

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE, RIABILITAZIONE,  
OFTALMOLOGIA, GENETICA E SCIENZE  
MATERNO-INFANTILI - DINOEMI

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN PEDIATRIA



Malformazione aneurismatica della Vena di Galeno: razionale,  
metodologia e obiettivi del primo registro internazionale di malattia

**Relatore:**

*Prof. Mohamad Maghnie*

**Candidato:**

*Dr.ssa Rossana Scicchitano*

**Correlatori:**

*Dr. Andrea Moscatelli*

*Dr.ssa Silvia Buratti*

Anno accademico 2020-2021

## Sommario

1. Introduzione .....	6
1.1 Definizione, embriologia e anatomia .....	6
1.2 Classificazione .....	11
1.3 Basi genetiche .....	14
2. Fisiopatologia e fattori prognostici .....	16
2.1 Fisiopatologia del danno cerebrale.....	16
2.2 Fisiopatologia dello scompenso cardiaco.....	17
2.2.1 Circolazione fetale fisiologica.....	17
2.2.2 Circolazione fetale in VGAM .....	18
2.2.3 Fisiologia alla nascita .....	18
2.2.4 Circolazione neonatale in VGAM.....	19
2.3 Score di Bicêtre .....	23
2.4 Fattori prognostici neuroradiologici.....	24
2.5 Fattori prognostici cardiovascolari.....	28
3. Storia naturale .....	29
3.1 Presentazione clinica per età .....	29
4. Protocollo Gaslini: valutazione e trattamento .....	30
4.1 Valutazione prenatale.....	30
4.2 Parto e assistenza perinatale.....	31
4.3 Valutazione neonatale: imaging .....	32

4.4	Trattamento .....	33
4.4.1	Terapia medica in TINP .....	33
4.4.2	Angiografia digitale ed embolizzazione percutanea .....	34
4.4.3	Complicanze del trattamento endovascolare .....	36
5.	Descrizione dello studio .....	38
5.1	Background e razionale .....	38
5.2	Scopo dello studio .....	39
6.	Metodi .....	40
6.1	Popolazione in studio .....	40
6.2	Tempistiche dello studio .....	40
6.3	Dimensionamento del campione .....	40
6.4	Schede raccolta dati.....	41
6.5	Descrizione schede (forms) raccolta dati .....	43
6.5.1	Anamnesi demografica e del soggetto.....	43
6.5.2	Storia e valutazione prenatale.....	43
6.5.3	Nascita.....	45
6.5.4	Periodo neonatale .....	45
6.5.5	Valutazione cardiaca neonatale .....	45
6.5.6	MRI neonatale .....	46
6.5.7	Follow up neuroradiologico .....	46
6.5.8	Procedure endovascolari.....	46

6.5.9 Procedure neurochirurgiche .....	47
6.5.10 Outcome .....	47
6.5.11 Sopravvivenza .....	47
6.5.12 Genetica.....	48
7. Analisi statistica .....	49
8. Discussione.....	50
8.1 Ruolo Epidemiologico del Registro VGAM.....	50
8.2 Contributo scientifico e in ambito di ricerca.....	54
Bibliografia.....	61
9. Abbreviazioni .....	69
10. Allegati .....	70

## Indice figure

<b>Figura 1:</b> embriologia di VGAM.....	7
<b>Figura 2:</b> Poligono di Willis.....	7
<b>Figura 3:</b> vascolarizzazione cerebrale, sezione sagittale.....	8
<b>Figura 4:</b> seni venosi della dura madre .....	8
<b>Figura 5:</b> a sinistra, RM encefalo normale; a destra, RM encefalo di VGAM.....	9
<b>Figura 6:</b> drenaggio venoso di VGAM.....	10
<b>Figura 7:</b> a destra VGAM coroidea, a sinistra VGAM murale. ....	12
<b>Figura 8:</b> angiografia (freccia su shunt) e schema di VGAM Yaşargil tipo I.....	13

<b>Figura 9:</b> angiografia (asterisco su feeders arteriosa) e schema di VGAM Yaşargjl tipo II.....	13
<b>Figura 10:</b> I geni Efnb2 e Ephb4 sono fondamentali per l'angiogenesi nell'embrione .....	14
<b>Figura 11:</b> ruolo del recettore EPHB4.....	14
<b>Figura 12:</b> Malformazione arterovenosa capillare .....	15
<b>Figura 13:</b> Ras GTPase-activating protein 1 (RASA1).....	15
<b>Figura 14:</b> circolazione fetale.....	17
<b>Figura 15:</b> schema eziopatogenesi dello scompenso cardiaco in VGAM.....	20
<b>Figura 16:</b> scompenso cardiaco ad alta portata .....	21
<b>Figura 17:</b> Schema quadro emodinamico.....	21
<b>Figura 18:</b> aumentato ritorno venoso da VGAM, iperafflusso polmonare, furto arterioso.....	22
<b>Figura 19:</b> furto di VGAM causa reverse-flow in aorta e ipoperfusione sistemica .....	22
<b>Figura 20:</b> Score di Bicêtre .....	24
<b>Figura 21:</b> algoritmo diagnostico neonati VGAM Hopital de Bicêtre .....	25
<b>Figura 22:</b> neuroradiologia: fattori prognostici negativi .....	26
<b>Figura 23:</b> ecocardiografia, fattori prognostici negativi.....	28
<b>Figura 24:</b> schema della storia naturale di VGAM .....	29
<b>Figura 25:</b> schema assistenza prenatale e nascita .....	32
<b>Figura 26:</b> schema, assistenza neonatale.....	33
<b>Figura 27:</b> trattamento endovascolare .....	35
<b>Figura 28:</b> immagini RM di embolizzazione percutanea .....	36
<b>Figura 29:</b> fattori di rischio per complicità di embolizzazione .....	37

<b>Figura 30:</b> RM encefalo fetale, misurazione del diametro mediolaterale del seno falcano .....	44
<b>Figura 31:</b> Esempio di gestione delle informazioni di un registro di patologia .....	53
<b>Figura 32:</b> Gaslini VGAM Team .....	55
<b>Figura 33:</b> Dati relativi alla mortalità VGAM .....	57
<b>Figura 34:</b> International network, VGAM multicenter registry .....	59

## Indice Tabelle

<b>Tabella 1:</b> classificazione secondo Lasjaunias .....	11
<b>Tabella 2:</b> classificazione di Yasargil.....	12
<b>Tabella 3:</b> fattori di rischio neuroradiologici.....	27
<b>Tabella 4:</b> indici da valutare per identificare lo scompenso cardiaco fetale .....	31
<b>Tabella 5:</b> Study Procedures and Data Collection in the prospective cohort .....	42
<b>Tabella 6:</b> Study Procedures and Data Collection in the retrospective cohort.....	43

# 1. Introduzione

## 1.1 Definizione, embriologia e anatomia

La Malformazione Aneurismatica della Vena di Galeno (VGAM) è una fistola artero-venosa intraracnoidea ed extracerebrale che mette in comunicazione le arterie coroidee con la vena dorsale prosencefalica di Markowski. Rappresenta meno dell'1% delle malformazioni pediatriche, ma è la malformazione artero-venosa intracranica più frequente in età pediatrica (30%), con una prevalenza di 1/25000 [1] [2].

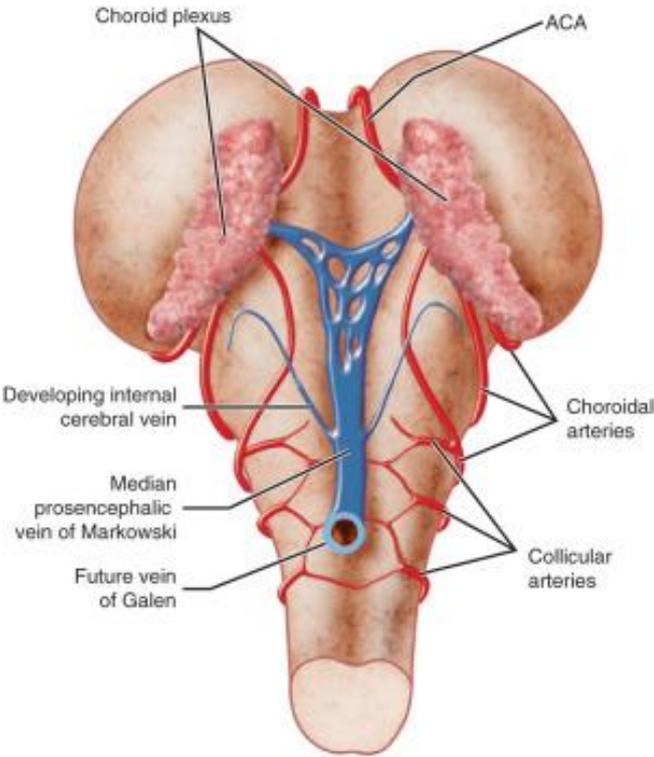
Il periodo di formazione embrionaria è lo stadio coroideo secondo Klosovskii (8° - 9° settimana di età gestazionale), periodo in cui i vasi coroidei diventano le strutture circolatorie metabolicamente più attive e sostituiscono la meninge primitiva per la vascolarizzazione delle vescicole primitive (romboencefalo, mesencefalo e telencefalo) [3].

Durante questo periodo si formano i plessi coroidei (in seguito all'involuzione della meninge primitiva), da cui originano le arterie coroidee: arteria cerebrale anteriore, cerebrale media, corioidea anteriore, corioidea posteriore e mesencefalica. I feeders arteriosi che riforniscono la VGAM sono le arterie coroidee [3].

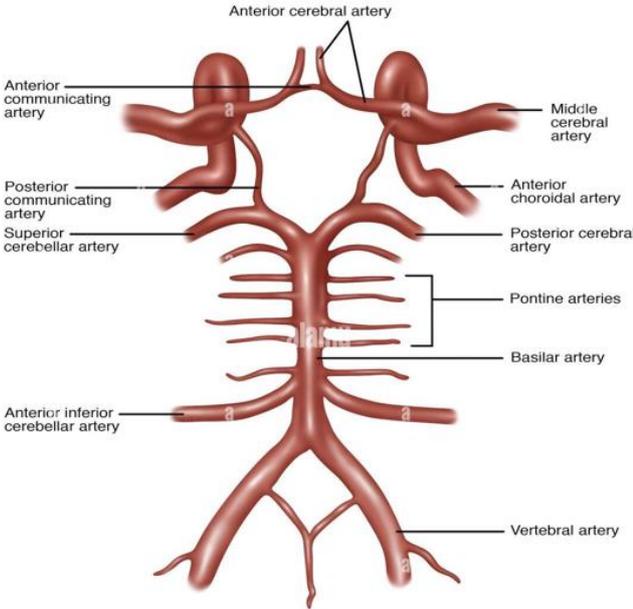
Durante lo stadio coroideo si differenzia inoltre la vena prosencefalica mediana di Markowski (MprosV), che ha decorso dorsale interemisferico e drena il sangue proveniente dai plessi coroidei (a monte del seno trasverso primitivo e della vena diencefalica centrale). Tale vena è il precursore embrionario della Vena di Galeno (VG); nello sviluppo normale, a partire dall'11<sup>a</sup> settimana di età gestazionale (EG) la parte posteriore della MprosV persiste, diventando la VG, la sua parte anteriore invece regredisce e dà origine alle vene cerebrali interne.

Nei feti con VGAM non avviene la regressione della MprosV, ma si crea uno shunt diretto tra le arterie coroidee e la MprosV, che si dilata fino a diventare aneurismatica a livello della linea mediana posteriore. In questo le VGAM si differenziano dalle Dilatazioni Aneurismatiche della

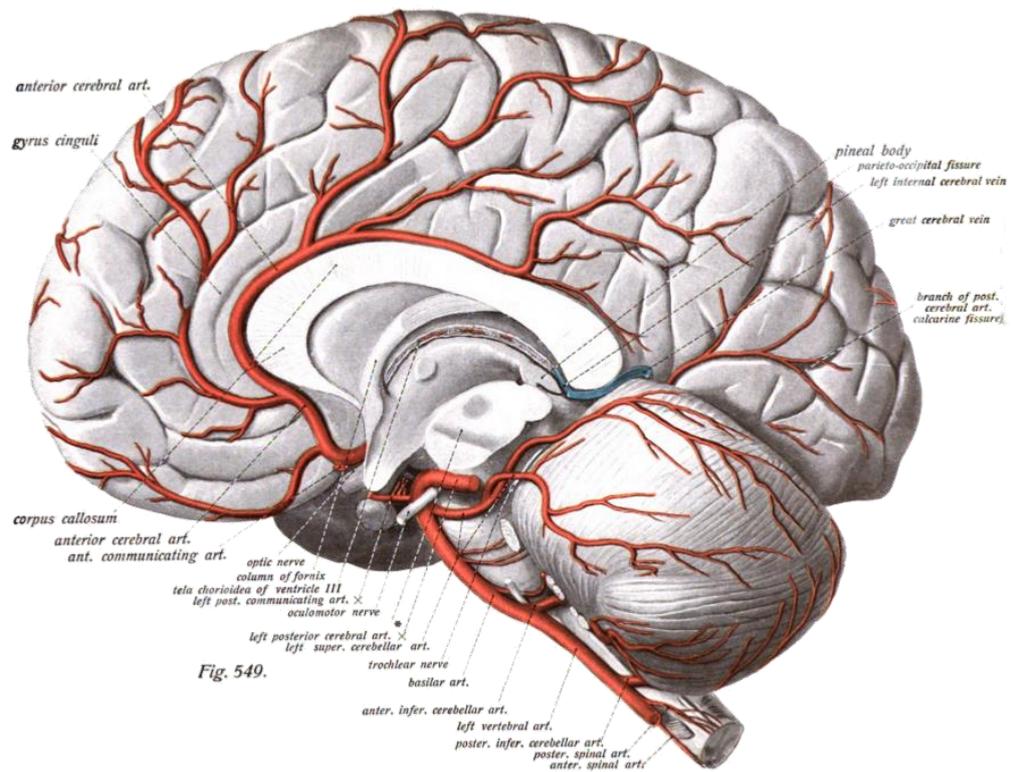
Vena di Galeno (VGAD), dove il drenaggio del sistema corioideo malformato avviene in una normale VG [2] [3].



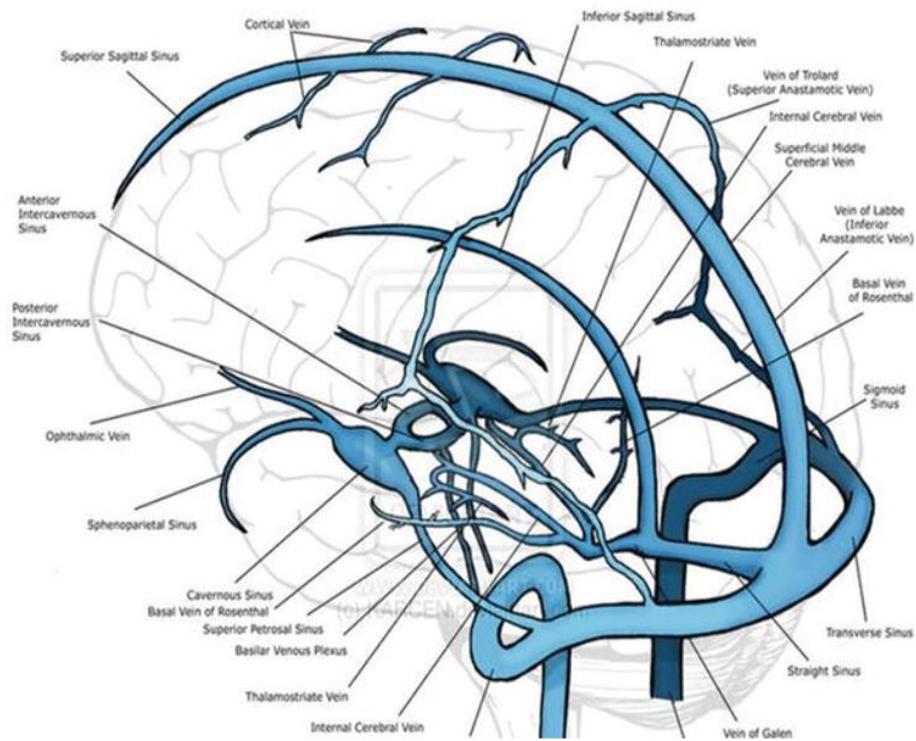
**Figura 1:** embriologia di VGAM [4]



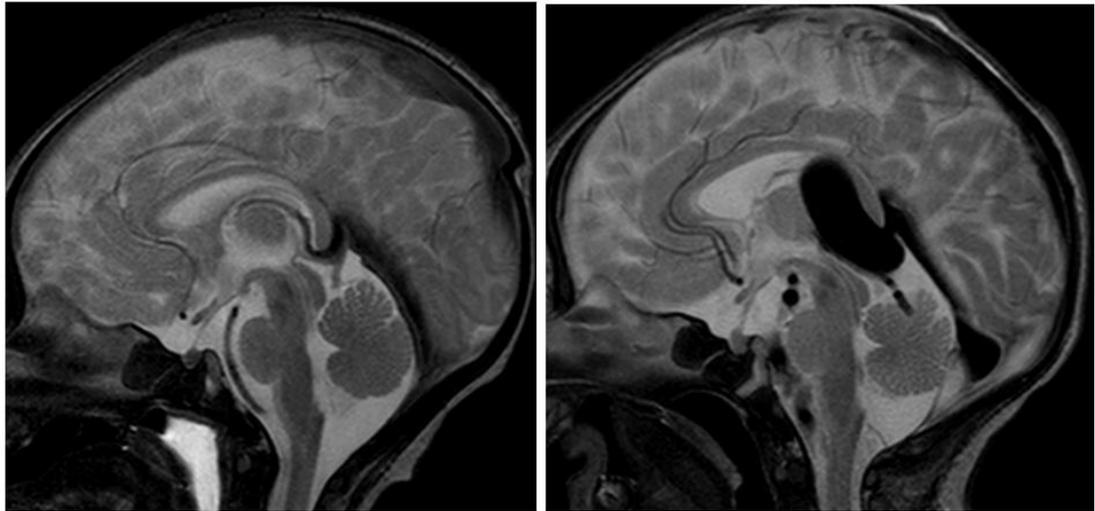
**Figura 2:** Poligono di Willis



**Figura 3:** vascolarizzazione cerebrale, sezione sagittale



**Figura 4:** seni venosi della dura madre



**Figura 5:** a sinistra, RM encefalo normale; a destra, RM encefalo di VGAM.

Immagini fornite dalla Dr.ssa MS. Severino

Il drenaggio venoso della VGAM può avvenire attraverso il seno retto direttamente o mediante il seno falcino (un seno embrionario persistente che decorre nella falce cerebrale fino al seno sagittale superiore) [5]. In alcuni casi si crea il cosiddetto loop falcino: il drenaggio avviene attraverso il seno falcino verso il seno sagittale superiore e poi (attraverso un altro seno falcino) verso il seno retto [2]. Inoltre, il drenaggio può avvenire in un seno retto ipoplasico o in multipli seni falcini [6].

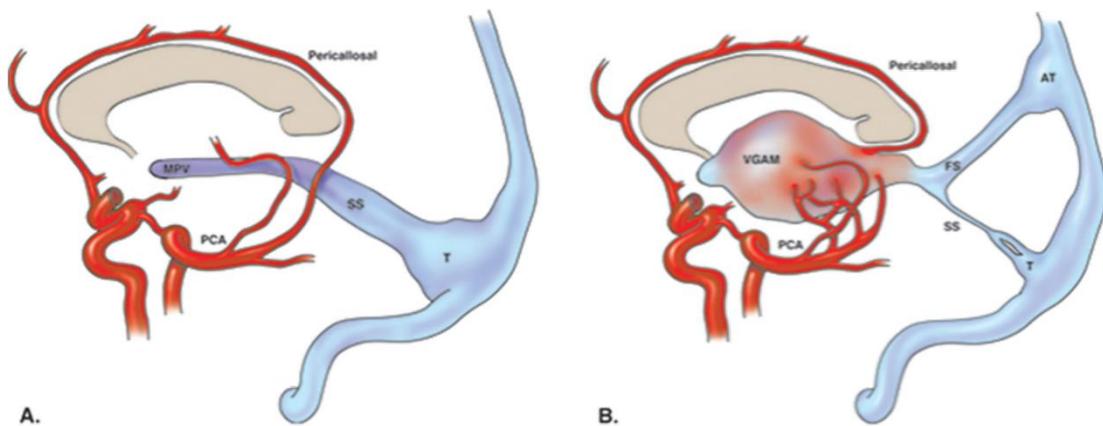
Il flusso venoso segue la via fisiologica, dalla confluenza dei seni attraverso i seni trasversi e sigmoideo per arrivare alla vena giugulare interna [5].

