UNIMORE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA

Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia

DIAGNOSI E GESTIONE CHIRUGICA DELLE MICROMALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE NEL CONTESTO EPIDEMIOLOGICO DELLE EMORRAGIE CEREBRALI: STUDIO DI CASISTICA MONOCENTRICA

RELATORE:
Prof. Giacomo Pavesi

CORRELATORE:
Dott. Stavros Dimitriadis

TESI DI LAUREA DI:
Davide Maurichi

Anno accademico 2025/2026

Indice

Abstract **6**

Uso dell'Intelligenza Artificiale (AI) **7**

CAPITOLO 1 ..... **1**

L'EMORRAGIA INTRACEREBRALE (ICH) **1**

1.1 Definizione ed introduzione 1

1.1.1 ICH spontanea e post traumatica 1

1.1.2 Classificazione eziologica dell'ICH spontanea 2

1.2 Epidemiologia 4

1.2.1 Incidenza 4

1.2.2 Prevalenza, mortalità e impatto funzionale 5

1.3 Fisiopatologia 7

1.4 Clinica 8

1.5 Diagnosi 9

1.5.1 Tomografia computerizzata come Gold Standard di primo livello 10

1.5.2 Risonanza magnetica in acuto 13

1.5.3 Imaging di secondo livello 13

1.6 Trattamento 15

1.6.1 Stabilizzazione del paziente e gestione iniziale 16

1.6.2 Gestione in acuto della terapia anticoagulante, terapia emostatica 16

1.6.3 Controllo della pressione arteriosa 17

1.6.4 Trattamento dell'ipertensione endocranica ed eventuale inondamento ventricolare. 17

1.6.5 Il ruolo della chirurgia nelle ICH sovratentoriali 18

1.6.6 ICH infratentoriali 19

1.6.7 Ruolo dell'eziologia 20

CAPITOLO 2 ..... **21**

MALFORMAZIONI ARTEROVENOSE (MAV) **21**

2.1 Definizione e classificazione 21

2.2 Epidemiologia 22

2.2.1 Incidenza e prevalenza 22

2.4 Eziopatogenesi 23

2.5 Anatomia vascolare 24

2.4 Classificazioni clinico-operative 27

2.4.1 Ruolo dei modelli classificativi 27

2.4.2 Classificazioni precedenti al modello Spetzler-Martin 27

2.4.3 Classificazione di Spetzler-Martin e limiti associati 27
2.4.4 Modello delle tre classi di Spetzler e Ponce 29
2.4.5 Modello di Lawton e Young 30
2.5 Clinica 32
2.6 Iter diagnostico 33
2.6.1 TC senza mezzo di contrasto (NCCT) 34
2.6.2 Angio-TC e Risonanza Magnetica 35
2.6.3 Arterial Spin Labeling (ASL) 37
2.6.4 Digital Subtraction Angiography (DSA) 38
2.7 Trattamento 39
2.7.1 Approccio Microchirurgico 40
2.7.2 Embolizzazione endovascolare 42
2.7.3 Radiochirurgia Stereotassica 43
CAPITOLO 3 44
MICROMALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE 44
3.1 Introduzione e Background 44
3.2 Obiettivo dello studio 47
3.3 Materiali e Metodi 48
3.3.1 Disegno dello studio 48
3.3.2 Definizione operative 48
3.3.3 Criteri di eleggibilità 48
3.3.4 Variabili raccolte 49
3.3.5 Valutazione Neuroradiologica e Trattamento 49
3.3.6 Outcome e Analisi Statistica 49
Casistica analizzata in questo studio 50
..... 50
3.4 Risultati 51
3.4.1 Caratteristiche generali 51
3.4.2 Presentazione clinica 51
3.4.3 Distribuzione Anatomica 52
3.4.4 Angioarchitettura 52
3.4.5 Grado di Spetzler- Martin 54
3.4.6 Percorso diagnostico e trattamento 54
3.5 Discussione 57
3.5.1 Confronto con la letteratura 57
3.5.2 Definizione e presentazione emorragica 57

3.5.3 Criticità diagnostiche 58
3.5.4 Gravità clinica e completezza dell'iter diagnostico 59
3.5.5 Ruolo della Microchirurgia 60
3.5.6 Limiti 61
3.6 Algoritmo proposto per l'emorragia intraparenchimale con sospetta micro-MAV ... 61
Sintesi dell'algoritmo diagnostico 62
Conclusioni 63
Bibliografia 64

Abstract

Le micromalformazioni artero-venose cerebrali rappresentano un'entità patologica insidiosa nel panorama delle anomalie vascolari a causa dell'elevato rischio di sanguinamento. La loro principale criticità risiede proprio nell'elevata difficoltà di identificazione, poiché la presentazione clinica d'esordio coincide tipicamente con un'emorragia intracerebrale. Tale condizione rende complessa la visualizzazione della lesione anche mediante l'imaging avanzato; la latenza temporale, di conseguenza, ritarda la diagnosi eziologica, con ripercussioni sulla pianificazione di un trattamento mirato.

Il presente studio si pone l'obiettivo di comprendere se vi è la possibilità di migliorare l'attuale percorso diagnostico-terapeutico attraverso l'analisi retrospettiva di una casistica di pazienti, afferiti con ICH da micro-MAV, presso l'Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia dell'Ospedale Civile di Baggiovara.

Nel corso dell'indagine sono state prese in esame la condizioni cliniche, l'anamnesi e i reperti di neuroimaging d'urgenza, quali TC e angio-TC. Sono stati altresì valutati i tempi intercorsi tra l'imaging avanzato, la diagnosi definitiva e il trattamento. La valutazione clinica approfondita associata a pattern di sanguinamento può rappresentare una base per indirizzare l'ipotesi diagnostica verso una micro-MAV prima della conferma angiografica. In questo modo si potrebbe perfezionare la stratificazione del paziente da inviare a imaging di secondo livello permettendo di indirizzare il soggetto verso un trattamento neurochirurgico o neuroradiologico interventistico.

Le micro-MAV cerebrali rimangono tutt'ora una sfida diagnostica; tuttavia, l'attenzione sempre maggiore che si sta dedicando a questa entità vascolare consentirà, verosimilmente, di migliorare e ampliare gli attuali percorsi di cura, con una conseguente ottimizzazione della prognosi.

Uso dell'Intelligenza Artificiale (AI)

Nel corso della stesura del presente elaborato, in accordo con il Professor Pavesi in qualità di relatore, è stato utilizzato il supporto di sistemi di Intelligenza Artificiale (quali *Gemini, Copilot, Claude e Vera Health)* in qualità di strumenti di ausilio tecnico e metodologico. Tali tecnologie sono state impiegate per coadiuvare la fase preliminare di ricerca bibliografica finalizzata all'individuazione delle fonti più accreditate in letteratura, utili alla stesura dell'introduzione e al confronto critico nell'ambito della discussione. Inoltre, i modelli linguistici sono stati utilizzati per la generazione di bozze e scalette strutturali, per l'individuazione di porzioni di testo inerenti agli argomenti trattati, nonché per la revisione linguistica e la correzione grammaticale. L'ausilio dell'intelligenza artificiale è stato esteso anche al supporto per l'impostazione dell'analisi statistica e alla creazione di tabelle e grafici di sintesi. Si specifica che tutti gli articoli e le fonti bibliografiche suggerite o elaborate tramite tali strumenti sono stati successivamente verificati, analizzati e interpretati in piena autonomia dal laureando.

CAPITOLO 1

L'EMORRAGIA INTRACEREBRALE (ICH)

1.1 Definizione ed introduzione

L'emorragia intracranica è definita come uno stravaso ematico all'interno della scatola cranica e comprende entità differenti per sede anatomica, fisiopatologia e trattamento: emorragia intraparenchimale o intracerebrale (intracerebral haemorrhage, ICH), emorragia subaracnoidea, emorragia subdurale, emorragia epidurale ed emorragia intraventricolare (intraventricular haemorrhage, IVH). Nel presente capitolo il termine ICH sarà impiegato in senso stretto per indicare lo stravaso ematico nel parenchima cerebrale, eventualmente associato ad estensione intraventricolare o subaracnoidea.

Dal punto di vista eziologico è essenziale distinguere le ICH traumatiche dalle ICH spontanee, ossia non traumatiche. Le forme traumatiche conseguono a un danno meccanico e possono associarsi a contusioni, ematomi extra-assiali, danno assonale diffuso e fratture craniche; le forme spontanee derivano invece dalla rottura di un vaso intracranico in assenza di un trauma fisico causale e richiedono una specifica ricerca eziologica.

La distinzione non è meramente descrittiva, poiché orienta l'iter diagnostico, la sorveglianza radiologica, le strategie di correzione dell'emostasi e l'eventuale indicazione ad intervento neurochirurgico. (1,2)

1.1.1 ICH spontanea e post traumatica

L'ICH spontanea è più frequentemente correlata a patologia dei piccoli vasi, in particolare arteriopatia perforante profonda associata a ipertensione arteriosa e angiopatia amiloide cerebrale (cerebral amyloid angiopathy, CAA). L'ipertensione cronica rappresenta il principale fattore di rischio modificabile, mentre il consumo eccessivo di alcol, il fumo, l'uso di cocaina o amfetamine e la terapia antitrombotica possono concorrere al rischio emorragico o alla gravità dell'evento. Un singolo rialzo pressorio osservato all'esordio non deve tuttavia essere interpretato automaticamente come causa dell'emorragia, poiché può costituire una risposta fisiologica allo stress neurologico acuto. (2–5)

Le ICH post-traumatiche comprendono soprattutto contusioni emorragiche e lacerazioni parenchimali. La loro evoluzione può essere dinamica nelle prime ore e richiede controlli clinici e radiologici seriati, specialmente in presenza di deterioramento neurologico,

coagulopatia o trattamento antitrombotico. Non è corretto affermare in termini generali che la progressione delle ICH traumatiche sia sempre più rapida di quella delle forme spontanee: entrambe possono espandersi precocemente e la cinetica dipende dal meccanismo, dalla sede, dal volume iniziale e dall'assetto coagulativo. Nelle forme traumatiche, tuttavia, la concomitanza di lesioni focali evacuabili e di ipertensione endocranica può rendere più frequente l'intervento neurochirurgico (2,6)

Nelle ICH spontanee sopratentoriali la craniotomia evacuativa precoce non ha dimostrato un beneficio funzionale generalizzato. Gli studi STICH e STICH II non autorizzano pertanto a definire il trattamento conservativo come invariabilmente preferenziale, ma indicano che la decisione chirurgica deve essere individualizzata. Un possibile beneficio può essere presente in sottogruppi selezionati, in particolare in ematomi lobari superficiali, senza estesa IVH e con deterioramento clinico potenzialmente reversibile. Gli ematomi cerebellari costituiscono un contesto differente per il rischio di compressione del tronco encefalico, ostruzione delle vie liquorali e rapido deterioramento; in tali circostanze l'evacuazione urgente può essere salvavita. (5,7,8)

Prendendo come riferimento l'aggiornamento europeo più recente, ovvero le linee guida ESO/EANS 2025, la gestione delle sICH è più incentrata in un contesto di stroke unit/terapia neurointensiva, con la finalità di evitare il peggioramento del quadro clinico e il deterioramento dello stato di coscienza. La chirurgia è riservata a casi selezionati come emorragie cerebellari (se >15 ml e/o complicate da compressione del tronco e/o idrocefalo ostruttivo), emorragie intraventricolari con idrocefalo o nelle sopratentoriali lobari con intento life-threatning preferendo un approccio *minimally invasive.* (8)

La pooled analysis di Gregson e collaboratori del 2019 sui trial STICH, STICH II e STITCH(Trauma) suggerisce che il rapporto tra gravità clinica, volume dell'ematoma e beneficio chirurgico non sia lineare. I pazienti con compromissione estrema possono avere un danno non reversibile, mentre nei quadri lievi il rischio procedurale può superare il beneficio. Le analisi di sottogruppo identificano una possibile finestra di utilità nei casi di gravità intermedia, ma il loro carattere esplorativo non consente raccomandazioni definitive. (6)

1.1.2 Classificazione eziologica dell'ICH spontanea

Le ICH spontanee possono essere classificate, in termini pratici, in forme primarie e secondarie. Le forme primarie sono attribuibili prevalentemente a patologia dei piccoli vasi,

soprattutto arteriopatia perforante profonda e CAA. Le forme secondarie riconoscono invece una causa vascolare strutturale, venosa, neoplastica, ematologica, farmacologica o sistemica identificabile. Tale distinzione è utile, ma non assoluta: la terapia anticoagulante, per esempio, può rappresentare il principale fattore causale oppure agire da amplificatore di un sanguinamento sostenuto da una lesione sottostante. (7,9,10)

La s-ICH primaria condivide dei fattori di rischio con le lesioni ischemiche, la cui patogenesi è legata al danno sui piccoli vasi. Il minimo comune denominatore è un controllo non ottimale della pressione arteriosa; l'Ipertensione è, infatti, il principale fattore di rischio attribuibile a circa il 65% delle ICH ed è tipicamente causa di sanguinamenti profondi (gangli della base, talamo, tronco encefalico e cervelletto) a differenza di quelli provocati da CAA che si presentano con reperti radiologici tipicamente lobari o superficiali, oltre che a specifici marcatori di risonanza quali micro-emorragie strettamente lobari, siderosi corticale superficiale e spazi perivascolari dilatati del centro semiovale. La sede dell'ematoma orienta pertanto l'ipotesi eziologica, ma non è di per sé diagnostica. (3,5,7,11,12)

L'ICH secondaria invece, è legata principalmente a:

- Malformazioni vascolari: MAV, Micro-MAV, fistole durali, cavernomi, aneurismi
- Trombosi venosa cerebrale con successivo infarcimento
- Moyamoya disease e altre angiopatie tra cui le forme Moyamoya-like
- Neoplasie (primitive/metastatiche) con sanguinamento intra/perilesionale
- Coagulopatie (ereditarie/acquisite/iatrogene) e uso di terapie anticoagulanti specifiche. (13)

L'emorragia subaracnoidea non aneurismatica perimesencefalica, talvolta definita impropriamente «sine materia», non deve essere incluso tra le ICH primarie, poiché appartiene a un diverso compartimento anatomico e presenta una specifica storia naturale.

In questa tesi dedicata alle micro-MAV assume particolare importanza il riconoscimento delle cause macrovascolari nei pazienti giovani, nei quali la probabilità pre-test di una lesione strutturale è maggiore e una prima angiografia può risultare negativa a causa delle ridotte dimensioni del nidus, della compressione esercitata dall'ematoma o di fenomeni trombotici transitori. (9)

1.2 Epidemiologia

A livello globale lo stroke, che comprende forme ischemiche, emorragia intracerebrale ed emorragia subaracnoidea è la terza causa di morte. La variante ischemica copre la gran parte degli eventi con il 62%, seguita rispettivamente dalle ICH con il 29% e della emorragia subaracnoidea con circa il 10%. (3,14)

Sebbene l'ICH rappresenti una quota inferiore degli eventi rispetto all'ictus ischemico, essa determina una mortalità precoce e una disabilità proporzionalmente elevate. Le stime epidemiologiche variano in funzione della definizione impiegata, della struttura demografica, dell'accesso al neuroimaging e della qualità dei sistemi di registrazione. (1,11,12,15)

Considerando gli studi di coorte fra il 2008 e il 2023, la mortalità a un mese si attesta al 35,5 mentre in termini di burden globale l'impatto che queste hanno come *Disability-adjusted life year (DALYs)* è del 49,6%, con oltre la metà dei casi confinata principalmente in 3 aree geografiche: Sud est asiatico, Asia Orientale e Oceania. (16,17)

1.2.1 Incidenza

L'incidenza globale delle s-ICH si è mantenuta stabile negli ultimi 40 anni: le stime fino al 2019 riportano infatti 3,41 milioni di casi. (18,19)

I dati derivanti da una metanalisi di 52 studi pubblicati tra il 1980 e il 2020, stimano un'incidenza globale pari a circa 30 casi per 100.000 persone con significative differenze di natura geografica, etnica e in base alla fascia d'età, e con maggior manifestazione nel sesso maschile, come riportato anche dal *Global Burden of Disease 2021*. (1,14,19)

L'incidenza, assieme al carico della malattia, è correlata a un gradiente sociodemografico inverso; essa risulta infatti più alta nei paesi a basso e medio reddito. Nonostante i confronti internazionali vadano interpretati con cautela, possiamo ipotizzare che questa diversa incidenza sia imputabile alla ridotta capacità di gestione e prevenzione del quadro acuto, della patologia ipertensiva e in generale dei fattori di rischio correlati. (14)

Nei paesi con indice sociodemografico elevato come Stati uniti, Regno Unito e Australia la percentuale complessiva di ICH rispetto all'evento cerebrovascolare acuto è stimata all'8-15% mentre in alcune aree del sud est asiatico (Giappone, Taiwan, Corea) risulta superiore attestandosi fra il 18 e il 24%. (3,14)

Il tasso risente in modo significativo anche di fattori etnici. I dati negli Stati Uniti registrano un'incidenza di circa 1,6 volte superiore tra gli afroamericani, gli ispanici e i messicani rispetto alla popolazione bianca non ispanica; tali dati trovano conferma anche considerando soggetti di etnia asiatica, come cinesi e giapponesi, i quali mostrano un'incidenza di ICH più elevata rispetto agli americani bianchi.(3) Tuttavia le differenze tra gruppi etnici osservate, per esempio, negli Stati Uniti e in altri contesti riflettono probabilmente un'interazione tra predisposizione, prevalenza e controllo dell'ipertensione, determinanti sociali di salute e accesso alle cure; non devono quindi essere interpretate come un effetto biologico isolato dell'etnia. (3,15)

L'incidenza aumenta nettamente con l'età ed è più elevata nel sesso maschile in molte coorti. Analizzando l'incidenza standardizzata, questa risulta rara sotto i 45 anni e si concentra soprattutto nella fascia degli adulti e anziani aumentando progressivamente fino a raggiungere il picco nei soggetti con età maggiore o uguale a 70 anni. (1)

Nei pazienti più giovani, sebbene il tasso sia complessivamente più basso, esso comporta un rilevante numero di anni di vita persi e di anni vissuti con disabilità. In questa fascia d'età aumenta il peso relativo delle cause macrovascolari, delle trombosi venose, delle sostanze simpaticomimetiche, delle coagulopatie e delle neoplasie. Ne consegue la necessità di un percorso eziologico più aggressivo rispetto a quello comunemente applicato nel paziente anziano con emorragia profonda e lunga storia di ipertensione. (3,10,20)

1.2.2 Prevalenza, mortalità e impatto funzionale

La prevalenza globale che si attesta su circa 16 milioni di persone, riflette sia l'incidenza sia la sopravvivenza dopo l'evento. I dati del GBD 2021 riportano un tasso di prevalenza standardizzato per età di circa 195 soggetti ogni 100.000 persone.
Le stime disponibili indicano diversi milioni di persone viventi con esiti di ICH e un rilevante contributo ai disability-adjusted life years. La letalità a 30 giorni rimane elevata, con valori che nelle revisioni contemporanee si collocano approssimativamente intorno a un terzo dei casi, pur con ampia eterogeneità tra popolazioni e sistemi sanitari. (14,20,21)

Età, volume e sede dell'ematoma, livello di coscienza, estensione intraventricolare e comorbilità sono tra i principali determinanti prognostici. Gli score, incluso l'ICH Score, sono utili per stratificare la gravità e confrontare popolazioni, ma non devono essere utilizzati isolatamente per limitare precocemente i trattamenti, poiché possono favorire

profezie autoavveranti e non incorporano pienamente la risposta individuale alle cure. (5,19,22)

Fattori di rischio.

L'emorragia intracerebrale si associa a diversi fattori di rischio che possono essere distinti in due grandi categorie: modificabili e non modificabili.

Tra i modificabili è annoverato al primo posto la patologia ipertensiva mentre nel secondo gruppo l'impatto maggiore è dato da età avanzata e sesso maschile. (3,4)

L'ipertensione rappresenta il fattore di rischio per eccellenza dell's-ICH, coprendone oltre il 50%. L'incidenza specifica di ICH nella popolazione ipertesa si attesta intorno a 28 casi su 100.000 persone all'anno, raggiungendo quasi l'incidenza assoluta di tutte le ICH e manifestandosi principalmente come sanguinamento profondo piuttosto che lobare. (3)

Proprio questo legame è stato oggetto di numerosi studi, tra cui il trial ERICH, le cui analisi caso-controllo hanno confermato che l'ipertensione è causa di sanguinamento proprio nelle regioni profonde. A conferma di questo *Wilmar et al*, con una metanalisi di 42 studi, hanno mostrato il ridotto impatto eziologico per la localizzazione lobare. (11,15)

Il rischio dipende dalla durata dell'esposizione, dal grado di controllo pressorio e dalla coesistenza di altri fattori vascolari.

Anche il fattore ipertensivo può essere descritto in rapporto all'indice sociodemografico (SDI) evidenziando un contributo pari al 51,8% dell'impatto delle ICH nei paesi a basso indice, mentre nei paesi a indice medio alto la percentuale sale al 58%. (10)

Gli altri fattori di rischio modificabili di rilevante importanza clinica sono:

- Eccessivo consumo di alcol
- Abitudine tabagica
- Particolato atmosferico
- Dislipidemie (diabete)
- Consumo di sostanze (cocaina, anfetamine, simpaticomimetici)
- Terapia antitrombotica (antiaggregante e anticoagulante) (3,10)

Il loro ruolo di questi fattori nelle varie aree del globo presenta una variabilità più alta rispetto all'ipertensione in rapporto all'SDI, ma pur trattandosi di fattori differenti

mostrano comportamento simile fra loro e impatto maggiore nei paesi con indice medio-alto. (10)

La terapia con antagonisti della vitamina K aumenta il rischio e la gravità dell'ICH, soprattutto in presenza di INR sovraterapeutico. Gli anticoagulanti orali diretti presentano, nel complesso, un rischio intracranico inferiore rispetto al warfarin, benché possano determinare emorragie severe. Per l'acido acetilsalicilico il modesto aumento del rischio assoluto deve essere bilanciato con il beneficio cardiovascolare nell'indicazione appropriata; non è quindi corretto affermare in termini assoluti che non aumenti il rischio di ICH. (3,6,10,14,19)

Le differenze di sesso negli esiti sono influenzate da età, sede dell'emorragia, stato funzionale premorboso, trattamento ricevuto e comorbilità. Le donne tendono a presentare l'evento a un'età più avanzata e in alcune coorti mostrano maggiore gravità o peggiore prognosi, ma non è possibile attribuire tali differenze a un singolo meccanismo né generalizzarle a tutte le popolazioni. (3)

1.3 Fisiopatologia

La descrizione fisiopatologica dell'emorragia intracerebrale si articola in due fasi: a un danno iniziale segue una complessa risposta infiammatoria con conseguenze sugli equilibri biochimici del tessuto cerebrale.

Nella prime ore la rottura dei vasi determina la formazione di un ematoma che esercita una compressione nei confronti del parenchima circostante e al danno meccanico che si genera si associa disfunzione neuronale, delle cellule gliali, oligoemia e rilascio di neurotrasmettitori, tra cui glutammato. (17)

Il danno cellulare che segue si traduce in disfunzione mitocondriale che può manifestarsi con una temporanea fase di ipometabolismo chiamata "fase di ibernazione" e condurre a un successivo rigonfiamento cellulare fino a necrosi. Questa fase di riduzione del metabolismo, secondo gli studi condotti sembrerebbe la causa principale dell'ischemia tissutale, poiché la sola ipoperfusione non risulta di per sé sufficiente a generarla. (17)

Nelle ore successive ha inizio il danno secondario, con attivazione della microglia a seguito del rilascio di fattori di coagulazione. Questa attivazione mostra due effetti:

- una disfunzione della barriera ematoencefalica con conseguente edema vasogenico perilesionale che cresce rapidamente nelle prime 24 ore ed è visibile al neuroimaging.
- Rilascio e attivazione di caspasi e metallo proteasi, responsabili di un ulteriore danno sulle cellule neuronali. (17,23)

L'ematoma non è un'entità statica, ma presenta una tendenza espansiva. Il danno compressivo sulle strutture circostanti provoca, infatti, uno stiramento dei vasi secondari che possono andare incontro a rottura con un effetto definito a valanga. Circa il 73% dei soggetti con ICH mostra, nelle prime 3 ore dall'esordio, una espansione precoce dell'ematoma (HE), parametro di rilevanza prognostica cruciale che verrà approfondito in seguito nel corso della trattazione. (17,23)

1.4 Clinica

La presentazione clinica dell'emorragia intraparenchimale è in parte sovrapponibile a quella dello stroke ischemico con il quale condivide, di fatto, l'esordio acuto/iperacuto e la manifestazione di deficit neurologici focali. (24)

Il sospetto di un evento emorragico nasce dalla presenza di alcuni indicatori clinici di allarme, tra cui alterazioni dello stato di coscienza, vomito, rigidità nucale o valori pressori marcatamente elevati come una pressione diastolica superiore a 110 mmHg. Questi non sono tuttavia sufficienti per una diagnosi definita che infatti vede come supporto le varie tecniche di neuroimaging. (24)

La variabilità sintomatologica delle ICH, sia lobari sia profonde, riflette l'enorme complessità delle connessioni fra le varie aree corticali e sottocorticali coinvolte.

