

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE



CORSO DI LAUREA MAGISTRALE
IN MEDICINA E CHIRURGIA

***“VALUTAZIONE DELLA PERFUSIONE CEREBRALE
MEDIANTE RISONANZA MAGNETICA CON TECNICA
ARTERIAL SPIN LABELING NELLA MALFORMAZIONE
ANEURISMATICA DELLA VENA DI GALENO”***

Relatore: Professor Andrea Rossi

Co-relatore: Dottoressa Mariasavina Severino

Candidata: Elena Moro

Anno Accademico 2025-2026

1	INTRODUZIONE	4
1.1	Definizione	4
1.2	Epidemiologia	4
1.3	Introduzione della clinica e del trattamento	5
1.4	Cenni Storici	6
2	ANGIOARCHITETTURA	6
2.1	Vena di Galeno	6
2.2	Sviluppo embrionale fisiologico del sistema artero-venoso encefalico	7
2.3	Origine embrionaria della VGAM	9
2.4	Distinzione tra VGAM e altre MAV dell'ampolla di Galeno	10
2.5	Rapporti con il sistema venoso profondo	12
2.6	Tipologie di VGAM	14
3	BASI GENETICHE E MOLECOLARI	15
4	FISIOPATOLOGIA	19
4.1	Scompenso cardiaco fetale e neonatale	19
4.2	Ipertensione polmonare	23
4.3	Danno cerebrale	23
4.4	Evoluzione clinica in assenza di trattamento	27
5	DIAGNOSI	28
5.1	Ecografia	29
5.2	Risonanza Magnetica	31
5.3	Arterial Spin Labeling	33
6	FATTORI PROGNOSTICI NEURORADIOLOGICI	35
6.1	Diametri del seno retto e dell'arteria carotide interna	36
6.2	Volume dell'ampolla venosa	38
6.3	Altre alterazioni	41
7	TRATTAMENTO	42
7.1	Approccio terapeutico	42
7.2	Bicêtre Neonatal Evaluation Score	43

7.3	Trattamento endovascolare	45
7.4	Tecniche di embolizzazione	47
7.5	Complicanze del trattamento	48
7.6	Outcome dell'embolizzazione	49
8	RAZIONALE DELLO STUDIO	52
8.1	Lacune nella letteratura	52
8.2	Ipotesi	52
9	OBIETTIVI	53
9.1	Obiettivo primario	53
9.2	Obiettivi secondari	53
10	MATERIALI E METODI	54
10.1	Disegno dello studio	54
10.2	Popolazione dello studio	54
10.3	Criteri di inclusione e esclusione	54
10.4	Protocollo di acquisizione RM	55
10.5	Post-analisi delle immagini 3D pCASL e le mappe della perfusione	56
10.6	Dati clinici e di outcome	60
10.6.1	Raccolta dei dati clinici	60
10.6.2	Outcome clinici	61
10.7	Analisi statistica	62
11	RISULTATI	63
11.1	Caratteristiche cliniche e perinatali della coorte	63
11.2	Caratteristiche neuroradiologiche della coorte	65
11.3	Caratteristiche cardiologiche della coorte	66
11.4	Outcome	68
11.5	Risultati dell'analisi ASL: valori assoluti del CBF	69
11.6	Risultati sCOV: pazienti VGAM versus controlli	71
11.7	Analisi inferenziali e correlazioni tra sCOV, dati demografici, neuroradiologici e cardiologici	75
11.8	Analisi sull'outcome mediante modelli lineari generalizzati	77
12	DISCUSSIONE	78

13	CONCLUSIONI	84
	BIBLIOGRAFIA	86

1 INTRODUZIONE

1.1 Definizione

La malformazione aneurismatica della vena di Galeno (VGAM) è una rara malformazione vascolare cerebrale congenita caratterizzata dalla presenza di shunt arterovenosi ad alto flusso che drenano nella vena proencefalica mediana di Markowski, precursore embriologico della vena di Galeno vera e propria, determinandone una marcata dilatazione [ref]. La lesione si sviluppa durante l'embriogenesi, generalmente tra la sesta e l'undicesima settimana di gestazione, periodo cruciale per lo sviluppo del sistema vascolare cerebrale. In questa fase, la persistenza di comunicazioni arterovenose primitive impedisce la normale regressione della vena proencefalica mediana e il corretto sviluppo del sistema venoso profondo, dando origine alla malformazione.

1.2 Epidemiologia

L'incidenza della VGAM è stimata in circa 1 caso ogni 25.000 nati vivi secondo Stephan S. et al. (1); si tratta pertanto di una patologia rara, ma di estrema rilevanza clinica per la severità delle alterazioni emodinamiche che comporta.

La VGAM rappresenta circa l'1% di tutte le malformazioni vascolari cerebrali e il 30% delle malformazioni cerebrovascolari pediatriche (2), configurandosi come una delle più frequenti anomalie cerebrovascolari del periodo neonatale. È importante considerare che la prevalenza alla nascita potrebbe essere sottostimata, poiché attualmente è possibile formulare una diagnosi prenatale e, nei casi più gravi, ricorrere all'interruzione terapeutica della gravidanza. Grazie ai progressi delle tecniche diagnostiche prenatali, in particolare dell'ecografia e della risonanza magnetica fetale, l'identificazione intrauterina della malformazione è infatti divenuta sempre più frequente, consentendo il riconoscimento di un numero crescente di casi prima della nascita. Tale circostanza può influenzare i dati epidemiologici osservati alla nascita (3).

Per quanto riguarda la distribuzione nei due sessi, i dati della letteratura risultano ancora controversi. Alcuni studi riportano una sostanziale parità tra maschi e femmine, mentre tre studi recenti hanno evidenziato una predominanza del sesso maschile, che rappresenterebbe circa il 65% dei casi. Questa differenza è stata evidenziata dalla revisione sistematica e metanalisi di Talía Fuentes-Redondo et al. (4), i cui risultati suggeriscono tuttavia la necessità di ulteriori studi per chiarire definitivamente tale aspetto epidemiologico.

1.3 Introduzione della clinica e del trattamento

Da un punto di vista storico e classificativo, la VGAM è stata una delle prime malformazioni cerebrovascolari per le quali è stata chiarita l'origine embriologica, grazie alla dimostrazione della persistenza della vena prosencefalica mediana embrionale quale substrato anatomico della lesione (5). Studi recenti hanno inoltre evidenziato il possibile contributo di fattori genetici nella patogenesi della malformazione, identificando varianti patogenetiche in circa il 30% dei casi e aprendo nuove prospettive nella comprensione dei meccanismi molecolari coinvolti nello sviluppo della malattia.

In assenza di trattamento, la mortalità delle forme sintomatiche può avvicinarsi al 100% (6), principalmente a causa delle gravi complicanze cardiache e neurologiche associate allo shunt arterovenoso ad alto flusso. Attualmente l'embolizzazione endovascolare rappresenta il trattamento di prima scelta. Le procedure terapeutiche mirano all'occlusione selettiva dei vasi arteriosi afferenti (feeders), con l'obiettivo di ridurre progressivamente il flusso attraverso la malformazione e ristabilire condizioni emodinamiche più favorevoli.

In molti pazienti sono necessari più trattamenti endovascolari eseguiti in tempi successivi. Una chiusura completa e immediata di tutti i feeders è generalmente evitata poiché potrebbe determinare brusche variazioni emodinamiche con conseguenze neurologiche e cardiovascolari potenzialmente gravi. Il timing del trattamento dipende dalla presentazione clinica e dalla stabilità emodinamica del paziente. Nei bambini clinicamente stabili, il primo trattamento viene spesso programmato intorno ai 4–6 mesi di vita, mentre nei casi caratterizzati da grave insufficienza cardiaca o da significativa compromissione neurologica può rendersi necessario intervenire già nel periodo neonatale.

Attualmente sono disponibili differenti strategie terapeutiche endovascolari, il cui impiego dipende dall'anatomia della lesione e dalle caratteristiche emodinamiche del singolo paziente. Gli accessi più comunemente utilizzati comprendono: (i) approccio transarterioso (TAE); (ii) approccio transvenoso (TVE); (iii) approccio combinato (TAE + TVE).

Un aspetto peculiare della VGAM è rappresentato dalla marcata differenza emodinamica tra la vita fetale e quella postnatale. Nonostante la presenza di shunt arterovenosi di grandi dimensioni, molti feti non sviluppano segni di insufficienza cardiaca durante la gravidanza, poiché la bassa resistenza della malformazione è in parte compensata dalla bassa resistenza del circolo placentare. Dopo la nascita, la perdita della circolazione placentare e l'aumento delle resistenze vascolari sistemiche alterano profondamente questo equilibrio, determinando un importante sovraccarico di volume cardiaco e un aumento del flusso attraverso la malformazione. Le principali conseguenze cliniche comprendono insufficienza cardiaca ad alta portata, ipertensione polmonare e danno cerebrale secondario all'alterata perfusione e congestione venosa.

1.4 Cenni Storici

Da un punto di vista storico, la prima descrizione attribuibile a questa patologia risale a Steinheil nel 1895, che la definì una “varice aneurismatica” della vena di Galeno (7). Da questa denominazione deriva l'imprecisione terminologica che ancora oggi caratterizza la nomenclatura della malformazione. Infatti, la VGAM non origina dalla vera vena di Galeno, bensì dalla persistenza della vena prosencefalica mediana di Markowski (median prosencephalic vein, MProsV), un vaso embrionario che rappresenta il precursore del sistema venoso cerebrale profondo e della stessa vena di Galeno.

Un importante progresso nella comprensione della lesione fu compiuto nel 1949 da Boldrey e Miller, che nel lavoro “*Arteriovenous fistula (aneurysm) of the great cerebral vein (of Galen) and the circle of Willis; report on two patients treated by ligation*” descrissero la presenza di multiple comunicazioni arterovenose drenanti nella struttura venosa dilatata, riconoscendo la natura arterovenosa della malformazione (8).

La svolta definitiva nella comprensione dell'embriologia della VGAM si ebbe tuttavia con gli studi di Charles Raybaud, che nel 1989 dimostrò come la struttura venosa ectasica non corrispondesse alla vera vena di Galeno, ma alla persistenza della vena prosencefalica mediana di Markowski. Questo contributo permise di chiarire l'origine embriologica della malformazione e di reinterpretare criticamente la denominazione tradizionale, tuttora mantenuta per ragioni storiche e di uso clinico.

2 ANGIOARCHITETTURA

2.1 Vena di Galeno

La vena di Galeno, o grande vena cerebrale, è una struttura venosa impari e mediana appartenente al sistema venoso cerebrale profondo. È localizzata nella cisterna quadrigemina, posteriormente al terzo ventricolo e superiormente alla ghiandola pineale, in stretta relazione con lo splenio del corpo calloso. Essa rappresenta uno dei principali collettori del sistema venoso profondo encefalico e svolge un ruolo fondamentale nel drenaggio venoso delle strutture profonde del cervello.

Anatomicamente, la vena di Galeno si forma principalmente dalla confluenza delle due vene cerebrali interne. Riceve inoltre numerosi affluenti, tra cui le vene basali di Rosenthal, le vene coroidee posteriori e altre vene profonde encefaliche. Posteriormente, la vena di Galeno

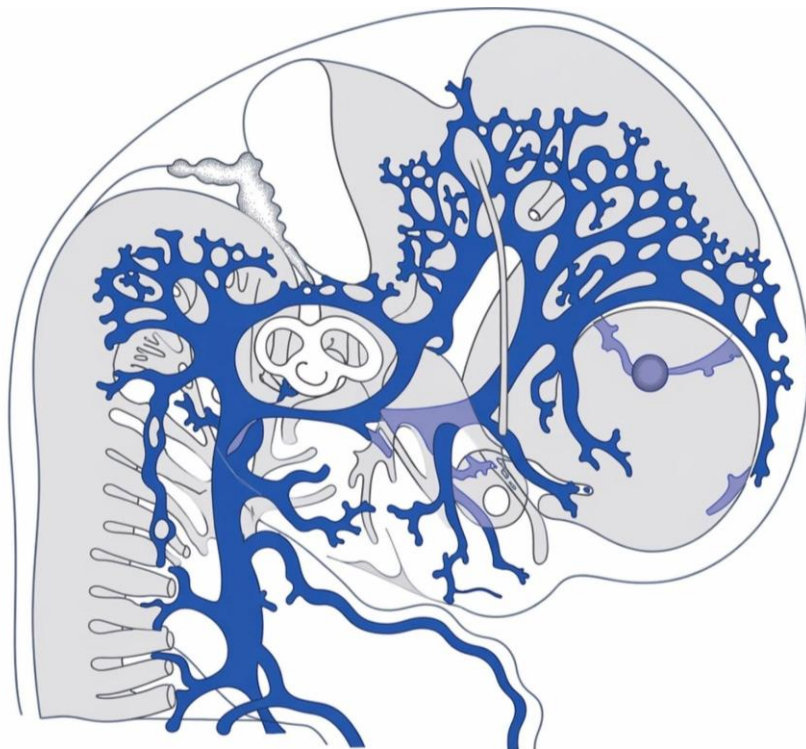
si unisce al seno sagittale inferiore dando origine al seno retto, che convoglia il sangue verso la confluenza dei seni venosi (torcolare di Erofilo).

Il territorio di drenaggio della vena di Galeno comprende prevalentemente le strutture profonde degli emisferi cerebrali, inclusi talami, nuclei della base, sostanza bianca profonda, plessi coroidei e regione pineale, con contributi variabili provenienti dal mesencefalo e da altre strutture profonde dell'encefalo.

2.2 Sviluppo embrionale fisiologico del sistema artero-venoso encefalico

Embriologicamente, la vena di Galeno deriva dalla vena prosencefalica mediana di Markowski (median prosencephalic vein, MProsV), una struttura venosa embrionaria transitoria che rappresenta il principale sistema di drenaggio delle regioni profonde del prosencefalo nelle prime fasi dello sviluppo cerebrale. La MProsV riceve il sangue proveniente dalle primitive vene coroidee e dalle vene diencefaliche profonde, convogliandolo posteriormente verso i seni durali mediani embrionali.

Figura 1. Vascolarizzazione embrionaria cerebrale in formazione alla 10-12a settimana di vita fetale.



La formazione del sistema vascolare inizia intorno alla terza settimana di sviluppo embrionale attraverso il processo di vasculogenesi. Le cellule mesodermiche progenitrici, denominate emangioblasti, si aggregano formando le cosiddette isole sanguigne, dalle quali originano sia gli elementi cellulari del sangue sia i primitivi canali vascolari. Successivamente, tali canali si fondono progressivamente dando origine alla rete vascolare primitiva dell'embrione. Intorno alla quarta settimana il cuore inizia la propria attività contrattile, consentendo l'instaurarsi di una circolazione embrionale funzionale.

Dopo la chiusura del tubo neurale, che avviene tra il 17° e il 29° giorno di sviluppo, si forma attorno all'encefalo una rete vascolare primitiva, denominata meninge primitiva. Da questa rete originano progressivamente i plessi venosi durali embrionali, che rappresentano il substrato per il successivo sviluppo del sistema dei seni venosi intracranici. Tra la sesta e l'ottava settimana di gestazione si sviluppa il sistema venoso cerebrale profondo, comprendente le primitive vene cerebrali interne e le altre principali strutture di drenaggio encefalico.

La porzione anteriore della MProsV è localizzata in prossimità del forame di Monro. Durante il normale sviluppo embrionale, la MProsV va incontro a una progressiva regressione in direzione rostro-caudale, processo che si completa approssimativamente entro l'undicesima settimana di gestazione. Soltanto la sua porzione più caudale persiste e contribuisce alla formazione della grande vena cerebrale, o vena di Galeno. Questo processo di involuzione rappresenta una tappa fondamentale per il corretto sviluppo del sistema venoso profondo.

Parallelamente, le vene cerebrali interne si sviluppano lungo la tela coroidea e assumono progressivamente il drenaggio delle strutture profonde del prosencefalo e dei plessi coroidei. Con la maturazione del sistema venoso profondo, il drenaggio viene gradualmente trasferito dalle primitive vie embrionali alla futura vena di Galeno, mentre la porzione rostrale della MProsV regredisce fisiologicamente.

Il sistema venoso cerebrale presenta una variabilità anatomica significativamente maggiore rispetto al sistema arterioso. Tale caratteristica è legata alla sua stretta dipendenza dai processi di crescita e modellamento dell'encefalo, dall'espansione del sistema ventricolare e dallo sviluppo cranico. Di conseguenza, la persistenza o la regressione variabile di connessioni venose embrionali contribuisce alla notevole eterogeneità anatomica osservata nel sistema venoso cerebrale dell'adulto.

2.3 Origine embrionaria della VGAM

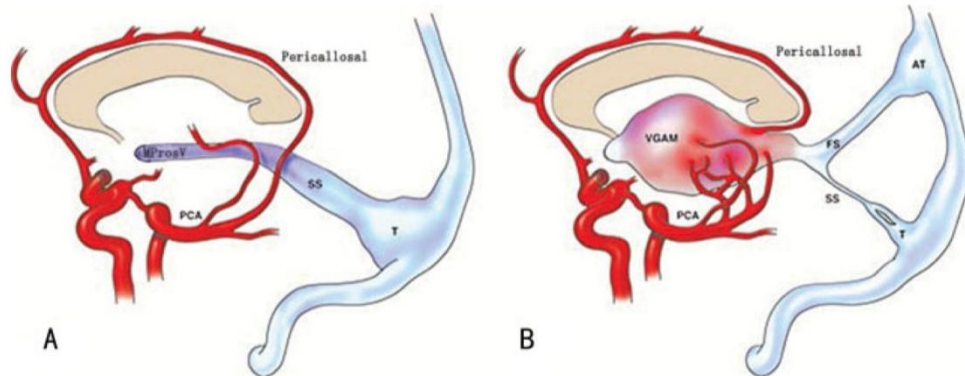
La VGAM si sviluppa durante una fase critica dell'embriogenesi cerebrale, generalmente tra la sesta e l'undicesima settimana di gestazione. La lesione è caratterizzata dalla presenza di comunicazioni arterovenose dirette tra le arterie primitive della tela coroidea, le arterie mesencefaliche della regione quadrigemina e la vena prosencefalica mediana di Markowski (MProsV). La persistenza di tali connessioni ad alto flusso impedisce la normale regressione della MProsV e ostacola il corretto sviluppo del sistema venoso cerebrale profondo, inclusa la formazione della vena di Galeno definitiva (9).

I meccanismi che determinano l'insorgenza di queste connessioni patologiche non sono ancora completamente chiariti. Tuttavia, la presenza precoce di shunt arterovenosi determina un aumento persistente del flusso e della pressione all'interno della MProsV, impedendone la fisiologica involuzione. La continua esposizione della vena embrionaria a flussi elevati provoca una progressiva dilatazione venosa e la formazione della caratteristica ectasia mediana che contraddistingue la VGAM (8).

Il drenaggio venoso della malformazione avviene generalmente attraverso il seno retto e successivamente verso la confluenza dei seni venosi intracranici. Tuttavia, nei pazienti affetti da VGAM sono frequenti anomalie associate del sistema venoso durale, tra cui ipoplasia, stenosi o assenza del seno retto. In tali circostanze il drenaggio viene deviato verso vie collaterali embrionali persistenti, in particolare attraverso il seno falcino, che può andare incontro a marcata dilatazione. La riorganizzazione del drenaggio venoso può condurre alla formazione di una confluenza venosa anomala, definita torcolare secondario o torcolare patologico.

L'assetto angioarchitetturale della VGAM è caratterizzato dalla presenza di uno shunt arterovenoso ad alto flusso che consente al sangue arterioso di raggiungere direttamente il sistema venoso senza l'interposizione del normale letto capillare cerebrale. Tale condizione determina una significativa alterazione dell'emodinamica sistemica e cerebrale, con riduzione delle resistenze vascolari, aumento del ritorno venoso e sovraccarico cardiaco ad alta portata. Questi meccanismi costituiscono il substrato fisiopatologico delle principali manifestazioni cliniche della malformazione.

Figura 2. (A) fisiologica struttura venosa del periodo embrionale posta tra le arterie pericallosi e PCA. (B) l'anormale alto flusso arterovenoso nella struttura vasale contribuisce ad una dilatazione aneurismatica di MProsV, causando la formazione di VGAM. (51)



NOTE: PCA: Arterie Cerebrali Posteriori; SS: Seno Retto; T: Torculare di Erofilo; FS: Seno Falcino. A volte può anche venirsi a creare un torculare accessorio: TS.

2.4 Distinzione tra VGAM e altre MAV dell'ampolla di Galeno

Un aspetto fondamentale nella diagnosi e nella classificazione delle anomalie vascolari della regione galenica consiste nel distinguere la VGAM vera e propria dalle altre dilatazioni aneurismatiche della vena di Galeno (VGAD, Vein of Galen Aneurysmal Dilatation). Infatti, come già più volte riportato, la VGAM rappresenta una malformazione vascolare congenita di origine embrionaria derivante dalla persistenza della vena prosencefalica mediana di Markowski (MProsV), che costituisce il reale substrato anatomico della lesione. Al contrario, le VGAD non sono malformazioni embrionarie primitive, ma conseguono alla presenza di malformazioni arterovenose o fistole arterovenose sviluppatasi dopo la normale formazione della vena di Galeno. In questi casi, la vena di Galeno è anatomicamente normale e completamente sviluppata, ma va incontro a dilatazione secondaria a causa dell'elevato flusso proveniente dallo shunt arterovenoso.

Sebbene VGAM e VGAD possano presentare reperti neuroradiologici apparentemente simili, le loro caratteristiche embriologiche, angioarchitetturali, emodinamiche e cliniche risultano profondamente differenti. Nelle VGAD gli shunt arterovenosi originano generalmente dal parenchima cerebrale sovratentoriale profondo, dalla regione cerebellare o da altre sedi encefaliche e drenano successivamente nella vena di Galeno normalmente

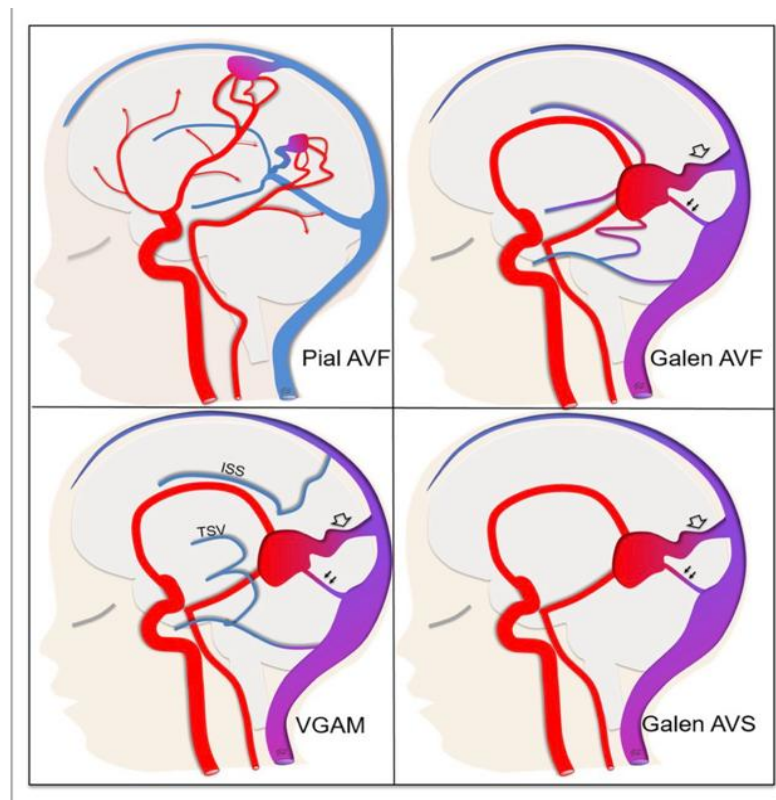
svilupata. Il sistema venoso profondo mantiene pertanto la propria anatomia fisiologica e continua a drenare il parenchima cerebrale attraverso le normali vie venose.

Al contrario, nelle VGAM il sistema venoso profondo presenta alterazioni dello sviluppo correlate alla persistenza della MProsV. Sono frequentemente associate anomalie del drenaggio venoso, tra cui stenosi o aplasia del seno retto, persistenza e dilatazione del seno falcano e sviluppo di circoli collaterali embrionali. In queste condizioni la struttura venosa dilatata riceve prevalentemente il drenaggio dello shunt arterovenoso, mentre il drenaggio del parenchima cerebrale profondo viene deviato verso vie collaterali alternative.

Questa distinzione ha importanti implicazioni cliniche. Le VGAM si manifestano tipicamente nel periodo neonatale o nei primi mesi di vita con insufficienza cardiaca ad alta portata, ipertensione polmonare e complicanze neurologiche legate alle profonde alterazioni emodinamiche. Le VGAD, invece, tendono a presentarsi più frequentemente nella tarda infanzia o nell'età adulta con sintomi correlati alla malformazione sottostante, quali emorragia intracranica, crisi epilettiche, cefalea o deficit neurologici focali (10).

Dal punto di vista classificativo, le VGAD possono essere suddivise in differenti categorie in base alla sede della dilatazione aneurismatica e al tipo di shunt sottostante (11): (i) ventricolare; (ii) della cisterna quadrigemina; e (iii) parenchimale.

Figura 3. Angioarchitettura della VGAM e delle principali anomalie vascolari in diagnosi differenziale. Immagine da “Arteriovenous Cerebral High Flow Shunts in Children: From Genotype to Phenotype” Berivan Tas et al. (6). Pial AVF (fistola arterovenosa piale): non drena direttamente nella vena di Galeno ma ne causa un sovraccarico per cui si avrà comunque una dilatazione. Il drenaggio venoso profondo in questo caso è fisiologicamente mantenuto. Galen AVF (fistola arterovenosa di Galeno): ovvero vasi che confluiscono direttamente nella vena di Galeno e anche in una AVF piale/o coroidale. In questo caso il drenaggio venoso profondo è anatomicamente mantenuto ma a causa dello shunt c'è un reflusso venoso. VGAM: anche in questo caso il drenaggio venoso arriva direttamente nella vena di Galeno. Infine le Galen AVS (shunt arterovenoso nella vena di Galeno) drenano nella vena di Galeno già formata ma non si conosce lo stato delle vene profonde.



Pertanto, il criterio più utile per distinguere una vera VGAM dalle altre anomalie vascolari della regione galenica è rappresentato dal rapporto con il sistema venoso profondo. Nella VGAM la struttura venosa dilatata non corrisponde alla vera vena di Galeno e il drenaggio venoso profondo fisiologico è sostituito o profondamente riorganizzato da vie collaterali embrionali persistenti. Nelle fistole e nelle malformazioni artero-venose che determinano una VGAD, invece, la vera vena di Galeno è normalmente sviluppata e continua a partecipare al drenaggio fisiologico del parenchima cerebrale, entrando in competizione emodinamica con il flusso patologico proveniente dallo shunt artero-venoso.

