi delle fistole rinoliquorali spontanee non si è ancora giunti a formulare un algoritmo diagnostico-terapeutico condiviso. Tale tipologia di fistole, dai dati ricavati dalla analisi della letteratura, è gravata da un maggiore tasso di recidiva rispetto alle fistole a eziologia nota probabilmente proprio

poiche' il fattore eziopatogenetico rimane spesso misconosciuto e conseguentemente non trattato. Il presente studio, attraverso una valutazione retrospettiva della casistica (2002-2013) delle Cliniche Otorinolaringoiatrica e Neurochirurgica dell'Ospedale del Circolo e Fondazione Macchi-Università degli Studi dell'Insubria di Varese, analizza una popolazione di 103 pazienti sottoposti a intervento chirurgico di riparazione di fistola rinoliquorale spontanea. Scopo di questa tesi è arrivare alla stesura di un algoritmo diagnostico-terapeutico per le fistole rinoliquorali spontanee e in particolare:

- Identificare le indagini diagnostiche opportune per una diagnosi precoce delle fistole rinoliquorali spontanee.
- Validare l'approccio endoscopico endonasale come tecnica chirurgica di scelta nel trattamento delle fistole rinoliquorali spontanee.

Storia della diagnosi e del trattamento delle fistole liquorali

Il primo a descrivere la rinoliquorrea fu Galeno di Pergamo nel II secolo d.C., medico romano alla corte dell'imperatore Marco Aurelio e "therapeutes" del dio Asclepio; mise in correlazione la fuoriuscita dell'umore dalle fosse nasali con quello contenuto nei ventricoli cerebrali. Egli tuttavia non né sospetto' alcun significato patologico, attribuendo alla rinoliquorrea una funzione semmai "depurativa". Nel 1745 abbiamo da parte di Bidloo the Elder, medico personale di Guglielmo III re d'Inghilterra, la prima descrizione di rinorrea correlata a un trauma con frattura delle ossa craniche. Miller nel 1826 è invece considerato il primo a riportare un caso di rinoliquorrea di origine non traumatica. A Escat, invece, dobbiamo la descrizione del primo caso di otoliquorrea spontanea[1]. Solo l'avvento delle tecniche radiologiche renderà possibile diagnosticare una soluzione di continuo fra le cavità nasali e le fosse craniche in un paziente in vita: Luckett nel 1913, usando radiografie planari, descrisse questa patologia associata a un pneumoencefalo. Nel 1937 Cairns fu il primo a proporre una classificazione, che verrà realizzata solamente nel 1964 da O'Connell[2] e poi modificata da Ommaya, Vrabec e Hallberg, suddividendole in base all'eziologia: traumatica acuta, traumatica ritardata, postoperatoria e spontanea[3]. Dandy nel 1926 descrisse il primo intervento di riparazione di una fistola rinoliquorale, esso consisteva in un approccio transcanico, e la riparazione della soluzione di continuo era ottenuta grazie alla apposizione dietro la parete posteriore del seno frontale di fascia lata autologa[4]. Cairns nel 1937 perfezionò questa tecnica posizionando la fascia lata a livello extra durale. Le problematiche di tale approccio erano però rappresentate da una notevole invasività, con recupero più lento che si

traduceva in una maggiore ospedalizzazione e una efficacia inferiore al 60%[5]. Il primo approccio extracranico fu effettuato da Dohlman nel 1948[6], che corresse una fistola della lamina cribra attraverso un'incisione naso-orbitaria utilizzando innesti di turbinato e setto. Il primo a effettuare una riparazione di fistola rinoliquorale per via extracranica transnasale endoscopica fu Wigand nel 1981[7], in un caso di fistola rinoliquorale iatrogena verificatasi durante un intervento di chirurgia endoscopica. Tale approccio sarà successivamente utilizzato da Kennedy e Mattox[8], che utilizzeranno l'endoscopia nasale sia come tecnica riparativa sia per la diagnosi in una serie di pazienti con fistola rinoliquorale post-traumatica. Questi ultimi autori, insieme a Stankiewicz, Stammberger e Draf[9,10] permetteranno a tale tecnica di diventare un importante strumento per la risoluzione di tale patologia, rendendo questo approccio chirurgico di scelta e vantaggioso in termini di invasività, con una percentuale di successo stimata attorno al 90%. L'approccio endonasale endoscopico pertanto viene attualmente considerato come tecnica "gold standard" nel trattamento delle fistole rinoliquorali[11-13]. La riparazione chirurgica tramite approccio endoscopico permette infatti una ampia e dettagliata visione del campo operatorio grazie anche all'utilizzo di ottiche terminali inclinate, la cui rotazione a 360° permette un controllo accurato del campo chirurgico. La via d'accesso, transnasale, consente inoltre un approccio diretto alla lesione senza necessità di incidere la cute, rimuovere o sezionare le strutture ossee, con un notevole miglioramento dal punto di vista della invasività, nella riduzione delle complicanze post-operatorie e nei tempi di ricovero. Le strumentazioni di cui ci si può avvalere sono in continua evoluzione, sia per quanto riguarda la chirurgia miniaturizzata, sia per quanto riguarda il sistema visivo

(schermi HD, tecnologia 3D). Sono inoltre di recente introduzione strumentazioni e tecniche ausiliarie che facilitano la procedura chirurgica, come l'utilizzo del neuronavigatore o la valutazione endoscopica intraoperatoria dopo somministrazione di fluorescina sodica per via intratecale. Anche la fase diagnostica ha subito decisi miglioramenti. All'anamnesi e all'esame obiettivo viene attribuito solamente a valore presuntivo, in quanto possibili falsi-positivi; la valutazione delle fosse nasali per via endoscopica resta di primaria importanza e si può avvalere, eventualmente, della somministrazione di fluoresceina sodica intratecale, che risulta essere fondamentale per una corretta diagnosi topografica diretta della sede della lesione. L'introduzione della tomografia computerizzata e della risonanza magnetica, anch'esse in fase di continuo perfezionamento, hanno permesso di migliorare la fase diagnostica e, a tutt'oggi, sono considerate di primaria importanza per la diagnosi e la localizzazione della sede del difetto. Nuove tecniche immunoistochimiche come la ricerca della β 2-transferrina - *marker qualitativo* - e il dosaggio della beta trace protein (β TP) - *marker quantitativo* - nelle secrezioni nasali sono fortemente diagnostiche a tal punto che una concentrazione di β TP superiore a 1.5 mg/L dà da sola diagnosi di certezza[14].

Anatomia del basicranio

Il basicranio separa la cavità cranica dalle strutture facciali; concorrono alla sua composizione l'etmoide, lo sfenoide, il frontale, l'occipitale e le ossa temporali. Questa regione anatomica risulta essere chirurgicamente molto complessa. La conoscenza dell'anatomia normale e delle sue varianti è essenziale per il trattamento chirurgico efficace della malattia in questo distretto anatomico.

Fossa cranica anteriore

La fossa cranica anteriore è una depressione nel pavimento della volta cranica costituita dall'osso frontale, etmoide e sfenoide; essa è inferiormente in rapporto con il tetto dell'orbita e con i seni paranasali. I suoi limiti posteriori sono costituiti dal tubercolo della sella medialmente, e lateralmente dai margini posteriori delle piccole ali dello sfenoide. La fossa cranica anteriore è formata dalla lamina cribrosa dell'etmoide, dalle piccole ali e dalla parte anteriore del corpo dello sfenoide e dalla lamina orbitaria dell'osso frontale, la quale costituisce da sola la maggior parte del pavimento della fossa cranica anteriore. Lungo la linea mediana sono evidenziabili numerose strutture anatomiche. Anteriormente vi è la cresta frontale, che è improntata al suo interno dal solco del seno sagittale superiore. La cresta frontale assottigliandosi termina nel forame cieco in cui decorre una piccola vena che dalla cavità nasale si porta al seno longitudinale superiore. Procedendo anteroposteriormente troviamo la crista galli, che rappresenta la parte superiore della lamina verticale dell'etmoide, luogo di fissaggio della falce cerebrale, sepimento durale a forma di setto, situato per la sua interezza lungo la scissura interemisferica. La crista galli si mette in rapporto

con l'osso frontale mediante due espansioni, i processi alari, che completano il foro cieco dell'osso frontale stesso. Ai lati di essa sono identificabili le scanalature olfattorie formate dalla lamina cribrosa, devono il loro nome alla presenza di numerosi forami di ridotte dimensioni adibiti al passaggio dei filuzzi olfattori del bulbo olfattorio. All'estremità anteriore e posteriore della lamina vi sono i forami etmoidali anteriore e posteriore, deputati al passaggio dei nervi omonimi, entrambi rami di V1, e della corrispondente arteria e vena. In virtù degli stretti rapporti che la lamina cribra ha nei confronti delle fessure olfattorie delle cavità paranasali, questa struttura, in particolare in prossimità dei forami etmoidali, costituisce uno dei luoghi di minore resistenza di tutto il basicranio, e pertanto è sede frequente di fistole rinoliquorali spontanee[15]. In particolare la posizione della lamina laterale della cribra, caratterizzata da una ampia variabilità interindividuale(tipo I, II e III), rappresenta un forte rischio chirurgico per la creazione di fistole rinoliquorali iatrogene[16]. Posteriormente alla lamina cribrosa si estende il giogo sfenoidale, una lamina ossea piatta che si prolunga lateralmente nelle piccole ali dello sfenoide, queste ultime chiudono posteriormente la fossa cranica anteriore.

Fossa cranica media

La fossa cranica media che comprende nella sua parte mediale la regione della sella turcica, è formata dal corpo, dalle piccole e grandi ali dello sfenoide, dalla squama del temporale e dalla faccia anteriore delle rocche petrose. E' delimitata dai margini posteriori delle piccole ali dello sfenoide, dai processi clinoidi anteriori e dal margine anteriore del solco chiasmatico, mentre i suoi limiti posteriori sono gli angoli

superiori delle porzioni petrose delle ossa temporali e la lamina quadrigemina della sella o dorso sellare. Sulla linea mediana si trova la *sella turcica*, entro la quale è alloggiata l'ipofisi. Questa struttura è delimitata anteriormente da un rilievo arrotondato denominato tubercolo della sella al davanti del quale si trova un solco trasversale, il solco del chiasma ottico. Tale solco accoglie il chiasma dei nervi ottici, e si continua lateralmente sino ai fori ottici, che si immettono nelle cavità orbitarie e ospitano l'arteria oftalmica e il nervo ottico. Anteriormente il solco del chiasma è in continuità con le docce olfattorie. I margini laterali della sella possono eventualmente presentare, nel loro tratto intermedio, un piccolo rilievo, il processo clinoidale medio. La regione sellare, anche in virtù dei differenti gradi di pneumatizzazione con cui si può presentare il seno sfenoidale (sellare, presellare, concale o situazioni intermedie), è uno dei siti di localizzazione preferenziale delle fistole rinoliquorali, tipiche quelle del tetto, e meno frequenti quelle del pavimento sellare, della parete posteriore e del recesso laterale. In questa sede raramente è possibile riscontrare il canale di Sternberg[17], un canale craniofaringeo originato da un difetto di chiusura fra le grandi ali e il corpo dello sfenoide. La presenza di tale struttura, combinata a una ampia pneumatizzazione del seno sfenoidale, rappresenta un punto di minore resistenza del basicranio e possibile sede di fistola rinoliquorale con parziale erniazione del lobo temporale nel recesso laterale dello sfenoide[18]. Lo spazio sellare è chiuso posteriormente dalla lamina quadrigemina della sella. Questa struttura si articola con la parte basilare dell'occipitale, andando a formare la sincondrosi sfeno-occipitale, o, dopo l'ossificazione di quest'ultima, attorno ai 25 anni circa, il clivus. Anch'esso è sede, seppur raramente, di fistole rinoliquorali spontanee, sebbene vi sia

l'ipotesi di un'origine congenita delle stesse a causa della presenza di un residuo di notocorda embrionale. I fianchi del corpo dello sfenoide sono percorsi dalla curva sigmoide dell'arteria carotide interna (ICA) nel suo percorso attraverso il seno cavernoso, una struttura vascolare di tipo venoso che viene definita tale per la sua architettura interna spugnosa, in quanto riccamente sepimentata da propaggini fibrose. Questo seno venoso decorre anteroposteriormente dalla fessura orbitaria superiore all'apice della rocca petrosa del temporale. Il lume del seno cavernoso è attraversato dall'ICA(tratto intracavernoso), dal plesso carotico interno dell'ortosimpatico e dal nervo abducente(VI). All'interno della parete laterale del seno cavernoso decorrono: il nervo oculomotore comune(III), il nervo trocleare(IV), il nervo oftalmico(V1), e il nervo mascellare(V2). Lateralmente e inferiormente alla sella turcica si stendono le grandi ali dello sfenoide, che occupano la maggior parte del pavimento osseo della fossa cranica media. Di forma semilunare, originano dalle facce laterali del corpo e da qui procedono in avanti e in fuori, incurvandosi verso l'alto. I loro margini anteriori delimitano, assieme al margine posteriore delle piccole ali, la fessura orbitaria superiore, che collega la fossa cranica media con le cavità orbitarie. Attraverso tale struttura passano i nervi oculomotore, trocleare e abducente(III,IV,VI), i rami terminali del nervo oftalmico(V1) e la vena oftalmica. Lungo la base delle grandi ali, in prossimità del loro margine convesso, sono evidenziabili tre fori, procedendo in senso anteroposteriore essi sono:

- il forame rotondo, situato postero-inferiormente alla fessura orbitaria superiore è percorso dalla branca mascellare(V2) del nervo trigemino, che si immette nella fossa pterigo-palatina.

- il forame ovale, mette in comunicazione la fossa cranica media con la fossa infratemporale, tale forame è percorso dal nervo mandibolare(V3), branca del nervo trigemino, dall'arteria meningea accessoria e dal nervo petroso superficiale minore.
- il forame spinoso, attraversato dall'arteria e dalla vena meningea media e dal nervo spinoso, ramo collaterale del nervo mandibolare(V3).

Si riscontra poi in maniera incostante - 17% sec.Wysocki et al. - il foro del Vesalio[19], che collega il plesso pterigoideo con il seno cavernoso e trasmette una piccola vena emissaria che drena il seno cavernoso stesso. La fossa cranica media è chiusa posteriormente dalla faccia superiore o anterosuperiore della piramide dell'osso temporale, che si continua lateralmente nella squama a formare l'incisura petrosquamosa. Nella sua porzione laterale la faccia superiore è costituita da una lamina sottile, il tegmen tympani sottile strato osseo che forma il tetto della cavità timpanica, separandolo dalla cavità cranica. Nella porzione mediale è possibile osservare l'eminenza arcuata, rilievo del sottostante canale semicircolare superiore. Anteriormente ad esso troviamo lo hiatus del canale faciale, che ospita il nervo grande petroso superficiale, ramo del faciale, ed il ramo petroso dell'arteria meningea media. Lateralmente a esso scorre il solco del nervo piccolo petroso superficiale, ramo terminale del nervo timpanico. L'apice della rocca si articola con lo sfenoide e con l'occipite a formare il canale carotideo, percorso dall'ICA e dal plesso carotideo. In prossimità dell'apice è inoltre presente l'impronta del trigemino, che accoglie il ganglio semilunare(del Gasser).

Fossa cranica posteriore

La fossa cranica posteriore è formata dalla faccia posteriore della lamina quadrigemina dello sfenoide, dalla faccia posteriore delle piramidi del temporale e dalla porzione inferiore della squama occipitale. E' chiusa anteriormente dal margine superiore del dorso sellare e lateralmente dai margini superiori delle piramidi del temporale, superiormente dal tentorio del cervelletto e inferiormente dal forame magno. All'interno di quest'ultimo passano il midollo allungato, i nervi accessori spinali e le arterie vertebrali, e sul contorno laterale è presente inoltre il canale dell'ipoglosso, deputato al passaggio del dodicesimo nervo cranico. Lateralmente al forame magno, lungo l'articolazione fra piramide del temporale e osso occipitale, è presente il foro giugulare(o forame lacero posteriore). Esso è costituito da un'ampia apertura delimitata dal margine anteriore dell'osso occipitale posteriormente, e dal margine posteriore della piramide dell'osso temporale anteriormente. Questi affrontandosi con due piccoli processi intragiugulari, dividono il foro giugulare in due porzioni; una antero-mediale in cui passa il nervo glossofaringeo(XI), e una postero-laterale in cui decorrono il nervo vago(X), il nervo accessorio(XI) e la vena giugulare interna, continuazione questa del seno trasverso. Lungo la faccia posteriore delle rocche petrose è possibile individuare il *meato acustico interno*, che è attraversato dal nervo faciale propriamente detto(segmento meatale), dal nervo intermedio(del Wrisberg) e dal nervo vestibolo-cocleare. Lateralmente e posteriormente a esso è possibile osservare l'acquedotto del vestibolo, deputato al passaggio del sacco endolinfatico. La fossa cranica posteriore è chiusa dalla squama dell'osso occipitale. Sul versante endocranico è individuabile la cresta occipitale interna, parte inferiore

dell'eminenza crociata, che divide le due fosse cerebellari, si biforca in direzione del forame magno, e assieme alla protuberanza occipitale interna dà inserzione alla falce cerebrale.