Esistono anche varianti più rare di VGAM che drenano nel plesso venoso vertebrale, attraverso il seno occipitale e marginale [5].

Controversa è la connessione tra la VGAM e i seni venosi profondi: inizialmente si riteneva che non esistesse [7], negli ultimi anni, invece, diversi autori hanno riportato evidenze angiografiche di tale comunicazione (diretta o tramite un plesso venoso intermedio) [2] [8] [9]. Due recenti studi retrospettivi, tramite analisi Angiografica a Sottrazione Digitale (DSA) e Risonanza Magnetica

(RM) encefalo hanno dimostrato che la connessione tra VGAM e sistema venoso profondo è frequente [10] [11]. Questo dato ha conseguenze importanti sulle possibilità di trattamento e sulle complicanze del trattamento endovascolare.

A questo proposito riportiamo un lavoro di Kortman che ha riportato una casistica recente di 25 bambini con VGAM, confermando che il drenaggio nei seni venosi profondi non è inusuale: la comunicazione con la vena cerebrale interna è stata evidenziata in 61% dei pazienti in RM e in 32% in DSA. Altre possibili comunicazioni sono state dimostrate con la vena laterale mesencefalica (33% dei casi), il seno tentoriale, la vena silviana profonda e la vena vermiana superiore [11].



**Figura 6:** drenaggio venoso di VGAM [12] MPV = Markowski prosencephalic vein, PCA = posterior choroidal arteries, SS = Straight sinus; FS: Falcine sinus

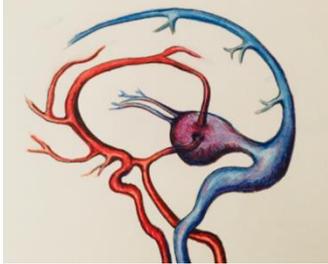
È fondamentale sottolineare che l'angiografia o le tecniche di neuroimaging non invasive possono non essere in grado di individuare il drenaggio venoso profondo della VGAM prima della terapia, ma evidenziarlo solo dopo mesi o anni nel follow-up [8]. L'opacificazione retrograda delle vene profonde si osserva raramente in angiografia, anche quando esiste una connessione alla VGAM (dimostrata con studi non invasivi): tale dato può significare che la direzione del flusso è spesso anterograda (in caso di ipertensione intracranica grave) oppure il flusso retrogrado esiste ma non

è visibile per fattori emodinamici (il mezzo di contrasto va preferenzialmente verso lo shunt ad alta velocità) o per effetto sifone esercitato da VGAM sulle vene profonde [5].

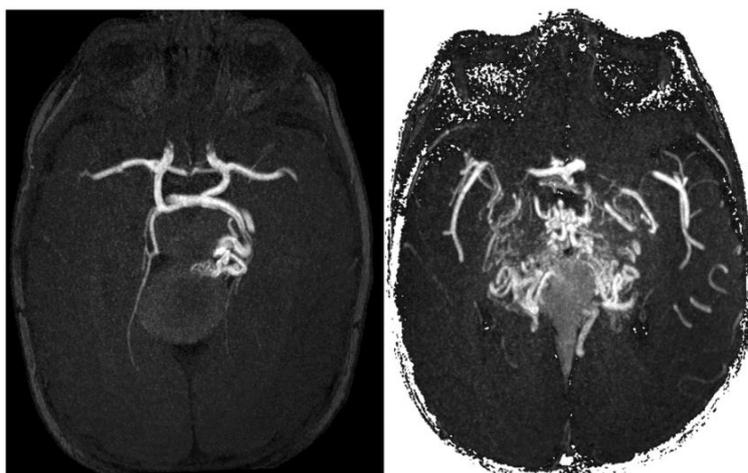
## 1.2 Classificazione

Di seguito riportiamo le classificazioni delle VGAM più utilizzate, ovvero quelle di Lasjaunias e Yaşargil, costruite in relazione alle caratteristiche dei feeders arteriosi.

Lasjaunias [7] ha individuato due tipi angiografici di dilatazioni aneurismatiche della VG:

<b>Primaria (VGAM vera)</b>	<p>VGAM murali: feeders arteriosi singoli o multipli confluiscono direttamente nella vena proencefalica di Markowski.</p> 
	<p>VGAM coroidali: feeders coroidali multipli formano un nido e in seguito confluiscono nella vena proencefalica di Markowski.</p> 
<b>Secondaria</b>	<p>Malformazioni aneurismatiche tributarie della VG.</p>

**Tabella 1:** classificazione secondo Lasjaunias

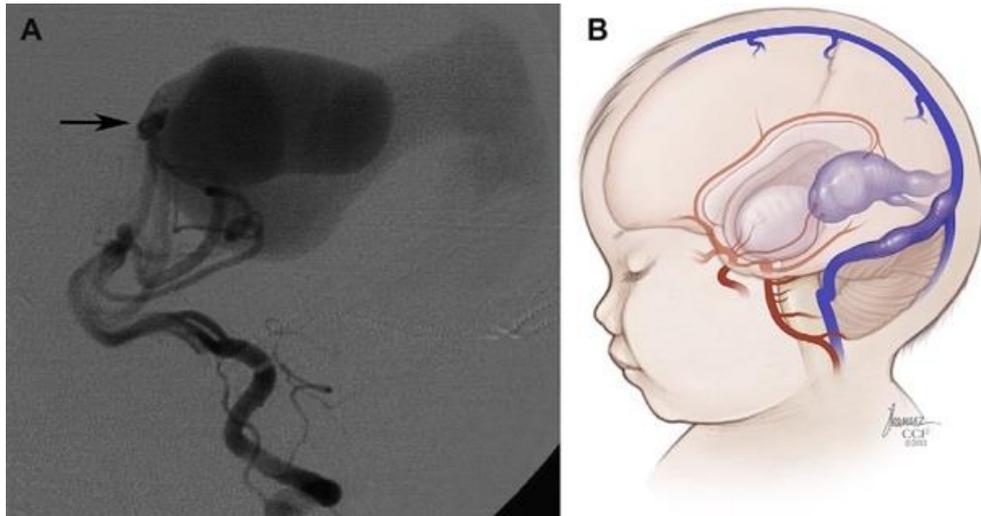


**Figura 7:** a destra VGAM corioidea, a sinistra VGAM murale. Immagini fornite dalla Dr.ssa MS. Severino

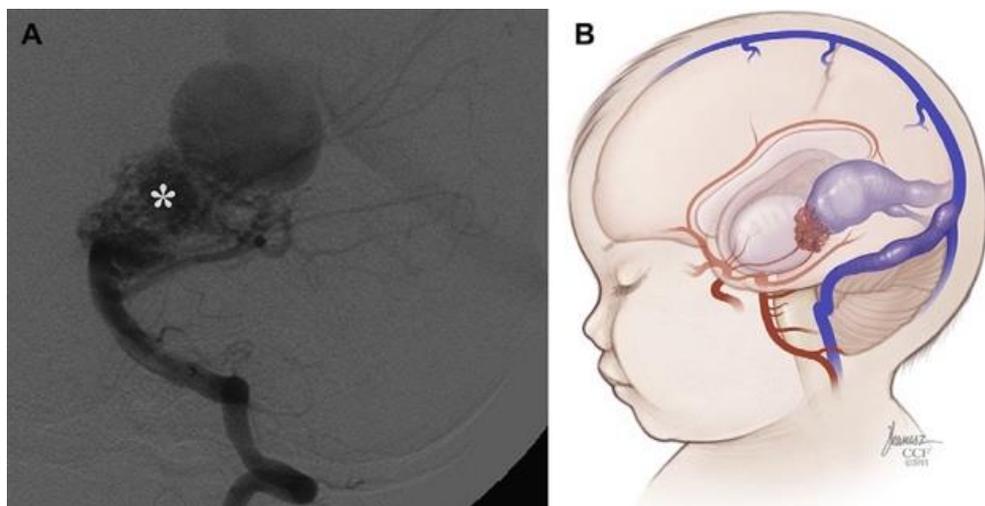
Yaşargil [13] ha descritto quattro varianti di malformazioni aneurismatiche della VG:

<b>Tipo I</b>	Una o più fistole dirette tra le arterie pericallose e le arterie cerebrali posteriori e la VG.
<b>Tipo II</b>	Il network delle arterie talamoperforanti si interpone tra i feeders arteriosi e la VG.
<b>Tipo III</b>	Connessioni multiple da vasi diversi con le caratteristiche del tipo I e del tipo II.
<b>Tipo IV</b>	Malformazioni arterovenose adiacenti che drenano nella VG causandone la dilatazione aneurismatica.

**Tabella 2:** classificazione di Yasargil



**Figura 8:** angiografia (freccia su shunt) e schema di VGAM Yaşargil tipo I [6]

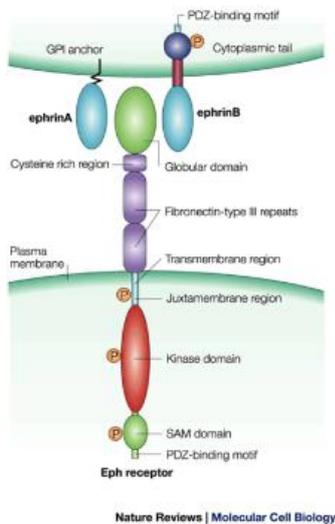


**Figura 9:** angiografia (asterisco su feeders arteriosa) e schema di VGAM Yaşargil tipo II [6]

Solo le malformazioni primarie secondo Lasjaunias (murale e coroidale) e i tipi da I a III di Yaşargil vengono considerate vere VGAM, in cui l'elemento patologico è la persistenza del vaso mediano primitivo, che invece manca nelle VGAM secondarie secondo Lasjunas e nelle varianti tipo IV secondo Yaşargjl.

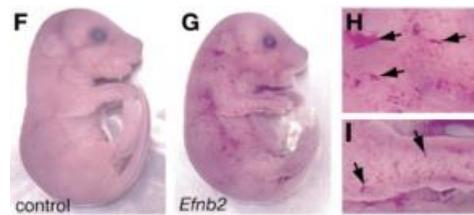
### 1.3 Basi genetiche

Negli ultimi anni è stata identificata una correlazione tra malformazioni arterovenose cerebrali ad alto flusso, come VGAM e fistole piali, a specifici geni con un ruolo nello sviluppo vascolare.



**Figura 11:** ruolo del recettore EPHB4

Varianti dominanti di EPBH4, il recettore 4 tipo B dell'efrina (proteina che funge da ligando per recettori Eph, la più grande sottofamiglia di recettori protein tirosina chinasi) sono state riscontrate nel 10% dei casi di VGAM [14] [15].



**Figura 10:** I geni Efnb2 e Ephb4 sono fondamentali per l'angiogenesi nell'embrione

Altre varianti genetiche descritte frequentemente nel contesto di fistole arterovenose cerebrali e VGAM coinvolgono il gene RASA1; tali varianti sembrano essere associate anche alla malformazione arterovenosa capillare tipo I e alla telengectasia emorragica ereditaria (Hereditary Hemorrhagic Telengectasia, HHT-Malattia di Rendu-Osler-Weber). Un recente studio retrospettivo di Tas et al, ha dimostrato la specificità della variante EPHB4 nella correlazione con VGAM; mutazioni HHT sembrano essere più specifiche per le fistole piali, mentre RASA1 è associato sia a VGAM che a fistole piali e coroidali. [16]



**Figura 12:** Malformazione arterovenosa capillare



**Figura 13:** Ras GTPase-activating protein 1 (RASA1)

L'approfondimento del background genetico degli individui affetti da MAV cerebrali ad alto flusso è senza dubbio fondamentale, in quanto consente di classificare i diversi tipi di malformazione e contribuisce a guidare le decisioni terapeutiche al fine di ridurre i rischi di complicazioni ischemico-emorragiche dovute alle strategie di trattamento. [16] Inoltre, l'identificazione di uno specifico gene consente di eseguire un counseling familiare focalizzato e prospettico.

## 2. Fisiopatologia e fattori prognostici

### 2.1 Fisiopatologia del danno cerebrale

Il danno cerebrale in pazienti con VGAM può essere causato da molteplici fattori: idrocefalo con ipertensione intracranica, ischemia arteriosa, emorragia spontanea. Necessitano invece di considerazioni specifiche le possibili complicanze dell'embolizzazione.

L'idrocefalo nei pazienti con VGAM può essere causato da tre diversi meccanismi:

- ipertensione venosa;
- ostruzione meccanica al flusso liquorale;
- ridotto assorbimento del liquido cerebrospinale.



Ipertensione  
liquorale

Il meccanismo principale per la genesi dell'idrocefalo in pazienti con VGAM è l'ipertensione venosa [17] [18] [19]: l'assenza di arteriole ad alte resistenze che si interpongono tra i feeders arteriosi e il sistema di drenaggio venoso nella VGAM porta a uno shunt ad alto flusso nel nidus con ipotensione arteriosa a monte e aumento della pressione sia nel nidus sia nel sistema di drenaggio venoso a valle [17].

Inoltre, i meccanismi di rimodellamento intravascolare tipici dei pazienti con VGAM possono provocare peggioramento dell'ipertensione venosa intracranica e di conseguenza aumento del flusso intracranico ed eventuale stenosi relativa dei seni durali e dei bulbi giugulari [6] [20]. D'altronde, l'ostruzione al drenaggio venoso limita le conseguenze emodinamiche dello shunt [6] [20].

La VGAM può causare inoltre ostruzione meccanica al flusso del liquido cefalorachidiano a livello del forame intraventricolare o dell'acquedotto del Silvio, causando quindi aumento della pressione intraventricolare. Contribuisce allo sviluppo di idrocefalo anche l'alterato riassorbimento del liquido stesso per immaturità delle granulazioni di Pacchioni [17] [19].

L'ampliamento delle suture è un meccanismo di compenso dell'idrocefalo, che però scompare con l'accrescimento e la riduzione della compliance cranica [19].

L'ischemia è causata dal "furto" di sangue arterioso della VGAM a basse resistenze rispetto alla restante circolazione cerebrale. Inoltre, l'ipertensione venosa, per il compenso della circolazione intracranica, porta a riduzione delle pressioni arteriose cerebrali e a conseguente ipoperfusione e ischemia [17].

L'emorragia spontanea compare più raramente e può causare danno parenchimale e/o idrocefalo post-emorragico [19].

## 2.2 Fisiopatologia dello scompenso cardiaco

Nella malformazione della vena di Galeno si crea uno shunt ad alto flusso e basse resistenze che può causare nel neonato scompenso cardiaco ad alta portata e ipertensione polmonare se non trattato adeguatamente.

### 2.2.1 Circolazione fetale fisiologica

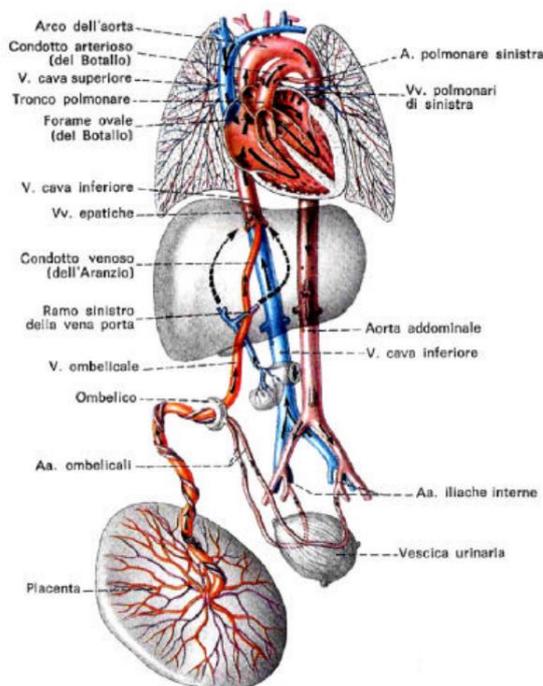


Figura 14: circolazione fetale

Fisiologicamente in sistole il sangue dal ventricolo destro (VD) è diretto nel tronco polmonare e, attraverso il Dotto di Botallo, in aorta. Per le alte resistenze polmonari solo una piccola parte del flusso del VD arriva nella circolazione polmonare, la maggior parte torna in aorta attraverso il Dotto di Botallo. Nel feto il flusso polmonare normale è basso e aumenta progressivamente fino a raggiungere il 10-20% dell'output cardiaco a 30 settimane di EG. Lo sviluppo della tonaca muscolare nelle arteriole

polmonari nel feto determina la futura reattività del letto arterioso polmonare a stimoli fisiologici o patologici dopo la nascita.

### **2.2.2 Circolazione fetale in VGAM**

Durante la vita fetale, la circolazione placentare, anch'essa a basso flusso compete con la VGAM e crea un relativo compenso emodinamico, sottraendo flusso alla malformazione e riducendo l'alta portata alla VGAM. Nonostante questo meccanismo di compenso l'output cardiaco dei neonati con VGAM può arrivare a misurare fino al doppio del normale. Nei feti con VGAM è possibile riscontrare segni di scompenso cardiaco ad alta portata: dilatazione della vena cava superiore e del ventricolo destro, rigurgito tricuspidalico, furto diastolico in aorta discendente, disfunzione ventricolare destra e, meno frequentemente, sinistra. Segni prenatali di scompenso sono stati associati ad outcome sfavorevole nel periodo neonatale [21]. Non esiste invece evidenza che i feti con VGAM abbiano una alterata struttura delle arteriole polmonari né del flusso polmonare.

### **2.2.3 Fisiologia alla nascita**

Subito dopo la nascita, con la legatura del cordone ombelicale, le resistenze sistemiche aumentano rapidamente, mentre il ritorno venoso dalla vena cava inferiore all'atrio destro diminuisce. Contemporaneamente le resistenze polmonari si riducono (distensione con il primo respiro) con conseguente aumento del flusso ematico attraverso i polmoni. Con l'aumento del ritorno venoso polmonare la pressione in atrio sinistro aumenta ed il forame ovale si chiude. Circa 24 ore dopo la nascita, con l'aumento della PaO<sub>2</sub> e il calo del livello delle prostaglandine prodotte dalla placenta, si verifica la chiusura funzionale del dotto di Botallo. La chiusura del forame ovale e del dotto arterioso separa definitivamente le sezioni cardiache sinistre dalle destre: si passa così da circolazioni in parallelo a circolazioni in serie.

Il circolo polmonare è un circuito a compliance variabile, in cui un aumento di volume può evolvere in un aumento di pressione: inizialmente tale aumento pressorio è reversibile. Con il tempo le arteriole polmonari sottoposte a continuo aumento pressorio vanno incontro a

modificazioni anatomiche irreversibili (iperplasia plessiforme, mancata regressione della tonaca media) che portano ad aumento delle resistenze polmonari e ipertensione polmonare persistente [22].

Rudolph considera l'esistenza di shunt dipendenti e shunt indipendenti dalle resistenze polmonari [23]. Lo shunt sinistro destro che si verifica in cardiopatie congenite come la pervietà del dotto di Botallo, il difetto interventricolare (DIV) e il difetto interatriale (DIA) è dipendente dalle resistenze polmonari. In altre condizioni lo shunt sinistro destro è indipendente dalle resistenze polmonari (o shunt obbligato): è il caso della VGAM, in cui si ha diretta comunicazione tra arterie e vene sistemiche con shunt ad alta portata.

#### **2.2.4 Circolazione neonatale in VGAM**

Alla nascita avvengono rapide variazioni dell'emodinamica: si interrompe la circolazione placentare a basso flusso, il primo respiro porta a importante calo delle resistenze polmonari e aumento del flusso arterioso polmonare. Con l'aumento delle resistenze periferiche si ha un netto incremento della portata arteriosa alla VGAM (a basse resistenze) e, di conseguenza un aumentato ritorno venoso con dilatazione delle sezioni destre e iperafflusso polmonare. Lo shunt sinistro destro obbligato crea ulteriore aumento dell'output del ventricolo destro e parallelamente un ridotto precarico del ventricolo sinistro. Il ventricolo sinistro viene "schiacciato" dalla dilatazione del ventricolo destro, a causa della riduzione del precarico diventa ipercinetico e assume una fisiologia restrittiva. Ciò determina una riduzione della portata del ventricolo sinistro con conseguente ipoperfusione coronarica e sistemica.

Parallelamente, la malformazione a basse resistenze "furta" sangue alla circolazione sistemica, aumentando la condizione di ipoafflusso in aorta (flusso diastolico invertito in aorta discendente e aspetto di pseudocoartazione aortica) aggravando l'ipoperfusione coronarica e sistemica. Questo meccanismo emodinamico causa rispettivamente ischemia miocardica e ipoperfusione

multiorgano. A livello cerebrale la malformazione con lo stesso meccanismo “furta” sangue arterioso, creando ipoperfusione di alcune aree parenchimali e quindi danno ischemico.