2.5 Rapporti con il sistema venoso profondo

Il rapporto tra VGAM e sistema venoso profondo rappresenta un aspetto complesso e ancora parzialmente discusso in letteratura. In condizioni fisiologiche, le vene cerebrali interne decorrono in sede paramediana, in direzione antero-posteriore, lungo la tela coroidea, per poi confluire posteriormente nella grande vena cerebrale, o vena di Galeno.

Tradizionalmente, nella VGAM si riteneva che la struttura venosa dilatata, corrispondente alla vena proencefalica mediana persistente di Markowski, fosse sostanzialmente separata dal normale sistema venoso profondo. Secondo questo modello, il pouch malformativo drenerebbe prevalentemente gli shunt arterovenosi, mentre il drenaggio venoso profondo del parenchima cerebrale avverrebbe attraverso vie collaterali alternative.

Studi più recenti hanno tuttavia suggerito che tale separazione non sia assoluta. Alcune casistiche retrospettive, basate sull'impiego combinato di risonanza magnetica e angiografia digitale sottrattiva, hanno evidenziato che connessioni tra il pouch venoso della VGAM e il sistema venoso profondo possono essere presenti con una frequenza maggiore di quanto precedentemente ipotizzato. In particolare, dopo il trattamento endovascolare e la chiusura progressiva degli apporti arteriosi, in alcuni pazienti è stata descritta una configurazione residua a “epsilon shape”, interpretata come possibile espressione di una via di drenaggio alternativa delle strutture venose profonde (11).

Già nello studio di Raybaud et al. (12), condotto su 12 pazienti affetti da VGAM, in 6 casi l'angiografia dimostrava una connessione tra il pouch venoso e le vene cerebrali interne. Un'ulteriore osservazione è stata riportata in un case report del 2006, nel quale veniva documentata la persistenza di una comunicazione tra queste strutture (13). In tali lavori, la visualizzazione delle connessioni dipendeva dall'angiografia, tecnica che nella VGAM non viene generalmente impiegata come indagine diagnostica di primo livello, ma soprattutto nel contesto del trattamento endovascolare. È quindi possibile che alcune comunicazioni tra pouch malformativo e sistema venoso profondo non vengano riconosciute semplicemente perché non ricercate o non visualizzabili nelle fasi iniziali dello studio.

Un elemento particolarmente rilevante è che, nel case report descritto da Gailloud, le vene cerebrali interne non erano visibili nelle angiografie precedenti al trattamento, ma divennero riconoscibili solo dopo embolizzazione endovascolare. Un'osservazione analoga è stata successivamente riportata da Winkler et al. nel 2019 (14), suggerendo che la riduzione del flusso attraverso lo shunt possa modificare le condizioni emodinamiche e rendere evidente un drenaggio venoso profondo precedentemente mascherato.

Queste osservazioni hanno importanti implicazioni terapeutiche. La presenza di connessioni tra pouch venoso e sistema venoso profondo può infatti esporre a un rischio di alterazioni emodinamiche dopo trattamento, soprattutto in caso di approccio transvenoso o di

occlusione troppo estesa della componente venosa. Alcune complicanze post-trattamento, quali ischemie dei gangli della base o emorragie profonde, potrebbero essere correlate a un disequilibrio del drenaggio venoso attraverso le vene cerebrali interne. In questo senso, il possibile coinvolgimento del sistema venoso profondo rappresenta un argomento a favore di un approccio terapeutico prudente, prevalentemente transarterioso e progressivo, finalizzato alla riduzione graduale dello shunt piuttosto che alla chiusura brusca del pouch venoso.

I dati disponibili restano tuttavia limitati e non consentono conclusioni definitive. La possibilità di connessioni tra VGAM e sistema venoso profondo deve quindi essere considerata un elemento importante nella valutazione angioarchitetturale pre- e intra-procedurale, ma necessita di ulteriori studi per chiarire la reale frequenza, il significato emodinamico e l'impatto sulle strategie terapeutiche.

2.6 Tipologie di VGAM

Dal punto di vista angioarchitetturale, le VGAM vengono tradizionalmente suddivise in due forme principali, coroidale e murale, alle quali alcuni autori aggiungono una forma mista caratterizzata dalla coesistenza di elementi appartenenti a entrambe le categorie (15).

La forma coroidale rappresenta la variante più frequente, costituendo circa il 60% dei casi. È caratterizzata dalla presenza di numerosi shunt arterovenosi multipli e bilaterali che interessano prevalentemente la porzione anteriore della MProsV. Le arterie afferenti originano principalmente dalle arterie coroidee, ma possono comprendere anche arterie pericallose, subependimali e perforanti talamiche. Tale configurazione determina generalmente uno shunt ad altissimo flusso, responsabile di importanti alterazioni emodinamiche già in epoca prenatale o nei primi giorni di vita.

La forma murale rappresenta circa il 35% delle VGAM ed è caratterizzata dalla presenza di uno o pochi shunt diretti localizzati sulla parete della MProsV. Le arterie afferenti derivano più frequentemente dalle arterie quadrigeminali e dalle arterie coroidee posteriori. Rispetto alla forma coroidale, la componente arteriosa è meno complessa e il flusso shuntato risulta generalmente inferiore.

La forma mista, osservata in circa il 5% dei casi, presenta caratteristiche intermedie tra le due precedenti, con la presenza di uno shunt localizzato alla parete della MProSV associato a numerosi feeders arteriosi.

L'angioarchitettura della malformazione riveste una notevole importanza clinica e prognostica. Le forme coroidali, caratterizzate da shunt multipli ad alto flusso, tendono a manifestarsi precocemente con insufficienza cardiaca ad alta portata, ipertensione polmonare e grave compromissione emodinamica neonatale. Le forme murali, invece, presentano generalmente un decorso più favorevole e tendono a manifestarsi più tardivamente con sintomi prevalentemente neurologici, quali macrocrania, idrocefalo, ritardo dello sviluppo o deficit neurologici focali. La maggiore complessità anatomica e la presenza di numerosi feeders rendono il trattamento delle forme coroidali generalmente più impegnativo rispetto alle forme murali, che risultano spesso più facilmente trattabili mediante embolizzazione endovascolare e sono associate a una prognosi migliore. Per questo motivo la caratterizzazione angioarchitetturale della lesione rappresenta un elemento fondamentale già durante la valutazione prenatale mediante risonanza magnetica fetale e costituisce un importante fattore prognostico (16). I dati epidemiologici riportati derivano dalla revisione sistematica condotta da Talía Fuentes-Redondo e collaboratori, pubblicata nel 2024 (4), che ha analizzato 15 studi comprendenti complessivamente circa 400 pazienti affetti da VGAM.

3 BASI GENETICHE E MOLECOLARI

Lo sviluppo del sistema vascolare cerebrale è il risultato di una complessa sequenza di eventi che comprende vasculogenesi, angiogenesi e rimodellamento vascolare. Dopo la formazione dei primi vasi, il network vascolare immaturo subisce un processo di riorganizzazione denominato vascular pruning ("potatura vascolare"), durante il quale alcuni rami vengono selettivamente mantenuti mentre altri regrediscono. Questo fenomeno consente di ottimizzare l'architettura della rete vascolare e di adattarla alle esigenze emodinamiche dei tessuti in crescita. Il rimodellamento vascolare avviene quando i vasi sono già perfusi e dipende dalla capacità delle cellule endoteliali di percepire e interpretare gli stimoli emodinamici, in particolare lo shear stress generato dal flusso sanguigno. Le malformazioni

vascolari congenite ad alto flusso, tra cui la VGAM, sembrano originare proprio da alterazioni di questa fase di maturazione flusso-dipendente del sistema vascolare (17).

Negli ultimi anni numerose evidenze hanno suggerito un possibile contributo genetico nella patogenesi della VGAM. In particolare, due geni sono emersi come principali candidati: EPHB4 (Ephrin type-B receptor 4) e RASA1 (RAS p21 Protein Activator 1). EPHB4 codifica per un recettore tirosin-chinasi espresso prevalentemente nell'endotelio venoso e svolge un ruolo essenziale nella migrazione, adesione e organizzazione delle cellule angioblastiche durante lo sviluppo embrionale. RASA1 codifica invece per una proteina Ras-GAP che agisce come regolatore negativo della via di segnalazione Ras, controllando proliferazione, differenziamento e maturazione delle cellule endoteliali. I prodotti dei due geni interagiscono funzionalmente all'interno delle stesse vie di segnalazione molecolare che regolano il rimodellamento e la stabilizzazione della rete vascolare (18, 19). L'interazione tra EPHB4 e RASA1 appare particolarmente rilevante durante il pruning vascolare. L'attivazione del recettore Eph-B4 induce la fosforilazione di specifici residui tirosinici che fungono da siti di aggancio per diverse proteine intracellulari, tra cui Ras-GAP codificata da RASA1. Attraverso questa cascata di segnalazione viene modulata l'attività proliferativa e differenziativa delle cellule endoteliali, influenzando direttamente i processi di maturazione vascolare (20). L'importanza biologica di questi geni è stata confermata da modelli sperimentali. In particolare, studi su topi knockout per RASA1 hanno dimostrato gravi anomalie dello sviluppo vascolare embrionale, evidenziando il ruolo fondamentale di questa proteina nella corretta organizzazione dell'albero vascolare (20).

Dal punto di vista clinico, una delle più importanti evidenze è stata fornita dallo studio retrospettivo di Tas et al (6), in cui sono stati analizzati 115 pazienti pediatrici affetti da differenti shunt arterovenosi cerebrali ad alto flusso, identificando una variante genetica patogenetica in circa un terzo dei soggetti studiati. La variante più frequentemente osservata era *RASA1*, presente nel 25% dei casi, seguita da *EPHB4*, identificata nell'8% dei pazienti.

Figura 4. Numero delle varianti patogenetiche riscontrate nei 4 tipi di malformazioni arterovenose cerebrali più frequenti e outcome dei pazienti all'ultimo follow up. (6)

	<i>n</i>	m/f (MD)	<i>RASA1</i>	<i>EPHB4</i>	HHT-associated gene variant	No variant or other variant**	Good/poor outcome % (MD)	Median FU time (IQR) (MD)
pAVF	38	58/42% (2)	19	0	6	13	79/21% (5)	12 months (5–28), (6)
Galen AVF	8	38/63% (0)	3	0	0	5	100/0% (5)	4.5 months (2–8) (0)
Galen AVS	5	25/75% (1)	5	0	0	0	0/100% (3)	NA*
VGAM	64	48/52% (3)	2	9	0	53	51/49% (11)	42 months (24–53) (16)

m, means male; *f*, female; *NA*, not applicable; *FU*, follow-up; *MD*, missing data. *Of the 5 Galen AVS patients, the outcome was only available in 2 (Poor: 1 died after birth and the second at 156 months). **Only one patient had another identified variant (*GLMN* gene).

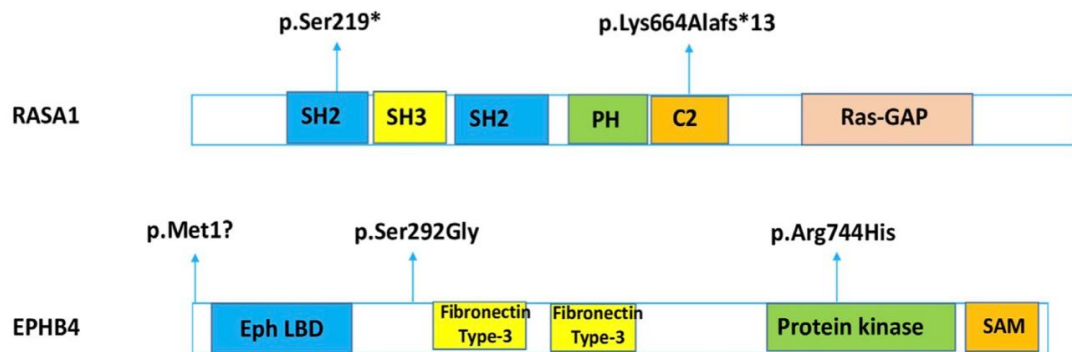
Un dato particolarmente interessante riguarda la distribuzione delle varianti nei diversi fenotipi vascolari. Le varianti di *EPHB4* sono risultate fortemente associate alla VGAM e in diversi casi erano presenti come mutazioni eterozigoti de novo, non ereditate dai genitori. Le varianti di *RASA1*, invece, sono state osservate in differenti tipologie di malformazioni arterovenose ad alto flusso, comprese le fistole arterovenose piali e le diverse forme di VGAD, suggerendo un ruolo meno specifico ma più ampio nella patogenesi delle anomalie vascolari cerebrali.

L'associazione tra *EPHB4* e VGAM è stata ulteriormente confermata da studi successivi. Nel lavoro di Vivanti et al. pubblicato nel 2018, cinque pazienti affetti da VGAM presentavano mutazioni eterozigoti loss-of-function di *EPHB4*. L'analisi mediante Whole Exome Sequencing (WES) ha inoltre dimostrato che tali varianti erano insorte de novo, rafforzando l'ipotesi di un evento genetico sporadico durante lo sviluppo embrionale (21). Ulteriori elementi a supporto di questa teoria derivano dall'osservazione di casi discordanti in gemelli monozigoti. In un case report pubblicato da Komiyama nel 2016, soltanto uno dei due gemelli geneticamente identici presentava una VGAM (22). Tale osservazione suggerisce che, oltre ai fattori genetici, possano contribuire alla patogenesi anche meccanismi epigenetici o eventi stocastici che si verificano durante lo sviluppo embrionale.

Un ulteriore contributo è stato fornito da uno studio pubblicato nel 2025 dall'IRCCS Istituto Giannina Gaslini (18), nel quale sono stati analizzati 29 pazienti affetti da VGAM. Varianti genetiche associate a shunt arterovenosi sono state identificate in 11 soggetti, mentre una diagnosi molecolare definitiva è stata ottenuta in circa il 17% della coorte. Questi risultati confermano l'esistenza di una componente genetica in una quota non trascurabile di pazienti,

pur evidenziando come la maggior parte dei casi rimanga ancora priva di una spiegazione molecolare definita.

Figura 5. Varianti identificate nei geni studiati in pazienti VGAM/VGAD con le corrispondenti sequenze proteiche. Sono mostrati i domini funzionali. (18)



NOTE: SH, Src homology; PH, pleckstrin homology; C2, Ca(2+)-binding motif; Ras-GAP, Ras-specific GTPase-activating domain; LBD, ligand-binding domain; SAM, sterile alpha motif; GS, glycine- and serine-rich sequence; VUS, variant of unknown significance

Dal punto di vista clinico, alcuni studi suggeriscono che le variazioni di *RASA1* possano associarsi a un maggior rischio di complicanze ischemiche o emorragiche dopo trattamento endovascolare, probabilmente a causa di anomalie concomitanti del drenaggio venoso profondo. Tuttavia, le evidenze attualmente disponibili sono limitate e richiedono ulteriori conferme.

Complessivamente, i dati oggi disponibili indicano che una quota significativa di pazienti affetti da VGAM presenta alterazioni genetiche coinvolgenti i meccanismi di maturazione e rimodellamento vascolare. Sebbene la correlazione genotipo-fenotipo rimanga ancora incompleta, *EPHB4* sembra mostrare una particolare associazione con la VGAM, mentre *RASA1* appare coinvolto più ampiamente nelle malformazioni arterovenose cerebrali ad alto flusso. L'identificazione di specifici marcatori genetici potrebbe in futuro migliorare la comprensione della patogenesi della malattia, contribuire alla diagnosi differenziale tra VGAM e altre anomalie della regione galenica e fornire nuovi strumenti prognostici e terapeutici.

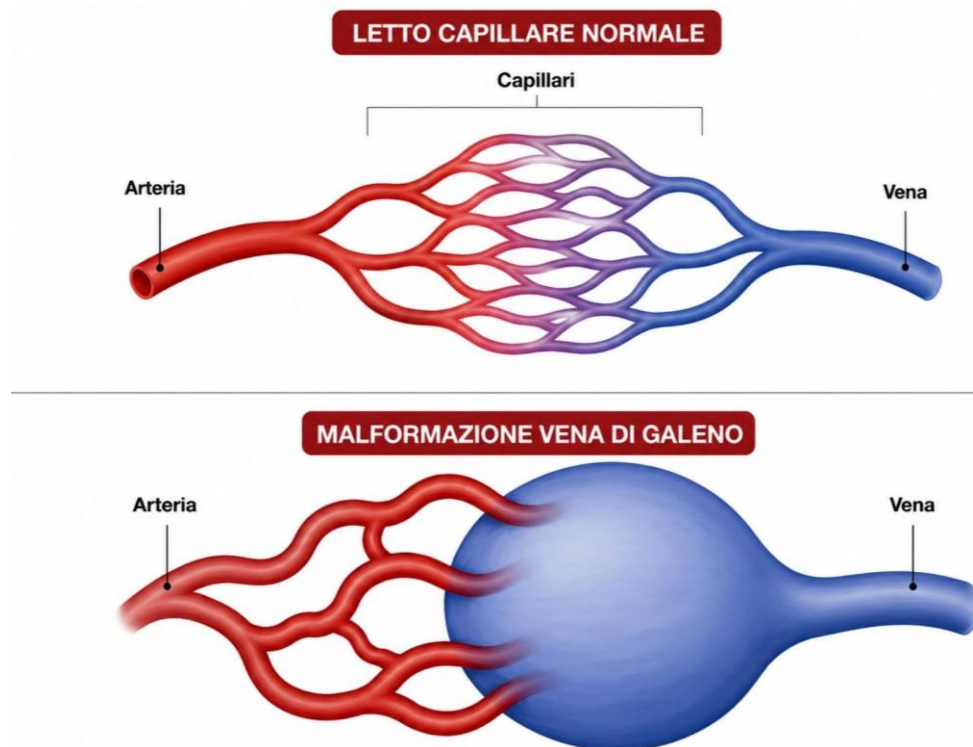
4 FISIOPATOLOGIA

4.1 Scompenso cardiaco fetale e neonatale

Come già descritto, la VGAM è caratterizzata dalla presenza di comunicazioni arterovenose dirette tra arterie cerebrali primitive e la MProsV, senza l'interposizione del normale letto capillare. Questa particolare configurazione determina la formazione di uno shunt arterovenoso ad alto flusso, attraverso il quale il sangue arterioso viene convogliato direttamente nel sistema venoso.

Le arterie sono fisiologicamente progettate per sopportare elevate pressioni emodinamiche grazie alla presenza di una parete spessa, ricca di fibre elastiche e di cellule muscolari lisce. Le vene, al contrario, possiedono una parete più sottile e una tonaca media meno sviluppata, poiché normalmente sono esposte a pressioni significativamente inferiori. Nella VGAM, l'esposizione cronica della MProsV a flussi elevati e a pressioni anomale determina un progressivo rimodellamento della parete venosa e la sua dilatazione. Tale processo porta alla formazione della caratteristica ectasia venosa mediana che rappresenta il reperto anatomico distintivo della malformazione.

Figura 6: nell'immagine in alto viene rappresentato il fisiologico rapporto tra arterie e vene mediato da un letto capillare. In basso, rappresentazione del rapporto tra arterie e pouch venosa, ovvero un rapporto diretto in assenza di letto capillare a mediare le pressioni.



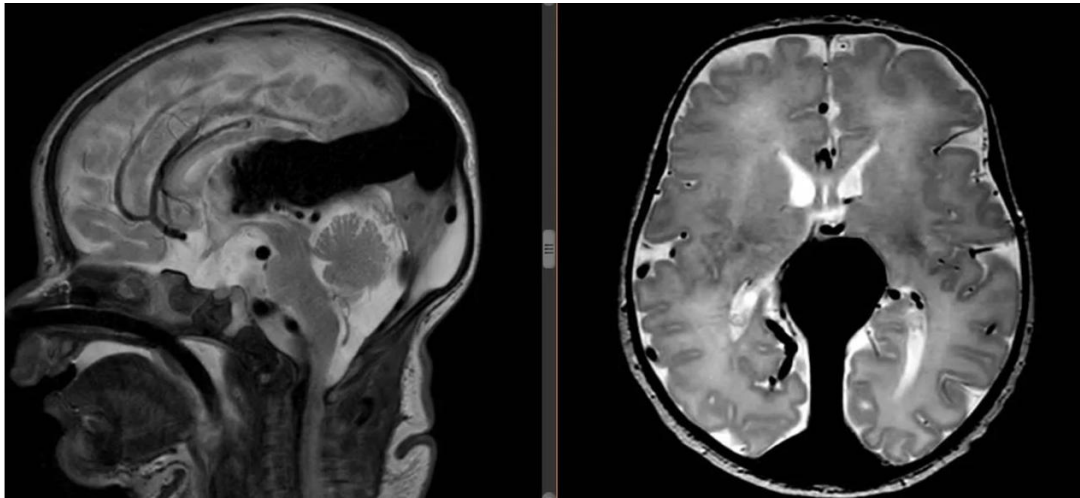
Durante la vita fetale, l'impatto emodinamico della VGAM è parzialmente attenuato dalla presenza della circolazione placentare, che costituisce un distretto a bassa resistenza in grado di compensare, almeno in parte, l'effetto dello shunt arterovenoso intracranico. Tale meccanismo contribuisce a limitare il sovraccarico cardiovascolare durante la gestazione, sebbene la malformazione sia comunque in grado di alterare significativamente l'emodinamica fetale.

Come riportato da Di Meglio et al. nella revisione sistematica pubblicata nel 2024, una quota rilevante di pazienti presenta già alla nascita segni di compromissione emodinamica e neurologica: il 37% manifesta insufficienza cardiaca e il 39% idrocefalo (23). Dopo il parto, con la perdita della circolazione placentare e il conseguente aumento delle resistenze vascolari sistemiche, viene meno il principale meccanismo compensatorio fetale. Ne consegue un rapido peggioramento dell'emodinamica, che può condurre alla comparsa di insufficienza cardiaca ad alta portata e di altre complicanze sistemiche.

Lo shunt arterovenoso intracranico rappresenta infatti un circuito a bassissima resistenza che richiama una quota significativa della gittata cardiaca. Questo fenomeno, definito furto emodinamico sistemico, determina una redistribuzione del flusso sanguigno a favore della malformazione e a discapito della perfusione di altri organi. Contestualmente, il sangue arterioso raggiunge direttamente il sistema venoso senza attraversare il letto capillare cerebrale, generando un marcato incremento del ritorno venoso attraverso la vena cava superiore.

Il conseguente aumento del precarico determina una condizione di insufficienza cardiaca ad alta portata. Il cuore, in particolare le sezioni destre, è sottoposto a un importante sovraccarico volumetrico che può causare dilatazione dell'atrio destro, del ventricolo destro e insufficienza tricuspide funzionale. Nei casi più severi il ritorno venoso può raggiungere valori molte volte superiori a quelli fisiologici, rendendo necessario il supporto ventilatorio e farmacologico intensivo (15).

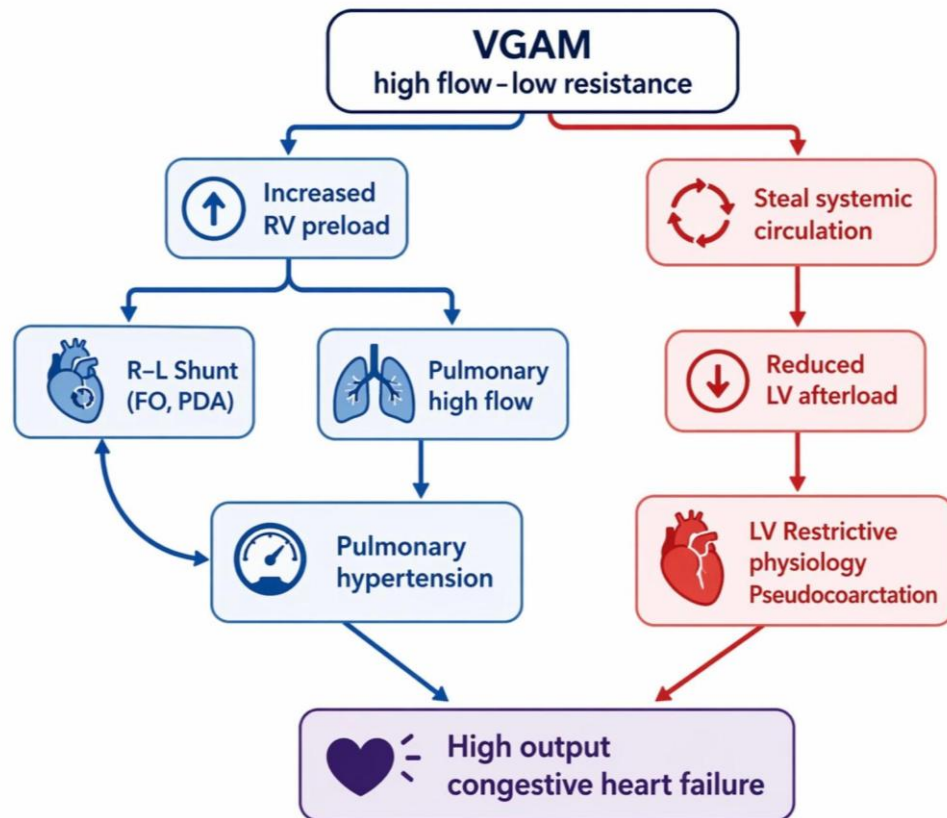
Figura 7. RM encefalo di paziente con VGAM in cui si visualizza la malformazione, rendendo evidente la dimensione rapportata al resto del parenchima encefalico. Immagine tratta da Buratti et al. (24).



Le modificazioni emodinamiche della nascita aggravano ulteriormente questa condizione. La chiusura della circolazione placentare aumenta le resistenze sistemiche, mentre l'espansione polmonare determina una rapida riduzione delle resistenze vascolari polmonari. In presenza di grave sovraccarico delle sezioni destre, il gradiente pressorio tra gli atri può rimanere alterato, favorendo la persistenza di shunt attraverso il forame ovale o il dotto arterioso. Tali comunicazioni possono contribuire all'ipossiemia e alla comparsa di cianosi nei casi più gravi (25).

L'elevata richiesta emodinamica imposta dalla malformazione può inoltre determinare una riduzione della perfusione sistemica. In particolare, il marcato flusso diretto verso lo shunt intracranico può generare inversione del flusso diastolico nell'aorta discendente, fenomeno frequentemente osservabile all'ecocardiografia Doppler. In alcuni pazienti ciò può simulare il quadro emodinamico di una coartazione aortica, configurando una cosiddetta pseudocoartazione funzionale.

