

Zastosowanie kleju cyjanoakrylowego i kopolimeru etylenu z alkoholem winylowym w leczeniu malformacji naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego

MACIEJ GUZIŃSKI, JACEK KURCZ,
SŁAWOMIR BEREZA, JERZY GARCAREK,
MAREK SĄSIADK

Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej
i Neuroradiologii Katedry Radiologii
AM we Wrocławiu

Streszczenie

Malformacje naczyniowe układu nerwowego to głównie naczyniaki tętniczo-żylne i przetoki oponowe. Są one stosunkowo rzadkimi zaburzeniami rozwojowymi układu naczyniowego i cechują się ogromną różnorodnością angioarchitektoniczną. Najpoważniejszym ich powikłaniem są krwawienia śródmózgowe lub śródrdzeniowe. W związku z dużą zmiennością osobniczą malformacji nie jest jeszcze w pełni ustalone postępowanie, które miałyby prowadzić do ich całkowitego wyleczenia lub zapobiegnięcia krwawieniu.

W ostatnich latach najdynamiczniej rozwijającą się metodą leczniczą jest obliteracja nieprawidłowo rozwiniętych naczyń malformacji, przy użyciu kleju cyjanoakrylowego (NBCA) lub kopolimeru etylenu z alkoholem winylowym (EVOH), tak zwana embolizacja wewnątrznaczyniowa. W przeciwieństwie do klasycznej operacyjnej resekcji patologicznych naczyń, procedura wewnątrznaczyniowa jest znacznie mniej inwazyjna, a okres hospitalizacji krótszy.

W niniejszej publikacji omówiono charakterystykę cech i własności materiałów embolizacyjnych (cyjanoakrylu i kopolimeru), oraz zastosowanie tych związków w leczeniu patologii naczyniowej ośrodkowego układu nerwowego. Opisano również procedurę wewnątrznaczyniowego wprowadzenia materiału embolizacyjnego do naczyń malformacji.

Na podstawie analizowanej literatury i doświadczeń własnych można stwierdzić, że stosowanie kleju cyjanoakrylowego i kopolimeru etylenu z alkoholem winylowym jest relatywnie bezpieczną metodą terapeutyczną pozwalającą – w części przypadków – na całkowitą embolizację patologicznych naczyń. Wraz z rozwojem instrumentarium endowaskularnego i doskonaleniem materiałów embolizujących, należy się spodziewać dalszego intensywnego doskonalenia tej techniki.

Słowa kluczowe: malformacje tętniczo-żylne (AVM), embolizacja wewnątrznaczyniowa, klej cyjanoakrylowy, kopolimer etylen-alkohol winylowy

Application of cyanoacrylate glue and ethylene vinyl alcohol copolymer for the treatment of vascular malformations of the central nervous system

Summary

Arterio-venous malformations (AVMs) and dural arterio-venous fistulas (AVFs) are relatively rare developmental vascular system disorders and constitute the majority of vascular malformations of the nervous system. The malformations are characterized by a large variety of vascular architecture. Intracranial

or intramedullary hemorrhage constitute the most serious complications of the malformations. The algorithm of management aiming at complete recovery or hemorrhage prevention has not been completely established yet due to considerable individual variability of malformations.

The obliteration of malformations pathological vessels using cyanoacrylate glue or ethylene vinyl alcohol copolymer (EVOH) – so called endovascular embolization – has been the most dynamically developing treatment method recently. The procedure, unlike classical surgical resection of pathological vessels, is significantly less invasive and associated with shorter hospitalization period.

The features and properties of embolization agents (cyanoacrylate and EVOH) as well as application of the agents for treatment of the vascular pathologies of the central nervous system are discussed in the paper. The procedure of endovascular introduction of embolization agents into the lumen of malformation vessels is also presented in the article.

The analyzed literature and own experiences allow to claim that the application of cyanoacrylate and EVOH is a relatively safe therapeutic method that in part of the cases enables complete embolization of pathological vessels. The development of endovascular systems and the advances in embolization agents should trigger further intensive improvement of the technique.

