

2024

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

*Factori de prognostic și impactul acestora asupra algoritmului
terapeutic în malformațiile arterio-venoase cerebrale*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. RADU MIRCEA GORGAN

Student-doctorand:

MIRON IOANA

2024

Cuprins

Introducere	11
I. PARTEA GENERALĂ	14
1. Noțiuni generale	14
1. 1. Istoric	14
1. 2. Patogeneză	15
1. 3. Epidemiologie.....	16
1. 4. Sindroame genetice și familiale asociate MAV-urilor	16
1. 5. Tabloul clinic al malformațiilor arterio-venoase cerebrale.....	17
1. 6. Diagnostic imagistic	19
1. 7. Diagnostic diferențial	21
1. 8. Categoriile particulare	23
1.8.1. Particularități legate de vârstă – MAV-uri în populația pediatrică	23
1.8.2. Localizări particulare - Malformații arterio-venoase infratentoriale	24
1. 9. Malformații arterio-venoase asociate cu anevrisme intracraniene	25
2. Tratamentul MAV-urilor și factori de prognostic	29
2. 1. Factori de prognostic în tratamentul MAV-urilor cerebrale.....	29
2. 2. Clasificări utilizate pentru stratificarea riscurilor terapeutice	29
2. 3. Tratamentul MAV-urilor cerebrale.....	33
2.3.1. Tratamentul chirurgical	34
2.3.2. Tratamentul endovascular	35
2.3.3. Radiochirurgia stereotactică	36
2. 4. Atitudini terapeutice în funcție de clasificarea Spetzler-Martin	38
2.4.1. Malformațiile arterio-venoase Spetzler-Martin I	38
2.4.2. Malformațiile arterio-venoase Spetzler-Martin II	39
2.4.3. Malformațiile arterio-venoase Spetzler-Martin III	39
2.4.4. Malformațiile arterio-venoase Spetzler-Martin IV și V	42
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	45
3. Ipoteză de lucru și obiectivele generale	45
4. Metodologia generală a cercetării	46
5. Factori de prognostic în tratamentul malformațiilor arterio-venoase infratentoriale	47
5. 1. Introducere	47
5. 2. Pacienți și metode	48
5.2.1. Selecția pacienților	48
5.2.2. Achiziția datelor	48
5. 3. Rezultate	49
5.3.1. Starea clinică și neurologică la prezentare	49
5.3.2. Caracteristici imagistice ale MAV-urilor din studiu	50
5.3.3. Corelații clinice cu clasificarea SM.....	52
5.3.4. Factori predispozanți pentru prezentarea hemoragică în cazul MAV-urilor infratentoriale.....	53
5.3.5. Tratamentul MAV-urilor infratentoriale	54
5.3.6. Subgrupul de pacienți tratați conservator	55
5.3.7. Rezultate clinice în tratamentul MAV-urilor infratentoriale	55
5.3.8. Corelații clinice între scala SM și prognosticul pacientului	57
5.3.9. Factori de prognostic asociați tratamentului chirurgical	58
5.3.10. Morbiditate și mortalitate postoperator	60
5.3.11. Rezultate clinice pe termen lung	61

5. 4. Discuții.....	61
5.4.1. Factori predispozanți pentru prezentarea hemoragică	61
5.4.2. Relația anevrismelor asociate MAV-urilor cu momentul prezentării hemoragice..	62
5.4.3. Factori de prognostic în tratamentul MAV-urilor infratentoriale	63
5.4.4. Particularități în tratamentul chirurgical al MAV-urilor infratentoriale	64
5. 5. Concluzii.....	66
6. Prognosticul postoperator și factori de risc pentru mortalitatea generală în rândul pacienților cu malformații arterio-venoase cerebrale	67
6. 1. Introducere	67
6. 2. Pacienți și metode.....	67
6.2.1. Înregistrarea datelor.....	69
6.2.2. Analiza statistică.....	70
6. 3. Rezultate	70
6.3.1. Date generale	70
6.3.2. Atitudini terapeutice	73
6.3.3. Tratamentul chirurgical și gradul de rezecție	75
6.3.4. Abordarea terapeutică intervențională versus tratamentul conservator	77
6.3.5. Factori de prognostic în tratamentul MAV-urilor	78
6.3.6. Complicații post-hemoragice și post-chirurgicale	88
6.3.7. Analiza supraviețuirii și factori de risc pentru mortalitatea generală	89
6. 4. Discuții.....	98
6.4.1. Factorii de prognostic în tratamentul chirurgical	98
6.4.2. Factori de prognostic negativi în cohorta generală a studiului.....	102
6.4.3. Analiza supraviețuirii și factori de risc pentru mortalitatea generală	102
6. 5. Concluzii.....	106
7. Evoluția naturală a malformațiilor arterio-venoase supratentoriale și factori asociați prezentării hemoragice.....	107
7. 1. Introducere.....	107
7. 2. Pacienți și metode.....	107
7.2.1. Selecția pacienților	107
7.2.2. Colectarea datelor.....	108
7.2.3. Analiza statistică.....	109
7. 3. Rezultate	109
7.3.1. Caracteristici generale	109
7.3.2. Prezentarea hemoragică.....	112
7.3.3. Crizele epileptice în patologia MAV-urilor supratentoriale.....	118
7. 4. Discuții.....	120
7.4.1. Prezentarea hemoragică în cazul MAV-urilor supratentoriale.....	120
7.4.2. Rata de sângerare și factori de risc pentru prezentarea hemoragică precoce	122
7.4.3. Manifestările epileptice secundare MAV-urilor supratentoriale.....	124
7. 5. Concluzii.....	125
8. Concluzii și contribuții personale.....	127
8. 1. Concluzii.....	127
8. 2. Contribuții personale	130
Bibliografie	132