In entrambe le forme l'esordio è improvviso, accompagnato da cefalea con eventuale nausea ed emesi. Nelle localizzazioni lobari, lo spettro di sintomi varia in base al lobo interessato e si contraddistingue per la presenza di segni corticali focali: neglect, afasie, disturbi visivi come l'emianopsia e crisi convulsive. Quest'ultime sono scatenate dell'irritazione del parenchima, ma raramente conducono a un evento di grande male o a epilessia cronica. (24)

Le emorragie profonde per contro, si manifestano prevalentemente con deficit sensitivo-motorii. (24)

L’alterazione del sensorio è tipica delle emorragie talamiche, specialmente quelle che interessano il nucleo ventrale posterolaterale (VPL), mentre nel coinvolgimento della branca posteriore della capsula interna dominano i sintomi motori.

Alcune varianti profonde possono anche mimare un’emorragia subaracnoidea (SAH) come nel caso delle ICH a livello della testa del nucleo caudato. Oltre a cefalea, nausea, vomito e rigidità nucale questo raro gruppo di emorragie può presentarsi con alterazioni comportamentali, amnesie in associazione o meno a segni focali in rapporto all’estensione della lesione. (25)

Il quadro clinico delle ICH non è statico: l’espansione dell’ematoma può infatti causare un repentino deterioramento neurologico, riscontrato in circa il 40% dei pazienti entro 48 ore dall’esordio dei sintomi. (24)

Tra le complicanze più rilevanti di tale progressione vi è l’interessamento del comparto ventricolare (IVH), principale causa di idrocefalo e di incremento della pressione endocranica (ICP).

1.5 Diagnosi

l’ICH è una patologia tempo-dipendente in cui una diagnosi rapida è fondamentale sia per la gestione terapeutica sia per la prognosi, poiché permette di sfruttare una finestra temporale di azione ottimale.

La sola clinica consente di veicolare il sospetto diagnostico, ma non possiede una sensibilità e specificità tali da poter escludere o confermare a priori la presenza di un’ICH. Per tale motivo è fondamentale associare al dato clinico anche il parametro radiologico. (3,5)

Avere una diagnosi certa e tempestiva ha un impatto importante, specie in soggetti con determinate terapie in atto, tra cui quelle antitrombotiche. Questi farmaci, infatti, oltre a rappresentare dei fattori di rischio, si associano a un peggioramento dell’outcome clinico nei soggetti con emorragia intracerebrale. (5,26)

Le metodiche d’immagine, attualmente impiegate comprendono la Tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) come esami di prima linea a cui si associano metodiche angiografie avanzate quali l’angio-TC e l’Angio-RM, l’angiografia

sottrazione digitale (DSA) e l'angiografia superselettiva (SS). Le ultime due metodiche sono il cardine diagnostico soprattutto nei soggetti giovani con emorragie criptiche dove è elevata la probabilità di riscontrare una anomalia vascolare sottostante, tra cui le micro-MAV. Tale iter ha l'obiettivo di velocizzare la diagnosi eziologica in modo da indirizzare il paziente verso il trattamento più adeguato. (3,9,27,28)

1.5.1 Tomografia computerizzata come Gold Standard di primo livello

L'attuale gold standard per la valutazione in fase iperacuta dell'emorragia intraparenchimale è la *tomografia computerizzata senza mezzo di contrasto* (NCCT). (8,22)

A causa della complessità e del grado di incertezza che caratterizza la gestione dell'ICH l'immediata identificazione dell'emorragia è essenziale e la NCCT, avendo sia specificità sia sensibilità alte e una disponibilità più ampia rispetto alla Risonanza rappresenta l'approccio radiologico di riferimento iniziale. (22,26,29)

Nelle immagini l'ematoma si presenta come una lesione tipicamente iperdensa e forma in genere ellissoidale. Tale aspetto riflette le caratteristiche fisiche del sangue in acuto che grazie alla differente di attenuazione del segnale permettono all'ematoma di risaltare rispetto al parenchima e al liquor.

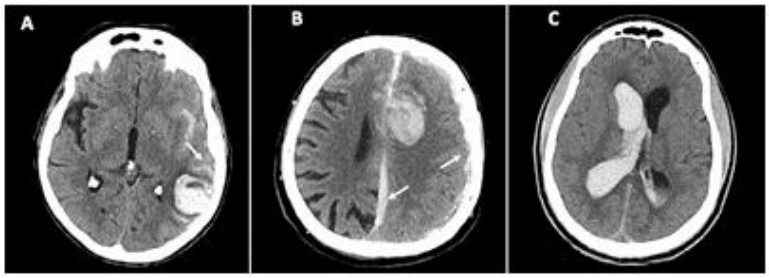


Figura 1: Tomografia computerizzata senza mezzo di contrasto (NCCT) con evidenza di ICH secondarie. (A) ICH da MAV in sede temporale. (B) ICH in sede frontale con associata SAH. (C) IVH isolatata. (*Da U. Pensato et al., «Non-contrast CT findings suggestive of secondary intracerebral haemorrhage», European Stroke Journal, vol. 11, fasc. 1, p. aakaf010, gen. 2026, doi: 10.1093/esj/aakaf010.)*

Oltre a confermare la presenza di sangue, la NCCT permette di evidenziare la sede, la densità, le caratteristiche morfologiche, il volume della lesione e assieme queste variabili consentono di delineare un quadro patologico più preciso. Il volume in particolare costituisce un parametro fondamentale per il suo essere fattore predittivo riguardo la tendenza espansiva dell'ematoma, che correla con un tasso di mortalità più elevato. (26)

La metodica in questione offre anche la possibilità di valutare l'eventuale presenza di complicanze associate all'ICH quali shift della linea mediana, idrocefalo, estensione dell'emorragia nel comparto ventricolare (IVH) e l'effetto massa. (26)

Sulla base di tali elementi, appare chiaro come l'esame non contrastografico rivesta un ruolo non solo sotto l'aspetto diagnostico, ma anche per la valutazione prognostica.

Gli elementi radiologici di base valutabili con la NCCT sono:

- Localizzazione
- Eventuale Estensione intraventricolare (IVH)
- Volume dell'ematoma, densità e forma.

Nella descrizione della sede è importante differenziare se questa sia profonda (nuclei della base, talamo, capsula interna) o superficiale/lobare oppure sovra o sottotentoriale, poiché la gestione e gli esiti, secondo le evidenze scientifiche, tendono a variare. La sede fornisce anche indicazioni circa l'eventuale presenza di una causa macrovascolare e questo soprattutto per ematomi in fossa cranica posteriore o nelle sedi lobari. (8)

In merito al volume, la stima viene effettuata mediante lo score ABC/2 che grazie a 3 parametri permette di valutare e monitorare i cambiamenti dell'ematoma con un'alta accuratezza. Come accennato, è il fattore di riferimento che permette tramite NCCT di valutare *l'espansione dell'ematoma* (HE) che è presente in percentuali variabili dei pazienti dopo 24 ore dall'esordio. L'HE è definita formalmente come l'incremento volumetrico dell'ematoma di una quantità pari o superiore 6 mL oppure come una crescita superiore al 33% tra la TC eseguita in ingresso e quella eseguita successivamente. (30,31)

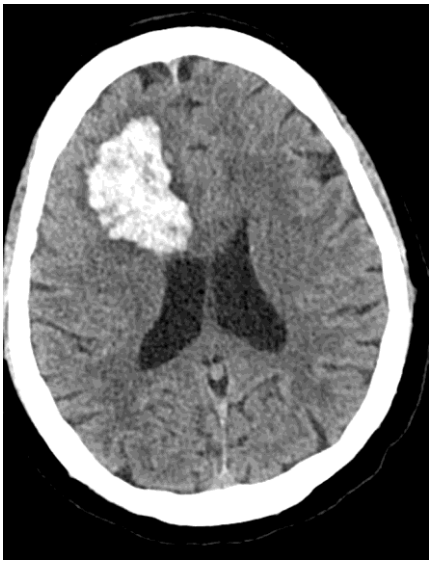


Figura 2: paziente 23 dello studio. All'NCCT si apprezza un ematoma in sede frontale destra.

Il volume, in accordo con lo studio pioneristico di Barras e le conferme dei trial PREDICT, si associa ad altri due forti indicatori predittivi: *la densità e la morfologia*. È nota, infatti, la tendenza espansiva degli ematomi voluminosi con margini irregolari e grande eterogeneità di densità specialmente entro le prime 3 ore dall'esordio. (32)

L'NCCT, nello studio dell'HE, integra le informazioni di questi 3 parametri con i dati di alcuni specifici marcatori visibili alle immagini.

Il primo fu lo *swirl sign* o segno del vortice, descritto da *Barras* nel 2009 definisce aprendo la strada alla ricerca di ulteriori marcatori, tra i quali annoveriamo:

- Il *Black Hole sign* (segno del buco nero) che viene definito come un'area relativamente ipodensa e incapsulata dall'ematoma principale iperdenso e con differenza di densità tra le due regioni maggiore di 28 HU.
- Il *Blend Sign* (segno di miscela) è invece dato dalla fusione tra due aree la cui densità differisce di almeno 18 HU. (33,34)



Figura 3: "segno del buco nero", particolarmente marcata la differenza di densità rispetto all'ematoma circostante. (*Modificato da Li Q, Zhang G, Huang YJ, Dong MX, Lv FJ, Wei X, et al. Blend Sign on Computed Tomography: Novel and Reliable Predictor for Early Hematoma Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage. Stroke. agosto 2015;46(8):2119–23. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009185*)

Ulteriori segni descritti in letteratura comprendono *l'Island sign e il satellite sign*.

È tuttavia doveroso specificare, come la qualità predittiva di questi marcatori sia tempo dipendente poiché l'ipodensità raggiunge una sensibilità dell'80% se l'esame è eseguito entro le 2 ore dall'esordio, mentre il blend sign tende a perdere specificità dopo le 6 ore.

Le evidenze scientifiche mostrano che l'imaging ultra-precoce registra una bassa capacità discriminativa isolata i marcatori in questione affiancano la valutazione del rischio di HE, ma non sono risolutivi. (30)

Gli stessi parametri e marcatori usati per lo studio dell'HE, possono essere impiegati per la valutazione dell'emorragia intraventricolare da ICH. Uno studio retrospettivo eseguito su 731 pazienti ha evidenziato due risultati significativi: nel 95% dei soggetti in esame la presenza di margini irregolari si associa volumi maggiori di emorragia all'interno dei ventricoli, mentre i marcatori di ipodensità si associano a una espansione dell'ematoma intraventricolare in circa il 25%. (35)

Complessivamente, l'NCCT mantiene, in fase acuta, il primato come esame strumentale di riferimento grazie alla sua elevata accessibilità e velocità di esecuzione a differenza della risonanza magnetica. (3)

1.5.2 Risonanza magnetica in acuto

La risonanza magnetica, in fase acuta o iperacuta, si inserisce come esame di supporto poiché la sensibilità è tendenzialmente pari a quella della NCCT, non fornendo di conseguenza ulteriori informazioni, se non per microsanguinamenti. Lo status del paziente, inoltre, potrebbe scontrarsi con la maggiore durata della procedura e questo rappresenta un ulteriore punto che rende la NCCT preferibile rispetto alla risonanza.(26) Risulta, invece, più sensibile nel rilevare sanguinamenti cronici e mostra una sensibilità più alta della TAC se consideriamo piccole IVH (100% vs 97%). (5)

1.5.3 Imaging di secondo livello

L'NCCT permette di eseguire una valutazione immediata del quadro emorragico e stabilire un iniziale rischio di espansione, ma una volta stabilita la diagnosi di ICH si rendono necessarie indagini strumentali di secondo livello al fine di individuare la causa dell'emorragia, strettamente correlata con età e fattori di rischio vascolari. Circa l'85% delle ICH è legata a patologia dei piccoli vasi quali SVD e CAA, mentre la restante parte è coperta dalle forme macrovascolari tra cui MAV, aneurismi, cavernomi, trombosi venosa cerebrale.

Le linee guida ESO/EANS del 2025 indicano che, l'esame di riferimento dopo la NCCT, per individuare cause macrovascolari, è l'angio-TC (CTA). Questa procedura ha una maggior reperibilità, non è invasiva e presenta specificità e sensibilità pari rispettivamente al 99% e 95%. (8,36)

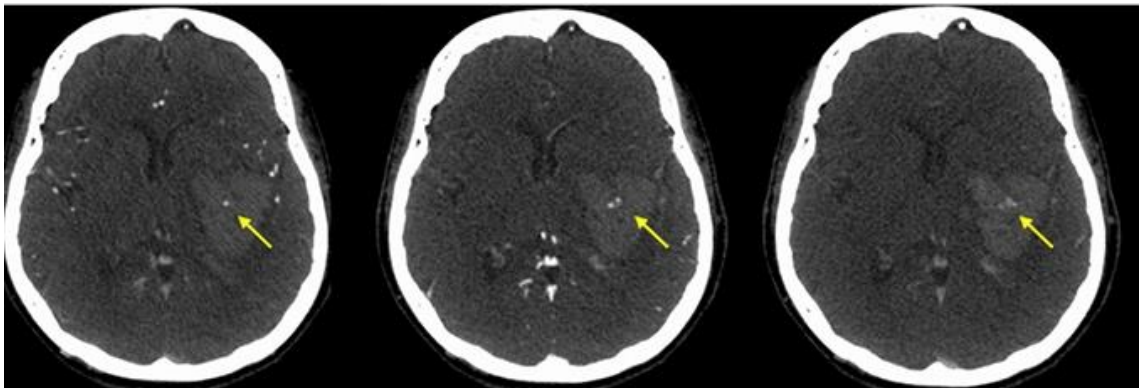


Figura 4: CTA multifase con visione di spot sign (freccia gialla). (*modificato da U. Pensato et al., «Non-contrast CT findings suggestive of secondary intracerebral haemorrhage», European Stroke Journal, vol. 11, fasc. 1, p. aakaf010, gen. 2026, doi: 10.1093/esj/aakaf010.)*

L’angio Tc, inoltre, fornisce informazioni prognostiche e predittive sull’espansione. attraverso alcuni marcatori radiologici come lo “*spot sign*”. Definito come dei foci di enhancement da stravaso del mezzo di contrasto il suo riscontro si integra con quello dei marcatori della NCCT aumentando l’accuratezza predittiva dell’espansione dell’ematoma. Sulla base di tali dati sono stati ideati diversi score, ma il massimo livello di interazione tra i marcatori con e senza mezzo di contrasto è rappresentato dal “*Black and white sign*” nel quale la sovrapposizione spaziale fra l’ipodensità all’NCCT e lo spost sign evidenzia l’attività espansiva dell’ematoma. Questi dati sono stati validati da diversi studi di coorte mostrando fino a un 79% di valore predittivo positivo in analisi multicentriche. (13)

Oltre al carattere prognostico la CTA viene impiegata per selezionare determinati pazienti che dovranno essere sottoposti successivamente a metodiche invasive, tra cui la DSA, particolarmente utile per individuare malformazioni artero-venose e fistole durali in casi di negatività all’ angiografia stadard. (8,37)

In caso di angio-TC negativa si può considerare come ulteriore esame la risonanza magnetica o la angio-RM (MRA). Passata la fase acuta, infatti la risonanza può dare un valido contributo mediante particolari sequenze come la DWI, che presentano una resa diagnostica alta nel rilevare anomalie neoplastiche o vascolari.(8,26)

Nel sospetto di una Trombosi Venosa Cerebrale, ad esempio è possibile affiancare alla CTA anche altri esami come la angio RM o la venografia (CTV) che mostrano sensibilità elevata nel rilevare tale condizione patologica. (8,38)

Sulla base delle evidenze a disposizione sia la CTA sia la MRA presentano ottima accuratezza diagnostica, ma in pazienti selezionati con AngioTC/RM negativi la angiografia a sottrazione digitale (DSA) rimane lo standard di riferimento (8,26,39).

Le linee guida più recenti raccomandano l’impiego della DSA in 3 classi:

- Soggetti con s-ICH a livello lobare ed età inferiore a 70 anni
- Soggetti con s-ICH profonda o in fossa cranica posteriore ed età inferiore a 45 anni
- Soggetti con s-ICH profonda/fossa posteriore di età compresa fra 45 e 70 anni, assenza di patologia ipertensiva in anamnesi (5,8,39)

La risonanza, grazie invece a sequenze sensibili per il sanguinamento (T2/SWI) trova impiego anche nella ricerca dell'eziologia non strutturale mediante l'identificazione di marcatori di SVD; le stesse linee guida ne raccomandano infatti l'utilizzo in pazienti con sospetta angiopatia amiloide cerebrale. (5,12)

Tali marcatori sono la base dello score MACRO, che per punteggio pari o superioriore a 6 indica un basso rischio di eziologia macrovascolare. In questo modo la risonanza oltre a darci informazioni sull'eziologia ci permette di evitare di ricorrere a procedure invasive non necessarie. (40)

Negli ultimi anni sono stati poi sviluppati degli score predittivi per l'eziologia proprio con il fine di individuare con maggior facilità i pazienti da indirizzare a procedure più complesse. (8)

Il principale è il *DIAGRAM prediction score*, validato nel 2018. Mettendo insieme l'età del paziente e la sede dell'emorragia si ottiene una buona capacità discriminatoria che risulta eccellente se si aggiungono i risultati della CTA nel rilevamento dei segni di malattia dei piccoli vasi. (41)

In sintesi, l'algoritmo diagnostico secondo le linee guida ESO/EANS del 2025 prevede dopo NCCT e successiva CTA negativa, in presenza di un forte sospetto di causa macrovascolare, la DSA come esame di riferimento per soggetti giovani, con emorragie lobari o cerebellari e senza storia di ipertensione.(8)

La DSA, che sarà oggetto di approfondimento nel capitolo seguente, è l'esame principe per l'individuazione di anomalie molto piccole come le micro-MAV che non possono essere trascurate nel contesto epidemiologico e clinico delle s-ICH.

1.6 Trattamento

L'ICH è un'urgenza/emergenza neurologica tempo dipendente. Il quadro clinico può precipitare in tempi estremamente rapidi a causa dell'espansione dell'ematoma portando a incremento della pressione endocranica e sindromi da erniazione.
La gestione dell'ICH richiede stabilizzazione delle funzioni vitali, rapido controllo dei fattori modificabili di espansione, trattamento delle complicanze e valutazione neurochirurgica ed eziologica. I pazienti devono essere assistiti in stroke unit organizzata o terapia

intensiva/neurointensiva in base alla gravità, con monitoraggio neurologico e fisiologico ravvicinato. (4,10,23)

La gestione del paziente con ICH si compone di diverse fasi che verranno brevemente indicate di seguito.

1.6.1 Stabilizzazione del paziente e gestione iniziale

La protezione delle vie aeree è indicata in presenza di riduzione della coscienza, perdita dei riflessi protettivi, insufficienza respiratoria o rapido deterioramento. Non è tuttavia sostenibile che quasi tutti i pazienti con emorragia della fossa posteriore richiedano intubazione: l'indicazione dipende dallo stato clinico e non dalla sola sede. Devono inoltre essere mantenute normossia, normocapnia, euglicemia e normotermia, trattando febbre e alterazioni metaboliche. A conferma di ciò diversi studi osservazionali riportano che circa il 30% dei pazienti con ICH sovratentoriale e quasi tutti quelli con emorragia a livello della fossa cranica posteriore (cervelletto e tronco encefalico) necessitano di una rapida intubazione. La chirurgia si valuta in base all'eziologia, al grado di espansione dell'ematoma, dell'erniazione e del deterioramento cognitivo. (17)

La profilassi delle crisi con farmaci antiseizure non è raccomandata routinariamente in assenza di eventi clinici o elettroencefalografici. Il monitoraggio EEG continuo può essere utile nei pazienti con alterazione inspiegata della coscienza o sospetto di crisi non convulsive. La profilassi del tromboembolismo venoso deve combinare compressione pneumatica intermittente precoce e, quando la stabilità radiologica lo consente, eparina a basso dosaggio secondo valutazione individuale. (17,26)

1.6.2 Gestione in acuto della terapia anticoagulante, terapia emostatica

In caso di terapia anticoagulante in atto le linee guida attuali prevedono l'immediata interruzione e somministrazione degli antidoti in base alla molecola usata, al fine di evitare l'espansione dell'ematoma. (8,39)

Nelle ICH associate ad antagonisti della vitamina K la vitamina K endovenosa deve essere associata a concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori; la vitamina K da sola non garantisce una correzione sufficientemente rapida. Per dabigatran l'antidoto specifico è Idarucizumab. Per gli inibitori del fattore Xa può essere utilizzato andexanet

alfa nei contesti appropriati; il concentrato di complesso protrombinico rappresenta un'alternativa quando l'antidoto non sia disponibile o indicato. (4,8,10)

Accanto agli antidoti specifici si inseriscono delle molecole con funzione emostatica, tra cui il fattore VII ricombinante. Il trial FAST del 2008 ha mostrato un ruolo di tale fattore nel rallentamento dell'espansione dell'ematoma, senza però evidenziare una significativa ripresa funzionale o un miglioramento in termini di sopravvivenza; paradossalmente, si è visto un aumento degli eventi tromboembolici arteriosi nei soggetti trattati con dosi elevate. Le attuali linee guida ESO/EANS 2025, in generale, ne sconsigliano l'uso come terapia di riferimento, mantenendolo invece in contesti altamente selezionati. (8,42)

1.6.3 Controllo della pressione arteriosa

L'aumento pressorio è comune in fase iperacuta. La gestione della pressione arteriosa nelle prime fasi è fondamentale al fine di controllare il sanguinamento, l'espansione dell'ematoma e il rischio di recidiva. Nonostante in passato si tendesse in questa fase a mantenere valori di pressione arteriosa più elevati per mantenere un'adeguata perfusione cerebrale, le successive evidenze cliniche hanno suscitato molta incertezza su questo punto, mostrando che una buona pressione di perfusione può essere mantenuta anche mantenendo valori pressori più bassi in fase acuta di ICH. (26)

La riduzione della pressione sistolica nei pazienti con ICH lieve o moderata e valori compresi approssimativamente tra 150 e 220 mmHg è generalmente sicura quando ottenuta precocemente, in modo graduale e stabile. Un target intorno a 140 mmHg, evitando oscillazioni e ipotensione, può ridurre l'espansione e favorire una modesta migliore distribuzione degli esiti funzionali, sebbene non sia stato dimostrato un chiaro beneficio sulla mortalità. (8,26,43)

1.6.4 Trattamento dell'ipertensione endocranica ed eventuale inondamento ventricolare.

Il deterioramento da effetto massa, idrocefalo o erniazione richiede intervento urgente. Misure temporanee comprendono elevazione del capo, analgesia e sedazione, ottimizzazione della ventilazione e, nei casi appropriati, terapia iperosmolare. Corticosteroidi non sono indicati nell'edema peri-ematomale dell'ICH primaria. (10)

Il drenaggio ventricolare esterno è indicato in presenza di idrocefalo associato a compromissione neurologica. Nelle IVH estese può facilitare il controllo della pressione e il drenaggio liquorale, ma l'ostruzione del catetere è frequente. Trombolisi intraventricolare e tecniche endoscopiche possono accelerare la clearance ematica in pazienti selezionati; il beneficio funzionale rimane tuttavia incerto e la selezione ottimale non è definite. (4,43)

1.6.5 Il ruolo della chirurgia nelle ICH sovratentoriali.

L'obiettivo della chirurgia è ridurre effetto massa e carico di prodotti ematici limitando il danno da accesso. La decisione deve considerare età, stato funzionale premorboso, GCS, sede, volume, dominanza emisferica, rapporto con aree eloquenti, IVH, segni di erniazione, eziologia e tempo dall'esordio. (4,10)

La craniotomia tradizionale (open), è stata considerata come trattamento di scelta per la gran parte dei pazienti in vari trials, ma le attuali evidenze scientifiche basate su analisi di studi come MISTIE III e STICH I/II, non mostrano una superiorità in termini di mortalità e recupero funzionale a 3-12 mesi e in generale il ruolo di tale approccio in questi casi rimane incerto, pur suggerendo che l'intervento possa essere sicuro e di beneficio in alcuni sottogruppi di pazienti come ruolo salvavita in paziente con deterioramento neurologico progressivo. (7,8)

Per quanto riguarda le caratteristiche dell'ICH si è osservato un minimo miglioramento della sopravvivenza nei soggetti con ICH superficiale e senza estensione intraventricolare. (7,26)

La craniectomia decompressiva, tecnica utilizzata ampiamente nel contesto ischemico, se applicata allo scenario emorragico, ha come razionale quello di ridurre l'effetto massa dell'ematoma non violando chirurgicamente le aree cerebrali con la chirurgia. (5,26)

Il trial SWITCH del 2024, tuttavia, non ha mostrato una significatività statistica tale da poter confermare questa asserzione ed è stato interrotto precocemente non raggiungendo una dimostrazione conclusiva di superiorità rispetto alla craniotomia open con evacuaizone dell'ematoma. (44) Allo stato attuale, la decompressione senza evacuazione potrebbe portare beneficio nei soggetti di età compresa fra 18-75 anni e ICH localizzata a livello talamico o dei gangli della base. (3)

Le tecniche mininvasive includono aspirazione stereotassica o endoscopica, evacuazione attraverso accessi tubulari e trombolisi tramite catetere. MISTIE III ha dimostrato la possibilità di ridurre il volume residuo con aspirazione e alteplase, senza raggiungere un beneficio funzionale significativo nell'analisi primaria; analisi secondarie suggeriscono un'associazione tra evacuazione più completa e migliori esiti, ma non provano da sole causalità. È quindi essenziale distinguere endpoint radiologici da endpoint clinici. Il trial ENRICH ha fornito evidenze favorevoli per l'evacuazione mininvasiva precoce in pazienti selezionati con ICH sopratentoriale di 30-80 mL, con segnale di beneficio principalmente nelle emorragie lobari. L'applicabilità alle emorragie profonde rimane incerta e non deve essere generalizzata. Eterogeneità di tecnica, timing e selezione limita il confronto tra studi. (4,8)

Il drenaggio ventricolare esterno (DVE) viene impiegato in caso di estensione ventricolare dell'ematoma, condizione che si verifica nel 30-50% dei pazienti con ICH. In questi soggetti il problema principale è il rischio di idrocefalo ostruttivo con un importante peggioramento della prognosi. Il posizionamento della DVE può essere utilizzato da solo o in associazione con altri tipo di manovre sia chirurgiche tradizionali che neuroendoscopiche. (8,26,45).