Figura 8: Schema dell'eziopatogenesi dello scompenso cardiaco in VGAM



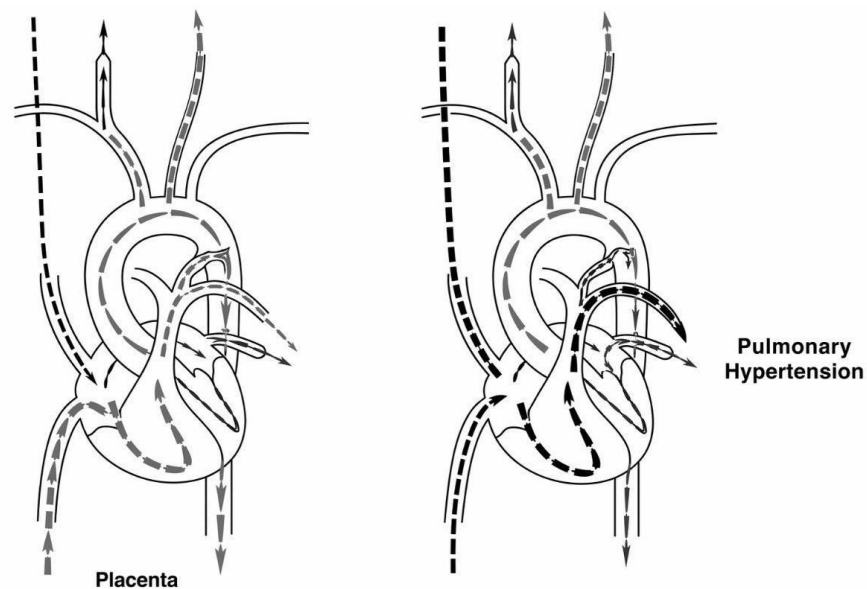
La diminuzione della pressione diastolica sistemica può infine compromettere la perfusione coronarica, che avviene prevalentemente durante la diastole. Sebbene l'ischemia miocardica non rappresenti il meccanismo primario dello scompenso cardiaco nella VGAM, una ridotta perfusione coronarica può contribuire al deterioramento della funzione cardiaca nei pazienti più gravemente compromessi.

L'insieme di questi meccanismi determina una forma di insufficienza cardiaca neonatale complessa e multifattoriale, spesso rapidamente progressiva e talvolta refrattaria alla sola terapia medica. Per questo motivo, nei casi più severi, il trattamento endovascolare precoce rappresenta l'unica strategia in grado di correggere la causa primaria dell'alterazione emodinamica.

4.2 Iperensione polmonare

Il marcato sovraccarico volumetrico delle sezioni destre del cuore determina un significativo aumento del flusso ematico attraverso il circolo polmonare. L'esposizione prolungata a elevate portate e pressioni può favorire lo sviluppo di ipertensione polmonare, frequentemente osservata nei neonati affetti da VGAM severa. L'aumento delle resistenze vascolari polmonari compromette ulteriormente gli scambi gassosi e può contribuire alla comparsa o al peggioramento dell'ipossiemia e dell'acidosi metabolica, aggravando il quadro di insufficienza cardiocircolatoria. L'ipertensione polmonare rappresenta uno dei principali determinanti prognostici negativi nel neonato con VGAM e spesso si associa alle forme che richiedono trattamento endovascolare urgente.

Figura 9. La figura a sinistra illustra la circolazione con bilanciamento fetale, mentre l'immagine a destra dimostra il sovraccarico destro e conseguente iperafflusso polmonare. (25)



4.3 Danno cerebrale

Il danno cerebrale associato alla VGAM è il risultato di molteplici meccanismi fisiopatologici che agiscono simultaneamente. Le manifestazioni neurologiche della malattia non dipendono esclusivamente dalla presenza della malformazione vascolare, ma soprattutto dalle profonde alterazioni emodinamiche che essa determina sul sistema venoso cerebrale e sulla perfusione del parenchima encefalico.

Uno dei principali meccanismi responsabili del danno neurologico è l'ipertensione venosa intracranica. Lo shunt arterovenoso ad alto flusso determina infatti un marcato aumento della pressione all'interno del sistema venoso cerebrale, con conseguente congestione venosa e compromissione del drenaggio del parenchima. A tale fenomeno possono associarsi l'effetto massa esercitato dal pouch venoso dilatato e lo sviluppo di idrocefalo, contribuendo all'aumento della pressione intracranica. Parallelamente, il furto emodinamico sistemico e cerebrale può determinare una riduzione della perfusione tissutale, aggravando ulteriormente la sofferenza encefalica.

L'ipertensione venosa cronica altera inoltre gli scambi di fluidi a livello microvascolare, favorendo la trasudazione di liquidi nel parenchima cerebrale e contribuendo alla formazione di edema interstiziale. Un ruolo particolarmente importante è svolto dall'interferenza con il normale riassorbimento del liquido cerebrospinale (CSF). L'aumento della pressione nei seni venosi durali riduce infatti il gradiente pressorio necessario affinché il CSF venga riassorbito attraverso i villi aracnoidei. Ne consegue la comparsa di un idrocefalo comunicante, che rappresenta una delle manifestazioni neurologiche più frequenti della malattia.

A differenza di altre condizioni neurologiche pediatriche, l'idrocefalo nella VGAM non è necessariamente dovuto a un'ostruzione meccanica dell'acquedotto di Silvio, bensì frequentemente a un difetto di riassorbimento del liquido cerebrospinale secondario all'ipertensione venosa. Studi di Mickle e Quisling hanno dimostrato un significativo incremento della pressione intraventricolare associato a un'anomala elevazione della pressione venosa intracranica (26,27). La riduzione del gradiente pressorio tra spazio subaracnoideo e seni venosi ostacola il drenaggio del CSF e favorisce una progressiva dilatazione ventricolare.

L'alterazione cronica del drenaggio venoso cerebrale può inoltre compromettere i normali meccanismi di sviluppo encefalico. In presenza di grave congestione venosa, il flusso all'interno delle vene midollari profonde può modificarsi in maniera sostanziale, interferendo con la fisiologica omeostasi del compartimento interstiziale e del liquido cerebrospinale. Clinicamente, tali alterazioni si manifestano con macrocrania progressiva, ritardo dello sviluppo neurologico e, nei casi più severi, encefalopatia da ipertensione venosa

Le anomalie del drenaggio venoso extracranico contribuiscono ulteriormente alla fisiopatologia della malattia. Nei pazienti affetti da VGAM sono frequenti alterazioni dello

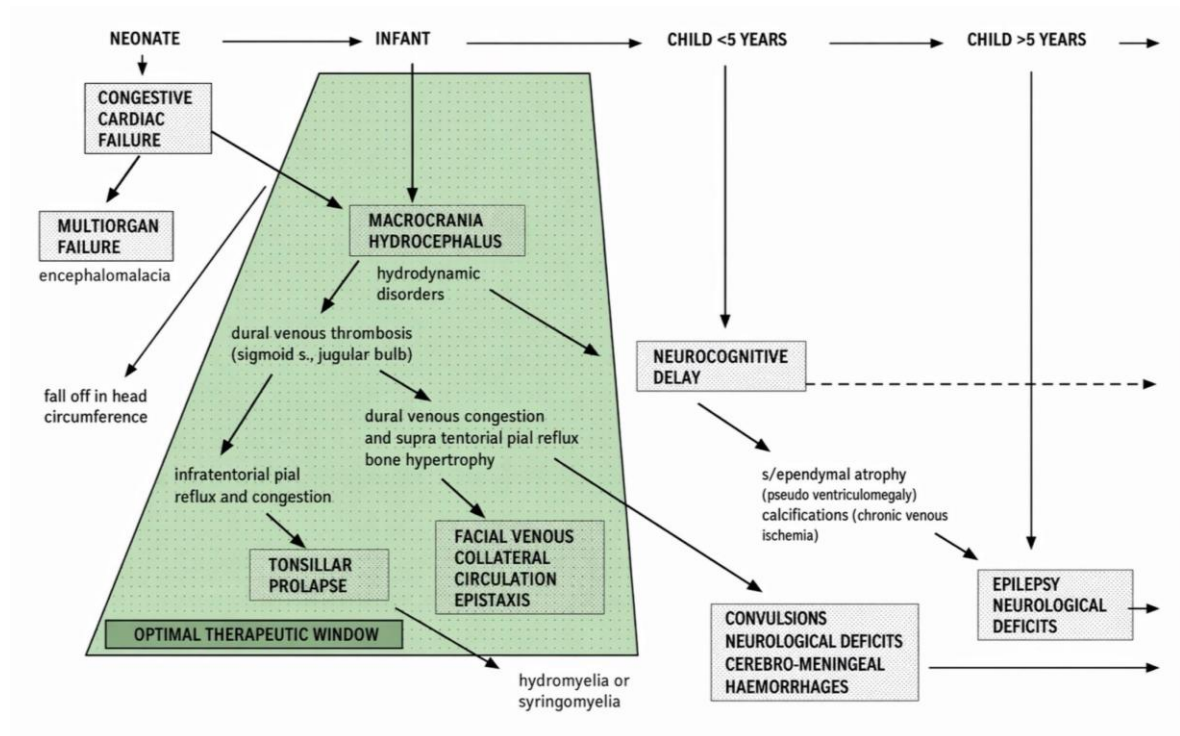
sviluppo dei seni venosi durali e del sistema giugulare, comprese persistenza dei seni embrionali, ipoplasia del seno sigmoideo e anomalie del bulbo della vena giugulare. Tali modificazioni possono aggravare la congestione venosa intracranica e favorire fenomeni di turbolenza ematica e trombosi venosa. In alcuni casi, la stenosi del drenaggio giugulare può ridurre il ritorno venoso al cuore, attenuando parzialmente il sovraccarico cardiaco ma peggiorando la congestione venosa cerebrale.

L'ipertensione venosa cronica può inoltre determinare la discesa delle tonsille cerebellari al di sotto del forame magno, configurando una condizione definita pseudo-deformità di Chiari. A differenza delle forme congenite, questa alterazione può essere parzialmente o completamente reversibile dopo il trattamento della malformazione vascolare e la normalizzazione delle pressioni venose intracraniche (28).

La combinazione di congestione venosa, ridotta perfusione cerebrale e alterato metabolismo tissutale determina una condizione di ipossia cronica del parenchima encefalico. Nel tempo, tale situazione può favorire la comparsa di atrofia cerebrale, leucomalacia e calcificazioni subcorticali della sostanza bianca. Queste alterazioni rappresentano il substrato anatomopatologico delle principali sequele neurologiche a lungo termine, tra cui ritardo dello sviluppo psicomotorio, deficit cognitivi e disturbi neurologici permanenti (28).

L'assenza di un normale drenaggio venoso profondo determina inoltre lo sviluppo di numerose vie collaterali extracraniche, comprese vene facciali prominenti, plessi pterigoidei e plessi venosi basilari. Nei pazienti che non hanno ricevuto una diagnosi prenatale, la dilatazione delle vene superficiali del volto e del cuoio capelluto può rappresentare uno dei primi segni clinici osservati dai genitori. In alcuni casi possono associarsi episodi ricorrenti di epistassi dovuti all'ipertensione venosa del distretto cranio-facciale.

Figura 10: Diagramma che illustra la naturale fisiopatologia di una VGAM non trattata, suddivisa per età di esordio. (15)



La macrocrania rapidamente progressiva costituisce un ulteriore segno di allarme clinico. Quando la diagnosi viene posta tardivamente, il danno cerebrale può essere già in fase avanzata e il trattamento endovascolare deve essere eseguito in condizioni cliniche meno favorevoli rispetto ai pazienti identificati in epoca prenatale. Numerosi studi hanno dimostrato che la diagnosi precoce e la pianificazione del trattamento in centri specializzati sono associate a una riduzione della morbilità neurologica e a un miglior outcome a lungo termine.

Secondo la revisione sistematica pubblicata nel 2024 da Talía Fuentes-Redondo et al. (4), che ha analizzato circa 400 pazienti provenienti da molteplici studi, le manifestazioni cliniche più frequenti alla diagnosi erano rappresentate da macrocrania e/o idrocefalo nel 31,4% dei casi, insufficienza cardiaca congestizia nel 25,7% e deficit neurologici nel 12,9% dei pazienti. Tali dati confermano come il danno neurologico rappresenti uno degli aspetti centrali della storia naturale della malattia e uno dei principali determinanti della prognosi a lungo termine.

Figura 11: Raccolta di dati demografici, anatomici e di evidenze cliniche. (4)

Variable		n (%)	Total (N)
Sex	Male	252 (65.1%)	387
	Female	135 (34.9%)	
Age group	Prenatal diagnosis	36 (12%)	299
	Neonates (<28 days)	106 (35.5%)	
	Infants (28 days–24 months)	102 (34.1%)	
	Children (2–18 years)	45 (15.1%)	
	Adults (>18 years)	10 (3.3%)	
Angioarchitecture	Choroidal	229 (61.6%)	372
	Mural	127 (34.1%)	
	Mixed	16 (4.3%)	
Clinical features at diagnosis	Increased head size/ hydrocephalus	88 (31.4%)	280
	Congestive heart failure	72 (25.7%)	
	Neurological deficits	36 (12.9%)	
	Seizures	28 (10%)	
	Prominence of facial veins	26 (9.3%)	
	Developmental delay	25 (8.9%)	
	Pulmonary hypertension	21 (7.5%)	
	“Organ disfunction”	18 (6.4%)	
	Headache	17 (6.1%)	
	Vision loss/proptosis	6 (2.1%)	
	Other	20 (7.1%)	

4.4 Evoluzione clinica in assenza di trattamento

La storia naturale della VGAM non trattata è oggi difficile da definire con precisione. L'introduzione e la progressiva diffusione delle tecniche di embolizzazione endovascolare hanno infatti modificato radicalmente l'approccio terapeutico alla malattia, rendendo sempre più raro il follow-up di pazienti non sottoposti ad alcuna forma di trattamento. Inoltre, i pazienti che non vengono trattati sono frequentemente quelli che presentano le forme più severe e instabili della malattia, caratterizzate da una prognosi intrinsecamente sfavorevole.

Al di fuori di casi aneddotici in cui la malformazione è andata incontro a trombosi spontanea con conseguente risoluzione, i dati storici disponibili mostrano tuttavia che, in assenza di trattamento, la persistenza dello shunt arterovenoso ad alto flusso determina il mantenimento e spesso il progressivo aggravamento delle alterazioni emodinamiche sistemiche e cerebrali. L'elevato flusso attraverso la malformazione perpetua il sovraccarico cardiaco, l'ipertensione venosa intracranica e il furto emodinamico sistemico, favorendo la progressione del danno d'organo.

Dal punto di vista neurologico, la persistenza dell'ipertensione venosa cerebrale può determinare un progressivo peggioramento dell'idrocefalo, della macrocrania e della sofferenza del parenchima encefalico. A tali meccanismi si possono associare gli effetti compressivi esercitati dalla dilatazione progressiva della struttura venosa malformativa sulle strutture cerebrali circostanti.

Nei pazienti affetti da forme severe non diagnosticate in epoca prenatale, il quadro clinico può apparire inizialmente relativamente stabile nelle prime ore dopo la nascita. Tuttavia, con la perdita della circolazione placentare e l'aumento delle resistenze vascolari sistemiche, si verifica frequentemente un rapido deterioramento emodinamico. L'insufficienza cardiaca ad alta portata tende a manifestarsi nei primi giorni di vita e può evolvere rapidamente verso insufficienza respiratoria, ipertensione polmonare e disfunzione multiorgano. In assenza di un trattamento efficace, tale evoluzione è associata a un'elevata mortalità e a un rischio significativo di gravi sequele neurologiche permanenti (29). L'esperienza maturata negli ultimi decenni ha dimostrato come il trattamento endovascolare sia in grado di modificare profondamente questa storia naturale, migliorando in modo sostanziale la sopravvivenza e l'outcome neurologico dei pazienti affetti da VGAM.

5 DIAGNOSI

Ad oggi la letteratura concorda nel ritenere che l'identificazione prenatale della VGAM rappresenti la condizione più favorevole per la gestione del paziente (30). Nonostante il numero di diagnosi prenatali sia aumentato significativamente negli ultimi anni grazie al miglioramento delle tecniche di imaging fetale, tale obiettivo non viene ancora raggiunto nella totalità dei casi. Una review sistematica pubblicata nel 2024 ha analizzato 15 studi clinici condotti negli ultimi vent'anni, comprendenti complessivamente 299 pazienti affetti da VGAM. Tra questi, il 12% (36/299) ha ricevuto una diagnosi prenatale, il 35,5% (106/299) una diagnosi nel periodo neonatale, il 34,1% tra il 28° giorno di vita e i due anni di età, mentre il restante 18,5% è stato diagnosticato dopo i due anni (4). Sebbene il numero di diagnosi prenatali sia in costante aumento, una percentuale del 12% evidenzia come vi siano ancora ampi margini di miglioramento nell'identificazione precoce della malattia.

La diagnosi prenatale viene generalmente posta mediante ecografia ostetrica, durante i controlli di routine del secondo o terzo trimestre di gravidanza. In presenza di un sospetto di malformazione vascolare cerebrale, la risonanza magnetica fetale rappresenta l'esame di approfondimento di scelta, consentendo una migliore caratterizzazione anatomica della lesione, la valutazione delle strutture cerebrali circostanti e l'identificazione di eventuali segni prognostici sfavorevoli. L'integrazione delle informazioni ottenute mediante ecografia e risonanza magnetica permette di formulare una diagnosi accurata e di pianificare il percorso assistenziale già prima della nascita. La diagnosi prenatale offre inoltre importanti vantaggi organizzativi e clinici. Essa consente infatti di programmare il parto presso un centro di terzo livello dotato di Terapia Intensiva Neonatale (TIN), neuroradiologia interventistica e competenze multidisciplinari specifiche per la gestione della patologia, garantendo un'assistenza immediata e appropriata al neonato.

Accanto ai benefici clinici, la diagnosi prenatale assume anche un rilevante valore psicologico per la famiglia. La possibilità di ricevere informazioni dettagliate prima della nascita permette ai genitori di comprendere la natura della malattia, prepararsi al percorso terapeutico e affrontare con maggiore consapevolezza le decisioni assistenziali necessarie. Ciò contribuisce a ridurre il carico emotivo associato all'urgenza diagnostica e terapeutica del periodo postnatale e favorisce una partecipazione più informata alle scelte cliniche (31).

L'evoluzione tecnologica delle metodiche di imaging prenatale ha determinato un progressivo incremento della sensibilità diagnostica e della qualità delle informazioni ottenute. È pertanto verosimile che, nei prossimi anni, la percentuale di diagnosi prenatali continui ad aumentare, consentendo una gestione sempre più precoce e personalizzata dei pazienti affetti da VGAM.

5.1 Ecografia

L'ecografia è una metodica diagnostica non invasiva che utilizza ultrasuoni, ovvero onde sonore ad alta frequenza, per ottenere immagini in tempo reale delle strutture anatomiche interne. Gli ultrasuoni vengono emessi e ricevuti da sonde appoggiate sulla superficie cutanea del paziente. Per consentire una corretta trasmissione delle onde sonore tra la sonda e la cute viene applicato un gel acquoso che elimina l'aria presente tra le due superfici. La metodica consente di visualizzare efficacemente i tessuti molli e le strutture vascolari,

risultando particolarmente utile nell'imaging ostetrico. Per l'esecuzione dell'ecografia ostetrica si utilizzano generalmente sonde convesse, caratterizzate da un ampio campo di vista e da una profondità di penetrazione adeguata alla valutazione del feto e degli annessi fetali. Tali caratteristiche risultano particolarmente utili nel terzo trimestre di gravidanza, quando le dimensioni fetali rendono necessaria una visione panoramica delle strutture anatomiche. L'ecografia del terzo trimestre, spesso definita ecografia di accrescimento, viene generalmente eseguita tra la 30^a e la 34^a settimana di gestazione e ha lo scopo di valutare la crescita fetale, il volume del liquido amniotico, la morfologia placentare e il benessere fetale complessivo.

Durante l'esame può essere associato lo studio Doppler flussimetrico, una tecnica che consente di analizzare il flusso sanguigno all'interno dei vasi. L'ecografia, e in particolare il Doppler, rappresenta una metodica fortemente operatore-dipendente, nella quale la qualità e l'interpretazione delle immagini dipendono dall'esperienza dell'operatore e dal corretto posizionamento della sonda. Nel color Doppler, le variazioni di frequenza delle onde ultrasonore riflesse dagli eritrociti vengono elaborate dal sistema e rappresentate mediante una codifica cromatica sovrapposta all'immagine ecografica in scala di grigi. Convenzionalmente, il colore rosso indica un flusso diretto verso la sonda, mentre il colore blu indica un flusso che si allontana dalla sonda. È importante sottolineare che tale codifica non distingue sangue arterioso da sangue venoso, ma esclusivamente la direzione del flusso rispetto al trasduttore.

Nella VGAM, l'ecografia prenatale può evidenziare, sul piano sagittale, una struttura tubulare ipoecogena localizzata lungo la linea mediana encefalica, posteriormente al terzo ventricolo. Tale reperto è stato descritto in letteratura con aspetti morfologici definiti "comet tail" o "keyhole sign". L'esame Doppler mostra tipicamente un flusso ad alta velocità e ad elevata turbolenza all'interno della lesione, consentendo di identificare la natura vascolare della malformazione (32, 33). Sul piano coronale la lesione appare invece come una formazione cistica tondeggianti in sede mediana.

Dal punto di vista diagnostico, tali reperti devono essere distinti da altre lesioni intracraniche fetali che possono presentarsi come immagini cistiche mediane, tra cui cisti aracnoidee, cisti del plesso coroideo e alcune neoplasie cerebrali. In questo contesto, lo studio Doppler rappresenta uno strumento fondamentale per la diagnosi differenziale, poiché permette di dimostrare la presenza del flusso ematico all'interno della lesione (23).

L'ecografia prenatale consente inoltre di identificare eventuali segni indiretti di compromissione emodinamica fetale, quali dilatazione delle vene giugulari,

ventricolomegalia, idrocefalo, polidramnios e cardiomegalia. Attraverso l'ecocardiografia fetale è inoltre possibile valutare la presenza di insufficienza cardiaca e di altre alterazioni cardiovascolari associate. La comparsa di tali reperti durante la vita intrauterina è generalmente associata a una prognosi meno favorevole.

Anche in epoca postnatale l'ecografia mantiene un ruolo importante. Nei neonati che non hanno ricevuto una diagnosi prenatale ma presentano insufficienza cardiaca, macrocrania o prominenza delle vene superficiali del volto, l'ecografia transfontanellare associata al Doppler può consentire una rapida identificazione dello shunt arterovenoso intracranico. Secondo la review sistematica di Fuentes-Redondo et al. del 2024 (4), una prominenza delle vene facciali è presente in circa il 9% dei pazienti, mentre la macrocrania viene osservata in circa il 10% dei casi durante il primo mese di vita.

L'ecografia rappresenta pertanto la metodica di primo livello sia nel contesto prenatale sia in quello postnatale. Tuttavia, in presenza di reperti suggestivi per VGAM, è necessario completare l'iter diagnostico mediante risonanza magnetica encefalica, che consente una caratterizzazione anatomica più accurata della malformazione e una migliore valutazione delle eventuali alterazioni del parenchima cerebrale associate.

5.2 Risonanza Magnetica

La risonanza magnetica (RM) è una metodica diagnostica non invasiva che utilizza campi magnetici e onde a radiofrequenza per ottenere immagini ad elevato contrasto dei tessuti molli. La metodica consente acquisizioni multiplanari ad alta risoluzione e rappresenta uno degli strumenti più accurati per lo studio del sistema nervoso centrale. Le immagini RM vengono ottenute mediante differenti sequenze, ciascuna progettata per evidenziare specifiche caratteristiche anatomiche e tissutali. Nello studio della patologia fetale vengono comunemente utilizzate sequenze pesate in T2 ultrarapide che consentono di ridurre gli artefatti da movimento fetale e migliorare la qualità diagnostica dell'esame.

Grazie all'elevato rapporto tra sicurezza e accuratezza diagnostica, la RM viene ampiamente impiegata in epoca prenatale come esame di secondo livello dopo l'ecografia. In questo contesto si parla di RM fetale. L'esame viene eseguito sulla gestante, focalizzando l'acquisizione sull'utero e sul feto, senza esposizione a radiazioni ionizzanti.

Nella valutazione della VGAM, la RM rappresenta la metodica di riferimento per la caratterizzazione anatomica della malformazione e delle sue conseguenze sul sistema nervoso centrale. L'esame permette di confermare il sospetto ecografico, definire dimensioni

e morfologia della lesione, valutarne i rapporti con le strutture vascolari circostanti e identificare eventuali alterazioni associate del drenaggio venoso.

Uno dei principali vantaggi della RM rispetto all'ecografia consiste nella capacità di valutare direttamente il parenchima cerebrale. L'esame consente infatti di identificare ventricolomegalia, idrocefalo, atrofia cerebrale, anomalie della maturazione encefalica, lesioni ischemiche, emorragiche o altre alterazioni associate che possono influenzare significativamente la prognosi del paziente. La presenza di danno parenchimale prenatale rappresenta uno dei più importanti fattori prognostici negativi nella VGAM.

In alcuni centri specialistici possono inoltre essere utilizzate, già a partire dall'epoca neonatale, tecniche RM avanzate di perfusione non contrastografica, come l'Arterial Spin Labeling (ASL), che consentono di stimare il flusso sanguigno cerebrale senza somministrazione di mezzo di contrasto. Sebbene il loro impiego nella VGAM sia ancora prevalentemente limitato ad ambiti di ricerca e a casi selezionati, tali tecniche possono fornire informazioni aggiuntive sulla perfusione cerebrale e sul possibile impatto emodinamico dello shunt arterovenoso.

La RM svolge inoltre un ruolo fondamentale nella diagnosi differenziale tra VGAM e altre dilatazioni aneurismatiche della regione galenica (VGAD), consentendo una migliore definizione dell'angioarchitettura della lesione e dei rapporti con il sistema venoso profondo. Queste informazioni risultano essenziali per la pianificazione terapeutica e per la scelta della strategia endovascolare più appropriata.

Un limite della RM fetale è rappresentato dalla possibilità di artefatti da movimento. Poiché il feto non può essere immobilizzato volontariamente, i movimenti spontanei possono ridurre la qualità delle immagini e talvolta richiedere la ripetizione di alcune acquisizioni. Lo sviluppo di sequenze sempre più rapide ha tuttavia ridotto significativamente questo problema negli ultimi anni. Viceversa, in epoca neonatale una sufficiente immobilità può essere ottenuta con la tecnica del "feed and wrap" in cui il neonato viene avvolto in un lenzuolo dopo il pasto, eseguendo pertanto l'esame in sonno spontaneo. Peraltro, nei neonati con VGAM, la severità clinica impone frequentemente il supporto della sedazione profonda sotto controllo anestesiológico.

La RM rappresenta pertanto una metodica essenziale non solo per la conferma diagnostica della VGAM, ma anche per la valutazione prognostica, la pianificazione terapeutica e il monitoraggio delle eventuali conseguenze neurologiche associate alla malformazione (31).