Liquor cefalorachidiano

Il liquido cefalorachidiano (liquido cerebrospinale o liquor), in inglese cerebrospinal fluid(CSF), è un liquido incolore, limpido e sterile che viene prodotto per la maggior parte a livello dei plessi corioidei. Si trova nello spazio subaracnoideo, tra aracnoide e pia madre. Permea la corteccia cerebrale, il midollo spinale, le guaine dei nervi ottici e occupa le cisterne, i ventricoli cerebrali e il canale midollare. Il volume medio è nell'adulto di circa 150 ml, 25 ml nei ventricoli e 125 ml in spazi sub aracnoidei. Esso subisce un ricambio completo tre volte al giorno. Ha una pressione normalmente compresa tra 50 e 180 mm d'acqua, di poco superiore a quella venosa. La produzione giornaliera è di circa 450 millilitri di liquido cerebrospinale, circa 0.3 cc al minuto. La riduzione del tasso di turnover durante l'invecchiamento porta ad accumulo di cataboliti nel sistema nervoso centrale e, di conseguenza, nel liquido cerebrospinale che si osserva in alcune malattie neurodegenerative. La pressione del liquor, che può essere misurata anche livello lombare a paziente sdraiato su di un fianco, è variabile a seconda di età, pressione intracranica, onda pulsatoria data dalla sistole ventricolare e atti respiratori. Una delle sue funzioni principali risulta essere quella protettiva dalle concussioni. Esso infatti avvolge completamente il cervello e fornisce attraverso un meccanismo di ammortizzatore idraulico, assieme alle ossa craniche, a quelle del massiccio facciale e ai seni paranasali, un ottimo sistema di protezione dell'encefalo dagli urti. La spinta di galleggiamento che ne deriva permette inoltre di ridurre gli effetti che la gravità avrebbe sulle strutture intracraniche. Ciò è molto importante data la particolare consistenza del tessuto cerebrale, specialmente in rapporto con le strutture che lo circondano. Indipendentemente dal ruolo protettivo il liquor

cefalorachidiano veicola numerose sostanze al liquido interstiziale, essendo con esso in continuo interscambio, contribuendo a mantenere costante la composizione di quel microambiente. Lo prova la presenza nel liquor di numerose sostanze biologicamente attive(releasing factors, neurotrasmettitori, ormoni, metaboliti e sostanze nutritizie). E' inoltre sede di meccanismi cellulari e umorali di tipo immunitario e una certa quantità delle scorie metaboliche del tessuto nervoso, anziché essere riassorbita dai capillari, finisce nel liquor, che in questo caso assume la funzione di allontanare i prodotti del catabolismo attraverso il sistema venoso. Il liquor è prodotto prevalentemente(70%) dai plessi corioidei dei ventricoli laterali con un meccanismo che non è una semplice ultrafiltrazione, ma comporta una serie di modificazioni del plasma con consumo di energia, compresi meccanismi di trasporto attivo di metaboliti dal plasma al liquor. Esso è infatti caratterizzato da una prima fase di ultrafiltrazione, attraverso la superficie delle cellule ciliate, con passaggio delle molecole dal siero dei capillari corioidei(che non presentano giunzioni serrate e hanno ampie fenestrature) allo spazio interstiziale dell'asse vascolare dei plessi e da una seconda fase, un processo attivo di assorbimento-trasformazione-escrezione da parte dell'epitelio. Quest'ultimo è fornito di giunzioni serrate, di villosità apicali e di numerosi mitocondri, in analogia all'epitelio del tubulo renale. La vascolarizzazione dei plessi corioidei proviene dalle arterie corioidee anteriore e posteriore. L'evidenza del ruolo dei plessi corioidei nella produzione del liquido cefalorachidiano, come la sua derivazione plasmatica, è dimostrata dalla misurazione dell'ematocrito nelle arterie e vene afferenti, con la dimostrazione della emoconcentrazione che avviene nel passaggio fra i due vasi. Il restante 30% della produzione di liquor è ottenuta

attraverso un passaggio dall'interstizio cerebrospinale al sistema ventricolare-cisternale-subaracnoideo per il 20% circa, e per il 5-10% dai vasi sanguigni degli spazi subaracnoidei. La composizione del liquor è in equilibrio con quella del liquido extra-cellulare, simile a un ultrafiltrato del plasma e rispecchia il metabolismo del tessuto cerebrale. Rispetto al plasma da cui origina il liquor si differenzia per il minor valore di pH e le minori concentrazioni di sodio, potassio, bicarbonati, calcio, glucosio e proteine, mentre sono più elevate quelle di magnesio e di cloro. La presenza della barriera emato-encefalica è la causa di questa diversa composizione. Infatti il passaggio delle molecole attraverso la barriera viene influenzato dalle dimensioni, dal grado di liposolubilità e di dissociazione ionica e dalla presenza di trasportatori specifici. Alcune molecole come l'acqua, e gas come l'O₂, e la CO₂ passano facilmente dal sangue al liquido cerebrospinale per diffusione passiva attraverso le membrane cellulari. Esistono poi specifici sistemi di trasporto, specialmente per gli elettroliti. In particolare il trasporto attivo di Na⁺ è garantito dalla Na-K-ATPasi apicale. Trasporti attivi sono presenti anche per glucosio, vitamina C, folati, e vitamina B6. L'enzima anidrasi carbonica fornisce un impulso alla formazione di liquor, attraverso la formazione dello ione bicarbonato, poiché la sua estrusione dalle cellule dell'epitelio corioideo è in antiporto con l'ingresso di ione cloruro. Ciò spiega l'effetto che hanno gli inibitori della anidrasi carbonica(es. Acetazolamide) sulla produzione del liquor. Il passaggio delle proteine plasmatiche è influenzato dal gradiente di concentrazione, dall'età del soggetto, dalla velocità di flusso e dalla presenza di una sintesi locale. Le basi strutturali della barriera sono costituite da uno strato endoteliale privo di fenestrature e ricco di giunzioni serrate,

disposto su una membrana basale continua, da espansioni gliali astrocitarie e dalla scarsa presenza di vescicole di pinocitosi a livello delle cellule endoteliali. Il liquor, caratteristicamente povero di proteine, contiene la β -2-transferrina. E' presente esclusivamente nell'umor vitreo e nella perilinfia dell'orecchio interno, oltre che nel liquor. Essa pertanto risulta essere un ottimo marker(qualitativo) della presenza di liquor nelle secrezioni nasali. Inoltre, del tutto recentemente, è stata isolata nel liquor la beta trace protein, presente in concentrazione circa 35 volte superiori a quella degli altri liquidi organici. La determinazione di valori di β TP superiori a 1.5 mg/L è indice sicuro di LCS(marker quantitativo). Rispetto alla β 2-transferrina, l'analisi β TP è di più rapida e facile esecuzione. In condizioni patologiche(malattie infiammatorie, tumorali, vascolari, tossiche, disordini immunitari) la barriera emato-encefalica perde la sua permeabilità selettiva, con conseguenti modificazioni della concentrazione dei componenti liquorali. La circolazione del liquor da siti di secrezione ai siti di assorbimento dipende in gran parte dall'onda di polso arterioso, e dalla continua attività dei plessi corioidei. Altri fattori, quali gli atti respiratori, la postura del soggetto, la pressione venosa giugulare e lo sforzo fisico modulano la dinamica di flusso. Dai ventricoli laterali il liquor tende a scorrere lentamente attraverso i forami di Monro, passando nel III ventricolo, per poi percorrere il canale acqueduttale(acquedotto di Silvio) e sfociare nel IV ventricolo; da questo, attraverso i fori di Magendie e di Luschka, si diffonde negli spazi subaracnoidei peri-encefalici e peri-midollari compresi tra la pia madre e l'aracnoide e nel canale ependimale centro midollare. A livello della corteccia cerebrale segue le propaggini dello spazio subaracnoideo lungo i vasi sanguigni (spazi di Virchow-Robin). L'assorbimento del

liquido cefalorachidiano nel sistema venoso è compiuto dai villi aracnoidali (granulazioni del Pacchioni) attraverso un meccanismo di filtrazione e osmosi. Sono costituiti da estroflessioni dell'aracnoide e funzionano con un meccanismo a valvola permettendo il flusso unidirezionale del LCS dagli spazi subaracnoidei al sangue venoso. Vie secondarie di drenaggio sono il canale ependimale del midollo, la via transaracnoidea attraverso le leptomeningi, i vasi linfatici dei nervi cranici e spinali e infine la via transependimale, attraverso lo spazio intercellulare del parenchima.

Le fistole rinoliquorali

La fistola rinoliquorale è un'anomala soluzione di continuo tra lo spazio intracranico e la regione nasosinusale. Si forma in seguito ad una lesione (spontanea o secondaria a trauma o malattia) che coinvolge tutte le strutture anatomiche che separano tali regioni: la mucosa nasale, la limitante ossea della rinobase e le membrane meningeae (dura madre e aracnoide). La fistola rinoliquorale può accompagnarsi a erniazione del contenuto intracranico, rappresentato dal tessuto meningeo unicamente (meningocele) o insieme al parenchima cerebrale (meningoencefalocele). L'identificazione certa del contenuto del difetto è però possibile solo mediante biopsia, che viene effettuata esclusivamente in sede intraoperatoria. Le fistole rinoliquorali possono localizzarsi dovunque, a livello del basicranio. Esistono tuttavia delle localizzazioni più frequenti che sono, peraltro, sedi preferenziali delle fistole rinoliquorali spontanee: zone di minor spessore osseo, associate a seni paranasali notevolmente pneumatizzati [15]. Le sedi più comuni di fistola liquorale sono: la lamina cribrosa (35%), l'etmoide (32%), la parete posteriore del seno frontale (7%) e il seno sfenoidale (24%) [15]. Molto più rare le fistole della fossa cranica media o posteriore. Le casistiche sono spesso discordi, tuttavia Woodworth e colleghi [20] con una casistica di 55 pazienti e Lopatin [21] con una di 173 pazienti ci indicano i tre siti più frequenti per lo sviluppo di una fistola rinoliquorale spontanea: lamina cribra, tetto etmoidale e recesso laterale dello sfenoide.

Sedi d'insorgenza

Etmoide: è uno dei siti di localizzazione più comune delle fistole rinoliquorali spontanee,

l'estrema sottigliezza della lamina cribra, particolarmente in prossimità dell'arteria etmoidale anteriore, conferiscono molta fragilità a tale struttura[15] e la presenza di granulazioni aracnoidali, che accompagnano i filuzzi olfattori, ne costituiscono un fattore predisponente.

Sfenoide: il seno sfenoidale presenta numerose varianti in base al grado di pneumatizzazione. Possiamo distinguerne tre varianti: sellare, pre-sellare e concale. Il tipo "sellare" è il più comune(75% circa), dove il seno pneumatizzato si estende al di sotto della sella turcica. Nel tipo "presellare"(25%circa) la cavità non si estende oltre alla parete anteriore della sella. In ultimo la variante "concale", la meno comune, è caratterizzata da uno spessore osseo, fra sella e seno sfenoidale superiore a 1 cm. Le fistole spontanee hanno in questa sede due localizzazioni preferenziali; la regione perisellare e il recesso laterale. In regione perisellare tipiche localizzazioni sono a livello del tetto(le più comuni), il pavimento della sella, e la parete posteriore[15]. Alcune varianti anatomiche sono state associate all'insorgenza di fistole rinoliquorali spontanee sfenoidali. Una ampia pneumatizzazione del recesso laterale dello sfenoide è stato riscontrato nel 91% di pazienti con fistola rinoliquorale spontanea a origine sfenoidale[22]. Anche l'orientamento della porzione inferiore della parete laterale del seno sfenoidale(concavo verso l'esterno) sembra associarsi frequentemente alle fistole rinoliquorali spontanee. Ulteriori fattori predisponenti sono stati identificati nella presenza di granulazioni aracnoidali della fossa cranica media, e nella presenza della sindrome della sella vuota. Da ricordare in questa sede la possibile presenza del canale di Sternberg[23], un difetto osseo congenito localizzato nella parte posteriore della parete laterale[17], lateralmente al nervo mascellare(V2). Esso origina da

un'incompleta fusione delle grandi ali al corpo dello sfenoide dando origine a un canale craniofaringeo, chiamato canale di Sternberg dal nome di colui che per primo lo descrisse nel 1888. Esso si colloca lungo il decorso dell'ICA, medialmente alla fessura orbitaria superiore e al forame rotondo. Discussa è la patogenesi delle fistole rinoliquorali in questa sede: se apparentemente la predisposizione anatomica suggerirebbe una origine congenita, il riscontro più frequente in età adulta la smentisce. Sembrerebbe tuttavia che la combinazione di un assottigliamento osseo associata a una ampia pneumatizzazione del seno sfenoidale possa favorire lo sviluppo di fistole rinoliquorali in questa sede[18].

Seno frontale: la parete posteriore del seno frontale delimita anteriormente la fossa cranica anteriore, ed è con essa in stretto rapporto. Lo scarso spessore di tale osso lo rende luogo possibile, seppur poco frequente, di fistola rinoliquorale spontanea. Può tuttavia essere interessato da eventi traumatici, in questo caso fistole rinoliquorali post-traumatiche si associano ai traumi e a fratture del massiccio facciale.

Clivus: il clivus, meno frequentemente, può essere sede di fistola rinoliquorale spontanea, in particolare a livello della sincondrosi sfenooccipitale, che forma la parete posteriore del seno sfenoidale, sebbene permanga il dubbio che molti di questi casi siano attribuibili a fattori congeniti come la presenza di un residuo della notocorda embrionale[24].

Ossa Temporale: le localizzazioni più comuni delle fistole rinoliquorali spontanee in questa sede, seppur molto rare, sono il tegmen tympani e il tegmen mastoideum. Fattori predisponenti sembrano essere la presenza di granulazioni aracnoidali. Da segnalare la possibilità di fistole rinoliquorali originatesi all'apice della rocca petrosa,

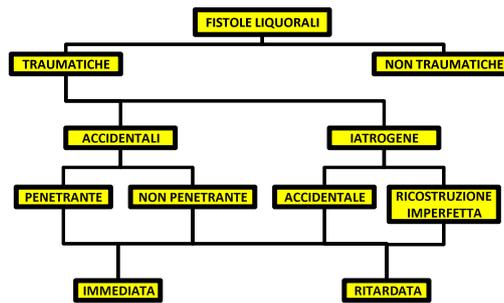
che, per varianti anatomiche, vengono a trovarsi a livello del seno sfenoidale. Le fistole a livello dell'osso temporale non saranno oggetto di trattazione in questa tesi.

Epidemiologia e classificazione

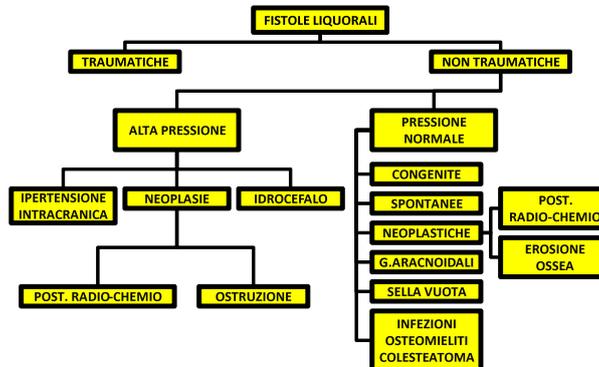
Il primo autore a proporre una classificazione per le fistole rinoliquorali fu O'Connell, nel 1964, secondo l'eziopatogenesi, distinguendole in traumatiche e non traumatiche, queste divise a loro volta in primariamente spontanee e secondariamente spontanee[2]. Ommaya nel 1968[3] propose un'ulteriore classificazione, anche questa divisa fra traumatiche e non traumatiche. In essa scompariva il termine spontaneo, l'autore suggerì anzi di abbandonarlo, perché fuorviante ed eccessivamente utilizzato. Secondo Ommaya le fistole rinoliquorali traumatiche derivano da un trauma cranio-facciale o da un precedente intervento chirurgico su seni paranasali, base cranica o rocche petrose. Ulteriore distinzione per le fistole traumatiche era data dall'insorgenza della liquorrea, precoci se prima dei tre mesi, tardive se successive. Le fistole rinoliquorali spontanee erano a loro volta suddivise in relazione alla pressione endocranica, alta pressione in caso di ipertensione endocranica o tumori, bassa pressione per processi infettivi o lesioni osteolitiche. A Martine et al. nel 1991 il merito di aver associato alla patogenesi delle fistole rinoliquorali la sindrome della sella vuota, correlata a sua volta all'ipertensione endocranica[25]. L'aumento della pressione endocranica, secondo questi autori, creerebbe una cisti aracnoideale all'interno della sella attraverso un lento e progressivo sfiancamento del suo diaframma. Il carico pressorio che si viene così a trovare sul tetto sfenoidale porterebbe ad una erosione dello stesso con la formazione di una fistola rinoliquorale.

Har-el nel 1999 perfeziona le classificazioni precedenti, con una ampia revisione della letteratura, suddividendo le fistole traumatiche accidentali in penetranti e non penetranti, e le iatrogene in accidentali e dovute a ricostruzione imperfetta[26]. Egli inoltre suggerisce di evitare l'utilizzo del termine spontaneo, a causa della ampia variabilità di interpretazioni di questo termine in letteratura, e lo assimila al concetto di idiopatico.

Classificazione delle fistole rinoliquorali traumatiche secondo Har-El (1999)



Classificazione delle fistole rinoliquorali non traumatiche secondo Har-El (1999)



Secondo le attuali casistiche (Banks et al, 2009) solo il 4-5% delle fistole rinoliquorali è di origine non traumatica, mentre il 96% circa trae origine da un trauma, non iatrogeno nell' 80% dei casi, iatrogeno nel 16%[27]. Le fistole rinoliquorali spontanee, si associano a una prognosi peggiore, con un maggiore tasso di recidiva dopo riparazione chirurgica, a una maggiore presenza erniazioni meningoencefaliche e a una elevata associazione di difetti multipli della base cranica[28].

Fistole rinoliquorali traumatiche: si associano a traumi, specialmente frontali. Lo scarsissimo spessore di alcune lamelle ossee, nonché il ruolo protettivo che hanno i seni paranasali nei confronti dell'encefalo assorbendo gli urti, rendono le fistole traumatiche le più frequenti. Vengono suddivise in accidentali e iatrogene, compaiono nel 3% dei casi in traumi cranici chiusi, nel 9% nei traumi cranici aperti, e nel 10-30% in caso di fratture del basicranio[29]. La loro frequenza è maggiore nel sesso maschile tra la terza e la quinta decade di vita. Nell'infanzia, a causa della flessibilità delle ossa craniche, sono abbastanza rare[30]. La sintomatologia è precoce, con comparsa entro due giorni dall'evento nell'80% dei casi, ed il 95% entro tre mesi dall'evento traumatico[31]. Una ulteriore distinzione in merito viene fatta in base al tempo di presentazione, entro i primi tre mesi vengono dette precoci, oltre questo tempo vengono definite tardive. La presentazione ritardata può essere dovuta a molteplici fattori; processi cicatriziali con retrazione dei margini, riassorbimento dell'edema posttraumatico, necrosi dell'osso o dei tessuti molli a causa del trauma o della devascularizzazione dei tessuti[32]. Esse godono di una prognosi migliore poiché tendono spontaneamente alla remissione entro un mese circa in due terzi dei casi[33].

La complicanza più temibile resta comunque la meningite che coinvolge il 10-25% dei traumatizzati con rinoliquorrea da fistola con un esito infausto in circa il 10% dei casi[31,34]. Le fistole iatrogene costituiscono uno dei principali rischi chirurgici degli interventi alle fosse nasali (F.E.S.S., polipectomie, approccio sec. Caldwell Luc, O.P.F., sinus ballon sinuplasty)[35] o alle fosse craniche. Har-El distingue inoltre le iatrogene “pure” da quelle secondarie a difetti di chiusura del basicranio. Seppure rare come complicanze (stimata attorno all’1% degli interventi di FESS)[36] difficilmente vanno incontro a risoluzione spontanea e necessitano di un successivo intervento di chiusura[31,34]. Sedi tipiche d’insorgenza di tali fistole sono il tetto etmoidale e la lamina laterale della cribrosa dell’etmoide.

Fistole rinoliquorali non traumatiche: si suddividono ulteriormente in fistole ad alta o normale pressione.

Fistole ad alta pressione:

- Neoplasie: provocano l’aumento della pressione in due modi differenti, o decubitando su stutture particolarmente fragili erodendole, o causando una ostruzione del deflusso del liquor, e quindi secondariamente un idrocefalo. Tali tumori possono essere adenomi ipofisari, meningiomi, craniofaringiomi o raramente secondarismi. Anche la radioterapia, necessaria a volte per il trattamento della patologia, provocando un’osteonecrosi, può produrre delle fistole.