Tuttavia, a qualità delle evidenze, anche in questo caso, rimane bassa a causa dell'alto rischio di bias per eterogeneità dei gruppi e piccole dimensioni del campione analizzato. (8)

1.6.6 ICH infratentoriali

Discorso diverso va effettuato sulle emorragie localizzate in fossa cranica posteriore.

L'emorragia cerebellare può deteriorare rapidamente per compressione del tronco e idrocefalo ostruttivo. In presenza di deterioramento neurologico, compressione del tronco, idrocefalo o volume superiore a circa 15 mL, l'evacuazione chirurgica urgente è generalmente raccomandata o fortemente considerata, nonostante l'assenza di grandi trial randomizzati. (4,10)

Il diametro superiore a 3 cm è un criterio tradizionale, ma il volume e il quadro clinico-radiologico complessivo sono più informativi. (8,26)

Il posizionamento isolato di un DVE in un paziente con ematoma cerebellare compressivo può essere insufficiente e, in presenza di obliterazione delle cisterne, teoricamente favorire una gradient pressure dannosa; non deve quindi ritardare la decompressione della fossa posteriore quando indicata. Le emorragie primitive del tronco encefalico sono di norma trattate conservativamente, salvo situazioni eccezionali o diagnosi di lesione strutturale suscettibile di trattamento. (7,26)

1.6.7 Ruolo dell'eziologia

Nelle ICH secondarie il trattamento deve perseguire due obiettivi distinti: controllare le conseguenze acute dell'emorragia e prevenire il risanguinamento mediante trattamento della causa. Il timing della procedura eziologica dipende dalla stabilità del paziente, dall'angioarchitettura e dal rischio immediato della lesione. (8,39,46)

La rottura di un aneurisma determina tipicamente emorragia subaracnoidea aneurismatica, talvolta associata a una componente intraparenchimale. Non tutte le ICH da aneurisma possono essere assimilate alle ICH secondarie isolate. Il trattamento dell'aneurisma mediante clipping o coiling deve essere precoce e deciso collegialmente. Un voluminoso ematoma con effetto massa e deterioramento può favorire un approccio microchirurgico con evacuazione e clipping contestuale; l'endovascolare è spesso preferito quando non vi sia necessità di decompressione immediata e l'anatomia sia favorevole. (39,46)

Nelle ICH associate a CAA o small vessel disease la chirurgia non è eradicativa. I dati di MISTIE III suggeriscono che il grado di malattia dei piccoli vasi possa modificare gli esiti dopo evacuazione mininvasiva e che un volume residuo ridotto sia associato a prognosi migliore, senza consentire indicazioni assolute. Nella CAA la chirurgia può essere tecnicamente fattibile, ma età, fragilità, stato neurologico e volume iniziale condizionano fortemente l'esito. (47,48)

Le micro-MAV costituiscono una causa rara ma clinicamente rilevante di ICH, soprattutto nei pazienti giovani. Le loro ridotte dimensioni e la possibilità di occultamento angiografico iniziale rendono essenziale un algoritmo diagnostico graduale e, quando il sospetto persiste, la ripetizione differita dello studio angiografico. Questi elementi introducono la trattazione delle malformazioni arterovenose cerebrali e, successivamente, delle micro-MAV. (9,49)

CAPITOLO 2

MALFORMAZIONI ARTEROVENOSE (MAV)

Poiché le micro-malformazioni arterovenose rappresentano una variante peculiare dello spettro delle MAV cerebrali, è necessario analizzare preliminarmente le caratteristiche anatomiche, fisiopatologiche e cliniche delle malformazioni arterovenose cerebrali nel loro complesso

2.1 Definizione e classificazione

Con il temine *malformazione artero-venosa* (*MAV)* si fa riferimento ad una connessione anomala, non di natura neoplastica, tra arterie e vene per mezzo di un groviglio di vasi displastici e senza una interposizione di un letto capillare fra i due comparti vascolari. (50)

Rappresentano un'entità eterogenea e possono essere distinte in base alla sede, alle dimensioni, alla struttura e al pattern clinico. Nel contesto del sistema nervoso la loro localizzazione può essere a livello cerebrale, sul tronco encefalico, sul cervelletto o midollo spinale. Parleremo da qui in avanti delle sole MAV cerebrali.

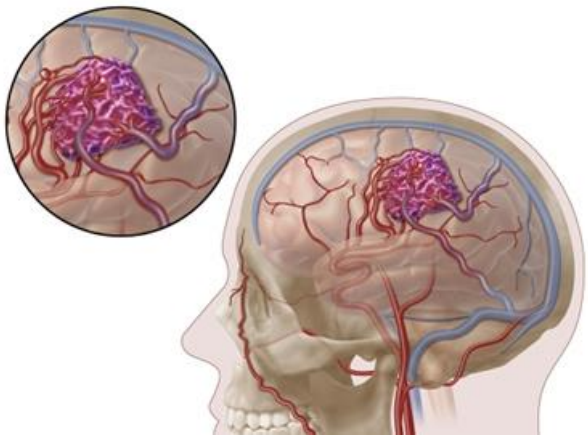


Figura 5:illustrazione di una malformazione artero-venosa cerebrale. (da C. P. Derdeyn et al., «Management of Brain Arteriovenous Malformations: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association», Stroke, vol. 48, fasc. 8, ago. 2017, doi: 10.1161/STR.0000000000000134.)

Nonostante questa eterogeneità di sede la gran parte delle MAV ha una localizzazione sovratentoriale mentre quelle in fossa cranica posteriore, sebbene più rare, interessano il cervelletto e si associano ad un rischio di rottura elevato. Malformazioni di questo tipo in realtà possono essere riscontrate al di fuori del sistema nervoso e ciò rende la patologia trasversale a più discipline. Un esempio è la malattia di *Rendu-Osler-Weber* dove la presenza di MAV in vari distretti corporei, soprattto polmonare, rappresenta una delle caratteristiche distintive di questa entità patologica. (51,52)

Le malformazioni artero-venose cerebrali sono classificate secondo il modello della ISSVA (*international society for the study of vascular anomalies*). Questa classificazione fu adottata nel 1996 e divide le anomalie vascolari in due grandi tipologie: tumori vascolari e malformazioni vascolari. Le MAV in particolare appartengono al sottogruppo delle *malformazioni vascolari semplici* dove sono inserite anche le forme capillari, linfatiche, venose e le fistole artero-venose. (53)

Questa classificazione, puramente descrittiva presenta dei limiti di carattere anatomo patologico poiché è molto generica e statica. Per superare queste criticità, nel 1998, è stata proposto da *Chaulupka e Huddle* un nuovo schema integrando le caratteristiche anatomiche, fisiopatologiche e angiorchitetturali delle lesioni. In questo modello le MAV rientrano nel sottogruppo specifico delle malformazioni con shunt arterovenoso ad alto flusso dove sono inserite anche: le fistole arterovenose piali, le fistole carotido-cavernose dirette, le fistole arterovenose durali e le malformazioni della vena di Galeno. (54)

2.2 Epidemiologia

I dati epidemiologici risultano estremamente influenzati dall'accessibilità alle metodiche di imaging e dal carattere spesso asintomatico delle lesioni.

2.2.1 Incidenza e prevalenza

Le malformazioni artero-venose non mostrano differenza in base al sesso e si manifestano generalmente fra la quarta e la quinta decade di vita. Rappresentano, inoltre, la causa più frequente di ICH non traumatica in soggetti giovani con età inferiore ai 35 anni. (21)

Analizzando i tassi di incidenza e prevalenza emergono dei dati apparentemente contrastanti. Il primo studio di popolazione, ancora oggi considerato pietra miliare, è quello relativo alla popolazione della contea di *Olmsted* in Minnesota, pubblicato nel 1996. Tale analisi retrospettiva ha evidenziato un tasso di incidenza pari a 2,05 casi per 100000 abitanti all'anno, su tutta la popolazione generale di quella regione. Pur avendo analizzato solo 48 pazienti nell'arco di 27 anni, l'importanza di questa indagine risiede nell'aver registrato un incremento del numero di lesioni in concomitanza con l'avvento delle nuove metodiche di imaging. Ciò a dimostrazione dello stretto legame tra incidenza e accuratezza delle tecniche neuroradiologiche. I più recenti studi epidemiologici

riportano un tasso di incidenza di 1,3 casi per 100.000 abitanti all'anno, con un 58% dei soggetti che esordisce con quadro emorragico e il 34% con crisi convulsive. (52,55,56)

In base ai dati di popolazione, la prevalenza è compresa fra i 10 e 18 casi ogni 100.000, ma non tutti gli studi sono in accordo con questi dati; l'analisi di Morris et al. ad esempio, arriva a stimare anche 50 casi. È, tuttavia, necessario considerare che i tassi di rilevazione possono modificarsi nel tempo in base alla popolazione considerata e alla possibilità di accesso alle indagini neuroradiologiche. Una revisione sistematica finlandese, ad esempio, ha evidenziato un tasso di prevalenza del 10% nei soggetti con teleangectasia emorragica. (55,57,58)

Concludendo possiamo affermare che questi dati ci forniscono un'immagine di come sia la situazione epidemiologica riguardo le MAV ma tenendo presente che l'incidenza reale è probabilmente sottostimata e che le micro-MAV rappresentano un'entità ancora più difficili da quantificare.

2.4 Eziopatogenesi

La base eziopatogenetica di queste lesioni è in parte sconosciuta, così come le eventuali basi genetiche che sono ancora oggi oggetto di studio. Tra le ipotesi più accreditate vi è quella che considera le malformazioni arterovenose cerebrali come anomalie congenite dovute a disordini dello sviluppo embriogenico nelle prime tre settimane di vita. In questa fase le strutture da cui hanno origine i vasi intracranici non maturano correttamente e invece di differenziarsi portano alla formazione di questa matassa di vasi displastici senza uno sviluppo di rete capillare.(59)

Vi sono tuttavia delle evidenze a favore dell'asserzione secondo cui le MAV siano in realtà lesioni a maturazione postnatale. La maggior parte di queste, infatti, viene rilevata tra la quarta e quinta decade di vita, e si è visto che in termini di storia naturale della patologia alcune tendono a ricrescere post trattamento oppure possono andare incontro a regressione in maniera del tutto autonoma. (59)

Nel 95% dei casi le MAV si presentano come lesioni sporadiche (60) e solo un 5% si vede associato a patologie ereditarie. I modelli genetici si basano principalmente sulla malattia di Rendu-Osler-Weber, precedentemente citata. Chiamata anche teleangectasia emorragica, è legata a mutazioni a carico di diversi geni, tra cui TGF beta, ENG e ALK1,

che se alterati conducono allo sviluppo di malformazioni vascolari in differenti distretti corporei. Sebbene l'interessamento cerebrale sia raro rispetto al distretto polmonare, si è vista una maggior presenza di lesioni nelle forme ALK1 e ENG mutate.

Sulla base di queste considerazioni nel 2014, *Wanqui et al*. hanno proposto un modello che integra la perdita di funzionalità genica con stimolo angiogenetico, presenza aumentata di citochine pro-infiammatorie e stress emodinamico. (59)

Le evidenze disponibili suggeriscono dunque che le MAV cerebrali non debbano essere considerate esclusivamente malformazioni congenite statiche, ma lesioni biologicamente dinamiche nelle quali fattori genetici, angiogenetici ed emodinamici contribuiscono all'evoluzione clinica e morfologica.

2.5 Anatomia vascolare

Le malformazioni arterovenose cerebrali si distinguono rispetto alle altre anomalie vascolari sia da un punto di vista emodinamico sia anatomico e angioarchitetturale. Le strutture che ne determinano le implicazioni clinico-radiologiche sono: il n*ido vascolare, i vasi afferenti e il sistema di drenaggio.*

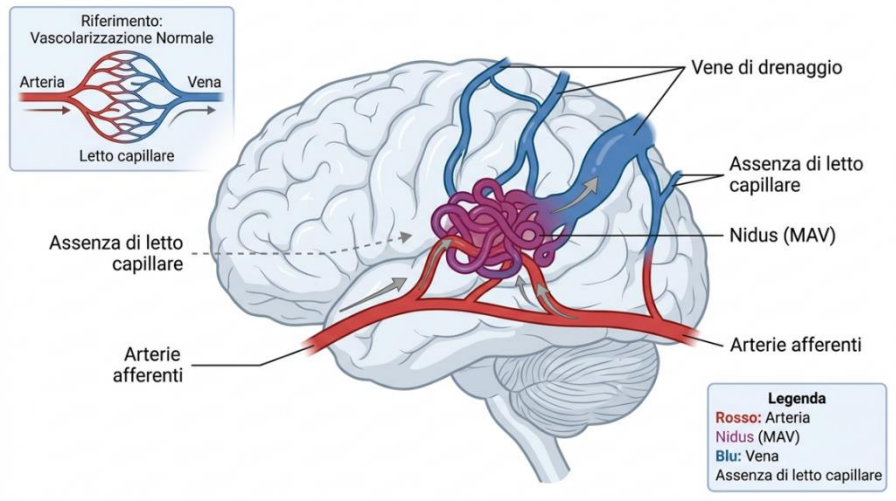


Figura 6: Schema della struttura anatomica di una MAV. Si osservano le arterie afferenti, il nidus displastico e le vene di drenaggio. Immagine creata con BioRender.com

Il nidus rappresenta la struttura patognomonica della malformazione e da questo ne derivano parte delle caratteristiche neuroradiologiche. Consiste, come accennato precedentemente, in un groviglio di vasi ad andamento tortuoso e può essere analizzato dal punto di vista

morfologico, topografico e volumetrico. Tale eterogeneità, come descritto da Lawton, ha dei risvolti in termini di complessità della gestione chirurgica e del rischio emorragico.

In base alla struttura vascolare è possibile distinguere due tipologie di nidi:

- La forma compatta, che presenta una rete vascolare ben circoscritta e delimitata rispetto al parenchima circostante, con un pattern ben definito a livello angiografico
- La forma diffusa, che si associa alla presenza di porzioni di parenchima cerebrale frammisto ai vasi intranidali; tale composizione, priva di margini ben definiti, rende la lesione molto più sfumata e complessa da visualizzare.

Il secondo pilastro anatomico è determinato dalla componente arteriosa, rappresentata dai vasi che riforniscono il nidus. (61)

L'afflusso di sangue al nidus non sempre è dipendente da una sola struttura arteriosa, ma può far riferimento a più direttrici. Tra le arterie maggiormente implicate troviamo la cerebrale media (circa 89% delle lesioni) e l'arteria cerebrale posteriore (53% delle lesioni). (61)

In base al rapporto che le arterie sviluppano con il nidus è possibile descrivererne 5 sottotipi:

- *Arteria afferente principale (feeder)*: si tratta di un vaso di elevato calibro, confluente direttamente nella malformazione e a localizzazione subaracnoidea.
- *Arteria di transito*: presenta un diametro inferiore rispetto al vaso principale. Lungo il suo tragitto, che non termina nel nidus, stringe rapporto con i vasi e le strutture circostanti ed emette una serie di collaterali dirette verso la MAV stessa o verso il parenchima cerebrale.
- *Arteria passante*: ha un decorso laterale in corrispondenza del margine della malformazione e presenta un calibro inferiore rispetto all'arteria di transito. La sua importanza è di natura operativa poiché, nella fase di dissezione dell'aracnoide, il suo isolamento permette di evitare complicanze ischemiche e di sanguinamento
- *Arteria perforante*: è un'arteria di minuscole dimensioni, con calibro dell'ordine dei millimetri, ma caratterizzata da un regime pressorio particolarmente elevato. Origina dai tronchi principali e decorre all'interno del nidus.

- *Arteria coroidea*: è un vaso paragonabile ai rami perforanti, fatta eccezione per il suo decorso localizzato a livello intraventricolare, dove stringe rapporti con la superficie ependimale e con l'eventuale porzione profonda della malformazione.

Il terzo e ultimo cardine anatomico è il drenaggio venoso. Il tipo di drenaggio condizione l'accessibilità chirurgica della lesione e può essere distinto in tre differenti tipologie:

- Il *drenaggio superficiale* coinvolge le grandi strutture venose superficiali: seno sagittale superiore, trasverso, sigmoideo, seno cavernoso, seni petrosi e le grandi vene anastomotiche di Labbè e di Trolard.
- Il *drenaggio profondo* è analogo a quello delle strutture encefaliche profonde: Vene Cerebrali Interne, Vene Basali di Rosenthal, la Grande vena di Galeno e il Seno Retto. In questo contesto le vene di scarico, in caso di sanguinamento, sono particolarmente complesse da gestire; queste, mostrano infatti elevata tendenza alla retrazione e al sanguinamento. Queste caratteristiche, associate alla difficile accessibilità, rendono il drenaggio venoso un fattore critico nella gestione chirurgica.
- Il *drenaggio misto* invece presenta caratteristiche di entrambi i precedenti ed è tipico delle grandi lesioni.

In modo simile a come si classifica la componente arteriosa, è possibile classificare le strutture venose in:

- *Una vena di scarico principale*: dove fluisce la gran parte del sangue in uscita dai vasi intranidali
- *Delle vene secondarie*: sono vasi di calibro minore, presenti generalmente nelle MAV di grandi dimensioni
- *Vasi di scarico profondi*: sono presenti in circa un terzo delle MAV e associati, principalmente a lesioni localizzate in profondità.

Risulta importante specificare che le vene di drenaggio non hanno le stesse caratteristiche morfo-istologiche dei vasi fisiologici, poiché l'assenza di un letto capillare interposto e l'alto flusso permette un'alterazione delle normali proprietà emodinamiche favorendo un processo di *arterializzazione* e spesso presentano delle dimensioni aumentate per lo sfiancamento dovuto all'alto flusso che ricevono. (62)

2.4 Classificazioni clinico-operative

2.4.1 Ruolo dei modelli classificativi

Le malformazioni artero-venose cerebrali presentano una caratteristica peculiare, ossia quella di essere sempre diverse a causa della complessità anatomica delle varie componenti. Questo è causa di difficoltà di standardizzazione organizzativa e terapeutica, ed è per questo che nel corso degli anni si è cercato di creare dei modelli classificativi. Tali schemi hanno come finalità quella di valutare, in maniera quanto più affidabile possibile, i rischi terapeutici e le complicanze intra e post-operatorie, permettendo di definire l'operabilità o meno della lesione. Questo consente di indirizzare il paziente verso un trattamento ottimale che non è detto sia sempre di natura strettamente chirurgica. Una classificazione per essere funzionale deve poter individuare e descrivere le diverse lesioni senza incorrere nel sottostimare o sovrastimare la gravità del quadro patologico. Nel corso degli anni si sono susseguiti diversi modelli con l'intento di superare i limiti precedenti e migliorare la capacità di dialogo fra i vari specialisti che si occupano di questa patologia.

2.4.2 Classificazioni precedenti al modello Spetzler-Martin

Nel corso degli anni si sono susseguiti diversi modelli organizzativi:

- La classificazione di *Luessenhop e Gennarelli* del 1977 dove vennero considerate esclusivamente le MAV sopratentoriali. (63)
- Il modello di *Luessenhop e Rosa* del 1984 con il quale compare la variabile dimensionale del nidus. Secondo questa classificazione la grandezza del nidus correla direttamente con il numero di peduncoli vascolari ad esso associati. (64)

Queste classificazioni, tuttavia, presentavano dei limiti tra cui l'eccessiva semplificazione, che non permetteva di stimare correttamente il rischio chirurgico.

2.4.3 Classificazione di Spetzler-Martin e limiti associati

La classificazione di Spetzler e Martin, ideata nel 1986, rappresenta attualmente uno dei sistemi classificativi più utilizzati a livello mondiale, per la sua semplicità ed elevata capacità di stima del rischio per le procedure chirurgiche. Il modello in questione supera i limiti precedenti coniugando accuratezza e semplicità di valutazione. (50,64)

Il sistema si fonda sulla valutazione di tre parametri principali: la dimensione massima del nido, l'eloquenza funzionale del parenchima cerebrale circostante e il pattern di drenaggio venoso. La somma dei punteggi parziali attribuiti a ciascuna variabile determina uno score complessivo compreso tra 1 e 5, utile a stratificare la lesione in cinque differenti gradi di crescente complessità chirurgica. (65)

Caratteristica Valutata	Punti Assegnati
Dimensioni dell'AVM	
Piccola (< 3 cm)	1
Media (3–6 cm)	2
Grande (> 6 cm)	3
Eloquenza del cervello adiacente	
Non eloquente	0
Eloquente	1
Tipo di drenaggio venoso	
Solo superficiale	0
Profondo	1

Figura 7: classificazione di Spetzler-Martin. (tabella creata sulla base dei dati di R. F. Spetzler, «A proposed grading system for arteriovenous malformations»

Riguardo al nidus il punteggio è attribuito sulla base in base del diametro misuarato mediante imaging:

- Minore di 3 cm corrisponde a 1 punto.
- Compreso tra 3 cm e 6 cm sono 2 punti.
- Per nidi maggiori di 6 cm vengono considerati 3 punti.

In rapporto al drenaggio venoso si considera la distinzione tra drenaggio superficiale e profondo:

- In presenza di drenaggio superficiale il punteggio è nullo.
- In caso di vasi di drenaggio profondi si attribuisce punteggio pari a 1.

Particolare rilevanza è data alla variante profonda, che per il suo difficile accesso rende la resezione non priva di rischi. Questo, tuttavia, non rappresenta, un criterio di esclusione a priori del paziente dal trattamento. (66)

La terza componente è il rapporto della MAV con le aree cerebrali eloquenti. L'aggettivo "eloquente" è attribuito specifiche aree con funzioni neurologiche ben definite e dove un eventuale insulto può generare deficit neurologici focali. Sono considerate strutture eloquenti: la corteccia motoria, sensitiva, visiva, l'ipotalamo, il talamo, il tronco encefalico, i peduncoli cerebrali e nuclei cerebellari profondi.