5.3 Arterial Spin Labeling

L'Arterial Spin Labeling (ASL) è una tecnica avanzata di risonanza magnetica che consente di valutare la perfusione tissutale senza l'impiego di mezzo di contrasto esogeno, utilizzando come tracciante endogeno le molecole d'acqua presenti nel sangue arterioso. Il termine *labelling* significa infatti "etichettatura" e descrive il principio fondamentale della metodica: marcare magneticamente il sangue arterioso prima che raggiunga il tessuto da studiare e successivamente misurarne la distribuzione.

L'acquisizione ASL si basa su tre fasi principali:

- etichettatura del sangue arterioso in ingresso mediante impulsi a radiofrequenza che modificano lo stato di magnetizzazione dei protoni dell'acqua;
- attesa di un intervallo definito *Post-Labeling Delay* (PLD), necessario affinché il sangue etichettato raggiunga il parenchima cerebrale;
- acquisizione di due immagini:
 - immagine etichettata (*label image*), contenente il segnale del parenchima e del sangue marcato;
 - immagine di controllo (*control image*), acquisita senza etichettatura del sangue.

La sottrazione dell'immagine di controllo da quella etichettata consente di eliminare il contributo dei tessuti statici e ottenere una mappa del segnale attribuibile esclusivamente al sangue perfondente il tessuto cerebrale. L'intensità del segnale risultante è proporzionale alla perfusione dell'area studiata.

Nel corso degli anni sono state sviluppate differenti tecniche di ASL:

- **Continuous ASL (CASL)**: prevede un'etichettatura continua del sangue arterioso durante il suo passaggio attraverso il piano di labeling. Garantisce

un'elevata accuratezza nella quantificazione del flusso cerebrale, ma richiede hardware dedicati ed è tecnicamente più complessa (34, 35)

- **Pulsed ASL (PASL):** utilizza un singolo impulso di radiofrequenza per etichettare un intero volume di sangue (*slab*). È più semplice da implementare ma presenta un rapporto segnale-rumore inferiore e una minore accuratezza quantitativa rispetto alla CASL (34, 35).
- **Pseudo-Continuous ASL (pCASL):** rappresenta attualmente la tecnica più diffusa nella pratica clinica. Utilizza una serie di impulsi ravvicinati che consentono di ottenere un segnale elevato, simile a quello della CASL, mantenendo al contempo una maggiore semplicità tecnica (34, 35).

Uno dei principali vantaggi della metodica è la possibilità di ottenere una stima quantitativa del flusso sanguigno cerebrale (*Cerebral Blood Flow, CBF*), generalmente espressa in ml/100 g/min. Tale misurazione è direttamente correlata alla quantità di sangue etichettato che raggiunge il tessuto cerebrale durante il periodo di osservazione.

L'accuratezza della quantificazione può tuttavia essere influenzata da diversi fattori, tra cui:

- il tempo di transito arterioso del sangue verso il tessuto;
- il valore scelto del PLD;
- il movimento del paziente;
- il ridotto rapporto segnale-rumore della metodica.

Per lo studio della perfusione cerebrale il piano di etichettatura viene generalmente posizionato inferiormente alla base encefalica, in prossimità delle arterie afferenti al cervello, in modo da intercettare il flusso arterioso diretto al parenchima. Nei neonati sono stati proposti valori di PLD intorno ai 2000 ms, sebbene tale parametro possa essere adattato in base all'età e alle condizioni emodinamiche del paziente (35).

Rispetto alle tecniche di perfusione che richiedono mezzo di contrasto, l'ASL presenta una risoluzione spaziale inferiore e un rapporto segnale-rumore generalmente più basso. Tuttavia, l'assenza di somministrazione del mezzo di contrasto rappresenta un importante vantaggio nei pazienti pediatrici e neonatali, consentendo acquisizioni ripetute nel tempo senza esposizione a gadolinio e senza necessità di accesso venoso dedicato. Nella VGAM l'ASL può fornire informazioni funzionali sulla perfusione cerebrale, consentendo di identificare aree di ipoperfusione secondarie al furto emodinamico e di monitorare le modificazioni della perfusione dopo trattamento endovascolare. Per questo motivo è stata

proposta come potenziale biomarcatore funzionale precoce, capace di evidenziare alterazioni emodinamiche prima della comparsa di modificazioni strutturali evidenti.

In conclusione, la risonanza magnetica rappresenta attualmente la metodica di riferimento per lo studio della VGAM. Accanto alle sequenze morfologiche convenzionali, le tecniche avanzate di perfusione come l'ASL possono fornire informazioni complementari sullo stato emodinamico cerebrale, contribuendo alla valutazione prognostica e al monitoraggio dell'efficacia del trattamento.

6 FATTORI PROGNOSTICI NEURORADIOLOGICI

La RM non rappresenta soltanto uno strumento diagnostico, ma riveste anche un importante ruolo prognostico nella valutazione della VGAM. Oltre a confermare la presenza della malformazione e a definirne le caratteristiche anatomiche, la RM consente infatti di identificare precocemente alterazioni del parenchima cerebrale associate a un rischio aumentato di outcome neurologico sfavorevole. L'individuazione di fattori prognostici già in epoca fetale o neonatale permette di stimare con maggiore accuratezza la probabile evoluzione clinica del paziente, supportando il counselling multidisciplinare e la pianificazione terapeutica. Inoltre, la disponibilità di informazioni prognostiche precoci consente alle famiglie di ricevere un'informazione più completa sulla malattia e sulle possibili opzioni gestionali disponibili durante la gravidanza e nel periodo postnatale.

In letteratura è stato introdotto il concetto di **Neonatal At-Risk** (NAR) per identificare quei neonati che presentano caratteristiche neuroradiologiche associate a un aumentato rischio di mortalità o di esiti neurologici sfavorevoli. Tra i reperti più frequentemente associati a questa categoria rientrano lesioni ischemiche, leucomalacia, alterazioni diffuse della sostanza bianca e altri segni di sofferenza del parenchima cerebrale evidenziabili alla RM fetale e/o neonatale (16). L'identificazione precoce di tali reperti riveste un'importanza fondamentale, poiché consente di distinguere i pazienti maggiormente vulnerabili e di indirizzarli verso un monitoraggio clinico e neuroradiologico più intensivo, nonché verso una pianificazione terapeutica tempestiva e personalizzata (16).

6.1 Diametri del seno retto e dell'arteria carotide interna

Tra i principali fattori prognostici identificabili mediante RM fetale e neonatale rientrano alcune caratteristiche morfologiche e vascolari direttamente correlate all'entità dello shunt arterovenoso. Un primo elemento di rilievo è rappresentato dall'angioarchitettura della malformazione. Come già descritto, le VGAM vengono classificate in forme coroidali, murali e miste. La forma coroidale è generalmente associata a una prognosi meno favorevole, poiché caratterizzata da una rete più complessa di arterie afferenti e da uno shunt emodinamicamente più rilevante. La presenza di numerosi feeders determina infatti un maggiore afflusso di sangue verso la malformazione, con conseguente incremento del ritorno venoso e del sovraccarico cardiocircolatorio. Tali caratteristiche spiegano la più frequente associazione della forma coroidale con insufficienza cardiaca neonatale e outcome neurologici sfavorevoli (16).

Uno studio pubblicato nel 2020 da Arko et al.(16) ha analizzato specificamente i fattori prognostici valutabili mediante RM fetale e neonatale, identificando alcuni parametri morfometrici significativamente associati alla severità della malattia. In particolare, le variabili risultate maggiormente correlate a un decorso clinico sfavorevole sono:

- diametro medio-laterale del seno retto (Straight Sinus Medio-Lateral Diameter, SS-MD);
- diametro medio-laterale delle arterie carotidi interne destra e sinistra (Internal Carotid Artery Medio-Lateral Diameter, ICA-MD).

Questi parametri non rappresentano direttamente una misura dello shunt, ma costituiscono marcatori anatomici indiretti dell'entità del flusso ematico coinvolto nella malformazione. Un aumento del calibro delle carotidi interne riflette infatti una maggiore richiesta di afflusso arterioso verso la lesione, mentre la dilatazione del seno retto è espressione dell'incremento del drenaggio venoso conseguente allo shunt ad alto flusso. Nello studio citato sono stati utilizzati i diametri medio-laterali delle strutture vascolari poiché tali misurazioni risultano maggiormente sensibili alle variazioni emodinamiche rispetto ad altri assi dimensionali. Le pareti laterali dei vasi presentano infatti una maggiore capacità di adattamento alle modificazioni del flusso e della pressione intravascolare, rendendo il diametro medio-

laterale un indicatore particolarmente utile del carico emodinamico associato alla malformazione.

L'aumento del diametro del seno retto e delle arterie carotidi interne può pertanto essere interpretato come espressione indiretta di uno shunt più ampio e di un maggiore sovraccarico cardiovascolare, caratteristiche che risultano associate a un rischio aumentato di insufficienza cardiaca e di outcome neurologico sfavorevole (16).

Tabella 1: Misurazioni effettuate da RM fetale (30).

Region	Reader 1							Reader 2							ICC
	NAR			Infant Treatment			P Value	NAR			Infant Treatment			P Value	
	No.	Median	IQR	No.	Median	IQR		No.	Median	IQR	No.	Median	IQR		
Varix ML (mm)	10	18	13–22	4	19	11–25	1.00	10	18	13–24	5	20	12–23	1.00	0.98
Varix AP (mm)	10	30	28–33	4	19	12–25	<.01	9	30	21–34	5	20	16–27	.15	0.75
Varix CC (mm)	10	20	18–21	4	16	8–25	.64	10	18	12–21	5	18	11–23	.77	0.89
Varix V (CM ³)	10	5	2–5	4	3	1–5	.73	9	5	2–6	5	5	2–6	1.00	0.93
SS-MD (mm)	10	10	8–12	4	6	4–6	<.01	10	8	5–11	5	3	3–5	<.001	0.95
SS-P (mm)	9	43	39–49	4	28	22–34	<.001	10	39	28–41	5	20	17–31	<.01	0.87
SS-A (mm ²)								10	85	56–112	5	20	18–45	<.01	
BA-MD (mm)	5	3	3–4	3	3	2–0	.57								
R ICA-MD (mm)	5	4	3–5	3	3	2–0	.57								
L ICA-MD (mm)	5	3	3–5	3	3	2–0	.39								
R Sig-MD (mm)	8	10	9–12	4	6	4–8	<.001	10	7	6–8	5	5	4–6	<.001	0.72
L Sig-MD (mm)	8	11	7–12	4	6	5–7	.05	10	9	7–9	5	6	4–6	<.01	0.94

Note:—AP indicates anterior-posterior diameter; IQR, interquartile range; L, left; ML, mediolateral diameter; R, right; V, volume; ICC, intraclass correlation coefficient. Statistical significance was set using a conservative criterion of $P < .01$ to account for multiple testing.

Tabella 2: Dati analizzati da RM fetale divisi per Neonatal at-risk e infanti trattati. (30)

Region	Reader 1							Reader 2							ICC
	NAR			Infant Treatment			P	NAR			Infant Treatment			P	
	No.	Med	IQR	No.	Med	IQR		No.	Med	IQR	No.	Med	IQR		
Varix ML (mm)	21	24	18–27	11	21	19–25	.46	21	23	17–27	11	21	18–26	.97	0.921
Varix AP (mm)	21	30	19–35	11	20	20–27	.22	21	30	25–35	11	22	20–29	.05	0.633
Varix CC (mm)	20	24	20–27	11	19	16–24	.16	21	21	16–29	11	18	15–24	.14	0.875
Varix V (CM ³)	21	6	4–10	11	4	3–8	.24	20	9	4–13	11	4	3–8	.15	0.961
SS-MD (mm)	17	10	8–14	11	6	5–8	.00	21	9	7–11	11	3	2–6	<.001	0.983
SS-A (mm ²)	21	6	4–8	11	3	3–4	.00	20	85	65–123	11	28	18–55	<.001	
SS-P (mm)	17	40	36–48	11	29	21–37	.00	20	35	32–43	11	27	21–35	.03	0.969
BA-MD (mm)	21	4	3–5	11	4	3–4	.03	21	4	3–4	11	3	2–3	<.01	0.877
R ICA-MD (mm)	21	4	4–5	11	3	2–4	.00	21	4	3–4	11	3	2–3	<.001	0.851
L ICA-MD (mm)	21	4	3–5	11	3	3–3	.00	21	4	3–4	11	3	2–3	<.01	0.655
R Sig-MD (mm)	21	9	7–10	11	7	4–9	.04	21	6	5–8	11	5	2–6	.02	0.642
L Sig-MD (mm)	21	8	8–11	11	7	6–9	.10	21	7	6–8	11	4	3–6	<.001	0.775

A supporto di quanto appena descritto, un case report pubblicato da Li et al. nel 2020 (30) ha evidenziato alcuni possibili fattori prognostici identificabili già durante la valutazione prenatale mediante imaging. Gli autori hanno osservato come la dimensione assoluta del pouch non fosse necessariamente correlata alla gravità del quadro clinico. In alcuni casi, infatti, lesioni di volume inferiore risultavano associate a un'insufficienza cardiaca più severa rispetto a lesioni apparentemente più voluminose. L'analisi mediante RM ha suggerito una possibile spiegazione fisiopatologica legata alle modalità di drenaggio venoso della malformazione. Poiché lo scompenso cardiaco nella VGAM è principalmente determinato dall'entità dello shunt arterovenoso e dal conseguente aumento del ritorno venoso al cuore destro, il volume del pouch potrebbe non rappresentare di per sé un indicatore affidabile della severità emodinamica. Al contrario, la presenza di un seno retto particolarmente dilatato potrebbe riflettere una maggiore capacità di drenaggio e quindi un più elevato volume di sangue convogliato verso il sistema venoso centrale nell'unità di tempo. Gli autori hanno ipotizzato che alcuni pouch di grandi dimensioni possano associarsi a un drenaggio relativamente meno efficiente, mentre lesioni di dimensioni inferiori ma caratterizzate da un seno retto ampiamente dilatato possano determinare uno shunt emodinamicamente più significativo e un maggiore sovraccarico cardiocircolatorio. Sebbene tale osservazione richieda conferme in casistiche più ampie, essa sottolinea come la valutazione prognostica non debba basarsi esclusivamente sulle dimensioni della malformazione, ma debba considerare anche le caratteristiche del drenaggio venoso.

Nello stesso lavoro, l'insufficienza cardiaca fetale veniva identificata mediante ecocardiografia prenatale, che mostrava un aumento del rapporto cuore/torace associato a dilatazione del seno retto. Tali reperti risultavano indicativi di un significativo sovraccarico emodinamico e di un aumentato ritorno venoso al cuore destro, elementi strettamente correlati allo sviluppo dello scompenso cardiaco nei pazienti affetti da VGAM (30).

6.2 Volume dell'ampolla venosa

Ulteriori dati sul significato prognostico delle caratteristiche morfologiche della lesione derivano da uno studio condotto presso il nostro Istituto e pubblicato nel 2024, nel quale è stato analizzato il rapporto tra volume del pouch e outcome clinico nei pazienti affetti da

VGAM. Nella coorte studiata, il 51,2% dei pazienti presentava insufficienza cardiaca e, tra questi, l'85% sviluppava una forma di cardiopatia congestizia. Nonostante ciò, l'analisi statistica non ha evidenziato una correlazione significativa tra il volume del pouch e la presenza di scompenso cardiaco, suggerendo che le dimensioni della lesione, considerate isolatamente, possano non rappresentare un indicatore affidabile della severità emodinamica della malformazione (36). Tale osservazione supporta l'ipotesi secondo cui la fisiopatologia della VGAM dipenda non soltanto dalle dimensioni del pouch, ma soprattutto dall'entità dello shunt arterovenoso e dalle caratteristiche del drenaggio venoso. In questo contesto, il volume della lesione potrebbe rappresentare solo uno dei numerosi fattori coinvolti nella determinazione dell'outcome clinico.

Alcuni dati presenti in letteratura suggeriscono tuttavia che il volume del pouch possa mantenere un valore prognostico in specifiche circostanze. A questo proposito risulta particolarmente rilevante lo studio retrospettivo pubblicato nel 2017 da Paladini, Rossi e collaboratori, che ha analizzato 49 pazienti con diagnosi prenatale di VGAM seguiti nel corso di 17 anni presso due centri di riferimento, l'Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades di Parigi e l'Istituto Giannina Gaslini di Genova (37). I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi sulla base dell'outcome clinico, classificato come favorevole o sfavorevole. Per outcome sfavorevole gli autori hanno considerato la morte fetale o neonatale, le gravi sequele neurologiche postnatali e gli esiti clinici incompatibili con un normale sviluppo neurologico.

L'analisi statistica ha identificato tre fattori significativamente associati a un outcome negativo:

- insufficienza tricuspидale;
- volume del pouch superiore a 20.000 mm³;
- presenza di danno cerebrale alla risonanza magnetica fetale.

Lo studio ha inoltre evidenziato interessanti associazioni tra tali variabili. In particolare, l'insufficienza tricuspидale risultava frequentemente associata alla presenza di lesioni del parenchima cerebrale, mentre un volume del pouch superiore a 40.000 mm³ si correlava a un elevato rischio di progressione della malformazione durante la vita fetale (37).

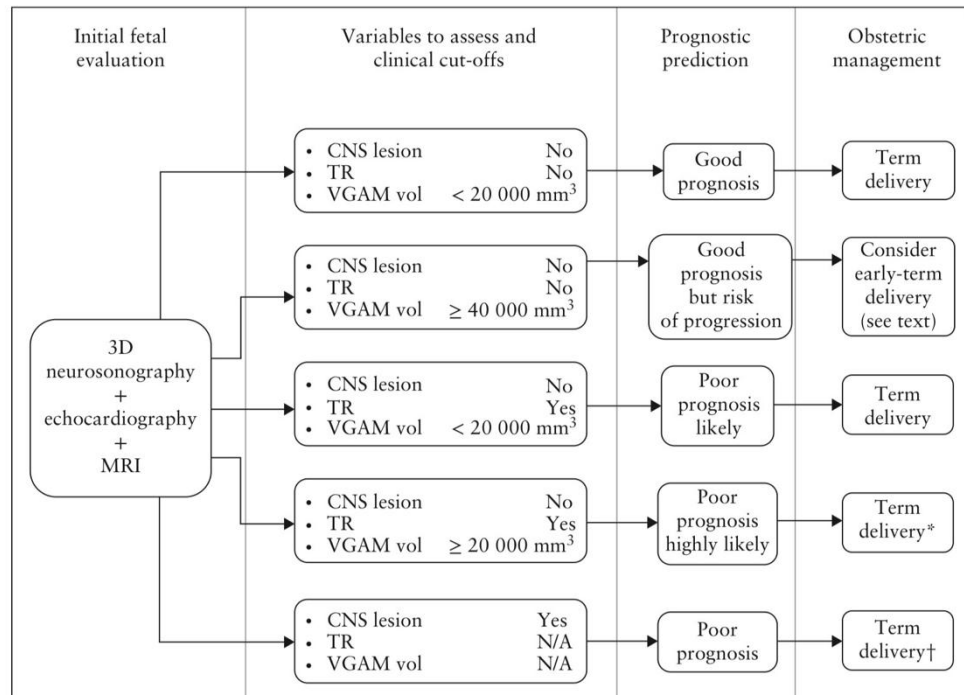
Nel complesso, questi risultati suggeriscono che il volume del pouch, pur non rappresentando da solo un indicatore diretto della gravità dello scompenso cardiaco, possa assumere un significato prognostico quando interpretato insieme ad altri parametri clinici, cardiologici e neuroradiologici. Ciò conferma l'importanza di una valutazione multidimensionale del paziente, nella quale le caratteristiche morfologiche della lesione devono essere integrate con l'analisi dell'emodinamica e dell'eventuale danno cerebrale associato.

Tabella 3: Analisi tra i diversi fattori predittivi e un cattivo outcome in una popolazione di 49 casi di pazienti con VGAM (37).

<i>Variable</i>	<i>Missing cases (n (%))</i>	<i>Poor outcome</i>	<i>Good outcome</i>	<i>P</i>
Straight sinus dilatation	11 (22.4)			<0.0001†
Yes (<i>n</i> =21)		16/21 (76.2)	5/21 (23.8)	
No (<i>n</i> =17)		2/17 (11.8)	15/17 (88.2)	
Mean VGAM volume (mm ³)	7 (14.3)	33 963 (22 678–44 594)	19 216 (11 990–35 114)	0.06‡
VGAM volume ≥ 20 000 mm ³ *	7 (14.3)			0.001†
Yes (<i>n</i> =29)		20/29 (69.0)	9/29 (31.0)	
No (<i>n</i> =13)		2/13 (15.4)	11/13 (84.6)	
Tricuspid regurgitation	0 (0)			<0.0001†
Yes (<i>n</i> =16)		15/16 (93.8)	1/16 (6.3)	
No (<i>n</i> =33)		13/33 (39.4)	20/33 (60.6)	
Aortic isthmus reversed flow	20 (40.8)			0.096†
Yes (<i>n</i> =14)		8/14 (57.1)	6/14 (42.9)	
No (<i>n</i> =15)		4/15 (26.7)	11/15 (73.3)	

Data are given as *n/N* (%) or median (interquartile range). Poor outcome defined by death, late termination due to association with related severe brain anomalies or severe neurological impairment. Good outcome defined by normal cardiac and neurological status at last neonatal/infant follow-up. *Actual value according to receiver–operating characteristics curve = 19 807.1 mm³. †Chi-square test. ‡Mann–Whitney *U*-test.

Figura 12: Flowchart che sintetizza l'approccio ostetrico in caso di diagnosi di VGAM prenatale sulla base delle caratteristiche delle indagini strumentali fetali (ecografia e RM fetale).



Note: CNS lesion: lesioni del sistema nervoso centrale, TR: insufficienza tricuspidaica, VGAM Vol: volume del pouch.

6.3 Altre alterazioni

Un ulteriore elemento prognostico valutabile mediante RM è rappresentato dalla presenza di **pseudofeeders**. Con questo termine si indicano vasi arteriosi dilatati che non contribuiscono direttamente all'alimentazione della malformazione, ma che vanno incontro a modificazioni emodinamiche secondarie all'elevato flusso generato dallo shunt arterovenoso. La loro presenza è stata associata a un aumentato rischio di sofferenza del parenchima cerebrale e viene pertanto considerata un segno neuroradiologico di possibile gravità della malattia. A differenza dei veri feeders, gli pseudofeeders non costituiscono un bersaglio terapeutico diretto, poiché tendono a regredire spontaneamente dopo la correzione dello shunt e il ripristino di condizioni emodinamiche più fisiologiche.

Un ulteriore fattore prognostico sfavorevole è rappresentato dall'ipertensione venosa associata alla malformazione. L'elevata pressione all'interno del sistema venoso di drenaggio può compromettere la perfusione del parenchima cerebrale circostante e favorire lo sviluppo di lesioni ischemiche, contribuendo al deterioramento neurologico del paziente (30).

La prognosi risulta inoltre meno favorevole nei casi in cui la VGAM si associa ad altre anomalie congenite. In letteratura sono state descritte associazioni con differenti cardiopatie

congenite, tra cui trasposizione delle grandi arterie, difetti del setto interventricolare, difetti del setto interatriale e altre malformazioni cardiovascolari. La presenza di tali anomalie può aggravare ulteriormente il quadro emodinamico e aumentare la complessità della gestione clinica (30,33).

Tra i reperti neuroradiologici associati alla prognosi peggiore riveste particolare importanza il cosiddetto **melting brain**. Con tale espressione si descrive una grave forma di danno encefalico caratterizzata da estesa perdita di tessuto cerebrale, associata a necrosi, rarefazione e colliquazione del parenchima. Alla RM il cervello appare profondamente destrutturato, con marcata riduzione del volume parenchimale e sostituzione da parte di raccolte fluide. Questo reperto rappresenta l'espressione più severa della sofferenza cerebrale correlata alla VGAM ed è generalmente associato a prognosi neurologica estremamente sfavorevole (33).

7 TRATTAMENTO

7.1 Approccio terapeutico

Successivamente alla diagnosi e alla valutazione clinica e neuroradiologica del paziente, è necessario definire il percorso terapeutico più appropriato. L'approccio moderno alla VGAM si basa sui principi della medicina personalizzata, poiché la strategia terapeutica deve essere adattata alle caratteristiche cliniche, emodinamiche e neuroradiologiche di ciascun paziente.

Il trattamento della malformazione è rappresentato dall'embolizzazione endovascolare; tuttavia, la gestione iniziale del paziente richiede spesso una fase di stabilizzazione medica, particolarmente importante nel periodo neonatale. Nei pazienti clinicamente stabili, il trattamento medico ha lo scopo di controllare le alterazioni emodinamiche e di consentire il raggiungimento di condizioni ottimali per una procedura endovascolare programmata nei mesi successivi. Tale approccio può includere farmaci inotropi per il supporto della funzione cardiaca e vasodilatatori sistemici per migliorare la perfusione periferica e ridurre il carico emodinamico. In presenza di ipertensione polmonare possono essere impiegati vasodilatatori polmonari, finalizzati a ridurre le resistenze vascolari polmonari e a limitare il rimodellamento del circolo polmonare. Nei casi caratterizzati da compromissione della perfusione sistemica può inoltre rendersi necessario il ricorso a farmaci vasoattivi, il cui effetto viene monitorato attraverso parametri clinici e laboratoristici, tra cui la diuresi, i livelli di lattato e gli indici di perfusione periferica. A seconda delle condizioni cliniche possono essere associati diuretici per ridurre il sovraccarico volumetrico e la congestione venosa. In situazioni selezionate possono inoltre essere utilizzate prostaglandine E1 in infusione continua per mantenere la pervietà del dotto arterioso e favorire l'adattamento

cardiocircolatorio del neonato. Nei casi più gravi può essere necessario un supporto ventilatorio non invasivo o invasivo, finalizzato a garantire un adeguato scambio gassoso e a ridurre il lavoro respiratorio (24).

I pazienti che presentano una grave instabilità emodinamica possono richiedere un trattamento endovascolare urgente. In alcune circostanze, tuttavia, il quadro clinico può risultare talmente compromesso da rendere improbabile il beneficio di qualsiasi intervento terapeutico. In tali situazioni deve essere attentamente valutata l'appropriatezza di un approccio palliativo. Per supportare il processo decisionale e uniformare la gestione dei pazienti, negli anni è stato ampiamente utilizzato il Bicêtre Neonatal Evaluation Score (BNES), uno strumento clinico sviluppato per quantificare la gravità del quadro neonatale e orientare il timing dell'embolizzazione endovascolare.

7.2 Bicêtre Neonatal Evaluation Score

Il Bicêtre Neonatal Evaluation Score (BNES) rappresenta il sistema di valutazione clinica più ampiamente utilizzato nella gestione dei neonati affetti da VGAM. Sviluppato presso l'Hôpital Bicêtre di Parigi, il suo scopo è quantificare la gravità della compromissione multiorgano causata dalla malformazione e supportare le decisioni terapeutiche, in particolare riguardo al timing del trattamento endovascolare.