Se l’iperafflusso polmonare non viene adeguatamente trattato, si può assistere a un progressivo aumento delle pressioni polmonari fino a ipertensione polmonare vera e propria, con conseguente peggioramento dell’ipossia e dell’acidosi.

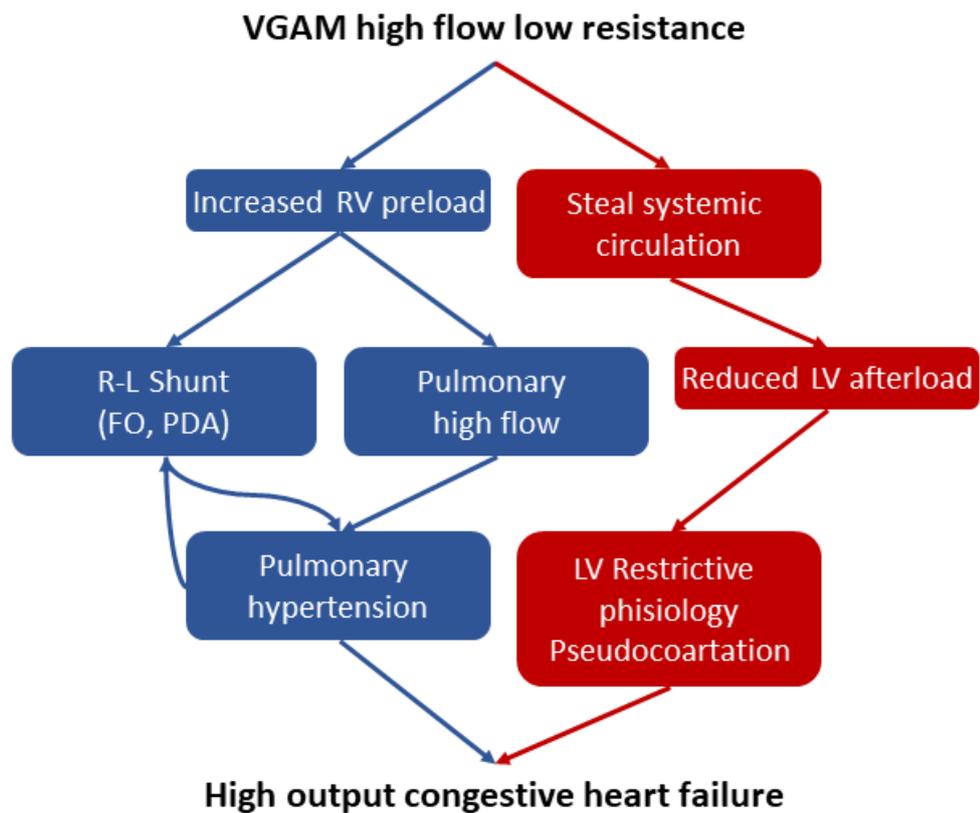
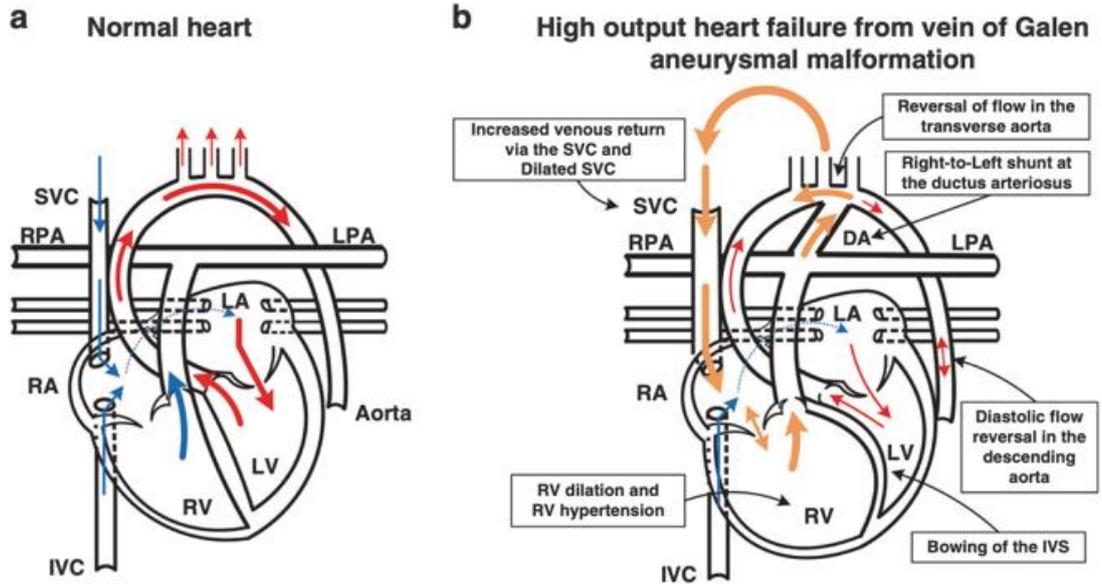
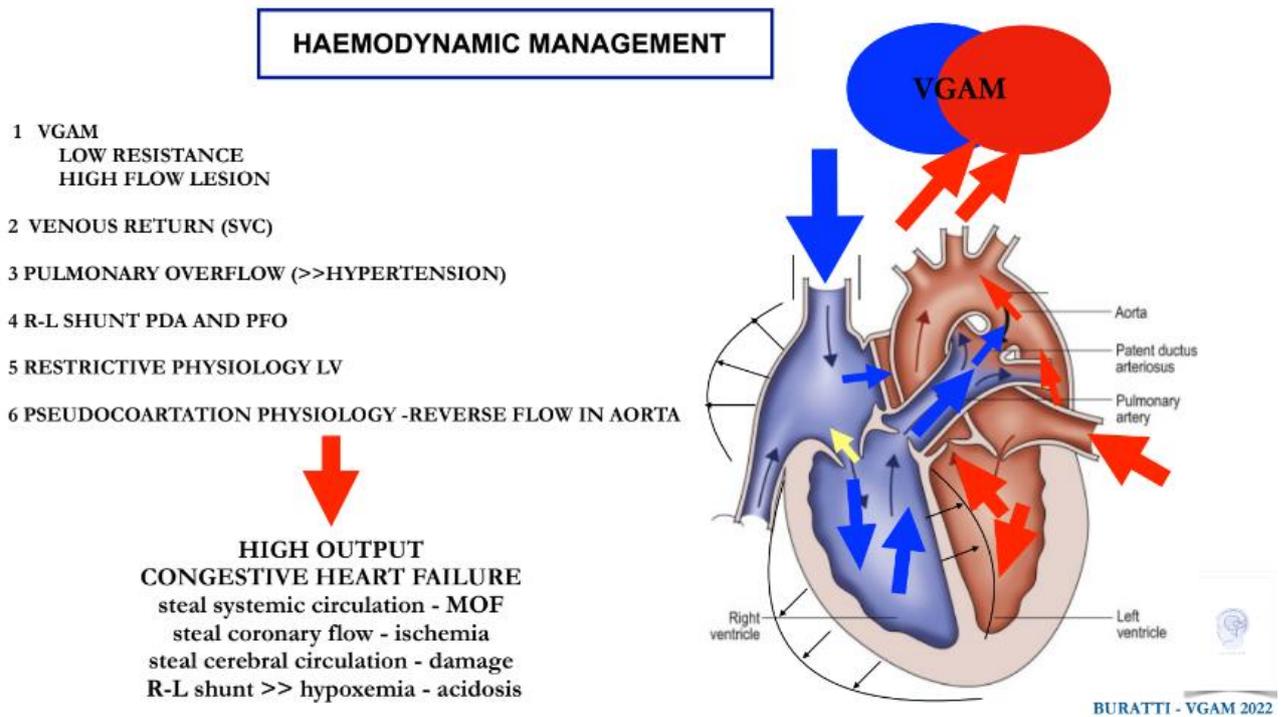


Figura 15: schema eziopatogenesi dello scompenso cardiaco in VGAM

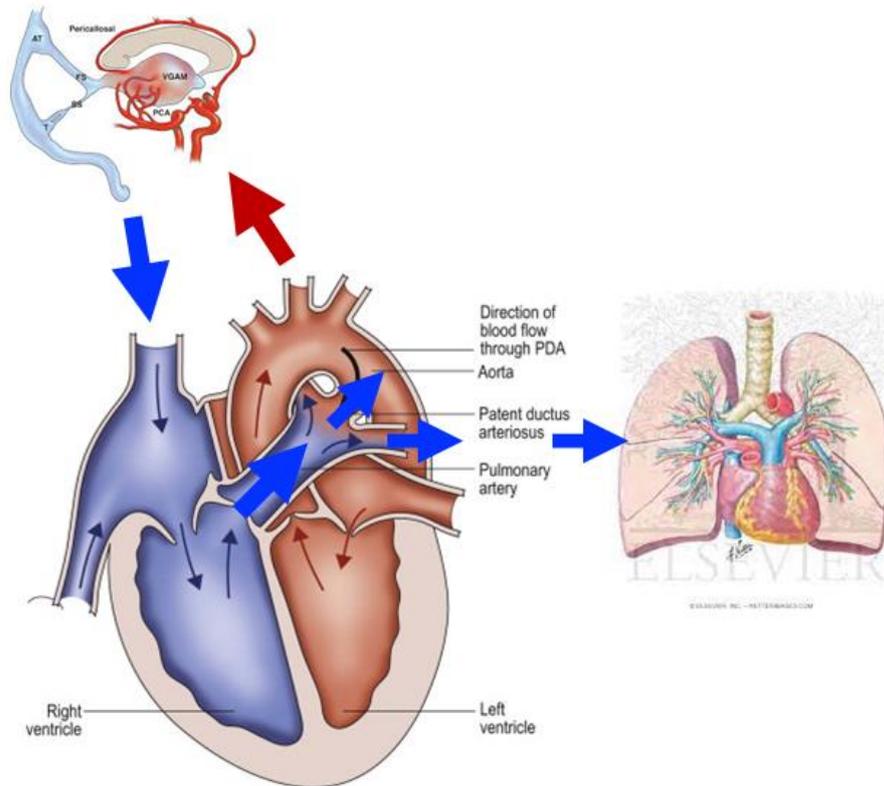


**Figure 16:** scompenso cardiaco ad alta portata. “Vein of Galen Aneurysmal Malformation: rationalizing medical management of neonatal heart failure” Melinda J. Cory et al, International Pediatric Research Foundation

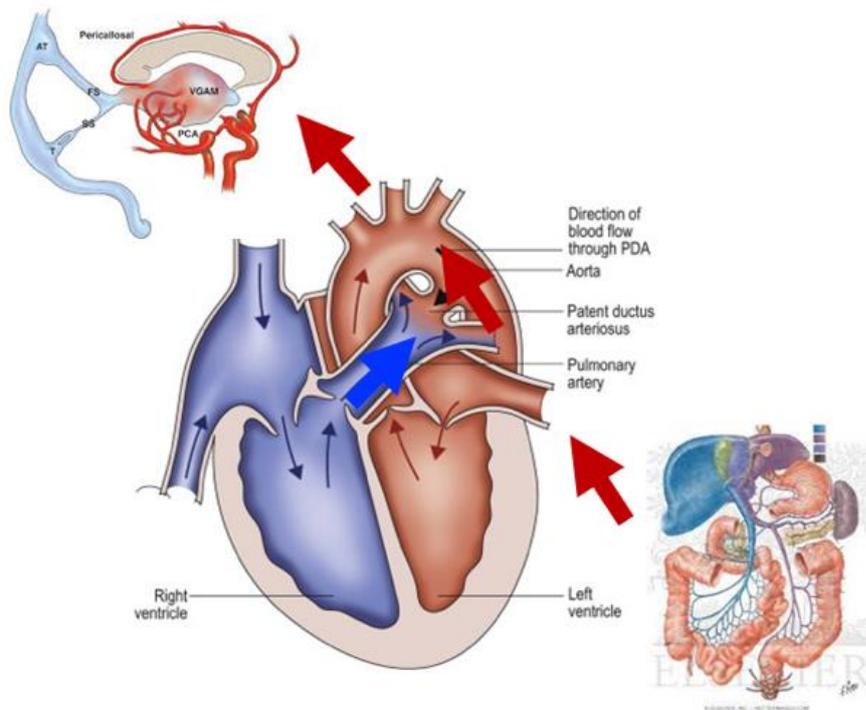
Inc 2022



**Figure 17:** Schema quadro emodinamico



**Figura 18:** aumentato ritorno venoso da VGAM, iperafflusso polmonare, furto arterioso



**Figura 19:** furto di VGAM causa reverse-flow in aorta e ipoperfusione sistemica

### 2.3 Score di Bicêtre

“The management of Vein of Galen malformations”, pubblicazione di Lasjaunias del 2006, ha rappresentato per anni il riferimento scientifico e clinico relativo a questa patologia ed è basata sulla storia clinica di 317 pazienti e 20 anni di esperienza all’Hopital de Bicêtre [7]. Molti elementi del percorso diagnostico-terapeutico proposto da Lasjaunias possono essere considerati sorpassati, mentre alcune considerazioni restano cardinali nella cura dei pazienti con VGAM, nello specifico:

- la selezione del paziente e la tempistica di trattamento sono essenziali nella gestione di questa condizione;
- l’obiettivo terapeutico primario è lo sviluppo normale senza deficit neurologico.

Tale score poneva due manifestazioni prenatali come indicazione all’aborto: l’insufficienza cardiaca in utero e il danno cerebrale. Questi reperti sarebbero stati associati a insufficienza multiorgano grave e irreversibile alla nascita, ma con riferimento a lavori ormai datati. Secondo questi lavori, nonostante un’embolizzazione d’emergenza correttamente eseguita, l’esito neurologico era disastroso benché l’imaging pre-terapeutico dell’encefalo fosse apparentemente normale. Al fine di standardizzare le scelte terapeutiche e la gestione dei pazienti Lasjaunias aveva proposto uno score neonatale VGAM a punteggio (Bicêtre score) che, quantificando il danno d’organo, definisse l’urgenza dell’intervento.

Lo score valuta la funzione cardiaca, cerebrale, respiratoria, epatica e renale assegnando ad ogni categoria un punteggio, inversamente proporzionale alla gravità, variabile da 0 a 5 o da 0 a 3. Si riporta di seguito la tabella originale pubblicata.

Points	Cardiac function	Cerebral function	Respiratory function	Hepatic function	Renal function
5	Normal	Normal	Normal	—	—
4	Overload, no medical treatment	Subclinical, isolated EEG abnormalities	Tachypnea, finishes bottle	—	—
3	Failure; stable with medical treatment	Nonconvulsive intermittent neurologic signs	Tachypnea, does not finish bottle	No hepatomegaly, normal hepatic function	Normal
2	Failure; not stable with medical treatment	Isolated convulsion	Assisted ventilation, normal saturation FIO <sub>2</sub> < 25%	Hepatomegaly, normal hepatic function	Transient anuria
1	Ventilation necessary	Seizures	Assisted ventilation, normal saturation FIO <sub>2</sub> > 25%	Moderate or transient hepatic insufficiency	Unstable diuresis with treatment
0	Resistant to medical therapy	Permanent neurological signs	Assisted ventilation, desaturation	Abnormal coagulation, elevated enzymes	Anuria

<sup>a</sup> EEG, electroencephalogram; FIO<sub>2</sub>, fractional inspired oxygen. Maximal score = 5 (cardiac) + 5 (cerebral) + 5 (respiratory) + 3 (hepatic) + 3 (renal) = 21.

**Figura 20:** Score di Bicêtre [7]

I pazienti con score inferiore a 8 non sono candidabili al trattamento, perché in condizioni cliniche severe pressoché irreversibili. I pazienti con score compreso tra 8 e 12 richiedono trattamento urgente. Nei pazienti con score superiore a 12 il trattamento può essere dilazionato fino ad arrivare alla finestra terapeutica ottimale.

Molti centri non utilizzano più lo score di Bicêtre per decidere il timing dell'embolizzazione percutanea, ma per avere un'idea standardizzata delle condizioni generali del paziente, integrandolo con aspetti di imaging neuroradiologico ed ecocardiografico [24] [25]. Ormai le decisioni in merito al processo assistenziale e terapeutico sono sempre più basate sulla discussione multidisciplinare del singolo paziente, che consideri i dati neuroradiologici, ecocardiografici pre e post-natali e le condizioni cliniche del neonato. Da ciò deriva la necessità di identificare parametri prognostici di imaging e clinici in epoca fetale e neonatale.

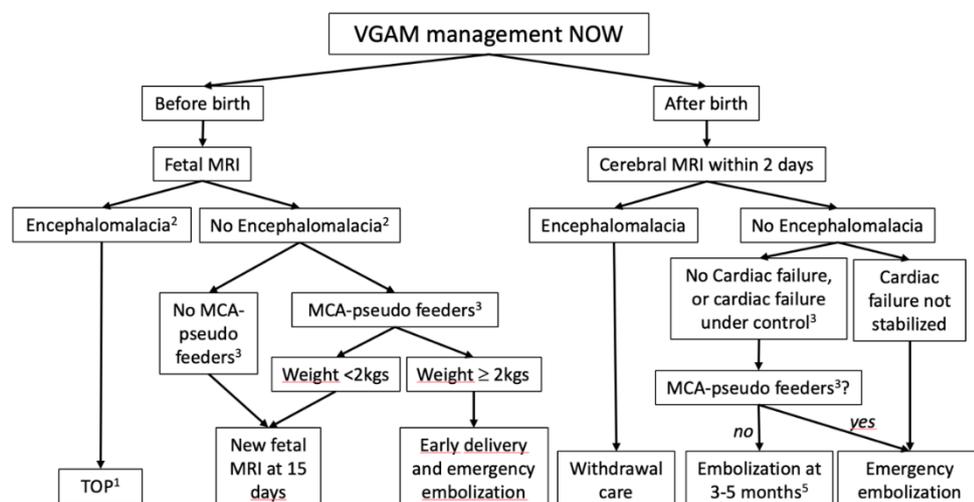
## 2.4 Fattori prognostici neuroradiologici

Alcuni studi recenti hanno ricercato una correlazione tra le immagini neuroradiologiche e l'outcome globale, l'outcome neurologico e lo scompenso cardiaco.

Classicamente le dimensioni della VGAM in epoca perinatale sono state considerate un fattore prognostico negativo [26] [27], studi più recenti non confermano tale correlazione [28].

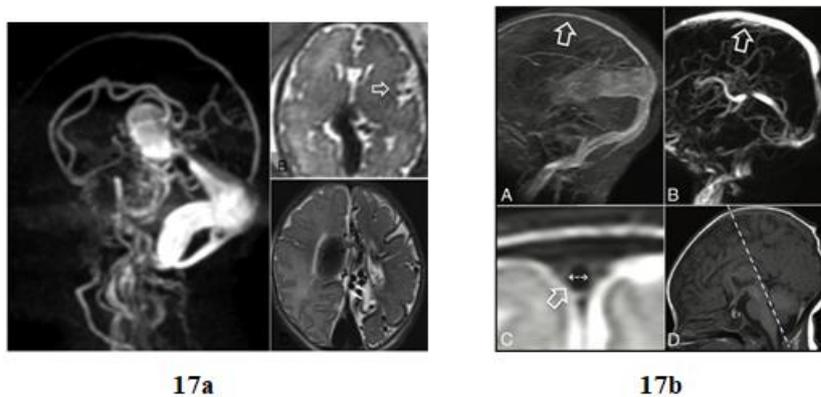
Tra le caratteristiche neuroradiologiche correlate a outcome negativo neurologico possiamo evidenziare:

- **modifiche del parenchima** [24] [29]: encefalomalacia focale (correlata a furto arterioso), alterazioni della sostanza bianca, ipotrofia globale parenchimale (correlata a idrocefalo);
- **furto arterioso** [24]: dilatazione di collaterali leptomeningee dei rami corticali della arteria cerebrale media, che furtano sangue per portarlo alla VGAM causando ischemia e infarto focali; l'encefalomalacia focale può essere correlata al furto arterioso [24];
- **pseudofeeders** [28] [24] [25]: dilatazioni dei rami corticali dell'arteria cerebrale media visibili nella scissura silviana, tali arterie non fanno parte del sistema corioideo, non contribuiscono alla VGAM ma irrorano il parenchima. Sono predittivi di leucomalacia nel feto e nel neonato, espressione di alterazione del flusso arterioso e venoso intracerebrale. Presso l'Hopital di Bicêtre il valore prognostico negativo degli pseudofeeders alla RM fetale (senza encefalomalacia) è tanto alto da porre indicazione per taglio cesareo pretermine in feti di peso superiore a 2000 g; analogamente la presenza di pseudofeeders alla RM neonatale in pazienti senza segni di scompenso cardiaco pone indicazione per eseguire embolizzazione urgente [25];



**Figura 21:** algoritmo diagnostico neonati VGAM Hopital de Bicêtre [25]

- **indice del Seno sagittale superiore (SSS index) < 3** (<10 centile) ovvero diametro ridotto del seno sagittale superiore [23]; il calcolo del SSS index si ottiene con il rapporto tra la larghezza del flusso in seno sagittale superiore in sequenza spin-echo coronale T2 e il diametro biparietale \* 100 (per evitare errore dovuto alla crescita del cranio del paziente); una riduzione del diametro del SSS può indicare un calo del flusso cerebrale dovuto al furto arterioso e all'ipertensione nel sistema venoso;



**Figura 22:** neuroradiologia: fattori prognostici negativi. 17a: stenosi del seno retto e pseudofeeders; 17b: stenosi SSS. Buratti-VGAM 2022

- **stenosi del bulbo giugulare a 1-2 anni di età** [29]: si considera stenosi del bulbo giugulare se la larghezza è ridotta bilateralmente di più del 75%;
- **occlusione dei seni della fossa cranica posteriore:** l'occlusione dei seni della fossa posteriore aggrava l'idrocefalo e viceversa, l'embolizzazione precoce riduce l'occlusione dei seni [24] [25] [30];
- **calcificazioni** [24];
- **erniazione tonsillare** [24].