Categoria	Aree / Regioni Cerebrali
Aree Eloquenti	• Corteccia sensorimotoria • Aree del linguaggio • Corteccia visiva (primaria) • Ipotalamo e talamo • Capsula interna • Tronco encefalico • Peduncoli cerebellari • Nuclei cerebellari profondi
Aree Non Eloquenti	• Porzione anteriore dei lobi frontali • Porzione anteriore dei lobi temporali • Corteccia cerebellare

Figura 8: tabella con distinzione delle aree eloquenti e non eloquenti definita da Spetzler e Martin. (*creato a partire dai dati di R. F. Spetzler, «A proposed grading system for arteriovenous malformations».)*

Il punteggio attribuito è il seguente:

- Area non eloquente 0 punti
- Area eloquente 1 punto

La classificazione di Spetzler e Martin attribuisce uno score crescente ad ogni singola MAV al crescere del rischio chirurgico. Nelle MAV con score maggiori (IV e V), la presenza di elevata morbidità e mortalità, richiede un approccio più complesso integrando alla chirurgia classica anche o esclusivamente metodiche non chirurgiche come l'embolizzazione e la radiochirurgia. (65,67)

2.4.4 Modello delle tre classi di Spetzler e Ponce

Sulla base dei risultati operativi derivanti dalla raccolta delle casistiche delle MAV classificate con la Spetzler Martin, nel 2011, *Spetzler e Ponce* cercarono di semplificare il modello classico mediante la divisione in un sistema basato su 3 macro-classi:

- Classe A per i gradi I-II
- Classe B per grado III
- Classe C per i gradi IV-V

Con questo modello la gestione tende ad essere unificata. La resezione microchirurgia rappresenta l'approccio

di riferimento per la classe, mentre nelle classi B e C la gestione vede come punto di partenza una valutazione multidisciplinare. Soprattutto per la

classe C, è raccomandata la terapia conservativa, dato l'elevato rischio di morbilità e deficit. (68)

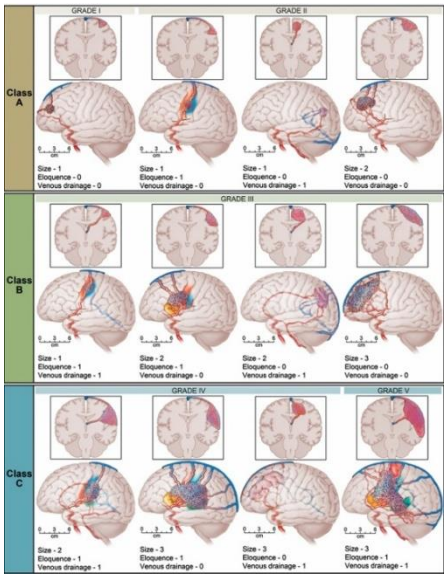


Figura 9: Modello a tre classi di Spetzler-Ponce con classificazione delle MAV in base a dimensioni, drenaggio e aree eloquenti. (*Da R. F. Spetzler e F. A. Ponce, «A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations: Clinical article», JNS, vol. 114, fasc. 3, pp. 842–849, mar. 2011, doi: 10.3171/2010.8.JNS10663*)

2.4.5 Modello di Lawton e Young

La S-M ha rivoluzionato la gestione delle MAV cerebrali, ma nonostante la validità a livello mondiale presenta dei limiti, specialmente nel grado III dove la localizzazione del nidus e il tipo di drenaggio non consentono una stratificazione precisa e univoca dei pazienti. È infatti noto che, specialmente per le funzioni cognitive di livello superiore, l'anatomia strutturale non corrisponda pienamente all'anatomia funzionale e questo rappresenta uno dei limiti di questa scala valutativa. Nella S-M classica, con il solo impiego dei 3 parametri morfo-angiografici, si verifica una omissione delle variabili cliniche e biologiche, le quali dimostrano un peso rilevante nelle decisioni preoperatorie e forte valenza prognostica post-chirurgica. (69)

Sulla base di queste considerazioni, nel 2010, *Lawton et al*. proposero un modello ulteriore definito *Supplemnetary Spetzler-Martin Scale* o *Lawton Young scale*. Tale modello non nasce con un intento sostitutivo, bensì con l'intento di affiancare la scala S-M in modo da ottenere una resa maggiore in termini di selezione del paziente e di valore predittivo del rischio chirurgico. (69)

Con la Lawton-Young vengono aggiunte 3 variabili clinico-anatomiche:

- età
- emorragie pregresse in anamnesi
- compattezza del nidus.

In base all'età viene attribuito un punteggio da 1 a 3, se è rispettivamente inferiore 20, compresa fra 20 e 40, maggiore 40; un punto se il soggetto ha avuto precedenti sanguinamenti e un punto se il nidus si presenta diffuso.

VARIABILE	PUNTEGGIO ASSEGNATO
	ETÀ
< 20 anni	1
20 – 40 anni	2
> 40 anni	3
	PRESENTAZIONE CLINICA
MAV sanguinante	0
MAV intatta	1
	MORFOLOGIA DEL NIDO
Compatto	0
Diffuso	1
Grado = [età] + [presentaz. clinica] + [morfologia nido] = (1, 2 o 3) + (0 o 1) + (0 o 1)	

Figura 10: Modello classificativo proposto da Lawton e Young a supporto della classificazione di Spetzler e Martin. (*tabella creata a partire dai dati di M. T. Lawton, H. Kim, C. E. McCulloch, B. Mikhak, e W. L. Young, «A Supplementary Grading Scale for Selecting Patients With Brain Arteriovenous Malformations for Surgery», Neurosurgery, vol. 66, fasc. 4, pp. 702–713, apr. 2010, doi: 10.1227/01.NEU.0000367555.16733.E1.)*

Grazie al contributo di Lawton è possibile definire uno score, compreso fra 2 e 10, e classificare i pazienti in 3 categorie in base al rischio chirurgico:

- Basso rischio per i gradi da 1 a 3
- Rischio moderato per i gradi da 4 a 6
- Alto rischio per i gradi da 7 a 10

La superiorità del modello di Lawton trova conferma in numerosi studi successivi, tra cui quello di *Hafez et al.* del 2019. L'analisi di oltre 200 pazienti evidenzia il ruolo del nuovo modello, con enfasi particolare nella valutazione delle lesioni di grado III. La differenza sostanziale rispetto ai modelli precedenti è data dall'aspetto dinamico e dal focus sulla performance status del paziente.(70)

Con questo studio si conferma una maggiore accuratezza della scala supplementare di Lawton-Young dal punto di vista prognostico e discriminativo rappresentando per il neurochirurgo uno strumento imprescindibile nelle decisioni operative. Classificare le MAV è essenziale per l'ottimizzazione dei trattamenti e i vari modelli analizzati mettono in risalto la complessità di gestione di tali lesioni. (70)

2.5 Clinica

Le malformazioni artero-venose presentano una clinica molto ampia caratterizzata da epilessia, emorragia intracerebrale, cefalea cronica o progressivi deficit neurologici. (71)

L'emorragia intracranica rappresenta la modalità di esordio clinico più frequente e clinicamente rilevante. L'esordio tipico, come descritto nel capitolo 1, è dato da una forte cefalea, alterazioni focali o convulsioni in base alla localizzazione e all'entità dell'ematoma che può espandersi dando un'emorragia intraventricolare o subaracnoidea (SAH), presente soprattutto nelle rotture di aneurisma concomitante. (71)

Studi di popolazione evidenziano come l'incidenza di emorragia da MAV si attesti tra 0.51 e 1.11 %, rappresentando la forma di emorragia più frequente nei soggetti giovani. (71)

Gli studi di riferimento fino al 2025, facendo accenno anche alle serie storiche, riportano un rischio annuale di rottura del 2- 4% con particolare rilievo nel sottogruppo delle lesioni in fossa cranica posteriore, ma con l'indagine multicentrica *MARS,* uno studio osservazionale internazionale in atto dal 2017 al 2023*,* questi dati sono stati messi ridimensionati. L'analisi di oltre 3000 pazienti in 9 coorti internazionali ha, infatti, evidenziato un rischio di rottura/annua pari a circa l'1,4%.

La presenza di determinati fattori, inoltre, ne amplifica il rischio. In accordo con la letteratura, questi sono: la localizzazione profonda o cerebellare, il drenaggio venoso profondo e la presenza di aneurismi arteriosi associati. Lo stesso studio MARS ha confermato questi dati integrando anche l'età del paziente superiore a 60 anni e la presenza di crisi convulsive (55,71,72)

Tra questi fattori vi è anche la dimensione del nidus che, tuttavia, rimane un parametro controverso. Alcune metanalisi, come quella di K*oester et al*., identificano un rischio di sanguinamento maggiore nei nidi piccoli, ma altre, come *Liyis et al*. del 2024, non confermano questo dato, mostrando un ruolo non statisticamente significativo. Quello che invece emerge, sempre nella stessa metanalisi, è che nidi con diametro superiore a 3cm si associano a minor rischio di sanguinamento. Inoltre, il rischio aumenta se presente drenaggio in sede profonda o localizzazione profonda del nidus. Questi risultati più che definire il parametro dimensionale come fattore di rischio indipendente, ne evidenziano un ruolo eterogeneo nei vari sottogruppi di malformazioni. (73,74)

Al secondo posto come manifestazione d'esordio più frequente vi è la crisi epilettica, con particolare frequenza nel sesso maschile e nelle lesioni corticali, specialmente nel lobo temporale e frontale. La frequenza delle crisi è proporzionale all'aumento delle dimensioni della malformazione e il rischio di crisi a 5 anni nelle MAV intatte è circa dell'8%. (55,71)

Non è da trascurare, inoltre, il rischio di sviluppo di una successiva epilessia che, in accordo con le evidenze attuali, si attesta al 58% entro i primi 5 anni dalla prima crisi comiziale. (75)

Nelle MAV non rotte, un altro sintomo frequente è la *cefalea*. L'impatto è variabile dal 14% fino al 50% in relazione ai criteri di inclusione dei vari studi presenti in letteratura. Le casistiche storiche come quella di *Hofmeister et al.* riportano una prevalenza del 14%, mentre nel più recente trial ARUBA nella coorte dei soggetti trattati in modo interventistico e in quella dei trattati con terapia conservativa le percentuali sono rispettivamente del 48% e del 54%. (76,77)

La cefalea da MAV non ha un pattern definito; può essere unilaterale o bilaterale o avere caratteristiche simili alle emicranie (con o senza aura). Un dato rilevante è inoltre l'associazione con il sesso femminile e con la sede occipitale della malformazione.(71,78)

Altre manifestazioni cliniche rilevanti sono i deficit neurologici focali che si manifestano con una prevalenza fino anche al 40% e con differenze in rapporto alla sede della malformazione. Sono imputabili a fenomeni di furto vascolare e/o incremento della pressione venosa con una ridotta perfusione dell'area interessata nel primo caso e una compressione del tessuto cerebrale in caso di ectasia dei vasi di drenaggio. (21)

Un esordio estremamente raro, è la *Nevralgia trigeminale (TN)*. Questa è causata da malformazioni infratentoriali, che comprimono il nervo in corrispondenza della sua root entry zone (REZ) o lungo il suo decorso a livello dell'angolo pontocerebellare. La letteratura in merito è estremamente scarsa, ma l'impatto clinico è legato soprattutto alla correlazione maggiore con le micro-MAV piuttosto che con macrolesioni. (79)

2.6 Iter diagnostico

La diagnosi di una malformazione arterovenosa si basa su un sospetto diagnostico che spesso risulta legato alla presenza di un evento emorragico in un soggetto giovane e privo

di fattori di rischio. Le metodiche impiegate e le modalità di esecuzione variano in relazione alla presentazione clinica. Quest'ultima come precedentemente descritto per le ICH pone solo le basi, ma l'identificazione della lesione prevede l'impiego dell'imaging neurovascolare.

2.6.1 TC senza mezzo di contrasto (NCCT)

La TC senza mezzo di contrasto (NCCT) rappresenta attualmente l'esame di riferimento per individuare la presenza di un'emorragia intraparenchimale, ma offre allo stesso tempo la possibilità di indirizzare il sospetto diagnostico grazie alla presenza di pattern morfo-strutturali suggestivi per l'eziologia malformativa. Nel contesto delle malformazioni vascolari, tali marcatori riguardano le caratteristiche dell'ematoma, della lesione sottostante e dalle alterazioni vascolari.

Nell'imaging la MAV può presentarsi come una lesione iperdensa con calcificazioni all'interno o lungo il margine dell'ematoma. Morfologicamente l'emorragia può presentarsi con un aspetto atipico definito flame shape o a fiamma. Tale condizione non è tuttavia patognomonica di una MAV poiché in letteratura sono riportati patter simili in casi di fistole durali, rotture di aneurismi o *in presenza di trombosi venosa cerebrale.*

A livello topografico, invece, la localizzazione lobare o infratentoriale dell'emorragia è un forte indicatore di lesione strutturale; ipotesi rafforzata dall'eventuale presenza di interessamento extra parenchimale, tra cui l'espansione ventricolare isolata. Altri segni indiretti, riscontrabili senza contrasto sono l'iperdensità delle strutture tubulari ed eventuali ectasie vascolari in corrispondenza dell'emorragia.

Se a questi pattern si associa inoltre l'assenza di marcatori di patologia dei piccoli vasi, come infarti lacunari o aree di leucoaraiosi, è possibile stratificare ulteriormente i pazienti per una verosimile causa macrovascolare. (13,55)

Nonostante questi indicatori, la NCCT risulta comunque insufficiente per una conferma diagnostica. *Delgado Almandoz et al.* in uno studio eseguito su 623 pazienti con ICH, hanno evidenziato come solo nel 3% dei casi l'esame si è concluso con un'alta probabilità di lesione sottostante, mentre in circa il 68% dei reperti l'esito è stato "indeterminato". (80)

Ne deriva, di conseguenza, che la TC senza mezzo di contrasto è utile per l'iniziale stratificazione dei pazienti, ma deve essere sempre associata ad ulteriori esami, tra cui angiografia e angio-risonanza.

2.6.2 Angio-TC e Risonanza Magnetica

L'angio-Tc è l'esame di riferimento dopo la Tc basale in caso di ICH, data la sua sensibilità, non invasività e alta diffusione nei vari centri.

Per le malformazioni arterovenose, questa procedura ha la capacità, di evidenziare l'angioarchitettura e la sede del nidus, le arterie feeders, i vasi di drenaggio e la presenza di eventuali aneurismi offrendo importanti informazioni ai fini del trattamento. La struttura e i rapporti anatomici del nidus sono ulteriormente indagati grazie anche alle ricostruzioni 3D che permettono una mappatura più precisa e un'eccellente risoluzione spaziale. (21,71,81)

La presenza dello shunt si evidenzia, in fase arteriosa, con un tipico comportamento di presa di contrasto precoce nelle vene di drenaggio. Oltre a ciò, in caso di emorragia intraventricolare associata si denota uno stravaso a forma di cuneo che origina dall'apice del nidus. (21)

Sebbene presenti un'alta resa complessiva, non sempre risulta un esame esplicativo. Infatti, nei casi di emorragie comprimenti la lesione e/o in presenza di MAV di piccole dimensioni, può non essere risolutiva e oltre a ciò è necessario valutarne l'impiego in determinati campi, quali l'ambito pediatrico e in caso di gravidanza, per l'impatto clinico del mezzo di contrasto iodato e delle radiazioni ionizzanti.

Date questi limiti, in alternativa o come esame integrativo, sono frequentemente impiegate varie sequenze di risonanza magnetica, la quale, tuttavia, risulta meno disponibile e si associa a tempi di acquisizione più lunghi.

Se da una parte l'angiografia permette di descrivere l'aspetto vascolare, la risonanza, in base al tipo di sequenza impiegata, definisce in maniera più accurata la localizzazione del nidus, dei vasi e fornisce informazioni sul rapporto della malformazione con parenchima adiacente. (71)

Mediante le sequenze convenzionali pesate in T2, è possibile evidenziare la presenza del nidus con un pattern definito "*flow voids*"; ossia dei vuoti di segnale all'interno della lesione. (71)

Nel linguaggio comune è presente anche la definizione *bag of worms* (sacco di vermi). Di origine anglosassone, è particolarmente esplicativa del carattere caotico e tortuoso dei vasi intranidali.

Tra le sequenze adoperate vi è la *TOF (Time of flight) MRA*, che risulta particolarmente utile per evidenziare alcune strutture vascolari. A differenza della angio-Rm standard che sfrutta mezzo di contrasto a base di gadolinio, questa tecnica impiega impulsi di radiofrequenza per ridurre la magnetizzazione e di conseguenza l'intensità del tessuto stazionario. I vasi di rifornimento e il nidus si presentano, per questo, iperintensi. Tale condizione può presentarsi anche nelle vene di drenaggio, nel caso in cui gli spin fossero insaturi, ma per evidenziarli in modo più preciso è possibile associare alla TOF sequenze di *Susceptible weighted imaging (SWI),* che risultano più sensibili per anomalie vascolari ad alto flusso. Quest'ultimo è il principale limite della TOF, che perde di sensibilità e specificità in caso di flussi molto lenti. Nonostante l'elevata risoluzione spaziale non è paragonabile alla DSA come capacità identificativa, poiché vi è il rischio di non rilevare alcune arterie o addirittura scambiarle per strutture venose. (82)

D'altra parte, la *Contrast-Enhanced MRA (CE-MRA)* mostra diversi vantaggi rispetto alla TOF: ha maggiore sensibilità per i bassi flussi e, in caso di concomitante ematoma, consente di eliminare il segnale del sangue delineando in modo più preciso le strutture. Complessivamente mostra la stessa capacità della TOF per l'identificazione del nidus, ma è superiore per quanto riguarda i vasi feeders e di drenaggio. (82)

Una delle tecniche più recenti, che è oggetto di numerosi studi, è la *four dimensional CE-MRA (dMRA/4D-MRA)* che permette di acquisire delle immagini con elevata risoluzione spaziale e temporale, e senza l'impiego di mezzo di contrasto. Trova un ruolo nel workup diagnostico delle MAV data l'elevata capacità di fornire informazioni riguardo l'aspetto emodinamico e morfologico delle strutture vascolari. Viene impiegata con la finalità di affiancare le classiche TOF/CE-MRA e di superare i loro limiti soprattutto in termini di risoluzione temporale, garantendo allo stesso tempo una buona resa spaziale. In studi di confronto, come quello di *Yu et al.* è riportata la capacità, in rapporto alla TOF, di distinguere in maniera accurata strutture arteriose e venose oltre a fornire maggiori dettagli riguardo il flusso e la velocità. Oltre a ciò, nel campione analizzato, si è vista una maggiore capacità di identificare le dimensioni del nidus anche in soggetti con piccole MAV. Sempre lo stesso studio ne ha confrontato poi l'impatto rispetto alla DSA,

mostrando che in termini di localizzazione spaziale e dimensioni potrebbe risultare anche superiore; rimane ridotta, tuttavia, la capacità di visualizzazione del drenaggio venoso rispetto alla procedura a sottrazione digitale. (82,83)

In generale la 4d-MRA mostra efficacia nella diagnosi e nel fornire informazioni di natura angioarchitetturale, in concordanza con i dati della DSA.

Il ruolo non è solo diagnostico, infatti viene impiegata nel monitoraggio post-trattamento dove però bisogna specificare che, pur essendo altamente specifica, mostra una sensibilità relativamente ridotta per eventuali residui di lesione.

Lo studio di *Soize et al*. del 2014, ha mostrato, in una coorte di 37 pazienti trattati, la validità della 4D-MRA, soprattutto dopo radiochirurgia, con un valore predittivo positivo del 100% e un valore predittivo negativo al 78%. Si evince, quindi, che la negatività alla 4D-MRA non è indicatore certo di assenza di malattia e che è necessario in questi casi associare ulteriori indagini. In caso di esame positivo, al contrario, è possibile non considerare l'impiego ulteriore di indagini invasive. Nel 2024 lo studio di *Gregoire Chauvet et al*. ha confermato questi dati, andando a ribadire che l'accuratezza è paragonabile alle metodiche standard, ma col vantaggio di non impiegare mdc e che la prospettiva futura dovrebbe essere quella di una maggiore attenzione verso le metodiche non invasive al fine di migliorarne la prestanza. (82,84,85)

2.6.3 Arterial Spin Labeling (ASL)

L'arterial Spin Labeling è una tecnica di risonanza magnetica non invasiva e non operatore dipendente dove, mediante impulsi a radiofrequenza, vengono marcati i protoni delle molecole d'acqua all'interno del sangue arterioso facendo si che il sangue contenuto nei vasi cerebrali possa essere sfruttato come mezzo di contrasto endogeno. (86)

Questa procedura, nel contesto delle malformazioni artero-venose, fornisce informazioni sull'angioarchitettura della lesione, sul flusso cerebrale (CBF) della MAV e a livello corticale. Il segnale dei protoni marcati, in condizioni normali decade prima di raggiungere il letto capillare, ma nel caso di uno shunt l'assenza di questo consente al segnale di raggiungere il comparto venoso precocemente generando così un'anomalia di segnale a livello delle vene di drenaggio. (82)

In caso di MAV rotte o lesioni particolarmente piccole, l'ASL è una alternativa molto valida rispetto all'imaging convenzionale. (82)

Revisioni recenti della letteratura, come quella di *Hallak et al*. del 2024 ne dimostrano la non inferiorità, rispetto alla DSA, in termini di rilevazione, classificazione e studio dell'angioarchitettura. Mettendo a confronto le due procedure, i dati evidenziano una forte concordanza ed è sulla base di questi risultati che gli stessi autori ne propongono l'utilizzo come alternativa alla DSA in caso di controindicazioni al mezzo di contrasto o per pazienti poco complianti. (86)

2.6.4 Digital Subtraction Angiography (DSA)

L'angiografia digitale rappresenta attualmente il *gold standard* nell'iter diagnostico delle malformazioni artero-venose cerebrali; essa offre la più alta resa in termini di visualizzazione delle strutture vascolari, delle caratteristiche emodinamiche della lesione ed è l'esame strumentale di riferimento in caso di CTA o MRA negativa, specie per le microlesioni. (55)

La DSA è una metodica che permette di acquisire delle immagini dinamiche in angiografia, per mezzo di una cateterizzazione dell'arteria carotide o vertebrale con iniezione del mezzo di contrasto. Mediante algoritmi di conversione, viene eseguita una sottrazione di una immagine "maschera", acquisita senza contrasto, da quelle acquisite in maniera dinamica dopo l'iniezione del mezzo iodato. Questa procedura di sottrazione, eseguita per ogni frame, permette di identificare lo shunt artero-venoso, con il riempimento precoce dei vasi di drenaggio (*early venous dreinage)*. (55,87)

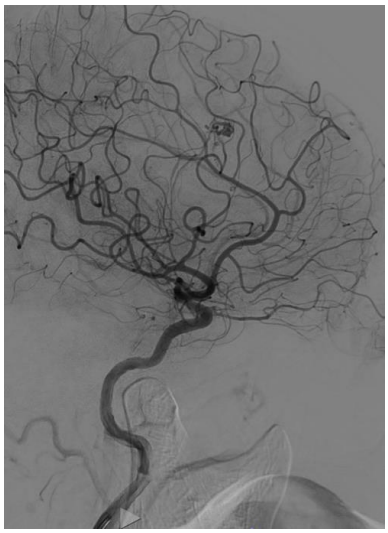


Figura 11: paziente 23 dello studio. La DSA mostra nidus visibile in sede frontale destra *(visione sagittale)*

Ne esistono diverse varianti, tra cui la 3D-DSA che grazie alla ricostruziine tridimensionale e l'elevata accuratezza rende questa procedura particolarmente utile per la stratificazione dei pazienti e l'eventuale eleggibilità a trattamento chirurgico o interventistico. (71)

Essendo un esame invasivo, non è esente da rischi e il principale è l'evento tromboembolico, fortunatamente raro nei soggetti portatori di MAV, verosimilmente per la giovane età. (55)

L’altro svantaggio della DSA riguarda l’impiego di alte dosi di radiazioni, per ottenere un’ottima risoluzione spaziale e temporale, e di iniezioni multiple di mezzo di contrasto. (55)

L’attuale impiego dell’angiografia digitale prevede acquisizioni di immagini in 2D e 3D, ma la ricerca diagnostica è sempre più improntata verso un imaging multidimensionale, e in questo contesto si inserisce la 4D-DSA, con vantaggio clinico e dosimetrico. Rappresenta la metodica più avanzata di angiografia digitale perché consente di superare i limiti di risoluzione temporale e di sovrapposizione di strutture vascolari delle metodiche convenzionali. Mediante questo esame è possibile, infatti, osservare il passaggio del contrasto da tutte le angolazioni e in qualsiasi momento, evidenziando in maniera più accurata l’eventuale presenza di anomalie associate quali aneurismi arteriosi o ulteriori shunt. Altro aspetto fondamentale riguarda le modalità di esecuzione dell’esame; le dosi di mdc e di radiazioni sono pari a quelle di una acquisizione con 3D-DSA, di conseguenza, l’impiego di queste nuove tecnologie, al posto delle varie acquisizioni bidimensionali e tridimensionali, potenzialmente andrebbe a ridurre l’esposizione complessiva a radiazioni e al carico di contrasto, aumentando contemporaneamente l’accuratezza delle informazioni. Una review recente del 2026 oltre a dimostrare questi dati evidenzia delle difficoltà nelle indagini sulle MAV strutturalmente complesse e di grandi dimensioni. Questa è una dimostrazione del fatto che, pur essendo la metodica attualmente più avanzata, non è perfetta e gli stessi autori suggeriscono che i futuri studi dovrebbero concentrarsi sull’ottimizzazione di questi algoritmi di indagine in modo da ampliare la risoluzione e la capacità diagnostica dell’angiografia digitale. (88–90)

Nonostante i significativi progressi delle metodiche non invasive, la DSA continua a rappresentare il gold standard diagnostico, soprattutto nelle lesioni di piccole dimensioni come le micro-MAV.