Introducere

Malformațiile arterio-venoase reprezintă șunturi vasculare complexe, formate din artere nutritive care converg într-un nidus anormal de vase sangvine, format din artere și vene displazice, prin care sângele trece cu presiune, fără interpunerea unui pat capilar. Patologia afectează de cele mai multe ori pacienți tineri, iar evoluția naturală a bolii poate avea un impact major asupra calității vieții pacientului, reprezentând totodată și un pericol vital pentru acesta. Teza de doctorat își propune evaluarea factorilor de prognostic în tratamentul malformațiilor arterio-venoase, cu o atenție deosebită asupra tratamentului chirurgical. Având în vedere că indicațiile de tratament și prognosticul pacientului diferă în funcție de statusul hemoragic al leziunii, un alt obiectiv important este stabilirea caracteristicilor clinice și morfologice care supun pacientul unui risc crescut de hemoragie intracerebrală secundară rupturii malformației. Un parametru clinic mai puțin abordat în literatura de specialitate este starea neurologică a pacientului la momentul diagnosticului, care poate influența prognosticul acestuia și care, dacă se va dovedi important, ar putea schimba algoritmul terapeutic în special pentru malformațiile arterio-venoase diagnosticate nerupte.

Teza de doctorat își propune de asemenea realizarea unui studiu de supraviețuire, cu analize dependente de timp, pentru a determina factorii de risc pentru mortalitatea generală, cu scopul obținerii unei perspective de ansamblu, pe termen lung, asupra acestei patologii. În plus, ținând cont de faptul că pacienții prezintă profiluri diferite în funcție de vârstă, lucrarea va evalua istoria naturală a malformațiilor arterio-venoase, pentru evidențierea unor factori asociați cu prezentarea hemoragică la vârste tinere.

I. Partea generală

1. Noțiuni generale

1.1. Epidemiologie

Prevalența malformațiilor arterio-venoase a devenit mult mai ușor de apreciat o dată cu evoluția tehnicilor imagistice și cu apariția la scară largă a investigațiilor de tip IRM, fiind estimată acum la aproximativ 50 de cazuri la 100 000, stabilită prin studii pe scară largă în rândul populației aparent sănătoase [1, 2].

1.2. Clinica malformațiilor arterio-venoase

Cea mai frecventă manifestare clinică a malformațiilor arterio-venoase este reprezentată de hemoragia intracerebrală. Rata anuală totală de sângerare a fost conform unei meta-analize de 3%, 2,2% în cazul leziunilor nerupte, respectiv 4,5% pentru malformațiile cu istoric de sângerare [3]. Mortalitatea generală în rândul acestor pacienți este de 0,7-2,9%/an [4, 5], în timp ce dintre hemoragiile datorate acestora, între 5 și 25% pot fi fatale [3, 6-9]. Au fost citați mulți factori asociați cu prezentarea hemoragică în literatură, printre care se numără istoricul hemoragic, vârsta tânără, localizarea infratentorială sau profundă, drenajul venos exclusiv profund, sau dimensiunea crescută a nidusului [10].

Crizele epileptice reprezintă o altă manifestare clinică frecventă a malformațiilor arterio-venoase, localizările predilecte fiind lobul frontal și temporal, iar riscul de apariție crescând direct proporțional cu dimensiunea malformației [11-15]. Malformațiile nerupte, de mari dimensiuni, localizate superficial au fost asociate frecvent cu crizele epileptice [16].

