

F. De Bona, L. Fabbrocini  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

## STATO DELL'ARTE

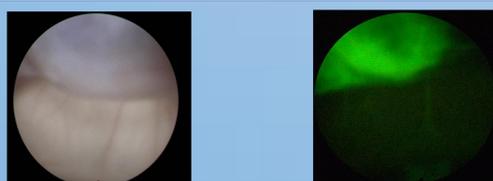
Gli **organi circumventricolari** (CVOs) sono strutture neuroepiteliali specializzate localizzate in corrispondenza della parete del III e del IV ventricolo cerebrali lungo la linea mediana. La loro peculiarità è l'assenza della **barriera ematoencefalica** (BBB), rappresentando così una finestra del sistema nervoso centrale sul circolo ematico sistemico. Se ne conoscono sette: organo subfornicale (SFO), organo vascoloso della lamina terminalis (OVL), area postrema (AP), eminenza mediana (ME), neuroipofisi (NH), organo subcommissurale (SCO) ed epifisi (PG). In particolare, ME si trova nella zona in cui viene praticata la **terzoventricolocisternostomia endoscopica** (ETV), procedura terapeutica nell'**idrocefalo ostruttivo**. Sembra tuttavia che i CVOs non siano privi di funzione ma abbiano un **ruolo omeostatico e adattivo-regolatorio**. L'impiego di fluoresceina sodica durante la neuroendoscopia permette la visualizzazione di alcuni di questi, tra cui ME, e potrebbe consentirne almeno in parte il risparmio in modo da conservarne la funzione.

Kubo et al. per primi hanno visualizzato i CVOs in endoscopia a fluorescenza mutuando la tecnica dall'angiografia con fluoresceina sodica per la retinopatia diabetica. In Italia i pionieri di questa tecnica sono stati i neurochirurghi del gruppo del Prof. Longatti dell'ospedale di Treviso.

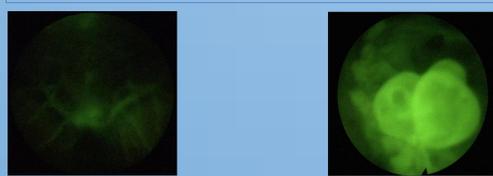
## MATERIALI E METODI

Il lavoro di ricerca si è basato sulla revisione di una casistica di 7 pazienti sottoposti a **neuroendoscopia** tra Luglio 2018 e Marzo 2019 presso l'U.O. di Neurochirurgia dell'ospedale civile di Baggiovara.

Ci si è avvalsi di videoregistrazioni operatorie e della ricerca in letteratura riguardo la visualizzazione dei CVOs in vivo e le conoscenze attuali sulle loro funzioni. Viene impiegato un endoscopio flessibile con modalità di osservazione duale, prima in luce bianca poi in fluorescenza, dopo la somministrazione endovenosa di 500 mg di **fluoresceina sodica**. Durante ETV la stomia viene realizzata in corrispondenza del **tuber cinereum**. Le procedure vengono registrate e revisionate per definire i pattern di fluorescenza delle aree funzionalmente attive. Il tasso di complicità dell'intervento di ETV in letteratura si aggira intorno al 5-10%. Tra queste si enumerano: danno vascolare (arteria basilare), lesioni al parenchima cerebrale, paralisi di nervi cranici (III), infezioni, fistola liquorale, ematoma subdurale. Inoltre, in alcuni report vengono riportati disordini metabolici come iponatriemia, diabete insipido, perdita del senso della sete, disturbi alimentari, deficit di GH e amenorrea.



**Organo vascoloso della lamina terminalis** –  
Visione in luce bianca e fluorescenza



Visione in fluorescenza della rete vascolare subependimale e dei plessi corioidei