Il BNES non valuta direttamente le caratteristiche anatomiche della malformazione, bensì le conseguenze cliniche ed emodinamiche dello shunt arterovenoso sul neonato. Il punteggio ottenuto consente di distinguere i pazienti che possono beneficiare di una stabilizzazione medica seguita da embolizzazione programmata da quelli che necessitano di un trattamento urgente o che presentano una compromissione talmente avanzata da rendere improbabile un beneficio terapeutico significativo.

Il punteggio massimo ottenibile è pari a 21 punti ed è basato sulla valutazione di cinque sistemi d'organo:

funzione cardiaca (0–5 punti);

funzione neurologica (0–5 punti);

funzione respiratoria (0–5 punti);

funzione epatica (0–3 punti);

funzione renale (0–3 punti).

La valutazione combinata di questi parametri fornisce una stima globale della stabilità clinica del neonato e rappresenta uno degli strumenti più importanti per la pianificazione terapeutica nelle fasi iniziali della malattia.

Figura 13: valutazione neonatale per classe del Bicetre score (15).

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 ₂ < 25%	Hepatomegaly, normal hepatic function	Transient anuria
1	Ventilation necessary	Seizures	Assisted ventilation, normal saturation FIO ₂ > 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

^a EEG, electroencephalogram; FIO₂, fractional inspired oxygen. Maximal score = 5 (cardiac) + 5 (cerebral) + 5 (respiratory) + 3 (hepatic) + 3 (renal) = 21.

L'interpretazione del BNES si basa sul punteggio complessivo ottenuto dal paziente:

- **punteggio inferiore a 8:** indica una compromissione multiorgano estremamente severa. In questi casi la prognosi è generalmente sfavorevole e il trattamento endovascolare viene spesso considerato non appropriato, poiché la gravità del danno sistemico rende improbabile un beneficio clinico significativo;
- **punteggio compreso tra 8 e 12:** identifica pazienti clinicamente instabili ma potenzialmente recuperabili. In questa categoria può essere indicato un trattamento endovascolare urgente, finalizzato a ridurre rapidamente lo shunt arterovenoso e limitare il peggioramento della funzione d'organo;
- **punteggio superiore a 12:** identifica neonati relativamente stabili che rispondono adeguatamente alla terapia medica. In questi pazienti è generalmente possibile posticipare l'embolizzazione e programmare una procedura elettiva in condizioni cliniche più favorevoli.

Poiché il BNES si basa esclusivamente su parametri clinici e funzionali, rappresenta uno strumento dinamico che può essere rivalutato nel tempo. Una variazione significativa del punteggio può riflettere un peggioramento o un miglioramento dello stato emodinamico del paziente e contribuire all'orientamento delle decisioni terapeutiche.

Una revisione sistematica e metanalisi pubblicata nel 2017 da Brinjikji et al., comprendente 578 pazienti sottoposti a trattamento, ha evidenziato come una corretta selezione dei candidati all'embolizzazione, basata anche sull'utilizzo del BNES, sia associata a un miglior outcome neurologico e clinico (38). Tuttavia, nonostante il BNES abbia rappresentato per molti anni il principale strumento decisionale nella gestione neonatale della VGAM, il suo ruolo è stato progressivamente ridimensionato con l'evoluzione delle tecniche di

neuroimaging. Una delle principali limitazioni dello score consiste infatti nell'assenza di una valutazione diretta del parenchima cerebrale. Il punteggio descrive la gravità della compromissione sistemica, ma non fornisce informazioni sull'eventuale presenza di lesioni ischemiche, emorragiche o di altre alterazioni cerebrali che possono influenzare in modo determinante la prognosi del paziente.

Per questo motivo, molti centri di riferimento integrano oggi la valutazione clinica fornita dal BNES con i dati ottenuti mediante RM e altre tecniche di neuroimaging avanzato. L'approccio contemporaneo tende quindi a considerare il BNES non come unico criterio decisionale, ma come uno strumento complementare da interpretare nel contesto delle informazioni cliniche, neuroradiologiche ed emodinamiche disponibili. In particolare, la valutazione dell'integrità del parenchima cerebrale mediante RM è divenuta un elemento centrale nella pianificazione terapeutica e nella definizione della prognosi (39).

7.3 Trattamento endovascolare

L'efficacia del trattamento endovascolare nella VGAM è oggi ampiamente documentata in letteratura e tale approccio viene universalmente considerato il trattamento di prima linea. Le principali casistiche e metanalisi riportano outcome neurologici favorevoli a lungo termine in oltre il 60% dei pazienti trattati, percentuale che si riduce nei neonati sottoposti a embolizzazione nelle prime fasi di vita, nei quali gli outcome favorevoli si attestano intorno al 49% (4, 38,39). Una metanalisi pubblicata nel 2019 ha inoltre evidenziato una mortalità complessiva pari al 14%, confermando il significativo miglioramento prognostico ottenuto nell'era del trattamento endovascolare (38).

Prima dell'introduzione delle moderne tecniche endovascolari, il trattamento della VGAM era prevalentemente chirurgico. Gli approcci utilizzati prevedevano accessi trans-falcini e trans-tentoriali finalizzati all'esposizione e alla chiusura delle comunicazioni arterovenose. Tuttavia, tali procedure erano associate a una morbilità estremamente elevata, riportata fino all'85%, a causa della complessità anatomica della lesione, dell'elevato flusso ematico coinvolto e della fragilità clinica dei pazienti trattati. Lo sviluppo delle tecniche endovascolari ha determinato una profonda modifica della storia naturale della malattia, migliorandone significativamente la sopravvivenza e l'outcome neurologico (40).

L'obiettivo primario del trattamento non consiste necessariamente nell'occlusione completa e immediata della malformazione, bensì nella riduzione progressiva dello shunt arterovenoso fino al raggiungimento di una stabilizzazione emodinamica. Tale strategia consente di controllare l'insufficienza cardiaca, ridurre l'ipertensione venosa cerebrale e limitare il rischio di danno neurologico. La completa esclusione angiografica della lesione rappresenta pertanto un obiettivo secondario, da perseguire gradualmente e in condizioni di sicurezza (4,28, 38).

La revisione sistematica e metanalisi di Fuentes-Redondo et al. (4) del 2024 ha evidenziato come l'occlusione completa dello shunt in un'unica procedura sia associata a un aumentato rischio di complicanze neurologiche e sistemiche. Per questo motivo la strategia più frequentemente adottata consiste in embolizzazioni seriali, con una media di 2,1 procedure per paziente. Lo stesso studio ha mostrato che le forme coroidali richiedono generalmente un numero maggiore di trattamenti rispetto alle forme murali, in ragione della loro maggiore complessità angioarchitetturale (4). Analogamente, Akanni et al. hanno sottolineato come anche una riduzione parziale dello shunt possa determinare significativi benefici clinici ed emodinamici, senza rendere necessaria una chiusura immediata e completa della malformazione (41).

Uno degli aspetti più dibattuti riguarda il timing ottimale dell'embolizzazione. In uno studio pubblicato nel 2018, Lecce et al. hanno analizzato una coorte di neonati trattati secondo i criteri del BNES, con una prima embolizzazione eseguita a un'età media di 5 giorni. Il 50% dei pazienti ha ottenuto un buon outcome neurologico, definito da un Pediatric Stroke Outcome Measure compatibile con assenza o minima compromissione funzionale, mentre il restante 50% presentava deficit neurologici da moderati a severi (42).

Tali risultati non devono essere interpretati come una dimostrazione dell'inefficacia del trattamento neonatale, poiché i pazienti sottoposti a embolizzazione nei primi giorni di vita rappresentano generalmente la popolazione più gravemente compromessa dal punto di vista emodinamico. Tuttavia, essi evidenziano come il trattamento in epoca neonatale sia associato a una maggiore complessità tecnica e a un rischio più elevato di complicanze rispetto alle procedure eseguite in età più avanzata (42). Per questo motivo numerosi autori raccomandano, quando le condizioni cliniche lo consentono, di posticipare il primo trattamento endovascolare fino al quarto-sesto mese di vita. Tale strategia permette una

maggiore maturazione del paziente, una migliore definizione dell'angioarchitettura della malformazione e una pianificazione più accurata dell'intervento, con una potenziale riduzione del rischio procedurale (28, 42, 44).

Secondo Berenstein et al., (28) i pazienti con diagnosi neonatale di VGAM che presentano una sintomatologia adeguatamente controllata mediante terapia medica possono essere seguiti ambulatorialmente in attesa del trattamento elettivo. In questi casi viene raccomandato un monitoraggio clinico regolare, comprendente la valutazione della crescita cranica, dello sviluppo neurologico e delle condizioni generali del paziente (43).

Nel complesso, i dati attualmente disponibili indicano che il trattamento endovascolare eseguito in epoca neonatale è associato a una mortalità e a un rischio di esiti neurologici sfavorevoli superiori rispetto ai trattamenti effettuati successivamente. Tuttavia, tale osservazione riflette in larga misura la maggiore gravità clinica dei pazienti che richiedono un intervento urgente nei primi giorni di vita piuttosto che un effetto negativo intrinseco della procedura stessa (39).

7.4 Tecniche di embolizzazione

Esistono differenti strategie di trattamento endovascolare della VGAM, che si distinguono principalmente per la via di accesso alla lesione e per il materiale embolizzante utilizzato.

Come già ricordato, dal punto di vista dell'accesso vascolare, è possibile ricorrere ad approccio transarterioso (TAE), transvenoso (TVE) o combinato (TAE + TVE). Secondo la letteratura, il TAE rappresenta attualmente la strategia più frequentemente utilizzata e generalmente considerata la più sicura. Nella maggior parte dei casi l'accesso viene ottenuto attraverso l'arteria femorale, consentendo la navigazione del microcatetere fino ai vasi afferenti della malformazione (4, 43). La preferenza per la via arteriosa deriva principalmente dal minor rischio di complicanze emorragiche rispetto al TVE. Quest'ultimo viene generalmente riservato a casi selezionati o alle fasi più avanzate del trattamento, quando la malformazione è stata già significativamente ridotta mediante precedenti embolizzazioni e il rischio di alterazioni emodinamiche acute risulta inferiore.

Per quanto riguarda i materiali embolizzanti, le sostanze maggiormente utilizzate sono rappresentate dagli agenti liquidi adesivi o non adesivi e, più raramente, dalle spirali

metalliche (coils). Secondo la review sistematica di Fuentes-Redondo et al., le colle embolizzanti sono state impiegate nel 77% delle procedure riportate in letteratura (4). Tra queste, il materiale più frequentemente utilizzato è il n-butil-cianoacrilato (nBCA), impiegato nel 56% dei casi (4). Il nBCA è una colla adesiva che polimerizza rapidamente a contatto con il sangue, determinando un'occlusione permanente del vaso trattato. La sua bassa viscosità consente l'utilizzo di microcateteri di piccolo calibro e facilita la navigazione all'interno dell'angioarchitettura complessa tipica della VGAM. Un'altra sostanza frequentemente impiegata è Onyx, utilizzata in circa l'8% dei casi riportati nella review di Fuentes-Redondo et al. (4). Onyx è costituito da un copolimero di etilene-vinil-alcol (EVOH) disciolto in dimetil-solfossido (DMSO). A differenza del nBCA, non è adesivo e precipita progressivamente all'interno del vaso, consentendo un'iniezione più controllata e una maggiore possibilità di modulare l'estensione dell'embolizzazione. Entrambi i materiali producono un'occlusione permanente della lesione; la scelta tra nBCA e Onyx dipende principalmente dalle caratteristiche anatomiche della malformazione, dagli obiettivi della procedura e dall'esperienza dell'operatore. Berenstein et al. suggeriscono il nBCA come materiale di prima scelta nella maggior parte dei casi, riservando Onyx a situazioni selezionate o a procedure successive (28). Altri autori, invece, utilizzano Onyx già nelle fasi iniziali del trattamento.

Tra le principali complicanze procedurali deve essere considerata la possibile migrazione del materiale embolizzante verso il sistema venoso o verso altri distretti vascolari. La scelta dell'agente embolizzante richiede pertanto una valutazione attenta delle caratteristiche emodinamiche della lesione e degli obiettivi terapeutici prefissati. Indipendentemente dal materiale utilizzato, l'obiettivo finale del trattamento rimane la riduzione progressiva dello shunt arterovenoso e il raggiungimento di una stabile compensazione emodinamica, minimizzando il rischio di complicanze neurologiche e sistemiche a lungo termine.

7.5 Complicanze del trattamento

Come ogni procedura invasiva, anche il trattamento endovascolare della VGAM non è privo di rischi. Sebbene l'embolizzazione abbia profondamente migliorato la prognosi di questi pazienti rispetto alle strategie terapeutiche storicamente disponibili, essa rimane una procedura complessa, caratterizzata da potenziali complicanze neurologiche e sistemiche.

Tra le principali complicanze periprocedurali sono descritte emorragie intracraniche, in particolare emorragie subaracnoidee e intraventricolari, eventi ischemici cerebrali, migrazione involontaria del materiale embolizzante e, nei casi più gravi, il decesso del paziente. Gli eventi ischemici ed emorragici rappresentano le complicanze neurologiche più temute. Il loro rischio può essere ridotto mediante un'approfondita valutazione pre-procedurale dell'angioarchitettura della malformazione, comprendente lo studio dettagliato delle arterie afferenti, delle modalità di drenaggio venoso e delle eventuali connessioni con il sistema venoso profondo. Una corretta pianificazione terapeutica e una riduzione progressiva dello shunt arterovenoso consentono infatti di limitare le brusche variazioni emodinamiche che possono verificarsi durante o dopo l'embolizzazione.

Nonostante tali precauzioni, il rischio di complicanze non può essere completamente eliminato e deve essere attentamente bilanciato rispetto ai benefici attesi del trattamento. La mortalità procedurale riportata nelle principali casistiche contemporanee risulta relativamente contenuta, attestandosi intorno al 4-5% nella popolazione complessiva dei pazienti trattati. Tuttavia, tale percentuale aumenta significativamente nei neonati sottoposti a embolizzazione nelle prime fasi di vita, riflettendo la maggiore gravità clinica e l'instabilità emodinamica che caratterizzano questa particolare categoria di pazienti. La corretta selezione dei candidati al trattamento, l'esecuzione della procedura in centri altamente specializzati e una pianificazione terapeutica personalizzata rappresentano pertanto elementi fondamentali per minimizzare il rischio procedurale e ottimizzare l'outcome clinico a lungo termine.

7.6 Outcome dell'embolizzazione

La valutazione dell'outcome nei pazienti affetti da VGAM rappresenta ancora oggi una delle principali criticità della letteratura scientifica. Nonostante il crescente numero di studi pubblicati negli ultimi decenni, permane una notevole eterogeneità nella definizione degli esiti clinici e negli strumenti utilizzati per la loro valutazione. Questa variabilità limita la possibilità di confrontare direttamente i risultati delle diverse casistiche e rende complessa l'esecuzione di analisi aggregate su larga scala.

Le scale più frequentemente utilizzate per la valutazione dell'outcome comprendono:

- **Jones Scale**, proposta da Blaise V. Jones et al. e pubblicata nel 2002 (45). La scala suddivide i pazienti in cinque categorie: dalla classe 0, corrispondente al decesso del paziente, fino alla classe 4, che identifica soggetti con sviluppo neurologico e funzionale sovrapponibile a quello dei coetanei sani;
- **Bicêtre Outcome Score (BOS)**, sviluppato presso l'Hôpital Bicêtre, che classifica l'outcome neurologico in quattro categorie: normale, deficit lieve, deficit severo e decesso (15);
- **King's Outcome Scale for Childhood Head Injury (KOSCHI)**, adattamento pediatrico della Glasgow Outcome Scale, che valuta il grado di recupero funzionale e neurologico del bambino attraverso differenti livelli di disabilità e autonomia;
- **Pediatric Stroke Outcome Measure (PSOM)**, strumento ampiamente utilizzato in neurologia pediatrica che attribuisce un punteggio da 0 (assenza di deficit) a 2 (deficit severo) per ciascuno dei seguenti domini: funzione sensomotoria destra, funzione sensomotoria sinistra, produzione del linguaggio, comprensione del linguaggio e funzioni cognitive-comportamentali;
- **Pediatric Overall Performance Category (POPC)**, scala clinica standardizzata che valuta lo stato funzionale globale del bambino. Il punteggio è suddiviso in sei categorie, nelle quali valori progressivamente più elevati corrispondono a un maggior grado di disabilità, fino alla categoria 6 che identifica il decesso del paziente (46).

La presenza di molteplici sistemi di valutazione rappresenta una delle principali limitazioni degli studi attualmente disponibili. Ogni scala misura, infatti, aspetti differenti dello sviluppo neurologico e funzionale e può essere applicata in età diverse o in differenti momenti del follow-up. Inoltre, le singole casistiche spesso presentano criteri di inclusione non omogenei, differenze nella severità iniziale della malattia, nel timing del trattamento e nella durata del monitoraggio clinico. Di conseguenza, il confronto diretto tra studi differenti deve essere interpretato con cautela, poiché risultati apparentemente simili possono derivare da metodologie di valutazione profondamente diverse. Tale eterogeneità evidenzia la necessità di sviluppare criteri condivisi e standardizzati per la valutazione dell'outcome nei pazienti con VGAM, al fine di consentire confronti più affidabili tra le diverse esperienze cliniche e migliorare la qualità delle evidenze disponibili.

Di seguito la tabella che descrive i risultati di outcome di alcuni studi citati in questo capitolo:

Tabella 3: resoconto outcome studi 28, 40,42,43,47.

First Author	Good Outcome / Poor Outcome (%)	Evaluation Scale	Average Follow-Up Time
Berenstein [28]	70/30	Jones Scale	NA
Wagner [40]	50/50	NA	38 months
Lecce [42]	50/50	Pediatric Stroke Outcome Measure (PSOM)	NA
Hosmann [43]	54/46	Jones Scale	4.6 years
Nurimanov [47]	80/20	Jones Scale	58.87 months

NA—not available.

8 RAZIONALE DELLO STUDIO

8.1 Lacune nella letteratura

Negli ultimi anni l'interesse scientifico nei confronti della malformazione aneurismatica della vena di Galeno (VGAM) è progressivamente aumentato grazie ai notevoli progressi ottenuti nella diagnosi prenatale, nel neuroimaging e nel trattamento endovascolare. Nonostante ciò, numerosi aspetti fisiopatologici della malattia rimangono ancora incompletamente chiariti. Mentre la maggior parte degli studi pubblicati si è concentrata sulle caratteristiche anatomiche e angioarchitetture della lesione, sui fattori prognostici neuroradiologici e sugli aspetti terapeutici, le alterazioni della perfusione cerebrale e il loro possibile ruolo nello sviluppo del danno neurologico sono state investigate solo marginalmente.

L'ipertensione venosa cerebrale, il fenomeno di furto emodinamico e le alterazioni del drenaggio venoso rappresentano meccanismi fisiopatologici centrali nella VGAM e potrebbero determinare modificazioni della perfusione cerebrale anche prima della comparsa di danni strutturali evidenziabili con le tecniche di imaging convenzionali. Tuttavia, ad oggi esistono pochi dati riguardanti la quantificazione della perfusione cerebrale in questi pazienti e il possibile significato prognostico delle alterazioni perfusionali. Un ulteriore limite della letteratura riguarda la stratificazione prognostica e la scelta del timing terapeutico. Sebbene il BNES sia stato ampiamente utilizzato per guidare la gestione clinica dei neonati affetti da VGAM, molti centri di riferimento attribuiscono oggi un ruolo crescente al neuroimaging avanzato. Rimane tuttavia assente un modello condiviso che integri parametri clinici e neuroradiologici in una valutazione prognostica complessiva.

In questo contesto, la risonanza magnetica con tecnica Arterial Spin Labeling (ASL) potrebbe rappresentare uno strumento non invasivo in grado di fornire informazioni quantitative sulla perfusione cerebrale e contribuire all'identificazione precoce dei pazienti a maggior rischio di danno neurologico.

8.2 Ipotesi

Alla luce delle attuali lacune della letteratura, il presente studio ipotizza che i pazienti affetti da malformazione aneurismatica della vena di Galeno presentino alterazioni della perfusione cerebrale misurabili mediante RM con tecnica Arterial Spin Labeling rispetto a soggetti di controllo. Tali alterazioni potrebbero essere correlate ai meccanismi fisiopatologici caratteristici della malattia, inclusi il furto emodinamico arterioso, l'ipertensione venosa cerebrale e le modificazioni del drenaggio venoso profondo. Si ipotizza inoltre che specifici

pattern perfusionali possano essere associati a differenti caratteristiche cliniche e neuroradiologiche della malformazione.

L'identificazione precoce di alterazioni della perfusione cerebrale potrebbe contribuire a una migliore comprensione dei meccanismi di danno cerebrale nella VGAM e fornire informazioni utili per la stratificazione prognostica e per la pianificazione terapeutica personalizzata dei pazienti.

9 OBIETTIVI

9.1 Obiettivo primario

L'obiettivo primario del presente studio è valutare le caratteristiche della perfusione cerebrale nei pazienti affetti da malformazione aneurismatica della vena di Galeno (VGAM), mediante RM con tecnica Arterial Spin Labeling (ASL), e confrontarle con quelle di un gruppo di soggetti di controllo. In particolare, lo studio si propone di analizzare l'eterogeneità spaziale della perfusione cerebrale e di identificare eventuali differenze regionali e globali tra pazienti e controlli, al fine di caratterizzare il pattern perfusionale associato alla malattia.

9.2 Obiettivi secondari

Gli obiettivi secondari dello studio sono:

- valutare l'associazione tra i parametri perfusionali ottenuti mediante ASL e le caratteristiche cliniche e neuroradiologiche dei pazienti affetti da VGAM;
- esplorare l'eventuale relazione tra alterazioni della perfusione cerebrale e gli esiti neurologici a medio e lungo termine;
- verificare se specifici pattern perfusionali possano rappresentare potenziali biomarcatori prognostici utili alla stratificazione del rischio e alla pianificazione terapeutica.

10 MATERIALI E METODI

10.1 Disegno dello studio

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico presso l'IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Regionale della Liguria (CER Liguria n. 804/2021). Per tutti i pazienti era disponibile il consenso informato scritto dei genitori o dei tutori legali per l'esecuzione degli esami diagnostici. Lo studio è stato condotto in conformità alla Dichiarazione di Helsinki e ai successivi emendamenti, seguendo le raccomandazioni STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) per gli studi osservazionali.

10.2 Popolazione dello studio

Sono stati inclusi pazienti con diagnosi di VGAM seguiti presso l'Istituto Giannina Gaslini tra il 2009 e il 2025. I soggetti sono stati identificati mediante revisione retrospettiva dell'archivio elettronico istituzionale. I dati ottenuti sono stati confrontati con un gruppo di controllo costituito da 54 neonati (34 maschi), sottoposti a RM cerebrale per vari sospetti clinici tra cui infezione da citomegalovirus o ipoplasie riscontrate in RM fetale ma risultate poi normali all'esame neuroradiologico post-natale. Nel gruppo di controllo l'età media alla RM era di 15 giorni (range: 1–81 giorni) e l'età gestazionale media era di 39 settimane (range: 35–42 settimane).

10.3 Criteri di inclusione e esclusione

I criteri di inclusione comprendevano:

- diagnosi confermata di VGAM;
- disponibilità di risonanza magnetica cerebrale pre-embolizzazione eseguita su scanner 3 Tesla (3T);
- disponibilità di studio perfusionale completo mediante tecnica pCASL.

La scelta di includere esclusivamente esami acquisiti a 3T è stata motivata dal maggiore rapporto segnale-rumore della metodica, particolarmente importante per le analisi quantitative di perfusione cerebrale.

Nel periodo considerato sono stati identificati 50 pazienti con diagnosi di VGAM; di questi, 21 soddisfacevano tutti i criteri di inclusione ed erano pertanto eleggibili per l'analisi finale.

10.4 Protocollo di acquisizione RM

Gli esami di risonanza magnetica sono stati eseguiti utilizzando una bobina per il capo a 32 canali su uno scanner 3T (Ingenia D-Stream, Philips Healthcare, Best, Paesi Bassi). Il protocollo di acquisizione comprendeva:

- sequenze T1 pesate 2D o 3D Fast Field Echo (FFE);
- sequenze T2 pesate (T2w) 2D acquisite nei tre piani ortogonali;
- sequenze assiali T2*-FFE o Susceptibility Weighted Imaging (SWI);
- imaging di diffusione assiale (DWI) con mappe ADC;
- angiografia RM comprendente angiografia arteriosa Time-of-Flight (TOF-3D) e venografia con contrasto di fase (Phase Contrast, PC);
- studio perfusionale mediante pseudo-continuous Arterial Spin Labeling (pCASL).

Le immagini pCASL tridimensionali con soppressione del segnale di fondo sono state acquisite mediante sequenza Gradient and Spin Echo (GraSE), con durata dell'impulso di etichettatura di 1,8 s e Post-Labeling Delay (PLD) di 1,8 s. Non sono stati utilizzati gradienti di soppressione del flusso (flow-crushing gradients). L'offset tra il piano di etichettatura e il centro del volume di acquisizione era pari a 85 mm. Il piano di etichettatura era posizionato a livello cervicale e orientato perpendicolarmente all'asse principale della colonna vertebrale. I parametri di acquisizione erano i seguenti: campo di vista (FOV) 160 × 160 mm; dimensione nominale del voxel 2,0 × 2,0 × 6,0 mm³; 20 sezioni; gap intersezione pari a 0,7 mm; tempo di ripetizione/tempo di eco (TR/TE) 3620/24,78 ms; flip angle 90°; acquisizione single-shot con un segmento; tempo totale di acquisizione 4 minuti e 18 secondi.