I.3. Diagnosticul imagistic

Malformațiile arterio-venoase necesită caracterizare morfologică în detaliu, determinarea localizării și numărului arterelor nutritive, precum și a venelor de drenaj, dimensiunea nidusului și disponerea acestuia, prezența unor eventuale anevrisme arteriale sau venoase [1]. Pentru un diagnostic imagistic de precizie, angiografia cu substrație digitală rămâne de elecție. Se pot utiliza de asemenea investigații de tip MRA și CTA, atunci când angiografia cu substrație digitală nu se poate efectua. Examinarea de tip CT cerebral sau IRM cerebral vor decela nidusul malformativ, cu trasee serpiginoase, calcificări și goluri de umplere („flow voids”), neputând oferi detalii de precizie asupra elementelor vasculare implicate.

I.4. Entități clinice particulare

Malformațiile arterio-venoase diagnosticate la pacienți pediatrici prezintă o serie de particularități. Acestea reprezintă cea mai frecventă cauză de sângerare intracerebrală non-traumatică, riscul anual de ruptură fiind între 2 și 11% [17-20]. În analize dependente de timp, un studiu a identificat localizarea supratentorială, drenajul venos profund și localizarea profundă drept factori de risc asociați prezentării hemoragice la vârstă tânără, iar anevrismele nidale și de flux s-au asociat cu ruptura malformației la vârste adulte [21].

Localizarea infratentorială reprezintă o altă entitate particulară, rară pentru acest tip de leziune, incidența fiind între 7 și 15% din totalul malformațiilor arterio-venoase [22]. Spre deosebire de malformațiile situate supratentorial, care se pot diagnostica și datorită manifestărilor epileptice, cele dezvoltate la nivelul fosei craniene posterioare se prezintă cel

mai frecvent cu hemoragie, rata de sângerare a acestora fiind de 16% în unele studii, cu o mortalitate de aproximativ 66,7% [23-25].

2. Tratament și factori de prognostic

Opțiunile terapeutice în neurochirurgia vasculară au evoluat exponențial de-a lungul timpului, oferind acum soluții pentru o gamă largă de malformații vasculare. Opțiunile terapeutice în cazul malformațiilor arterio-venoase includ tratamentul chirurgical, endovascular, radiochirurgie stereotactică, precum și tratament multimodal, care presupune diverse combinații între variantele antemenționate. Tratamentul chirurgical este alterativa terapeutică ideală, care elimină complet malformația arterio-venoasă și implicit riscul de hemoragie, aducând vindecarea pacientului. Atunci când această alternativă nu este fezabilă, sau în cazul leziunilor de dimensiuni mici, nerupte, se pot aborda alte soluții terapeutice, precum radiochirurgia stereotactică sau embolizarea endovasculară.

Principalele clasificări utilizate în practica neurochirurgicală pentru stratificarea riscurilor chirurgicale în tratamentul malformațiilor arterio-venoase sunt clasificarea Spetzler-Martin și clasificarea Spetzler-Martin suplimentară (SuppSM). Astfel, gradele inferioare SM I și SM II prezintă riscuri operatorii scăzute, în timp ce gradele superioare SM IV și V se asociază cu riscuri operatorii foarte ridicate și se pretează de regulă pentru tratament multimodal [26]. În ceea ce privește clasificarea Spetzler-Martin suplimentară, care a adăugat trei noi parametri clasificării precedente (existența unui istoric hemoragic, caracterul difuz sau compact al nidusului și vârsta pacientului), limita de operabilitate a fost stabilită la un scor < 7 [27].

II. Contribuții personale

3. Ipoteza de lucru și obiective generale

Lucrarea își propune să evidențieze factorii de prognostic în tratamentul chirurgical al malformațiilor arterio-venoase, dar și studierea subgrupurilor particulare ale acestei patologii, pentru rafinarea algoritmului terapeutic. Mai mult, evoluția naturală a MAV-urilor poate influența prognosticul pacientului, iar o cunoaștere exhaustivă a acestuia poate contribui semnificativ la scăderea morbidității și mortalității pacienților.

Obiectivele studiului sunt următoarele:

1. Studierea unei cohorte de MAV-uri care au beneficiat de diverse atitudini terapeutice

2. Evidențierea factorilor predispozanți pentru hemoragie pentru două categorii distincte: MAV-urile infratentoriale și cele supratentoriale
3. Identificarea caracteristicilor clinice și angiografice care cresc riscul apariției manifestărilor epileptice
4. Studiarea rezultatelor clinice imediate și pe termen lung în tratamentul MAV-urilor, precum și stabilirea factorilor de prognostic asociați tratamentului chirurgical
5. Aprecierea supraviețuirii pacienților și identificarea unor factori de risc pentru mortalitatea pe termen lung.