- Idrocefalo: è’ un accumulo eccessivo di liquido cerebrospinale all’interno del sistema liquorale, è causato da alterazioni dei meccanismi di circolazione dovute a ostruzioni del circolo del liquor a vari livelli, ad alterazioni nella produzione del

liquor, a ostruzione dei ventricoli cerebrali e a diminuzione dell'assorbimento del liquor stesso. drenaggio del liquor. L'elevata pressione che si viene a formare nel circolo liquorale può determinare l'insorgenza di una fistola rinoliquorale.

- Ipertensione endocranica idiopatica: l'ipertensione endocranica idiopatica(IIH), o pseudotumor cerebri, è un disturbo caratterizzato da un aumento della pressione endocranica in assenza di lesioni intracraniche occupanti spazio, ostruzioni ventricolari o delle vie subaracnoidee, infezioni o encefalopatia ipertensiva[37]. Nella maggior parte dei casi, l'eziologia è sconosciuta; ma si ipotizza che entrino in gioco uno o più fattori, come l'edema parenchimale, un aumento di volume ematico cerebrale, l'eccessiva produzione o una riduzione dell'assorbimento di liquor.

Se le cause dello pseudotumor non sono sempre chiare sono noti i fattori di rischio: obesità, assunzione di farmaci antiinfiammatori non steroidei, tetracicline, nitrofurantoina, tamoxifene, acido nalidixico, litio, l'inizio o la sospensione della terapia steroidea, il deficit o l'abuso di vitamina A, il morbo di Cushing, l'ipotiroidismo e l'ipoparatiroidismo. Verosimilmente più fattori concorrono simultaneamente alla patogenesi della stessa. Pazienti obesi o con stenosi dei seni trasversi diverrebbero sintomatici a seguito di un evento precipitante come un aumento di peso, l'assunzione eccessiva di tetracicline, l'instaurarsi di una ipertensione arteriosa, di un OSAS (specialmente negli uomini) o di modificazioni endocrine (specialmente nella donna). E' stato ipotizzato che un aumento del grasso viscerale possa causare un aumento della pressione endoaddominale e intrapleurica. Questo favorirebbe l'aumento della pressione di riempimento cardiaca con successivo aumento della pressione venosa cerebrale, essendo compromesso il deflusso venoso

cerebrale[38]. L'aumento dell'incidenza dell'IIH nelle donne sovrappeso e di mezza età ha chiamato in causa il ruolo che avrebbero gli ormoni sessuali, e soprattutto il ruolo svolto dal tessuto adiposo in eccesso sulla disregolazione endocrina, specialmente del cortisolo, come possibile fattore patogenetico dell'IIH[39]. Anche l'OSAS è ritenuta possibile causa della IIH, poiché i periodi di desaturazione che si hanno nel sonno causano vasodilatazione cerebrale, e di conseguenza maggiore attività dei plessi corioidei[40]. A tal proposito ricordiamo Maira et al. che effettuarono una misurazione continua della pressione del LCS in 11 pazienti con Empty Sella: in questo campione di studi quasi la metà (46%) dei pazienti subiva un incremento pressorio del LCS durante il sonno[41]. Anche la stenosi dei seni trasversi è stata chiamata in causa come possibile fattore eziopatogenetico per l'IIH, in questo caso verrebbe compromesso il riassorbimento del liquor. La prevalenza della IIH aumenta con il BMI, essa è circa di una donna su 10.000 ma aumenta considerevolmente se sono in sovrappeso: di 13 volte in donne fra i 20 ed i 40 anni di età con un BMI compreso fra 25 e 30 e di 19 volte se il BMI supera il 30[42]. L'incidenza è invece bassa per la popolazione generale (0.9/100.000), la fascia di popolazione maggiormente colpita è rappresentata dalle donne fra i 15 ed i 45 anni di età con un peso corporeo superiore del 20% all'ideale, in questo gruppo l'incidenza arriva a 19,3/100.000[43]. Per quanto riguarda gli uomini i dati sulla prevalenza sono sovrapponibili a quelli delle donne se si parla di soggetti in normopeso. I sintomi principali dell'IIH sono: cefalea, dolore oculare, calo del visus, alterazioni dell'innervazione dei muscoli oculari per la visione laterale(deficit del sesto nervo cranico con diplopia), vertigini, acufeni, nausea e vomito [44-46]. All'interno della

seconda edizione della classificazione internazionale delle cefalee del 2004 sono stati definiti i criteri diagnostici dell'IIH[44]. Maralani et al.[47] hanno condotto nel 2012 uno studio per la valutazione dei segni radiologici dell'ipertensione endocranica idiopatica, identificando i seguenti segni: appiattimento della porzione posteriore del globo oculare, protusione ed enhancement della porzione intraoculare del nervo ottico, tortuosità del nervo ottico e distensione della sua guaina, sella vuota parziale/totale, dislocamento del peduncolo ipofisario, ventricoli cerebrali appiattiti, spazi sub aracnoidei di dimensioni ridotte, discesa delle tonsille cerebrali > 5mm, stenosi del seno venoso trasverso. L'assenza di questi segni non esclude la patologia, mentre la loro presenza ha valore predittivo.

- **Sindrome della sella vuota:** il termine sella vuota o empty sella è usato per definire una condizione nella quale lo spazio subaracnoideo si spinge attraverso il diaframma sellare per effetto dell'aumentata pressione idrostatica e dei movimenti pulsatori del liquido cerebrospinale, andando a formare una cisti aracnoidea al suo interno. L'ipofisi e la sella sarebbero così sottoposte direttamente alla pressione esercitata dal liquor, con conseguente appiattimento della ghiandola e allargamento della sella. L'affinamento delle tecniche d'imaging neuroradiologiche (TAC e RMN) ha reso la sella vuota un riscontro sempre più frequente e spesso accidentale nei pazienti affetti da fistola rinoliquorale spontanea[47]. Va ricordato che le fistole rinoliquorali, quando insorgono su un paziente con IIH, costituiscono una via di drenaggio del liquor iperteso e il reperto di empty sella all'imaging, può essere suggestiva di una IIH non riconosciuta a causa dell'effetto decompressivo della fistola medesima[48]. Una IIH potrebbe quindi iniziare attraverso transitori aumenti della pressione liquorale e prima

di esitare in una IIH vera e propria causare un quadro di empty sella e/o di fistola rinoliquorale, con una conseguente remissione della sintomatologia ipertensiva. E' stato inoltre riscontrato in alcune casistiche di pazienti affetti da IIH, una prevalenza della empty sella con valori compresi fra il 70% ed il 100% dei casi in studio[49], e che fino al 15% dei pazienti con empty sella evolvono in una IIH[50]. La sella vuota può essere primaria o secondaria. La sella vuota primaria è solitamente dovuta a soluzioni di continuo del diaframma sellare associato ad altri fattori e, come già descritto, è segno frequente di IIH, ma può essere riscontrata anche in pazienti affetti da obesità, ipertensione arteriosa o in stato di gravidanza. La sella vuota secondaria, invece, è causata da necrosi spontanea di adenomi ipofisari, interventi chirurgici di asportazione degli stessi o dagli esiti della radioterapia. Viene definita parziale o totale a seconda che la cisti aracnoideale occupi più o meno della metà della sella. Dal punto di vista radiologico, alcuni processi espansivi cistici (cisti aracnoidee, cisti della tasca di Rathke) possono simularne il quadro. Essa è nelle maggior parte dei casi asintomatica. La sintomatologia, quando presente, è imputabile a un quadro di atrofia della ghiandola, con conseguente sviluppo di deficit ormonali come panipopituitarismo, iperprolattinemia, ipogonadismo e deficit di GH.

A pressione normale:

- Neoplasie: i tumori, localizzati sia a livello dei seni paranasali che a livello intracranico, possono provocare l'insorgenza di fistole rinoliquorali. Tali processi espansivi, che premono sulle strutture ossee, possono causarne l'erosione, con la successiva espansione della massa neoplastica attraverso la breccia ossea.

- Anomalie congenite: sono rappresentati dai difetti di chiusura del tubo neurale (DNT), embriopatie malformative a carico del S.N.C, dovute a una alterazione dello sviluppo e della fusione delle strutture encefaliche e dai loro rivestimenti. L'anencefalia, l'encefalocele e il mielomeningocele sono le forme più frequenti di DTN. Sono patologie multifattoriali, dovute cioè all'interazione di fattori genetici con fattori di natura ambientale, come dieta, farmaci assunti in gravidanza, carenze vitaminiche della madre, basso stato socio-economico, fattori geografici o razziali. I DTN possono manifestarsi come soluzioni di continuo lungo l'asse mediano del basicranio, questi difetti di chiusura possono coinvolgere solamente le strutture ossee e menigee, con la formazione di fistole rinoliquorali congenite, o presentarsi con l'erniazione di parte del contenuto intracranico, in questo caso si parlerà di meningocele o encefalo meningocele[51]. Occorre precisare che ampie breccie del basicranio si presentano più frequentemente nella prima infanzia con rinoliquorrea, meningiti ricorrenti e ostruzione respiratoria nasale. DTN rappresentati da soluzioni di continuo più piccole o magari semplici assottigliamenti del basicranio possono rimanere silenti e, in presenza di altri fattori causali, provocare l'insorgenza di una fistola rinoliquorale in età adulta. E' probabilmente il caso della pervietà del Canale di Sternberg, di cui precedentemente si è già discusso.

- Fistole spontanee: la loro diagnosi viene fatta per esclusione, ovvero quando durante l'iter diagnostico per una fistola rinoliquorale vengono escluse tutte le possibile cause scatenanti, come traumi, malformazioni congenite, neoplasie, precedenti interventi chirurgici. Sono state avanzate diverse teorie sulla eziopatogenesi di questa forma di fistola:

- Sindrome della sella vuota, come già discusso l'elevata pressione del liquor nella sella che si viene a creare può causare l'erosione delle pareti della sella, con il conseguente sviluppo di una fistola rinoliquorale;
- IIIH, da sola o associata alla sindrome della sella vuota.
- Modificazioni dell'assetto endocrino; l'alta incidenza di donne obese nei pazienti con fistola rinoliquorale spontanea lo sembra suggerire questa ipotesi.
- Obesità e sindrome delle apnee ostruttive; episodi di desaturazione durante il sonno causerebbero vasodilatazione cerebrale, con aumento di produzione di LCS e della sua pressione[38].
- Presenza delle granulazioni aracnoidali, strutture deputate al riassorbimento del liquor cefalorachidiano e riscontrate lungo i filuzzi olfattori della lamina cribra: picchi pressori significativi della pressione intracranica possono provocare un aumento volumetrico dei villi aracnoidali, che si possono portare al di fuori dei seni venosi della dura, si viene così a creare una sacca piena di liquor che, con la pressione trasmessa, comprime le strutture ossee circostanti, causandone un lento assorbimento. Se la localizzazione di tale processo avviene su strutture ossee particolarmente sottili è possibile l'insorgenza in età adulta una fistola rinoliquorale "spontanea".
- Fusione dei fori olfattori della lamina cribriforme: lo spazio perineurale lungo i filuzzi olfattori costituisce una via di drenaggio di liquido cefalorachidiano dallo spazio subaracnoideo al sistema linfatico nasale. Aree di trazione o di atrofia degli involucri perineurali, associate o non al possibile ampliamento

dei fori olfattori dovuto alla loro fusione, potrebbero essere alla base dell'insorgenza di una fistola rinoliquorale spontanea.

- Fenestrazioni dell'osso sfenoide: a livello della fossa cranica media, nella sua parte anteromediale, possono essere presenti deiscenze ossee di modeste dimensioni. In letteratura tuttavia è citata l'evenienza in cui queste discontinuità ossee possano ampliarsi verso il sottostante seno sfenoidale. Nel momento in cui si sviluppi un processo che porta all'aumento della pressione endocranica anche transitorio, la deiscenza può produrre una fistola, soprattutto in caso di seno pneumatizzato a livello del recesso laterale.
- La presenza del Canale di Sternberg, un canale craniofaringeo originato da un difetto di chiusura fra le grandi ali ed il corpo dello sfenoide[17]. Tale struttura, in presenza di una ampia pneumatizzazione del seno sfenoidale, rappresenta un punto di minore resistenza del basi cranio e conseguentemente possibile sede di fistola.
- Processi infettivi o infiammatori: processi infettivi e infiammatori insorti nei seni paranasali, come sinusiti, mastoiditi, rinosinusite polipoide, o processi infettivi sistemici, come quelli a eziologia tubercolare o sifilitica possono determinare un processo di riassorbimento osseo e conseguentemente una fistola liquorale.
- Patologie del connettivo: sono chiamati in causa tutte le patologie del connettivo che possono causare debolezza delle strutture ossee del basi cranio come la sindrome di Marfan, la sindrome di Ehlers-Danlos, la neurofibromatosi ed il rene policistico a trasmissione autosomica dominante.
- Processi espansivi non tumorali: processi espansivi come colesteatomi e soprattutto

granulazioni aracnoidali vengono inseriti nella classificazione di Har-el come possibili cause di una fistola rinoliquorale, va ricordato che con molta probabilità questi fattori causano fistola rinoliquorale solo in associazione ad altre cause, come debolezze strutturali del pavimento osseo delle fosse craniche e puntate ipertensive del liquor cefalorachidiano.

Manifestazioni cliniche

Le principali manifestazioni cliniche sono, ovviamente, a carico delle fosse nasali. La rinorrea è la principale manifestazione clinica di tale patologia, essendo presente in una grossa percentuale dei pazienti. Essa si manifesta come una secrezione nasale sierosa limpida definita “acqua di roccia” talora abbondante, persistente, e accentuata dalla posizione del capo, del tronco, e dagli sforzi fisici. Tutte le attività che determinano un aumento della pressione intracranica (sforzi, ponzamento, tosse, manovra di Valsalva) possono determinarne la comparsa. Come già detto anche la posizione del capo e del tronco, reclinati in avanti favoriscono la perdita di liquor. Al contrario la posizione ortostatica o il capo reclinato all’indietro fanno defluire il liquor in rinofaringe, provocando una apparente scomparsa del sintomo. A tale proposito esiste una manovra semeiologica, la prova di Queckenstedt-Stookey, che si esegue comprimendo le giugulari allo scopo di aumentare la pressione endocranica e quindi provocare rinorrea. Va tuttavia segnalato che altre condizioni cliniche molto più frequenti come la rinite allergica, o su base vasomotoria, sono caratterizzate da una rinorrea definita limpida. Un’anamnesi poco accurata, specialmente in assenza di un evento causale che determini rinorrea, può facilmente interpretare questo sintomo come la presenza di processo rinosinusitico in atto, contribuendo ulteriormente al

ritardo diagnostico. Particolare attenzione va posta per l'iposmia e per l'ostruzione respiratoria nasale, quest'ultima che, seppur tipica dei grossi encefalomeningoceli delle fistole rinoliquorali congenite, può comunque accompagnare la liquorrea. La presenza di un meningocele vegetante nei seni paranasali, può portare anche a lamentare una ostruzione respiratoria, più precisamente monolaterale. Le fistole rinoliquorali spontanee sono caratterizzate da una sintomatologia del tutto sovrapponibile a quella delle altre tipologie di fistole, si differenziano da queste per un decorso più subdolo e un quadro clinico più sfumato. Infatti se il sospetto clinico di una fistola rinoliquorale post-traumatica è immediato, molto più complessa è la diagnosi nel caso di una spontanea. L'intermittenza dei sintomi, la scarsa evidenza degli stessi e l'assenza di anomalie esterne sono causa frequente di ritardo diagnostico. Alcuni pazienti con fistola rinoliquorale spontanea possono inoltre manifestare la classica sintomatologia della IIH. Tale presentazione clinica però, può non essere sempre presente, dato che la fistola in questo caso funge da via di drenaggio del liquor, contribuendo a mantenere valori pressori endocranici ridotti e conseguentemente la sintomatologia sfumata. Indipendentemente dalla loro eziologia, le fistole rinoliquorali hanno come complicanza più grave la meningite. Plurimi episodi di meningite batterica costituiscono spesso la modalità di presentazione di tale patologia con sintomi quali: cefalea, fotofobia, rigor nuchalis e alterazioni dello stato mentale. Esse rappresentano la maggiore causa di mortalità e di morbidità delle fistole rinoliquorali. Rare complicanze descritte sono il pneumoencefalo e l'ascesso cerebrale.

La diagnosi di fistola rinoliquorale

La diagnosi tempestiva di fistola rinoliquorale risulta particolarmente importante per le possibili complicanze ad essa accociate[52]. Come già accennato il sospetto clinico di fistola rinoliquorale insorge in presenza di rinorrea sierosa limpida alla quale può concomitare cefalea. Qualora la rinorrea non fosse evidenziabile e l'unico segno indiretto fosse l'episodio di meningite a eziologia sconosciuta, la ricerca del tramite fistoloso risulta essere più difficile. La raccolta anamnestica non deve mai trascurare, oltre alla sintomatologia, fattori come traumatismi o precedenti interventi chirurgici della rinobase e patologie concomitanti già diagnosticate come la presenza di una rinosinusite cronica polipoide, obesità, dimetabolismi endocrini, ipertensione endocranica idiopatica e idrocefalo. Tali informazioni sono indispensabili per poter identificare l'eziopatogenesi della fistola. Il percorso diagnostico prevede un differente approccio a seconda della presenza o meno della rinorrea. Se essa fosse presente si procederà come primo step alla conferma della perdita liquorale attraverso test di laboratorio su campioni del liquido. Qualora venga confermata la liquorrea si procederà alla localizzazione del tramite fistoloso mediante una prima valutazione endonasale endoscopica, l'utilizzo di indagini radiologiche ad alta definizione (TC, RMN) ed eventualmente il test alla fluorescina sodica. Se la rinoliquorea non fosse presente la localizzazione della soluzione di continuo può risultare difficoltosa. Pertanto in presenza di un sospetto diagnostico di fistola rinoliquorale senza un evidente localizzazione del difetto con le tecniche sopracitate può essere indicato il ricorso alla esposizione chirurgica del rinobase con tecnica endoscopica e la ricerca del tramite fistoloso con l'utilizzo della fluorescina sodica in sede intraoperatoria.

Mediante gli opportuni filtri ottici sarà così possibile visualizzare un'area d'impregnazione di colore verde anche in assenza di rinoliquorrea.

- Valutazione endoscopica endonasale di base: lo studio endoscopico basale delle cavità nasali permette l'individuazione della lesione nei casi in cui la rinoliquorrea si presenti attivamente e in quantità rilevante. In alcuni casi la liquorrea può non essere evidente, in tale circostanza sarà utile la visualizzazione di neoformazioni dall'aspetto translucido simile a polipi. Quest'ultima verrà evidenziato attraverso il riscontro di una massa dall'aspetto translucido simile ai polipi, ma a differenza di questi sarà possibile individuare la presenza di una pulsazione ritmica trasmessa dall'encefalo. L'endoscopia nasale viene eseguita su paziente supino tramite l'utilizzo di endoscopi rigidi con diametro di 2,7 e 4 mm angolati a 0° ed a 45° previa anestesia locale, che viene effettuata posizionando cottonoidi imbevuti di anestetico e vasocostrittori (soluzione di xilometazolina cloridrato allo 0,1% e di ossibuprocaina all'1%) a livello del meato medio e sul pavimento nasale. In tale modo è stato possibile eseguire l'osservazione endoscopica basale. Qualora la liquorrea fosse sporadica o assente può essere indicato fare eseguire al paziente una manovra di Valsalva, al fine di aumentare l'eventuale liquorrea e facilitarne la visualizzazione.