Tra le caratteristiche neuroradiologiche correlate a scompenso cardiaco:

- **idrocefalo**, misurato mediante indice di Evans [28];
- **pseudofeeders:** se si riscontrano pseudofeeders in feto con peso stimato superiore a 2000 g si dovrebbe eseguire taglio cesareo urgente per poter trattare lo scompenso cardiaco [28];

se si riscontrano pseudofeeders in un neonato senza segni di scompenso cardiaco è indicata embolizzazione urgente [25] per prevenire l'insorgenza di encefalomalacia;

- **diametro mediolaterale massimo del seno retto o falcino nel suo punto più stretto nell'asse craniocaudale (SSMD).** Questa misura è stata identificata per stimare il grado di ostacolo al deflusso valutando il calibro del punto di massima costrizione [23].

	Associazione con	Fonte	P value
<b>Alterazioni WM</b>	Outcome sfavorevole	Geibprasert	0,003
	Outcome sfavorevole	Saliou	0,008
<b>Furto arterioso</b>	Outcome sfavorevole	Geibprasert	0,001
<b>Pseudofeeders</b>	Outcome sfavorevole, encefalomalacia, scompenso severo	Taffin Saliou	
<b>Stenosi di SSS</b>	Outcome sfavorevole	Saliou	0,001
<b>SSMD</b>	Scompenso severo	Arko	0.001
<b>Calcificazioni</b>	Outcome sfavorevole	Geibprasert	0,046
<b>Erniazione tonsillare</b>	Outcome sfavorevole	Geibprasert	
<b>Idrocefalo (indice di Evans)</b>	Outcome sfavorevole Scompenso severo	Arko	
<b>Fetal VGAM dimension</b>	Outcome sfavorevole	Paladini	0,004

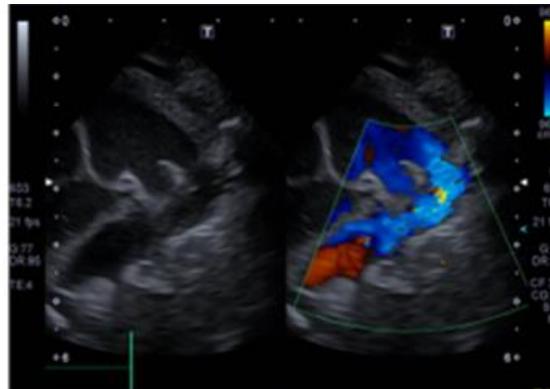
**Tabella 3:** fattori di rischio neuroradiologici; WM = white matter; SSS = seno sagittale superiore;

SSMD diametro medio laterale seno retto

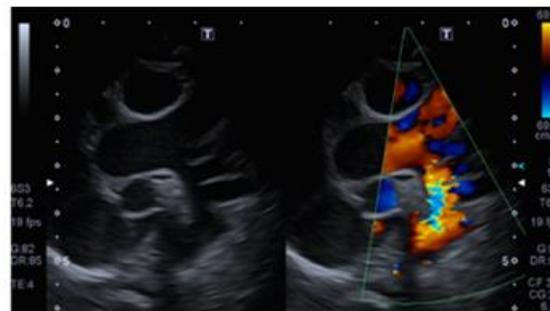
## 2.5 Fattori prognostici cardiovascolari

Tra le caratteristiche ecocardiografiche correlate a outcome negativo possiamo evidenziare:

- presentazione con **scompenso cardiaco** [24] [29] [31];
- **insufficienza tricuspidalica** [26], espressione di aumentate pressioni polmonari in scompenso cardiaco severo;
- **combined cardiac index elevato** [21];
- **PH index elevato**, espressione di ipertensione polmonare [24] [25] [31] [32];
- **shunt destro-sin attraverso PDA** [31], inversione dello shunt che si verifica in caso di aumentate pressioni polmonari;
- **reverse flow in aorta discendente** [31]: espressione del furto operato dalla VGAM ad alta portata.



18a



18b

**Figura 23:** ecocardiografia, fattori prognostici negativi.

18a: shunt destro sinistro in ampio PDA; 18b: reverse flow in arco aortico e pseudocoartazione.

Immagini fornite da Dott.ssa G. Tuo

### 3. Storia naturale

#### 3.1 Presentazione clinica per età

**Neonato:** scompenso cardiaco ad alta portata; più raramente prevalgono i segni delle complicanze neurologiche della VGAM, ovvero l'emorragia o l'ipertensione endocranica. La presentazione neonatale con scompenso cardiaco è fatale se non trattata nel 100 % dei casi [25].

**Lattante/bambino:** macrocrania secondaria all'idrocefalo o ritardo psicomotorio, meno frequente epilessia, cefalea. In alcuni casi sono stati descritti ritardo di crescita da scompenso cardiaco cronico o da alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisario. Altri segni e sintomi includono: prominenza delle vene dello scalpo, proptosi o epistassi occasionale e/o ricorrente [33].

**Adulto:** generalmente asintomatico, possibile cefalea o crisi epilettica come manifestazioni cliniche di emorragia intraparenchimale o subaracnoidea [33].

Raramente si assiste invece a un sanguinamento spontaneo della VGAM [12].

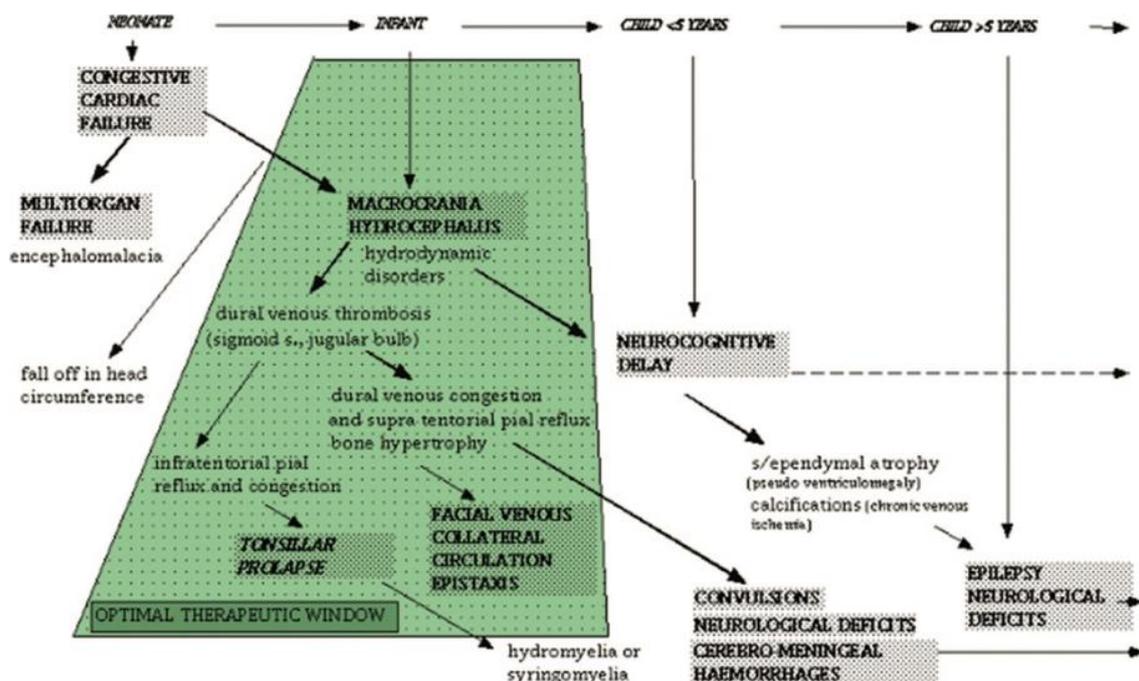


Figura 24: schema della storia naturale di VGAM [7]

## **4. Protocollo Gaslini: valutazione e trattamento**

### **4.1 Valutazione prenatale**

La diagnosi prenatale di VGAM generalmente avviene durante l'ecografia del terzo trimestre (30-32 settimane EG), più raramente si riscontra in occasione dell'ecografia morfologica (20-22 settimane EG).

Se esiste il sospetto diagnostico di VGAM la paziente accede al Laboratorio di Diagnosi Prenatale, dove esegue ecografia doppler bidimensionale, volta a confermare il sospetto diagnostico e a riconoscere i possibili segni di scompenso cardiaco a essa associati. All'ecodoppler bidimensionale la VGAM è visibile come una massa ecoriflettente sulla linea mediana; vengono ricercati inoltre segni di idrope fetale (edema cutaneo, ascite, versamento pleurico e pericardico), idrocefalo, emorragia o trombosi intracranica.

L'ecografia viene ripetuta ogni 2 settimane fino alla 34° settimana EG, poi 2 volte a settimana; è inoltre possibile ricoverare la paziente per assicurare un maggiore monitoraggio del feto, specialmente dopo la 36° settimana EG.

La RM dell'encefalo fetale è l'esame di elezione per confermare la diagnosi di VGAM, definirne le caratteristiche morfologiche (tipo, afferenze arteriose ed efferenze venose) valutare l'eventuale danno parenchimale (o fattori di rischio) e calcolare la volumetria ventricolare. Se la diagnosi è precoce la RM viene eseguita alla 20-22 settimana EG, ripetuta a 30-32 settimane EG e in ogni caso a 35-36 per monitorare l'evoluzione della VGAM.

Tecnica: 1,5 Tesla, sequenze T2, T1, SSh\_TSE, SSh\_M2D, FLAIR sui tre piani dello spazio; completamento eseguito con studio della diffusione (ADC e DWI).

L'ecocardiogramma fetale permette di stimare la presenza e il grado di scompenso cardiaco: viene eseguito al momento della diagnosi, ripetuto ogni 3-4 settimane fino alla 36° settimana EG e poi

con cadenza settimanale. Di seguito riportiamo gli indici da valutare per identificare lo scompenso cardiaco fetale:

<b>Indici da valutare in ecocardiografia fetale</b>
Indice cardiotoracico (ICT)
Contrattilità
Volume bi-ventricolare
Continenza delle valvole atrioventricolari (soprattutto la tricuspide)
Dilatazione dei vasi del collo
Portata cardiaca e flussi a livello dell'aorta discendente, del dotto venoso di Aranzio e dei vasi ombelicali
Presenza e evoluzione del versamento pericardico, pleurico o di idrope fetale

**Tabella 4:** indici da valutare per identificare lo scompenso cardiaco fetale

Alla diagnosi viene eseguito un counseling multidisciplinare con ginecologo, cardiologo, neuroradiologo, rianimatore, al fine di fornire ai genitori informazioni adeguate sulla complessità della patologia, la storia naturale, il percorso diagnostico-terapeutico ed esporre la potenziale gravità del quadro clinico neonatale.

## **4.2 Parto e assistenza perinatale**

Per tutte le pazienti con diagnosi prenatale di VGAM fetale è indicato il parto in un centro di III livello.

Indicatori per anticipazione della data del parto

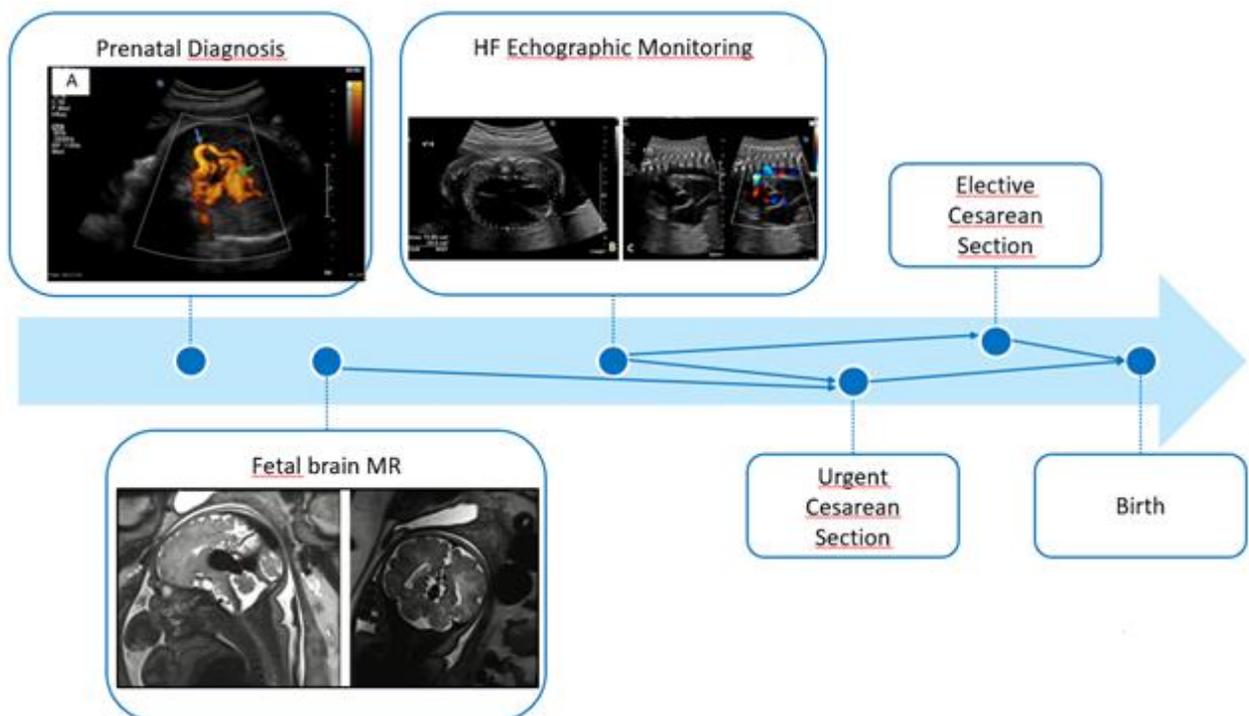
- VGAM con cardiomegalia in utero;
- discussi e meno standardizzati i dati neuroradiologici.

Se non vi è evidenza di scompenso cardiaco fetale (VGAM con shunt non emodinamicamente significativo) non vi è indicazione al parto pretermine, considerato anzi un fattore di rischio.

Sebbene non vi sia evidenza scientifica a favore, presso il nostro istituto viene eseguito taglio cesareo per i feti con diagnosi prenatale di VGAM. Il neonato viene assistito da un rianimatore e da un'infermiera della terapia intensiva, viene allertata la neuroradiologia per eseguire RM encefalo post-natale prima possibile se le condizioni del neonato lo permettono.

Subito dopo la nascita (e/o subito dopo la RM encefalo post-natale) il neonato viene ricoverato presso la Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica (TINP).

Se il TC è urgente il neonato viene prima ricoverato in TINP e stabilizzato e poi viene eseguita RM encefalo.



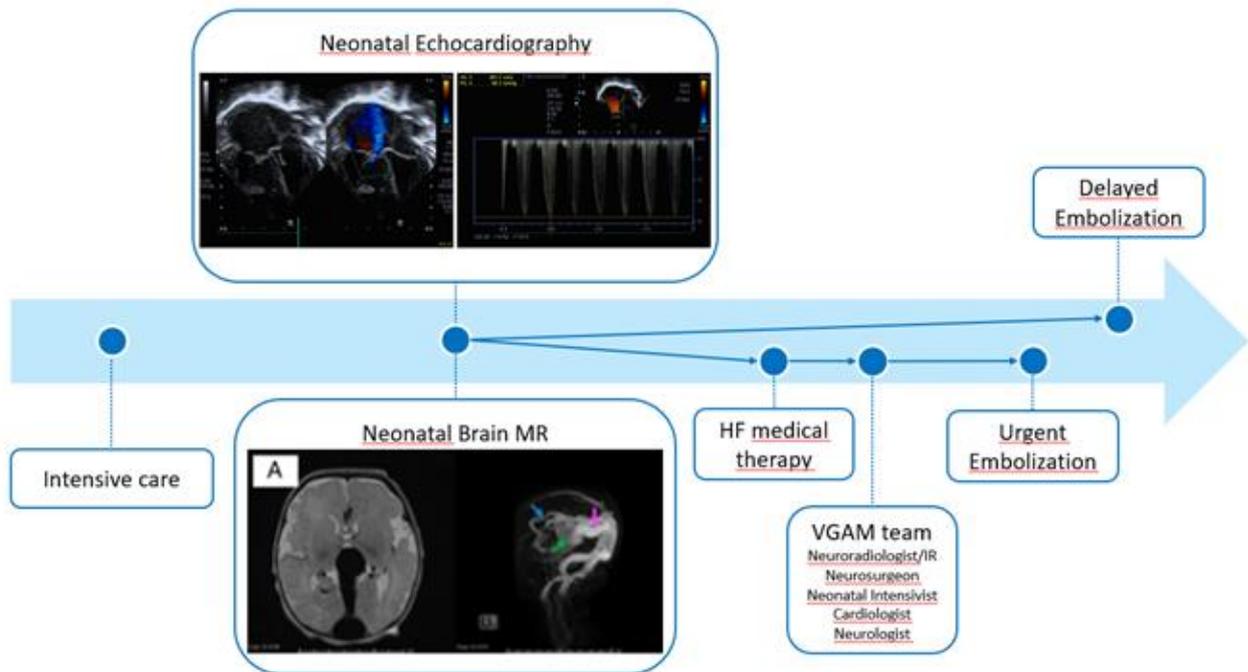
**Figura 25:** schema assistenza prenatale e nascita

### 4.3 Valutazione neonatale: imaging

In prima giornata vengono eseguiti: esami ematici, rx torace, visita cardiologica con ecocardio ed elettrocardiogramma, ecoencefalo con indice di resistenza dell'arteria pericallosa, RM encefalo.

Nei giorni successivi vengono effettuati: ecografia addome, monitoraggio circonferenza cranica, ripetizione ecocardio ed ecoencefalo sulla base dell'evoluzione clinica.

Entro il terzo giorno di vita si esegue una riunione multidisciplinare in presenza di rianimatore, cardiologo, neuroradiologo, interventista, neurologo e neurochirurgo per definire l'iter terapeutico cioè l'indicazione all'embolizzazione e il timing della stessa.



**Figura 26:** schema, assistenza neonatale

## 4.4 Trattamento

### 4.4.1 Terapia medica in TINP

I principi fondamentali del trattamento dei neonati con VGAM e scompenso cardiaco comprendono:

- supporto inotropo;
- vasodilatazione periferica, evitando vasodilatazione polmonare;
- supporto respiratorio con ventilazione non invasiva o con ventilazione meccanica.

Nella nostra pratica clinica vengono utilizzati per il supporto emodinamico adrenalina e milrinone; recentemente è stato introdotto il levosimendan.

Il milrinone è stato descritto sia per il trattamento dell'ipertensione polmonare correlata ad ernia diaframmatica congenita, sia per il trattamento delle forme successive a bypass cardiopolmonare [34] [35]. Tale farmaco inibisce l'attività delle fosfodiesterasi sia nei cardiomiociti che nelle arteriole polmonari, ha effetto inodilatatore ed è particolarmente efficace nei casi in cui l'ipertensione polmonare si associa a disfunzione ventricolare sinistra [36] [37]. La blanda azione inotropica è sinergica con l'effetto dell'adrenalina, l'azione vasodilatatrice modula le resistenze vascolari, riduce il reverse-flow [38] e quindi migliora la perfusione periferica, la compliance cardiaca in diastole e la perfusione coronarica, riducendo i fenomeni di ischemia subendocardica e miocardica che contribuiscono al deterioramento della funzionalità ventricolare complessiva.