4. Metodologia generală a cercetării

Teza de doctorat include trei studii retrospective, mono-centrice, observaționale. Baza de date a inclus caracteristici demografice, clinice și angiografice detaliate, date despre tratament, complicații post-procedurale, date de urmărire a pacienților. Analiza statistică și ilustrațiile grafice s-au efectuat prin intermediul programelor IBM SPSS Statistics for Windows, versiunea 29 și GraphPad Prism versiunea 10.2.2. pentru Windows. Semnificația statistică a fost considerată la valori ale $p < 0,05$. Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni”.

5. Factori de prognostic în tratamentul malformațiilor arterio-venoase infratentoriale

5.1. Introducere

Malformațiile arterio-venoase localizate infratentorial prezintă riscuri majore pentru pacient, în special datorită impactului sever al unei hemoragii la acest nivel, rata de mortalitate a MAV-urilor de fosă craniană posterioară fiind de 10-30% [28], sau chiar până la 50% în unele publicații [29]. Obiectivele principale în tratamentul acestor leziuni sunt prezervarea integrității neurologice și prevenirea unui eveniment hemoragic, cu consecințe clinice severe pentru pacient. Fiind o patologie rară, multe studii pe acest subgrup de pacienți sunt pur descriptive, cu un număr redus de cazuri. Obiectivele studiului sunt reprezentate de analiza statistică a caracteristicilor clinice și imagistice dintr-o cohortă retrospectivă de MAV-uri de fosă craniană posterioară și identificarea factorilor de impact pentru prognosticul pacientului cu această afecțiune.

5.2. Pacienți și metode

Studiul este unul retrospectiv, observațional, mono-centric, care a inclus pacienți internați la Spitalul Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni” între ianuarie 1997 și decembrie 2021. Au fost incluși în studiu pacienți cu diagnosticul de MAV infratentorial, determinat prin investigații de tip DSA, CTA, MRA și/sau confirmat prin rezultat histopatologic. Criteriile de excludere au fost reprezentate de MAV-uri dezvoltate supra și infratentorial, pacienți tratați a priori în alte instituții, sau care s-au prezentat în stare clinică și neurologică extrem de gravă, care nu a permis efectuarea investigațiilor imagistice necesare. Înregistrarea datelor și mijloacele prin care s-a efectuat analiza statistică au fost descrise în capitolul nr. 4 – „*Metodologia generală a cercetării*”. Pentru analiza univariată a variabilelor categorice s-a utilizat testul exact Fisher, iar pentru raportul cotelor și intervalele de confidență s-au utilizat metodele Baptista-Pike și Woolf, după caz. Pentru analiza multivariată s-a utilizat regresia logistică, iar testul Log-Rank, ca parte componentă a analizei Kaplan-Meier, a fost folosit pentru aprecierea rolului factorilor asociați cu prezentarea hemoragică în analiza temporală.

5.3. Rezultate

Cohorta inițială a inclus 53 de pacienți, iar în urma selecției conform criteriilor de excludere, lotul de studiu a cuprins 48 de cazuri. Un scor mRS favorabil ($mRS < 3$) la prezentare a fost observat în cazul a 33 de pacienți (69%). Treizeci și patru de pacienți (71%) s-au prezentat cu MAV rupt, cu hemoragie la nivelul fosei craniene posterioare. Din aceștia, 19 cazuri (40%) au prezentat și hemoragie intraventriculară. Treizeci și trei de pacienți (69%) au beneficiat de rezecție microchirurgicală, șapte pacienți (15%) au fost tratați conservator, în șase cazuri (12%) s-a optat pentru radiochirurgie stereotactică și doi pacienți (4%) au fost tratați prin embolizare endovasculară. Tratamentul multimodal a fost necesar în 5 cazuri.

Factori predispozanți pentru prezentarea hemoragică în cazul MAV-urilor infratentoriale

Pacienții cu vârsta ≤ 30 de ani s-au prezentat mai frecvent cu hemoragie secundară rupturii malformației (OR 5,23; 95%CI 1,42-17,19; $p = 0,024$), iar această asocieră și-a menținut semnificația statistică și în analiza multivariată (OR 4,81; 95%CI 1,07-21,53; $p = 0,040$). Sexul masculin s-a asociat de asemenea semnificativ statistic cu prezentarea hemoragică în analiza multivariată (OR 5,21; 95%CI 1,01-26,77; $p = 0,048$). Conform testului Log-Rank, ca parte componentă a analizei Kaplan-Meier, pacienții cu MAV-uri infratentoriale care prezintă anevrisme asociate au fost diagnosticați prin prezentare

hemoragică la vârste mai înaintate față de restul lotului de studiu, mediana de vârstă a prezentării hemoragice în cazul pacienților cu aneurisme fiind de 51 de ani, comparativ cu 21 de ani pentru grupul fără aneurisme arteriale asociate (HR 0,32; 95%CI 0,14-0,71; p = 0,016).