- Analisi biochimica del secreto nasale: da qualche anno alcuni laboratori biochimici in Italia si sono attrezzati per l'analisi del secreto nasale nel sospetto di fistola rinoliquorale. In particolare si effettua il dosaggio di due sostanze, la β 2-transferrina e la β -trace protein. Il campione di secreto deve essere raccolto durante la fase di rinorrea attiva (unico limite) e conservato in provetta sterile a bassa temperatura per poi essere inviato e analizzato in laboratorio. La β 2-transferrina è un polipeptide della

famiglia delle β -globuline, coinvolta nel trasporto del ferro trivalente. Nell'individuo sano tale proteina si riscontra esclusivamente nel liquido cefalorachidiano, nella perilinfia e nell'umor acqueo. Può essere riscontrata nel sangue di pazienti affetti da epatopatia cronica, difetti congeniti del metabolismo glicoproteico o portatori di varianti genetiche a suo carico. La sensibilità di questo test in associazione all'esecuzione dell'esame TC secondo le metodiche stabilite, può raggiungere il 99% e una specificità del 97% circa[53]. La β -trace protein è una Prostaglandina-D-Sintasi, proteina enzimatica lipofila fortemente sintetizzata nel liquido cefalorachidiano. La sua concentrazione nel liquor varia tra 8 e 40 mg/l (dose età-correlata) e tra 0.4 e 1.5 mg/l nel siero. La ricerca di questa proteina è più rapida, meno costosa e più specifica. Per la sua relativamente alta concentrazione nel liquido cefalo-rachidiano viene utilizzata nella diagnosi di rinoliquorrea con valori di sensibilità del 91% e specificità del 100%. Qualora il paziente sia affetto da insufficienza renale o meningite batterica la sua concentrazione può rispettivamente aumentare nel siero e diminuire nel liquor, occorre pertanto in concomitanza di tali patologie interpretare con cautela i risultati del dosaggio. Attualmente, il dosaggio di beta-2-transferrina resta l'indagine di scelta per la diagnosi di liquorea, inoltre per queste analisi il campione può essere conservato a basse temperature senza comprometterne l'affidabilità. Il dosaggio di glucosio nel campione è stato utilizzato per decenni per la diagnosi di liquorea (concentrazioni > 30mg/dl), anche attraverso l'avvento di strisce reattive contenenti Glucosio Ossidasi, che ne velocizzava l'esecuzione. La scarsa sensibilità e specificità di tale test, specie in presenza di altre secrezioni concomitanti (muco, lacrime, sangue), ha fatto passare tale indagine in secondo piano. Una volta dimostrata la

liquorrea sarà necessario passare all'identificazione della sede della fistola come si vedrà in seguito. Occorre precisare che falsi negativi, insufficiente quantità di prodotto o il "momento" della raccolta (che può trovare l'eventuale fistola in fase non attiva), possono compromettere il risultato dell'analisi.

- Indagini radiologiche: la diagnostica per immagini si basa sostanzialmente sull'esame TC e RMN e, come regola generale, gode di elevata sensibilità, specificità, non-invasività, facilità di esecuzione e basso costo. Questa deve comprendere la valutazione del profilo dell'intero basicranio (anteriore, medio, posteriore) in quanto la presenza di difetti ossei multipli è riportata fino al 31% dei pazienti. La radiografia in bianco del cranio era un tempo utilizzata in caso di sospetta fistola rinoliquorale per ricercare eventuali rime di frattura sulla base cranica, livelli idro-aerei a livello dei seni paranasali o un pneumoencefalo. La presenza di questi segni insieme o singolarmente è altamente suggestiva di una lacerazione durale, sovente assai ampia. Questa tecnica, ora raramente utilizzata, ha trovato applicazione soprattutto nel caso di fistole rioliquorali post-traumatiche, nei casi in cui era necessario una ampia visualizzazione delle strutture ossee non solo del basicranio ma di tutto il testa-collo. La cisternografia con radionuclidi è stata largamente utilizzata nella valutazione delle fistole rinoliquorali sin dagli anni '70. Permette di ottenere un'analisi morfologica dettagliata delle strutture ossee della base cranica, tuttavia si dimostra svantaggiosa in termini di costi e invasività. Inoltre necessita di molto tempo e può essere mal tollerata dal paziente con rischio di cefalee, reazioni da ipersensibilità e da alte dosi di radiazioni. Questa tecnica prevede l'iniezione intratecale del tracciante nucleare, il posizionamento del paziente in Trendelemburg, per facilitarne il flusso, e

l'acquisizione delle scansioni in proiezione anteriore e laterale, una volta che le cisterne basali sono raggiunte dal tracciante. I radiotraccianti più comunemente impiegati sono il ^{99}Tc (emivita di 6 ore) nei casi di rinoliquorrea attiva e ^{111}In (emivita di 2.8 giorni) nei casi di rinoliquorrea intermittente. E' controindicata in pazienti con meningite attiva o ipertensione endocranica e non risulta più sensibile della semplice TC, poiché la adeguata localizzazione e caratterizzazione del sito di deiscenza dipende dalla presenza di una fistola attiva con una sensibilità globale del 76%. La cisternoTC, sviluppatasi a partire dalla fine degli anni 70, prevede la somministrazione di mezzo di contrasto iodato intratecale attraverso iniezione lombare ma non risulta più sensibile della semplice TC, con una specificità del 92% nelle fistole in fase attiva ma del 40% nelle fistole inattive. Permette di ottenere un'analisi morfologica dettagliata delle strutture ossee della base cranica, tuttavia si dimostra svantaggiosa in termini di costi e invasività (rischio di infezioni, fistole lombari). I progressivi miglioramenti nelle tecniche TC e RMN hanno quasi completamente sostituito queste tecniche, con sensibili vantaggi in termini di sensibilità e di specificità, di costi, di facilità di esecuzione, di riduzione delle complicanze e di maggiore tolleranza da parte del paziente. L'uso della tomografia computerizzata (TC) del massiccio facciale-encefalo è al giorno d'oggi un caposaldo nella diagnosi delle fistole rinoliquorali grazie alla introduzione di tecniche ad alta definizione (HRTC) abbinata all'algoritmo per l'osso, scanner tomografici a sezione sottile, che permettono la visualizzazione dei piccoli difetti ossei con una sensibilità del 92% e specificità del 100%. La gran parte degli studi riporta l'impiego di scanner tomografici convenzionali con scansioni a spessore di 1-1.5 mm, senza l'utilizzo di

mezzo di contrasto, con algoritmo osseo, condotte secondo piani coronali, assiali e sagittali, permettendo una rappresentazione volumetrica ed una ricostruzione multiplanare informatizzata ed una ottimizzazione delle finestre nei tre livelli. Il piano coronale deve essere eseguito il più possibile perpendicolare al palato duro del paziente in modo da permettere un'analisi anatomica reale delle strutture ossee e dei loro rapporti reciproci. Si andranno quindi a ricercare le sezioni perpendicolari al piano osseo coinvolgente la fistola, pertanto le immagini assiali sono particolarmente utili per la localizzazione di fistole della parete posteriore del seno frontale e sfenoidale e del complesso mastoideo mentre le immagini coronali identificano meglio i difetti a carico della lamina cribrosa e del tetto etmoidale, del seno sfenoidale e del tegmen tympani. I segni tipici di fistola rinoliquorale comprendono il difetto osseo o un suo assottigliamento, il livello idroaereo e l'opacità del seno paranasale contiguo. La TC fornisce da ultimo un'indispensabile guida intraoperatoria per la riparazione endoscopica della fistole rinoliquorali poiché tali reperti ben si correlano con la dimensione e con la localizzazione del difetto. Permane tuttavia un piccolo errore di sovrastima, poiché aree demineralizzate e assottigliate prossime al difetto difficilmente vengono distinte dalla soluzione di continuo. Il principale svantaggio della TC consiste nella esclusiva analisi dell'osso, che non consente la valutazione delle strutture molli contigue alla fistola, come lo stato della dura e della mucosa, eventuali granulazioni aracnoidali in prossimità del difetto e l'eventuale contenuto della massa erniata, che come già accennato può essere di esclusiva composizione durale (meningocele) o presentare al suo interno materiale cerebrale, tipicamente a provenienza del giro retto (meningoencefalocele). La Risonanza Magnetica del

massiccio facciale-encefalo è essenziale nello studio encefalico per la discriminazione della natura dei tessuti molli e per la distinzione dalle strutture ossee, per delineare il tragitto fistoloso o evidenziare un meningocele che, stando alle attuali casistiche si associa a fistola rinoliquorale spontanea nel 85%-96% dei casi[54]. Si tratta di un esame non invasivo che gode di una eccellente definizione anatomica, con scarsi effetti collaterali che permette di evidenziare il profilo della base cranica e le eventuali patologie che possano predisporre all'aumento della pressione liquorale. La cisternografia RM tipicamente prevede sequenze T2 pesate "fast spin echo" con soppressione del grasso, acquisite nei tre piani dello spazio. Sequenze T1 pesate con gadolinio possono inoltre agevolare la diagnosi differenziale tra eventuali formazioni meningoencefaliche, secrezioni sinusali ed enhancement durali patologici. La sensibilità e l'accuratezza dell'esame raggiungono valori rispettivamente di 87 e 89%. La sequenza FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) permette di ottenere immagini ponderate T2 con i liquidi puri di colore nero, facilitando la distinzione fra i liquidi infiammatori (iperintensi) dal liquor (ipointenso); nelle sequenze T2 semplici risultano infatti entrambi iperintensi. Fra l'altro un'adeguata preparazione con assunzione di corticosteroidi, che riducono la flogosi, rende migliore la definizione delle immagini. La sequenza CISS (Constructive Interference Steady State) prevede l'acquisizione tridimensionale, senza mezzo di contrasto, fornendo immagini submillimetriche in qualsivoglia piano desiderato. Tutte le strutture a contenuto liquido, tranne i vasi, appaiono bianche, mentre le strutture solide (osso, encefalo, nervi cranici) appaiono scure (sensibilità del 76%). Recenti lavori in letteratura propongono l'impiego intratecale di gadolinio. Tale utilizzo è attualmente da

considerarsi “off-label”, ma la sensibilità dell’esame raggiunge il 100%, con il suggerimento della sua esecuzione in casi diagnostici complicati, in cui le indagini precedenti non siano risultate dirimenti. L’unico limite a questa tecnica è che non descrive dettagliatamente le strutture ossee come l’HRTC, caratteristica indispensabile per la programmazione di una successiva chirurgia mini invasiva. Pertanto TC e RMN vengono il più delle volte eseguite insieme, raggiungendo una specificità prossima al 100%.

- Test alla fluoresceina: la fluoresceina è un composto verde fluorescente e viene utilizzato per diverse applicazioni nell'uomo, soprattutto in campo oftalmologico. Illustrata per la prima volta da Kichner e Proud[55] la fluoresceina consente durante l’endoscopia nasale di visualizzare direttamente il liquor. L’applicazione di un filtro blu alla sorgente luminosa e di un filtro giallo alla lente dell’endoscopio ci permette di visualizzare la sede della liquorrea, che assume una colorazione verde fluorescente dopo il contatto con la fluoresceina. Le principali complicanze legate al suo utilizzo, spesso dovute a un sovradosaggio, sono crisi epilettiche e raramente decessi. Il test consiste nella somministrazione, attraverso una puntura lombare, di 1 ml di fluoresceina sodica al 5% (50 mg totali), assieme ad una modesta quantità di liquor (circa 9 ml) precedentemente prelevato, iniettata lentamente nel canale midollare. Il paziente rimane supino nella posizione di Trendelenburg circa 30-60 minuti. Il protocollo per la preparazione della fluoresceina è stato standardizzato da Stammberger[9] secondo i seguenti passaggi: 5 gr di polvere di fluoresceina sodica in 100 mL di acqua distillata, filtrazione degli eventuali organismi patogeni, ebollizione a 100° per 30 min., conservazione in fiale da 2 mL al riparo dalla luce, dosi da 0,01

mg/Kg per un massimo di un mg per paziente, sconsigliato l'uso della fluoresceina oftalmica. In seguito viene eseguita l'endoscopia con un filtro blu applicato alla sorgente luminosa e un filtro giallo alla lente dell'endoscopio; in questo modo, il liquor assume una colorazione verde fluorescente che lo rende facilmente individuabile. Per il test diagnostico si utilizzano ottiche 0° e angolate a 30°, deve essere valutata l'intera volta nasale, le fessure olfattorie, i meati medi e superiori per evidenziare la possibile area di drenaggio liquorale. Particolare attenzione deve essere rivolta al rinofaringe ed agli osti tubarici, sede di liquorrea da verosimile origine petro-clivale. Sebbene l'impiego di questo test trovi consenso universale nella diagnosi pre e intra-operatoria di fistola rinoliquorale, il suo utilizzo non è ancora ufficialmente approvato e gli effetti collaterali (crisi epilettiche) riportati sembrerebbero strettamente legati alle procedure iniettive (errore nella diluizione o nell'iniezione intratecale). Nei diversi algoritmi diagnostici proposti dalla letteratura il test con fluoresceina trova una precisa indicazione quando vi sia il sospetto di fistola rinoliquorale e si debba dimostrare la sua localizzazione[56,57]. Il test della fluoresceina risulta uno strumento fondamentale in caso di fistola a bassa pressione con liquorrea nascosta o intermittente. Mentre nella fase diagnostica, la fluoresceina sembra un'arma in più a disposizione e quindi il suo uso non è routinario, nella fase preoperatoria il test è praticato più frequentemente con lo scopo di confermare e localizzare in modo preciso la fistola rinoliquorale e di verificare, al termine dell'intervento, la tenuta della plastica. Lo studio condotto da Seth et al nel 2010[16] cita una sensibilità e specificità della fluoresceina intratecale, somministrata in fase preoperatoria, rispettivamente del 73% e del 100% e una percentuale di falsi negativi

del 26%, ragione per cui anche in caso di mancata visualizzazione del colorante, il chirurgo dovrebbe continuare a esaminare in maniera accurata il basicranio per escludere la presenza del difetto, soprattutto nelle aree che gli esami preoperatori indicavano con maggior sospetto. La presenza della fluoresceina ha condotto all'identificazione del sito preciso di deiscenza nel 100% dei casi; quando invece la presenza della fluoresceina non è stata evidenziata, la fistola è stata comunque identificata nel 68% dei casi. Lo studio conclude che l'utilizzo della fluoresceina intraoperatoria fornisce un'accurata localizzazione del difetto del basicranio, anche in presenza di difetti multipli, ed è di aiuto nel confermare l'avvenuta chiusura del difetto stesso. La letteratura internazionale sembra concorde nell'affermare che la somministrazione intratecale della fluoresceina sodica, se utilizzata con cautela, preparata e iniettata secondo gli standard precedentemente riportati, sia una procedura sicura. La letteratura dimostra inoltre, con l'eccezione di sporadici casi, l'utilità del test sia in fase diagnostica che preoperatoria, così come a fini preventivi quando le procedure chirurgiche sul basicranio comportino rischi di danno della dura. Nel caso di completa negatività delle indagini clinico-strumentali, qualora persista il dubbio di fistola rinoliquorale associato a episodi meningitici ricorrenti a eziologia ignota, può trovare indicazione un approccio chirurgico di etmoidosfenoidotomia. L'indagine, anche se invasiva, permette, attraverso l'esposizione dei seni paranasali e previa iniezioni intratecale di fluoresceina sodica, di visualizzare endoscopicamente soluzioni di continuo o aree di minor resistenza precedentemente sfuggite alla diagnosi, anche in assenza di liquorrea, essendo queste impregnate di verde fluorescente.

Il trattamento

Il trattamento delle fistole liquorali puo' prevedere una terapia medica e/o una chirurgica. Entrambe sono finalizzate a prevenire le principali complicanze di tale patologia, come meningiti ricorrenti, ascessi intracranici, pneumoencefaloceli ed epilessia refrattaria. La terapia medica trova indicazione come presidio di prima istanza nei casi in cui non vi siano indicazioni ad un intervento immediato e la guarigione spontanea della lesione è ritenuta possibile. La terapia chirurgica trova indicazione laddove le previsioni di una guarigione spontanea sono scarse, se non assenti. A tale proposito va ricordato che le fistole, se non trattate, nel 10% dei casi circa all'anno vanno incontro a complicanze, con un rischio direttamente proporzionale alla durata della malattia. La presenza di erniazioni cerebrali o ampie soluzioni di continuo in fistole di origine iatrogena rendono improbabile una riparazione spontanea del difetto e pongono indicazione a un approccio di tipo chirurgico. La terapia chirurgica trova infine indicazione ove la fistola sia causata da una patologia di base, nel caso in cui, quest'ultima, necessiti di un approccio chirurgico, come a esempio le patologie tumorali. Per quanto riguarda il trattamento delle fistole spontanee, che raramente vanno incontro a guarigione spontanea, il trattamento è quasi sempre chirurgico

Terapia medica: il trattamento conservativo prevede innanzitutto il riposo a letto del paziente per 1-2 settimane circa, con il capo sollevato di circa 30°. In questo periodo andrà evitato al paziente qualsiasi situazione che possa comportare un incremento della pressione intracranica; a tal proposito al paziente verranno somministrati

lassativi, antistaminici e sedativi per la tosse. Verrà anche consigliato al paziente di non compiere sforzi di alcun genere, ivi compreso soffiarsi il naso. Al fine di ridurre la pressione intracranica potranno essere utilizzate derivazioni spinali esterne temporanee. Particolare attenzione verrà posta per evitare che drenaggi di liquor troppo veloci o quantitativamente eccessivi possano causare una significativa diminuzione della pressione liquorale, con il conseguente rischi di un pneumoencefalotensivo. Da ricordare che patologie concomitanti come l'ipertensione endocranica o l'edema cerebrale controindicano tale metodica. Controverso è l'utilizzo della terapia antibiotica[58,59], per il rischio di selezionare di ceppi batterici antibiotico-resistenti; gli antibiotici si rendono tuttavia indispensabili nei pazienti considerati ad alto rischio, ovvero con pregressi episodi infettivi a carico delle vie aeree superiori o delle meningi. Steroidi e diuretici trovano impiego per ridurre la pressione intracranica, anche se la loro efficacia appare relativa. L'inefficacia del trattamento conservativo osservato dopo 2 settimane impone la terapia chirurgica.