2.7 Trattamento

Il trattamento delle malformazioni artero-venose può essere diviso in due tipologie: da una parte la *gestione conservativa* con monitoraggio della lesione ed eventuale terapia sintomatica in caso di sintomi associati, oppure *gestione invasiva* mediante resezione microchirurgica, neuroradiologia interventistica o chirurgia stereotassica.

Alla base del processo decisionale vi è la valutazione del rapporto fra i rischi delle varie procedure e quello dell'evoluzione della lesione in termini di mortalità e rischio di rottura. L'approccio invasivo è preferibile in caso di MAV rotte e la scelta dipende dalle caratteristiche intrinseche della lesione quali sede, dimensioni, pattern di drenaggio ma anche dall'esperienza dell'operatore. (21)

È importante distinguere tra MAV intatte e rotte. Nel primo caso, le attuali raccomandazioni AHA/ASA integrando i risultati del trial ARUBA, prevedono una valutazione multidisciplinare in modo da individuare la strategia più efficace, in un concetto di terapia basata sul paziente. (55)

I risultati del follow up a lungo termine di ARUBA, mostrano una superiorità della sola terapia medica rispetto al trattamento combinato (terapia medica+invasiva) per la prevenzione del rischio di stroke, e che il rischio di disabilità neurologica a 5 anni è inferiore nei soggetti privi di intervento. (91)

In presenza di una MAV rotta, le linee guida precedentemente citate prevedono la gestione dell'ematoma secondo gli standard stroke e asportazione contemporanea della lesione, se accessibile e superficiale. In caso contrario è opportuno valutare un approccio multimodale per l'eradicazione definitiva una volta stabilizzato il quadro emorragico. (55,92)

Sebbene il trial ARUBA abbia dimostrato una riduzione significativa del rischio di morte o stroke nel gruppo gestito conservativamente durante il periodo di osservazione, l'interpretazione dei risultati rimane controversa. Diversi autori hanno evidenziato come il follow-up relativamente breve, l'eterogeneità delle strategie terapeutiche adottate e la limitata rappresentazione della microchirurgia possano avere influenzato gli esiti osservati. Pertanto, nella pratica neurochirurgica contemporanea, le decisioni terapeutiche continuano a basarsi su una valutazione individualizzata delle caratteristiche anatomiche della lesione, del rischio emorragico e dell'esperienza del centro di riferimento. (93,94)

2.7.1 Approccio Microchirurgico

La resezione microchirurgica rappresenta attualmente il gold standard per ottenere la completa eradicazione di una malformazione artero-venosa cerebrale. La letteratura recente evidenzia, negli adulti, tassi di obliterazione completa superiori al 94-95%. Tale

efficacia si riscontra anche nella popolazione pediatrica; la metanalisi di *Palmiero et al*. del maggio 2026 riporta l'eradicazione completa tra l'81 e il 100%. (21,95,96)

In un confronto con le altre procedure invasive è possibile evidenziarne il profilo di efficacia. Rispetto alla chirurgia stereotassica si associa a un tasso di mortalità inferiore e a un miglior recupero nel post-operatorio, ma allo stesso tempo si evidenzia un incremento del rischio di deficit neurologico a lungo termine. (97)

Anche rispetto alla sola embolizzazione presenta tassi di eradicazioni superiori. Una delle ultime metanalisi di confronto fra la sola microchirurgia e l'approccio bimodale con l'embolizzazione preoperatoria, non ha evidenziato alcune differenze statisticamente significative in termini di ridotto rischio di sanguinamento, né tantomeno di mortalità. (96)

La scelta della chirurgica è strettamente correlata a parametri quali il grading della lesione, la sua accessibilità, il rapporto con il parenchima circostante e il rischio di rottura intraoperatorio. La procedura in sé conta di fasi diverse, ognuna delle quali deve essere eseguita con massima precisione. (21)

Considerando l'aspetto esclusivamente procedurale, la prima fase prevede un corretto posizionamento del capo del paziente, al fine di garantire uno spazio di azione ottimale all'operatore. Una volta posizionato viene eseguita un'ampia craniotomia al fine di avere un'ottima visualizzazione della lesione con tutte le sue strutture e riuscire in questo modo a evitare o comunque essere pronti a gestire tempestivamente eventuali emorragie.

Successivamente alla craniotomia viene portata a termine l'incisione della dura madre in modo da esporre il tessuto sottostante. La seguente apertura degli spazi subaracnoidei e visualizzazione anatomica delle strutture della lesione pone le basi per quello che è l'intervento vero e proprio. Le arterie afferenti vengono chiuse in prossimità del nidus, mediante bipolare o applicazione di microclip in relazione al calibro. Una volta isolato il nidus e messi in sicurezza i vasi si procede con la *circumdissezione* del nidus procedendo dalla superficie verso la profondità, prestando continuamente attenzione ai margini, al tessuto circostante e alle arterie perforanti. Rimossa la lesione e controllata la sede si procede con la chiusura a ritroso dei vari piani: viene suturata la dura madre, riposizionato l'opercolo osseo mediante placche in titanio e si esegue la chiusura dei piani cutanei. (98)

L'approccio microchirurgico è affiancato da tecniche di imaging intraoperatorio come la *videoagiografia* con il verde indocianina (ICG) o con la fluoresceina sodica (Na-Fi). Mediante queste sostanze il chirurgo può valutare in tempo reale le strutture vascolari e gli eventuali residui di shunt post resezione prima di procedere alla chiusura. Entrambe le procedure sono sicure ed efficaci, ma in merito alla chirurgia delle MAV, l'ultima metanalisi condotta sulla letteratura da parte di *Talaat et al.* evidenzia la superiorità dell'ICG. (99,100)

2.7.2 Embolizzazione endovascolare

L'embolizzazione endovascolare si è sviluppata come tecnica mininvasiva con l'intento primario di sostituire la microchirurgia nella gestione di MAV di piccole e medie dimensioni, ma attualmente, rientra fra i trattamenti con un ruolo principalmente adiuvante.

Il suo impiego (singolarmente o in strategia multimodale) si associa a un tasso di eradicazione del 52%, e con un 50% dei soggetti che tendono a manifestare eventi avversi, quali stroke o exitus. Il trial ARUBA, confrondandola con la terapia medica ha, infatti, evidenziato un'incidenza di ictus sintomatico di 12,32 casi su 100 pazienti all'anno rispetto ai 3,39 relativi all'approccio conservativo. Le esperienze di alcuni centri si sono dimostrate promettenti arrivando fino a tassi di guarigione elevati, ed evidenziando come la percentuale di successo sia legata alla selezione del paziente. Inoltre, questa eradicazione si è riscontrata a seguito dell'utilizzo di Onyx come materiale impiegato per l'embolizzazione del nidus. L'ultima review della letteratura in merito, pubblicata nel 2024, riporta che l'impiego delle procedure di embolizzazione è ancora controverso e che il tasso di successo, in soggetti trattati con solo approccio endovascolare, è legato alle dimensioni ridotte delle MAV (SM grado I-II), e lo status del paziente. (91,98,101–103)

L'approccio adiuvante, al contrario non ha intento curativo, ma è finalizzato a ridurre le dimensioni del nidus al fine di rendere la lesione più aggredibile mediante microchirurgia o radiochirurgia. Nel caso dell'embolizzazione *pre-chirurgica*, tuttavia, come discusso precedentemente, le attuali evidenze non mostrano, complessivamente, una superiorità dell'approccio multimodale ed evidenziano un tasso di complicazioni maggiore per effetto della terapia stessa. (55,96)

Anche l'efficacia dell'embolizzazione *pre-radiochirurgia stereotassica* (SRS) è controversa. Essa mantiene il suo ruolo nella gestione delle MAV di alto grado con

l'intento di favorire una riduzione delle dimensioni nidali, ma allo stesso tempo di trattare lesioni come shunt artero-venosi o aneurismi associati. Un nidus più contenuto permetterebbe una riduzione della dose di radiazioni in modo da contenere il rischio di complicanze dovute alla radiochirurgia. La problematica principale di questo approccio risiede nel fatto che gli agenti embolizzanti possono provocare un'alterazione dell'angioarchitettura della MAV, rendendo più complessa la pianificazione dell'intervento; allo stesso tempo si è visto, come riportato nella revisione di *Lauren et al*. del 2025, che i materiali impiegati, assorbendo una certa dose di radiazioni, generano un effetto schermante andando a limitare l'efficacia della radiochirurgia. (104–106)

2.7.3 Radiochirurgia Stereotassica

La radiochirurgia stereotassica (SRS) rientra fra gli approcci mininvasivi per la gestione delle malformazioni artero venose, specie se di piccole e medie dimensioni, ed è attualmente un pilastro nel trattamento multidisciplinare. Mediante l'impiego di tecnologie come Gamma Knife, Cyberknife e acceleratori lineari (LINAC), è possibile convogliare un fascio di radiazioni in corrispondenza della lesione provocando un danno endoteliale. Quest'ultimo induce una sclerosi progressiva con obliterazione completa in un periodo compreso fra 3 e 5. Pur essendo una tecnica mininvasiva è estremamente aggressiva a causa dell'elevata dose di radiazioni e viene impiegata per ridurre il rischio emorragico o di sviluppo di crisi epilettiche e deficit neurologici. (21,107)

Circa un 30% dei pazienti tende a sviluppare delle modificazioni del tessuto cerebrale (RICs), visibili in risonanza durante il follow up e complessivamente quasi il 9% dei soggetti sviluppa effetti collaterali clinicamente significativi.(107)

Le variabili principali che determinano il successo del trattamento sono: le dimensioni del nidus, la sede, la dose di radiazioni e il grado della lesione. La SRS è spesso l'alternativa di riferimento alla microchirurgia nelle MAV piccole localizzate in corrispondenze di aree eloquenti. In base ai dati della revisione sistematica di *Dehavi et al.* il tasso di successo di obliterazione completa si attesta fra il 58% e l'80%. L'analisi in questione ha evidenziato una inversa proporzionalità fra il tasso di obliterazione completa e il volume della lesione. Le MAV di dimensioni maggiori rendono la pianificazione dell'intervento più complessa, per il fatto di dover coniugare alta resa, dose di radiazioni e rischio di danno iatrogeno. L'esperienza di *Punyawai et al.* ad esempio, ha riportato un

68% come tasso di obliterazione completa nelle MAV più piccole, trattate con singola frazione, rispetto a un 30% nelle lesioni maggiori anche dopo 5 frazioni.(108) (109)

In conclusione, il vantaggio della radiochirurgia risiede nella sua non invasività associata a un buon tasso di obliterazione, ma tra i rischi associati il principale è quello di nuovi eventi emorragici nei primi due anni. Una metanalisi del 2025 ha infatti evidenziato un tasso di emorragia post radiochirurgia pari al 12%. Lo stesso studio ha poi valutato la risposta in relazione al trattamento combinato con embolizzazione mostrando un tasso di sanguinamento addirittura del 13%. (21,110)

La nuova frontiera della radiochirurgia stereotassica per la gestione delle malformazioni artero-venose intracraniche è orientata sempre di più verso protocolli di ipofrazionamento (HF-SRS) che stanno dimostrando un buon controllo degli effetti collaterali dose dipendenti, pur mantenendo un tasso di successo statisticamente non inferiore all'approccio tradizionale. (111)

CAPITOLO 3

MICROMALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE

3.1 Introduzione e Background

Le micro-malformazioni arterovenose cerebrali, comunemente indicate come micro-MAV, costituiscono un sottogruppo raro delle malformazioni arterovenose cerebrali. (72,112).

La definizione più frequentemente adottata deriva da Yaşargil e identifica come micro-MAV una malformazione caratterizzata da un nidus di diametro massimo pari o inferiore a 1 cm. (9,77,112)

Tale criterio dimensionale è stato ripreso nelle principali serie cliniche e rimane la definizione operativa più utilizzata, pur non essendo supportato da una classificazione internazionale specificamente dedicata a queste lesioni. (77,113,114)

Il trattato di Yasargil, non si limita a definire le micro-MAV, ma al suo interno sono presenti 3 categorie di lesioni:

- *Micro-MAV propriamente detta*, visibile in angiografia, anche solo attraverso ectasia della vena di drenaggio, e successivamente confermata mediante intervento chirurgico o indagine istopatologica.
- *MAV Occulta,* non visibile in angiografia e non identificabile per mezzo di evacuazione chirurgica dell'ematoma o indagine anatomopatologica.
- *MAV criptica,* in caso di lesioni identificabili esclusivamente a seguito di indagine istologica approfondita dell'ematoma

La definizione esclusivamente dimensionale presenta tuttavia limiti rilevanti, poiché la visualizzazione e la misurazione del nidus possono essere condizionate dalla compressione esercitata dall'ematoma, dalla trombosi parziale, dal vasospasmo e dal basso flusso intralesionale. (112,115)

Inoltre, i termini micro-MAV, MAV occulta, MAV criptica e malformazione angiograficamente occulta non sono sinonimi, poiché una micro-MAV può essere angiograficamente dimostrabile, mentre una lesione angiograficamente occulta può appartenere a categorie anatomopatologiche differenti. (72,112)

Per una definizione clinicamente utile, il criterio dimensionale dovrebbe pertanto essere associato alla dimostrazione di uno shunt arterovenoso piale con afferenza arteriosa, micronidus e drenaggio venoso precoce, documentato mediante angiografia, riscontro intraoperatorio o correlazione anatomopatologica. Partendo da questa considerazione *Ehlammady et al.* propongono il termine "*MAV angiograficamente occulta*", per definire tutte quelle lesioni non visibili all'imaging ma identificabili mediante esplorazione chirurgica e/o valutazione anatomopatologica; tra queste quindi anche le micro-MAV. (49,112,116)

Le micro-MAV rappresentano circa l'8% delle MAV cerebrali nelle serie chirurgiche, ma le stime disponibili sono influenzate dall'eterogeneità dei criteri diagnostici e dalla selezione di coorti prevalentemente emorragiche. (112)

Nella serie storica di Willinsky e collaboratori, 13 pazienti su una casistica di 152 malformazioni vascolari cerebrali presentavano una lesione parenchimale inferiore a 1 cm e tutti erano giunti all'osservazione per ematoma intracerebrale. (117)

Anche nella serie di Cellerini e collaboratori tutti i 10 pazienti presentarono un ematoma cerebrale, mentre Hong e collaboratori descrissero 13 micro-MAV tutte diagnosticate nel contesto di un'emorragia intracerebrale. (112,116)

Questa marcata rappresentazione delle forme rotte indica una forte associazione clinica fra micro-MAV ed emorragia, ma non permette di stimare con precisione il rischio emorragico annuale delle micro-MAV non rotte, poiché le principali casistiche sono retrospettive, numericamente limitate e selezionate sul trattamento (112,116,117)

La diagnosi rappresenta una delle principali criticità cliniche, poiché la TC senza contrasto identifica l'ematoma ma raramente dimostra direttamente il micronidus. (72,116)

L'angio-TC e la RM possono mostrare reperti diretti o indiretti, quali un piccolo aggregato vascolare sulla parete dell'ematoma, un'arteria afferente anomala o una vena di drenaggio prominente. (116)

L'angiografia digitale a sottrazione rimane l'indagine di riferimento per la caratterizzazione dell'angioarchitettura, ma anche essa può risultare inizialmente negativa in acuto. (112,115)

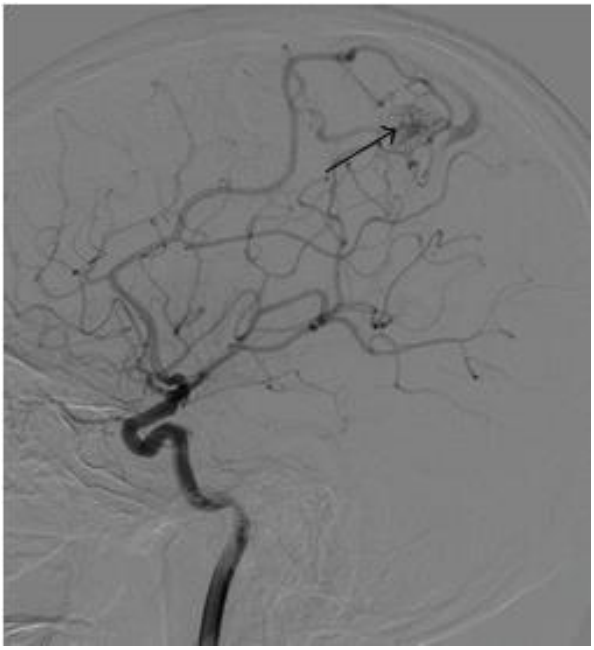


Figura 12: Micronido visibile mediante angiografia a sottrazione digitale, successivamente al riassorbimento dell'ematoma. (*modificato da Hong JF, Song YF, Liu HB, Liu Z, Wang SS. The Clinical Characteristics and Treatment of Cerebral Microarteriovenous Malformation Presenting with Intracerebral Hemorrhage: A Series of 13 Cases. BioMed Research International. 2015;2015:1–6. doi:10.1155/2015/257153*

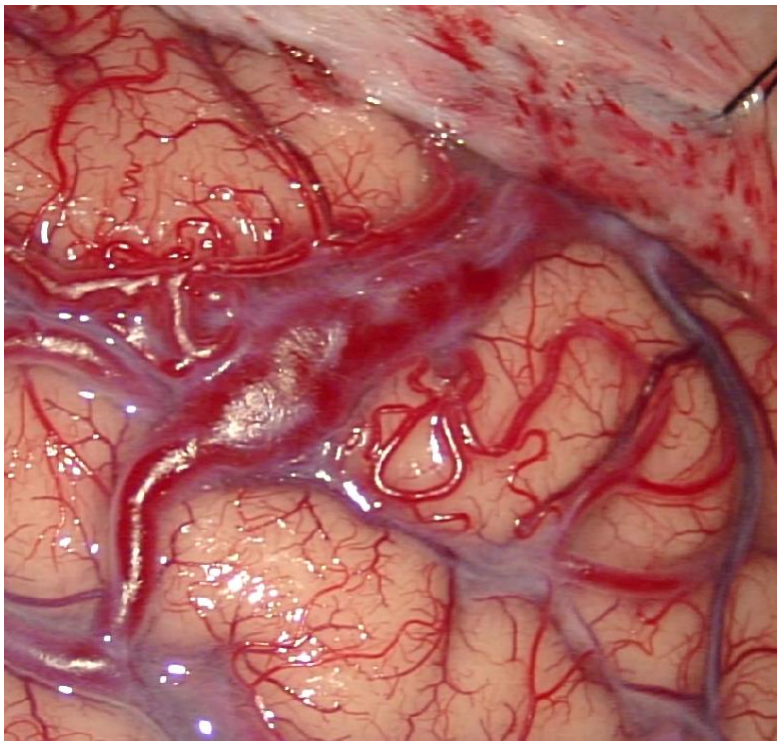


Figure 13: paziente n.14 dello studio. Durante l'intervento di resezione microchirurgica è possibile apprezzare l'arterializzazione dei vasi di scarico con relativa ectasia.

Nella serie di Cellerini e collaboratori l'intervallo medio fra esordio e diagnosi fu di 129,8 giorni, mentre lavori successivi hanno sottolineato l'utilità della DSA tridimensionale, delle acquisizioni superselettive e della ripetizione differita dell'esame nei casi con elevato sospetto clinic. (27,112,115)

La ridotta dimensione del nidus non equivale necessariamente a semplicità terapeutica, perché la sede eloquente, il drenaggio venoso profondo, le afferenze perforanti e la mancata visualizzazione preoperatoria possono aumentare considerevolmente la complessità del trattamento. (112,114).

Nelle lesioni rotte, superficiali e accessibili, l'esclusione microchirurgica consente di eliminare immediatamente lo shunt e può essere associata all'evacuazione dell'ematoma. (116,117)

3.2 Obiettivo dello studio

Il presente studio si propone di descrivere le caratteristiche cliniche, anatomiche e diagnostiche di una serie monocentrica di 25 pazienti sottoposti a trattamento microchirurgico

per micro-MAV cerebrale, di confrontare i dati osservati con le principali casistiche disponibili in letteratura e di elaborare un possible algoritmo diagnostico-terapeutico da affiancare alle esperienze cliniche presenti.

3.3 Materiali e Metodi

3.3.1 Disegno dello studio

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico comprendente pazienti sottoposti a trattamento microchirurgico per micro-MAV cerebrale nel periodo compreso tra agosto 2012 e giugno 2026.

La casistica è stata ricostruita mediante revisione del database chirurgico, delle cartelle cliniche e della documentazione neuroradiologica disponibile, considerando il singolo paziente come unità di analisi.

3.3.2 Definizione operative

Ai fini dello studio, una micro-MAV è stata definita come una MAV piale con nidus di diametro massimo pari o inferiore a 1 cm. (9,112,116)

La definizione dovrebbe essere confermata sulla migliore documentazione disponibile, privilegiando DSA diagnostica, reperto intraoperatorio e, quando disponibile, correlazione istopatologica.

3.3.3 Criteri di eleggibilità

Sono stati considerati eleggibili i pazienti con diagnosi di micro-MAV cerebrale, documentazione dello shunt mediante metodiche neuroradiologiche o riscontro chirurgico e trattamento mediante resezione microchirurgica.

Dovrebbero essere esclusi dall'analisi definitiva i casi riconducibili a fistole arterovenose durali, fistole piali prive di nidus, cavernomi, anomalie venose di sviluppo, teleangectasie capillari, MAV con nidus superiore a 10 mm e lesioni prive di conferma diagnostica definitive.

3.3.4 Variabili raccolte

Per ciascun paziente sono state considerate età, modalità di presentazione, stato neurologico iniziale, sede anatomica, lateralità, afferenze arteriose, sede del drenaggio venoso, grado di Spetzler-Martin, metodiche diagnostiche, eventuale negatività degli esami iniziali, data dell'evento e data del trattamento.

3.3.5 Valutazione Neuroradiologica e Trattamento

La TC senza mezzo di contrasto è stata utilizzata per identificare l'emorragia nei pazienti con presentazione acuta, mentre angio-TC, RM e angio-RM sono state impiegate come metodiche non invasive complementari.

La DSA è stata considerata la metodica di riferimento per la definizione delle afferenze arteriose, del micronidus e del drenaggio venoso, in accordo con la letteratura dedicata alle micro-MAV.(112,115)

Tutti i pazienti inclusi nella serie sono stati sottoposti a trattamento chirurgico.

3.3.6 Outcome e Analisi Statistica

Le variabili categoriali sono state espresse come frequenze assolute e percentuali, mentre età, media, mediana e intervallo sono stati calcolati in forma descrittiva.

In assenza di un gruppo di controllo e di endpoint completi non sono state pianificate analisi inferenziali, e il confronto con la letteratura è stato condotto in forma narrativa.