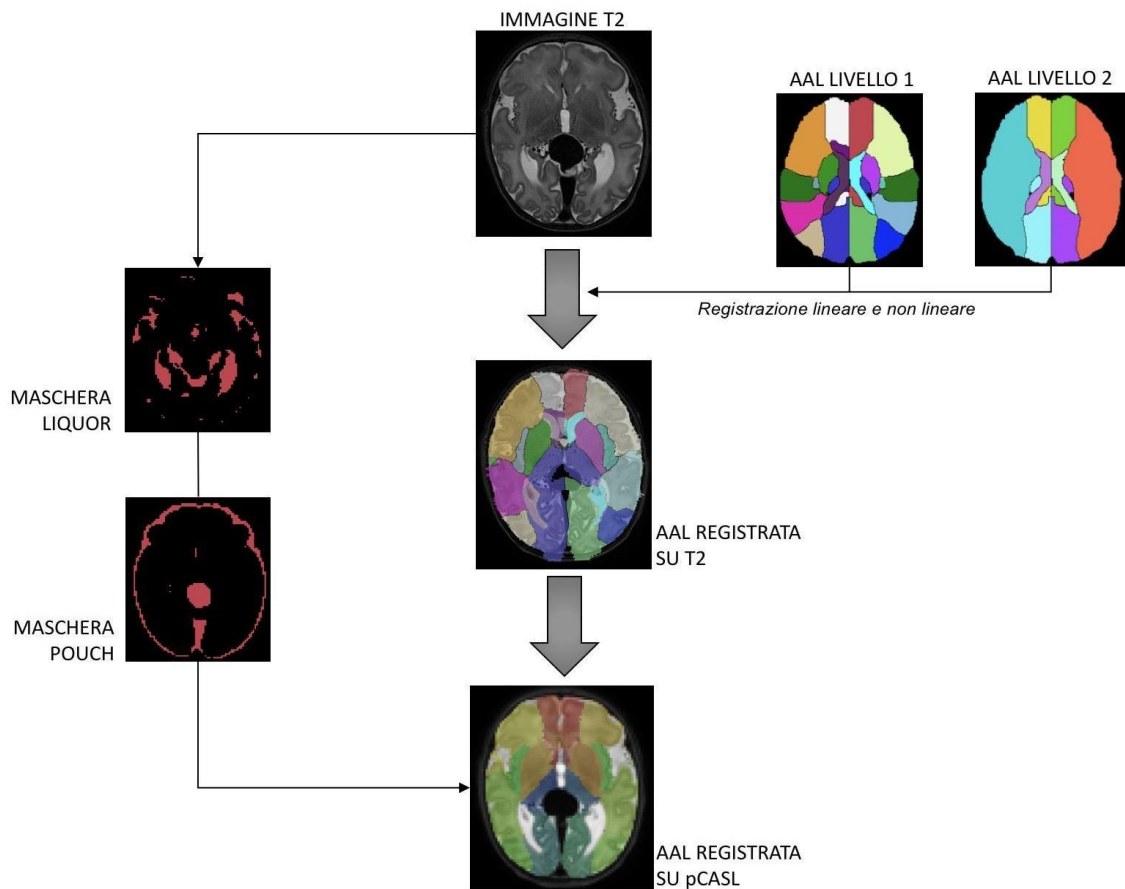
Durante l'esame RM tutti i neonati erano sedati con sevoflurano e mantenevano una ventilazione spontanea. La frequenza cardiaca e la saturazione periferica di ossigeno venivano monitorate mediante metodiche non invasive. In tutti i soggetti la saturazione di ossigeno si manteneva compresa tra il 97% e il 99% durante l'intera acquisizione.

10.5 Post-analisi delle immagini 3D pCASL e le mappe della perfusione

L'analisi quantitativa delle immagini è stata eseguita mediante regioni di interesse (ROI) definite utilizzando gli atlanti anatomici UNC (University of North Carolina) e Johns Hopkins University 3D Arterial Territory Atlas. Le immagini T2 pesate e gli atlanti anatomici sono stati co-registrati alle mappe quantitative di flusso sanguigno cerebrale (CBF) ottenute dalle acquisizioni pCASL. Il processo di registrazione è stato effettuato mediante una combinazione di Advanced Normalization Tools (ANTs) e FMRIB Software Library (FSL, versione 6.0.7), utilizzando procedure di registrazione lineare e non lineare. Per ciascuna ROI sono stati calcolati il valore medio di CBF e la relativa deviazione standard mediante le utility *fslmaths* e *fslstats* incluse nel pacchetto FSL.

L'intero workflow di elaborazione e analisi (Figura 14) è stato applicato in maniera identica sia al gruppo dei pazienti affetti da VGAM sia al gruppo di controllo.

Figura 14. Workflow utilizzato nel presente studio per ottenere l'immagine finale analizzata



Le fondamenta di questo studio perfusionale si basano su immagini RM T2-pesate acquisite sul piano assiale dell'encefalo. Su tali immagini sono stati applicati gli atlanti AAL (Automated Anatomical Labeling), ovvero modelli anatomici digitali predefiniti che suddividono l'encefalo in regioni di interesse sulla base di criteri anatomici standardizzati. In particolare, nello studio sono stati utilizzati due livelli gerarchici dell'atlante dei territori arteriosi cerebrali (AAL1 e AAL2), che consentono di suddividere l'encefalo rispettivamente in 32 territori vascolari dettagliati e in 10 macroterritori arteriosi. Gli atlanti vengono sovrapposti alle immagini del paziente e successivamente registrati sul singolo esame. Questo processo consente di attribuire a ciascuna area cerebrale del paziente una corrispondente etichetta anatomica definita dall'atlante utilizzato. Per ottenere il miglior adattamento possibile sono state impiegate sia procedure di registrazione lineare sia procedure di registrazione non lineare. La registrazione lineare permette di correggere differenze globali di posizione, orientamento e dimensioni tra atlante e immagine del

paziente, mentre la registrazione non lineare consente un adattamento locale alle specifiche caratteristiche anatomiche individuali. La registrazione dell'atlante sulle immagini T2 ha permesso successivamente di trasferire l'atlante stesso sulle mappe perfusionali pCASL dello stesso paziente, ottenendo così una segmentazione anatomica personalizzata anche delle immagini di perfusione.

Prima dell'analisi quantitativa sono state applicate specifiche maschere per escludere dalle misurazioni le strutture non pertinenti all'analisi, quali il liquor cerebrospinale, la scatola cranica e, nei pazienti affetti da VGAM, il pouch malformativo. Tale procedura ha consentito di limitare possibili fattori confondenti e di focalizzare l'analisi esclusivamente sul parenchima cerebrale.

I territori analizzati sono stati definiti mediante gli atlanti AAL1 e AAL2 e sono riportati in dettaglio nella Tabella 4.

Tabella 4. Territori definiti dagli atlanti

Regione Arteriosa	Indice Livello 1	Abbreviazione Livello 1	Indice Livello 2	Abbreviazione Livello 2
ANTERIOR CEREBRAL ARTERY (ACA)		ACA		
anterior cerebral artery left	1	ACAL	1	ACAL
anterior cerebral artery right	2	ACAR	2	ACAR
medial lenticulostriate left	3	MLSL	1	ACAL
medial lenticulostriate right	4	MLSR	2	ACAR
lateral lenticulostriate left	5	LLSL	3	MCAR
lateral lenticulostriate right	6	LLSR	4	MCAR
MIDDLE CEREBRAL ARTERY (MCA)		MCA		
frontal pars of middle cerebral left	7	MCAFL	3	MCAL
frontal pars of middle cerebral right	8	MCAFR	4	MCAR
parietal pars of middle cerebral	9	MCAPL	3	MCAL
parietal pars of middle cerebral	10	MCAPR	4	MCAR
temporal pars of middle cerebral	11	MCATL	3	MCAL
temporal pars of middle cerebral	12	MCATR	4	MCAR
occipital pars of middle cerebral	13	MCAOL	3	MCAL
insular pars of middle cerebral	15	MCAOR	3	MCAL
insular pars of middle cerebral right	16	MCAIR	4	MCAR
POSTERIOR CEREBRAL ARTERY (PCA)		PCA		
temporal pars of posterior cerebral	17	PCATL	5	PCAL
temporal pars of posterior cerebral	18	PCATR	6	PCAR
occipital pars of posterior cerebral	19	PCAOL	5	PCAL
occipital pars of posterior cerebral	20	PCAOR	6	PCAR
ANTERIOR CHOROIDAL ARTERY (AChA)		AChA		
anterior choroidal artery left	23	ACTPL	5	PCAL
anterior choroidal artery right	24	ACTPR	6	PCAR
VERTEBROBASILAR SYSTEM				
superior cerebellar left	25	BL	7	VBL
superior cerebellar right	26	BR	8	VBR
superior cerebellar left	28	SCR	7	VBL
inferior cerebellar left	29	ICL	7	VBL
inferior cerebellar right	30	ICR	8	VBR
VENTRICULAR SYSTEM				
lateral ventricle left	31	LVL	9	LVL
lateral ventricle right	32	LVR	10	LVR

10.6 Dati clinici e di outcome

10.6.1 Raccolta dei dati clinici

Per la valutazione della funzione cardiaca neonatale è stato eseguito un ecocardiogramma al primo giorno di vita o al primo giorno di ricovero. L'esame è stato successivamente ripetuto almeno una volta sia prima sia dopo il trattamento endovascolare. Sono stati raccolti i seguenti parametri ecocardiografici:

- diametro telediastolico del ventricolo destro (Right Ventricular End-Diastolic Diameter, REDD);
- frazione di accorciamento del ventricolo sinistro (Left Ventricular Fractional Shortening, LV-FS);
- indice di ipertensione polmonare (PH Index), calcolato come rapporto tra la pressione sistolica dell'arteria polmonare e la pressione arteriosa sistemica.

Durante l'esame è stato inoltre valutato lo spostamento del setto interventricolare, classificato come normale, intermedio o completo. È stato infine studiato il dotto arterioso di Botallo e, mediante ecografia Doppler, è stata valutata la direzione del flusso ematico, classificata come destro-sinistro, bidirezionale o sinistro-destro.

Per quanto riguarda il neuroimaging, la prima RM è stata eseguita al primo giorno di vita o al primo giorno di ricovero e successivamente ripetuta secondo le necessità cliniche, generalmente prima di ciascun trattamento endovascolare.

Sulla prima RM sono state effettuate le seguenti misurazioni:

- diametri ortogonali della VGAM (cranio-caudale, latero-laterale e antero-posteriore);
- volume del pouch malformativo;
- presenza o assenza di ventricolomegalia;
- diametro medio-laterale massimo del seno retto o del seno falchino misurato nel punto di minor calibro sul piano cranio-caudale (SS-MD);
- presenza di pseudofeeders;

- presenza di lesioni cerebrali (ischemiche, emorragiche, della sostanza bianca e/o atrofia cerebrale);
- presenza di compressione dell'acquedotto cerebrale.

Sono state inoltre valutate le seguenti caratteristiche angioarchitetture:

- tipologia di VGAM (murale o coroidale);
- presenza di stenosi del seno sagittale superiore (SSS);
- presenza di stenosi del bulbo della giugulare (JB) utilizzando le immagini angio-venosa PC;
- presenza di drenaggio diretto delle vene cerebrali interne (ICV) nel pouch malformativo;
- presenza di piccoli vasi afferenti talamici.

Infine, è stato calcolato il Superior Sagittal Sinus Index (SSS Index), definito come il rapporto tra l'ampiezza del flusso del seno sagittale superiore misurata sulla sezione coronale T2 spin-echo e il diametro biparietale, moltiplicato per 100, secondo la metodologia descritta da Saliou et al. (48).

10.6.2 Outcome clinici

L'outcome primario dello studio è stato rappresentato dalla comparsa di scompenso cardiaco ad alta portata severo, definito come una condizione caratterizzata dalla presenza di tachicardia, distress respiratorio e segni clinici e laboratoristici di ipoperfusione sistemica, tale da richiedere un trattamento endovascolare urgente nel periodo neonatale. Lo scompenso cardiaco severo è stato inoltre identificato dalla necessità di supporto ventilatorio invasivo e di terapia inotropica per il mantenimento della perfusione sistemica e degli adeguati scambi gassosi.

Gli outcome secondari a breve termine comprendevano:

- complicanze periprocedurali severe;
- mortalità.

Le complicanze periprocedurali severe sono state definite come eventi ischemici o emorragici insorti entro una settimana dal trattamento endovascolare e associati a deficit neurologici o a danno cerebrale clinicamente rilevante.

Parallelamente, i pazienti sopravvissuti sono stati sottoposti a follow-up clinico a lungo termine. Gli outcome a lungo termine considerati nello studio comprendevano:

- comparsa di epilessia;
- outcome funzionale globale.

L'outcome funzionale è stato valutato mediante la scala Pediatric Overall Performance Category (POPC), che misura il livello globale di funzionalità e disabilità del bambino. La scala comprende sei categorie:

1. funzionalità normale;
2. lieve disabilità;
3. moderata disabilità;
4. grave disabilità;
5. coma o stato vegetativo persistente;
6. morte cerebrale.

Valori progressivamente più elevati corrispondono a un peggioramento dello stato funzionale del paziente.

10.7 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando i software Matlab R2025a e R (v. 4.6.0). Le variabili categoriche sono riportate come frequenze e percentuali. La distribuzione delle variabili numeriche è stata valutata mediante il test di normalità di Shapiro-Wilk. Qualora l'ipotesi nulla fosse accettata ($p > 0,05$), i dati sono stati riportati come media \pm deviazione standard; in caso contrario, sono stati riportati come mediana (Med) e intervallo interquartile [q1–q3].

Come prima analisi sono stati valutati i valori assoluti del CBF dopo elaborazione delle immagini. Per confrontare il CBF globale e regionale tra i pazienti affetti da VGAM e i

controlli è stato utilizzato il test di Mann-Whitney U. Una seconda analisi ha previsto il calcolo del coefficiente di variazione spaziale (sCOV) all'interno di ciascuna regione cerebrale, definito come:

$$sCOV = \sigma \text{ CBF (ROI)} \div \mu \text{ CBF (ROI)}$$

Il coefficiente di variazione è comunemente utilizzato nei casi in cui non venga acquisita una mappa del tempo di transito arterioso (ATT). Diversi studi hanno evidenziato una forte e significativa correlazione tra sCOV e le mappe di ATT (49). Nel presente studio tale parametro è stato utilizzato per valutare l'eterogeneità spaziale del segnale di CBF associata a un flusso arterioso compromesso, condizione particolarmente rilevante nella nostra coorte di pazienti. Inoltre, esso consente un confronto affidabile tra gruppi, riducendo i possibili bias derivanti da minime differenze nei parametri di acquisizione dello scanner e della sequenza, nonché dalla variabilità individuale.

In parallelo al test di Mann-Whitney U, è stata riportata la versione non parametrica del coefficiente di Cohen per quantificare la dimensione dell'effetto della differenza tra i due gruppi. Un valore di Cohen's d uguale o inferiore a 0,20 indica una differenza trascurabile tra le medie; un valore pari a 0,50 indica un effetto medio; un valore pari a 0,80 indica un effetto grande; mentre valori superiori a 1,30 indicano un effetto molto importante (50). I valori negativi riflettono valori di sCOV più elevati nei controlli rispetto ai pazienti.

Per esaminare la correlazione tra sCOV, variabili demografiche, cliniche (incluse quelle neuroradiologiche e cardiache) e gli outcome, è stata eseguita un'analisi di correlazione mediante il coefficiente di Spearman. Per le analisi tra i valori globali di sCOV e le variabili binarie o ordinali sono stati utilizzati il test di Mann-Whitney U (2 gruppi) oppure il test di Kruskal-Wallis (≥ 3 gruppi). Inoltre, i dati sono stati analizzati mediante un modello lineare generalizzato (GLM) al fine di predire gli outcome e identificare le variabili maggiormente associate al decorso clinico. I modelli sono stati costruiti utilizzando i valori globali di sCOV come variabile indipendente e includendo età e sesso come covariate. I GLM sono stati applicati a variabili risposta binarie utilizzando una funzione di collegamento logit. Il livello di significatività statistica è stato fissato a $p < 0,05$.

11 RISULTATI

11.1 Caratteristiche cliniche e perinatali della coorte

La distribuzione per sesso risulta sostanzialmente concorde con quanto riportato in letteratura, evidenziando una predominanza del sesso maschile rispetto a quello femminile (17 maschi e 4 femmine). Analogamente, anche la distribuzione delle diverse forme di

VGAM rispecchia i dati precedentemente pubblicati, con una maggiore frequenza delle forme coroidali (15/21, 71%) rispetto a quelle murali (5/21, 24%).

Le caratteristiche della coorte sono riportate nella Tabella 5. Tra le caratteristiche demografiche e perinatali sono state analizzate l'età gestazionale alla nascita (mediana 38; min-max 32-41), la modalità di parto, con una frequenza maggiore per il taglio cesareo in elezione (9/21, 64.2%) seguito dal parto vaginale (4/21 28.6%) e solo un paziente partorito tramite taglio cesareo in urgenza (7.1%). La tabella riporta anche il peso medio alla nascita medio di 20 pazienti (3141.75 ± 522.52 grammi) e il punteggio APGAR a 1 e 5 minuti, mediana 8 [1-9] e 9 [4-10], rispettivamente. La gravità clinica dei pazienti è stata valutata mediante il BNES, che nella nostra coorte ha mostrato un valore mediano di 16 punti, con un range compreso tra 6 e 21.

Per quanto riguarda l'età al momento degli esami neuroradiologici, i pazienti sottoposti a RM pre-embolizzazione presentavano un'età compresa tra 0 e 85 giorni.

Tabella 5: Caratteristiche demografiche, cliniche e neuroradiologiche della coorte di pazienti affetti da VGAM.

Parametro / Caratteristica	Valore (n=21 o indicato)
Sesso (M/F)	17 / 4
Età RM pre-embolizzazione	0 [0 - 85] giorni
Forma di VGAM (coroidale/murale)	15 / 5
Età gestazionale	38 [32 - 41] settimane
Modalità di parto (n=14)	
- Taglio cesareo in elezione	9 (64.2%)
- Taglio cesareo in urgenza	1 (7.1%)
- Parto Vaginale	4 (28.6%)
Peso alla nascita (n=20)	3141.75 ± 522.52 gr
APGAR (n=17)	
- 1 min	8 [1 - 9]
- 5 min	9 [4 - 10]
Età RM post-embolizzazione (n=8)	17 [5 - 160] giorni
Bicêtre Score (n=13)	16 [6 - 21]

Note: I dati continui con distribuzione non normale sono riportati come mediana [min–max], mentre i dati con distribuzione normale sono riportati come media \pm deviazione standard. I dati categorici sono riportati come numero di casi (%). La classificazione angioarchitetturale è disponibile per 20 pazienti. Un soggetto inizialmente incluso nella casistica presentava una dilatazione aneurismatica della vena di Galeno (VGAD) ed è stato pertanto escluso dalle analisi specifiche relative alla classificazione della VGAM.

Legenda: F=femmina; M=maschio; VGAM=Malformazione Aneurismatica della Vena di Galeno

11.2 Caratteristiche neuroradiologiche della coorte

Le variabili considerate per la caratterizzazione neuroradiologica della popolazione in studio comprendono sia parametri quantitativi sia caratteristiche qualitative dicotomiche. Tali variabili corrispondono a quelle maggiormente utilizzate in letteratura per la descrizione dell'angioarchitettura e delle manifestazioni neuroradiologiche delle VGAM.

I parametri analizzati sono riportati nella Tabella 6. Tra le variabili quantitative figurano in particolare il volume del pouch malformativo, espresso in mm³ (VGAM volume), e il diametro medio-laterale massimo del seno retto o del seno falcano nel punto di minor calibro lungo l'asse cranio-caudale (SS-MD). Le variabili quantitative sono riportate come mediana e intervallo interquartile. Nella stessa tabella sono inoltre riportate le caratteristiche qualitative dicotomiche, espresse come presenza o assenza nella coorte e descritte mediante frequenza assoluta e percentuale.

La Tabella 6 riporta inoltre l'Evans Index, parametro neuroradiologico utilizzato per la valutazione delle dimensioni ventricolari. Tale indice viene calcolato come rapporto tra la larghezza massima dei corni frontali dei ventricoli laterali e il diametro interno massimo del cranio misurati sullo stesso piano assiale. Valori inferiori a 0,25 sono generalmente considerati fisiologici, mentre valori superiori a 0,30 sono indicativi di ventricolomegalia. Nella nostra coorte i valori dell'Evans Index risultavano compresi tra 0,24 e 0,30, suggerendo la presenza di una dilatazione ventricolare lieve o iniziale in alcuni pazienti.

Per quanto riguarda le alterazioni del drenaggio venoso, il 71,4% dei pazienti presentava una stenosi del seno retto, mentre una stenosi del bulbo giugulare era presente nell'85,7% dei casi. Quest'ultimo dato è stato riscontrato mediante angiografia venosa percutanea. Nessun paziente della coorte presentava erniazione delle tonsille cerebellari.

Tabella 6. Caratteristiche neuroradiologiche della popolazione VGAM.

Parametro / Caratteristica	Si (%)	No (%)
SSS stenosi	15 (71.4)	6 (28.6)
JB stenosi	18 [§] (85.7)	3 (14.3)
ICV drena in MPV	5 (23.8)	16 (76.2)
Piccoli feeders talamici	13 (61.9)	8 (38.1)
Pseudo-feeders	10 (47.6)	11 (52.4)
Erniazione delle tonsille	0 (-)	21 (100)
Stenosi dell'acquedotto	12 (57.1)	9 (42.8)
Calcificazioni	3 (14.3)	18 (85.7)
Seno Falcino	7 (33.4)	14 (66.6)

Legenda: ICV=Vena Cerebrale Interna; JB=Bulbo della giugulare; MPV=Vena Mediana Proencefalica; SSS=Seno Sagittale Superiore; SS-MD= Diametro massimo mediolaterale del seno retto o falcino nella porzione più stretta sull'asse craniocaudale; §= 2 pazienti mostrano una stenosi unilaterale; VGAM= Malformazione Aneurismatica della Vena di Galeno.

11.3 Caratteristiche cardiologiche della coorte

L'analisi ha incluso la valutazione delle caratteristiche cardiologiche neonatali mediante ecocardiografia. I risultati sono riportati nella Tabella 7. La tabella evidenzia un prevalente coinvolgimento delle sezioni cardiache destre. La dilatazione del ventricolo destro è stata osservata nel 57,1% dei pazienti, mentre la dilatazione del ventricolo sinistro è stata riscontrata nel 9,5% dei casi. Tale reperto è associato allo spostamento del setto interventricolare da destra verso sinistra, osservato in forma completa nel 19% dei pazienti e in forma intermedia nel 42,9% della coorte.

Anche i valori di Z-score confermano un maggiore interessamento delle sezioni cardiache destre. Nella totalità dei pazienti analizzati, le dimensioni delle cavità cardiache sinistre risultavano comprese nei limiti di normalità (intervallo di riferimento: da -2 a +2). Al contrario, le cavità cardiache destre mostravano una tendenza a valori superiori rispetto alla popolazione di riferimento, con un valore mediano di 2,65 e un valore massimo pari a +3. Il flusso retrogrado aortico (Retrograde Aortic Flow, RAF) è risultato presente nell'80% dei pazienti.

Un ulteriore dato rilevante è rappresentato dalla pervietà del dotto arterioso di Botallo, osservata nella totalità della coorte. Per quanto riguarda la direzione del flusso, il 23,8% dei pazienti presentava uno shunt destro-sinistro, il 33,3% uno shunt bidirezionale e il 42,9% uno shunt sinistro-destro.

Tabella 7. Caratteristiche all'ecocardiogramma di neonati della coorte VGAM

Parametro	Categoria	Si (%)	No (%)	ND (%)	Med (mediana)	[q1-q3] (IQR)	Missing
Dilatazione ventricolare	S	2 (9.5)	19 (90.5)	-	-	-	-
	D	12 (57.1)	9 (42.8)	-	-	-	-
RAF		17 (80.5)	2 (9.5)	2 (9.5)	-	-	-
Forma IVS	normale	8 (38.1)	-	-	-	-	-
	intermedio	9 (42.9)	-	-	-	-	-
	da D a S	4 (19.0)	-	-	-	-	-
Shunt DA	da S a D	9 (42.9)	-	-	-	-	-
	bidirezionale	7 (33.3)	-	-	-	-	-
	da D a S	5 (23.8)	-	-	-	-	-
EDD (mm)	S	-	-	-	18.00	[17.50 - 20.50]	5 (23.8)
	D	-	-	-	14.50	[13.38 - 15.50]	5 (23.8)
Z-score	S	-	-	-	0.90	[-0.50 - 1.59]	5 (23.8)
	D	-	-	-	2.65	[1.90 - 3.00]	5 (23.8)
LVSF (%)	S	-	-	-	32.00	[30.00 - 34.25]	5 (23.8)
	D	-	-	-	-	-	5 (23.8)
pH index	S	-	-	-	1.00	[0.55 - 1.00]	3 (14.3)
	D	-	-	-	-	-	3 (14.3)

Si = presente; No = assente; ND = non determinato; Med = mediana; IQR = intervallo interquartile; Missing = dati mancanti.

Legenda: DA=Dotto Arterioso di Botallo; EDD=Diametro di fine diastole; IVS=Setto Interventricolare; S=sinistra; LVSF= Frazione di Accorciamento del Ventricolo Sinistro; RAF= Flusso Retrogrado Aortico; D= destra; N.D.=dato Non Disponibile

11.4 Outcome

Tra i risultati analizzati sono stati inclusi anche gli outcome a breve e a lungo termine. Come riportato nella Tabella 8, nella nostra coorte l'insufficienza cardiaca è stata osservata nel 38,1% dei pazienti (8/21). La stessa percentuale è stata riscontrata per le lesioni vascolari cerebrali (8/21), delle quali 6 di natura ischemica e 2 emorragica. Tra gli outcome a breve termine, il 47,6% dei pazienti (10/21) ha inoltre sviluppato alterazioni della sostanza bianca.

Tabella 8. Frequenza degli outcome negativi nella coorte dei pazienti.

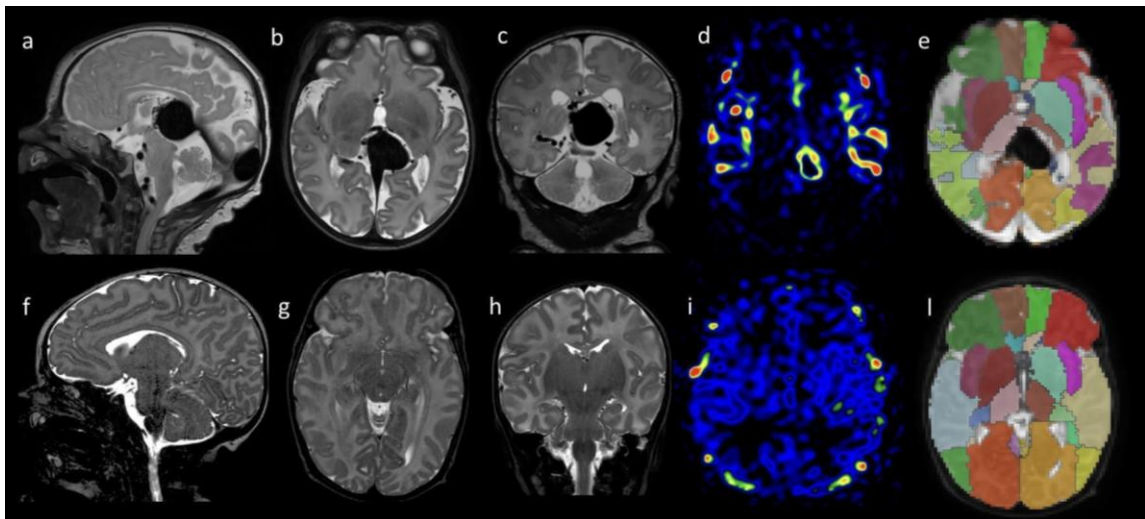
DESCRIZIONE DELL'OUTCOME	FREQUENZA n (%)
Breve periodo	n (%)
Insufficienza cardiaca	8 (38.1%)
Lesioni	8 (38.1%)
- Ischemiche	6 (28.5%)
- Emorragiche	2 (9.5%)
Lesioni o alterazioni materia bianca	10 (47.6%)
Atrofia cerebrale globale	5 (23.8%)
Morte	3 (14.3%)
Lungo periodo	n (%)
POPC score (n=16)	
- Punteggio 1	13 (81.3%)
- Punteggio 3	2 (12.5%)
- Punteggio 4	1 (6.3%)
Epilessia (n=14)	3 (21.4%)

Legenda: POPC score=Paediatric Overall Performance Category

11.5 Risultati dell'analisi ASL: valori assoluti del CBF

I risultati del workflow sono illustrati nella figura 15.