Terapia chirurgica: il trattamento chirurgico delle fistole rinoliquorali comprende due tipi di approccio: quello intracranico e quello extracranico (eventualmente endoscopico). La scelta della tipologia di approccio è condizionata da diversi fattori, come la dimensione e localizzazione del difetto, la presenza e la dimensione di un meningocele/meningoencefalocele, le condizioni generali del paziente, eventuali recidive nonché la preferenza del chirurgo. Per quanto riguarda le fistole spontanee, prima di procedere alla riparazione, occorre comunque escludere tutte le possibili cause di ipertensione liquorale (tumori cerebrali, idrocefalo, ipertensione

endocranica). In questi casi la plastica è consigliata solo dopo la risoluzione del problema iniziale.

- Approccio intracranico: tecnica standard utilizzata fino ad alcuni anni fa nel trattamento delle fistole rinoliquorali. Per le fistole anteriori si procede con una craniotomia frontale, mentre nei rari casi di localizzazioni in fossa cranica media o posteriore si effettua una craniotomia temporale o posteriore. I vantaggi di questo tipo di intervento consistono nella visualizzazione diretta della lesione durale e della corteccia cerebrale adiacente, soprattutto in presenza di aumento della pressione endocranica. Resta tuttavia difficoltosa la visualizzazione di fistole a livello sfenoidale. La percentuale di successi utilizzando questa tecnica varia dal 50 al 75%[60]. Questo approccio è gravato da una aumentata morbilità costituita da anosmia permanente, danni da retrazione del tessuto nervoso (ematoma, edema, crisi convulsive, etc.)[61], degenza prolungata e da una lunga convalescenza; tali possibili complicanze rappresentano i principali svantaggi di questo approccio[8].

- Approccio extracranico: considerando l'approccio endoscopico endonasale separatamente, l'approccio extracranico viene attualmente annoverato fra le tecniche mini-invasive. Tale tecnica gode di minori complicanze, minore invasività e minor tempo di degenza rispetto all'approccio intracranico. Questo tipo di approccio alla fistola liquorale si avvale di una incisione bicoronale o sopraccigliare per creare lembi osteoplastici anteriori. La tecnica (etmoidectomia esterna, sfenoidotomia transetmoidale, sfenoidotomia transettale e approccio transantrale) utilizza per la riparazione della fistola materiale autologo e/o eterologo (vedi scelta del materiale di riparazione). La tecnica riporta percentuali di successo terapeutico assai elevati (86 -

100%) ma l'impossibilità di aggredire altre anomalie concomitanti e la presenza di cicatrici visibili, la rendono meno gradita al paziente rispetto alla tecnica endoscopica. Varianti meno cruenti dell'approccio extracranico sono costituite dalla tecnica microscopica endonasale e da quella endonasale endoscopica. Da ricordare anche l'approccio esterno mediante etmoidectomia trans-orbitaria (tecnica di Lynch) oramai utilizzata solo in alcune patologie infiammatorie dei seni paranasali[62] e come via d'accesso all'arteria etmoidale anteriore, in caso di sanguinamento di quest'ultima.

- tecnica endoscopica endonasale: nei casi di intervento riparativo per fistola rinoliquorale spontanea o post-traumatica, prima dell'induzione dell'anestesia, si esegue l'iniezione intratecale della fluoresceina sodica diluita. Il paziente viene quindi posizionato supino (e poi in posizione anti-Trendelenburg a 15°-25°) e, una volta completata la preparazione del campo operatorio, si posizionano dei cottonoidi imbevuti di decongestionante (nafazolina/ossibuprocaina) per la riduzione volumetrica delle mucose nasali, al fine di meglio esporre la base cranica ed i meati nasali. L'intera procedura viene effettuata da due operatori che utilizzano la tecnica "a quattro mani", in modo da agire sotto visione endoscopica con più strumenti chirurgici in entrambe le narici. Spesso, per ottimizzare la visione si utilizza il sistema di lavaggio del terminale dell'ottica. Il chirurgo inizia l'intervento ricercando l'esatta posizione della fistola evidenziata dallo studio con imaging. La struttura anatomica su cui si deve concentrare l'attenzione è il turbinato medio, e in particolare, il decorso della fluoresceina rispetto alla coda dello stesso: se la si riscontrasse medialmente, cioè nel recesso sfenoetmoidale, verosimilmente il tramite fistoloso è situato a livello sfenoidale, etmoidale posteriore o alla lamina cribra; al contrario la presenza di

fluresceina nel meato medio indica che la fistola è a livello dell'etmoide anteriore o del seno frontale. Una volta evidenziata la sede d'origine del difetto, si procede alla sua completa esposizione. Le vie d'approccio alla lesione variano a seconda della loro localizzazione, estensione e del tipo di lesione, se ne distinguono 5 tipi differenti.

L'approccio parasettale diretto alla fessura olfattoria è la via di elezione nel caso di localizzazione della fistola a livello del terzo anteriore della fessura olfattoria quando l'eventuale massa erniata ha lateralizzato la lamina basale dei cornetti etmoidali.

L'approccio permette di evitare il sacrificio delle strutture etmoidali. L'intervento consiste in un primo tempo dove viene rimosso il sacco erniato mediante elettrocoagulazione del suo peduncolo fino alla identificazione della soluzione di continuo. Ernie di modeste dimensioni si riducono spontaneamente dopo essere state causticate, a causa della retrazione della dura a seguito dell'insulto termico. Per erniazioni di dimensioni maggiori richiedono, oltre all'elettrocoagulazione, l'asportazione dell'intera lesione. L'asportazione è indicata anche quando l'erniazione contiene tessuto cerebrale (encefalo meningocele), esso è generalmente considerato non vitale, a causa del periodo di ischemia cui è stato sottoposto e, per tale ragione, una sua rimozione previene possibili infezioni endocraniche. Il secondo tempo prevede la dissezione del bordo durale dal versante endocranico con successiva demucosizzazione dell'area circostante il difetto a livello della fessura olfattoria, del setto nasale e della parete laterale. La procedura ha lo scopo di preparare l'area ad accogliere correttamente l'innesto. L'approccio parasettale diretto con sfenidotomia permette invece di raggiungere la parete posteriore del seno sfenoidale nei casi in cui la fistola si localizzi a livello del pavimento sellare o sul tetto sinusale. Un'altra

procedura che viene effettuata con questo tipo di approccio è l'obliterazione del seno sfenoidale. Tale procedura prevede il raggiungimento, per via endoscopica, dell'ostio naturale del seno sfenoidale. Una volta ampliato l'ostio, si rimuove il setto intersfenoidale al fine di creare un'unica cavità e identificare i punti di repere anatomici (recessi interottico-carotidei, i nervi ottici, le arterie carotidi interne) e la sede della lesione. Qualora non sia possibile individuare l'ostio naturale, si realizzerà l'accesso al seno mediante fresatura del rostro sfenoidale in posizione paramediana, punto di sicurezza per evitare danni iatrogeni al nervo ottico o alla carotide interna. In questo caso l'asportazione del vomere e della parte terminale del setto nasale faciliterà l'utilizzo della tecnica "a quattro mani" attraverso entrambe le fosse nasali. L'approccio para settale diretto, con o senza sfenidotomia permette anche l'accesso alla regione del clivus. Previa asportazione del terzo posteriore del setto nasale e utilizzo della tecnica "a quattro mani", sarà possibile allestire un lembo di mucosa a cerniera inferiore e dissezionare la fossa cranica posteriore per via transclivare fino al raggiungimento della fistola. L'approccio transetmoidale con conservazione della lamina basale dei cornetti etmoidali si rende invece necessario quando il difetto è localizzato a livello etmoidale, lateralmente alla lamina dei cornetti e si deve esporre completamente il tetto etmoidale per identificare la sede precisa della lesione. La tecnica prevede l'asportazione del labirinto etmoidale, con esposizione del basicranio, e l'apertura degli osti naturali dei seni paranasali (etmoidosfenidotomia, senotomia frontale e mascellare, con conservazione dei turbinati). In tal modo è possibile individuare eventuali sedi multiple di liquorrea non identificate in fase diagnostica grazie all'utilizzo della fluorescina intratecale e dei filtri endoscopici a

luce blu e gialla. Nel caso il difetto sia localizzato a livello della parete posteriore del seno frontale l'approccio chirurgico di scelta resta la via endoscopica endonasale. Quando la fistola si localizza in prossimità dell'infundibolo frontale, in presenza di un buon diametro antero-posteriore del recesso, è da valutare la possibilità di riparazione dal basso mediante una ampia senotomia frontale (tecnica Draf tipo III), qualora ciò non fosse possibile si procederà con una tecnica combinata esterna associando un approccio osteoplastico frontale. L'approccio transetmoidale con asportazione della lamina basale dei cornetti etmoidale si rende necessario se il difetto è localizzato a livello del terzo medio e/o posteriore della fessura olfattoria o a livello del tetto etmoidale con coinvolgimento mediale della fessura olfattoria ed è dunque obbligatorio sacrificare il turbinato medio e tutta la lamina basale dei cornetti etmoidali al fine di ottenere un piano regolare dove posizionare la plastica. Solitamente questa via viene applicata in caso di lesioni di piccole dimensioni, come i meningoceli del poro olfattorio, che non coinvolgono interamente la fessura olfattoria e lasciano la sua mucosa ed i filuzzi olfattori sostanzialmente conservati. Al fine di mantenere questa struttura non si procederà allo scollamento dello spazio epidurale, ma si procederà solamente col posizionamento overlay di un innesto di mucoperiostio turbinale. Invece quando il difetto si localizza su tetto etmoidale la tecnica di scelta prevede la regolarizzazione del difetto osseo, anche nel caso questo venisse ampliato e la dissezione dello spazio epidurale con successiva plastica multilayer. L'approccio transetmoido-pterigoido-sfenoidale infine è utilizzato per il trattamento delle fistole della parete laterale del seno sfenoide. La metodica prevede l'esecuzione di una etmoidosfenoidotomia e un'ampia antrostomia media a spese dell'area delle fontanelle

posteriore col fine di visualizzare la parete posteriore del seno mascellare e la base della pterigoide. Vengono successivamente causticati i rami settali e nasali dell'arteria sfenopalatina e fresati la parete anteriore del seno sfenoidale e la base della pterigoide allo scopo di dominare la parete laterale del seno sfenoidale. In questo modo si può accedere alla riparazione durale delle lesioni a livello della fossa cranica media. La scelta del materiale più adatto da impiegare per la riparazione del difetto non è ancora chiara. In letteratura sono ancora troppo pochi gli studi sperimentali su modelli animali disponibili per comprendere quale sia la tecnica più vantaggiosa di riparazione del basicranio. Sono stati e possono essere utilizzati vari materiali, con la principale distinzione fra innesti eterologhi, autologhi nasali ed extranasali. Difficilmente la nostra esperienza ha contemplato l'impiego di materiale eterologo, per l'aumentato rischio di una mancata integrazione dell'innesto con possibile infezione ed estrusione[63]. Nell'ambito dei materiali sintetici quelli più utilizzati sono i sostituti durali, anche se negli ultimi anni si è preferito ricorrere ai materiali autologhi per gli indiscutibili vantaggi in termini di integrazione biologica. Schick nel 2003 ha dimostrato come innesti di natura connettivale siano i più adatti per una plastica durale in quanto facilitano la migrazione di cellule, tra cui prevalentemente fibroblasti e alcune cellule epiteliali, verso il centro della perforazione durale, mentre materiali sintetici o cartilagine inducono una limitata o addirittura nulla migrazione cellulare[64]. Fra i materiali d'innesto autologhi si utilizzano quelli di origine nasale o extra-nasale. La scelta del materiale dipende, oltre che dalle caratteristiche (posizione, grandezza) del tramite fistoloso, anche dall'anatomia endonasale individuale, che può essere sovvertita dagli esiti cicatriziali post-traumatici o post-chirurgici. Secondo i

principi della tecnica multilayer occorre programmare il prelievo di più materiali dalle caratteristiche differenti, fra cui quelli più utilizzati sono gli innesti di mucosa nasale prelevata dal turbinato medio bulloso insieme all'osso turbinale o alla cartilagine settale, mentre il materiale extra-nasale più utilizzato è la fascia lata prelevata dai muscoli flessori della coscia (tratto ileo tibiale). Quest'ultima è preferibile quando si sceglie di confezionare la plastica secondo il modello della "grand-mother cap" in cui un primo innesto di fascia viene posizionato intracranico, lasciando la porzione periferica dello stesso nel naso. Viene poi inserito un frammento di osso o cartilagine (intracranico extradurale), come a formare un tappo di damigiana, per evitare che la pressione intracranica e i movimenti intrinseci del parenchima o dei vasi che lo accompagnano condizionino uno spostamento della plastica. Alcuni autori utilizzano innesti di grasso addominale, prelevato dalla regione periombelicale, per obliterare il lume sinusale qualora la fistola sia localizzata al suo interno. Nella strategia chirurgica minimamente invasiva, si preferiscono gli approcci che non interferiscono con la fisiologia sinusale: evitando l'obliterazione si riduce il rischio di mucoceli o sovrainfezioni sinusali secondarie. Nei casi di difetti di grandi dimensioni è possibile utilizzare lembi mucosi peduncolati su un vaso arterioso. Essi vengono confezionati utilizzando il bisturi intranasale o mediante l'utilizzo di laser a diodi. I lembi peduncolati più frequentemente impiegati nelle riparazioni del basicranio sono quelli settali peduncolati su rami dell'arteria sfeno-palatina o sul ramo settale dell'arteria etmoidale anteriore. Si sceglie di scolpire il lembo sull'ampia superficie settale omolaterale al difetto da riparare[65] e si procede allo scollamento sottomucoso. Individuato il peduncolo vascolare, si può riporre temporaneamente il lembo in

rinofaringe o nel seno mascellare (per i lembi peduncolati sui rami dell'arteria sfenopalatina), o sul pavimento della fossa nasale stessa (per quelli peduncolati sui rami settali dell'arteria etmoidale anteriore), in attesa di terminare il primo tempo della plastica (in genere i lembi vengono posizionati overlay). Altre opzioni sono rappresentate da lembi di pericranio, lembi di turbinato inferiore[66] e lembi temporo-parietali, solitamente di dimensioni ridotte rispetto ai lembi settali. Generalmente i lembi liberi sono caratterizzati da un minore tempo di allestimento, una tecnica più semplice. Inoltre essi possono essere posizionati con facilità in qualunque punti il difetto si localizzi[66]. Al contrario i lembi peduncolati sono più sottili e si rendono necessari in caso di fistole rinoliquorali di grandi dimensioni[67]. In genere l'impiego dei lembi peduncolati trova indicazione nella chirurgia sellare, parasellare, clivale, della fossa cranica media e nelle rinofaringectomie. Si procede quindi con la regolarizzazione dei margini ossei del difetto e si asportano le irregolarità ossee della rinobase con l'impiego di trapano intranasale. Una volta esposto il difetto osseo della base cranica il chirurgo procede ad allestire il letto che accoglierà la plastica. Nel caso si scelga la modalità overlay per la plastica, si procede allo scollamento della mucosa nasale ai margini del difetto osseo per ottenere una miglior aderenza dell'innesto alla base cranica. Nel caso si scelga la modalità underlay si procede allo scollamento della dura madre sul versante interno del difetto osseo, in modo da poter agevolare l'inserzione dell'innesto al di sopra dell'osso e sotto la dura madre. In presenza di un meningocele o meningoencefalocele viene eseguita una resezione, previa causticazione, del materiale erniato. Così come per la scelta dell'innesto, la tecnica di chiusura è strettamente correlata alla sede anatomica, le dimensioni della fistola e

l'anatomia individuale. Vi sono diverse modalità d'esecuzione della plastica:

- Tecnica overlay: viene utilizzata prevalentemente nei difetti di piccole dimensioni localizzati a livello della fessura olfattoria. Dopo l'esposizione del difetto si procede alla regolarizzazione dei bordi ossei con trapano intranasale. Successivamente si demucosizza la zona contigua al difetto allo scopo di accogliere il successivo innesto, il cui attecchimento viene favorito da tale procedura, e prevenire la formazione di mucoceli. L'accurata preparazione dell'area che riceverà l'innesto rappresenta la condizione primaria per il successo della plastica durale. L'innesto viene poi posizionato sul lato connettivale verso il difetto per poi essere stabilizzato con frammenti di spugne riassorbibili e colla di fibrina sui bordi dell'innesto[68].

- Tecnica combinata (multilayer): viene utilizzata per i difetti di grosse dimensioni a livello del tetto etmoidale e sfenoidale. E' realizzata mediante l'impiego di più strati underlay, (distinti in intracranico intradurale e intracranico extradurale in relazione al rapporto con la limitante meningeale) e overlay. In questo caso, allo scollamento della mucosa nasale dai margini del difetto deve corrispondere lo scollamento durale dal versante intracranico del basicranio. Quando vengono utilizzati due strati, il primo viene posizionato underlay, tra la dura madre ed il piano osseo endocranico (e in genere si utilizzano materiali autologhi quali cartilagine, osso, fascia), il secondo viene posizionato secondo la tecnica overlay (solitamente mucopericondrio settale o mucoperiostio turbinale). Quando vengono utilizzati tre strati, il primo viene posizionato intradurale (sostituto durale o fascia), il secondo extradurale intracranico (cartilagine, osso, fascia), il terzo overlay (mucopericondrio, mucoperiostio o lembo peduncolato).

- Tecnica oblitterativa: viene utilizzata prevalentemente per il seno sfenoidale o frontale quando questi siano scarsamente pneumatizzati. In questi casi, infatti, è più agevole realizzare una completa demucosizzazione del seno, sempre al fine di scongiurare la formazione di mucoceli. Successivamente la cavità sinusale viene oblitterata da grasso addominale autologo, utilizzato in monoblocco che chiude completamente il seno. Viene poi realizzato un rivestimento a livello della parete sinusale anteriore composto da un innesto libero di mucopericondrio o muco periostio[69].

La scelta del tipo di tecnica da utilizzare è generalmente in relazione alle seguenti variabili:

- diametro del difetto osseo: al crescere del diametro del difetto osseo, risulta essere più semplice l'inserimento della plastica underlay.

- sede del difetto: quando la fistola è al livello della lamina cribra è molto difficile distaccare la dura dall'osso intracranico a livello della fessura olfattoria, a causa della tenace adesione della dura ai fori olfattori. In questa sede anatomica la tecnica overlay è la scelta elettiva.

- spazio per il movimento degli strumenti chirurgici: tanto minore è lo spazio tanto più è preferibile una tecnica overlay. La colla di fibrina viene utilizzata per fissare l'innesto.