Rezultate clinice în tratamentul MAV-urilor infratentoriale

A fost testat impactul mai multor caracteristici clinice și imagistice asupra prognosticul pacientului, raportat la scorul mRS la externare. Drenajul venos profund (p = 0,021), numărul crescut de artere nutritive (>2 artere nutritive) (p = 0,002), prezența unui istoric hemoragic (p = 0,039), hemoragia intraventriculară (p < 0,001) și implicarea ariilor elocvente (p = 0,034) au fost asociate semnificativ statistic în analiza univariată cu un rezultat nefavorabil la externare, definit de un scor mRS > 2.

Factori de prognostic în tratamentul chirurgical

Treizeci și trei de pacienți au beneficiat de tratament microchirurgical pentru rezecția malformației. Analiza univariată a decelat mai mulți factori asociați cu un rezultat postoperator nefavorabil (mRS > 2): starea neurologică alterată la internare - mRS > 2 (OR 110,5; 95%CI 9,12-1208; p < 0,0001), mai mult de două artere nutritive (OR 12,1; 95%CI 2,09-63,79; p = 0,008), prezența hemoragiei intraventriculare (OR 16,8; 95%CI 2,87-86,02; p = 0,001), istoricul hemoragic (OR 11,7; 95%CI 1,55-136,6; p = 0,021). Dintre aceștia, doar starea alterată la internare s-a dovedit a fi factor independent de risc pentru un rezultat postoperator nefavorabil, în analiza multivariată (OR 96,14; 95%CI 5,15-1793,9; p = 0,002).

5.4. Discuții

Factori predispozanți pentru prezentarea hemoragică

Vârsta pacientului a fost în studiul de față un factor predictiv pentru prezentarea hemoragică, pacienții tineri fiind de aproape cinci ori mai expuși riscului hemoragic, față de alte categorii de vârstă. Tong și colab. au prezentat rezultate similare, identificând vârsta tânără drept factor independent pentru prezentarea hemoragică în cazul MAV-urilor infratentoriale [30], dar există de asemenea studii care au atribuit acest risc crescut vârstei peste 60 de ani [31, 32].

Cazurile care au prezentat MAV-uri cu aneurisme asociate au fost diagnosticate cu leziuni rupte mai târziu decât restul pacienților, mediana vârstei de prezentare hemoragică fiind de 51 de ani în prima categorie și de 21 de ani în cea de-a doua. O explicație plauzibilă pentru acest fenomen a fost publicată de Garzelli și colab., care au identificat o asocieră similară. Aceștia menționează faptul că aneurismele arteriale se formează în timp, pe

parcursul evoluției bolii, datorită consecințelor hemodinamice ale malformației asupra vaselor arteriale și astfel se asociază cu vârste mai înaintate ale prezentării hemoragice [21].

Factori de prognostic în tratamentul MAV-urilor infratentoriale

Statusul hemoragic al malformației a influențat semnificativ starea pacientului la externare, leziunile nerupte având o evoluție favorabilă în 93% din cazuri, în timp ce MAV-urile cu hemoragie la prezentare s-au externat în stare bună în doar 62% din cazuri, asocierea fiind publicată în mai multe studii din literatură [33-35]. Drenajul venos profund a fost un alt factor de prognostic semnificativ în cohorta de MAV-uri infratentoriale, iar mecanismele sunt multiple. Drenajul venos profund implică de asemenea și aport arterial profund, care face rezecția chirurgicală mai dificilă, iar coagularea venelor de drenaj profunde și reorganizarea fluxului venos din teritoriile respective poate avea efecte secundare în arii elocvente de la nivel infratentorial [36]. Ultima clasificare a MAV-urilor cerebeloase include drenajul profund, alături de vârsta pacientului și de statusul neurologic al acestuia la internare, ca factori determinați ai prognosticului pacientului [37].

Particularități în tratamentul chirurgical al MAV-urilor infratentoriale

În analiza multivariată a factorilor de prognostic asociați actului chirurgical, doar starea neurologică inițială a pacientului s-a dovedit a fi semnificativă statistic în relație cu scorul mRS la externare. Corelația a fost publicată și în alte studii referitoare la tratamentul MAV-urilor infratentoriale [24, 38, 39], iar Yang și colab. au identificat o asociere semnificativă între prezentarea hemoragică și starea neurologică a pacientului la momentul diagnosticului [39]. Toate aceste informații orientează atitudinea terapeutică către tratarea prin metode intervenționale a MAV-urilor infratentoriale la scurt timp de la diagnostic, înaintea unei posibile rupturi sau a unui nou episod hemoragic, cu scopul menținerii integrității funcționale a pacientului [32, 38, 40].