Casistica analizzata in questo studio

N. paziente	Età e sesso	Clinica e GCS	Sede e lato	Arterie nutrici	Vasi di drenaggio	Grado di Spetzler-Martin	Iter diagnostico
1	75, M	Presentazione emorragica; GCS 3	Cerebellare, sx	SCA	Superficiale	1	TC → angio-TC → DSA. DSA diagnostica.
2	62, M	Presentazione emorragica; GCS 3	Cerebellare, dx	PICA + SCA	Profondo	2	TC → angio-TC → DSA. DSA diagnostica.
3	74, M	Presentazione emorragica; GCS 3	Cerebellare, sx	SCA	Profondo	2	TC → angio-TC. Diagnosi intraoperatoria.
4	28, M	Presentazione emorragica; GCS 14	Cerebellare, sx	SCA + AICA + PICA	Superficiale	1	TC → angio-TC → angio-RM → DSA. Prima DSA negativa; seconda DSA diagnostica.
5	11, F	Presentazione emorragica; GCS 13	Temporale, dx	ATA	Superficiale	1	TC → DSA. DSA diagnostica.
6	28, M	Presentazione emorragica; GCS 15	Parietale, dx	ACM	Superficiale	1	TC → DSA. DSA diagnostica.
7	21, M	Presentazione emorragica; GCS 4	Temporale, sx	SCA	Profondo	2	MAV già nota → TC → angio-TC → DSA. DSA aree "a caput medusae" in fase venosa.
8	40, F	Presentazione emorragica; GCS 15	Temporale, sx	M1	Superficiale	1	Prima DSA → seconda DSA. La prima evidenzia una FAV; la seconda è diagnostica.
9	49, M	Presentazione emorragica; GCS 15	Occipitale, dx	ACP	Superficiale	1	TC → angio-TC → DSA. Sospetta fistola; diagnosi intraoperatoria.
10	25, F	Presentazione emorragica; GCS 15	Cerebellare, dx	PICA	Superficiale	1	TC → angio-TC → DSA. DSA diagnostica.
11	58, F	Presentazione emorragica; GCS 3	Tonsillare, sx	PICA	Superficiale	1	TC → angio-TC. Angio-TC diagnostica.
12	22, F	Micro-MAV intatta, riscontro occasionale; GCS 15	Parietale, dx	ACM	Superficiale	1	Angio-RM → DSA. Riscontro occasionale; DSA diagnostica.
13	33, M	Presentazione emorragica; GCS 5	Temporale, dx	MCA	Superficiale	1	TC → angio-TC → angio-RM → DSA. Sospetta anomalia vascolare; diagnosi intraoperatoria.
14	63, F	Micro-MAV intatta; GCS 15	Temporale, dx	M2	Superficiale	1	MAV già nota → TC → angio-TC. L'angio-TC visualizza la MAV.
15	77, F	Presentazione emorragica; GCS 3	Cerebellare, dx	PICA	Superficiale	1	TC → angio-TC. Angio-TC diagnostica.
16	51, M	Crisi convulsiva; GCS 15	Parietale, sx	M4	Superficiale	1	TC → diagnosi intraoperatoria.
17	51, M	Presentazione emorragica; GCS 15	Parietale, sx	M4	Superficiale	1	TC → angio-TC → DSA. DSA diagnostica.
18	73, M	Presentazione emorragica; GCS 3	Frontale, dx	ACA	Superficiale	1	TC → angio-TC → diagnosi intraoperatoria.
19	13, F	Presentazione emorragica; GCS 15	Parietale, dx	ACP + MCA	Superficiale	1	TC → angio-TC → DSA. DSA diagnostica.
20	54, M	Presentazione emorragica; GCS 15	Temporale, dx	ACM	Superficiale	1	TC → angio-TC → angio-RM → DSA. Sospetta FAV; diagnosi intraoperatoria.
21	69, M	Presentazione emorragica; GCS 3	Temporale, sx	ACP	Profonfo	2	TC → angio-TC. Sospetta MAV; diagnosi intraoperatoria.
22	74, F	Presentazione emorragica; GCS 15	Cerebellare, dx	AICA	Superficiale	1	TC → angio-TC → DSA. DSA diagnostica.
23	56, M	Presentazione emorragica; GCS 14	Frontale, dx	M4	Superficiale	1	TC → angio-TC → DSA. DSA diagnostica.
24	62, M	Presentazione emorragica; GCS 14	Temporale, sx	M4	Profondo	2	TC → angio-TC → DSA. DSA diagnostica.
25	36, F	Micro-MAV intatta, riscontro occasionale; GCS 15	Parietale, dx	ACM + ACP	Superficiale	1	RM/angio-RM → DSA. Sospetto micronido alla RM/angio-RM; conferma della micro-MAV con DSA

Figura 14: Glossario. Arteria Cerebrale Media (ACM), Arteria Cerebrale Posteriore (ACP), Arteria Cerebrale Anteriore (ACA), Arteria Cerebellare superiore (SCA), Arteria cerebellare anteriore inferiore (AICA), Arteria Cerebellare Posteriore Inferiore (PICA), Segmento prossimale di ACM (M1), Segmento terminale di ACM (M4)

3.4 Risultati

3.4.1 Caratteristiche generali

La serie comprendeva 25 pazienti sottoposti a trattamento microchirurgico tra agosto 2012 e giugno 2026.

L'età media è di 48,2 anni, la mediana di 51 anni e l'intervallo compreso tra 11 e 77 anni; due pazienti avevano meno di 18 anni. La serie analizzata è costituita da 15 soggetti di sesso maschile e 10 di sesso femminile.

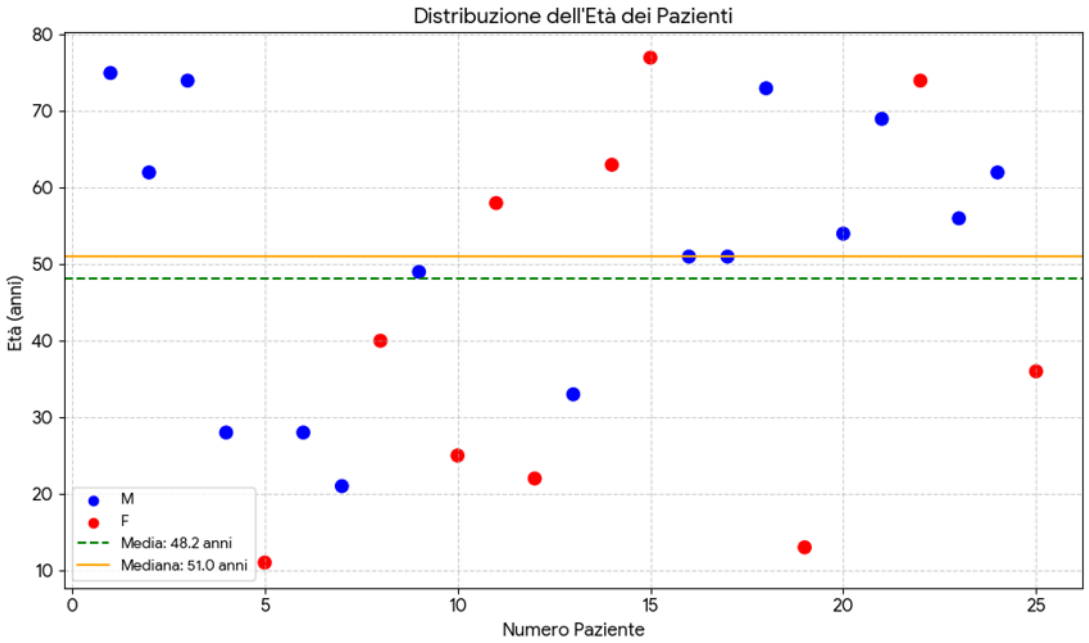


Figura 15: il grafico a dispersione mostra la distribuzione dell'età all'interno della casistica. Il rapporto M:F è di 3:2

3.4.2 Presentazione clinica

L'ICH ha rappresentato la manifestazione clinica d'esordio in 21 pazienti su 25 (84%) mentre, tra i 4 rimanenti (16%), un soggetto *(caso 16*) ha mostrato episodi di crisi convulsive come sintomo iniziale mentre in 3 soggetti (*pazienti 12, 14, 25*) il riscontro è stato incidentale.

3.4.3 Distribuzione Anatomica

Diciassette lesioni, pari al 68%, erano sovratentoriali e otto, pari al 32%, erano infratentoriali, includendo una lesione tonsillare.

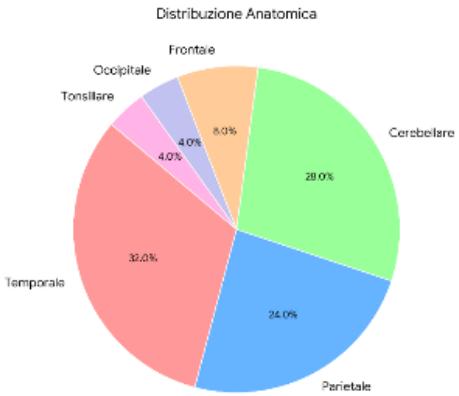


Figure 16: nel grafico sono riportate le sedi anatomiche delle lesioni presenti nella casistica analizzata. Si evidenzia una forte predominanza delle sedi Temporale, Parietale, Cerebellare

La distribuzione comprendeva otto lesioni temporali, sette cerebellari, sei parietali, due frontali, una occipitale e una tonsillare. Quattordici lesioni erano descritte a destra, dieci a sinistra e una bilaterale.

3.4.4 Angioarchitettura

Le lesioni sovratentoriali erano prevalentemente alimentate da rami dell'arteria cerebrale media, mentre nelle lesioni della fossa posteriore erano frequentemente coinvolte l'arteria cerebellare superiore e l'arteria cerebellare posteroinferiore.

Come riportato sul grafico sottostante, in 13 microlesioni su 25 (52%) è risultata una vascolarizzazione con a capo l'Arteria Cerebrale Media (ACM) e i suoi rami collaterali M1, M2, M4 e l'Arteria Temporale Anteriore (ATA).

L'Arteria Cerebellare Superiore (SCA) e l'Arteria Cerebellare Posteriore Inferiore (PICA) sono state individuate in 5 lesioni (20%); infine, l'Arteria Cerebrale Posteriore, la cerebellare anteriore inferiore e la cerebrale anteriore staccano rami per un numero di lesioni pari rispettivamente a 4 (16%), 2 (8%) e 1 (4%).

In tre micronidi (12%) è stato possibile apprezzare, inoltre, una vascolarizzazione mista (*casi 4, 19 e 25*) con afferenze anteriori e posteriori.

Complessivamente, in 14 pazienti (56%) le afferenze risultano ascrivibili al circolo anteriore e in 13 casi (52%) al circolo posteriore.

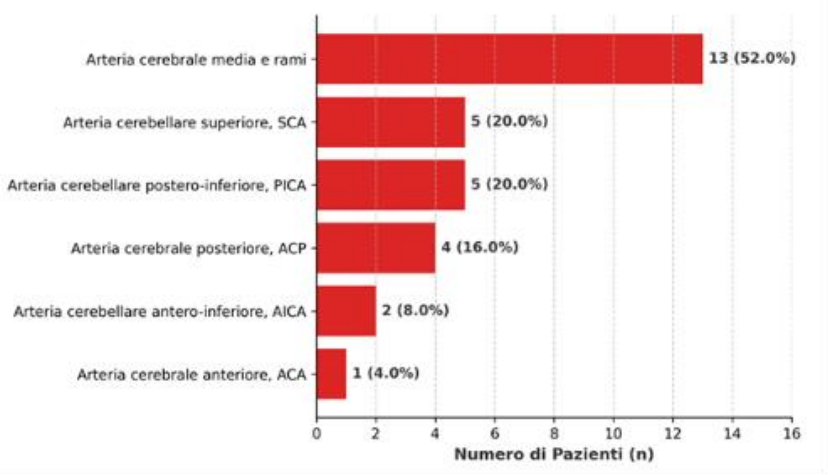


Figura 17: Distribuzione dei feeders arteriosi. Il grafico illustra le diverse percentuali di distribuzione delle strutture arteriose individuate nello studio radiologico del campione (tot. 25 lesioni). Da specificare che la percentuale complessiva supera il 100% poiché alcuni soggetti mostrano dei vasi di drenaggio in comune.

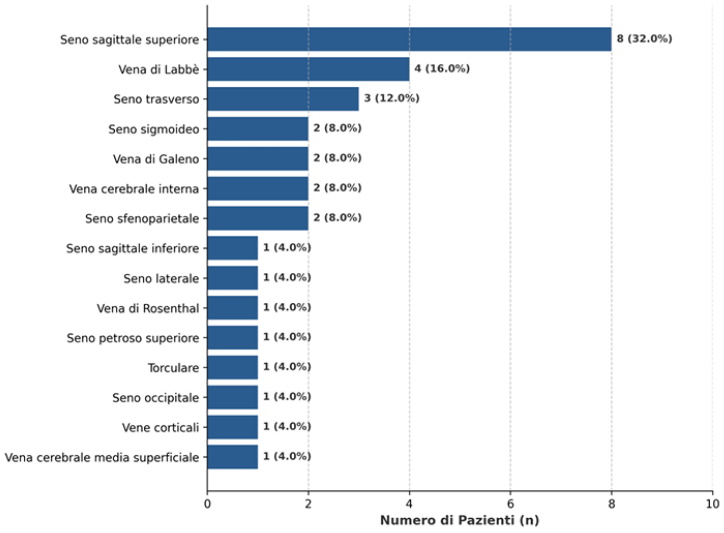


Figura 18: Distribuzione del drenaggio venoso. Il grafico illustra le diverse percentuali di distribuzione delle strutture venose nel campione analizzato (tot. 25 pazienti). Da specificare che la percentuale complessiva supera il 100% poiché alcuni soggetti mostrano dei vasi di drenaggio in comune.

Complessivamente, in 14 pazienti (56%) le afferenze risultano ascrivibili al circolo anteriore e in 13 casi (52%) al circolo posteriore.

Le strutture di drenaggio riportate comprendevano seno sagittale superiore, vena di Labbè, seno trasverso, seno sigmoideo, seno petroso superiore, vena di Galeno, seno retto e vene corticali.

3.4.5 Grado di Spetzler- Martin

Venti micro-MAV erano classificate come Spetzler-Martin I, pari all'80% della coorte, e cinque come Spetzler-Martin II, pari al 20%; non erano presenti lesioni di grado III, IV o V.

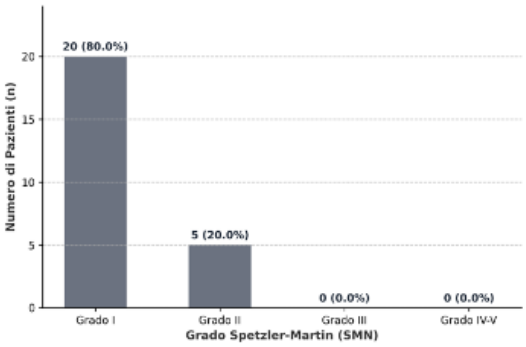


Figura 19: Classificazione di Spetzler-Martin nel campione analizzato (tot.25 pazienti)

3.4.6 Percorso diagnostico e trattamento

Sui 25 pazienti analizzati il percorso diagnostico non si è presentato uniforme, bensì modellato sulla base della presentazione clinica e sul grado di emergenza. Gli esami eseguiti maggiormente sono la NCCT (80%), l'Angio-Tc (68%) e la DSA (76%).

In tutti i pazienti con quadro di emorragia intracerebrale la NCCT ha permesso di evidenziare l'ematoma, mentre l'angio-Tc, eseguita su diciassette pazienti dell'intera corte dello studio (68%), si è mostrata suggestiva di malformazione in 5 casi (*soggetti 7, 10,17,20,22*) per la presenza di ectasie venose e scarichi venosi anomali. La visualizzazione del nidus è stata possibile solo nei *casi 11, 14 e 15*, mentre nei restanti casi l'angio-Tc si è mostrata negativa.

La DSA, al contrario, ha rappresentato l'esame diagnostico di riferimento ed è stata eseguita su 19 pazienti su 25 (76%), mostrandosi diagnostica in 15 di questi (78,9%).

In 13 casi la diagnosi è stata confermata dalla prima angiografia, mentre in 2 casi la diagnosi definitiva ha richiesto un'ulteriore esecuzione dell'esame

Nel *caso 4,* una prima DSA, eseguita a distanza di 5 giorni dall'evento emorragico, non evidenziava alcuna anomalia vascolare sospetta, mentre lo stesso esame, eseguito al giorno 9, mostrava la presenza di un nidus con dimensioni inferiori a 10 mm.

Nel *caso 8*, con la prima angiografia, è stata posta la diagnosi di fistola artero-venosa, ma il secondo esame, eseguito a distanza di nove giorni, ha permesso la diagnosi definitiva di micro-MAV, mettendo in evidenza il micronido con associato scarico venoso precoce ed ectasia dei vasi di scarico. Entrambe le diagnosi radiologiche sono poi state confermate dalla diagnosi intraoperatoria e anatomo-patologica.

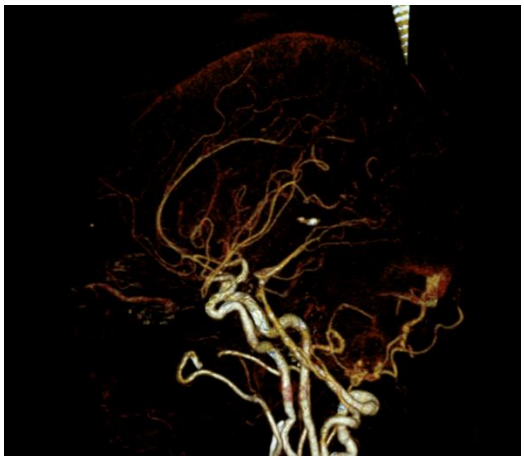


Figura 20: Paziente 11 dello studio. Ricostruzione 3D basata sulle immagini Angio-Tc. Si apprezza la microlesione (bianca) nel centro dell'immagine.

Nei *casi 9,13 e 20* la prima angiografia si è dimostrata non conclusiva, evidenziando la presenza di ectasie venose e circoli patologici non direttamente ascrivibili a una micromalformazione artero-venosa; nei suddetti, è stato posto il sospetto iniziale di Fistola, con successiva diagnosi di micro-MAV posta in fase di intervento chirurgico.

Nel caso 18 l'angiografia si è svolta successivamente all'evacuazione dell'ematoma, evidenziando un pattern ectasico, riconducibile ad un possibile micronido.

Nei *casi 12, 14 e 25,* non vi è stato alcun evento emorragico. Nel primo e nel terzo l'angiografia ha permesso di evidenziare direttamente il micronido, mentre nel secondo caso l'evidenza della MAV è avvenuta mediante Angio-TC.

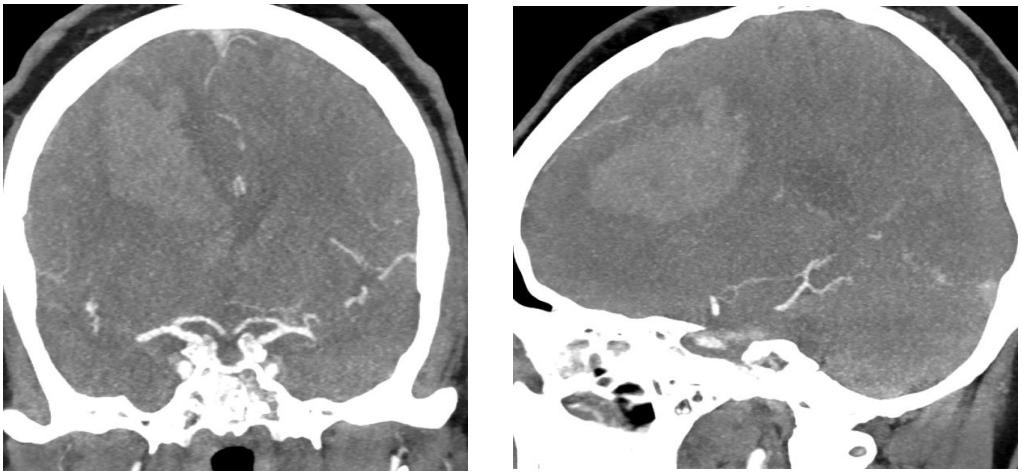


Figura 21: Paziente 23 dello studio. Angio-Tc con evidenza di ematoma frontale destro. Visione coronale (sx) e sagittale (dx)

Le tecniche di risonanza magnetica sono state applicate in 6 pazienti su 25 (24%). In cinque l'impiego è stato in fase preoperatoria (*casi 4,12,13,20,25*), mentre in un soggetto nel post-operatorio *(caso 18).* All'interno della casistica indagata, il ruolo di tali tecniche non si è, tuttavia, rivelato diagnostico in nessuno dei casi, mostrando una validità soprattutto in termini di esame integrativo o di valutazione nel follow up. In particolare, nel *caso 13* si evidenziavano reperti indiretti quali ectasie venose e/o opacizzazioni senza la presenza di un vero e proprio nidus, mentre nel caso 20 l'angio-RM ha posto il sospetto fistola artero-venosa, assieme all'esame angiografico, mentre nel caso 25 ha permesso di formulare l'ipotesi di MAV, successivamente confermata mediante DSA, come precedentemente descritto.

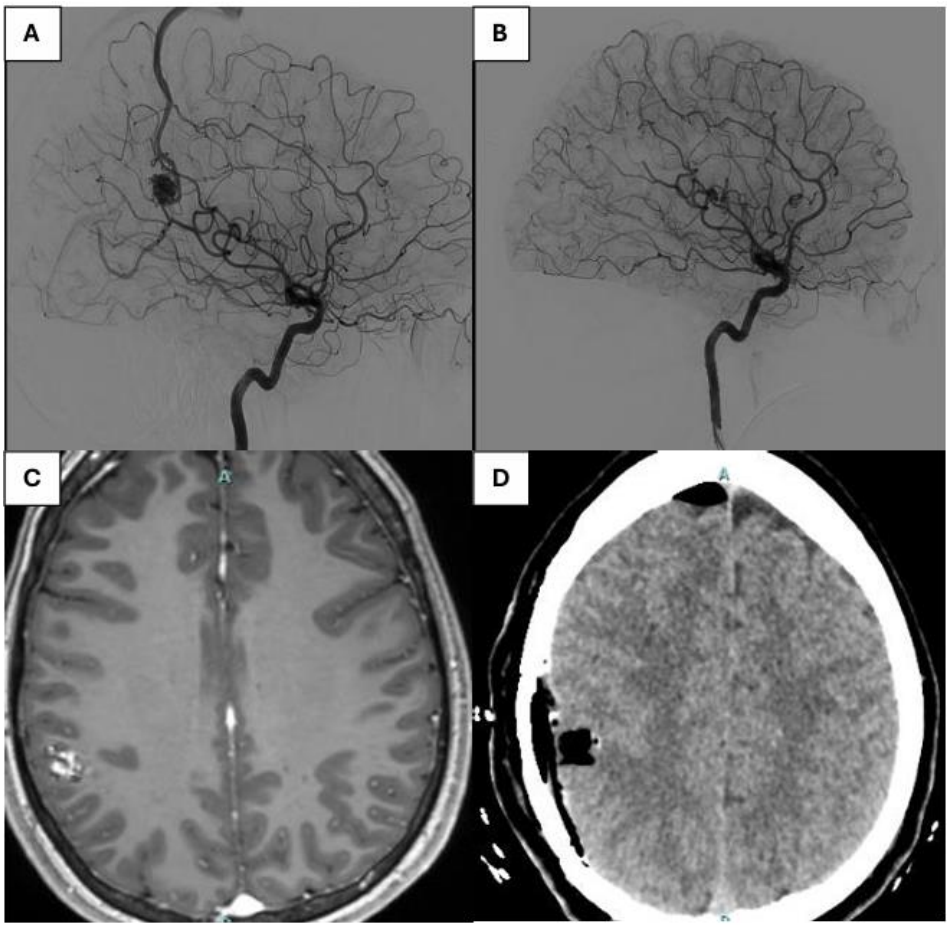


Figura 22: Paziente 12 dello studio. Riscontro occasionale di micro-MAV. (A) L'esame angiografico evidenzia il micronido in sede parietale destra, con scarico precoce in fase arteriosa verso il terzo medio del Seno Sagittale Superiore. (B) Angiografia post-operatoria; si osserva la completa obliterazione del nidus senza residui di shunt. (C) Angio-RM dove è possibile osservare la lesione e il pattern radiologico definito "bag of worms", distintivo per le MAV cerebrali, con presenza dei caratteristici vuoti di flusso (Flow voids). (D) TC senza mezzo di contrasto post-operatoria; nella stessa area si osserva la falda di pneumocefalo conseguente alla craniotomia.

3.5 Discussione

3.5.1 Confronto con la letteratura

La presente serie di 25 pazienti è numericamente superiore a diverse casistiche storiche specificamente dedicate alle micro-MAV, ma il confronto resta descrittivo per l'eterogeneità dei criteri di selezione e delle modalità terapeutiche. (112,113,116,117)

Willinsky e collaboratori descrissero 13 pazienti, Cellerini e collaboratori 10 pazienti e Hong e collaboratori 13 pazienti, mentre Andreou e collaboratori riportarono 25 pazienti con 26 micro-MAV trattate per via endovascolare. Nella serie più recente del 2021, di Ferracci e collaboratori, vengono descritti 19 pazienti portatori di micro-MAV rotta, mentre l'unica serie numericamente superiore rispetto a questo studio è quella di Alén e collaboratori del 2013. (112,114,116–119)

Il limite dimensionale di 1 cm è semplice e riproducibile, ma non distingue da solo un vero micronidus da una fistola piale puntiforme o da una MAV parzialmente trombizzata. Per questo motivo nella nostra serie l'ipotesi diagnostica radiologica è stata sempre confrontata con quella intraoperatoria.