Key words: arterio-venous malformation (AVM), embolization, cyanoacrylate glue, ethylene vinyl alcohol copolymer

Malformacje tętniczo-żylne (*arterio-venous malformation* – AVM) i oponowe przetoki tętniczo-żylne – (*dural arterio-venous fistula* – AVF), stanowią stosunkowo rzadkie i jeszcze niezbyt dokładnie poznane zaburzenie rozwojowe. Przyjmuje się, że są wynikiem nieprawidłowego rozwoju układu naczyniowego mózgowia i rdzenia kręgowego najpewniej w okresie embriogenezy. Cechują się one ogromną różnorodnością, wręcz niepowtarzalnością angioarchitektoniczną. Większość malformacji jest niema klinicznie, jednak w niektórych przypadkach jej występowanie może stanowić poważne zagrożenie dla

zdrowia i życia. Triadę najpoważniejszych powikłań wywołanych przez malformacje stanowią: krwawienia wewnątrzczaszkowe lub wewnątrzrdzeniowe, ataki padaczkowe i ogniskowe zaburzenia neurologiczne.

Częstość występowania AVM szacuje się na 1 przypadek na 5000 osób. Każda malformacja tętniczo-żylna znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego lub wewnątrzrdzeniowego, a u ponad połowy pacjentów – zwłaszcza w młodym wieku – pierwszą manifestacją malformacji jest właśnie krwawienie. Najczęściej źródłem krwawienia jest samo AVM/AVF, ale również może ono być wynikiem pęknięcia pseudotętniaka towarzyszącego malformacji. Ocenia się, że AVM są przyczyną około 9% krwawień wewnątrzczaszkowych i 2% wszystkich udarów. Warto podkreślić, że średni wiek chorych leczonych z powodu malformacji naczyniowej nie przekracza czterdziestu kilku lat [1].

Malformacje tętniczo-żylne należą do grupy nieproliferacyjnych zmian patologicznych naczyń ośrodkowego układu nerwowego. Cechą odróżniającą je od pozostałych malformacji (np. naczynek jamistych), jest ich przepływowy charakter czyli obecność niefizjologicznego połączenia łożyska tętniczego z żylnym. W literaturze anglojęzycznej określa się je terminem *shunting malformation*, co można by tłumaczyć jako „malformacja przeciekowa”.

Naczyniaki i przetoki oponowe występują z reguły pojedynczo. Mnogie AVM/AVF stanowią dużą rzadkość; spotykane są w zespołach dziedzicznych powiązanych z zaburzeniami angiogenezy i współistnieją z malformacjami naczyniowymi w innych narządach. Naczyniaki występują częściej w mózgu, natomiast przetoki w rdzeniu kręgowym. Liczba tętnic i tętniczek zasilających gniazdo jest różna dla każdej zmiany. Mikroangioarchitektura gniazda naczyniaka w większości przypadków przedstawia się jako gęsta sieć bardzo drobnych kanałów (wąskich przetok), łączących tętnice z żyłami (gniazdo spłotowato-przetokowe, *plexiform-fistula nidus*, *mixed nidus*), otoczonych strefą gliozy [2].

W przypadku przetok spłotowata część nidusa nie jest widoczna, stwierdza się jedynie pojedyncze lub mnogie bezpośrednie połączenia tętnic z drobnymi żyłami [3]. Odpływy żylne z malformacji również mogą być pojedyncze lub mnogie, ich szerokość i krętość zależy bezpośrednio od szybkości i wielkości przepływu krwi przez gniazdo.

W związku z dużą zmiennością osobniczą malformacji nie jest jeszcze w pełni ustalone postępowanie, które miałyby prowadzić do ich całkowitego wyleczenia. Celem leczenia malformacji tętniczo-

żylnych mózgowia i rdzenia kręgowego jest zabezpieczenie przed wystąpieniem najpoważniejszego powikłania, jakim jest krwawienie. Leczenie polega na całkowitym wyłączeniu z krążenia patologicznego łożyska naczyniowego wraz z gniazdem, z możliwie jak najmniejszą ingerencją w hemodynamikę przepływu przez pozostałe zdrowe naczynia.