5.5. Concluzii

MAV-urile infratentoriale sunt leziuni vasculare dificil de gestionat terapeutic, datorită localizării particulare și a asocierii frecvente cu prezentarea hemoragică. MAV-urile nerupte au o evoluție clinică mai bună, comparativ cu cele rupte, iar riscul hemoragic este semnificativ mai crescut în rândul pacienților tineri ≤ 30 de ani. Statusul neurologic la internare a fost singurul factor de prognostic independent pentru pacienții tratați chirurgical. Indicațiile de tratament pentru MAV-urile rupte sunt destul de clare în literatură. În ceea ce privește abordarea malformațiilor nerupte, după o selecție riguroasă, tratamentul chirurgical

poate aduce rezultate funcționale bune, eliminând în același timp și riscul unei viitoare hemoragii.

6. Prognosticul postoperator și factori de risc pentru mortalitatea generală în rândul pacienților cu MAV-uri cerebrale

6.1. Introducere

Studiul își propune decelarea factorilor care influențează rezultatele clinice pe termen scurt, precum și mortalitatea pe termen lung. Evaluarea constantă a factorilor de prognostic în tratamentul MAV-urilor permite rafinarea algoritmului terapeutic și personalizarea acestuia, în funcție de particularitățile fiecărui caz. Kato și colab. au publicat o serie de recomandări în domeniul neurochirurgiei vasculare, în care au subliniat necesitatea includerii statusului neurologic al pacientului la internare într-o nouă clasificare, alături de alte caracteristici importante [41]. În cadrul studiului, am evaluat influența acestui parametru clinic asupra rezultatelor terapeutice și semnificația acestuia în relație cu alți factori decisivi în evoluția pacientului. De asemenea, am evaluat rata de mortalitate pentru mai multe categorii de pacienți din cohortă, pe o perioadă de urmărire de 12 ani, vizând în principal pacienții tratați intervențional (chirurgical, endovascular, radiochirurgical), în comparație cu pacienții tratați conservator.

6.2. Pacienți și metode

Studiul a fost unul observațional, retrospectiv și mono-centric și a inclus 248 de pacienți consecutivi, internați la Spitalul Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni” între ianuarie 2012 și decembrie 2022. Criteriile de excludere au inclus pacienți în comă profundă, a căror stare clinică nu a permis efectuarea investigațiilor suplimentare, fistulele arterio-venoase, MAV-urile complexe intra/extracraniene și pacienți diagnosticați histopatologic cu MAV, dar care au efectuat preoperator doar CT cerebral (MAV rupt operat în urgență). Cohorta finală a studiului a inclus 191 de pacienți. Au fost înregistrate date demografice, clinice și morfologice pentru fiecare caz. Statusul vital al pacienților a fost obținut de la Serviciul de Evidența Populației, la data de 12 ianuarie 2024.

6.3. Rezultate

Din cele 191 de cazuri (98 de pacienți de sex masculin și 93 de pacienți de sex feminin), 94 au fost MAV-uri rupte (49,2%). Tratamentul de elecție a fost rezecția

microchirurgicală, care s-a efectuat în cazul a 79 de pacienți (41,4%), embolizarea endovasculară s-a practicat în 21 de cazuri (11%), iar iradierea stereotactică a fost opțiunea terapeutică de primă intenție pentru 36 de pacienți (18,8%). Grupul de pacienți tratați conservator a cuprins 55 de cazuri, în timp ce 14 pacienți (7,32%) au necesitat tratament multimodal.

Tratamentul chirurgical și gradul de rezecție

Rezecția completă a MAV-ului s-a realizat în 68 de cazuri (86,1%). Rezecția incompletă s-a asociat semnificativ statistic cu MAV-urile de grad Spetzler-Ponce (SP) C, în comparație cu leziunile de grad A sau B (OR 6,1; 95%CI 1,5-23,6; $p = 0,005$). Mai mult, drenajul venos profund a crescut, în manieră similară, riscul remanenței unui nidus rezidual postoperator (OR 5,5; 95%CI 1,1-27,6; $p = 0,047$).