L'80% della coorte ha esordito con emorragia, dato coerente con la predominanza emorragica delle principali serie pubblicate. (112,116,117)

Tutti i pazienti descritti da Willinsky, Cellerini e Hong presentarono emorragia cerebrale, mentre nella serie di Andreou 24 pazienti presentarono ematoma intracerebrale e uno emorragia subaracnoidea isolate. Nella serie di Alén gli eventi emorragici furono 26. (112,114,116,117,119)

Questi dati dimostrano una forte associazione clinica con il sanguinamento, ma non consentono di stimare il rischio annuale delle lesioni non rotte a causa del bias di selezione delle coorti (interpretazione critica basata su Willinsky et al., 1988; Cellerini et al., 2002; Hong et al., 2015). (112,116)

3.5.2 Definizione e presentazione emorragica

Nella presente casistica il 68% delle lesioni era sovratentoriale e il 32% infratentoriale, con maggiore rappresentazione delle sedi temporale, cerebellare e parietale.

Cellerini e collaboratori riportarono otto ematomi sovratentoriali e due infratentoriali, con localizzazione superficiale in nove pazienti. (112)

Willinsky e collaboratori descrissero lesioni prevalentemente corticali e chirurgicamente asportabili (117), mentre la presente coorte comprende esclusivamente pazienti selezionati per la chirurgia e non consente inferenze epidemiologiche sulla distribuzione anatomica delle micro-MAV.

L'elevata proporzione di Spetzler-Martin I e II è coerente con le piccole dimensioni e la selezione chirurgica, ma non implica che ogni micro-MAV presenti un basso rischio operatorio, poiché eloquenza e drenaggio venoso profondo rimangono determinanti.(65) Tutto questo a conferma della scarsa utilità della classificazione di Spetzler e Martin nella gestione di queste particolari MAV.

3.5.3 Criticità diagnostiche

La possibilità di una DSA iniziale negativa costituisce una delle principali criticità nella gestione delle micro-MAV emorragiche. (112,115,118)

Nella serie di Willinsky, 11 lesioni furono dimostrate angiograficamente e due furono riconosciute durante l'intervento, mentre Cellerini riportò un ritardo diagnostico medio di 129,8 giorni. (112,117)

Nella serie di de Andrade, due pazienti con ematoma presentavano una DSA iniziale negativa e la diagnosi fu successivamente confermata mediante DSA, ricostruzione tridimensionale e angiografia superselettiva. Due pazienti presentavano una DSA inizale negativa anche nella serie di Ferracci. (115,118)

La presente casistica documenta almeno una prima angiografia negativa e ulteriori esami inizialmente non conclusivi, rafforzando l'opportunità di mantenere un elevato indice di sospetto nelle emorragie atipiche.

Hong e collaboratori sottolinearono l'utilità della TC con contrasto a strato sottile e dell'identificazione di reperti indiretti quali un'arteria afferente o un drenaggio venoso anomalo sulla parete dell'ematoma. (116)

3.5.4 Gravità clinica e completezza dell'iter diagnostico

Un elemento peculiare della presente esperienza è rappresentato dalla relazione osservata tra gravità neurologica iniziale e ampiezza del percorso diagnostico preoperatorio. Nei pazienti con GCS ridotta e indicazione urgente all'evacuazione dell'ematoma, la priorità clinica era rappresentata dal controllo dell'ipertensione endocranica e dalla decompressione cerebrale. In questo sottogruppo, l'iter diagnostico era pertanto frequentemente limitato alla TC senza contrasto e all'angio-TC *(casi 3, 18 e 21)*, senza esecuzione preoperatoria della DSA. Tale condotta rifletteva una scelta clinica condizionata dall'urgenza e non una minore appropriatezza diagnostica: il potenziale beneficio informativo di ulteriori indagini doveva essere bilanciato con il rischio associato al ritardo del trattamento chirurgico.

In alcuni di questi pazienti *(casi 3, 18 e 21)* la micro-MAV non era chiaramente riconoscibile all'angio-TC e veniva identificata soltanto durante l'intervento, mediante l'osservazione di un piccolo conglomerato vascolare, di un'arteria afferente o di una vena di drenaggio anomala in rapporto con la parete dell'ematoma. Questa osservazione sottolinea come, nel contesto di un'emorragia intraparenchimale sottoposta a evacuazione urgente, l'assenza di una diagnosi vascolare preoperatoria non debba escludere la presenza di una micro-MAV. L'esplorazione della cavità emorragica dovrebbe quindi essere condotta mantenendo un elevato indice di sospetto, soprattutto in presenza di un'emorragia lobare, superficiale o cerebellare non adeguatamente spiegata dai fattori di rischio del paziente.

Il rilievo intraoperatorio di una possibile micro-MAV richiede particolare cautela, poiché piccoli vasi malformativi possono essere difficilmente distinguibili dalla vascolarizzazione reattiva della parete dell'ematoma. Quando disponibili e compatibili con l'urgenza clinica, metodiche quali fluorescenza con verde indocianina e angiografia intraoperatoria possono contribuire alla dimostrazione dello shunt e alla valutazione della radicalità della resezione. Il reperto chirurgico dovrebbe inoltre essere documentato accuratamente e integrato con l'esame istopatologico e con una DSA postoperatoria, indispensabile per confermare l'assenza di un residuo arterovenoso.

Al contrario, nei pazienti con GCS conservata e condizioni neurologiche stabili risultava più frequentemente possibile completare lo studio mediante DSA, eventualmente associata a RM o angio-RM. La differente estensione dell'iter diagnostico osservata nei

due gruppi deve pertanto essere interpretata tenendo conto di un possibile ***bias determinato dalla gravità clinica***: i pazienti più compromessi erano anche quelli nei quali il tempo disponibile per la caratterizzazione angiografica era minore. Di conseguenza, la percentuale di diagnosi intraoperatorie potrebbe risultare più elevata nei pazienti con basso GCS non perché le rispettive lesioni fossero necessariamente più difficili da visualizzare, ma perché questi pazienti venivano sottoposti a un numero inferiore di indagini prima dell'intervento.

3.5.5 Ruolo della Microchirurgia

Tutti i pazienti della presente serie sono stati trattati chirurgicamente, circostanza che rende la coorte utile per descrivere l'esperienza microchirurgica, ma introduce un rilevante bias di selezione.

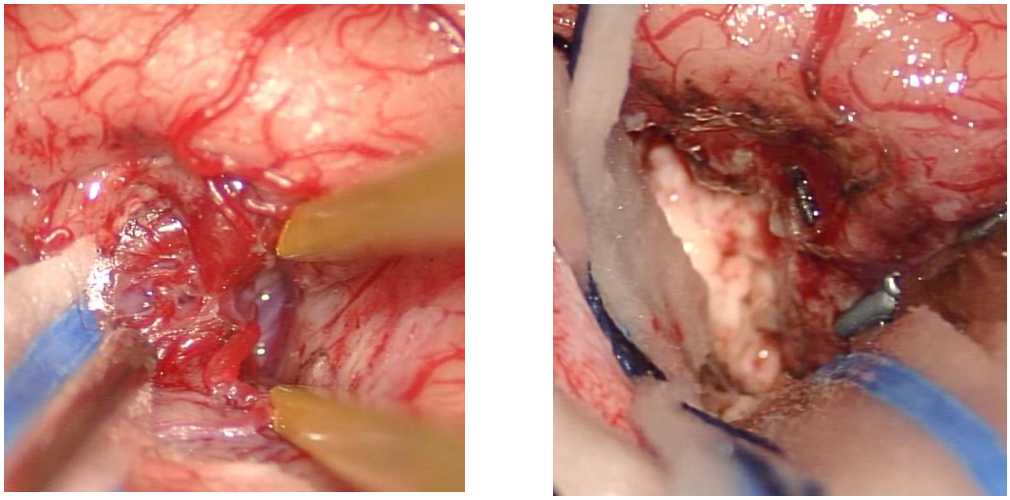


Figura 23: paziente 12 dello stduio. Rimozione chirugica del micronido. Nelle immagini è possibile osservare in nidus della della micro-MAV (dx) e la sua esclusione dal tessuto circostante (sx)

Nelle micro-MAV rotte e accessibili, la microchirurgia offre l'eliminazione immediata dello shunt, la possibilità di evacuare contestualmente l'ematoma, l'identificazione diretta della vena di drenaggio e la disponibilità di tessuto per l'esame istologico. (116,117)

Cellerini e collaboratori ottennero la resezione definitiva nei cinque pazienti sottoposti a chirurgia, mentre Hong e collaboratori trattarono chirurgicamente 10 pazienti su 13. Nella studio di Alén 16 pazienti su 28 furono operati con tasso di successo del 100%, mentre nella serie di Ferracci, tra 6 operati, un solo paziente, fu sottoposto successivamente a embolizzazione endovascolare. (112,116,118,119)

Andreou e collaboratori descrissero invece una strategia endovascolare in 25 pazienti, evidenziando che il trattamento deve essere individualizzato sulla base dell'angioarchitettura e dell'accessibilità del peduncolo afferente. (114)

Nella presente casistica l'efficacia e la sicurezza della microchirurgia non possono essere quantificate finché non saranno integrati obliterazione angiografica, nuova morbilità neurologica, mortalità e follow-up funzionale.

3.5.6 Limiti

I principali limiti sono rappresentati dal disegno retrospettivo, dalla natura monocentrica, dalla selezione esclusiva di pazienti chirurgici, dall'assenza di un gruppo di controllo e dall'eterogeneità temporale della casistica.

Ulteriori limiti comprendono codifica non uniforme della presentazione, incompletezza degli outcome, mancata standardizzazione del drenaggio venoso e impossibilità di calcolare il rendimento diagnostico delle singole metodiche.

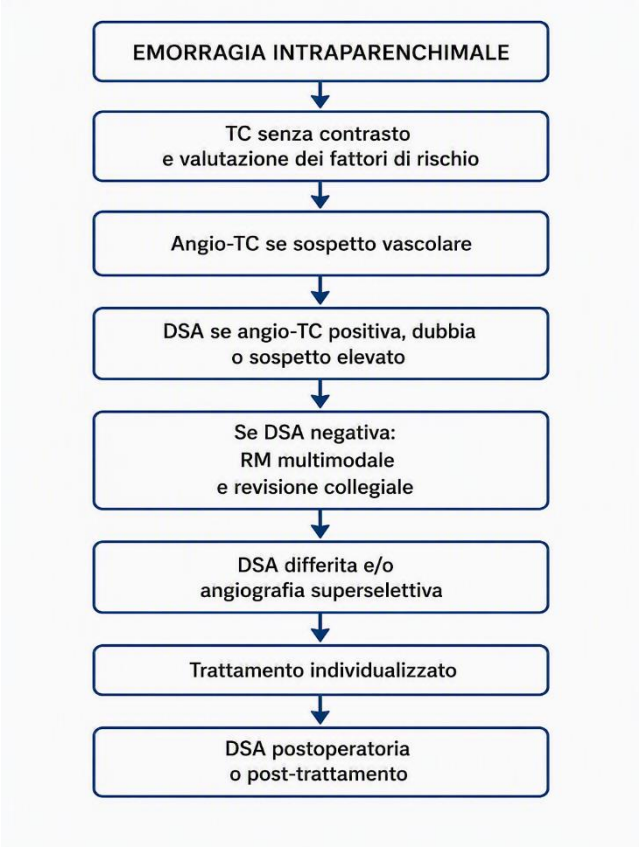
3.6 Algoritmo proposto per l'emorragia intraparenchimale con sospetta micro-MAV

L'algoritmo seguente costituisce una proposta clinico-organizzativa derivata dalle criticità osservate nella casistica e dai principi ricorrenti nella letteratura, e non rappresenta una linea guida validata.

1) **TC encefalo senza contrasto:** Definire sede, volume, effetto massa, estensione intraventricolare o subaracnoidea e necessità di evacuazione urgente.
2) **Valutazione del sospetto vascolare:** Considerare una causa vascolare in caso di paziente giovane, assenza di fattori di rischio, emorragia lobare o cerebellare atipica, vena corticale prominente, enhancement focale o recidiva nella stessa sede.
3) **Angio-TC in fase acuta:** Ricercare micronidus, drenaggio venoso precoce, arteria afferente focale, ectasia venosa o reperti vascolari persistenti sulla parete dell'ematoma, ricordando che un esame negativo non esclude una micro-MAV. (116)

4) **Chirurgia urgente:** Se l'ematoma richiede evacuazione urgente (stato neurologico compromesso, iniziali segni di sofferenza del tronco etc.) ispezionare sistematicamente la cavità, inviare tessuto sospetto all'esame istologico e utilizzare tecniche angiografiche intraoperatorie quando disponibili.
5) **DSA precoce:** Eseguire DSA nei casi positivi, dubbi o ad alto sospetto, con studio completo dei circoli, acquisizioni ad alta risoluzione e proiezioni mirate. (112,115)
6) **DSA negativa con sospetto persistente:** Integrare RM multimodale, revisione collegiale delle immagini e DSA differita; considerare angiografia superselettiva quando sia identificabile un territorio vascolare sospetto. (27,115)
7) **Conferma post-trattamento:** documentare l'assenza di shunt residuo mediante DSA e programmare follow-up clinico e neuroradiologico nei casi dubbi o pediatrici.

Sintesi dell'algoritmo diagnostico



Conclusioni

Le micro-MAV cerebrali costituiscono un sottogruppo raro di MAV piali, convenzionalmente definito dalla presenza di un nidus di diametro massimo pari o inferiore a 1 cm. (9,112)

La definizione dimensionale deve essere integrata con la dimostrazione di una reale architettura arterovenosa, distinguendo il micronidus dalle fistole piali e da altre malformazioni angiograficamente occulte. (72,112)

La presente serie di 25 pazienti conferma la frequente associazione con emorragia, la prevalenza di lesioni Spetzler-Martin I-II e la possibilità di un iter diagnostico iniziale negativo o non conclusivo.

Una TC, un'angio-TC o una DSA iniziale negativa non escludono una micro-MAV in presenza di un'emorragia atipica e possono rendere necessarie revisione multidisciplinare, RM multimodale, DSA differita e acquisizioni superselettiva. (112,115,120)

Nei pazienti con grave compromissione neurologica, la necessità di un trattamento decompressivo urgente può limitare il percorso diagnostico preoperatorio alla TC e all'angio-TC. In tale contesto, una micro-MAV non riconosciuta dagli esami iniziali può essere identificata durante l'esplorazione chirurgica; risultano pertanto essenziali l'ispezione sistematica della cavità emorragica e la successiva conferma angiografica dell'obliterazione. La microchirurgia rappresenta una strategia razionale nelle lesioni rotte, superficiali e accessibili, ma l'efficacia e la sicurezza della presente esperienza potranno essere dimostrate soltanto dopo l'integrazione sistematica di radicalità angiografica, complicanze, outcome funzionale e follow-up

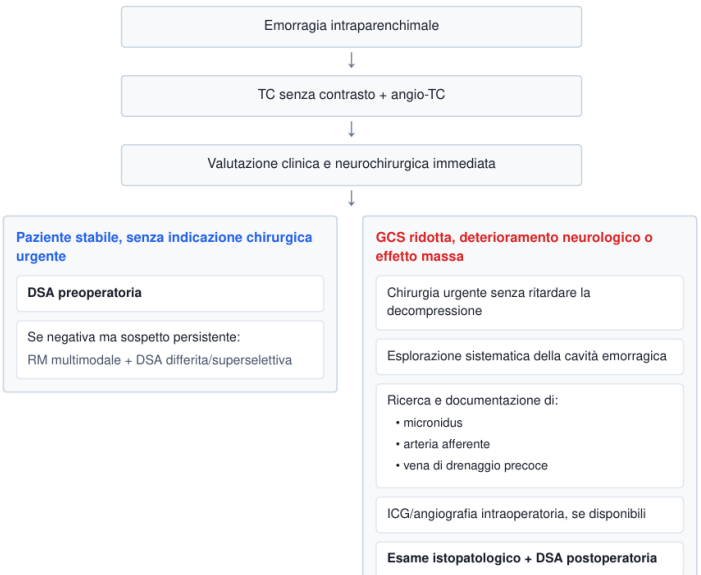


Figura 24: il grafico riassume l'algoritmo diagnostico proposto

Bibliografia

1. Wang S, Zou XL, Wu LX, Zhou HF, Xiao L, Yao T, et al. Epidemiology of intracerebral hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 16 settembre 2022;13:915813. doi:10.3389/fneur.2022.915813

2. Gregson BA, Rowan EN, Francis R, McNamee P, Boyers D, Mitchell P, et al. Surgical Trial In Traumatic intraCerebral Haemorrhage (STITCH): a randomised controlled trial of Early Surgery compared with Initial Conservative Treatment. Health Technol Assess. settembre 2015;19(70):1–138. doi:10.3310/hta19700

3. Lee TH. Intracerebral Hemorrhage. Cerebrovasc Dis Extra. 18 novembre 2024;15(1):1–8. doi:10.1159/000542566

4. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. J Stroke. 31 gennaio 2017;19(1):3–10. doi:10.5853/jos.2016.00864

5. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlatshahi D, Francis B, Goldstein JN, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. luglio 2022;53(7). doi:10.1161/STR.0000000000000407

6. Gregson BA, Mitchell P, Mendelow AD. Surgical Decision Making in Brain Hemorrhage: New Analysis of the STICH, STICH II, and STITCH(Trauma) Randomized Trials. Stroke. maggio 2019;50(5):1108–15. doi:10.1161/STROKEAHA.118.022694

7. Dastur CK, Yu W. Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. Stroke Vasc Neurol. marzo 2017;2(1):21–9. doi:10.1136/svn-2016-000047

8. Steiner T, Purrucker JC, de Sousa DA, Apostolaki-Hansson T, Beck J, Christensen H, et al. European Stroke Organisation (ESO) and European Association of Neurosurgical Societies (EANS) guideline on stroke due to spontaneous intracerebral haemorrhage.

9. Corvino S, Alexander AY, Lanzino G. How I do it: surgical resection of micro-arteriovenous malformations. Acta Neurochir. 13 febbraio 2025;167(1):45. doi:10.1007/s00701-025-06455-1

10. Parry-Jones AR, Krishnamurthi R, Ziai WC, Shoamanesh A, Wu S, Martins SO, et al. World Stroke Organization (WSO): Global intracerebral hemorrhage factsheet 2025. International Journal of Stroke. febbraio 2025;20(2):145–50. doi:10.1177/17474930241307876

11. Jolink WMT, Wiegertjes K, Rinkel GJE, Algra A, De Leeuw FE, Klijn CJM. Location-specific risk factors for intracerebral hemorrhage: Systematic review and meta-analysis. Neurology. 29 settembre 2020;95(13). doi:10.1212/WNL.0000000000010418

12. Cordonnier C, Klijn C, Smith EE, Al-Shahi Salman R, Chwalisz BK, Van Etten E, et al. Diagnosis and management of cerebral amyloid angiopathy: a scientific statement from the International CAA Association and the World Stroke Organization.

International Journal of Stroke. ottobre 2025;20(8):949–67. doi:10.1177/17474930251365861

13. Pensato U, Rapillo CM, Mazzacane F, Busto G, Nawabi J, Fainardi E, et al. Non-contrast CT findings suggestive of secondary intracerebral haemorrhage. European Stroke Journal. 1 gennaio 2026;11(1):aakaf010. doi:10.1093/esj/aakaf010

14. Song D, Xu D, Li M, Wang F, Feng M, Badr A, et al. Global, regional, and national burdens of intracerebral hemorrhage and its risk factors from 1990 to 2021. Euro J of Neurology. gennaio 2025;32(1):e70031. doi:10.1111/ene.70031

15. Woo D, Rosand J, Kidwell C, McCauley JL, Osborne J, Brown MW, et al. The Ethnic/Racial Variations of Intracerebral Hemorrhage (ERICH) Study Protocol. Stroke. ottobre 2013;44(10). doi:10.1161/STROKEAHA.113.002332

16. Wolsink A, Cliteur MP, Van Asch CJ, Boogaarts HD, Dammers R, Hannink G, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage, according to age, sex, and country income level: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Regional Health - Europe. febbraio 2025;49:101180. doi:10.1016/j.lanepe.2024.101180

17. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage.

18. Seiffge DJ, Fandler-Höfler S, Du Y, Goeldlin MB, Jolink WMT, Klijn CJM, et al. Intracerebral haemorrhage — mechanisms, diagnosis and prospects for treatment and prevention. Nat Rev Neurol. dicembre 2024;20(12):708–23. doi:10.1038/s41582-024-01035-w

19. Sterenstein A, Garg R. The impact of sex on epidemiology, management, and outcome of spontaneous intracerebral hemorrhage (sICH). Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. luglio 2024;33(7):107755. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107755

20. Wolsink A, Cliteur MP, Van Asch CJ, Boogaarts HD, Dammers R, Hannink G, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage, according to age, sex, and country income level: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Regional Health - Europe. febbraio 2025;49:101180. doi:10.1016/j.lanepe.2024.101180

21. Ajiboye N, Chalouhi N, Starke RM, Zanaty M, Bell R. Cerebral Arteriovenous Malformations: Evaluation and Management. The Scientific World Journal. 2014;2014:1–6. doi:10.1155/2014/649036

22. Hemphill JC, Farrant M, Neill TA. Prospective validation of the ICH Score for 12-month functional outcome. Neurology. 6 ottobre 2009;73(14):1088–94. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b8b332

23. Jones OA, Mohamed S, Hinz R, Paterson A, Sobowale OA, Dickie BR, et al. Neuroinflammation and blood-brain barrier breakdown in acute, clinical intracerebral hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. febbraio 2025;45(2):233–43. doi:10.1177/0271678X241274685

24. De Oliveira Manoel AL, Goffi A, Zampieri FG, Turkel-Parrella D, Duggal A, Marotta TR, et al. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: a contemporary review. Crit Care. dicembre 2016;20(1):272. doi:10.1186/s13054-016-1432-0

25. Stein RW, Kase CS, Hier DB, Caplan LR, Mohr JP, Hemmati M, et al. Caudate hemorrhage.

26. McGurgan IJ, Ziai WC, Werring DJ, Al-Shahi Salman R, Parry-Jones AR. Acute intracerebral haemorrhage: diagnosis and management. Pract Neurol. aprile 2021;21(2):128–36. doi:10.1136/practneurol-2020-002763

27. Perrini P, Cellerini M, Mangiafico S, Di Lorenzo N. Superselective angiography increases the diagnostic yield in the investigation of intracranial haematomas caused by micro–arteriovenous malformations. Neurol Sci. ottobre 2004;25(4):241–2. doi:10.1007/s10072-004-0330-4

28. Al-Smadi AS, Elmokadem A, Shaibani A, Hurley MC, Potts MB, Jahromi BS, et al. Adjunctive Efficacy of Intra-Arterial Conebeam CT Angiography Relative to DSA in the Diagnosis and Surgical Planning of Micro-Arteriovenous Malformations. AJNR Am J Neuroradiol. settembre 2018;39(9):1689–95. doi:10.3174/ajnr.A5745

29. Mazurek MH, Cahn BA, Yuen MM, Prabhat AM, Chavva IR, Shah JT, et al. Portable, bedside, low-field magnetic resonance imaging for evaluation of intracerebral hemorrhage. Nat Commun. 25 agosto 2021;12(1):5119. doi:10.1038/s41467-021-25441-6

30. Morotti A, Li Q, Mazzoleni V, Nawabi J, Schlunk F, Mazzacane F, et al. Non-contrast CT markers of intracerebral hemorrhage expansion: The influence of onset-to-CT time. International Journal of Stroke. luglio 2023;18(6):704–11. doi:10.1177/17474930221142742

31. Webb AJS, Ullman NL, Morgan TC, Muschelli J, Kornbluth J, Awad IA, et al. Accuracy of the ABC/2 Score for Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review and Analysis of MISTIE, CLEAR-IVH, and CLEAR III. Stroke. settembre 2015;46(9):2470–6. doi:10.1161/STROKEAHA.114.007343