W większości przypadków całkowite wyleczenie (wyłączenie z krążenia patologicznych naczyń i połączeń) jest trudne do osiągnięcia, nawet w bardzo doświadczonych ośrodkach. Na podstawie aktualnego stanu wiedzy i wyników przeprowadzonych badań, nie udało się do tej pory sformułować dominującego protokołu leczniczego, który pozwoliłby na wyeliminowanie powikłań krwotocznych. W leczeniu AVM stosuje się (samodzielnie lub łącznie) trzy metody lecznicze: mikroresekcję chirurgiczną, embolizację wewnątrznacyniową i radioterapię celowaną.

W ostatnich latach najdynamiczniej rozwijającą się metodą leczniczą jest obliteracja nieprawidłowo rozwiniętych naczyń malformacji, przy użyciu procedur wewnątrznacyniowych – tak zwana embolizacja wewnątrznacyniowa. Jest to stosunkowo młoda metoda, stale udoskonalana wraz z postępem wiedzy i techniki. W stosunku do klasycznego – wymagającego kraniotomii lub laminotomii – zabiegu resekcji malformacji, metoda endowaskularna jest znacznie mniej inwazyjna, a czas rehabilitacji i pobytu chorego w szpitalu po przebytym zabiegu wewnątrznacyniowym jest istotnie krótszy [4].

Śródnacyniowa terapia malformacji polega na implementacji poprzez system cewników porcji materiału obliterującego patologiczne naczynia – kleju cyjanoakrylowego lub kopolimeru etylenu i alkoholu winylowego. Dostęp do układu naczyniowego uzyskuje się przez nakłucie tętnicy, najczęściej w pachwinie (tętnica udowa wspólna) i następnie wprowadzenie przez koszulkę hemostatyczną oraz cewnik prowadzący do mikrocewnika, przez którego końcówkę podaje się środek (mieszaninę embolizacyjną) zamykający światło naczyń.

Zdeponowanie porcji tego środka powinno się odbyć w tętniczkach odżywiających malformację, możliwie jak najbliżej gniazda lub najlepiej w samym gnieździe/przetoce. Koniec mikrocewnika, przez który podaje się środek obliterujący musi być umieszczony w patologicznym naczyniu doprowadzającym w taki sposób, aby przepływ krwi przez tętniczkę nie został zatrzymany, co umożliwi materiałowi embolizacyjnemu napływ z prądem krwi tylko do gniazda/przetoki i żył drenujących malformację.

Cała procedura jest wykonywana na stole angiograficznym pod kontrolą fluoroskopii, w większości

przypadków w znieczuleniu ogólnym, po uprzednim wykonaniu selektywnych i superselektywnych (z podania przez mikrocewnik) angiografii, określających precyzyjnie lokalizację patologicznych naczyń. Leczenie wewnątrznacyniowe może być jednoetapowe, jednak w przypadku większości średnich i dużych malformacji wymagane jest wielokrotne podawanie środka zamykającego naczynia, co wiąże się z koniecznością wykonania kilku procedur w kilkutygodniowych odstępach czasowych.

Obecnie najczęściej stosownym materiałem embolizacyjnym jest monomer N-butylocyjanoakrylu (NBCA, *n-Butyl-2 Cyanoacrylate*). Jest to nierozpuszczalny w wodzie płynny ester cyjanoakrylowy o bardzo silnych właściwościach adhezyjnych. Pochodne cyjanoakrylu są szeroko rozpowszechnione i powszechnie używane w gospodarstwach domowych w postaci tak zwanych "superklei" typu "kropelka".

Dzięki swoim właściwościom (elastyczność i bakteriostatyczność) butylowy ester cyjanoakrylu jest od lat siedzemdziętych powszechnie używany w chirurgii jako klej tkankowy. Klej ten jest materiałem niecieniującym (nie jest widoczny we fluoroskopii), dlatego w embolizacji naczynek i przetok podaje się go donaczyniowo w mieszaninie z oleistym roztworem jodowego lub tantalowego środka kontrastowego w stężeniu od 17 do 75% – przeciętnie w stężeniu 33%. Dobór stężenia zależy od warunków hemodynamicznych i angioarchitektury AVM oraz od doświadczenia operatora, wykonującego zabieg embolizacji.