Il drenaggio spino peritoneale può essere posizionato durante l'intervento, esso viene mantenuto in sede per circa tre giorni durante i quali è possibile monitorare il paziente per verificare la ricorrenza della liquorrea ed eventualmente misurare la pressione del liquor. Sebbene non vi sia accordo unanime sull'uso di una derivazione i suoi

vantaggi consistono nel poter misurare direttamente la pressione liquorale, effettuare l'iniezione intratecale di fluorescina e regolare la pressione del liquor[68], cosa che, quest'ultima, incide notevolmente nella prognosi del paziente. Il posizionamento di un drenaggio permanente, ventricolo-peritoneale o spino-peritoneale, è riservato a casi selezionati. Una volta completata la riparazione la presenza di fluorescina nel liquor permette un rapido e immediato controllo intraoperatorio della efficacia dell'intervento. Viene visualizzata, con filtro a luce blu, la sede della preesistente fistola: un reperto negativo conferma la avvenuta chiusura della fistola. Si può verificarne la tenuta della plastica anche attraverso la manovra di Valsalva con l'ausilio dell'anestesista. Una volta confezionata la plastica si posiziona materiale spugnoso riassorbibile, colla di fibrina a stabilizzarne i margini e un tampone sui pavimenti delle fosse nasali al termine della procedura chirurgica. Il tempo di degenza e le misure terapeutiche nel periodo postoperatorio variano in base alle condizioni generali del paziente e delle caratteristiche della fistola. Molto importante al fine di una rapida guarigione risulta essere la compliance del paziente che allettato mantiene la posizione supina per 48 ore, col capo reclinato al massimo di 30° rispetto al piano del letto. I parametri vitali e la diuresi vengono costantemente monitorati. La copertura antibiotica viene mantenuta per almeno dieci giorni dopo l'intervento chirurgico allo scopo di prevenire una sovrainfezione. Il tampone nasale viene rimosso solitamente in seconda giornata post-operatoria, l'igiene nasale con soluzione fisiologica viene poi effettuata quotidianamente. Il paziente deve evitare la starnutazione e gli sforzi e mantenere il riposo fisico per almeno 30 giorni (eventuale somministrazione di antistaminici e lassativi). I viaggi aerei sono sconsigliati. Il paziente viene

normalmente dimesso in terza-quinta giornata con l'indicazione di evitare sforzi fisici per circa 30 giorni. Le medicazioni endonasali sotto visione endoscopica (ottiche con visione a 0°, 30° e 45°) vengono effettuate quotidianamente durante il ricovero mentre all'atto della dimissione viene programmato un controllo ambulatoriale a distanza di 10-15 giorni dall'intervento chirurgico. Durante le visite ambulatoriali vengono asportati i residui del materiale riassorbibile, si aspira la fibrina e i coaguli intranasali e si verifica la pervietà delle senotomie. Vengono verificate la tenuta e la vitalità dell'innesto oltre che l'eventuale presenza di segni macroscopici di rinoliquorrea. Al bisogno è possibile riposizionare in sede spugne di materiale riassorbibile e tutore di silastic. Il normale decorso postoperatorio prevede successivi controlli al terzo mese e ogni tre mesi fino ad un anno dall'intervento, successivamente controlli semestrali per due anni e annuali per altri due. Si programmano esami radiologici di controllo (RMN) ogni 6 mesi per il primo anno, in seguito ogni 1-2 anni, fino a 5 anni dall'intervento chirurgico. Il personale medico (otorinolaringoiatra e neurochirurgo) si rende disponibile per eventuali chiarimenti in merito al follow-up. Qualora il tempo ricostruttivo fosse avvenuto durante l'asportazione di una lesione nasosinusale, il paziente viene generalmente seguito in ambulatori dedicati e sottoposto a endoscopia nasale con controlli radiologici seriatati secondo il programma terapeutico della specifica patologia.

La nostra casistica

La casistica analizzata in questa tesi è rappresentata da un gruppo di 103 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per riparazione di fistola rinoliquorale spontanea presso la Clinica Otorinolaringoiatrica e la Clinica Neurochirurgica dell'Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi di Varese in un periodo di undici anni compreso fra il Luglio 2002 ed il Luglio 2013. La definizione di fistola rinoliquorale spontanea è stata effettuata rispettando la classificazione di Har-El[26], escludendo conseguentemente altre tipologie di fistole rinoliquorali la cui eziologia fosse stata ben determinata. Per distinguere i casi di fistole congenite da quelle spontanee è stata convenzionalmente adottata, come cut-off, l'età di 18 anni. Permane tuttavia la possibilità che in alcuni casi i pazienti fossero affetti da una patologia congenita diagnosticata però tardivamente. E' stata eseguita un'analisi retrospettiva dei dati, in particolar modo ci si è focalizzati sulle caratteristiche demografiche dei pazienti in studio (BMI, sesso ed età), il corredo sintomatologico presente all'anamnesi, le indagini diagnostiche sostenute e le caratteristiche della fistola rinoliquorale (sede, estensione, presenza o meno di erniazioni meningoencefaliche, possibile presentazione multipla). Per quanto concerne la terapia ci si è focalizzati sulla tipologia di intervento sostenuto, il tipo di tecnica effettuata, i materiali utilizzati e le eventuali recidive. Questi dati sono stati successivamente comparati con altre casistiche analoghe presenti in letteratura.

Caratteristiche della popolazione in studio

Il gruppo di pazienti, comune per patologia, è composto da 103 individui, 82 donne e 21 uomini, con una età media di 54 anni. Stratificando per fasce d'età si è notato che la comparsa delle fistole

rinoliquorali spontanee avviene per la maggior parte durante la tarda età, con una incidenza maggiore durante la sesta decade di vita: 37% del totale. Seguono la settima (24%) e la quinta (23%) decade di vita. Andando ad analizzare il BMI del gruppo di pazienti è stato possibile constatare un valore medio elevato (BMI medio 29,7), indice di un gruppo di studio mediamente sovrappeso, al limite della obesità di primo grado. Tale media subisce una importante modificazione se si va a considerare il BMI medio a seconda del sesso, dove il campione femminile ha un valore medio di 30,3 (obesità di primo tipo), mentre quello maschile ha un valore medio inferiore: 27,4 (sovrappeso). Vengono di seguito riportati i valori percentuali di BMI per sesso stratificati per grado di obesità.

	NORMOPESO (BMI<24.9)	SOVRAPPESO (25<BMI<29.9)	I GRADO (30<BMI<34.9)	II GRADO (35<BMI<39.9)	III GRADO (BMI>40)
DONNE	25%	33%	20%	10%	12%
UOMINI	37.5%	50%	6,25%	0,00%	6,25%

Fase diagnostica

L'algoritmo diagnostico per il trattamento delle fistole rinoliquorali spontanee della nostra casistica si pone due precisi obiettivi, il primo è la conferma della liquorrea. Il secondo è la ricerca delle caratteristiche della fistola: la sede, dimensioni, estensione, presenza di erniazione meningoencefalica e possibile presentazione multipla, tutte caratteristiche anatomopatologiche necessarie per una corretta pianificazione dell'intervento chirurgico. L'algoritmo diagnostico da noi effettuato ha permesso, nella maggioranza dei pazienti, di individuare con correttezza la sede della fistola. La conferma definitiva, oltre ad una più accurata descrizione anatomopatologica, è stata resa possibile solo in fase operatoria. E' infatti in questo momento che è possibile, dove necessario, procedere all'asportazione di alcune strutture anatomiche sei seni paranasali per estendere il campo operatorio e rendere definitivamente visualizzabile

la fistola rinoliquorale. Tale conferma diagnostica è stata effettuata anche integrando il test alla fluorescina (applicata nel 72% degli interventi), che ha permesso di meglio identificare la sede della fistola nella fase iniziale dell'intervento chirurgico, e, alla sua conclusione, di effettuare un controllo circa la tenuta della plastica del basicranio. Il primo momento della indagine diagnostica consiste nella raccolta dei dati anamnestici, indispensabili per porre il sospetto di una fistola rinoliquorale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a una accurata anamnesi, durante la quale ci si è soffermati sulla sintomatologia del paziente. Il primo segno in assoluto per il quale il paziente si rivolge al medico è la rinorrea "acquosa". A validare l'importanza che ha questo segno per porre sospetto di fistola rinoliquorale ricordiamo che nella nostra casistica tale segno era presente nella quasi totalità dei pazienti (94,2%). Un dato interessante sembra emergere riguardo ai pazienti che non presentavano rinorrea (6 pazienti in totale), 3 di loro avevano una poliposi massiva concomitante (50%), valore decisamente più alto se confrontato con l'incidenza della poliposi in questa casistica (6%). I sintomi che più frequentemente si sono presentati associati alla rinorrea erano: cefalea, episodi di meningite pregressa e ostruzione respiratoria nasale. La cefalea, presente nel 33% dei casi, era quasi sempre associata a rinorrea. Pregressi episodi di meningite sono stati riferiti nel 16% dei pazienti, la quasi totalità di essi sottoforma di un singolo episodio (13 casi su un totale di 17), in alcuni casi associati a nausea, vomito, nevralgia trigeminale ed instabilità posturale. Solo 4 pazienti hanno riferito episodi multipli di meningite, e comunque mai più di tre. L'ostruzione respiratoria nasale era presente nell'11% dei casi, questo sintomo, in caso di sospetta fistola rinoliquorale è fortemente indicativa di una erniazione meningoencefalica.

Altri manifestazioni presenti sporadicamente erano: anosmia, iposmia, crisi epilettiche e comiziali, episodi febbrili, algie mascellari, vertigini, paralisi del n. faciale, calo del visus, fosfeni, tremori diffusi e otalgia. Questi sintomi sono stati riscontrati in bassissime percentuali, uno o due pazienti al massimo, e mai associati a episodi meningei. Lo studio approfondito delle patologie pregresse del paziente, la ricerca di traumi precedenti e gli interventi chirurgici a cui è già stato sottoposto ci hanno permesso di ottenere una corretta classificazione delle fistole rinoliquorali secondo i criteri più recenti di Har-El[26], al fine di perfezionare la casistica ed escludere da questo lavoro le numerose fistole non spontanee riscontrate presso la nostra struttura. A seguito di una anamnesi approfondita che ha permesso di fornire elementi di sospetto per una fistola rinoliquorale sono state eseguiti endoscopia nasale, analisi biochimiche sul secreto nasale, TC e RMN encefalo. A tale proposito bisogna precisare che l'altissima sensibilità di questi esami diagnostici, non ha reso necessario il test endoscopico con fluorescina intratecale preoperatorio in nessun caso considerato. Tale metodica è stata effettuata esclusivamente in sede intraoperatoria.

Endoscopia endonasale: i pazienti sono stati tutti sottoposti a esame obiettivo endoscopico delle cavità nasali. L'indagine ha in molti casi reso possibile l'identificazione della fistola rinoliquorale, dell'erniazione meningeo, oppure si è limitata a confermare la presenza di liquorrea. Su 103 pazienti analizzati, l'evidenza diretta della fistola è stata riscontrata nel 23,5% dei casi associata a rinorrea in più della metà dei pazienti, mentre la rinorrea acquosa, principale segno indiretto di fistola rinoliquorale, è stata riscontrata nel 36,5% dei casi, di cui il 13% del totale presentava sia rinorrea acquosa che evidenza della fistola, ed il 23,5% solo rinorrea.

Complessivamente l'indagine endoscopica della nostra casistica presenta una sensibilità del 47% valore molto inferiore rispetto alle altre metodiche che, come vedremo, si aggirano attorno ad una sensibilità del 90%. Questa percentuale di falsi negativi può essere spiegata col fatto che questa indagine non è esente da limiti: la liquorrea per essere identificata deve essere copiosa e ovviamente in fase attiva e il difetto spesso è celato dietro le strutture anatomiche delle cavità nasali o da neoformazioni polipoidi. In alcune occasioni è stato possibile individuare le pulsazioni trasmesse dal meningocele sulle neoformazioni polipoidi che lo sovrastavano. Nonostante questi limiti, l'esame endoscopico è stato il primo esame a cui i pazienti sono stati sottoposti. Esso permette infatti di fornire segni diretti o indiretti della fistola, ed è inoltre fondamentale per una iniziale indagine sulle varianti anatomiche del paziente, indispensabili per una corretta programmazione dell'intervento.

Analisi biochimiche sul secreto nasale: per tale indagine ci siamo rivolti a laboratori esterni poiché il nostro istituto non svolge questo tipo di analisi. I pazienti sono stati pertanto istruiti sulla modalità con cui effettuare la raccolta e la conservazione del campione: il campione di secreto deve essere raccolto durante la fase di rinorrea attiva (unico limite) e conservato in provetta sterile a bassa temperatura per poi essere inviato e analizzato in laboratorio. Le analisi biochimiche sono state indirizzate alla ricerca della beta-due transferrina (44% dei pazienti) e della beta-trace-protein (2%). Complessivamente il 46% dei pazienti ha sostenuto questo tipo di indagini, bisogna sottolineare che, non essendo stato possibile eseguire queste analisi presso il nostro Istituto, il loro utilizzo è stato relativamente moderato. La ricerca della beta-due-

transferrina è stata effettuata, nei pazienti sottoposti a test biochimici sul secreto nasale, nel 95,5% dei casi, quindi sulla quasi totalità. La sensibilità è stata del 97.5%: solo un paziente, su 43, ha avuto come risultato un falso negativo. Due pazienti sono stati sottoposti a ricerca della beta-trace-protein entrambi con risultati positivi. Le indagini biochimiche sui campioni di secreto nasale sono risultate essere estremamente sensibili (complessivamente attorno al 97,7%), oltre che essere poco invasive. Tuttavia pochi laboratori eseguono questa analisi e questo rappresenta un limite al loro utilizzo.

TC e RMN encefalo: la TC è stata utilizzata nel 94% dei pazienti presenti nella nostra casistica: si è andati a ricercare la presenza di un difetto o di un assottigliamento osseo e l'opacità di un seno paranasale contiguo. I risultati sono stati molto soddisfacenti, nel 92% dei casi sono stati raccolti segni diretti o indiretti di fistola rinoliquorale, un difetto osseo è stato individuato nell'86%, l'opacizzazione di un seno paranasale è stato visualizzabile nel 44% dei pazienti, mentre questi due reperti si sono presentati nello stesso paziente nel 38% dei casi. La RMN encefalo, nelle varie sequenze utilizzate, ha permesso di evidenziare meglio l'eventuale perdita liquorale, la sede della stessa, e la patologia che l'ha causata. Le sequenze utilizzate sono T1, T2, FAT SAT, FLAIR e CISS a strato sottile nelle proiezioni sagittale assiale e coronale. La RMN è stata eseguita nel 92% dei pazienti, con una sensibilità per patologia e sede del 95%, la RMN, infatti, permette un migliore studio dei tessuti molli e, soprattutto grazie alla sequenza FLAIR, ha permesso di evidenziare la sede della liquorrea nel 72% dei casi esaminati; nel 55% dei casi è stato possibile evidenziare una erniazione meningoencefalica. Solo il 5% degli esami ha dato esito negativo. La RMN ha inoltre

permesso di evidenziare nel 43% dei casi segni indiretti di ipertensione endocranica. Utilizzando gli indici proposti da Maralani et al.[47] sono state evidenziate le seguenti alterazioni: 33 pazienti presentavano un quadro di sella vuota parziale/totale, 1 paziente presentava stenosi del seno venoso trasverso, papilledema OD in un caso, stiramento peduncolo ipofisario in un altro. Sono stati inoltre riscontrati in 6 pazienti dilatazioni degli spazi liquorali, più precisamente dei cavi di Meckel, della cisterna prepontina e chiasmatica, degli spazi ventricolari pericarotidei e subaracnoidei della volta, della base e frontobasali.

Caratteristiche delle fistole

Nei nostri pazienti è stato riscontrato che la sede maggiormente coinvolta risultava essere la fessura olfattoria, 48% dei casi. La seconda sede maggiormente interessata è stata il recesso laterale dello sfenoide, coinvolto nel 20% dei casi. Il tetto etmoidale è stato interessato nel 13% dei casi; nella nostra casistica si è proceduto a distinguere le fistole insorte a livello del tetto etmoidale anteriore (7% dei casi) da quello posteriore (6%). Altre sedi di fistola rinoliquorale spontanea sono rappresentate da: parete posteriore del seno frontale (7%), parete posteriore del seno sfenoidale (4,3%), planum sfenoetmoidale (3,5%), pavimento sellare e recesso frontale (1,7%) e clivus (0,8%). Nel 16% dei casi sono stati identificati difetti multipli del basicranio, le sedi maggiormente colpite si sono rivelate essere la fessura olfattoria(9 casi), il recesso laterale dell' sfenoide ed il tetto etmoidale(4 casi ciascuno). La localizzazione multipla si è quasi sempre manifestata attraverso difetti in regioni contigue, preferenzialmente etmoide-sfenoide ed etmoide-frontale. Attraverso una successiva

analisi istologica è stato possibile identificare la presenza di meningoceli(25) e meningoencefaloceli(30) erniati attraverso la fistola rinoliquorale, per una percentuale complessiva del 54% della nostra casistica. Un'analisi della sede di insorgenza delle ernie meningoencefaliche non ha individuato una zona maggiormente predisposta a presentare tale erniazione.

Fase chirurgica

Su 103 pazienti sottoposti a intervento chirurgico le tecniche utilizzate sono state di tipo endonasale endoscopico nel 92% dei casi e combinato endoscopico associato lembo osteoplastico frontale nel 7,5%. Dodici pazienti erano già stati sottoposti precedentemente a interventi di plastica del basicranio presso altre strutture, due a interventi di posizionamento di drenaggio lombare, uno a posizionamento di derivazione ventricolo-atriale. Di questi, cinque pazienti presentavano plurimi interventi di plastica del basi cranio(fino a 4) presso altre sedi. Le tecniche chirurgiche utilizzate presso le altre strutture erano varie: endoscopiche, craniotomiche e transpalatali. Questi pazienti non hanno presentato caratteristiche demografiche diverse dalla popolazione di studio, tuttavia in sei di essi è stato riscontrato un quadro di empty sella alla RMN. Per tutti loro l'intervento di plastica cui si sono sottoposti in presso il nostro istituto è risultato essere definitivo: è quindi ipotizzabile che in questi pazienti la causa principale di fallimento chirurgico sia imputabile alla tecnica utilizzata ed alla scelta dei materiali. L'approccio combinato endoscopico-lembo osteoplastico frontale è stato utilizzato esclusivamente negli 8 pazienti che presentavano una fistola rinoliquorale a livello della parete posteriore del seno

frontale. In tutte le restanti localizzazioni (Etmoide, Sfenoide, Fessure Olfattorie, Clivus), l'approccio di scelta è stato quello endonasale endoscopico. Per evitare sanguinamenti due settimane prima dell'intervento sono state sospese eventuali terapie antiaggreganti o anticoagulanti, dove controindicato ci si è limitati a mantenere uno stretto monitoraggio sul trattamento. Previo consenso informato 72 di essi (70% della casistica) sono stati sottoposti ad iniezione intratecale di fluoresceina, seguendo il protocollo standardizzato da Stammberger[9]. Tale procedura ci ha aiutati a ottenere una diagnosi topografica certa soprattutto nel caso di fistole multiple, e ha permesso, al termine dell'intervento, di verificare la tenuta della plastica. L'anestesia generale è stata sempre praticata, i pazienti sono stati posizionati in antitrendelemburg (15°-25°) per favorire il deflusso venoso intracranico. Al fine di migliorare la qualità del campo operatorio gli interventi sono stati effettuati in ipotensione controllata. Sono stati posizionati cottonoidi imbevuti di decongestionante (nafazolina/ossibuprocaina) per la riduzione volumetrica delle mucose nasali. L'intera procedura è stata effettuata da due operatori utilizzando la tecnica "a quattro mani". In caso di difetti durali di piccole dimensioni si è proceduti a una attenta coagulazione con pinza bipolare che ne ha favorito la chiusura. Un approccio simile è praticato in caso di erniazioni meningoencefaliche di piccole dimensioni, in questo caso la retrazione della dura che si ottiene induce una retrazione spontanea dell'ernia encefalica nella cavità endocranica. La sede della fistola rinoliquorale spontanea e la sua dimensione sono stati i principali criteri per identificare la via di approccio e la tecnica di chiusura ottimale.