Il milrinone, dunque, si inserisce favorevolmente nella fisiopatologia della VGAM, grazie alle sue proprietà di inodilatazione; meno utile è invece il suo effetto sulle resistenze polmonari. L'obiettivo, infatti, non è la riduzione delle resistenze polmonari che peggiorerebbe l'iperafflusso già presente, ma favorire il flusso sistemico.

Al fine di non peggiorare l'iperafflusso polmonare viene evitato l'utilizzo di vasodilatatori polmonari come ossido nitrico e sildenafil nel periodo neonatale precoce.

Nei casi che non rispondono adeguatamente al trattamento con adrenalina e milrinone viene impiegato il levosimendan, con effetto sia inotropo che vasodilatatore.

#### **4.4.2 Angiografia digitale ed embolizzazione percutanea**

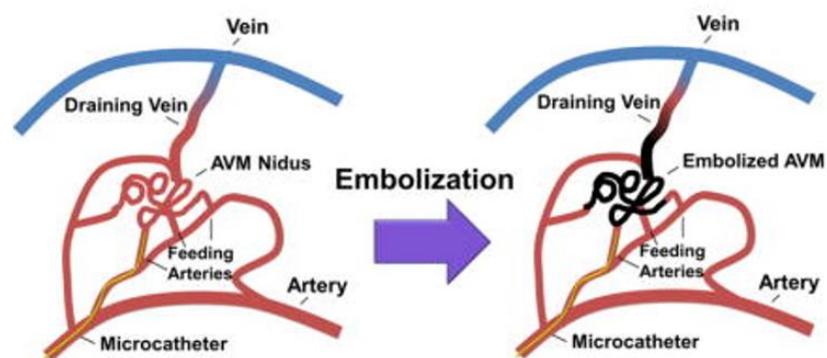
L'angiografia digitale è la metodica gold standard per valutare con precisione l'angioarchitettura della malformazione vascolare, compresa l'anatomia dettagliata dei feeders arteriosi e l'emodinamica del drenaggio venoso. Spesso ha un ruolo sia come procedura diagnostica che interventistica; si esegue infatti, l'angiografia digitale, nella stessa seduta e con lo stesso accesso venoso dell'embolizzazione percutanea, in anestesia generale.

Il timing dell'esecuzione è condizionato dalle condizioni generali e di emodinamica del paziente, e viene deciso caso per caso: nel paziente senza segni di scompenso o con scompenso ben

controllato dalla terapia medica il trattamento endovascolare è posticipato nei mesi successivi; altrimenti in caso di scompenso emodinamico e insufficienza respiratoria è indicata l'embolizzazione urgente nei primi giorni/settimane di vita.

Il trattamento endovascolare ha l'obiettivo di recuperare l'equilibrio emodinamico fisiologico, piuttosto che anatomico, al fine di migliorare la prognosi dei pazienti.

Dovrebbe essere eseguito step by step, effettuando embolizzazioni parziali in più sedute, per evitare che rapide variazioni pressorie portino alla comparsa di emorragie parenchimali attraverso fenomeni di backthrough o trombosi massiva [6]. L'embolizzazione stepwise favorisce aggiustamenti emodinamici graduali minimizzando le alterazioni dello sviluppo cerebrale [39].



**Figura 27:** trattamento endovascolare

Nei neonati con scompenso cardiaco grave l'obiettivo primario dell'embolizzazione è di ridurre lo shunt attraverso la VGAM e di conseguenza migliorare la gestione dello scompenso cardiaco, limitando l'iperafflusso polmonare e l'ipotensione sistemica. Tecnicamente la procedura può essere eseguita per via transarteriosa o, raramente per via transvenosa. In caso di diagnosi prenatale può essere effettuata previa cateterizzazione dell'arteria ombelicale o per via transfemorale. Nelle epoche successive è effettuata per via transfemorale. Diversi autori considerano di prima linea l'approccio transarterioso, optando per quello transvenoso nel caso in cui il primo non risulti più efficace. L'approccio transvenoso, anche se tecnicamente meno impegnativo offre un minor

controllo emodinamico e si associa ad un più alto rischio di trombosi venosa profonda causata dagli agenti embolizzanti con elevata morbilità e mortalità.



**Figura 28:** immagini RM di embolizzazione percutanea, Buratti-VGAM 2022

I due agenti embolizzanti attualmente più utilizzati sono il n-butilcianoacrilato (NBCA) e il copolimero etilen alcol vinilico (DMSO, Onyx), a cui può essere associato il posizionamento di coils. [6].

L'approccio chirurgico ha ormai un valore storico come primo approccio. In passato, prima della nascita delle tecniche percutanee, era l'unica possibilità terapeutica, associata ad elevata mortalità (80-100%) [40].

Oggi l'intervento chirurgico è riservato solo ai pazienti con complicanze della VGAM o dell'embolizzazione: trattamento dell'idrocefalo scompensato mediante shunting o ventricolostomia endoscopica, evacuazione di ematomi intra ed extraparenchimali.

#### **4.4.3 Complicanze del trattamento endovascolare**

L'embolizzazione percutanea è una metodica invasiva gravata purtroppo da un alto tasso di complicanze. Le principali sono:

- ischemia;
- emorragia arteriosa;

- embolizzazione di aree non desiderate;

I fattori correlati a complicanze dell'embolizzazione sono stati studiati in un ampio lavoro collaborativo da Bathia et al. [38]

**Table 4. Contributing Factors to Major Neurological Complications and Lessons Learned**

Complication	Contributing factors	Lessons learned and areas for practice change
Deep hemorrhagic venous infarct	ICV drainage to MPV	Assess for ICV drainage on MRI venography ± CEMRI and magnified late-phase DSA
	Occlusion of outflow from the MPV before complete embolization	Avoid excess embolization into the MPV
	Rapid thrombosis of venous drainage	Use a staged approach and avoid attempts at single-session cure
Nontarget arterial glue embolization	'Sump' effect from distal fistulae when treating more proximal fistulae first	Assess for and treat first more distal fistulous components to minimize the sump effect
		Preferentially treat mural component of a mixed-type lesion first
Intraprocedural arterial perforation	Occurred only in neonatal emergent embolizations	Small-caliber fragile arteries elevate the risk of fatal perforation in neonates
	Occurred only when treating posterior circulation feeders via the basilar artery	Risk is potentially exacerbated during posterior circulation interventions
	Larger diameter (>2.0 Fr distal OD) non-flow-directed microcatheters in both cases	Smaller, softer microcatheters (<2.0 Fr distal OD) may be preferable in neonatal procedures

Abbreviations: CEMRI, contrast-enhanced MRI; DSA, digital subtraction angiography; Fr, French; ICV, internal cerebral vein; MPV, median prosencephalic vein of Markowski; MRI, magnetic resonance imaging; OD, outer diameter.

**Figura 29:** fattori di rischio per complicanza di embolizzazione [41]

## **5. Descrizione dello studio**

### **5.1 Background e razionale**

In passato, il decorso della VGAM era gravato da severe complicanze, come insufficienza cardiaca, emorragia cerebrale, idrocefalo, ritardo psicomotorio ed epilessia. Nelle forme più gravi la mortalità nel periodo neonatale era pari al 100%. Attualmente la diagnosi è ancora associata ad alta morbilità e mortalità, ma la migliore comprensione degli aspetti clinici, anatomici e fisiopatologici di questa patologia ha permesso di migliorare significativamente la sopravvivenza e la prognosi funzionale. Negli ultimi tre decenni, il trattamento endovascolare e la gestione altamente specializzata in terapia intensiva neonatale e pediatrica, insieme ad un approccio multidisciplinare strutturato, hanno contribuito a rendere la VGAM una malattia potenzialmente curabile.

Pochi centri al mondo si occupano della gestione dei pazienti con VGAM, dalla diagnosi prenatale al follow-up a lungo termine, e l'attuale letteratura non fornisce dati sufficienti per definire i diversi aspetti diagnostici e terapeutici di questa patologia complessa.

L'istituzione di un registro internazionale multicentrico con la raccolta e l'analisi dei dati in modo standardizzato e sistematico è probabilmente l'unico metodo per fare progressi reali nella comprensione di questa malattia rara e dei fattori che ne influenzano l'esito. Infatti, la collaborazione internazionale, la condivisione dei dati, la discussione multidisciplinare sono essenziali per trovare risposte adeguate sulla diagnosi e il trattamento della VGAM. Questo progetto porterà ad ottenere una rete multinazionale costituita dai centri di riferimento che si impegneranno nell'arruolamento retrospettivo e prospettico dei pazienti. I dati convergeranno in un database centralizzato e condiviso.

Dopo un periodo definito di raccolta dati sarà organizzata una consensus conference per analizzare i dati ottenuti e formulare futuri progetti di ricerca.

## **5.2 Scopo dello studio**

### **Obiettivo Primario:**

Convalidare una raccolta retrospettiva e prospettica di dati di tutti i pazienti con diagnosi di VGAM arruolati dai centri di riferimento.

### **Obiettivi Secondari:**

- Descrivere i dati clinici, radiologici e genetici dei pazienti con diagnosi di VGAM.
- Descrivere le strategie di trattamento e gli esiti nei pazienti VGAM.
- Identificare fattori di rischio che influiscono sulla prognosi.
- Avviare un follow-up longitudinale di una coorte internazionale di pazienti VGAM.
- Formulare progetti di ricerca che possano migliorare le strategie diagnostiche e terapeutiche e di conseguenza l'outcome.

## **6. Metodi**

Il progetto proposto è uno studio osservazionale longitudinale, retrospettivo e prospettico multicentrico, internazionale, che coinvolge anche Centri pediatrici di riferimento con esperienza nella gestione della VGAM.

### **6.1 Popolazione in studio**

Saranno inclusi nello studio i pazienti in età pediatrica con diagnosi di shunt arterovenoso cerebrale ad alto flusso con dilatazione aneurismatica della vena di Galeno arruolati dai centri di riferimento da gennaio 2008.

### **6.2 Tempistiche dello studio**

I pazienti saranno arruolati con due metodi presso i centri di riferimento:

- prospettico: alla diagnosi prenatale o neonatale da giugno 2023;
- retrospettivo: attraverso studio di cartelle cliniche o da banche dati locali esistenti da gennaio 2008 a giugno 2023 (15 anni).

La prima analisi dei dati sarà eseguita dopo un anno dall'inizio dello studio.

### **6.3 Dimensionamento del campione**

Ipotizziamo che negli anni passati siano stati reclutati da 1 a 10 pazienti ogni anno per ciascun centro. Se consideriamo l'adesione iniziale al registro di 15 centri, possiamo prevedere una dimensione del campione di circa 800-1000 pazienti, di cui 50-60 presso l'Istituto Gaslini.

## **6.4 Schede raccolta dati**

Il registro interesserà le seguenti aree (Allegati 1 - 12):

1. Anamnesi demografica e del soggetto
2. Storia e valutazione prenatale
3. Nascita
4. Periodo neonatale
5. Valutazione cardiaca neonatale
6. Risonanza magnetica neonatale
7. Follow up neuroradiologico
8. Procedure endovascolari
9. Procedure neurochirurgiche
10. Outcome
11. Sopravvivenza
12. Genetica

	Baseline	Neonatal period	When available or annually
Informed consent/assent	X		
Demographic and subject history (patient data)	X		
Prenatal history and assessment	X		
Birth		X	
Neonatal period		X	
Neonatal cardiac evaluation		X	
Neonatal MRI		X	
Neuroradiological follow up			X
Endovascular procedures			X
Neurosurgical procedures			X
Outcome			X
Survival			X
Genetics			X

**Tabella 5:** Study Procedures and Data Collection in the prospective cohort

	Baseline	When available or annually
Informed consent/assent	X	
Demographic and subject history (patient data)	X	
Prenatal history and assessment	X	
Birth	X	
Neonatal period	X	
Neonatal cardiac evaluation	X	
Neonatal MRI	X	
Neuroradiological follow up	X	X
Endovascular procedures	X	X
Neurosurgical procedures	X	X
Outcome	X	X
Survival	X	X
Genetics	X	X

**Tabella 6:** Study Procedures and Data Collection in the retrospective cohort

## 6.5 Descrizione schede (forms) raccolta dati

### 6.5.1 Anamnesi demografica e del soggetto

Il Form 1 include i dati relativi al centro di riferimento e al medico curante, il consenso, le informazioni demografiche, l'etnia e lo stato socioeconomico. Il modulo registra l'identificativo nazionale e definisce l'ID del soggetto di studio.

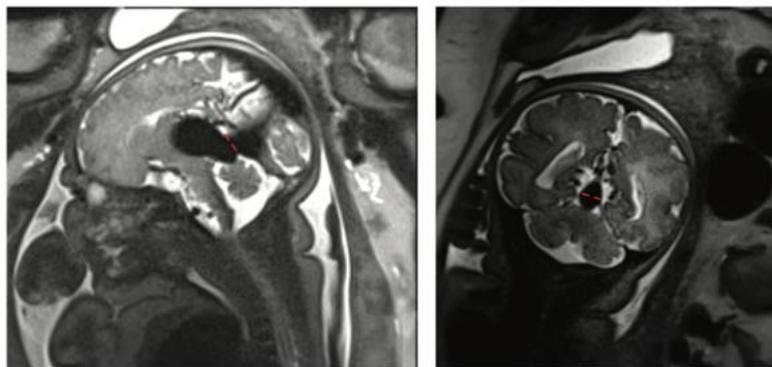
### 6.5.2 Storia e valutazione prenatale

Il Form 2 riporta le informazioni raccolte sul feto in caso di diagnosi prenatale. Sebbene l'anomalia si sviluppi all'inizio della gravidanza (8-11 settimane EG), la VGAM viene identificata più frequentemente nel terzo trimestre, meno frequentemente a 20-22 settimane EG. Sono stati

descritti fattori prognostici fetali correlati a compromissione emodinamica alla nascita o ad outcome peggiori: tra questi ricordiamo il rigurgito tricuspidalico, il volume della VGAM, lesioni cerebrali maggiori, presenza di pseudofeeders, diametro mediolaterale del seno retto o del seno falcino [42] [43].

La presenza di anomalie congenite può essere utile per descrivere associazioni specifiche, in particolare con anomalie cardiache (ad esempio ritorno venoso polmonare parziale) e concentrarsi su mutazioni genetiche identificabili.

L'ecografia fetale, l'ecocardiografia e i risultati della RM sono utili per individuare potenziali fattori prognostici di progressione della patologia e outcome a breve termine. L'analisi dei fattori di rischio prenatale può consentire la stratificazione del rischio e guidare la gestione perinatale (pianificazione del parto pretermine, embolizzazione precoce) e l'indicazione alla palliazione (atrofia cerebrale globale).



**Figura 30:** RM encefalo fetale, misurazione del diametro mediolaterale del seno falcino; a sinistra sezione sagittale, a destra sezione coronale “Fetal and Neonatal MRI Predictors of Aggressive Early Clinical Course in Vein of Galen Malformation”, L. Arko, M. Lambryc, Original Research Pediatrics

Questo insieme di dati è importante anche per una migliore descrizione della storia naturale della VGAM nel periodo prenatale, considerando la correlazione tra caratteristiche emodinamiche, neuro radiologiche e progressione della malattia, possibilmente su valutazioni ripetute. Recentemente è stata proposta l'opportunità terapeutica dell'embolizzazione transuterina fetale ed

è in corso una sperimentazione clinica. Questo evento, se si verifica, sarà riportato nella storia prenatale.

### **6.5.3 Nascita**

Il Form 3 include dati circa il decorso neonatale: nascita inborn o outborn, età gestazionale, peso e circonferenza cranica, Apgar e parto (spontaneo, taglio cesareo elettivo) e assistenza alla nascita. Viene confermata o diagnosticata la presenza di anomalie congenite con particolare attenzione alle anomalie cutanee, cardiache e vascolari.

### **6.5.4 Periodo neonatale**

Circa 2/3 dei neonati con VGAM presenta insufficienza cardiopolmonare ad alta portata [44]. In passato il metodo clinico più utilizzato per classificare la gravità della VGAM al momento della sua presentazione, era lo score neonatale Bicêtre [45]. Più recentemente invece, la discussione multidisciplinare dei singoli casi è considerata la strategia più appropriata in termini di gestione terapeutica, pertanto il punteggio Bicêtre non sembra più rilevante.

Il Form 4 descrive il periodo neonatale soffermandosi sul supporto fornito in terapia intensiva (ventilazione, supporto emodinamico, terapie), perfusione d'organo, stato neurologico e necessità di EVT. La gestione medica dell'insufficienza cardiaca neonatale dovrebbe essere accuratamente descritta come fattore chiave per il decorso e l'outcome clinico neonatale [46].

### **6.5.5 Valutazione cardiaca neonatale**

Lo shunt arterovenoso cerebrale porta a insufficienza cardiaca ad alta portata che si presenta con un aumento del ritorno venoso e del precarico cardiaco, overflow/ipertensione polmonare, shunt destra-sinistra attraverso il dotto arterioso e forame ovale, fisiologia restrittiva del ventricolo sinistro e flusso inverso nell'aorta discendente, con concomitante ipossiemia, acidosi, ipoperfusione d'organo e ischemia miocardica [46].

Il Form 5 descrive i dati ecocardiografici postnatali, correlati allo shunt AV ad alto flusso. Vengono registrati i dati ecocardiografici neonatali: basali/subito precedenti al primo EVT, e dopo

almeno 5 giorni dall'EVT per valutare il grado di compromissione emodinamica iniziale, e dopo riduzione dello shunt. ECG per segni di ischemia, i valori peggiori di troponina-T e NT-proBNP, sono riportati quali parametri di insufficienza cardiaca.

### **6.5.6 MRI neonatale**

La comprensione dello sviluppo embriologico della VGAM ha subito un'evoluzione negli ultimi decenni e sono stati proposti diversi sistemi di classificazione (es. Litwak, Lasjaunias, Yasargil) [47]. Caratteristiche anatomiche complesse come una angioarchitettura variabile possono rendere difficile il raggiungimento di una diagnosi precisa.

Nel Form 6 dovrebbe essere possibile la distinzione tra VGAM murale o coroidale e VGAD. La descrizione dei risultati neuroradiologici, gli effetti dello shunt sulle strutture cerebrali, l'evidenza di idrocefalo e di danno cerebrale sono fondamentali per identificare i fattori prognostici per la progressione e l'outcome di malattia. [48]

### **6.5.7 Follow up neuroradiologico**

La storia della VGAM e la progressione di malattia sono determinate dalla naturale evoluzione della lesione e dagli effetti dei trattamenti endovascolari. Il Form 7 propone una valutazione del recente stato neuroradiologico del paziente, comprende la descrizione dell'ampolla, le eventuali complicazioni insorte dopo il trattamento ed i reperti anatomici riscontrati all'ultima valutazione RM

### **6.5.8 Procedure endovascolari**

Il Form 8 descrive le procedure endovascolari a cui il paziente è stato sottoposto. Per ciascuna procedura si considerano i seguenti parametri: tempistica e indicazione alla procedura, accesso vascolare, diametro esterno del micro catetere distale, materiale per l'embolizzazione, numero di feeders embolizzati, complicanze e risultato angiografico (chiusura VGAM, riduzione parziale, nessuna modifica). Sono stati descritti i fattori che contribuiscono alle complicanze neuroradiologiche periprocedurali e che dovrebbero quindi essere analizzati. Se il trattamento

endovascolare non si esegue è necessario specificarne il motivo (piccola lesione, regressione VGAM o palliazione).

### **6.5.9 Procedure neurochirurgiche**

Le procedure neurochirurgiche sono raramente richieste nei pazienti VGAM e possono essere dannose. L'idrocefalo fa parte della storia naturale della VGAM, la patogenesi è complessa (ipertensione venosa, stenosi acueduttale post emorragica) e le strategie terapeutiche differiscono a seconda della causa [18]. L'emorragia può verificarsi come complicanza del trattamento endovascolare o come evento spontaneo (raro). In questi casi possono essere indicate procedure neurochirurgiche: shunt esterno, shunt ventricolo-peritoneale, evacuazione emorragica o altri interventi.

### **6.5.10 Outcome**

Negli ultimi anni gli outcomes neurologici e neuro comportamentali dei pazienti VGAM sono significativamente migliorati; tuttavia, gli esiti attesi a lungo termine, correlati con presentazione neonatale, età dell'EVT e altri fattori prognostici, rimangono poco chiari. [25] [40] Nel Form 10 vengono registrati: età all'ultimo follow up e se il follow up è ancora in corso o chiuso (se chiuso, indicando la motivazione: morte, perdita al follow up o risoluzione di malattia). Gli outcomes vengono descritti valutando la presenza di disturbi specifici (epilessia, disturbi comportamentali, dell'apprendimento, del neurosviluppo o della vista). Un protocollo di valutazione neurocognitiva standardizzato e completo, includendo anche un punteggio derivato da un questionario sulla qualità della vita, dovrebbe essere concordato dai centri che collaborano allo studio internazionale.