Figura 15. Confronto neuroradiologico tra un paziente affetto da malformazione aneurismatica della vena di Galeno (VGAM; pannelli superiori) e un soggetto di controllo sano (pannelli inferiori). Le immagini evidenziano le differenze nei pattern di perfusione cerebrale e nella distribuzione del segnale ASL tra i due soggetti.



Legenda: (a, f) T2 sagittale; (b, g) T2 assiale; (c, h) T2 coronale; (d, i) pCASL; (e,l) atlas su T2 sullo spazio della pCASL.

L'immagine sottostante (Figura 16) è riportata al fine di mostrare visivamente la distribuzione dei valori assoluti di CBF ottenuti mediante ASL. Si osserva come i pazienti affetti da VGAM presentino valori di CBF generalmente più elevati rispetto ai controlli, con differenze particolarmente evidenti nelle regioni posteriori dell'encefalo.

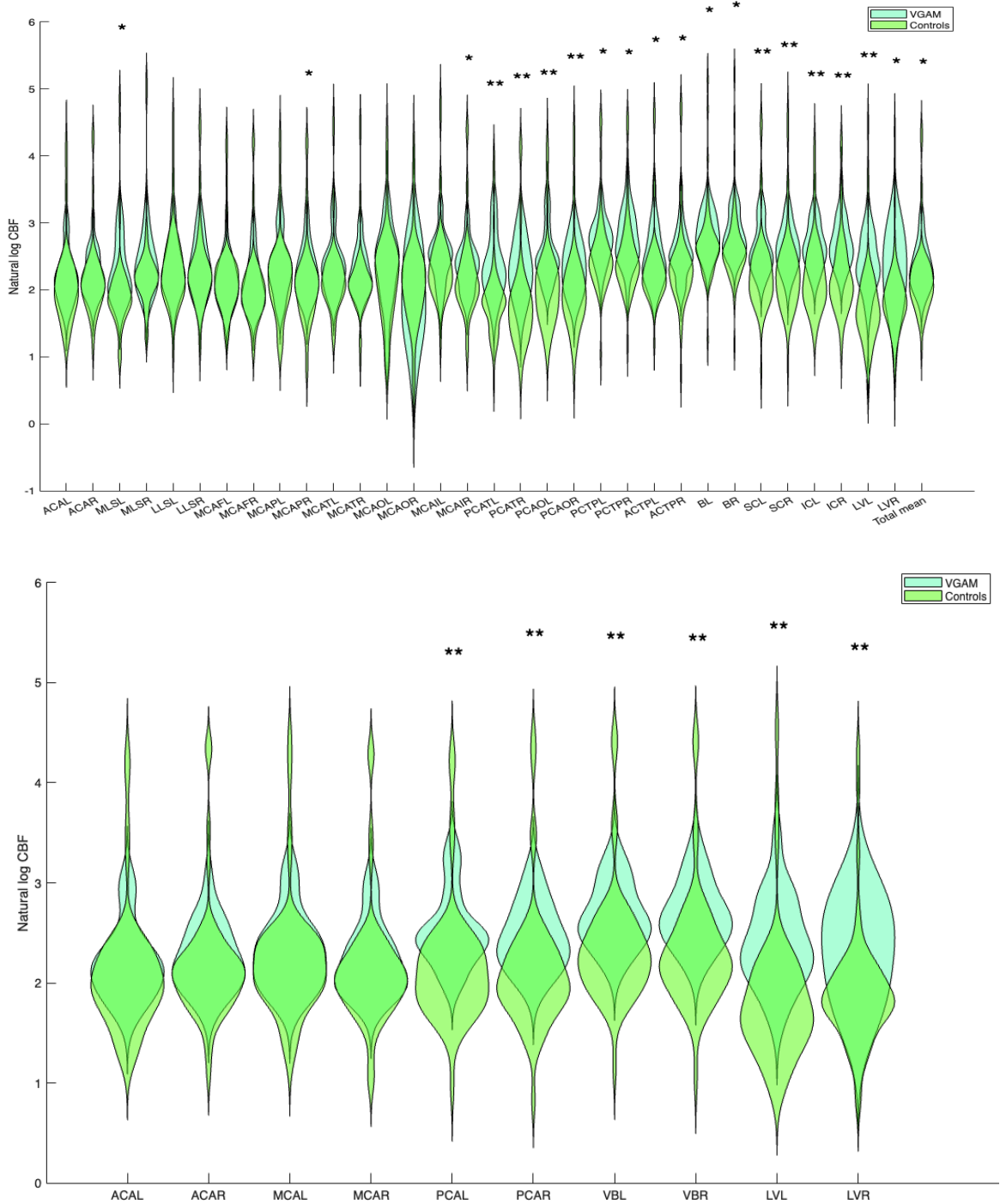
L'analisi statistica ha evidenziato differenze significative nella maggior parte dei territori esaminati. Al contrario, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei territori irrorati dall'arteria cerebrale anteriore bilateralmente, nei territori lenticolostriati

mediali e laterali, nei territori frontali dell'arteria cerebrale media e nel territorio occipitale dell'arteria cerebrale media.

Durante l'interpretazione dei dati è emerso come i valori assoluti di CBF ottenuti mediante ASL non possano essere utilizzati per inferire direttamente la presenza di ipoperfusione cerebrale. Infatti, tutte le acquisizioni sono state eseguite utilizzando un unico valore di post-labeling delay (PLD), definito sulla base di parametri fisiologici neonatali. In presenza di alterazioni emodinamiche significative, come quelle osservate nei pazienti con VGAM, il tempo di transito arterioso può risultare profondamente modificato e influenzare il segnale ASL.

Pertanto, i risultati ottenuti devono essere interpretati come espressione di una differente distribuzione della perfusione cerebrale piuttosto che come indicazione diretta di ipoperfusione o iperperfusione tissutale.

Figura 16: Valori assoluti (sopra) 32 territori arteriosi, (sotto) parcellizzazione più larga in 10 territori arteriosi.



11.6 Risultati sCOV: pazienti VGAM versus controlli

Nel confronto tra le due coorti sono emerse differenze statisticamente significative in numerosi territori di irradiazione cerebrale.

In particolare, sono state osservate differenze significative nei territori dell'arteria cerebrale anteriore bilateralmente (ACAL: $p < 0,001$; ACAR: $p = 0,004$) e in diversi territori dell'arteria cerebrale media, comprendenti le porzioni frontali, temporali, parietali e insulari di entrambi gli emisferi (MCAFL: $p = 0,015$; MCAFR: $p = 0,011$; MCAPR: $p = 0,003$; MCATL: $p = 0,021$; MCATR: $p = 0,005$; MCAIL: $p = 0,005$; MCAIR: $p = 0,001$). Differenze statisticamente significative sono inoltre emerse nei territori delle arterie coroidee anteriori e delle arterie talamoperforanti bilateralmente (ACTPL: $p = 0,049$; ACTPR: $p = 0,014$). Anche il territorio cerebellare superiore ha mostrato alterazioni significative dei valori di sCOV (SCL: $p = 0,029$; SCR: $p = 0,016$).

Oltre alla significatività statistica valutata mediante il p-value, per ciascun confronto è stata calcolata la dimensione dell'effetto tramite il coefficiente d di Cohen. Nonostante le numerose differenze regionali osservate, i valori globali di sCOV non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

Tabella 9. Analisi statistica per i diversi territori arteriosi.

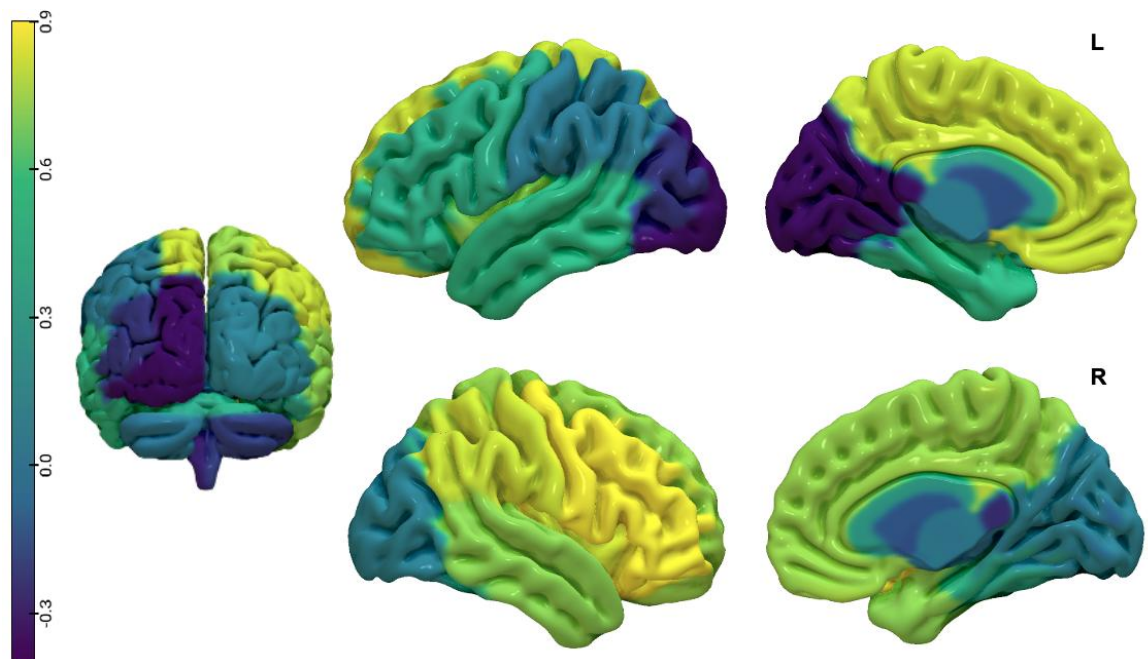
Territori	VGAM Med sCOV [IQR]	Controlli Med sCOV [IQR]	Cohen's d	P value
ACAL	0.88 [0.13]	0.73 [0.14]	0.83	<0.001
ACAR	0.84 [0.17]	0.71 [0.16]	0.75	0.004
MLSL	0.77 [0.18]	0.73 [0.21]	0.37	0.145
MLSR	0.77 [0.23]	0.74 [0.18]	0.20	0.348
LLSL	0.69 [0.18]	0.46 [0.16]	1.24	<0.001
LLSR	0.66 [0.15]	0.48 [0.15]	1.24	<0.001
MCAFL	0.86 [0.20]	0.73 [0.18]	0.45	0.015
MCAFR	0.87 [0.21]	0.70 [0.14]	1.02	0.001
MCAPL	0.77 [0.14]	0.71 [0.18]	0.07	0.342
MCAPR	0.80 [0.19]	0.68 [0.15]	0.83	0.003
MCATL	0.73 [0.14]	0.67 [0.17]	0.53	0.021
MCATR	0.77 [0.14]	0.64 [0.16]	0.73	0.005
MCAOL	0.76 [0.24]	0.82 [0.25]	-0.23	0.454
MCAOR	0.77 [0.29]	0.79 [0.23]	0.12	0.633
MCAIL	0.65 [0.17]	0.51 [0.16]	0.73	0.005
MCAIR	0.74 [0.21]	0.57 [0.18]	0.84	0.001
PCATL	0.75 [0.17]	0.70 [0.11]	0.50	0.061
PCATR	0.76 [0.12]	0.70 [0.17]	0.36	0.102
PCAOL	0.72 [0.12]	0.78 [0.27]	-0.36	0.155
PCAOR	0.78 [0.19]	0.74 [0.20]	0.11	0.213
PCTPL	0.57 [0.11]	0.55 [0.27]	0.08	0.701
PCTPR	0.55 [0.16]	0.55 [0.25]	-0.02	0.995
ACTPL	0.61 [0.20]	0.55 [0.14]	0.56	0.049
ACTPR	0.61 [0.13]	0.53 [0.14]	0.54	0.014
BL	0.52 [0.11]	0.55 [0.17]	-0.30	0.245
BR	0.54 [0.12]	0.55 [0.18]	-0.21	0.405
SCL	0.64 [0.14]	0.55 [0.16]	0.39	0.029
SCR	0.65 [0.10]	0.54 [0.18]	0.45	0.016
ICL	0.64 [0.14]	0.61 [0.22]	0.03	0.600
ICR	0.60 [0.13]	0.63 [0.19]	-0.20	0.440
LVL	0.73 [0.23]	0.71 [0.16]	-0.15	0.701
LVR	0.73 [0.23]	0.72 [0.16]	-0.03	0.939
Globale	0.81 [0.14]	0.74 [0.17]	0.29	0.115

Legenda: ACA: Arteria Cerebrale Anteriore; MCA: Arteria Cerebrale Media; PCA: Arteria Cerebrale Posteriore; ML: Lentricolostriata Mediale; LL: Lentricolostriata Laterale; ACTP: arteria corioidea anteriore e arterie talamoperforanti; B: Arteria Basilare; SC: Cervelletto superiore; IC: Cervelletto inferiore; LV: Ventricolo Laterale; L: sinistra; R: destra; F: lobo Frontale; P: lobo Parietale; T: lobo Temporale; O: lobo Occipitale; I: Insula.

In Figura 17 è riportata una rappresentazione grafica a scala cromatica dei risultati precedentemente descritti. Il valore 0,0 della scala corrisponde all'assenza di differenze tra pazienti VGAM e controlli. Valori inferiori a 0,0 indicano una maggiore variabilità del segnale nei controlli, mentre valori superiori a 0,0 indicano una maggiore variabilità nei pazienti affetti da VGAM.

Dalla rappresentazione grafica emerge un incremento dei valori di sCOV a livello del lobo frontale, particolarmente evidente nell'emisfero sinistro, indicativo di una maggiore eterogeneità perfusionale rispetto ai controlli. Al contrario, le regioni occipitali, soprattutto a sinistra, mostrano differenze meno marcate tra i due gruppi. Alla luce della distribuzione apparentemente asimmetrica delle alterazioni, è stata eseguita un'analisi esplorativa della lateralità della lesione. In questa coorte, la lesione risultava localizzata prevalentemente a sinistra in 10 dei 21 pazienti analizzati.

Figura 17. Valori di Cohen d su atlas in MNI. Le immagini sulla prima riga mostrano l'emisfero sinistro, mentre nella seconda quello destro. A sinistra dell'immagine la visualizzazione posteriore.



11.7 Analisi inferenziali e correlazioni tra sCOV, dati demografici, neuroradiologici e cardiologici

Mediante analisi inferenziali sono stati valutati i rapporti tra i valori globali di sCOV e tutte le variabili descritte nelle varie tabelle al fine di identificare eventuali associazioni statisticamente significative. Considerato l'elevato numero di variabili analizzate, nella Tabella 10 sono riportati esclusivamente i risultati statisticamente significativi.

Per quanto riguarda le caratteristiche neuroradiologiche, sono emerse associazioni significative tra i valori globali di sCOV e le seguenti variabili: tipologia di VGAM, presenza di stenosi del seno sagittale superiore, presenza di lesioni ischemiche/emorragiche e presenza di lesioni della sostanza bianca. In particolare, i pazienti affetti da forme coroidali mostravano valori di sCOV differenti rispetto ai pazienti con forme murali. Analogamente, differenze significative dei valori di sCOV sono state osservate nei pazienti con stenosi del seno sagittale superiore, lesioni ischemiche/emorragiche e alterazioni della sostanza bianca rispetto ai pazienti che non presentavano tali caratteristiche.

Per quanto riguarda invece le variabili cardiologiche, l'unica associazione statisticamente significativa è risultata quella con le dimensioni del ventricolo destro. I pazienti con dilatazione ventricolare destra presentavano infatti valori di sCOV più elevati rispetto ai pazienti senza dilatazione del ventricolo destro.

Tabella 10. Risultati Mann Whitney U tra dati neuroradiologici e cardiaci.

Dati neuroradiologici	Med sCOV Globale [IQR]	P
Forma di VGAM (Mural/Choroidal)	0.57 [0.31] / 0.82 [0.11]	0.019
SSS stenosi (si/no)	0.83 [0.09] / 0.64 [0.27]	0.023
Lesioni ischemiche (si/no)	0.87 [0.06] / 0.76 [0.14]	0.005
Lesioni/alterazioni sostanza bianca (si/no)	0.85 [0.09] / 0.73 [0.25]	0.004

Dati cardiaci	Med sCOV Globale [IQR]	P
VD dilatazione (si/no)	0.83 [0.11] / 0.73 [0.27]	0.028

Nella Tabella 11 sono riportate le correlazioni tra i parametri SSS Index e SS-MD e i valori regionali di sCOV.

Per quanto riguarda l'SSS Index, sono emerse associazioni statisticamente significative con numerosi territori cerebrali. In particolare, variazioni dell'indice risultano associate a modificazioni dei valori di sCOV nei territori dell'arteria cerebrale anteriore, dell'arteria cerebrale media, dell'arteria basilare e nelle regioni cerebellari bilateralmente. A livello dei territori lenticolostriati, sia mediali sia laterali, è stata osservata un'asimmetria, con significatività statistica limitata all'emisfero sinistro. Inoltre, l'SSS Index ha mostrato una correlazione significativa anche con i valori globali di sCOV.

L'analisi del parametro SS-MD ha evidenziato una distribuzione prevalentemente lateralizzata all'emisfero sinistro. In particolare, sono emerse associazioni significative nei territori delle arterie coroidee anteriori e delle arterie talamoperforanti, dell'arteria cerebrale posteriore, dell'area sinistra irrorata dall'arteria basilare e del cervelletto inferiore. L'unica distribuzione bilaterale è stata osservata nei territori delle arterie lenticolostriate laterali.

Nella stessa tabella è riportato il coefficiente di correlazione di Spearman (ρ), che consente di definire la direzione dell'associazione tra le variabili. Per quanto riguarda l'SSS Index, i valori di ρ risultano negativi, indicando una relazione inversa tra le variabili: all'aumentare dell'SSS Index si osserva una riduzione dei valori di sCOV nelle regioni significativamente associate.

Al contrario, le correlazioni tra SS-MD e i valori regionali di sCOV presentano coefficienti ρ positivi, indicando che all'aumentare di SS-MD corrisponde un incremento dei valori di sCOV nelle aree significativamente associate.

Tabella 11. sCOV e dati neuroradiologici

SSS INDEX			SS-MD		
Territorio	ρ	Valore P	Territorio	ρ	Valore P
ACAL	-0.551	0.010	LLSL	0.550	0.010
ACAR	-0.468	0.033	LLSR	0.515	0.017
MLSL	-0.471	0.031	PCAPL	0.580	0.006
LLSL	-0.575	0.006	ACTPL	0.487	0.025
MCAFL	-0.564	0.008	BL	0.668	0.001
MCAFR	-0.549	0.010	ICL	0.447	0.042
MCAPR	-0.438	0.047			
MCATL	-0.534	0.013			
MCATR	-0.640	0.002			
MCAOL	-0.465	0.034			
MCAOR	-0.499	0.021			
MCAIL	-0.639	0.002			
MCAIR	-0.681	0.001			
PCAOR	-0.547	0.010			
BL	-0.452	0.040			
BR	-0.497	0.022			
SCR	-0.577	0.006			
ICL	-0.439	0.047			
ICR	-0.666	0.001			
Globale	-0.597	0.004			

ρ = coefficiente di correlazione di Spearman.
In grassetto: valori di $P < 0.05$.

11.8 Analisi sull'outcome mediante modelli lineari generalizzati

Nessuno dei modelli lineari generalizzati (GLM) costruiti ha mostrato un effetto statisticamente significativo sulle variabili dipendenti analizzate ($p > 0,05$). In particolare, né gli outcome a breve termine né quelli a lungo termine sono risultati significativamente associati ai valori globali di sCOV.

Per completezza, sono stati inoltre costruiti modelli analoghi utilizzando come variabile indipendente il valore assoluto del CBF globale. Anche in questo caso, nessun modello ha evidenziato associazioni statisticamente significative con gli outcome considerati.

12 DISCUSSIONE

Il principale risultato del presente studio è l'identificazione di alterazioni perfusionali regionali nei pazienti affetti da VGAM, in presenza di una perfusione cerebrale globale sostanzialmente conservata. Questo è un risultato di rilievo se si tiene conto che, nei pur numerosi studi disponibili in letteratura, le metodiche angiografiche, la Tomografia Computerizzata e la Risonanza Magnetica vengono utilizzate principalmente per la descrizione dell'angioarchitettura artero-venosa della malformazione, mentre risultano estremamente limitati gli studi dedicati alla valutazione della perfusione cerebrale.

A tal proposito è stata effettuata una ricerca bibliografica sui principali database internazionali (PubMed e OVID) utilizzando le parole chiave “VGAM AND perfusion” e “Vein of Galen Aneurysmal Malformation AND perfusion”, che non ha identificato studi specificamente dedicati alla valutazione perfusionale cerebrale mediante ASL nei pazienti affetti da VGAM. Il presente studio si è quindi proposto di indagare le alterazioni della perfusione cerebrale in questa popolazione utilizzando la tecnica ASL, metodica non invasiva che consente la valutazione della perfusione cerebrale senza impiego di mezzo di contrasto.

Le caratteristiche epidemiologiche della nostra coorte risultano sostanzialmente sovrapponibili a quelle riportate in letteratura. In particolare, è stata osservata una predominanza del sesso maschile e una maggiore frequenza delle forme coroidali rispetto a quelle murali, in accordo con i dati riportati dalla recente revisione sistematica che ha analizzato gli studi pubblicati tra il 2014 e il 2024 (4).

Dal punto di vista cardiologico, l'ecocardiogramma eseguito al primo giorno di vita o al momento del primo ricovero ha confermato il coinvolgimento prevalente delle sezioni cardiache destre, con frequente dilatazione del ventricolo destro e, in una quota minore di pazienti, deviazione del setto interventricolare verso sinistra. Tali reperti risultano coerenti con la fisiopatologia della malformazione, caratterizzata da uno shunt artero-venoso ad alta portata che determina un marcato incremento del ritorno venoso sistemico e conseguente sovraccarico delle camere cardiache destre. È stata inoltre documentata la persistenza del

dotto arterioso di Botallo in tutti i pazienti studiati, reperto frequentemente associato alle alterazioni emodinamiche neonatali osservate nelle VGAM.

Per quanto riguarda l'analisi neuroradiologica, lo studio dei valori assoluti di CBF ha evidenziato un aumento del segnale ASL nelle regioni posteriori dell'encefalo dei pazienti VGAM rispetto ai controlli sani (Figura 16). Tale reperto potrebbe riflettere le profonde alterazioni emodinamiche indotte dalla malformazione e la presenza dello shunt artero-venoso nella regione posteriore della linea mediana.

Durante l'analisi dei dati è inoltre emerso come l'interpretazione quantitativa dei valori assoluti di CBF nei pazienti VGAM sia più complessa rispetto ai controlli sani. Infatti, l'utilizzo di un unico post-labeling delay (PLD), calibrato sulla popolazione neonatale sana, non consente di escludere possibili alterazioni dei tempi di transito arterioso nei pazienti affetti da VGAM. Di conseguenza, i risultati ottenuti non permettono di distinguere con certezza una reale ipoperfusione da un ritardo di arrivo del sangue al parenchima cerebrale. Per tale motivo, nel presente elaborato si è preferito utilizzare il termine "alterazione della perfusione" piuttosto che "ipoperfusione".

Lo sCOV rappresenta una misura dell'eterogeneità spaziale del segnale perfusionale all'interno di uno specifico territorio cerebrale. L'analisi dei valori di sCOV ha evidenziato una maggiore eterogeneità perfusionale in specifiche regioni cerebrali dei pazienti affetti da VGAM rispetto ai controlli sani. Una possibile ipotesi potrebbe essere data dalla coesistenza di due fattori fisiopatologici, ovvero il furto da parte dell'ampolla, che causa la formazione di aree ipoperfuse, associato ad aree in cui si ha una rallentata diffusione, come si evince dai dati ottenuti del CBF in assoluto (figura 16). Sebbene il presente studio non consenta di definire con certezza i meccanismi sottostanti a tali risultati, sembrerebbe che il parenchima cerebrale dei pazienti VGAM abbia una più marcata disomogeneità di perfusione al suo interno.

I risultati ottenuti mediante ASL hanno mostrato alterazioni perfusionali particolarmente evidenti nei territori dell'arteria cerebrale anteriore bilateralmente, delle arterie coroidee anteriori e talamoperforanti bilateralmente e in diversi distretti dell'arteria cerebrale media. Per quest'ultima sono risultate coinvolte le regioni frontali, temporali, parietali e insulari. Tali reperti suggeriscono che le alterazioni emodinamiche indotte dalla malformazione non

siano distribuite in maniera uniforme all'interno dell'encefalo, ma coinvolgano selettivamente specifici territori vascolari.

Nonostante queste differenze regionali, la perfusione globale è risultata sostanzialmente conservata. La perfusione globale mantenuta sosterebbe l'ipotesi sopra riportata, in cui vi sarebbero dei territori con un iperafflusso e territori in cui si ha ipoflusso che coesistono e che riescano a compensarsi nel momento in cui si va a considerare l'intero encefalo.

La Figura 17 mostra la rappresentazione grafica dei risultati ottenuti mediante una scala cromatica. Un reperto peculiare è rappresentato dalla aumentata variabilità osservata nella regione occipitale sinistra. Sebbene tale risultato possa riflettere caratteristiche emodinamiche specifiche della malformazione o effetti legati alla distribuzione spaziale del segnale ASL, il suo significato fisiopatologico rimane incerto e richiede ulteriori approfondimenti in studi futuri.

Successivamente all'analisi perfusionale sono state studiate le possibili correlazioni tra i parametri ASL e le differenti variabili cliniche e neuroradiologiche, con l'obiettivo di identificare eventuali fattori prognostici. L'associazione osservata tra forma coroidale e maggiore alterazione perfusionale appare plausibile dal punto di vista fisiopatologico. Infatti, le forme coroidali sono caratterizzate da un numero maggiore di feeders arteriosi e da una più complessa organizzazione angioarchitetturale, elementi che potrebbero contribuire a una maggiore perturbazione dell'emodinamica cerebrale. Tale osservazione risulta coerente con la letteratura, che identifica la forma coroidale come una variante associata a maggiore gravità clinica e prognostica (16). Analogamente, l'associazione tra alterazioni perfusionali, lesioni ischemiche o emorragiche e lesioni della sostanza bianca risulta biologicamente plausibile. Tuttavia, la natura retrospettiva dello studio non consente di stabilire se le alterazioni perfusionali rappresentino la causa di tali lesioni o una conseguenza delle stesse.