Ogólnie można stwierdzić, że stężenie środka kontrastowego powinno zwiększać się wraz z szerokością naczyń oraz szybkością przepływu przez gniazdo. Proces gęstnienia kleju jest wyzwalany przez wilgoć, zasadowe pH krwi i jony osocza. W zależności od stężenia trwa on od dwóch do kilkunastu sekund.

Jest bardzo istotne, aby przed procedurą wstrzyknięcia kleju (NBCA) system cewników został przepłukany niejonowym, kwaśnym roztworem (5% roztworem glukozy lub czystym kwasem octowym), w celu uniknięcia zaklejenia cewników przez cyjanoakryl. W związku z bardzo szybkim gęstnieniem mieszaniny i egzotermicznością NBCA w reakcji z tkankami, czas podawania kleju jest bardzo krótki, a porcja kleju niewielka. Często konieczne jest wielokrotne podawanie porcji kleju podczas jednego zabiegu [5], co znamienne zwiększa ryzyko migracji cyjanoakrylu do zdrowych naczyń skutkującej rozwojem powikłań niedokrwiennych.

Pod tym względem zupełnie inne właściwości ma drugi, droższy i rzadziej stosowany wewnątr-

naczyniowy materiał embolizujący, czyli kopolimer alkoholu winylowego i etylenu (*ethylene vinyl alcohol copolymer* – EVOH). Dzięki swoim właściwościom (nieprzepuszczalność dla gazów i lepkość), kopolimer ten jest bardzo powszechnie stosowany do produkcji wielu rodzajów opakowań spożywczych np. butelek, folii, kubków itp.

Dla zastosowań medycznych istnieje on w postaci proszku, tak więc w celu dostarczenia go do malformacji konieczne jest jego rozpuszczenie w sulfolenku dimetylu (*dimethyl sulfoxide* – DMSO) – rozpuszczalniku organicznym. Ponadto w celu uwidocznienia płynnej mieszaniny kopolimeru i rozpuszczalnika we fluoroskopii, dodaje się do roztworu tantalowy środek kontrastowy. Stężenia roztworu wahają się od 6 do 8% (np. 6% kopolimeru i 94% rozpuszczalnika – DMSO). Po zmieszaniu ze środkiem kontrastowym uzyskujemy miksturę o lepkości odpowiednio od 18 do 34cP (centypuaz).

Podobnie jak w przypadku kleju NBCA, system cewników przed podaniem kopolimeru należy zawsze przepłukać – w przypadku stosowania kopolimeru roztworem DMSO. Należy pamiętać, że sulfolen jest wysoce toksyczny i należy podawać ilości minimalne niezbędne do przepłukania mikrocewnika. Kopolimer o lepkości mniejszej od 18cP jest stosowany do małych drobnonaczyniowych malformacji, a mikstura o lepkości 34cP do embolizacji dużych wysokoprzepływowych gniazd/przetok [6].

W związku z bardzo małymi właściwościami adhezyjnymi i dużą plastycznością kopolimeru (w przeciwieństwie do NBCA), jego podawanie do gniazda naczyniaka trwa bardzo długo (kilkadziesiąt minut) i nie wymaga dużych ciśnień, co wydłuża procedurę, ale jednocześnie skutkuje mniejszym uszkodzeniem ścian malformacji i dokładniejszym wypełnieniem drobnych skupisk patologicznych naczyń [7]. Również wysoka lepkość i gęstość kopolimeru zmniejsza ryzyko migracji porcji mieszaniny do zdrowych naczyń.

Leczenie wewnątrznaczyniowe z zastosowaniem kleju cyjanoakrylowego lub kopolimeru EVOH jest metodą relatywnie bezpieczną, jednakże nie jest wolne od powikłań, których odsetek jest istotnie zależny od ośrodka wykonującego embolizację i oscyluje w zakresie 6-14%. Ponad połowę powikłań stanowią utrwalone incydenty niedokrwienne, związane najczęściej z migracją materiału embolizacyjnego do zdrowych naczyń. Odsetek zgonów mieści się w przedziale od 0,6 do 3,8%, a jego główną przyczyną są incydenty krwotoczne – ostre krwawienie po embolizacji (*acute postembolization haemorrhage* – APEH) [5].