## DISCUSSIONI E IMPATTO DELLA RICERCA

Fatta eccezione per epifisi e neuroipofisi, le funzioni dei CVOs nell'uomo non sono ancora state ben definite. Tuttavia sono riportate in letteratura varie ipotesi in base a studi su animali (Tabella 2). Tra i CVOs, ne sono stati individuati tre (OVL, SFO, AP) che, mediante specifici recettori, avrebbero una **funzione sensoriale** (s). La maggior parte dei CVOs sembra essere attivata dalla privazione di acqua e sali, essendo questi organi coinvolti nella **regolazione idroelettrolitica e cardiovascolare**. Già alcuni case reports hanno riportato casi di iponatriemia associati a crisi epilettiche in pazienti pediatriche sottoposti a ETV. Inoltre, il complesso OVL/ME modula la **secrezione degli ormoni ipotalamo-ipofisari**. A questo proposito, sono stati descritti casi di disregolazioni neuroendocrine in seguito a procedure di ETV come diabete insipido, deficit di ormone della crescita, amenorrea e disturbi del comportamento alimentare. AP, invece, ha un ruolo nel **riflesso dell'emesi** e nella regolazione del comportamento alimentare, quindi in futuro si potrebbe ipotizzare quest'area come target neurochirurgico per il trattamento di vomito incoercibile e dei disturbi del comportamento alimentare. Al SCO è stata attribuita una funzione particolare di regolazione della composizione e **detossificazione del liquor**, nonché trasporto di neurotrasmettitori. In tutte le specie è stata osservata una correlazione tra l'assenza o la lesione di SCO e la presenza di idrocefalo congenito.

Dalla nostra ricerca emerge la sicurezza della procedura, la ripetibilità con cui i CVOs possono essere visualizzati grazie alla fluoresceina, ma anche la loro rilevanza funzionale. Perciò ETV con fluoresceina si pone come un'ottima tecnica sia per la **risoluzione** dell'idrocefalo ostruttivo che per il **risparmio** di queste importanti strutture anatomiche.

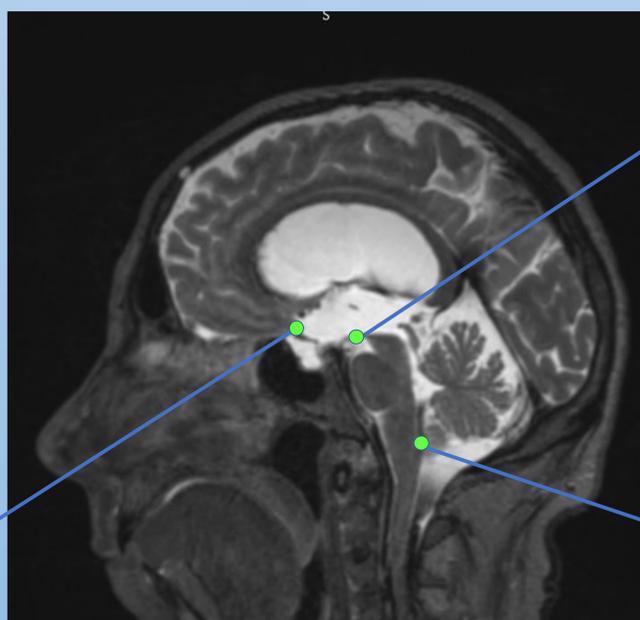
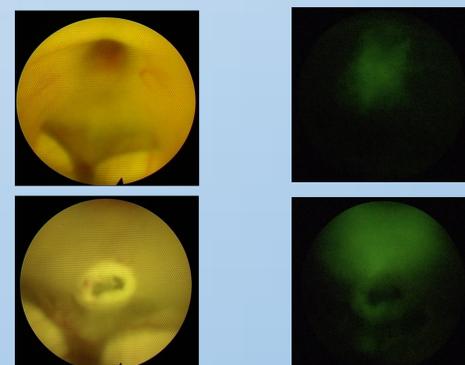
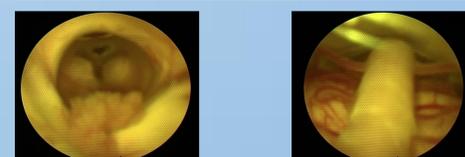