Per quanto riguarda le caratteristiche cardiologiche è risultato statisticamente significativo il rapporto tra presenza di dilatazione del ventricolo destro associato ad un sCOV aumentato. Il presente dato descrive come la dilatazione del ventricolo destro sia correlata ad una perfusione cerebrale più eterogenea. L'ipotesi più plausibile è che siano entrambi conseguenza di un sistema emodinamico più congesto, piuttosto che vi sia un rapporto causale tra le due variabili. Una possibile interpretazione è che in pazienti con un'aumentata

variabilità perfusionale sia presente un sovraccarico del sistema venoso, con possibile aumento del SS-MD, come valuteremo successivamente, e conseguentemente un aumentato ritorno venoso, che determini un maggior precarico e di conseguenza una dilatazione del ventricolo destro.

Un risultato particolarmente interessante è rappresentato dalla correlazione inversa osservata tra SSS Index e sCOV. I dati ottenuti suggeriscono che all'aumentare dell'SSS Index si osservi una riduzione dell'eterogeneità perfusionale. Nelle malformazioni aneurismatiche della vena di Galeno (VGAM), lo shunt artero-venoso ad alto flusso determina il passaggio diretto di un'ingente quantità di sangue arterioso ad alta pressione nel sistema venoso. Questa alterazione emodinamica può compromettere il normale drenaggio venoso cerebrale, causando ipertensione venosa e congestione del circolo venoso intracranico. In questo contesto, l'indice del seno sagittale superiore (Superior Sagittal Sinus, SSS Index) rappresenta un utile marker di compromissione del deflusso venoso: valori ridotti (generalmente ≤ 3) indicano un marcato restringimento o una compressione del seno sagittale superiore e sono espressione di una severa congestione venosa. Diversi studi hanno evidenziato come un basso SSS Index sia associato a una maggiore gravità delle alterazioni emodinamiche, a una più marcata compromissione del drenaggio venoso cerebrale e a un aumentato rischio di esiti neurologici sfavorevoli nei neonati e nei lattanti affetti da VGAM. (48). Considerando che un SSS Index ridotto riflette una grave compromissione del drenaggio venoso cerebrale e un marcato stato di congestione venosa, i nostri risultati appaiono coerenti con questa interpretazione fisiopatologica. Infatti, nei neonati con SSS Index più elevato, indicativo di una migliore pervietà del seno sagittale superiore e di un più efficiente deflusso venoso cerebrale, abbiamo osservato una distribuzione della perfusione parenchimale più omogenea. Questo dato suggerisce che una minore congestione venosa possa favorire una più uniforme perfusione cerebrale, contribuendo al mantenimento di condizioni emodinamiche intracraniche più fisiologiche.

È inoltre emersa una correlazione positiva tra l'aumento del diametro mediolaterale del seno retto o falcino (SS-MD) e una maggiore alterazione dei parametri perfusionali. Questo reperto appare coerente con quanto riportato in letteratura. Come suggerito da Arko et al. (16) e Buratti et al. (24), un aumento di SS-MD potrebbe riflettere una situazione di maggiore congestione venosa e di sovraccarico emodinamico, condizioni già associate a un aumentato rischio di scompenso cardiaco severo. Ad un maggior diametro del sistema venoso, potrebbe

corrispondere un' aumentata congestione a monte, che a sua volta potrebbe contribuire ad una più marcata disomogeneità di distribuzione del CBF. La presente lettura potrebbe supportare l'ipotesi formulata nel presente elaborato, in cui si ha la coesistenza di aree con un aumentato tempo di transito e aree di ridotta perfusione.

Non sono invece emerse correlazioni significative tra i parametri perfusionali e gli outcome neurologici. Questo risultato deve essere interpretato considerando che l'evoluzione clinica nelle VGAM è intrinsecamente multifattoriale e pertanto di complessa interpretazione. Una possibile spiegazione risiede nella limitata numerosità del campione, che potrebbe non aver consentito di raggiungere una potenza statistica sufficiente per valutare adeguatamente l'impatto dei molteplici fattori in grado di influenzare l'outcome durante il follow-up. Tra questi, un ruolo rilevante è svolto dal numero e dal timing delle procedure di embolizzazione a cui i pazienti vengono sottoposti. Tali interventi possono infatti determinare un miglioramento delle alterazioni emodinamiche cerebrali, ma anche essere associati a complicanze procedurali potenzialmente in grado di influenzare l'evoluzione clinica. Analogamente, il percorso riabilitativo non è standardizzato e può essere condizionato da ulteriori fattori clinici e assistenziali, non valutati nel presente studio, che potrebbero contribuire a modificare l'outcome neurologico. Di conseguenza, i parametri perfusionali rilevati nei primi giorni di vita potrebbero non riflettere completamente l'intero percorso emodinamico del parenchima cerebrale né le modificazioni che intervengono nel corso della storia naturale della malattia e del trattamento.

Occorre infine sottolineare che il presente studio è stato condotto in un contesto caratterizzato dall'assenza di precedenti riferimenti specifici sullo studio perfusionale delle VGAM mediante ASL. Per questo motivo il lavoro assume le caratteristiche di uno studio pilota, finalizzato a fornire una base preliminare per future ricerche dedicate all'analisi della perfusione cerebrale in questa rara patologia. I risultati ottenuti suggeriscono che la ASL rappresenti uno strumento promettente per lo studio delle alterazioni perfusionali nelle VGAM e giustificano ulteriori studi prospettici su casistiche più ampie.

Nonostante i risultati ottenuti, è necessario riconoscere alcune limitazioni che devono essere considerate nell'interpretazione dei dati. La prima limitazione è rappresentata dalla ridotta numerosità del campione. Tale aspetto è in parte legato alla rarità della patologia, ma anche ai criteri di selezione adottati; sono stati infatti inclusi esclusivamente i pazienti sottoposti a

esami RM eseguiti su scanner 3T, escludendo i soggetti studiati mediante apparecchiature a 1.5T. Sebbene questa scelta abbia consentito di ottenere una maggiore omogeneità metodologica e una migliore comparabilità delle misurazioni quantitative, ha inevitabilmente ridotto il numero di pazienti eleggibili. Una seconda limitazione è legata alla natura retrospettiva dello studio. Tale disegno non ha consentito di ripetere le acquisizioni a posteriori, rendendo impossibile verificare la riproducibilità dei risultati ottenuti nei singoli pazienti. Un ulteriore limite riguarda il protocollo ASL utilizzato. In particolare, la valutazione perfusionale è stata effettuata utilizzando un unico post-labeling delay (PLD), mentre l'impiego di protocolli multi-delay avrebbe potuto fornire informazioni aggiuntive sui tempi di transito arterioso e consentire una caratterizzazione più completa delle alterazioni emodinamiche associate alla patologia. Infine, deve essere sottolineata l'assenza di un gold standard consolidato per la valutazione della perfusione cerebrale nei pazienti affetti da VGAM. Tale limite riflette la scarsità di studi dedicati a questo specifico ambito di ricerca. La ricerca bibliografica effettuata non ha infatti identificato lavori specificamente orientati allo studio della perfusione cerebrale nelle VGAM mediante ASL, conferendo al presente lavoro il carattere di studio esplorativo e pilota.

Nonostante tali limitazioni, il presente studio dimostra la fattibilità dello studio perfusionale mediante ASL nei pazienti affetti da VGAM e suggerisce che l'analisi dell'eterogeneità perfusionale possa fornire informazioni complementari rispetto alla sola valutazione anatomica e angiografica della malformazione. Tali risultati costituiscono una base per future indagini finalizzate a comprendere meglio il ruolo delle alterazioni perfusionali nell'evoluzione clinica e neurologica di questi pazienti.

13 CONCLUSIONI

Il presente elaborato ha raggiunto l'obiettivo di studiare la perfusione cerebrale nei pazienti affetti da VGAM mediante RM con tecnica ASL. È opportuno precisare che il presente studio non ha analizzato aree di ipoperfusione in senso assoluto, bensì alterazioni regionali della perfusione cerebrale. L'utilizzo di un singolo post-labeling delay non consente infatti di distinguere con certezza una reale riduzione della perfusione da eventuali alterazioni dei tempi di transito arterioso.

In risposta alla domanda di ricerca alla base del presente lavoro, i risultati ottenuti mostrano come la perfusione cerebrale globale risulti sostanzialmente conservata nei pazienti VGAM, mentre emergano significative differenze regionali rispetto ai controlli sani quando l'analisi viene effettuata nei singoli territori cerebrali definiti dagli atlas utilizzati. L'assenza di precedenti studi specificamente dedicati alla valutazione perfusionale delle VGAM mediante ASL conferisce al presente lavoro il carattere di studio pilota e suggerisce la necessità di ulteriori approfondimenti su casistiche più ampie.

Per quanto riguarda gli obiettivi secondari, i risultati ottenuti confermano il ruolo prognostico di parametri già descritti in letteratura, in particolare del diametro mediolaterale del seno retto o falcano (SS-MD). Inoltre, è emerso un possibile ruolo dell'SSS Index come indicatore associato alle alterazioni perfusionali cerebrali. Sebbene tale osservazione richieda conferma in studi indipendenti, essa suggerisce una possibile relazione tra adattamento del sistema venoso e mantenimento dell'equilibrio emodinamico cerebrale.

Nel complesso, i risultati ottenuti indicano che la ASL rappresenta uno strumento promettente per lo studio non invasivo delle alterazioni perfusionali nelle VGAM. Future ricerche potranno valutare il ruolo di questa metodica non solo nella caratterizzazione pre-trattamento dei pazienti, ma anche nel monitoraggio delle modificazioni perfusionali

successive al trattamento endovascolare, integrando le informazioni cliniche e neuroradiologiche tradizionalmente utilizzate nel follow-up di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Stephan S, Rodesch G, Elolf E, Wiemann D, Jorch G. Vein of Galen aneurysmal malformations: an ultrasonographic incidental finding-a case report. *Case Rep Pediatr.* 2012;2012:824284. doi: 10.1155/2012/824284. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23198237; PMCID: PMC3502818.
2. Kośła K, Majos M, Polguy M, Antosik-Biernacka A, Stefańczyk L, Majos A. Prenatal diagnosis of a vein of Galen aneurysmal malformation with MR imaging - report of two cases. *Pol J Radiol.* 2013 Oct;78(4):88-92. doi: 10.12659/PJR.889613. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24505230; PMCID: PMC3908515.
3. Brevis Nuñez F, Dohna-Schwake C. Epidemiology, Diagnostics, and Management of Vein of Galen Malformation. *Pediatr Neurol.* 2021 Jun;119:50-55. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.02.007. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33895584.
4. Fuentes-Redondo T, Navia-Álvarez P, Arráez-Aybar LA. Vein of Galen Aneurysmal Malformations: Updates on Technical Aspects and Functional Outcomes Post-Endovascular Treatment-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2024 Nov 26;60(12):1948. doi: 10.3390/medicina60121948. PMID: 39768831; PMCID: PMC11676055.
5. Giorgi L, Durand P, Morin L, Miatello J, Merchaoui Z, Lambert V, Boithias C, Senat MV, Stos B, Maurey H, Adamsbaum C, Tissières P, Saliou G, Spelle L, Ozanne A. Management and Outcomes of Neonatal Arteriovenous Brain Malformations with Cardiac Failure: A 17 Years' Experience in a Tertiary Referral Center. *J Pediatr.* 2020 Mar;218:85-91.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.10.090. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31870606.
6. 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.
7. Tania Rosa González Rodríguez, Adel Eladio González Morejón, Giselle Serrano Ricard, Jesús Francisco Carballés García. Aneurysms malformation of vein of Galen. *Revista Cubana de Pediatría.* 2019;91(2):e358
8. BOLDREY E, MILLER ER. Arteriovenous fistula (aneurysm) of the great cerebral vein (of Galen) and the circle of Willis; report on two patients treated by ligation. *Arch Neurol Psychiatry.* 1949 Dec;62(6):778-83, illust. doi: 10.1001/archneurpsyc.1949.02310180079009. PMID: 15396364

9. Komiyama M. The median vein of prosencephalon of Markowski: From morphology to genetics. *Interv Neuroradiol*. 2020 Dec;26(6):752-756. doi: 10.1177/1591019920935316. Epub 2020 Jun 17. PMID: 33283591; PMCID: PMC7724608.
10. Wagner MW, Vaught AJ, Poretti A, Blakemore KJ, Huisman TA. Vein of galen aneurysmal malformation: prognostic markers depicted on fetal MRI. *Neuroradiol J*. 2015 Feb;28(1):72-5. doi: 10.15274/NRJ-2014-10106. PMID: 25924177; PMCID: PMC4757126.
11. Iizuka Y, Kakihara T, Yoshimura N, Kimizuka T, Sumi Y, Kaneko K. Anatomical subcategorization for pediatric vein of galen aneurysmal dilatation. A report of three cases. *Neuroradiol J*. 2007 Oct 31;20(5):551-61. doi: 10.1177/197140090702000513. Epub 2007 Oct 31. PMID: 24299945.
12. Raybaud CA, Strother CM, Hald JK. 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. PMID: 2664553.
13. Gailloud P, O'riordan DP, Burger I, Lehmann CU. 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. PMID: 16484400; PMCID: PMC8148805.
14. Winkler O, Brinjikji W, Lanfermann H, Brassel F, Meila D. 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. PMID: 29794159.
15. Lasjaunias PL, Chng SM, Sachet M, Alvarez H, Rodesch G, Garcia-Monaco R. The management of vein of Galen aneurysmal malformations. *Neurosurgery*. 2006 Nov;59(5 Suppl 3):S184-94; discussion S3-13. doi: 10.1227/01.NEU.0000237445.39514.16. Erratum in: *Neurosurgery*. 2007 Apr;60(4 Suppl 2):393. PMID: 17053602.
16. Arko L, Lambrych M, Montaser A, Zurakowski D, Orbach DB. Fetal and Neonatal MRI Predictors of Aggressive Early Clinical Course in Vein of Galen Malformation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Jun;41(6):1105-1111. doi: 10.3174/ajnr.A6585. Epub 2020 May 28. PMID: 32467186; PMCID: PMC7342765.
17. Martin-Valiente E, Du Y, Goemans C, America M, Zindy E, Adam M, Scheid B, Vikkula M, Lubicz B, Vanhollebeke B, Baeyens N. Reversal of cerebrovascular

anomalies in a zebrafish model of vein of Galen aneurysm. *Nat Cardiovasc Res.* 2025 Jun;4(6):773-789. doi: 10.1038/s44161-025-00659-5. Epub 2025 Jun 12. PMID: 40506481.

18. Romano F, De Marco P, Amico G, Mallamaci M, Pavanello M, Piatelli G, Scala M, Zara F, Faravelli F, Severino M, Tortora D, Pasetti F, Castellan L, Buratti S and Capra V (2025) Arteriovenous cerebral high-flow shunts: genetic analysis of patients from a pediatric tertiary care center. *Front. Genet.* 16:1430657. doi: 10.3389/fgene.2025.1430657
19. Zhao S, Mekbib KY, van der Ent MA, Allington G, Prendergast A, Chau JE, Smith H, Shohfi J, Ocken J, Duran D, Furey CG, Hao LT, Duy PQ, Reeves BC, Zhang J, Nelson-Williams C, Chen D, Li B, Nottoli T, Bai S, Rolle M, Zeng X, Dong W, Fu PY, Wang YC, Mane S, Piwowarczyk P, Fehnel KP, See AP, Iskandar BJ, Aagaard-Kienitz B, Moyer QJ, Dennis E, Kiziltug E, Kundishora AJ, DeSpenza T Jr, Greenberg ABW, Kidanemariam SM, Hale AT, Johnston JM, Jackson EM, Storm PB, Lang SS, Butler WE, Carter BS, Chapman P, Stapleton CJ, Patel AB, Rodesch G, Smajda S, Berenstein A, Barak T, Erson-Omay EZ, Zhao H, Moreno-De-Luca A, Proctor MR, Smith ER, Orbach DB, Alper SL, Nicoli S, Boggon TJ, Lifton RP, Gunel M, King PD, Jin SC, Kahle KT. Mutation of key signaling regulators of cerebrovascular development in vein of Galen malformations. *Nat Commun.* 2023 Nov 17;14(1):7452. doi: 10.1038/s41467-023-43062-z. PMID: 37978175; PMCID: PMC10656524.
20. Duran D, Zeng X, Jin SC, Choi J, Nelson-Williams C, Yatsula B, Gaillard J, Furey CG, Lu Q, Timberlake AT, Dong W, Sorscher MA, Loring E, Klein J, Allocco A, Hunt A, Conine S, Karimy JK, Youngblood MW, Zhang J, DiLuna ML, Matouk CC, Mane S, Tikhonova IR, Castaldi C, López-Giráldez F, Knight J, Haider S, Soban M, Alper SL, Komiyama M, Ducruet AF, Zabramski JM, Dardik A, Walcott BP, Stapleton CJ, Aagaard-Kienitz B, Rodesch G, Jackson E, Smith ER, Orbach DB, Berenstein A, Bilguvar K, Vikkula M, Gunel M, Lifton RP, Kahle KT. Mutations in Chromatin Modifier and Ephrin Signaling Genes in Vein of Galen Malformation. *Neuron.* 2019 Feb 6;101(3):429-443.e4. doi: 10.1016/j.neuron.2018.11.041. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30578106; PMCID: PMC10292091.
21. 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. doi: 10.1093/brain/awy020. PMID: 29444212.
22. Komiyama M, Miyatake S, Terada A, Ishiguro T, Ichiba H, Matsumoto N. Vein of Galen Aneurysmal Malformation in Monozygotic Twin. *World Neurosurg.* 2016

Jul;91:672.e11-5. doi: 10.1016/j.wneu.2016.04.031. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27102351.

23. Di Meglio L, Sica G, Toscano P, Orlandi G, Manzo L, Mazzarelli LL, Sica C, Di Meglio A. A systematic review of prenatally diagnosed vein of Galen malformations: prenatal predictive markers and management from fetal life to childhood. *Front Pediatr*. 2024 Jul 3;12:1401468. doi: 10.3389/fped.2024.1401468. PMID: 39022219; PMCID: PMC11251923.
24. Buratti S, Mallamaci M, Tuo G, Severino M, Tortora D, Parodi C, Rossi A, Pasetti F, Castellan L, Capra V, Romano F, De Marco P, Pavanello M, Piatelli G, Paladini D, Calevo MG, Moscatelli A. Vein of Galen aneurysmal malformation in newborns: a retrospective study to describe a paradigm of treatment and identify risk factors of adverse outcome in a referral center. *Front Pediatr*. 2023 Jul 20;11:1193738. doi: 10.3389/fped.2023.1193738. PMID: 37587977; PMCID: PMC10426803.
25. Gupta AK, Varma DR. Vein of Galen malformations: review. *Neurol India*. 2004 Mar;52(1):43-53. PMID: 15069238.
26. Mickle JP, Quisling RG. The transtorcular embolization of vein of Galen aneurysms. *J Neurosurg*. 1986 May;64(5):731-5. doi: 10.3171/jns.1986.64.5.0731. PMID: 3701422.
27. Quisling RG, Mickle JP. Venous pressure measurements in vein of Galen aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1989 Mar-Apr;10(2):411-7. PMID: 2494863; PMCID: PMC8331389.
28. Berenstein A, Paramasivam S, Sorscher M, Molofsky W, Meila D, Ghatan S. Vein of Galen Aneurysmal Malformation: Advances in Management and Endovascular treatment. *Neurosurgery*. 2019 Feb 1;84(2):469-478. doi: 10.1093/neuros/nyy100. Erratum in: *Neurosurgery*. 2018 Sep 1;83(3):593. doi: 10.1093/neuros/nyy349. PMID: 29860355.
29. Bursać D, Stipanović J, Partl JZ, Lučić D, Hadžić D, Bošnjak DC, Duić Ž. Literature review and case report: Rare case of successful prenatal detection of Vein of Galen Malformation (VGAM). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2024 Mar 26;22:100306. doi: 10.1016/j.eurox.2024.100306. PMID: 38846579; PMCID: PMC11153931.
30. Li TG, Zhang YY, Nie F, Peng MJ, Li YZ, Li PL. Diagnosis of foetal vein of galen aneurysmal malformation by ultrasound combined with magnetic resonance imaging: a case series. *BMC Med Imaging*. 2020 Jun 12;20(1):63. doi: 10.1186/s12880-020-00463-6. PMID: 32532203; PMCID: PMC7291422.

31. Mohammad W, Kassem, Paul J, Choi, Joe Iwanaga, Martin M, Mortazavi, R, Shane Tubbs: Imaging Characteristics of Dural Arteriovenous Fistulas Involving the Vein of Galen: A Comprehensive Review. DOI: 10.7759/cureus.2180
32. Kebede T, Hawaz Y, Assefa G. CT and color Doppler diagnosis of the vein of Galen malformations with hydrocephalus: a case series report of rare intracranial vascular malformations. *Ethiop Med J*. 2013 Jan;51(1):77-83. PMID: 23930495.
33. Michaels AY, Sood S, Frates MC. Vein of Galen Aneurysmal Malformation. *Ultrasound Q*. 2016 Dec;32(4):366-369. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000222. PMID: 27580088.
34. Alsaedi A, Thomas D, Bisdas S, Golay X. Overview and Critical Appraisal of Arterial Spin Labelling Technique in Brain Perfusion Imaging. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018 May 8;2018:5360375. doi: 10.1155/2018/5360375. PMID: 29853806; PMCID: PMC5964483.
35. Sutil Berjón R, Castanedo Vázquez D, Herrán de la Gala D, Drake Pérez M, Marco de Lucas E. Essential guide to arterial spin labelling: Review of key artifacts and applications. *Radiologia (Engl Ed)*. 2025 Sep-Oct;67(5):101652. doi: 10.1016/j.rxeng.2025.101652. Epub 2025 Aug 5. PMID: 40975557.
36. Parodi C, Aluffi Valletti M, Tortora D, Buratti S, Mallamaci M, Tuo G, Pistorio A, Moscatelli A, Rossi A, Severino M; I. G. G. VGAM Team. Vein of Galen aneurysmal malformation: does size affect outcome? *Neuroradiology*. 2024 Jun;66(6):1031-1042. doi: 10.1007/s00234-024-03347-6. Epub 2024 Apr 12. PMID: 38607438; PMCID: PMC11133167.
37. 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. doi: 10.1002/uog.17224. PMID: 27514305.
38. Brinjikji W, Krings T, Murad MH, Rouchaud A, Meila D. Endovascular Treatment of Vein of Galen Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 Dec;38(12):2308-2314. doi: 10.3174/ajnr.A5403. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28982789; PMCID: PMC7963723.
39. Brevis Nuñez F, Dohna-Schwake C. Epidemiology, Diagnostics, and Management of Vein of Galen Malformation. *Pediatr Neurol*. 2021 Jun;119:50-55. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.02.007. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33895584.
40. Wagner KM, Ghali MGZ, Srinivasan VM, Lam S, Johnson J, Chen S, Kan P. Vein of Galen Malformations: The Texas Children's Hospital Experience in the Modern Endovascular Era. *Oper Neurosurg*. 2019 Sep 1;17(3):286-292. doi:

10.1093/ons/opy369. Erratum in: *Oper Neurosurg*. 2022 May 01;22(5):343. doi: 10.1227/ons.000000000000153. PMID: 31111161.

41. Akanni D, Savi De Tove KM, Yekpe-Ahouansou P, Biaou O, Boco V. Diagnostic Postnatal d'une Malformation Anevrismale de la Veine de Galien a Propos d'un cas [Vein of Galen aneurysmal malformation in a Neonate: a case report]. *Mali Med*. 2018;33(2):23-25. French. PMID: 30484581.
42. Lecce F, Robertson F, Rennie A, Heuchan AM, Lister P, Bhate S, Bhattacharya J, Brew S, Kanagarajah L, Kuczynski A, Peters MJ, Ridout D, Schmitt A, Toolis C, Vargha-Khadem F, Ganesan V. Cross-sectional study of a United Kingdom cohort of neonatal vein of galen malformation. *Ann Neurol*. 2018 Oct;84(4):547-555. doi: 10.1002/ana.25316. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30155909; PMCID: PMC6221157.
43. Hosmann A, El-Garci A, Gatterbauer B, Bavinzski G, Knosp E, Gruber A. Multimodality Management of Vein of Galen Malformations-An Institutional Experience. *World Neurosurg*. 2018 Apr;112:e837-e847. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.172. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29408495.
44. Yan J, Gopaul R, Wen J, Li XS, Tang JF. The natural progression of VGAMs and the need for urgent medical attention: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2017 Jun;9(6):564-570. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-012212. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27091749.
45. Jones BV, Ball WS, Tomsick TA, Millard J, Crone KR. Vein of Galen aneurysmal malformation: diagnosis and treatment of 13 children with extended clinical follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 Nov-Dec;23(10):1717-24. PMID: 12427630; PMCID: PMC8185849.
46. Pollack MM, Holubkov R, Funai T, et al. Relationship between the functional status scale and the pediatric overall performance category and pediatric cerebral performance category scales. *JAMA Pediatr*. 2014;168(7):671-676. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.5316
47. Nurimanov C, Makhambetov Y, Menlibayeva K, Nurakay N, Makhambetov N, Zholdybayeva E, Akshulakov S. Long-Term Outcomes of Endovascular Embolization in a Vein of Galen Aneurysmal Malformation: A Single-Center Experience. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Aug 18;13(16):2704. doi: 10.3390/diagnostics13162704. PMID: 37627963; PMCID: PMC10453383.
48. Saliou G, Dirks P, Sacho RH, Chen L, terBrugge K, Krings T. Decreased Superior Sagittal Sinus Diameter and Jugular Bulb Narrowing Are Associated with Poor Clinical Outcome in Vein of Galen Arteriovenous Malformation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Jul;37(7):1354-8. doi: 10.3174/ajnr.A4697. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26915567; PMCID: PMC7960337.

49. Hara S, Tanaka Y, Inaji M, Hayashi S, Ishii K, Nariai T, Maehara T. Spatial coefficient of variation of arterial spin labeling MRI for detecting hemodynamic disturbances measured with O-gas PET in patients with moyamoya disease. *Neuroradiology*. 2022 Apr;64(4):675-684. doi: 10.1007/s00234-021-02802-y. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34499192.
50. Sullivan GM, Feinn R. Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. *J Grad Med Educ*. 2012 Sep;4(3):279-82. doi: 10.4300/JGME-D-12-00156.1. PMID: 23997866; PMCID: PMC3444174.
51. Li-Rong Cao and Chun-Quan Cai: Vein of Galen Aneurysmal Malformation: An Updated Review. *Pediatr Neurol* 2019.