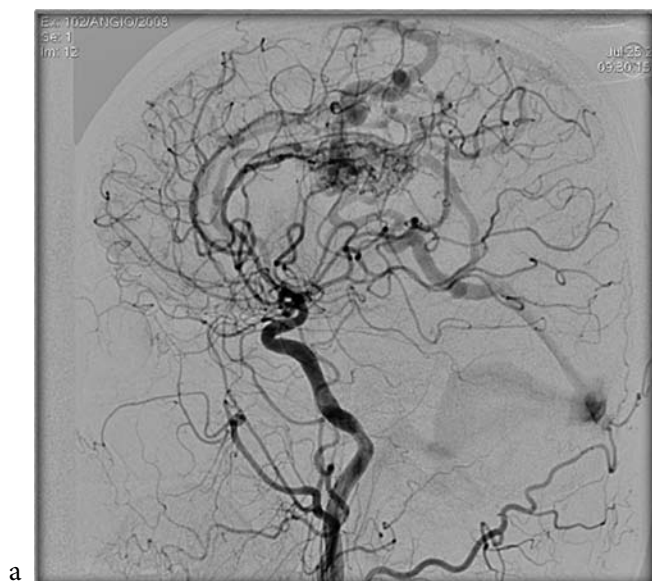
Mechanizm powstawania APEH nie jest do końca wyjaśniony, najpewniej wynika z niedrożności żył odprowadzających lub z efektu przerwania bariery krew-mózg w mechanizmie przełamania ciśnienia perfuzji (*normal perfusion pressure breakthrough*). Poza utrwalonymi powikłaniami, u kilku procent chorych występują również przemijające ogniskowe objawy niedokrwienne wycofujące się najczęściej w przeciągu kilku dni [8].

Obecnie w ośrodkach zajmujących się wewnątrznaczyniowym leczeniem embolizacyjnym patologii naczyniowych układu nerwowego, dobór materiału embolizacyjnego zależy od doświadczenia operatora i zasobności finansowej ośrodka (leczenie kopolimerem w związku z bardzo wysoką ceną EVOH jest kilkukrotnie droższe niż klejem cyjanoakrylowym).

Analizując porównawczo skuteczność embolizacji przy pomocy NBCA ze skutecznością leczenia kopolimerem należy porównać wyniki dwóch ośrodków, w których średnie parametry malformacji oraz grup poddanych embolizacji przy użyciu EVOH lub NBCA były zbliżone. Natarajan i wsp. [9] wykonali embolizację u 28 pacjentów w 55 sesjach z przeciętną punktacją w skali określającej ryzyko operacyjne równą 2,75 (zgodnie ze skalą: 1 – niskie ryzyko operacyjne, 5 – bardzo wysokie ryzyko operacyjne) i średnią wielkością naczyniaka 3,56 cm. Natomiast w materiale ośrodka wrocławskiego [10] wartości te wynosiły odpowiednio: 32/43; 2,31 pkt; 3,13 cm. Tak więc liczba sesji na pacjenta, rozmiar i punktacja ryzyka operacyjnego nie wykazywały istotnych różnic. Przeciętna skuteczność embolizacji, czyli wielkość zmniejszenia (wyłączenia z krążenia) skupiska patologicznych naczyń w grupie embolizowanej EVOH wynosiła 74,1%, z kolei w grupie embolizowanej NBCA 64,0%.

Obserwując powyższe dane można wnioskować, że skuteczność leczenia podobnych grup przy użyciu dwóch różnych materiałów nie wykazuje istotnych różnic. Należy jednak zastrzec, że są to doniesienia z dwóch pojedynczych ośrodków i potwierdzenie tego wniosku wymagałoby szerszej, wieloośrodkowej metaanalizy.