Fessure olfattorie: nell'80% degli interventi di riparazione in questa sede la presenza

di un difetto di piccole dimensioni (<1 cm) e una fessura olfattoria stretta ha richiesto un approccio transetmoidale con rimozione della lamina basale dell'etmoide ed un intervento di riparazione in singolo strato (single layer) con posizionamento extracranico di mucoperiostio turbinale nella maggior parte dei casi. Quando il difetto si è rivelato di dimensioni maggiori si è preferito utilizzare un approccio parasettale diretto con tecnica riparativa multilayer: fascia lata intracranica intradurale, osso turbinale o cartilagine/osso settale intracranico intradurale e muco periostio o muco pericondrio extracranico.

Sfenoide: in caso di localizzazioni sfenoidali, in maggioranza nel recesso laterale, si è preferita la via d'accesso transetmoido-pterigo-sfenoidale, che permette una precisa visualizzazione del difetto. La tecnica riparativa multilayer è risultata essere quella più utilizzata (93%) con innesti di fascia lata intracranica intradurale, osso turbinale o cartilagine/osso settale intracranico intradurale e muco periostio extracranico, in quattro casi è stato utilizzato un quarto strato di mucoperiostio. Solo su due pazienti è stata praticata la tecnica riparativa in double layer.

Etmoide: localizzazioni etmoidali hanno richiesto una etmoidotomia antero-posteriore con successiva demucosizzazione e la regolarizzazione dell'osso del tetto etmoidale. Anche in questo caso la tecnica ricostruttiva multilayer è stata quella di scelta confezionando una plastica multistrato con fascia lata intracranica intradurale, osso turbinale o cartilagine settale intracranico intradurale e muco periostio turbinale o mucopericondrio settale extracranico.

Seno frontale: fistole ad origine dalla parete posteriore del seno frontale hanno richiesto tutte un approccio combinato endoscopico-lembo osteoplastico con

successiva ricostruzione multilayer. In questo caso i materiali di scelta sono stati: fascia temporale intracranica intradurale, osso turbinale o cartilagine/osso settale intracranico intradurale e fascia temporale o muco periostio turbinale extracranico. Metà delle fistole in questa sede erano a localizzazione multipla, equamente suddivise fra localizzazioni secondarie a livello della parete posteriore del seno frontale e a livello della lamina cribra.

La scelta del tipo di riparazione è stata influenzata dal diametro del difetto osseo; al crescere del diametro del difetto osseo, l'inserimento dello strato underlay risulta essere più agevole. A livello delle fessure olfattorie, a esempio, la tenace adesione della dura sui fori olfattori della lamina cribra ne rende difficile una procedura di scollamento, è pertanto preferito in tale sede utilizzare la tecnica overlay. Anche lo spazio per il movimento degli strumenti risulta essere importante, tanto minore è lo spazio tanto più è preferibile una tecnica overlay. Ai fini classificativi la precedente distinzione fra le modalità di chiusura overlay, combinata (multilayer) ed obliterative è stata riconsiderata, ponendo maggiore attenzione sul numero di innesti inseriti e sulla loro localizzazione. Premesso che la tecnica obliterativa non è stata utilizzata in questa casistica sulle fistole rinoliquorali spontanee, e pertanto non verrà considerata, gli interventi riparativi sono stati così suddivisi:

Single layer: questa tecnica è stata effettuata nel 44% degli interventi riparativi per fistola rinoliquorale. E' costituita da un unico innesto extracranico utilizzato maggiormente nei difetti di piccole dimensioni localizzati a livello della fessura olfattoria (86% nella nostra casistica). Si procede con l'esposizione del difetto i cui

bordi ossei vengono successivamente regolarizzati con trapano intranasale. La zona contigua al difetto viene poi demucosizzata per accogliere l'innesto che viene posizionato sul lato connettivale, verso la fistola.

Double layer: 8% degli interventi, realizzata per i difetti del tetto etmoidale e delle fessure olfattorie. Consiste nell'impiego di due strati, uno underlay (intracranico extradurale) ed uno overlay. Il primo, underlay, viene posizionato tra la dura madre ed il piano osseo endocranico (in genere si utilizzano materiali autologhi quali cartilagine, osso, fascia), il secondo viene posizionato secondo la tecnica overlay (solitamente mucopericondrio settale o mucoperiostio turbinale).

Multilayer: per i difetti di grosse dimensioni e nei difetti a localizzazione multipla, esso viene realizzato mediante l'utilizzo di più strati, solitamente tre, il primo viene posizionato intradurale (sostituto durale o fascia), il secondo extradurale intracranico (cartilagine, osso, fascia), il terzo overlay (mucopericondrio, mucoperiostio o lembo peduncolato). In questo caso, allo scollamento della mucosa nasale dai margini deve corrispondere lo scollamento durale dal versante intracranico del basicranio. In alcuni casi è stato posizionato un quarto strato intranasale, solitamente un graft mucoperiosteale o un flap vascolarizzato. Questo intervento è stato realizzato nel 45,6% dei casi soprattutto a livello del recesso laterale dello sfenoide, del tetto etmoidale, della parete posteriore del seno frontale e della parete posteriore del seno sfenoidale.

Gasket-seal closure(chiusura a tappo di damigiana)[70]: questa tecnica prevede un primo innesto di fascia posizionato intracranico, lasciandone la porzione periferica dello stesso extracranico. Viene poi inserito un frammento di osso o cartilagine in posizione intracranica extradurale, come a formare un tappo di damigiana, per evitare

che la pressione intracranica ed i movimenti del parenchima possano condizionare uno spostamento della plastica. Completa la chiusura un ultimo strato extradurale posizionato secondo la tecnica overlay (mucopericondrio settale o mucoperiostio turbinale). E' stata utilizzata in un numero limitato di casi(2,6% della casistica), per fistole del recesso laterale dello sfenoide(2 pazienti) e del clivus(1 paziente). Non si sono mai verificate complicanze intraoperatorie.

Fase post-operatoria e follow-up

Il tempo di degenza e le misure terapeutiche dopo l'intervento chirurgico variano in base alle condizioni generali del paziente, alla sua compliance e alle caratteristiche della fistola. Nell'immediato postoperatorio i pazienti sono stati trasferiti direttamente al reparto, senza la necessità della terapia intensiva. Tutti i pazienti sono stati allettati e mantenuti in posizione supina col capo reclinato al massimo di 30° rispetto al piano del letto per 48 ore circa. I parametri vitali e la diuresi sono stati costantemente monitorati e la copertura antibiotica è stata mantenuta per dieci giorni circa. I tamponi nasali sono stati rimossi in seconda giornata. Durante la degenza si è cercato di limitare al massimo gli sforzi fisici attraverso il riposo obbligato e la somministrazione di lassativi ed antistaminici. I pazienti sono stati dimessi mediamente in sesta giornata, con ricoveri lievemente più brevi per le ricostruzioni a single layer e double layer(5 giorni). Ricoveri più lunghi sono stati richiesti per i pazienti sottoposti a tecnica ricostruttiva multilayer(6 giorni in media), gasket-seal (7 giorni), e approccio combinato(9 giorni). La dimissione è stata effettuata istruendo il paziente sulle norme di vita da attuare, egli infatti deve astenersi gli sforzi e

mantenere il riposo fisico per almeno 30 giorni, sconsigliati i viaggi aerei. Le medicazioni endonasali endoscopiche sono state effettuate quotidianamente durante il ricovero. Sono stati programmati controlli ambulatoriali a distanza, il primo a 10-15 giorni dall'intervento chirurgico, poi a 1, 3, 6, e 12 mesi, e se non si verificavano complicanze annuali fino al quinto anno ed in seguito biennuali. Durante le visite ambulatoriali sono state eseguite medicazioni endonasali endoscopiche, nelle quali si è proceduto ad asportare eventuali residui dei tamponi riassorbibili, aspirare la fibrina ed i coaguli intranasali e verificare la pervietà delle senotomie. La rimozione dei coaguli e della fibrina è indispensabile per poter visualizzare al meglio la plastica del basicranio, di cui ne viene verificata la tenuta. Durante l'endoscopia si è proceduto inoltre a verificare eventuali segni macroscopici di rinoliquorrea. Al bisogno è possibile riposizionare in sede spugne di materiale riassorbibile e tutore di Silastic. Sono state programmate risonanze magnetiche di controllo ogni 6 mesi per il primo anno, in seguito ogni 1-2 anni, fino a 5 anni dall'intervento chirurgico. Sedici pazienti hanno lamentato complicanze di vario genere sia nell'immediato postoperatorio che a distanza di anni. Tre di essi hanno presentato una recidiva di fistola rinoliquorale e sono stati tutti sottoposti a intervento di revisione. Ai fini di definire al meglio il successo terapeutico della nostra casistica le complicanze sono state suddivise fra quelle che hanno richiesto una successiva revisione di plastica del basicranio e quelle risolte attraverso altre misure terapeutiche. Di queste ultime 13 pazienti hanno lamentato le seguenti complicanze: nell'immediato postoperatorio si sono verificati episodi di febbri(3 casi), un caso di poliuria-polidipsia trattata con desmopressina, un caso di anemizzazione e un calo del visus con potenziali evocati ridotti. Sempre

nel postoperatorio un paziente è stato sottoposto a lisi di sinechia turbino settale in anestesia locale ed un altro è stato sottoposto a tamponamento nasale a causa della comparsa di epistassi. Nelle complicanze a distanza sono state praticate una lisi di sinechia turbinosettale ad un anno di distanza e un intervento di marsupializzazione di mucocele a tre anni, entrambi in anestesia locale. Solo 3 pazienti sono stati sottoposti a interventi di revisione delle senotomie e 2 pazienti sono stati sottoposti, rispettivamente a uno e due anni di distanza, a un intervento di revisione di senotomia frontale per stenosi cicatriziale del recesso frontale in anestesia generale. Uno di essi ha richiesto una seconda revisione pochi mesi dopo. Tre pazienti hanno avuto una recidiva di fistola rinoliquorale spontanea, con una percentuale di successo chirurgico, in questa casistica, del 97%. I tre pazienti che hanno manifestato la ricomparsa di rinoliquorrea successivamente al primo intervento, due maschi ed una femmina, non presentavano caratteristiche demografiche dissimili da quelle della popolazione in studio. Anche la sintomatologia e l'iter diagnostico non è stato differente dalla restante popolazione. L'unica nota interessante sembra venire dalla RM, che ha riscontrato una empty sella syndrome in due pazienti. Le localizzazioni della fistola erano 2 a livello della fessura olfattoria e 1 sulla parete posteriore dello sfenoide. L'approccio chirurgico è stato quello endonasale endoscopico per tutti con tecnica ricostruttiva single layer (fessura olfattoria) e double layer (parete posteriore dello sfenoide). I due pazienti con fistola rinoliquorale della lamina cribra hanno manifestato liquorrea nell'immediato postoperatorio e sono stati sottoposti, nelle settimane seguenti, a un intervento di revisione a livello della localizzazione primaria con tecnica ricostruttiva single layer. Uno dei due ha però necessitato di una ulteriore

revisione, definitiva, in double layer. L'ultimo paziente ha presentato una recidiva a distanza di settimane, anch'esso sulla sede della lesione primitiva (parete posteriore dello sfenoide). E' stato pertanto sottoposto a intervento di revisione con tecnica gasket seal (fascia lata + osso turbinale + fascia lata + muco periostio turbinale).

Discussione

Le fistole rinoliquorali spontanee rappresentano una patologia poco comune la cui diagnosi è spesso difficoltosa. Infatti se il sospetto clinico di una fistola post-traumatica è immediato, molto più difficoltoso risulta essere la diagnosi in caso di fistola spontanea. L'intermittenza dei sintomi, la scarsa evidenza degli stessi e l'assenza di anomalie esterne sono causa frequente di ritardo diagnostico. Attualmente questo gruppo di fistole presenta lo svantaggio di raccogliere tutti i casi cui non si sia riuscito a riconoscere il meccanismo causale, che quando presente, rimane misconosciuto e conseguentemente non trattato. Inoltre questo tipo di fistola, in base ai dati presenti in letteratura, risulta maggiormente associato a erniazioni meninee e a localizzazioni multiple, sincrone o metacrone e a un maggior tasso di recidiva[71]. La letteratura internazionale riporta, per quanto riguarda la localizzazione delle fistole, incidenze simili alla nostra popolazione di confronto. Gli studi qui analizzati identificano nella fessura olfattoria, nel tetto etmoidale e nel recesso laterale dello sfenoide i tre siti più frequenti per lo sviluppo di una fistola rinoliquorale spontanea. Secondo gli autori proposti queste tre localizzazioni coinvolgono da sole l'83% di tutte le fistole, nella nostra casistica questo dato raggiunge valori non dissimili, con un valore del 86%.

AUTORE	N.PAZIENTI	F.O.	T.E.	R.L.S.	S.A.	S.F.	ALTRO
YANG ⁷¹ (2011)	21	0	13	7	0	1	0
LOPATIN ²¹ (2011)	173	70	55	26	19	3	0
SETH ¹⁶ (2010)	39	20	3	12	0	0	4
BANKS ²⁷ (2009)	77	18	21	13	18	3	4
SCHUKNECHT ²⁴ (2008)	27	11	4	7	5	0	0
TOTALE	337	119	96	65	42	7	8

F.O. fessura olfattoria; T.E. tetto etmoidale; R.L.S. recesso laterale dello sfenoide; S.A. sfenoide altre localizzazioni; S.F. seno frontale.

L' algoritmo diagnostico da noi utilizzato ha permesso una rapida diagnosi ed una precisa localizzazione della fistola, e di conseguenza la pianificazione dell'intervento chirurgico più adeguato per il paziente. La ricerca della beta-2-transferrina e/o della beta-trace-protein nel secreto nasale dovrebbero essere il primo esame a cui i pazienti con sospetta fistola rinoliquorale spontanea vengono sottoposti al fine di identificare la presenza di liquor cefalorachidiano nel campione. Sono test di rapida esecuzione e richiedono volumi modesti di liquido. L'altissima sensibilità riportata nella nostra casistica (esami positivi nel 95,5% dei pazienti con fistola rinoliquorale spontanea), oltre al basso costo ed il facile impiego, ne fanno l'indagine di scelta per una corretta diagnosi. L'utilizzo della diagnostica per immagini(TC e RM) ha permesso di raggiungere ottimi risultati, il continuo miglioramento della tecnica ha aumentato la sensibilità di queste metodiche, che combinate hanno permesso di arrivare a diagnosi nella quasi totalità dei casi. In questo studio di particolare importanza si è rivelata essere la RMN che, grazie alla visualizzazione dei tessuti molli, ci ha permesso di identificare, qualora presenti, i segni indiretti di una ipertensione endocranica. In particolare la RMN pesata in T2 FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) si è

rivelata utile per la differenziazione fra liquor e liquido infiammatorio. La cisternografia RMN combina la possibilità di una diretta visualizzazione della fistola con una accurata definizione anatomica del distretto. Durante gli anni si è osservato un progressivo miglioramento della tecnica chirurgica, che ha visto l'abbandono totale dei derivati sintetici, giudicati non ottimali a causa della loro mancata integrazione nei tessuti circostanti, e l'introduzione di nuove tecniche di chiusura, come ad esempio la Gasket-Seal. L'approccio endoscopico endonasale ha inoltre soppiantato nella maggior parte dei casi gli approcci intracranici ed extracranici non endoscopici, relegando quest'ultima tecnica al solo intervento combinato endoscopico-lembo osteoplastico frontale per il trattamento delle fistole rinoliquorali spontanee della parete posteriore del seno frontale. I vantaggi della chirurgia endoscopica consistono soprattutto in una minore invasività, che consente di evitare le principali complicanze dell'approccio intracranico come la lesione del bulbo olfattorio con conseguentemente anosmia, l'edema cerebrale e l'encefalomalacia dovuta alla retrazione del lobo frontale e l'emorragia cerebrale. L'assenza di incisioni esterne costituisce inoltre un vantaggio non trascurabile dal punto di vista del paziente. In questa casistica il 97% dei casi la chirurgia endoscopica ha raggiunto il successo, risultato che rispecchia e supera quello riportato in letteratura, che nelle casistiche migliori si attesta al 89,2%[20]. Questo è stato reso possibile grazie ad una attenta valutazione delle caratteristiche della fistola, le quali una volta note hanno permesso una corretta selezione dell'intervento di scelta, del tipo di approccio e della tecnica ricostruttiva. La letteratura internazionale ha documentato una pressione endocranica aumentata in molti pazienti sottoposti a intervento chirurgico di

riparazione di una fistola rinoliquorale spontanea, con valori medi superiori a 25 cm H₂O, dove il valore di normalità è inferiore a 20 cm H₂O. Stando a quanto riportano in letteratura secondo Yang[71], Lopatin[21], Seth[16], Banks[27] e Schuknecht[24] le fistole rinoliquorali spontanee sembrano colpire maggiormente il sesso femminile, la sesta decade di vita e i soggetti in sovrappeso. La nostra casistica conferma questa ipotesi.