32. Barras CD, Tress BM, Christensen S, MacGregor L, Collins M, Desmond PM, et al. Density and Shape as CT Predictors of Intracerebral Hemorrhage Growth. Stroke. aprile 2009;40(4):1325–31. doi:10.1161/STROKEAHA.108.536888

33. Li Q, Zhang G, Huang YJ, Dong MX, Lv FJ, Wei X, et al. Blend Sign on Computed Tomography: Novel and Reliable Predictor for Early Hematoma Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage. Stroke. agosto 2015;46(8):2119–23. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009185

34. Li Q, Zhang G, Xiong X, Wang XC, Yang WS, Li KW, et al. Black Hole Sign: Novel Imaging Marker That Predicts Hematoma Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage. Stroke. luglio 2016;47(7):1777–81. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013186

35. Nawabi J, Schlunk F, Dell'Orco A, Elsayed S, Mazzacane F, Desser D, et al. Non-contrast computed tomography features predict intraventricular hemorrhage growth. Eur Radiol. 22 maggio 2023;33(11):7807–17. doi:10.1007/s00330-023-09707-9

36. Ruff IM, De Havenon A, Bergman DL, Dugue R, Frontera JA, Goldstein JN, et al. 2024 AHA/ASA Performance and Quality Measures for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Report From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. luglio 2024;55(7). doi:10.1161/STR.0000000000000464

37. Van Asch CJJ, Velthuis BK, Rinkel GJE, Algra A, De Kort GAP, Witkamp TD, et al. Diagnostic yield and accuracy of CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography for detection of macrovascular causes of intracerebral haemorrhage: prospective, multicentre cohort study. BMJ. 9 novembre 2015;351(nov09 2):h5762–h5762. doi:10.1136/bmj.h5762

38. Lersy F, Boulouis G, Clément O, Desal H, Anxionnat R, Berge J, et al. Consensus Guidelines of the French Society of Neuroradiology (SFNR) on the use of Gadolinium-Based Contrast agents (GBCAs) and related MRI protocols in Neuroradiology. Journal of Neuroradiology. novembre 2020;47(6):441–9. doi:10.1016/j.neurad.2020.05.008

39. Vergouwen MDI, Ramos-Pachon A, Terecoasa EO, Willett N, Cuadrado-Godia E, Gaberel T, et al. European Stroke Organisation (ESO), European Association of Neurosurgical Societies (EANS) and European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guideline on aneurysmal subarachnoid haemorrhage. European Stroke Journal. 6 maggio 2026;11(5):aakag043. doi:10.1093/esj/aakag043

40. Fandler-Höfler S, Ambler G, Goeldlin MB, Obergottsberger L, Wünsch G, Kneihsl M, et al. MRI-Based Prediction of Macrovascular Causes of Intracerebral Hemorrhage: The MACRO Score. Neurology. 26 novembre 2024;103(10):e209950. doi:10.1212/WNL.0000000000209950

41. Hilkens NA, Van Asch CJJ, Werring DJ, Wilson D, Rinkel GJE, Algra A, et al. Predicting the presence of macrovascular causes in non-traumatic intracerebral haemorrhage: the DIAGRAM prediction score. J Neurol Neurosurg Psychiatry. luglio 2018;89(7):674–9. doi:10.1136/jnnp-2017-317262

42. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Efficacy and Safety of Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage. N Engl J Med. 15 maggio 2008;358(20):2127–37. doi:10.1056/NEJMoa0707534

43. Moullaali TJ, Wang X, Martin RH, Shipes VB, Robinson TG, Chalmers J, et al. Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data. The Lancet Neurology. settembre 2019;18(9):857–64. doi:10.1016/S1474-4422(19)30196-6

44. Beck J, Fung C, Strbian D, Bütikofer L, Z'Graggen WJ, Lang MF, et al. Decompressive craniectomy plus best medical treatment versus best medical treatment alone for spontaneous severe deep supratentorial intracerebral haemorrhage: a randomised controlled clinical trial. The Lancet. giugno 2024;403(10442):2395–404. doi:10.1016/S0140-6736(24)00702-5

45. Balami JS, Buchan AM. Complications of intracerebral haemorrhage. The Lancet Neurology. gennaio 2012;11(1):101–18. doi:10.1016/S1474-4422(11)70264-2

46. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SHY, Cruz-Flores S, Dangayach NS, et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. luglio 2023;54(7). doi:10.1161/STR.0000000000000436

47. Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, Yenokyan G, Lane K, McBee N, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial. The Lancet. marzo 2019;393(10175):1021–32. doi:10.1016/S0140-6736(19)30195-3

48. Li Y, Cho SM, Avadhani R, Ali H, Hao Y, Murthy SB, et al. Cerebral small vessel disease modifies outcomes after minimally invasive surgery for intracerebral haemorrhage. Stroke Vasc Neurol. agosto 2024;9(4):446–56. doi:10.1136/svn-2023-002463

49. Elhammady MS, Heros RC. Editorial: Microarteriovenous malformations. JNS. settembre 2013;119(3):591–3. doi:10.3171/2012.12.JNS122270

50. Lawton MT, Rutledge WC, Kim H, Stapf C, Whitehead KJ, Li DY, et al. Brain arteriovenous malformations. Nature Reviews Disease Primers. 28 maggio 2015;1(1):15008. doi:10.1038/nrdp.2015.8

51. Al-Samkari H, Kasthuri RS, Mager H, Zhou JY, Serra MM, Samuelson-Bannow BT, et al. Standardization of Terminology, Definitions, and Outcome Criteria for Bleeding in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: International Consensus Report. American J Hematol. ottobre 2025;100(10):1813–27. doi:10.1002/ajh.70011

52. Abecassis IJ, Xu DS, Batjer HH, Bendok BR. Natural history of brain arteriovenous malformations: a systematic review. FOC. settembre 2014;37(3):E7. doi:10.3171/2014.6.FOCUS14250

53. Dasgupta R, Fishman SJ. ISSVA classification. Seminars in Pediatric Surgery. agosto 2014;23(4):158–61. doi:10.1053/j.sempedsurg.2014.06.016

54. Chaloupka JC, Huddle DC. CLASSIFICATION OF VASCULAR MALFORMATIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. Neuroimaging Clinics of North America. maggio 1998;8(2):295–321. doi:10.1016/S1052-5149(25)00520-9

55. Derdeyn CP, Zipfel GJ, Albuquerque FC, Cooke DL, Feldmann E, Sheehan JP, et al. Management of Brain Arteriovenous Malformations: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. agosto 2017;48(8). doi:10.1161/STR.0000000000000134

56. Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, et al. Prospective, Population-Based Detection of Intracranial Vascular Malformations in Adults: The Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). Stroke. maggio 2003;34(5):1163–9. doi:10.1161/01.STR.0000069018.90456.C9

57. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT, Weber F, Lee YC, Tsushima Y, et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. BMJ. 17 agosto 2009;339(aug17 1):b3016–b3016. doi:10.1136/bmj.b3016

58. Brinjikji W, Iyer VN, Wood CP, Lanzino G. Prevalence and characteristics of brain arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review and meta-analysis. Journal of Neurosurgery. agosto 2017;127(2):302–10. doi:10.3171/2016.7.JNS16847

59. Chen W, Choi EJ, McDougall CM, Su H. Brain Arteriovenous Malformation Modeling, Pathogenesis, and Novel Therapeutic Targets. Transl Stroke Res. giugno 2014;5(3):316–29. doi:10.1007/s12975-014-0343-0

60. Inoue S, Liu W, Inoue K, Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, et al. Combination of Linkage and Association Studies for Brain Arteriovenous Malformation. Stroke. aprile 2007;38(4):1368–70. doi:10.1161/01.STR.0000260094.03782.59

61. Gabarrós Canals A, Rodríguez-Hernández A, Young WL, Lawton MT, __. Temporal lobe arteriovenous malformations: anatomical subtypes, surgical strategy, and outcomes: Clinical article. JNS. settembre 2013;119(3):616–28. doi:10.3171/2013.6.JNS122333

62. Giacomo Petrella. Il trattamento delle Malformazioni arterovenose cerebrali: tecnologie intraoperatorie e analisi dei risultati [Tesi di laurea in Medicina e Chirugia]. Modena; 2021.

63. Alfred J. Luessenhop, M.D., and Thomas A. Gennarelli. M.D. anatomical-grading-of-supratentorial-arteriovenous malformations fot determining operability. 1977.

64. Sicuri GM, Galante N, Stefini R. Brain Arteriovenous Malformations Classifications: A Surgical Point of View. In: Esposito G, Regli L, Cenzato M, Kaku Y, Tanaka M, Tsukahara T, curatori. Trends in Cerebrovascular Surgery and Interventions [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [citato 4 agosto 2026]. p. 101–6. (Acta Neurochirurgica Supplement). Disponibile su: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-63453-7_15 doi:10.1007/978-3-030-63453-7_15

65. Spetzler RF. A proposed grading system for arteriovenous malformations.

66. Lawton MT. Seven AVMs: tenets and techniques for resection. New York: Thieme; 2014. 334 p.

67. Baharvahdat H, Blanc R, Fahed R, Smajda S, Ciccio G, Desilles JP, et al. Endovascular Treatment for Low-Grade (Spetzler-Martin I–II) Brain Arteriovenous Malformations. AJNR Am J Neuroradiol. 21 febbraio 2019;ajnr;ajnr.A5988v1. doi:10.3174/ajnr.A5988

68. Spetzler RF, Ponce FA. A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations: Clinical article. JNS. marzo 2011;114(3):842–9. doi:10.3171/2010.8.JNS10663

69. Lawton MT, Kim H, McCulloch CE, Mikhak B, Young WL. A Supplementary Grading Scale for Selecting Patients With Brain Arteriovenous Malformations for Surgery. Neurosurgery. aprile 2010;66(4):702–13. doi:10.1227/01.NEU.0000367555.16733.E1

70. Hafez A, Koroknay-Pál P, Oulasvirta E, Elseoud AA, Lawton MT, Niemelä M, et al. The Application of the Novel Grading Scale (Lawton-Young Grading System) to Predict the Outcome of Brain Arteriovenous Malformation. NEUROSURGERY. febbraio 2019;84(2):529–36. doi:10.1093/neuros/nyy153

71. Arteriovenous malformations. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2017 [citato 1 settembre 2026]. p. 25–9. Disponibile su: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444636409000035 doi:10.1016/B978-0-444-63640-9.00003-5

72. Stiver SI. Microarteriovenous Malformations. Neurosurgery Clinics of North America. luglio 1999;10(3):485–501. doi:10.1016/S1042-3680(18)30180-3

73. Koester SW, Batista S, Bertani R, Yengo-Kahn A, Roth S, Chitale R, et al. Angiographic factors leading to hemorrhage in AVMs: A systematic review and meta-analysis. Neurosurg Rev. 20 marzo 2023;46(1):72. doi:10.1007/s10143-023-01971-z

74. De Liyis BG, Arini AAIK, Karuniamaya CP, Pramana NAK, Tini K, Widyadharma IPE, et al. Risk of intracranial hemorrhage in brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. maggio 2024;271(5):2274–84. doi:10.1007/s00415-024-12235-1

75. Josephson CB, Leach JP, Duncan R, Roberts RC, Counsell CE, Al-Shahi Salman R. Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations: Prospective population-based study. Neurology. 3 maggio 2011;76(18):1548–54. doi:10.1212/WNL.0b013e3182190f37

76. Hofmeister C, Stapf C, Hartmann A, Sciacca RR, Mansmann U, terBrugge K, et al. Demographic, Morphological, and Clinical Characteristics of 1289 Patients With Brain Arteriovenous Malformation. Stroke. giugno 2000;31(6):1307–10. doi:10.1161/01.STR.31.6.1307

77. Han H, Chen Y, Ma L, Jin H, Gao D, Li Z, et al. Interventional Treatment vs Conservative Management of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations. JAMA Netw Open. 13 novembre 2025;8(11):e2543408. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.43408

78. Galletti F, Sarchielli P, Hamam M, Costa C, Cupini LM, Cardaioli G, et al. Occipital arteriovenous malformations and migraine. Cephalalgia. settembre 2011;31(12):1320–4. doi:10.1177/0333102411417465

79. Edwards RJ, Clarke Y, Renowden SA, Coakham HB. Trigeminal neuralgia caused by microarteriovenous malformations of the trigeminal nerve root entry zone: symptomatic relief following complete excision of the lesion with nerve root preservation. Journal of Neurosurgery. ottobre 2002;97(4):874–80. doi:10.3171/jns.2002.97.4.0874

80. Delgado Almandoz JE, Schaefer PW, Forero NP, Falla JR, Gonzalez RG, Romero JM. Diagnostic Accuracy and Yield of Multidetector CT Angiography in the Evaluation of

Spontaneous Intraparenchymal Cerebral Hemorrhage. AJNR Am J Neuroradiol. giugno 2009;30(6):1213–21. doi:10.3174/ajnr.A1546

81. Generali C, Stillo F, Mattassi R. LINEE GUIDA ANOMALIE VASCOLARI. 2020.

82. Tranvinh E, Heit JJ, Hacein-Bey L, Provenzale J, Wintermark M. Contemporary Imaging of Cerebral Arteriovenous Malformations. American Journal of Roentgenology. giugno 2017;208(6):1320–30. doi:10.2214/AJR.16.17306

83. Yu S, Yan L, Yao Y, Wang S, Yang M, Wang B, et al. Noncontrast dynamic MRA in intracranial arteriovenous malformation (AVM): comparison with time of flight (TOF) and digital subtraction angiography (DSA). Magnetic Resonance Imaging. luglio 2012;30(6):869–77. doi:10.1016/j.mri.2012.02.027

84. Chauvet G, Cheddad El Aouni M, Magro E, Sabardu O, Ben Salem D, Gentric JC, et al. Diagnostic Accuracy of Non-Contrast-Enhanced Time-Resolved MR Angiography to Assess Angioarchitectural Classification Features of Brain Arteriovenous Malformations. Diagnostics. 31 luglio 2024;14(15):1656. doi:10.3390/diagnostics14151656

85. Soize S, Bouquigny F, Kadziolka K, Portefaix C, Pierot L. Value of 4D MR Angiography at 3T Compared with DSA for the Follow-Up of Treated Brain Arteriovenous Malformation. AJNR Am J Neuroradiol. ottobre 2014;35(10):1903–9. doi:10.3174/ajnr.A3982

86. Hallak H, Aljarayhi S, Abou-Al-Shaar H, Martini M, Michealcheck C, Elarjani T, et al. Diagnostic accuracy of arterial spin labeling MR imaging in detecting cerebral arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. Neurosurg Rev. 27 agosto 2024;47(1):492. doi:10.1007/s10143-024-02659-8

87. Ueda D, Katayama Y, Yamamoto A, Ichinose T, Arima H, Watanabe Y, et al. Deep Learning–based Angiogram Generation Model for Cerebral Angiography without Misregistration Artifacts. Radiology. giugno 2021;299(3):675–81. doi:10.1148/radiol.2021203692

88. Ruedinger KL, Schafer S, Speidel MA, Strother CM. 4D-DSA: Development and Current Neurovascular Applications. AJNR Am J Neuroradiol. febbraio 2021;42(2):214–20. doi:10.3174/ajnr.A6860

89. Sandoval-Garcia C, Yang P, Schubert T, Schafer S, Hetzel S, Ahmed A, et al. Comparison of the Diagnostic Utility of 4D-DSA with Conventional 2D- and 3D-DSA in the Diagnosis of Cerebrovascular Abnormalities. AJNR Am J Neuroradiol. aprile 2017;38(4):729–34. doi:10.3174/ajnr.A5137

90. Li M, Elhorany M, Shotar E, Premat K, Lenck S, Chiaroni PM, et al. Clinical Benefits of 4D-DSA for Analyzing the Angioarchitecture of Brain AVMs Compared with Traditional DSA Techniques: A Systematic and Critical Review of the Literature. Am J Neuroradiol. 1 febbraio 2026;47(2):342. doi:10.3174/ajnr.A8960

91. Mohr JP, Overbey JR, Hartmann A, Kummer RV, Al-Shahi Salman R, Kim H, et al. Medical management with interventional therapy versus medical management alone for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): final follow-up of a

multicentre, non-blinded, randomised controlled trial. The Lancet Neurology. luglio 2020;19(7):573–81. doi:10.1016/S1474-4422(20)30181-2

92. Zacharia BE, Vaughan KA, Jacoby A, Hickman ZL, Bodmer D, Connolly ES. Management of Ruptured Brain Arteriovenous Malformations. Curr Atheroscler Rep. agosto 2012;14(4):335–42. doi:10.1007/s11883-012-0257-9

93. Pulli B, Chapman PH, Ogilvy CS, Patel AB, Stapleton CJ, Leslie-Mazwi TM, et al. Multimodal cerebral arteriovenous malformation treatment: a 12-year experience and comparison of key outcomes to ARUBA. Journal of Neurosurgery. dicembre 2020;133(6):1792–801. doi:10.3171/2019.8.JNS19998

94. Magro E, Gentric JC, Darsaut TE, Ziegler D, Msi, Bojanowski MW, et al. Responses to ARUBA: a systematic review and critical analysis for the design of future arteriovenous malformation trials. JNS. febbraio 2017;126(2):486–94. doi:10.3171/2015.6.JNS15619

95. De Oliveira Manduca Palmiero H, Gadelha Figueiredo E. Management of pediatric brain arteriovenous malformation: a systematic review of retrospective studies. Neurosurg Rev. 28 maggio 2026;49(1):424. doi:10.1007/s10143-026-04346-2

96. Sattari SA, Shahbandi A, Yang W, Feghali J, Xu R, Huang J. Microsurgery versus Microsurgery With Preoperative Embolization for Brain Arteriovenous Malformation Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. Neurosurgery. gennaio 2023;92(1):27–41. doi:10.1227/neu.0000000000002171

97. Siddiqui AH, Fatima B, Imtiaz I, Hasan S, Hasan A, Ali B, et al. Microsurgery vs Stereotactic Radiosurgery for Treatment of Patients with Brain Arteriovenous Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis.

98. Conger A, Kulwin C, Lawton M, Cohen-Gadol A. Endovascular and microsurgical treatment of cerebral arteriovenous malformations: Current recommendations. Surg Neurol Int. 2015;6(1):39. doi:10.4103/2152-7806.153707

99. Kırış T, Akçakaya MO. Comparison of intraoperative sodium fluorescein and indocyanine green videoangiography during intracranial aneurysm and arteriovenous malformation surgery. Clinical Neurology and Neurosurgery. settembre 2024;244:108414. doi:10.1016/j.clineuro.2024.108414

100. Talaat M, Chiaroni PM, Shotar E, Premat K, Boch AL, Borius PY, et al. Safety and effectiveness of first-line endovascular management of brain micro- arteriovenous malformations: a single center experience in 34 patients. Journal of Neuroradiology. maggio 2026;53(3):101545. doi:10.1016/j.neurad.2026.101545

101. Saatci I, Geyik S, Yavuz K, Cekirge HS. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal Onyx injection technique: long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course: Clinical article. JNS. luglio 2011;115(1):78–88. doi:10.3171/2011.2.JNS09830

102. Van Rooij WJ, Jacobs S, Sluzewski M, Van Der Pol B, Beute GN, Sprengers ME. Curative Embolization of Brain Arteriovenous Malformations with Onyx: Patient Selection, Embolization Technique, and Results. AJNR Am J Neuroradiol. agosto 2012;33(7):1299–304. doi:10.3174/ajnr.A2947

103. Dabhi N, Sokolowski J, Zanaty M, Kellogg RT, Park MS, Mastorakos P. Primary Embolization of Cerebral Arteriovenous Malformations With Intention to Cure: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. Neurosurgery. dicembre 2024;95(6):1232–44. doi:10.1227/neu.0000000000003001

104. Dabhi N, Sokolowski J, Zanaty M, Kellogg RT, Park MS, Mastorakos P. Primary Embolization of Cerebral Arteriovenous Malformations With Intention to Cure: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. Neurosurgery. dicembre 2024;95(6):1232–44. doi:10.1227/neu.0000000000003001

105. Young M, Muram S, Enriquez-Marulanda A, Pettersson SD, Taussky P, Aghdam N, et al. Embolization Prior to Radiosurgery in Treatment of Arteriovenous Malformations: Defining Radiosurgery Target Dose with Nidal Volume Reduction. World Neurosurgery. agosto 2024;188:e583–90. doi:10.1016/j.wneu.2024.05.169

106. Lauren C, Niryana IW, Mahadewa TGB. Impact of embolization on stereotactic radiosurgery outcomes for intracranial arteriovenous malformations Spetzler-Martin grades III–V: a systematic review and meta-analysis. Front Surg. 3 aprile 2025;12:1563256. doi:10.3389/fsurg.2025.1563256

107. Lim JH, Kim MJ. Considerations for the Use of Stereotactic Radiosurgery to Treat Large Arteriovenous Malformations. Biomedicines. 3 settembre 2024;12(9):2003. doi:10.3390/biomedicines12092003

108. Punyawai P, Radomsutthikul N, Dhanachai M, Kobkitsuksakul C, Hansasuta A. Long-term outcomes of 170 brain arteriovenous malformations treated by frameless image-guided robotic stereotactic radiosurgery: Ramathibodi hospital experience. Medicine. 14 maggio 2021;100(19):e25752. doi:10.1097/MD.0000000000025752

109. Safari Dehnavi N, Kamroo A, Habibi MA, Mirjani MS, Norouzi A, Delbari P, et al. Frameless Stereotactic Radiosurgery (SRS) of Brain Arteriovenous Malformation (AVM); a Systematic Review, Meta-Analysis, and a Specific Analysis on Single-Session SRS. World Neurosurgery. ottobre 2026;214:125215. doi:10.1016/j.wneu.2026.125215

110. Farhad I, Ridzuan-Allen A, Ansari S, Al-Munaer M, Hall B, Taweel B, et al. Outcomes following stereotactic radiosurgery for high-grade brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. Journal of Neurosurgery. 1 giugno 2025;142(6):1763–75. doi:10.3171/2024.9.JNS241110

111. Jaikumar V, Rho K, Nobrega N, Haider A, Danziger H, Lim J, et al. Hypofractionated radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. Journal of Neurosurgery. 1 settembre 2025;143(3):678–89. doi:10.3171/2025.2.JNS242169

112. Cellerini M, Mangiafico S, Villa G, Nistri M, Pandolfo C, Noubari H, et al. Cerebral Microarteriovenous Malformations: Diagnostic and Therpeutic Features in a Series of Patients.

113. Willinsky R, TerBrugge K, Montanera W, Wallace C, Aggarwal S. Micro-arteriovenous malformations of the brain: superselective angiography in diagnosis and treatment. AJNR Am J Neuroradiol. 1992;13(1):325–30. PubMed PMID: 1595469; PubMed Central PMCID: PMC8331802.

114. Andreou A, Ioannidis I, Lalloo S, Nickolaos N, Byrne JV. Endovascular treatment of intracranial microarteriovenous malformations: Clinical article. JNS. dicembre 2008;109(6):1091–7. doi:10.3171/JNS.2008.109.12.1091

115. Andrade GCD, Leszczynski A, Pereira ER. Cerebral Micro Arteriovenous Malformations (mAVMs) - Endovascular Treatment in 3 Cases and Review. 2020.

116. Hong JF, Song YF, Liu HB, Liu Z, Wang SS. The Clinical Characteristics and Treatment of Cerebral Microarteriovenous Malformation Presenting with Intracerebral Hemorrhage: A Series of 13 Cases. BioMed Research International. 2015;2015:1–6. doi:10.1155/2015/257153

117. Willinsky R, Lasjaunias P, Comoy J, Pruvost P. Cerebral micro arteriovenous malformations (mAVMs). Review of 13 cases. Acta Neurochir (Wien). 1988;91(1-2):37-41. doi: 10.1007/BF01400525. PMID: 3394545. In.

118. Ferracci FX, Courthéoux P, Borha A, Blond S, Emery E. Multimodal management of ruptured cerebral micro-arteriovenous malformations: A retrospective series of 19 cases and a review of the literature. Neurochirurgie. aprile 2021;67(2):132–9. doi:10.1016/j.neuchi.2020.11.001

119. Alén JF, Lagares A, Paredes I, Campollo J, Navia P, Ramos A, et al. Cerebral microarteriovenous malformations: a series of 28 cases: Clinical article. JNS. settembre 2013;119(3):594–602. doi:10.3171/2013.4.JNS121740

120. Perrini P, Scollato A, Cellerini M, Mangiafico S, Ammannati F, Mennonna P, et al. Results of surgical and endovascular treatment of intracranial micro-arteriovenous malformations with emphasis on superselective angiography. Acta Neurochir. luglio 2004;146(8). doi:10.1007/s00701-004-0268-6