Leczenie embolizacyjne może być samodzielną metodą leczniczą lub skojarzone z innym rodzajem terapii. Najczęściej wykonuje się embolizację przedoperacyjną (tzn. poprzedzającą zabieg resekcji malformacji), ale równie często – zwłaszcza w przypadku małych i średnich naczyniaków (o średnicy do 3 cm) i przetok – embolizacja może być samodzielną metodą leczniczą (ryc. 1). W związku z tak szerokim przekrojem zastosowań embolizacji dokładna ocena jej skuteczności jest trudna do oszacowania.



a



b

RYC. 1.a i b. Angiografia subtrakcyjna mózgowia, zdjęcia boczne. Malformacja naczyniowa mózgu typu AVM okolicy trzonu ciała modelowatego, przed (a) i po embolizacji (b) klejem cyjanoakrylowym NBCA – pełna obliteracja patologicznych naczyń

FIG. 1.a i b. Lateral view of digital subtraction angiography (DSA) of corpus callosum AVM (a) before (b) after total NBCA glue embolization

Analiza grup małych i średnich malformacji wykazuje skuteczność embolizacji oscylującą w zakresie 40-75%, gdyż jest ona zależna od bardzo wielu czynników. Wśród nich najczęściej wymieniany jest rozmiar gniazda malformacji, natomiast pozostałe cechy takie jak lokalizacja, rodzaj i liczba tętnic odżywiających oraz charakter odpływów, mają nie do końca ustalony wpływ na skuteczność embolizacji i wymagają dalszych badań [11].

W związku z intensywnym rozwojem technik obrazowania angiograficznego i leczenia śródnaczyniowego oraz wraz z udoskonaleniem materiałów embolizacyjnych, należy oczekiwać dalszego rozwoju zwłaszcza technik embolizacji, co może w dalszej przyszłości doprowadzić do dominacji tej metody leczniczej.

LITERATURA

- [1] MOHR J., et al.: The Arteriovenous Malformation Study Group, Arteriovenous Malformations of the Brain in Adults. *N. Engl. J. Med.* (1999), 10, 340, 23, 1812–1818.
- [2] VALAVANIS A., YASARGIL M.: The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* (1998), 24, 165.
- [3] LASJAUNIAS P., BRUGGE K., BERENSTEIN A.: *Surgical Neuroangiography*. Springer, Berlin 2006, p. 380.
- [4] GUZIŃSKI M., SZCZEPAŃSKI T., KRUKOWSKI P., et al.: Comparative analysis of endovascular and microsurgical treatment of intracranial AVMs. *Adv. Clin. Exp. Med.* (2010), 19, 2, 219–226.
- [5] FIORELLA D., ALBUQUERQUE F. C., WOO H., et al.: The role of neuroendovascular therapy for the treatment of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* (2006), 59, (5 Suppl 3), S163–177.
- [6] VAN ROOIJ W., SŁUZEWSKI M., BEUTE G.: Brain AVM embolization with Onyx. *Am. J. Neuroradiol.* (2007), 28, 1, 172–177.
- [7] RICHLING B., KILLER M., AL-SCHAMERI A. et al.: Therapy of brain arteriovenous malformations: multimodality treatment from a balanced standpoint. *Neurosurgery* (2006), 59, S148–157.
- [8] HARTMANN A., PILE-SPILLMAN J., STAPF C., et al.: Risk of endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Stroke* (2002), 33, 1816–1820.
- [9] NATARAJAN S., GHODKE B., BRITZ G., et al.: Multimodality treatment of brain arteriovenous malformations with microsurgery after embolization with onyx: single-center experience and technical nuances. *Neurosurgery* (2008), 62, 6, 1213–1225.
- [10] GUZIŃSKI M., HENDRICH B., SĄSIĄDEK M.: Embolization of Intracranial Arteriovenous Malformations – Personal Experience. *Adv. Clin. Exp. Med.* (2008), 17, 1, 69–75.
- [11] VINUELA F., DION J., DUCKWILER G., et al.: Combined endovascular embolization and surgery in the management of cerebral arteriovenous malformations: experience with 101 cases. *J. Neurosurg.* (1991), 75, 856–864.

Adres do korespondencji

Maciej Guziński
Zakład Radiologii Ogólnej,
Zabiegowej i Neuroradiologii
Katedra Radiologii AM we Wrocławiu
ul. Borowska 213
50-566 Wrocław
tel. (71) 733-1660, fax: (71) 733-1689
e-mail: guziol@wp.pl