Tabella 2 – Funzioni dei CVOs

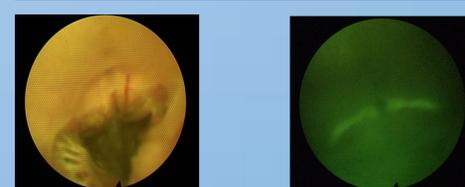
CVOs	Secrezione	Recettori	Funzioni
ME	Mediante NO regola la secrezione di GHRH e GnRH		Regola secrezioni ormonali ipotalamiche
OVL (s)	Regola la secrezione di ADH e LHRH	TRPV1 AG II	Regolazione senso della sete, osmolarità e appetito per il sodio
SFO (s)	AG II	AG II Na+	Regola la pressione arteriosa, osmolarità appetito per il sodio e bilancio energetico
AP (s)		Grelina Amilina Chemocettori	Nausea, vomito Omeostasi cardiorespiratoria ed idroelettrolitica (NTS)
SCO	GP di Reissner, transtiretrina, FGF, spondina (neurogenesi dopaminergica)	Serotoninergici (connessione coi nuclei dorsali del Rafe)	Omeostasi idrica, composizione e detossificazione del liquor, trasporto di neurotrasmettitori, sopravvivenza neuronale
PG	Melatonina		Regolazione dei ritmi circadiani Neurosviluppo
NH	ADH Ossitocina		Riassorbimento H <sub>2</sub> O, vasocostrizione, contrazione della muscolatura liscia dell'utero e secrezione del latte



**Eminenza mediana** (morfologia a pentagono) –  
Visione in luce bianca e in fluorescenza prima e dopo la procedura di ETV



Pavimento del III ventricolo dopo la procedura di ETV, attraverso la stomia è possibile visualizzare il decorso dell'arteria basilare



**Area postrema** (morfologia a foglia) –  
Visione in luce bianca e in fluorescenza

## RISULTATI

Sulla casistica di **7 pazienti**, in 5 di questi è stato possibile evidenziare ME, OVL e AP in modalità fluorescente (essendo i CVOs privi di BBB). Nei restanti 2 pazienti non è stata visualizzata AP perché non sono stati navigati l'Acquedotto del Silvio e il IV ventricolo. In 3 pazienti è stata svolta la procedura di ETV, tuttavia solo nel paziente n. 7 è stato possibile **risparmiare totalmente ME** per motivi anatomici. Dei restanti 4 pazienti, 3 sono stati sottoposti a evacuazione endoscopica di emorragia ventricolare e 1 alla rimozione di cisti colloide del III ventricolo. Tutti i 7 interventi hanno ripristinato una buona dinamica liquorale e normalizzato la pressione endocranica. Non sono mai state riscontrate complicanze intraoperatorie.

Tabella 1 - Risultati

N. pz.	Età e sesso	Data intervento	Tipo di idrocefalo	Causa di idrocefalo	Tipo di intervento	CVOs evidenziati
1	64, M	17/07/18	Tetraventricolare	Emorragia da aneurisma ACM sx	Evacuazione neuroendoscopica di emorragia ventricolare	ME, OVL, AP
2	84, F	22/08/18	Triventricolare	Neoplasia fossa cranica posteriore	ETV	ME, OVL
3	65, F	22/08/18	Triventricolare	Stenosi acqueduttale membranosa	ETV	ME, OVL, AP
4	38, F	09/10/18	Monoventricolare	Cisti colloide del III ventricolo	Rimozione cisti colloide	ME, OVL
5	71, F	21/11/18	Tetraventricolare	Emorragia da aneurisma ACoA	Evacuazione neuroendoscopica di emorragia ventricolare	ME, OVL, AP
6	67, M	28/11/18	Tetraventricolare	Emorragia tipica	Evacuazione neuroendoscopica di emorragia ventricolare	ME, OLT, AP
7	65, M	11/03/19	Triventricolare	Stenosi acqueduttale membranosa	ETV	ME, OVL, AP