### **6.5.11 Sopravvivenza**

La sopravvivenza viene documentata. In caso di decesso, vengono definite l'età e la causa della morte (palliazione, complicanza EVT, emorragia spontanea o altra causa). Se la palliazione è la causa del decesso, deve essere specificata l'indicazione: danno cerebrale, insufficienza multiorgano, basso peso/prematurità, altro.

### **6.5.12 Genetica**

Il background genetico della VGAM e delle malformazioni cerebrali ad alto flusso è parzialmente noto e sempre più novità stanno emergendo. [49] [50] [51]. La comprensione del normale sviluppo vascolare può spiegare la patogenesi di shunt artero-venosi cerebrali ad alto flusso e la definizione delle basi genetiche può migliorare la diagnosi, la classificazione e il trattamento. L'analisi genetica può essere eseguita come studio dei geni specifici (geni RASA1, EPHB4 e HHT) o attraverso il sequenziamento dell'intero esoma. I test genetici eseguiti su ciascun paziente sono dettagliatamente riportati nel Form 12.

## **7. Analisi statistica**

Verranno applicate la statistica descrittiva, il confronto di variabili quantitative con test a posteriori, l'aggiustamento di Bonferroni per confronti multipli, l'analisi di regressione logistica multipla, l'analisi a corrispondenza multipla e l'analisi dei cluster se appropriate.

Tutti i test statistici saranno bilaterali; i valori di P inferiori a 0.05 saranno considerati significativi.

I pacchetti statistici da utilizzare saranno Statistica (versione 8.0; StatSoft) per analisi univariate.

Stata release 11 (StataCorp) per analisi multivariate e cluster o SAS se appropriata. Per l'analisi di corrispondenza multipla verrà utilizzato il software XLSTAT, 6.1.9 (Addinsoft).

## **8. Discussione**

### **8.1 Ruolo Epidemiologico del Registro VGAM**

La VGAM è riconosciuta ad oggi come malattia rara (MR). Una malattia si definisce "rara" quando la sua prevalenza, intesa come il numero di caso presenti in una data popolazione, non supera una soglia stabilita. In UE la soglia è fissata allo 0,05 % della popolazione, non più di 1 caso ogni 2000 persone. Il numero di malattie rare conosciute e diagnosticate è di circa 10.000, ma è una cifra che cresce con l'avanzare della scienza e, in particolare, con i progressi della ricerca genetica [Osservatorio Malattie Rare]. Per questo tipo di patologie i percorsi diagnostici e terapeutici sono spesso complicati dall'esiguo numero di strutture sanitarie e operatori sanitari in grado di fornire risposte adeguate alla complessità della patologia. La risposta dell'assistenza sanitaria deve essere di alto livello: tali patologie necessitano di un'assistenza ultraspecialistica e multidisciplinare, ovvero l'utilizzo e la convergenza di diverse conoscenze ed esperienze specifiche in un ambito che supera l'aspetto clinico. [52] Si rende quindi evidente il ruolo della centralizzazione e dell'identificazione di centri di riferimento nazionali.

La creazione di registri di pazienti e patologie ha dei vantaggi molto evidenti nelle malattie rare, per cui esistono conoscenze frammentarie. I dati disponibili a livello europeo confermano la difficoltà nella diagnosi di malattia rara, dovuta in primis al possibile mancato riconoscimento della patologia, a cui si aggiungono il forte impatto emotivo sui pazienti e familiari, le problematiche relative alla assenza di percorsi diagnostici adeguati, la non disponibilità di test specifici (es. test genetici), oppure la mancata validazione dei test eventualmente disponibili. [53] Pertanto, le caratteristiche proprie delle malattie rare, le problematiche connesse agli aspetti preventivi, diagnostici, terapeutici e, più in generale, assistenziali, comportano un impegno notevole di risorse umane, tecnologiche e finanziarie. In questo contesto è senza dubbio evidente il ruolo dell'approfondimento epidemiologico, in senso descrittivo e analitico, quale

indispensabile presupposto per la definizione dei fattori di rischio oltre che come guida alla scelta, programmazione, organizzazione e gestione dei servizi sanitari. [52] Un registro di patologia è una struttura epidemiologica in grado di garantire la catalogazione continua ed esaustiva di una specifica malattia in una data regione geografica con l'obiettivo generale di migliorare le conoscenze epidemiologiche sulla condizione in oggetto [54]; viene inteso quindi come un sistema di raccolta dati, da effettuare in modo regolare e continuo, su pazienti che hanno una caratteristica in comune, rappresentata dalla patologia stessa, e della quale si intende definire per lo meno alcune misure epidemiologiche quali l'incidenza e/o la prevalenza, oltre alla distribuzione geografica. L'attività di registrazione, che si configura come continua nel tempo può portare alla realizzazione di uno strumento di grande rilevanza per la sorveglianza epidemiologica di una patologia.

Se si focalizzano questi aspetti nel contesto di VGAM in Italia, sono significativi i vantaggi relativi all'identificazione di VGAM come malattia rara. In primo luogo, non vi sono dati sulla prevalenza di questa patologia in Italia. I casi sono dispersi tra centri di riferimento e centri senza specifiche competenze. La strutturazione del percorso diagnostico e terapeutico a partire da gravidanza, evento nascita, follow up in età pediatrica per arrivare all'età adulta deve essere un obiettivo primario per ogni patologia rara. La diagnosi prenatale, con specifiche indicazioni nel percorso di screening prenatale della popolazione generale, consentirebbe i vantaggi della diagnosi precoce, tra i quali: la centralizzazione in un centro di riferimento per l'approfondimento diagnostico fetale (identificazione di fattori prognostici e comorbidità), l'elaborazione del percorso nascita, l'assistenza neonatale ultraspecialistica nel periodo più delicato di questa patologia e la prevenzione delle complicanze dovute al ritardo diagnostico. È noto che la mancata diagnosi prenatale espone il neonato in corso di scompenso cardiaco ad un elevato rischio di insufficienza multiorgano e danno ipossico-ischemico neonatale. Inoltre, è importante studiare e valutare le necessità del follow up multidisciplinare clinico, strumentale e procedurale a lungo termine per programmare le risorse da dedicare a questa coorte di pazienti. I percorsi diagnostici con

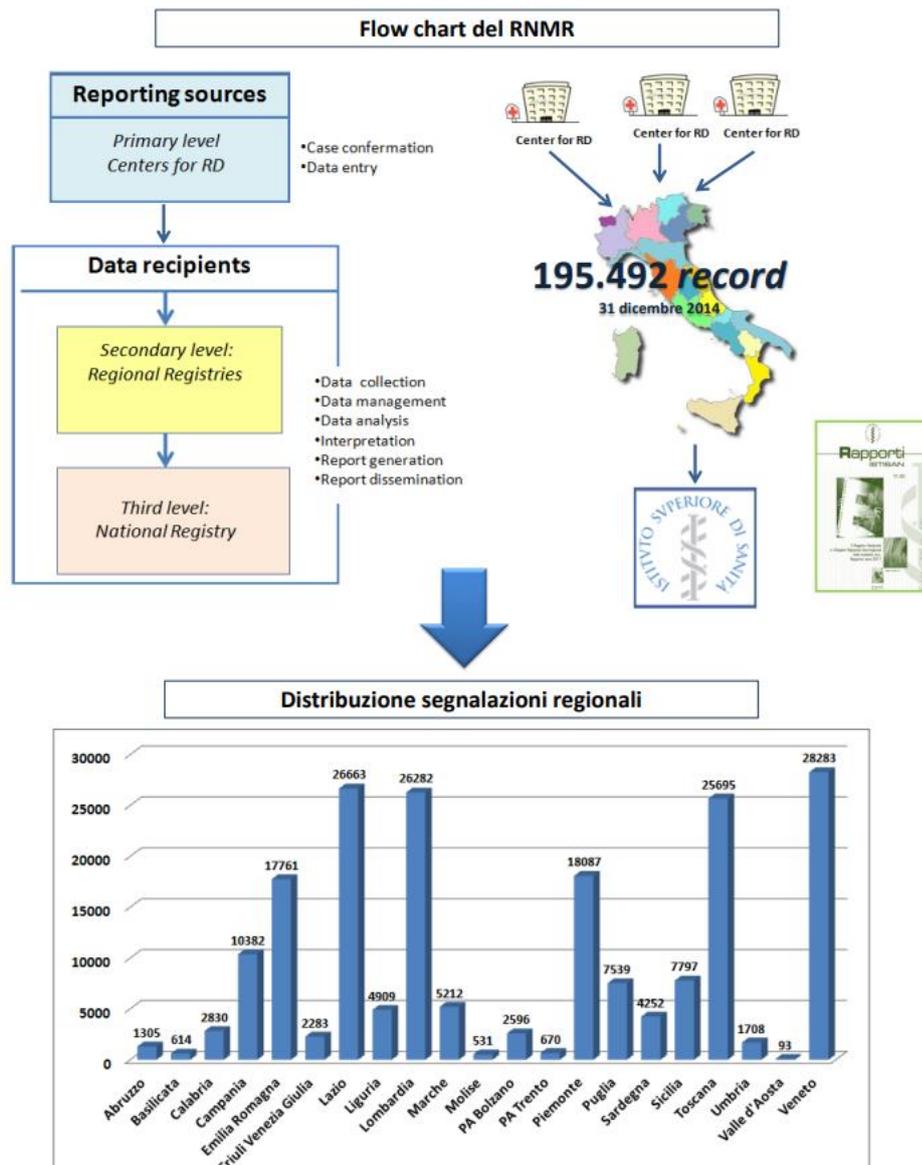
definizione genetica sul feto, sul neonato e sulla famiglia costituiscono il futuro dell'inquadramento di VGAM, valutando anche il rischio di ricorrenza. L'impatto sui pazienti e sulle loro famiglie di una condizione cronica e complessa come VGAM deve prevedere l'allocazione di risorse riabilitative e di supporto psicologico e sociale a lungo termine. La costituzione di una associazione delle famiglie è un altro step che può precedere o seguire il registro di malattia rara, ma che risulta strettamente correlato ad un percorso ideale in quanto permette di offrire alle famiglie una rete di condivisione e di supporto prezioso e necessario. Questi sono solo alcuni degli aspetti per cui la creazione di una rete nazionale avrebbe un impatto rilevante nell'ambito della patologia e della programmazione sanitaria.

Inoltre, come spiegato in precedenza, i dati di morbosità possono essere molto utili per la programmazione e realizzazione di interventi di sanità pubblica, per orientare l'attività di ricerca, per migliorare le attività di formazione degli operatori sanitari. Si tratta di un investimento a lungo termine, ma che può dare frutti in tutti i settori. L'operatività di un registro rende possibile, inoltre, una verifica della qualità del sistema "diagnosi-terapia" e valuta l'efficienza organizzativa dei centri di riferimento. Per concludere, un registro di patologia rappresenta un utile strumento per la valutazione, la sorveglianza, la prevenzione e la programmazione e può dunque contribuire ad ancorare il sistema sanitario allo stato di salute della popolazione e a verificare l'efficacia delle azioni intraprese. [54]

In Italia, il Centro Nazionale delle Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità ha creato il progetto RegistRare, che consiste in una piattaforma web volta ad implementare la raccolta di dati sulle Malattie Rare in Italia in collaborazione con le associazioni dei pazienti, in accordo con il DM 279. L'Istituto Gaslini ha recentemente presentato domanda come centro di coordinamento nazionale per VGAM nel contesto del progetto RegistRare. In questo ambito, il progetto del registro nazionale VGAM avrà gli obiettivi epidemiologici e di programmazione sanitaria descritti. Consentirà di studiare la prevalenza specifica nel nostro paese, l'identificazione

di aree a maggiore prevalenza (eventuale componente genetica) e permetterà di costituire una rete collaborativa nazionale per la centralizzazione dei casi nei centri di riferimento. La dispersione dei pazienti in centri con scarsa esperienza o in centri non pediatrici costituisce il maggiore rischio per l'outcome in questi pazienti.

Questo progetto è ancora in fase di approvazione e i contenuti del registro nazionale in collaborazione con il CNMR sono ancora da definire.



**Figura 31:** Esempio di gestione delle informazioni di un registro di patologia. Flow chart del registro internazionale delle malattie rare (RNMR), istituito con l'articolo 3 del Decreto Ministeriale del 18 maggio 2001, n. 279 (DM 279/2001); tale registro è, insieme ai presidi delle reti regionali malattie rare (MR) e ai Registri Regionali/interregionali (RR), uno dei nodi principali della Rete nazionale delle Malattie Rare.

## **8.2 Contributo scientifico e in ambito di ricerca**

Oltre alla rilevanza epidemiologica, è importante focalizzare l'attenzione sul contributo scientifico che un registro può apportare nell'ambito della ricerca, in particolar modo tramite la condivisione internazionale dei dati. Nessuna singola istituzione, e in molti casi nessun paese, ha un numero sufficiente di pazienti con malattia rara per condurre ricerche cliniche e traslazionali generalizzabili. VGAM ha una prevalenza di 1:25000 nati e dallo studio delle pubblicazioni internazionali relative a VGAM degli ultimi 10 anni è possibile dedurre che ogni centro di riferimento arruola da 1 a 5 casi all'anno.

La definizione di un registro internazionale multicentrico che preveda la raccolta e l'analisi standardizzata e sistematica dei dati è probabilmente l'unico metodo per aumentare le conoscenze su una malattia rara come VGAM, individuando i fattori che influiscono maggiormente sulla prognosi e sugli esiti a breve e lungo termine.

In base alla nostra esperienza all'Istituto Gaslini e alle evidenze ricavate dalla letteratura è stato elaborato un registro di malattia strutturato in 12 schede che includono ogni dettaglio della storia clinica con lo scopo di costruire una piattaforma scientifica completa che includa tutti gli aspetti di questa patologia.

Diverse specialità sono coinvolte nella cura dei pazienti con VGAM, tra cui Genetica, Patologia e Medicina Perinatale, Cardiologia Fetale e Pediatrica, Neurologia, Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica, Radiologia Interventistica, Neuroradiologia e Neurochirurgia. Queste specialità sono tutte rappresentate nel gruppo multidisciplinare IGG VGAM che dal 2009 coordina le cure dei pazienti che afferiscono al nostro Istituto.

## **GASLINI VGAM TEAM**

### **NEONATAL AND PEDIATRIC INTENSIVE CARE**

Dott. Silvia Buratti  
Dott. Elisabetta Lampugnani  
Dott. Marisa Mallamaci

### **FETAL MEDICINE**

Dott. Dario Paladini

### **FETAL AND PEDIATRIC CARDIOLOGY**

Dott. Giulia Tuo

### **GENETICS**

Dott. Valeria Capra

### **PATHOLOGY**

Dott. Francesca Buffelli  
Prof. Ezio Fulcheri

### **NEUROLOGY**

Dott. Gaia Giribaldi

### **NEUROSURGERY**

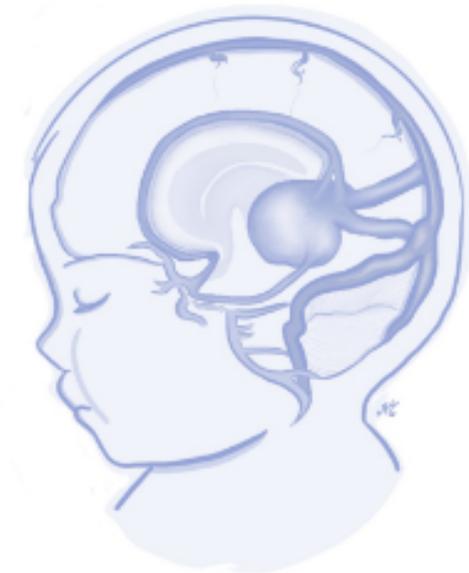
Dott. Marco Pavanello  
Dott. Gianluca Piatelli

### **NEURORADIOLOGY**

Dott. Mariasavina Severino  
Dott. Andrea Rossi

### **INTERVENTIONAL NEURORADIOLOGY**

Dott. Francesco Pasetti  
Dott. Lucio Castellan



**IGG VGAM TEAM**

**Figura 32:** Gaslini VGAM Team

Le schede di raccolta dati sono descritte nella sezione Metodi e sono allegate. Il rationale e il valore scientifico e clinico dei dati raccolti è stato descritto e può essere così riassunto.

Tramite una dettagliata valutazione della storia prenatale, comprensiva di ecografia fetale, ecocardiografia e RM, è possibile descrivere i fattori prognostici fetali correlati alla compromissione emodinamica alla nascita e agli outcomes neurologici e funzionali a lungo termine; sulla base di questi fattori è possibile stratificare il rischio e dirigere il trattamento (pianificazione parto pretermine, trattamento medico in terapia intensiva, embolizzazione precoce,

palliazione). La valutazione durante il periodo neonatale consente di descrivere in dettaglio il quadro clinico neonatale, i supporti medici necessari e le procedure eseguite nelle prime settimane di vita. I fattori clinici, neuroradiologici ed ecocardiografici neonatali sono complementari nella definizione diagnostica e prognostica e forniscono indicazioni e tempistiche di intervento tramite la procedura endovascolare, valutandone rischi e complicanze.

Le modalità di valutazione, supporto e intervento in caso di scompenso cardiaco ad alto flusso nel neonato risultano ancora controverse (es. utilizzo di farmaci vasodilatatori polmonari, indicazione alla palliazione, score di Bicêtre). Il registro internazionale permetterebbe di descrivere le strategie applicate nei vari centri di riferimento e consentirebbe di identificare quali sono associate a dati migliori di morbidità e mortalità. Un esempio significativo è dato dal tema della palliazione. In passato lo scompenso cardiaco neonatale e il grave danno cerebrale alla nascita costituivano entrambi valide indicazioni alla palliazione e lo score di Bicêtre guidava le scelte terapeutiche, avendo dimostrato in casistiche datate una correlazione con morbidità e mortalità. Nella nostra esperienza lo score di Bicêtre non ha mai rappresentato un valido strumento di valutazione clinica. Nessuno dei nostri pazienti ha sviluppato insufficienza cardiaca e/o respiratoria refrattaria al trattamento medico e nella nostra esperienza non abbiamo mai osservato insufficienza multiorgano. Questo risultato è probabilmente dovuto a una specifica strategia di supporto e trattamento che verrà descritta nella pubblicazione che riporta la nostra esperienza in una casistica di circa 50 neonati con VGAM trattati presso l'Istituto Gaslini dal 2009 al 2022. Questo è il motivo per cui consideriamo il punteggio di Bicêtre non più rilevante per definire l'indicazione al trattamento. La ricaduta essenziale di questa strategia è che lo scompenso cardiaco e l'insufficienza multiorgano non rappresentano mai un'indicazione alla palliazione nel nostro centro. L'unica indicazione alla palliazione è data dal grave danno cerebrale presente alla nascita. Questo potrebbe spiegare la bassa mortalità neonatale dovuta alla palliazione che abbiamo riscontrato (10%) rispetto alle serie pubblicate, dove la mortalità dovuta alla palliazione era del 18-42% dei casi con

danno cerebrale e/o multiorgan failure [41] [40] [32] [21]. Considerando la mortalità complessiva neonatale, riportiamo una mortalità del 21% dovuta a palliazione sommata alla mortalità direttamente correlata a complicanze dell'embolizzazione. Questo dato è basso rispetto ai dati storici, 52% nello studio di Lasjaunas, e ad ampie serie e meta-analisi più recenti, dal 31 al 63% [41] [32] [21] [40]. Nella nostra casistica riportiamo ancora un'elevata mortalità correlata a embolizzazione (20% dei casi trattati). La nostra casistica e questi risultati saranno presto riportati in una pubblicazione peer-reviewed.

Author Year		Hospital	N° newborns	N° palliative care	LASJAUNIAS (1981-2002)		GOOD OUTCOME /TOT NEWBORNS
					32%	52%	
					Newborn mortality	Neonatal EVT mortality	
Gaslini 2021	<b>Genova</b>	38	10% N	21%	20%	60%	
Giorgi 2020	<b>Paris</b>	77	27 % N+/-HF	34%	15%	27%	
Bhatia 2020	<b>Toronto</b>	38	24 % N+/-HF	31% tot any age	15% < 4 mo	?	
Lecce 2018	<b>UK</b>	85	18 % N+/-HF	41%	74%	25-40%	
De Rosa 2018	<b>Rome</b>	19	26 % N+/-HF	58%	29%	?	
Jhaveri 2021	<b>New York</b>	9	33% N+/-HF	55%	0%	?	
Malarbi 2019	<b>Melbourne</b>	24	42% N	63%	55%	16%	
Brinjikji 2017	<b>Meta-analysis</b>	229	N/A	27%	27%	48%	

**Figura 33:** Dati relativi alla mortalità VGAM

La scheda annuale di follow up neuroradiologico consente inoltre di monitorare l'evoluzione della patologia e soprattutto verificare gli effetti dei trattamenti endovascolari. Questi dati studiati congiuntamente ai dati di follow up neurocognitivo consentiranno uno studio ampio, elaborato e completo degli outcomes neurologici, funzionali e sulla qualità di vita dei pazienti con VGAM. Gli outcomes neurologici includeranno anche disturbi specifici, da quelli comportamentali fino alle problematiche del neurosviluppo, epilessia e disturbi sensoriali. Saranno, inoltre, valutati altri esiti funzionali, come l'impatto emotivo sul paziente (es. ansia, depressione), l'inserimento e le potenzialità nel contesto scolastico e la qualità della vita.