Factori de prognostic în tratamentul chirurgical

Subgrupul de pacienți tratați chirurgical a însumat 79 de cazuri, 43 din aceștia fiind internați în stare clinică și neurologică bună ($mRS \leq 2$). La externare, 55 de cazuri (69,9%) au prezentat un scor $mRS \leq 2$. Valoarea mRS s-a îmbunătățit în 65 de cazuri (82,3%), șapte pacienți au fost externați staționar neurologic, iar în șapte cazuri starea acestora s-a agravat.

Pentru evidențierea factorilor de prognostic independenți în relație cu tratamentul chirurgical a fost utilizată regresia logistică multivariată, care a decelat următoarele variabile ca fiind semnificative statistic: sexul feminin (OR 3,32; 95%CI 1,03-10,7; $p = 0,044$), starea neurologică alterată la internare – $mRS > 2$ (OR 4,68; 95%CI 1,32-16,57; $p = 0,017$) și localizarea în arie elocventă (OR 3,79; 95%CI 1,07-13,4; $p = 0,038$). Aria curbei ROC a acestui model de regresie cu cei trei factori de prognostic a fost 0,824.

Agravarea neurologică postoperatorie, față de starea neurologică la internare, a fost asociată în analiza univariată cu creșterea gradului pe scala SM suplimentară, leziunile cu grad mai mare de șase demonstrând riscuri mult crescute de deteriorare neurologică, în comparație cu restul cohorței (OR 7,3; 95%CI 1,4-37; $p = 0,023$). Mai mult, drenajul venos multiplu a avut o influență similară asupra riscului de agravare neurologică (OR 2,4; 95%CI 1,2-4,7; $p = 0,009$).

Factori de prognostic în tratamentul MAV-urilor în cohorta integrală a studiului

Pentru a obține o imagine de ansamblu asupra întregului lot de studiu, au fost analizați factorii de prognostic asociați tratamentului MAV-ului, în cohorta generală a studiului. Conform regresiei logistice multivariate, implicarea ariilor elocvente (3,01; 95%CI 1,14-7,94; $p = 0,025$), sexul feminin (OR 4,4; 95%CI 1,37-14,1; $p = 0,013$) și starea

neurologică alterată a pacientului la internare (OR 20,38; 95%CI 6,53-63,55; $p < 0,001$) au fost factori de risc independenți pentru un rezultat nefavorabil la externare. Aria curbei ROC aferentă modelului de regresie cu cele trei variabile semnificative a fost 0,894.

Analiza supraviețuirii și factori de risc pentru mortalitatea generală

La 12 ianuarie 2024, din totalul de 191 de pacienți ai studiului, 20 erau decedați (10,47%) – 10 pacienți au decedat în primele șase luni (șase pacienți au decedat în spital). Zece decese au fost din grupul de pacienți tratați conservator. Grupul de pacienți tratați chirurgical a înregistrat șapte decese, trei din acestea în primele șase luni.

Din analiza Kaplan-Meier a grupului de pacienți tratați chirurgical au reieșit următorii factori asociați cu creșterea mortalității generale: dimensiunea nidusului (< 3 cm versus 3-6 cm, $p = 0,039$; < 3 cm versus > 6 cm, $p = 0,007$), implicarea ariilor elocvente ($p = 0,021$), vârsta > 40 ani ($p = 0,028$), gradul ridicat pe scala SP (SP C versus SP A și SP B, $p = 0,009$); gradul ridicat pe scala SuppSM (SuppSM > 6 versus SuppSM < 4 , $p = 0,008$; SuppSM > 6 versus SuppSM 5-6, $p = 0,039$).

Analizarea întregii cohorte a decelat următorii factori asociați cu mortalitatea generală ridicată: implicarea ariilor elocvente ($p < 0,001$), vârsta (< 20 de ani versus > 40 de ani, $p = 0,01$; 20-40 de ani versus > 40 de ani, $p = 0,002$), scorul mRS la internare > 2 ($p = 0,005$), prezența comorbidităților ($p = 0,006$), gradul ridicat pe scala SP (SP B versus SP A, $p = 0,048$; SP C versus SP A; $p < 0,001$), gradul ridicat pe scala SuppSM (SuppSM > 6 versus SuppSM < 4 , $p = 0,001$; SuppSM > 6 versus SuppSM 5-6, $p = 0,012$) și tratamentul conservator versus tratament intervențional ($p = 0,020$).

Regresia riscurilor proporționale Cox efectuată pe întreg lotul de studiu a identificat următorii factori de risc independenți pentru creșterea mortalității generale: tratamentul conservator (HR 2,7; 95%CI 1,1-6,6; $p = 0,030$), scorul mRS > 2 la internare (HR 4,5; 95%CI 1,8-11; $p = 0,001$) și vârsta peste 40 de ani (HR 5,5; 95%CI 2-15,4; $p = 0,001$). Variabilele și-au menținut semnificația și la testarea în subgrupul de pacienți cu MAV-uri SM I-III, care a însumat 145 de cazuri și 10 decese.