## BIBLIOGRAFIA

- Kiecker C. The origins of the circumventricular organs. J Anat. 2018;232(4):540–53.
- Longatti P, Porzionato A, Basaldella L, Fiorindi A, De Caro P, Feletti A. The human area postrema: clear-cut silhouette and variations shown in vivo. J Neurosurg. 2015 May;122(5):989–95.
- Longatti P, Basaldella L, Sammartino F, Boaro A, Fiorindi A. Fluorescein-enhanced characterization of additional anatomical landmarks in cerebral ventricular endoscopy. Neurosurgery. 2013 May;72(5):855–60.
- Kubo S, Inui T, Yamazato K. Visualisation of the circumventricular organs by fluorescence endoscopy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Feb;75(2):180.
- Basaldella L, Fiorindi A, Sammartino F, De Caro P, Longatti P. Third ventriculostomy site as a neuroreceptorial area. Childs Nerv Syst. 2014 Apr;30(4):607–11.
- Kaur C, Ling E-A. The circumventricular organs. Histo Histopathol. 2017 Sep;32(9):879–92.
- Hiyama TY, Noda M. Sodium sensing in the subfornical organ and body-fluid homeostasis. Neurosci Res. 2016 Dec;113:1–11.
- Peng N, Wei CC, Oparil S, Wyss JM. The organum vasculosum of the lamina terminalis regulates noradrenaline release in the anterior hypothalamic nucleus. Neuroscience. 2000;99(1):149–56.
- Shi P, Stocker SD, Toney GM. Organum vasculosum laminae terminalis contributes to increased sympathetic nerve activity induced by central hyperosmolality. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007 Dec;293(6):R2279–2289.
- Snyder A, Smedley AD, Reich SG. Intractable Nausea Due to the Area Postrema Syndrome of Neuromyelitis Optica: An Uncommon Cause of a Common Symptom. J Emerg Med. 2017 Nov;53(5):e73–6.
- Wilson AJ, Carati CJ, Gannon BJ, Haberberger R, Chataway TK. Aquaporin-1 in blood vessels of rat circumventricular organs. Cell Tissue Res. 2010 Apr;340(1):159–68.
- Duverney HM, Risold P-Y. The circumventricular organs: an atlas of comparative anatomy and vascularization. Brain Res Rev. 2007 Nov;56(1):119–47.
- Amaral FG do, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. Arch Endocrinol Metab. 2018 Aug;62(4):472–9.
- Elgot A, Aboucha S, Bouyatas MM, Fèvre-Montange M, Gamrani H. Water deprivation affects serotonergic system and glycoprotein secretion in the sub-commissural organ of a desert rodent Meriones shawi. Neurosci Lett. 2009 Nov 27;466(1):6–10.
- Paes-Leme B, Dos-Santos RC, Mecawi AS, Ferguson AV. Interaction between angiotensin II and glucose sensing at the subfornical organ. J Neuroendocrinol. 2018 Dec;30(12):e12654.
- Ch'ng SS, Lawrence AJ. The subfornical organ in sodium appetite: Recent insights. Neuropharmacology. 2018 Aug 15;
- Rodríguez EM, Blázquez JL, Guerra M. The design of barriers in the hypothalamus allows the median eminence and the arcuate nucleus to enjoy private milieus: the former opens to the portal blood and the latter to the cerebrospinal fluid. Peptides. 2010 Apr;31(4):757–76.
- Rizzoti K, Lovell-Badge R. Pivotal role of median eminence tanycytes for hypothalamic function and neurogenesis. Mol Cell Endocrinol. 2017 15;445:7–13.

## CONCLUSIONI

L'utilizzo della fluoresceina in neuroendoscopia è una prerogativa di pochi centri, rappresentando un pregio della nostra ricerca. La **fluorescenza contrastografica** della ME è stata costantemente rilevata in tutti i pazienti e consentirebbe il risparmio almeno parziale di questa struttura, rendendo la procedura chirurgica meno funzionalmente impattante. Trattandosi di una **metodica innovativa** i limiti principali del lavoro sono stati la ristretta casistica e l'impossibilità di determinare l'efficacia dell'ETV con fluoresceina nel conservare la funzione di ME, non essendo stato valutato l'assetto endocrino pre e post-operatorio. Ricerche future riguardanti i CVOs e le loro funzioni potrebbero introdurre **nuove prospettive** terapeutiche in campo neurochirurgico.

## RICONOSCIMENTI

Si ringrazia l'U.O. di Neurochirurgia dell'OCSAE di Baggiovara (MO), in particolare il Dottor A. Feletti, prima di tutto per averci trasmesso il suo entusiasmo ed interesse per un tema così poco conosciuto. Gli siamo riconoscenti per la disponibilità, per averci coinvolto nel progetto e concesso di avvalerci della Sua casistica operatoria.