Lo studio delle tecniche e dei materiali per la procedura endovascolare rappresenta uno strumento fondamentale in ambito interventistico per definire le strategie più efficaci, prevenire le complicanze e assicurare l'outcome migliore, essendo l'evento embolizzazione il momento di maggiore rischio di complicanza acuta (stroke ischemico e/o emorragico).

La descrizione dei dati di mortalità consente di definire le cause di exitus con le relative incidenze: palliazione, scompenso cardiaco e multiorgan failure, complicanze da embolizzazione, emorragia spontanea della VGAM.

Infine, in questi ultimi anni lo studio del background genetico di VGAM ha aperto nuove prospettive di studio con l'identificazione di diversi geni correlati allo sviluppo vascolare. I risultati del registro avranno un ruolo fondamentale nell'identificazione di nuovi geni, nella definizione diagnostica e del rischio di ricorrenza nella famiglia e nell'ambito della diagnosi prenatale.

La realizzazione di questa piattaforma porterà ad un esponenziale incremento dello studio e del discernimento degli aspetti ancora controversi di questa patologia, alla creazione di una rete internazionale costantemente attiva nel confronto dei risultati, nell'elaborazione di nuove strategie, nella definizione di obiettivi di ricerca.

Come ultimo risultato atteso si prevede un miglioramento degli esiti a breve e a lungo termine come riduzione della mortalità e miglioramento degli esiti funzionali e della qualità di vita.

Nel 2003, la dottoressa Gabrielle DeVeber dell'ospedale for Sick Children di Toronto, ha istituito the International Pediatric Stroke Study (IPSS) come primo registro internazionale di ictus pediatrico. Un gruppo iniziale di circa 20 ricercatori provenienti da Canada, Stati Uniti, Regno Unito e Australia ha sviluppato moduli di raccolta dati per ictus ischemico arterioso neonatale e pediatrico. Nei successivi 15 anni, l'IPSS è cresciuto fino a diventare una rete multinazionale di oltre 150 ricercatori provenienti da 102 centri in 34 paesi con una struttura organizzativa molto complessa. Fino al 2019 IPSS ha arruolato quasi 6.000 pazienti pediatrici con ictus e pubblicato 30 articoli. Da IPSS è nata nel febbraio 2019, the International Pediatric Stroke Organization

(IPSO) che coinvolge clinici, ricercatori e sostenitori dei pazienti che si occupano di ictus e altre malattie cerebrovascolari dell'età pediatrica. La *'mission'* è migliorare la vita dei bambini con patologia cerebrovascolare attraverso la ricerca, l'educazione, l'attività clinica e il supporto alle famiglie. La *'vision'* di IPSO è un mondo in cui la collaborazione internazionale e multidisciplinare possa far progredire la comprensione, la cura e gli outcomes delle patologie cerebrovascolari dei bambini. Questi concetti sono stati immediatamente riconosciuti dallo Steering Committee di IPSO nel progetto del registro VGAM e nel settembre 2022 IPSO ha "adottato" il registro VGAM elaborato e proposto dall'Istituto Gaslini. Il nuovo ampio progetto di IPSO sullo stroke emorragico avrà una sezione dedicata che includerà i dati previsti dalle 12 schede del registro IGG VGAM nel RedCap di IPSS. L'Istituto Gaslini sarà il centro di coordinamento del registro internazionale e sede della prima consensus conference su VGAM. Attualmente il progetto coinvolge 15 centri negli Stati Uniti, Canada, Sud America, Europa e Australia. La raccolta dati inizierà probabilmente a giugno 2023 dopo la ratificazione da parte degli IRB dei centri coinvolti.



**Figura 34:** International network, VGAM multicenter registry

Questo risultato, a priori, ha un valore straordinario nella storia di questa patologia che coinvolge e appassiona i clinici e i ricercatori che se ne occupano. Il razionale di questo interesse si identifica nella consapevolezza che la ricerca, la comprensione dei meccanismi fisiopatologici, l'identificazione delle migliori strategie di valutazione e trattamento possono realisticamente cambiare il futuro e la qualità di vita di ogni bambino affetto da VGAM.

## Bibliografia

- [1] Krings et al, *Classification and Endovascular Management of Pediatric Cerebral Vascular Malformation*, Neurosurg Clin N Am. 2010 Jul;21(3):463-82; doi: 10.1016/j.nec.2010.03.010.
- [2] Raybaud et al, *Aneurysms of the vein of Galen: embryonic considerations and anatomical features relating to the pathogenesis of the malformation*, Neuroradiology 1989;31(2):109-28; doi: 10.1007/BF00698838.
- [3] Raybaud, *Normal and abnormal embryology and development of the intracranial vascular system*, Neurosurg Clin N Am. 2010 Jul;21(3):399-426; doi: 10.1016/j.nec.2010.03.011.
- [4] Rao et al, *Pediatric aneurysms and vein of Galen malformations*, J Pediatr Neurosci (2011); DOI: 10.4103/1817-1745.85728.
- [5] Pearl et al, *Endovascular management of vein of Galen aneurysmal malformations. Influence of the normal venous drainage on the choice of a treatment strategy*, Childs Nerv Syst; 2010 Oct;26(10):1367-79; doi: 10.1007/s00381-010-1257-0. Epub 2010 Aug 20.
- [6] Recinos et al, *Vein of Galen malformations: epidemiology, clinical presentations, management*, Neurosurg Clin N Am. 2012 Jan;23(1):165-77; doi: 10.1016/j.nec.2011.09.006.
- [7] Lasjunas et al, *The management of vein of Galen aneurysmal malformation*, Neurosurgery 2006 Nov; 59 (5 Suppl 3): S184-94; discussion S3-13; doi: 10.1227/01.NEU.0000237445.39514.16.

- [8] Gailloud et al, *Confirmation of communication between deep venous drainage and the vein of Galen after treatment of a vein of Galen aneurysmal malformation in an infant presenting with severe pulmonary hypertension*, AJNR Am J Neuroradiol 2006 Feb;27(2):317-20.
- [9] Levrier et al, *Normal Galenic drainage of the deep cerebral venous system in two cases of Vein of Galen aneurysmal malformation*, Childs Nerv Syst. 2004 Feb;20(2):91-7; discussion 98-9; doi: 10.1007/s00381-003-0841-y. Epub 2003 Dec 23.
- [10] Winkle et al, *Anatomy of the deep venous system in Vein of Galen malformation and its changes after endovascular treatment depicted by magnetic resonance venography*, J Neurointerv Surg. 2019 Jan;11(1):84-89. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-013789. Epub 2018 May 24.
- [11] Kortman et al, *Deep venous communication in Vein of Galen malformations: incidence, imaging and implications for treatment*, J Neurointerv Surg. 2021 Mar;13(3):290-293. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016224. Epub 2020 Jun 16.
- [12] Lasjaunais, *Cerebral AV malformations in children*.
- [13] Yasargil, *AVM of the brain, clinical considerations, general and special operative techniques, surgical results*.
- [14] Amyere M, Revencu N, Helaers R, Pairet E, Baselga E, Cordisco, *Germline loss-of-function mutations in EPHB4 cause a second form of capillary malformation-arteriovenous malformation (CM-AVM2) deregulating RAS-MAPK signaling.*, Circulation. (2017) 136:1037–48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026886.

- [15] Duran D, Zeng X, Jin SC, Choi J, Carol Nelson-Williams C, Yatsula B, et al., *Mutations in chromatin modifier and ephrin signaling genes in vein of galen malformation.*, Neuron. (2019) 101:429–43.e4. doi: 10.1016/j.neuron.2018.11.041.
- [16] Tas B, Starnoni D, Smajda S, Vivanti AJ, Adamsbaum C, Eyries M, Melki J, Tawk M, Ozanne A, Revencu N, Soubrier F, Siala S, Vikkula M, Deiva K, Saliou G., *Arteriovenous Cerebral High Flow Shunts in Children: From Genotype to Phenotype.*, Front Pediatr. 2022 Apr 25;10:871565. doi: 10.3389/fped.2022.871565. PMID: 35547535; PMCID: PMC9081809..
- [17] Rossitti, *Pathophysiology of increased cerebrospinal fluid pressure associated to brain arteriovenous malformations: The hydraulic hypothesis*, Surg Neurol Int. 2013 Mar 28;4:42. doi: 10.4103/2152-7806.109657. Print 2013.
- [18] Meila et al, *Hydrocephalus in vein of Galen malformation: etiologies and therapeutic management implications*, Acta Neurochir (Wien). 2016 Jul;158(7):1279-84. doi: 10.1007/s00701-016-2836-y. Epub 2016 May 13.
- [19] Zerah et al, *Hydrodynamics in vein of Galen aneurysmal malformations*, Childs Nerv Syst. 1992 May;8(3):111-7; discussion 117. doi: 10.1007/BF00298261.
- [20] Gupta et al, *Evaluation, management, and long-term follow up of vein of Galen malformations*, J Neurosurg. 2006 Jul;105(1):26-33. doi: 10.3171/jns.2006.105.1.26.
- [21] Jhaveri, *High output cardiovascular physiology and outcomes in fetal diagnosis of vein of galen malformation*, Pediatr Cardiol 2021 Aug;42(6):1416-1424. doi: 10.1007/s00246-021-02627-9. Epub 2021 May 8.

- [22] Mazzerà, *Introduzione alle cardiopatie congenite*.
- [23] Rudolph, *Changes in the Circulation After Birth Their Importance in Congenital Heart Disease*.
- [24] Geibprasert et al, *Predicting factors for the follow-up outcome and management decisions in vein of Galen aneurysmal malformations*, *Childs Nerv Syst*. 2010 Jan;26(1):35-46; doi: 10.1007/s00381-009-0959-7. Epub 2009 Aug 7.
- [25] Taffin et al, *Long term outcome of vein of Galen malformation*, *Developmental medicine and child neurology*, publ nov 2019, DOI: 10.1111/dmcn.14392.
- [26] Paladini et al, *Vein of Galen aneurysmal malformation (VGAM) in the fetus: retrospective analysis of perinatal prognostic indicators in a two-center series of 49 cases*, *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Aug;50(2):192-199. doi: 10.1002/uog.17224.
- [27] Arko et al, *Fetal and Neonatal MRI Predictors of Aggressive Early Clinical Course in Vein of Galen Malformation*, *Am J Neuroradiol* 2020;41(6):1105-1111.
- [28] Saliou et al, *Pseudofeeders on fetal magnetic resonance imaging predict outcome in vein of Galen malformations*, *Ann Neurol*. 2017 Feb;81(2):278-286. doi: 10.1002/ana.24873.
- [29] Saliou et al, *Decreased Superior Sagittal Sinus Diameter and Jugular Bulb Narrowing Are Associated with Poor Clinical Outcome in Vein of Galen Arteriovenous Malformation*, *American Journal of Neuroradiology* July 2016, 37 (7) 1354-1358; DOI:<https://doi.org/10.3174/ajnr.A4697>.

- [30] Berenstein et al, *Occlusion of Posterior Fossa Dural Sinuses in Vein of Galen Malformation*, American Journal of Neuroradiology June 2016, 37 (6) 1092-1098; DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4688>.
- [31] Chevret et al, *Severe cardiac failure in newborns with VGAM. Prognosis significance of hemodynamic parameters in neonates presenting with severe heart failure owing to vein of Galen arteriovenous malformation*, 2002 Aug;28(8):1126-30. doi: 10.1007/s00134-002-1381-8. Epub 2002 Jul 5.
- [32] De Rosa et al, *Outcome of Neonates with vein of Galen Malformation Presenting with severe Heart Failure: a case series*, Am J Perinatol 2019 Jan; 36(2):169-175. doi: 10.1055/s-0038-1666813. Epub 2018 Jul 10.
- [33] Gopalan et al, *Presentation course and outcome of postneonatal presentations of vein of Galen malformation: a large, single-institution case series*, Dev Med Child Neurol 2018 Apr;60(4):424-429. doi: 10.1111/dmcn.13676. Epub 2018 Jan 23.
- [34] Clark et al, *Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set*, Pediatrics. 2006;117(6):1979–1987. doi:10.1542/peds.2005-1707.
- [35] Hoffman et al, *Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease*, Circulation. 2003;107(7):996–1002. doi:10.1161/01.cir.0000051365.81920.28.
- [36] Fuloria et al, *Persistent pulmonary hypertension of the newborn*, Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22(4):220–226. doi:10.1016/j.siny.2017.03.004.

- [37] James et al, *The effect of milrinone on right and left ventricular function when used as a rescue therapy for term infants with pulmonary hypertension*, *Cardiol Young*. 2016;26(1):90–99. doi:10.1017/S1047951114002698.
- [38] Frawley et al, *Clinical course and medical management of neonates with severe cardiac failure related to vein of Galen malformation*, *BMJ journal*.
- [39] Alvarez et al, *Vein of galen aneurysmal malformations*, *Neuroimaging Clin N Am*; 2007 May;17(2):189-206. doi: 10.1016/j.nic.2007.02.005.
- [40] Malarbi et al, *Outcome of vein of Galen malformation presenting in the neonatal period*, *Arch Dis Child*; 2019 Nov;104(11):1064-1069. doi: 10.1136/archdischild-2018-316495. Epub 2019 May 23.
- [41] Bathia et al, *Factors Contributing to Major Neurological Complications From Vein of Galen Malformation Embolization*, *JAMA Neurol*. 2020 Aug 1;77(8):992-999. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0825.
- [42] Paladini D, Deloison B, Rossi A, Chalouhi GE, Gandolfo C, Sonigo P, Buratti S, Millischer AE, Tuo G, Ville Y, Pistorio A, Cama A, Salomon LJ, *Vein of Galen aneurysmal malformation (VGAM) in the fetus: retrospective analysis of perinatal prognostic indicators in a two-center series of 49 cases.*, *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Aug;50(2):192-199. .
- [43] Louise E. Wilkins-Haug, Carol B. Benson, Wayne Tworetzky, Darren B. Orbach, *Percutaneous transuterine fetal cerebral embolisation: study protocol for a clinical trial of safety and feasibility*, *BMJ Open* 2022; 12:e058147. doi: 10.1136/bmjopen-2021-058147.

- [44] Deloison B, Chalouhi GE, Sonigo P, et al, *Hidden mortality of prenatally diagnosed vein of Galen aneurysmal malformation: retrospective study and review of the literature.* *Ultrasound, ObstetGynecol* 2012;40:652–58..
- [45] Lasjaunias P, terBrugge KG, Berenstein A, editors., *Vein of Galen aneurysmal malformation.*, In: *Surgical neuroangiography: vol. 3: clinical and interventional aspects in children.* Paris: Springer Science & Business Media, 2007: 117–40..
- [46] Cory MJ, Durand P, Sillero R, Morin L, Savani R, Chalak L, Angelis D., *Vein of Galen aneurysmal malformation: rationalizing medical management of neonatal heart failure.*, *Pediatr Res.* 2022 Apr 14. doi: 10.1038/s41390-022-02064-1. Epub ahead of print. PMID: 35422084..
- [47] Mortazavi MM, Griessenauer CJ, Foreman P, BavarsadShahripour R, Shoja MM, Rozzelle CJ, Tubbs RS, Fisher WS 3rd, Fukushima T., *Vein of Galen aneurysmal malformations: critical analysis of the literature with proposal of a new classification system.*, *J NeurosurgPediatr.* 2013 Sep;12(3):293-306. .
- [48] Geibprasert S, Krings T, Armstrong D, Terbrugge KG, Raybaud CA., *Predicting factors for the follow-up outcome and management decisions in vein of Galen aneurysmal malformations.*, *Childs Nerv Syst.* 2010 Jan;26(1):35-46..
- [49] Tas B, Starnoni D, Smajda S, Vivanti AJ, Adamsbaum C, Eyries M, Melki J, Tawk M, Ozanne A, Revencu N, Soubrier F, Siala S, Vikkula M, Deiva K, Saliou G., *Arteriovenous Cerebral High Flow Shunts in Children: From Genotype to Phenotype.*, *Front Pediatr.* 2022 Apr 25;10:871565. .

- [50] Vivanti A, Ozanne A, Grondin C, Saliou G, Quevarec L, Maurey H, Aubourg P, Benachi A, Gut M, Gut I, Martinovic J, Sénat MV, Tawk M, Melki J., *Loss of function mutations in EPHB4 are responsible for vein of Galen aneurysmal malformation.*, Brain. 2018 Apr 1;141(4):979-988..
- [51] Duran D, Karschnia P, Gaillard JR, Karimy JK, Youngblood MW, DiLuna ML, Matouk CC, Aagaard-Kienitz B, Smith ER, Orbach DB, Rodesch G, Berenstein A, Gunel M, Kahle KT., *Human genetics and molecular mechanisms of vein of Galen malformation.*, J NeurosurgPediatr. 2018 Apr;21(4):367-374. .
- [52] Taruscio D. Salerno P., *Malattie rare in età pediatrica*, Centro Nazionale Malattie Rare, Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, ISSN 1123-3117 Rapporti ISTISAN 03/43..
- [53] Weddell JM, *Registers and registries: a review*, Int J Epidemiol 1973;2(3):221-8.
- [54] Taruscio D. Carbone P., *Creare un Registro pazienti con spina bifida: le possibilità*, Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma Convegno 3 Ottobre 2009.