AUTORE	N.PAZIENTI	F	M	ETA'	BMI
YANG ⁷¹ (2011)	21	18	3	53	31,2
LOPATIN ²¹ (2011)	173	143	30		
SETH ¹⁶ (2010)	39	33	6	57,7	38,5
BANKS ²⁷ (2009)	77	57	20	51,4	35,4
SCHUKNECHT ²⁴ (2008)	27	17	10	51,1	
TOTALE	337	268 (79,5%)	69 (20,5%)	53	35,6

Questi dati presenti in letteratura e confermati dal nostro studio, assieme ai reperti di empty sella alla RM qui riscontrati, ricalcano i valori delle popolazioni affette da IIH. Fa eccezione l'età (l'IIH insorge attorno ai 20 anni, le fistole spontanee sono tipiche della sesta decade di vita), ma questo dato non è in contrasto, poiché è noto che per produrre un danno osseo, e quindi una fistola, siano necessari molti anni di pressioni elevate. Tali osservazioni pongono il dubbio che la maggior parte delle fistole rinoliquorali spontanee altro non siano che manifestazioni dell'IIH. A dare supporto questa teoria lo studio condotto da Schlosser[50] dimostra che il 72% dei pazienti affetti da fistola rinoliquorale spontanea rientra nei criteri diagnostici modificati da Dandy per l'IIH[5]. Sono anche stati descritti casi in cui l'aumento di pressione

liquorale ha dato come primo sintomo la liquorrea[72]. Una fistola rinoliquorale insorta in un paziente con IIH costituirebbe dunque una via di drenaggio del liquor iperteso e i reperti di empty sella alla RMN di questa casistica(32% dei pazienti) sarebbero suggestivi di una IIH non riconosciuta, a causa dell'effetto decompressivo della fistola medesima. Una IIH inizierebbe, attraverso transitori aumenti della pressione liquorale e prima di esitare in una IIH vera e propria, a causare un quadro di empty sella e/o di fistola rinoliquorale, con una conseguente remissione della sintomatologia ipertensiva. A favore di questa ipotesi lo studio di Maira et al.[41], che effettuò una misurazione continua della pressione del LCR in 11 pazienti con sindrome della sella vuota, riscontrandone valori aumentati costantemente nel 27% dei casi, mentre il 46% subiva aumenti transitori durante la fase REM del sonno. E' stato inoltre riscontrato in alcune casistiche di pazienti affetti da IIH, una prevalenza della empty sella con valori compresi fra il 70% ed il 100% dei casi in studio[49]. Va aggiunto inoltre che, secondo alcuni autori, fino al 15% dei pazienti con empty sella evolvono in una IIH[50]. Alcuni autori attribuiscono anche alla Sindrome delle apnee ostruttive del sonno un ruolo nella patogenesi della IIH. Prolungati episodi di desaturazione durante le apnee causerebbero una vasodilatazione cerebrale, con aumento di produzione di LCS e della sua pressione[40]. Disregolazioni endocrine del cortisolo sembrano anch'essi poter causare IIH[39]. L'obesità riscontrata in letteratura e nella nostra casistica avrebbe modo di influire su entrambi questi fattori. La maggior prevalenza delle fistole rinoliquorali spontanee nella popolazione femminile, in sovrappeso e di mezza età, secondo quanto stimato dalla letteratura internazionale e dal nostro studio, sembra validare questa ipotesi. Il passaggio da IIH a fistola

rinoliquorale spontanea sarebbe imputabile anche alla presenza delle granulazioni aracnoidali: queste a seguito di aumenti permanenti o transitori della pressione del LCS andrebbero incontro ad una espansione con la conseguente formazione di sacche contenenti liquor i cui aumenti pressori andrebbero poi col tempo ad erodere l'osso circostante. La presenza delle granulazioni aracnoidali a livello del basicranio su lamine ossee particolarmente fragili predisporrebbe alla formazione di fistole rinoliquorali. Questo sembra essere confermato dallo studio di Shetty et al.[22] che riscontra impronte di villi aracnoidali nel 63% dei pazienti affetti da fistola rinoliquorale spontanea. Pertanto l'ipotesi eziopatogenetica che attualmente riscuote maggiore consenso prende in considerazione, aumenti pressori costanti o temporanei del LCS, anomalie del basicranio e dei seni paranasali, deficit endocrini e granulazioni aracnoidali in zone "a rischio": tutti questi fattori concorrerebbero nella formazione delle fistole rinoliquorali spontanee. Indipendentemente dalla presenza di IIH la tecnica endoscopica endonasale raggiunge risultati assolutamente soddisfacenti in termini di successo. Il trattamento associato della presunta IIH, al contrario di quanto riportato in letteratura, non sembra essere necessario.

Conclusioni

E' stato ampiamente osservato in letteratura che le fistole rinoliquorali spontanee sono gravate da una percentuale di insuccessi chirurgici maggiore che nelle fistole rinoliquorali di altra causa. Queste ultime infatti hanno una percentuale di fallimento inferiore al 10% mentre le fistole ad eziologia ignota hanno, a seconda della casistica, percentuali di fallimento superiori, comprese fra il 10,8% ed il 25%. Tuttavia come si è dimostrato, è possibile ridurre notevolmente le percentuali di fallimento, portandoli a valori paragonabili alle fistole di altra natura. L'utilizzo di un valido algoritmo diagnostico-terapeutico ha infatti permesso una corretta e tempestiva diagnosi, una precisa localizzazione del difetto e un trattamento chirurgico ottimale. La possibilità di scegliere fra le varie tecniche d'approccio e di effettuare il tipo di chiusura ottimale, a seconda delle caratteristiche anatomopatologiche della fistola, risulta determinate per ottenere una così bassa percentuale di recidive. Il possibile ruolo eziopatogenetico della IIIH nelle fistole rinoliquorali spontanee è confermato anche se la sua presenza non sembra essere un fattore determinante per il successo dell'intervento chirurgico e il suo trattamento dovrebbe essere riservato solo ai casi di recidiva di fistola in diversa sede. Risulta comunque necessario un intervento multidisciplinare al fine di diagnosticare tempestivamente la presenza dell'IIIH nei pazienti con diagnosi di fistola rinoliquorale spontanea, per poter porre in essere un protocollo diagnostico-terapeutico adeguato, da integrarsi con gli esami cui questi pazienti già si sottopongono per le fistole rinoliquorali spontanee. Una maggiore comprensione della fisiopatologia delle fistole rinoliquorali spontanee potrebbe portare a un corretto inquadramento e a una adeguata classificazione di tale patologia

poiché riconoscerne i meccanismi causali consentirebbe un miglioramento della loro gestione e permetterebbe di intraprendere, quando necessario, il trattamento più adeguato.

Bibliografia

- 1) Escat E. Ecoulement spontané de liquide céphalorachidien par le conduit auditif externe, fistule congénitale probable. *Arch Int Laryngol* 1897;10:653-9
- 2) O'Connell JE. Primary spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 1964 Jun;27:241-6
- 3) Ommaya AK, Di Chiro G, Baldwin M, Pennybacker JB. Non-Traumatic cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 1968 Jun;31(3):214-25.
- 4) Dandy WD. Pneumocephalus. *Arch Surg* 1926; 12:949-982
- 5) Dandy WE. Intracranial pressure without brain tumor: diagnosis and treatment. *Annals of Surgery*.1937;106:492–513.
- 6) Dohlman G. Spontaneous cerebrospinal rhinorrhea. *Acta Otolaryngol*. 1948; 67:20-23
- 7) Wigand ME. Transnasal ethmoidectomy under endoscopic control. *Rhinology* 1981; 19:7- 15
- 8) Mattox De, Kennedy Dw: Endoscopic management of cerebrospinal fluid leaks and cephaloceles. *Laryngoscope* 1990;100: 857-862
- 9) Stammberger H: Surgical occlusion of cerebrospinal fluid fistulas of anterior skull base using intrathecal sodium fluorescein. *Laryngorhinootologie* 1997; 76: 595-607
- 10) Stankiewicz Ja: Cerebrospinal fluid fistula and endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1991; 101; 250-256
- 11) Castelnovo P, Mauri S, Locatelli D, Emanuelli E, Delu G, Di Giulio G:

Endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea: learning from our failures. *Am J Rhinol* 2001; 15(5): 333-342

12) Castelnovo P, Locatelli D, Mauri S, De Bernardi F: Extended endoscopic approaches to the skull base, anterior cranial base CSF leaks in: De Divitiis E, Cappabianca P: Endoscopic endonasal trans-sphenoidal surgery. Springer Wien New York 2003 cap.9; 137-138.

13) Lanza Dc: Endoscopic repair of cerebrospinal fluid fistulae and encephaloceles. *Laryngoscope* 1996; 106: 1119-1125.

14) Arrer E, Meco C, Oberascher G, Piotrowski W, Albegger K, Patsch W. β -Trace Protein as a Marker for Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea. *Clinical Chemistry* 2002; 48:939-941

15) Alonso RC, de la Pena MJ, Caicoya AG, Rodriguez MR, Moreno EA, de Vega Fernandez VM. Spontaneous skull base meningoencephaloceles and cerebrospinal fluid fistula *Radiographics*. 2013 Mar-Apr 2013; 33(2):553-570

16) Seth R, Rajasekaran K, Luong A, Beginner MS, Batra Ps. Spontaneous CSF leaks: factors predictive of additional interventions. *Laryngoscope*. Nov 2010;120(11):2141-2146

17) Catala M. Embryology of the sphenoid bone *J Neuroradiol*. 2003;30:196–200.

18) Buchfelder M, Fahlbusch R, Huk WJ, Thierauf P. Intrasphenoidal encephaloceles- -a clinical entity. *Acta Neurochir (Wien)* 1987;89:10–15.

19) J. Wysocki, J. Reymond, H. Skarzynski, and B. Wro'bel. "The size of selected human skull foramina in relation to skull capacity," *FoliaMorphologica*, vol. 65, no. 4, pp. 301–308, 2006.

- 20) Woodworth BA, Prince A, Chiu AG et al. Spontaneous CSF leaks: a paradigm for definitive repair and management of intracranial hypertension. *Otolaryngol Head Neck Surg.* Jun 2008;138(6):715-720
- 21) Lopatin AS, Kapitanov DN, Potapov AA. Spontaneous CSF Leaks and Meningoencephaloceles: Endoscopic repair and Possible Etiology *Otorhinolaryngology Clinics: An International Journal*, September-December 2011; 3(3): 151-155.
- 22) Shetty PG, Shroff MM, Fatterpekar GM et al. A retrospective analysis of spontaneous sphenoid sinus fistula: MR and CT findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* Feb 2000; 21(2):337-342.
- 23) Peter Valentin Tomazic and Heinz Stammberger Spontaneous CSF-leaks and meningoencephaloceles in sphenoid sinus by persisting Sternberg's canal* *Rhinology*, 47, 369-374, 2009
- 24) Schuknecht B, Simmen D, Briner HR, Holzmann D. Nontraumatic skull base defects with spontaneous CSF rhinorrhea and arachnoid herniation: imaging findings and correlation with endoscopic sinus surgery in 27 patient. *AJNR Am J Neuroradiol.* Mar 2008;29(3):542-549.
- 25) Martin C, Praders JM, Perron X, Barral F, Brunon J. Apparently primary cerebrospinal rhinorrhea. Apropos of 4 cases. *AnnOtolaryngolChirCervicofac.* 1991;108(1):41-8.
- 26) Har-El G. What is a "spontaneous" cerebrospinal fluid rhinorrhea? Classification of cerebrospinal fluid leaks. *AnnOtolRhinolLaryngol.* 1999;108:323-6
- 27) Banks CA, Palmer JN, Chiu Ag, O'Malley BW, Woodworth BA, Kennedy DW.

Endoscopic closure of CSF rhinorrhea: 193 cases over 21 years. *Otolaryngol Head Neck Surg.* Jun 2009; 140(6):826-833.

28) Schlosser Rj, Bolger WE. Spontaneous nasal cerebrospinal fluid leaks and empty sella syndrome: a clinical association. *Am J Rhinol.* 2003 Mar-Apr 2003; 17(2):91-96

29) Kerman M, Cirak B, Dagtekin A. Management of skull base fractures. *Neurosurg Q* 2002;12:23–41.

30)Hegazy HM, Carrau RL, Snyderman CH, Kassam A, Zweig J. Transnasal endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea: a meta analysis. *Laryngoscope* 2000; 110:1166- 1171

31)Marentette LJ, Valentino J. Traumatic anterior fossa cerebrospinal fluid fistulae and craniofacial considerations. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1991; 24:151-63

32) Prosser et al. Traumatic cerebrospinal fluid leaks. *OtolaryngolClin N Am* 44 (2011) 857-853.

33) Friedman JA, Ebersold MJ, Quast LM. Post-traumatic cerebrospinal fluid leakage. *World J Surg* 2001;25:1062–6.

34) Zlab MK, Moore GF, Daly DT, Jonkers AJ. Cerebrospinal fluid rhinorrhea: A review of the literature. *Ear Nose Throat J* 1992; 71:314-7

35) Tomazic PV, Stammberger H, Koele W, Gerstenberger C. Ethmoid roof CSF-leak following frontal sinus balloon sinuplasty. *Rhinology.* 2010 Jun;48(2):247-50. doi: 10.4193/Rhin09.129.

36) Gray ST, Wu AW. Pathophysiology of iatrogenic and traumatic skull base injury. *Adv Otorhinolaryngol.* 2013;74:12-23.

- 37) Biousse V, Bruce BB, Newman NJ. Update on the pathophysiology and management of idiopathic intracranial hypertension. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. May 2012;83(5):488-494
- 38) Stucken EZ, Selesnick SH, Brown KD. The role of obesity in spontaneous temporal bone encephaloceles and CSF leak. *OtolNeurotol*. Oct 2012;33(8):1412-1417.
- 39) Hoffmann J, Goadsby PJ. Update on intracranial hypertension and hypotension. *CurrOpin Neurol*. Jun 2013;26(3):240-247.
- 40) Jindal M, Hiam L, Raman A, Rejali D. Idiopathic intracranial hypertension in otolaryngology. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Jun 2009; 266(6):803-806
- 41) Maira G, Anile C, Cioni B, et al. Relationship between intracranial pressure and diurnal prolactin secretion in primary empty sella. *Neuroendocrinology*. Feb 1984;38(2):102-107
- 42) Soler ZM, Schlosser RJ. Spontaneous cerebrospinal fluid leak and management of intracranial pressure. *AdvOtorhinolaryngol*. 2013;74:92-103
- 43) Brainard L, Chen DA, Aziz KM, Hillman TA Association of benign intracranial hypertension and spontaneous encephalocele with cerebrospinal fluid leak. *OtolNeurotol*. Dec 2012;33(9):1621-1624.
- 44) Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. Nov 2002;59(10):1492-1495
- 45) Smith JL (1985). "Whence pseudotumor cerebri?". *Journal of clinical neuro-ophthalmology* 1985; 5: 55–6
- 46) Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial

hypertension. *Neurology* 2002;59(10):1492-5.

47) Maralani Pj, Hassanlou M, Torres C, et al. Accuracy of brain imaging in the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. *ClinRadiol*. Jul 2012;67(7):656-663

48) Clark D, Bullock P, Hui T, Firth J. Benign intracranial hypertension: a cause of CSF rhinorrhoea. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. Jul 1994; 57(7):847-849.

49) Prichard CN, Isaacson B, Oghalai JS, Coker NJ, Vrabc JT. Adult spontaneous CSF otorrhea: correlation with radiographic empty sella. *Otolaryngol Head Neck Surg*. May 2006;134(5):767-771

50) Schlosser RJ, Bolger WE. Significance of empty sella in cerebrospinal fluid leaks. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Jan 2003;128(1):32-38

51) Copp AJ, Greene ND. Neural tube defects-disorders of neurulation and related embryonic processes. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*.2013 Mar;2(2):213-27

52) Vijay K., Lisa A., Endoscopic cerebrospinal fluid repair. *Otolaryngol head and neck surg* 1996; 7: 269 – 274

53) Lam A, Holbrook E. Skull Base Anatomy and CSF Rhinorhea *AdvOtorhinolaryngol*. 2013 vol 74

54) Wise SK, Schlosser RJ. Evaluation of spontaneous nasal cerebrospinal fluid leaks. *CurrOpinOtolaryngol Head Neck Surg*. Feb 2007;15(1):28-34

55) Kirchner FR, Proud GO Method for the identification and localization of cerebrospinal fluid, rhinorrea and otorrhea. *Laryngoscope* 1960; 70:921-931

56) Wolf G et al. Endoscopic detection of cerebrospinal fluid fistulas with a fluorescence technique. Report of experiences with over 925 cases. *Laryngorhinootologie* 1997; 76:588-594.

- 57) Meco C et al Comprehensive algorithm for skull base dural lesion and cerebrospinal fluid leaks diagnosis. *Laryngoscope* 2004; 114:991-9.
- 58) Moralee SJ. Should prophylactic antibiotics be used in the management of cerebrospinal fluid rhinorrhea following endoscopic sinus surgery? A review of the literature. *Clin Otolaryngol* 1995; 20:100-2
- 59) Brodie HA. Prophylactic antibiotics for posttraumatic cerebrospinal fluid fistulas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997; 123:749-752
- 60) Marshall AH, Jones NS, Robertson IJA. CSF rhinorrhea: the place of endoscopic sinus surgery. *Br J Neurosurg.* 2001; 15:8-12
- 61) Giovannetti F, Ruggeri A, Buonaccorsi S, Pichierri A, Valentini V. Endoscopic endonasal approaches for cerebrospinal fluid leaks repair. *J Craniofac Surg.* 2013 Mar;24(2):548-53. doi: 10.1097/SCS.0b013e318268cf15.
- 62) Neel HB 3rd, McDonald TJ, Facer GW. Modified Lynch procedure for chronic frontal sinus diseases: rationale, technique, and long-term results. *Laryngoscope.* 1987 Nov;97(11):1274-9.
- 63) Prikett KK, Wise SK. Grafting materials in skull base reconstruction *Adv Otorhinolaryngol.* 2013;74:24-32.
- 64) Schick B, Wolf G, Romeike BF, Mestres P, Praetorius M, Plinkert PK. Dural cell culture. A new approach to study duraplasty. *Cells Tissues Organs.* 2003;173(3):129-37.
- 65) Hadad G. et al. A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap. *Laryngoscope.* 2006 Oct;116(10):1882-6.

- 66) Kim GG, Hang AX, Mitchell CA, Zanation AM. Pedicledextranasal flaps in skull base reconstruction. *AdvOtorhinolaryngol.* 2013;74:71-80
- 67) Ting JY, Metson R. Free graft techniques in skull base reconstruction. *AdvOtorhinolaryngol.* 2013;74:33-41.
- 68) Chin D, Harvey RJ. Endoscopic reconstruction of frontal, cribriform and ethmoid skull base defects. *AdvOtorhinolaryngol.*2013;74:24-32.
- 69) Castelnuovo P, Delù G, Locatelli D, Padoan G, Bernardi FD, Pistochini A, Bignami M. Endonasal endoscopic duraplasty: our experience. *Skull base.* 2006 Feb;16(1):19-24
- 70) Garcia-Navarro V, Anand VK, Schwartz TH. Gasket Seal Closure for Extended Endonasal Endoscopic Skull Base Surgery: Efficacy in a Large Case Series. *World Neurosurg.* 2011 Nov 7.
- 71) Yang Z, Wang B, Wang C, Liu P. Primary spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea: a symptom of idiopathic intracranial hypertension? *J Neurosurg.* Jul 2011; 115(1):165-170.
- 72) Bledsoe JM, Moore EJ, Link Mj. Refractory cerebrospinal fluid rhinorrhea secondary to occult superior vena cava syndrome and benign intracranial hypertension: diagnosis and management. *Skul Base* Jul 2009;19(4):279-285

Ringraziamenti

Vorrei ringraziare il Professor Lorenzo Dominioni e il Dottor Sergio Balbi per la disponibilità accordatami; il Professor Giustino Tomei e il Professor Paolo Castelnuovo per quanto mi hanno insegnato; i colleghi strutturati e specializzandi che hanno condiviso con me parte del percorso formativo e lavorativo.

Un ringraziamento particolare va a mio padre, a mia madre alle mie sorelle e a mio fratello.

Un pensiero di gratitudine non puo' non andare a Nella.

Sono felice, inoltre, di poter ringraziare i miei veri amici, loro sanno chi sono.

Ringrazio infine Paola, Alma e Pietro per avermi reso, e per continuare a rendermi, felice.