## 9. Abbreviazioni

<b>ADC</b>	Coefficiente apparente di diffusione
<b>AV</b>	Arterovenoso
<b>CNMR</b>	Centro Nazionale delle Malattie Rare
<b>DM</b>	Decreto ministeriale
<b>DSA</b>	Angiografica a Sottrazione Digitale
<b>DWI</b>	Diffusion Weighted Imaging
<b>EG</b>	Età gestazionale
<b>EVT</b>	Trattamento endovascolare
<b>HF</b>	Hearth Failure (scompenso cardiaco)
<b>HHT</b>	Hereditary Hemorrhagic Telengectasia
<b>ICT</b>	Indice cardiotoracico
<b>ID</b>	Identificativo
<b>IPSO</b>	International Pediatric Stroke Organization
<b>IPSS</b>	International Pediatric Stroke Study
<b>JB</b>	Jugular Bulb
<b>LV</b>	Left volume
<b>MR</b>	Malattia rara
<b>MPROSV</b>	Vena Prosencefalica mediana di Markowski
<b>NBCA</b>	n-butilcianoacrilato
<b>PDA</b>	Patent Ductus Arteriosus (dotto arterioso pervio)
<b>PH</b>	Pulmonary Hypertension (ipertensione polmonare)
<b>RM</b>	Risonanza Magnetica
<b>RV</b>	Right Volume
<b>SS MD</b>	Straight Sinus Mediolateral Diameter
<b>SSS</b>	Seno sagittale superiore
<b>TINP</b>	Terapia intensiva neonatale e pediatrica
<b>VCS</b>	Vena cava superiore
<b>VD</b>	Ventricolo destro
<b>VG</b>	Vena di Galeno
<b>VGAD</b>	Dilatazione Aneurismatica della Vena di Galeno
<b>VGAM</b>	Malformazione Aneurismatica della Vena di Galeno
<b>VT</b>	Valvola tricuspide
<b>WM</b>	White Matter (sostanza bianca)

## 10. Allegati

### Allegato 1

VGAM registry Form 1		DEMOGRAPHIC DATA	
<b>ATTENDING PHYSICIAN INFORMATION</b>			
Physician First Name		Physician Last Name	
City		Country	
Centre ID (pre-assigned by PRINTO)			
<b>SUBJECT PERSONAL INFORMATION</b>			
<input type="checkbox"/> Parents/legal guardian consent or minor assent or adult subject consent NOT REQUIRED for prospective visit <input type="checkbox"/> Parents/legal guardian consent or minor assent or adult subject consent OBTAINED for prospective visit (if yes please specify below)			
<input type="checkbox"/> Parent/legal guardian consent		<input type="checkbox"/> Minor assent	
Date (dd-mm-yyyy)		Date (dd-mm-yyyy)	
Subject First Name or initials		Subject Last Name or initials	
If for confidentiality reasons you cannot put subject's name or initials, please write an incremental number or leave blank			
Sex		<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	
Country of Birth		Birth date (dd-mm-yyyy)	
<b>NATIONAL SUBJECT UNIQUE IDENTIFIER</b> This number should identify the subject within the border of your country in a unique way. Examples of such number are the Social Security Number in the USA (nine digit number), fiscal code in Italy (16 alphanumeric code)			
<b>IMPORTANT:</b> the personal information (first and last name, date of birth and the national subject unique identifier) will be seen ONLY on the local computer screen. The PRINTO web system will automatically ENCRYPT the personal data and ONLY the encrypted data will be saved on the PRINTO central database on an https platform. The PRINTO website will automatically assign a subject number (PRINTO subject id) to be used for communication with the centre. <b>The PRINTO encrypting algorithm is designed in a way by which it is impossible for PRINTO to decrypt the personal information and disclose to anyone the subject first/last name, the date of birth and the national subject unique identifier.</b>			
<b>SUBJECT ID</b> country code, centre code, progressive pt number e.g. IT 01 0001		<b>Country code</b>	<b>Centre code</b>
		<b>Subject number</b>	
<b>Subject ethnicity</b>	<input type="checkbox"/> Cannot be reported <input type="checkbox"/> African, African descent <input type="checkbox"/> Arctic (Siberian, Eskimo) <input type="checkbox"/> Caucasian (European) <input type="checkbox"/> Caucasian (Indian) <input type="checkbox"/> Caucasian (Middle East) <input type="checkbox"/> Caucasian (North African, Other) <input type="checkbox"/> Hispanic (for US) <input type="checkbox"/> Indigenous Australian <input type="checkbox"/> Mixed ethnicity (specify: _____) <input type="checkbox"/> Native American <input type="checkbox"/> North East Asian (Mongol, Tibetan, Korean, Japanese, etc.) <input type="checkbox"/> Pacific (Polynesian, Micronesian, etc.) <input type="checkbox"/> South East Asian (Chinese, Thai, Malay, Filipino, etc.) <input type="checkbox"/> Other ethnicity (specify: _____)		
<b>Family socio-economic status</b> (provide a rough assessment based on your knowledge of the family and of the socio-economic standards in your country)		<input type="checkbox"/> Cannot be reported <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Average <input type="checkbox"/> High	

## Allegato 2

VGAM registry Form 2	PRENATAL HISTORY and ASSESSMENT	
Prenatal diagnosis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	if YES continue form 2
Date of VGAM diagnosis	{dd-mm-yyyy}	
Gestational age at diagnosis	{weeks}	
Fetal anomalies	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If yes <input type="checkbox"/> CARDIAC <input type="checkbox"/> LIMBS <input type="checkbox"/> GI <input type="checkbox"/> KIDNEY <input type="checkbox"/> other specify _____	
Fetal treatment percutaneous transuterine cerebral embolisation	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If yes gestational age ____ weeks	
<b>PRENATAL ASSESSMENT -1-</b>		
<b>FETAL US AT DIAGNOSIS (TV NEUROSONO)</b>		
Gestational age (weeks) _____		
Ampulla diameters	Diam 1 ____ mm ; Diam 2 ____ mm; Diam 3 ____ mm;	
Straight sinus dilatation	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
If YES	____ mm (laterolateral maximum diameter)	
Ventriculomegaly (based on atrial width)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
If YES: atrial width:	____ mm;	
Global brain atrophy	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
Ischemic lesions	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
Hemorrhagic lesions	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
<b>FETAL ECHOCARDIOGRAPHY</b>		
Gestational age (weeks) _____		
Cardio-thoracic ratio (absolute numeric value, n.v. ≤ 0.5) _____		
Tricuspid regurgitation <input type="checkbox"/> Trivial <input type="checkbox"/> Mild <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Severe based on length of the jet into the right atrium mild: length of jet <1/3 of the distance to the opposite atrial wall moderate: length of jet > 2/3 but not reaching the opposite wall severe: jet reaching the opposite atrial wall		
Retrograde blood flow across the aortic isthmus <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
Superior vena cava dilation <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
Fetal hydrops (ascites, pleural effusion, etc.) <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		

FETAL BRAIN MRI		
Gestational age (weeks) _____		
Type	<input type="checkbox"/> Mural	<input type="checkbox"/> Choroidal
Evans index	_____	
Ventricular size	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Compensated dilatation <input type="checkbox"/> Decompensated hydrocephalus
Superior Sagittal Sinus (SSS) stenosis	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
SSS index	_____	
Jugular Bulb stenosis	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Straight sinus dilatation	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Pseudo-feeders	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Global brain atrophy	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Ischemic lesions	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Hemorrhagic lesions	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Calcifications	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Tonsillar Herniation	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Aqueductal stenosis	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Other	_____	

**DEFINITIONS:**

- Ventricular size: normal if atrial width <10 mm
- Atrial width: measured on axial plane slightly above the level of the thalami
- Evans index: ratio of the maximum width of the frontal horns of the lateral ventricles and the maximal internal diameter of the skull at the same level employed in axial MRI images
- Superior Sagittal Sinus (SSS) stenosis: SSS index of <3
- SSS index: width of the flow void in the sagittal sinus on coronal T2 spin-echo/biparietal diameter \* 100
- Straight sinus dilatation: yes if SS-MD > 5.2mm
- Straight sinus mediolateral diameter (SS-MD): the latero-lateral diameter of the straight sinus is measured on coronal images at the level of its narrowest point in the craniocaudal axis (as assessed on a sagittal image)

**PRENATAL ASSESSMENT -2- if repeated**

**FETAL US (TV NEUROSONO) -2-**

Gestational age (weeks) \_\_\_\_\_

Ampulla diameters Diam 1 \_\_\_ mm ; Diam 2 \_\_\_ mm; Diam 3 \_\_\_ mm;

Straight sinus dilatation  Yes  No  
If YES \_\_\_\_\_ mm (laterolateral maximum diameter)

Ventriculomegaly (based on atrial width)  Yes  No  
If YES: atrial width: \_\_\_\_\_ mm;

Global brain atrophy  Yes  No

Ischemic lesions  Yes  No

Hemorrhagic lesions  Yes  No

**FETAL ECHOCARDIOGRAPHY -2-**

Gestational age (weeks) \_\_\_\_\_

Cardio-thoracic ratio (absolute numeric value, n.v.  $\leq 0.5$ ) \_\_\_\_\_

Tricuspid regurgitation  Trivial  Mild  Moderate  Severe  
based on length of the jet into the right atrium  
mild: length of jet  $< 1/3$  of the distance to the opposite atrial wall  
moderate: length of jet  $> 2/3$  but not reaching the opposite wall  
severe: jet reaching the opposite atrial wall

Retrograde blood flow across the aortic isthmus  Yes  No

Superior vena cava dilation  Yes  No

Fetal hydrops (ascites, pleural effusion, etc.)  Yes  No

**FETAL BRAIN MRI -2-**

Gestational age (weeks) \_\_\_\_\_

Type  Mural  Choroidal

Evans index \_\_\_\_\_

Ventricular size  Normal  Compensated dilatation  Decompensated hydrocephalus

Superior Sagittal Sinus (SSS) stenosis  Yes  No

SSS index \_\_\_\_\_

Jugular Bulb stenosis	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Straight sinus dilatation	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Pseudo-feeders	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Global brain atrophy	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Ischemic lesions	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Hemorrhagic lesions	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Calcifications	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Tonsillar Herniation	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Aqueductal stenosis	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Other _____		

### Allegato 3

<b>VGAM registry</b> Form 3	<b>BIRTH</b>	
<input type="checkbox"/> <b>Inborn</b>		
<input type="checkbox"/> <b>Outborn:</b>		
Date of admission (dd-mm-yyyy)		calculate DOL
Place of birth (city)		
Reason for transfer <input type="checkbox"/> VGAM diagnosis <input type="checkbox"/> heart/respiratory failure <input type="checkbox"/> other : specify _____		
Gestational age (weeks)		
Weight (g)		
Head circumference (cm)		
<b>APGAR</b>	1'	5'
<b>Delivery</b>		
<input type="checkbox"/> Spontaneous		
<input type="checkbox"/> C-Section:		
<input type="radio"/> Planned <input type="radio"/> Urgent		
If urgent <input type="checkbox"/> fetal distress <input type="checkbox"/> dystocia <input type="checkbox"/> premature rupture of membranes <input type="checkbox"/> maternal complications <input type="checkbox"/> other : specify _____		
<b>Assistance at birth</b>		
<input type="checkbox"/> Standard		
<input type="checkbox"/> Mask ventilation		
<input type="checkbox"/> Intubation		
<input type="checkbox"/> RCP		
<b>CONGENITAL ANOMALIES</b>		
<b>Cardiac</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
If yes <input type="checkbox"/> PDA* <input type="checkbox"/> Partial anomalous pulmonary venous return (PAPVR)		
<input type="checkbox"/> Other specify _____		
<b>Vascular cutaneous</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
If yes <input type="checkbox"/> telangiectasia <input type="checkbox"/> angioma   specify number and site _____		
<b>Other</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
If yes specify _____		
Date of discharge (dd-mm-yyyy)		calculate DOL

PDA\*: persistent ductus arteriosus after 72 hours of life, without PGE infusion.



<b>Pulmonary vasodilators</b>	<input type="checkbox"/> <b>Yes</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <b>If Yes:</b> <input type="checkbox"/> <b>SILDENAFIL</b> <input type="checkbox"/> <b>BOSENTAN</b> <input type="checkbox"/> <b>ALPROSTADIL</b> <input type="checkbox"/> <b>iNO</b> max dose _____ ppm
<b>Organ perfusion</b>	<b>Renal function</b> <b>CREATININE</b> max _____ mg/dl <b>UREA</b> max _____ mg/dl <b>URINARY OUTPUT</b> <input type="checkbox"/> >2 ml/kg/hr <input type="checkbox"/> <2 ml/kg/hr <input type="checkbox"/> anuria  <b>DIURETICS</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No if Yes <input type="checkbox"/> furosemide <input type="checkbox"/> canreonate <input type="checkbox"/> other specify _____  <b>LACTATES</b> max _____ mg/dl <b>AST</b> max _____ IU/L <b>ALT</b> max _____ IU/L <b>BILIRUBIN</b> max _____ mg/dl
<b>NEUROLOGICAL</b>	<b>CLINICAL SEIZURES:</b> <input type="checkbox"/> <b>Yes</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <b>EEG</b> <input type="checkbox"/> <b>Yes</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <b>if Yes:</b> <input type="checkbox"/> <b>NORMAL</b> <input type="checkbox"/> <b>ABNORMAL</b> <b>if abnormal:</b> <input type="checkbox"/> epileptic signs <input type="checkbox"/> voltage depression <input type="checkbox"/> other (specify _____)
<b>Endovascular treatment age &lt;30 days of life</b>	<input type="checkbox"/> <b>Yes</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <b>if Yes:</b> <input type="checkbox"/> single (dd-mm-yyyy) <input type="checkbox"/> multiple <b>if multiple:</b> <input type="checkbox"/> second (dd-mm-yyyy) <input type="checkbox"/> third (dd-mm-yyyy) <input type="checkbox"/> fourth (dd-mm-yyyy) calculate day of life (DOL)   calculate number of EVT EVT description in form 8

**Allegato 5**

<b>VGAM registry</b> Form 5	<b>NEONATAL CARDIAC EVALUATION</b>	
NT-PRO BNP max (pg/ml)		
TROPONIN T high sensitive max (ng/ml)		
EKG (ischemia) <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> abnormal If abnormal specify _____		
<b>ECHOCARDIOGRAPHY 1</b> <b>(1st)</b>		
Date	(dd-mmm-yyyy) <small>calculate DOL</small>	
RV-EDD (mm)		
RV-EDD Z SCORE (numeric value)		
LV-EDD (mm)		
LV-EDD Z SCORE (numeric value)		
LVSF (%)		
Systolic pulmonary arterial pressure (mmHg)		
Ductal shunt	<input type="checkbox"/> Bidirectional <input type="checkbox"/> L-R <input type="checkbox"/> R-L	
Retrograde flow at the level of the aortic isthmus	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
<b>ECHOCARDIOGRAPHY 2</b> <b>(just before EVT, if different from above)</b>		
Date	(dd-mmm-yyyy) <small>calculate DOL</small>	
R-EDD (mm)		
VD Z SCORE (numeric value)		
L-EDD (mm)		
VS Z SCORE (numeric value)		
LVSF (%)		
Systolic pulmonary arterial pressure (mmHg)		
Ductal shunt	<input type="checkbox"/> Bidirectional <input type="checkbox"/> L-R <input type="checkbox"/> R-L	
Retrograde flow at the level of the aortic isthmus	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	

<b>ECHOCARDIOGRAPHY 3</b> <b>(at least 5 days after EVT or before discharge)</b>	
Date	{dd-mmm-yyyy} <a href="#">calculate DOL</a>
R-EDD (mm)	
VD Z SCORE (numeric value)	
L-EDD (mm)	
VS Z SCORE (numeric value)	
LVSF (%)	
Systolic pulmonary arterial pressure (mmHg)	
Ductal shunt	<input type="checkbox"/> Bidirectional <input type="checkbox"/> L-R <input type="checkbox"/> R-L
Retrograde flow at the level of the aortic isthmus	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

Echocardiography 2 and 3 may be repeated if multiple embolisations.

## Allegato 6

VGAM registry Form 6	NEONATAL BRAIN MRI
	<b>BRAIN MRI 1</b>
Date	{dd-mm-yyyy} <small>calculate DOL</small>
Type	<input type="checkbox"/> Mural <input type="checkbox"/> Choroidal <input type="checkbox"/> VGAD
<b>Evans index</b>	
Ventricular size	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Compensated dilatation <input type="checkbox"/> Decompensated hydrocephalus
Superior Sagittal Sinus stenosis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>SSS index</b>	
Jugular Bulb stenosis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Straight sinus dilatation	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Internal Cerebral Vein drainage into MPV	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not defined
Small thalamic feeders	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Pseudo-feeders	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Global brain atrophy	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Ischemic lesions	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Hemorrhagic lesions	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Calcifications	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
WM lesions/signal alterations	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Tonsillar Herniation	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Aqueductal stenosis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Other	_____

### DEFINITIONS:

VGAM: choroidal arteriovenous shunt draining directly into the embryonic precursor of the vein of Galen with normal deep cerebral venous drainage via alternative venous delivery routes.

VGAD: cerebral arteriovenous malformations and cerebral arteriovenous fistulas (dural or pial arteriovenous fistulae) draining into a dilated vein of Galen.

- Evans index: ratio of the maximum width of the frontal horns of the lateral ventricles and the maximal internal diameter of the skull at the same level employed in axial MRI images

- Superior Sagittal Sinus (SSS) stenosis: SSS index of <3

- SSS index: width of the flow void in the sagittal sinus on coronal T2 spin-echo/biparietal diameter \* 100

- Severe Jugular Bulbs stenosis: yes if bilateral narrowing of >75%. (Bilateral narrowing of <75% or unilateral narrowing are not considered a severe narrowing). The percentage of jugular bulb narrowing is assessed as the smallest diameter of the jugular bulb divided by the diameter of the jugular veins 2 cm below the jugular foramen.
- Straight sinus dilatation: yes if SS-MD > 5.2mm
- Straight sinus mediolateral diameter (SS-MD): the latero-lateral diameter of the straight sinus is measured on coronal images at the level of its narrowest point in the craniocaudal axis (as assessed on a sagittal image)

## Allegato 7

<b>VGAM registry</b> Form 7	<b>ANNUAL NEURORADIOLOGICAL FOLLOW UP</b>		
Date	(dd-mm-yyyy) <small>calculate age</small>		
Total number of embolizations	_____		
Compared to neonatal MRI (if first evaluation after discharge) or previous Form 7	<input type="checkbox"/> Unchanged VGAM <input type="checkbox"/> Reduced VGAM <input type="checkbox"/> Increased VGAM		
Post embolization complications	<input type="checkbox"/> No embolizations <input type="checkbox"/> No complications <input type="checkbox"/> Hemorrhage <input type="checkbox"/> Ischemic lesions <input type="checkbox"/> Post haemorrhagic hydrocephalus		
Evolution of jugular bulb stenosis	<input type="checkbox"/> Unchanged <input type="checkbox"/> Worsening <input type="checkbox"/> Improvement		
Thalamic feeders' evolution	<input type="checkbox"/> Unchanged <input type="checkbox"/> Increased <input type="checkbox"/> Reduced		
Venous congestion signs	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
Calcifications	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		



## Allegato 9

<b>VGAM registry</b> Form 9	<b>NEUROSURGICAL PROCEDURES</b>	
<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO		
If YES		
<input type="checkbox"/> EXTERNAL SHUNT    (dd-mm-yyyy)		
<input type="checkbox"/> VENTRICULOPERITONEAL SHUNT (dd-mm-yyyy)		
<input type="checkbox"/> HEMORRAGIC EVACUATION (dd-mm-yyyy)		
<input type="checkbox"/> OTHER _____ (dd-mm-yyyy)		
calculate age for each procedure		

# Allegato 10

<b>VGAM registry</b> Form 10	<b>FOLLOW UP AND OUTCOMES</b>	
<b>In follow up</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If NO: Reason: <input type="checkbox"/> Deceased <input type="checkbox"/> Lost at follow up <input type="checkbox"/> VGAM regression (follow up closed)		
<b>Date of last follow up</b> (dd-mm-yyyy) <b>Calculate age at follow up</b> _____		
<b>EPILEPSY</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
<b>If Yes:</b> ANTI EPILEPTIC THERAPY <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No NUMBER OF ANTIEPILEPTIC DRUGS   _____ TYPE OF ANTIEPILEPTIC DRUGS   _____		
<b>SENSORY IMPAIRMENT</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
<b>If Yes:</b> CORTICAL VISUAL IMPAIRMENT <input type="checkbox"/> STRABISMUS <input type="checkbox"/> REQUIRES GLASSES <input type="checkbox"/> HEARING IMPAIRMENT <input type="checkbox"/> specify type _____ REQUIRES HEARING PROSTHESIS <input type="checkbox"/> OTHER <input type="checkbox"/> _____		
<b>NEURODEVELOPMENTAL DISORDER</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
<b>If Yes:</b> INTELLECTUAL DISABILITY <input type="checkbox"/> specify severity    Mild <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Severe <input type="checkbox"/> Profound <input type="checkbox"/> ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER <input type="checkbox"/> specify type    Inattentive <input type="checkbox"/> Hyperactive <input type="checkbox"/> Combined <input type="checkbox"/> AUTISM SPECTRUM DISORDER <input type="checkbox"/> SPECIFIC LEARNING DISORDER <input type="checkbox"/> specify impairments    Literacy <input type="checkbox"/> Numeracy <input type="checkbox"/> OTHER <input type="checkbox"/> specify _____		
<b>MENTAL HEALTH DIFFICULTIES</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
<b>If Yes:</b> ANXIETY <input type="checkbox"/> specify _____ MOOD <input type="checkbox"/> specify _____ OTHER <input type="checkbox"/> specify _____		

## Allegato 11

VGAM registry Form 11	SURVIVAL	
<p><b>ALIVE</b>   <input type="checkbox"/> Yes   <input type="checkbox"/> No</p> <p>If No:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>date of death</b> (dd-mm-yyyy) <input type="text"/> <small>calculate age</small></li><li>• <b>cause of death:</b><ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> palliation If palliation: indication   <input type="checkbox"/> brain damage   <input type="checkbox"/> multiorgan failure   <input type="checkbox"/> low weight/prematurity</li><li><input type="checkbox"/> EVT complication</li><li><input type="checkbox"/> spontaneous haemorrhage</li><li><input type="checkbox"/> other If other specify _____</li></ul></li></ul>		

## Allegato 12

VGAM registry Form 12	GENETICS	
<p>Genetic testing    <input type="checkbox"/> YES    <input type="checkbox"/> NO</p> <p><b>IF YES</b></p> <p><input type="checkbox"/> WHOLE EXOME SEQUENCING</p> <p><input type="checkbox"/> Panel or single test (specify genes):</p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> RASA1</li><li><input type="radio"/> HHT (<i>ACVRL1</i> - endoglin)</li><li><input type="radio"/> EPHB4</li><li><input type="radio"/> OTHER specify _____</li></ul>		
<p><b>MUTATION IDENTIFIED:</b></p> <p><input type="checkbox"/> YES    <input type="checkbox"/> NO</p> <p><b>IF YES:</b></p> <p><input type="checkbox"/> RASA1        <input type="checkbox"/> HHT (<i>ACVRL1</i> - endoglin)    <input type="checkbox"/> EPHB4        <input type="checkbox"/> other _____</p>		