Lotul de studiu a inclus 59 de pacienți cu criteriile de eligibilitate ARUBA, care a înregistrat două decese, aparținând pacienților tratați conservator. Analiza Kaplan-Meier a demonstrat diferențe între grupul tratat intervențional și cel conservator, fără a atinge însă pragul semnificației statistice ($p = 0,057$).

6.4. Discuții

Impactul stării neurologice la internare

Statusul neurologic alterat la internare, factor de prognostic în cohorta chirurgicală a studiului, a fost citat în mai multe publicații ca având un impact negativ în tratamentul chirurgical al MAV-urilor [33, 38, 39, 42-44]. Totodată, analiza de supraviețuire a identificat impactul acestui parametru clinic și asupra mortalității generale. Ținând cont de aceste aspecte, procesul decizional în stabilirea conduitei terapeutice optime în cazul MAV-urilor nerupte necesită analizarea atât a riscurilor și beneficiilor unei intervenții chirurgicale electivă cât și riscurile unei abordări conservatoare urmată de o intervenție chirurgicală de necesitate, în cazul unei hemoragii intracerebrale. Starea neurologică alterată asociată unui eveniment hemoragic poate afecta atât prognosticul postoperator, cât și supraviețuirea pe termen lung.

Diferențe legate de vârsta pacientului

Vârsta peste 40 de ani, citată în mai multe publicații ca factor de prognostic negativ atât pe termen scurt cât și pe termen lung [45] și inclusă în bine-cunoscuta clasificare suplimentară Spetzler-Martin [46] a influențat negativ supraviețuirea pacientului cu MAV în studiul de față. Având în vedere că riscul hemoragic în cazul leziunilor netratate este permanent și poate crește cu vârsta [47], este important ca pacientul să fie informat și de riscurile aferente avansării în vârstă cu o patologie vasculară netratată, care ar putea necesita intervenție terapeutică în viitor.

Impactul tratamentului conservator în comparație cu alte atitudini terapeutice

Pacienții tratați prin metode intervenționale (tratament chirurgical, SRS, endovascular) au prezentat o supraviețuire semnificativ mai bună în comparație cu cei tratați conservator. Deoarece lotul de pacienți tratați conservator a prezentat grade mai mari pe scara SM, au fost analizate comparativ doar cazurile cu MAV-uri SM I-III, iar asocierea între tratamentul conservator și o rată mai mare de mortalitate generală și-a menținut semnificația statistică în regresia Cox. Rezultatele analizei de supraviețuire confirmă faptul că, după o selecție judicioasă a cazurilor, malformațiile arterio-venoase și în special cele de grad I-III, pot și se recomandă a fi tratate [34, 41, 48, 49].

6.5. Concluzii

Studiul a identificat sexul feminin, starea neurologică alterată la internare și implicarea ariilor elocvente ca factori de prognostic negativi pentru rezultatele clinice pe termen scurt. Pacienții tratați intervențional au prezentat rate superioare de supraviețuire,

față de cei tratați conservator. Tratarea pacienților cu MAV-uri cerebrale, ori de câte ori raportul risc/beneficiu este în favoarea pacientului, poate crește supraviețuirea acestuia pe termen lung, iar decizia terapeutică trebuie să ia în calcul și faptul că vârsta pacientului, precum și starea neurologică la internare influențează mortalitatea generală pe termen lung.

7. Evoluția naturală a MAV-urilor supratentoriale și factori asociați prezentării hemoragice

7.1. Introducere

Cu toate că MAV-urile infratentoriale sunt recunoscute pentru procentul foarte mare de prezentări hemoragice, și leziunile localizate supratentorial sunt diagnosticate rupte în peste 50% din cazuri, în unele serii [50]. Crizele epileptice sunt a doua cea mai comună manifestare clinică a MAV-urilor dezvoltate în acest compartiment. Studiul își propune aprecierea evoluției naturale a MAV-urilor supratentoriale și evidențierea unor factori asociați prezentării hemoragice, precum și a celor predispozanți pentru manifestări epileptice.

Datorită naturii rare a acestei patologii, există puține studii de urmărire extensive, multi-centrice, care să dispună de perioade de urmărire foarte lungi, propice aprecierii realiste a evoluției naturale a MAV-urilor. Din acest motiv, am decis utilizarea intervalului de timp de la naștere la diagnostic, pentru evaluarea ratei hemoragice și a factorilor de risc asociați cu hemoragia secundară MAV-ului. Conform comparației efectuate de Kim și colab., această metodă oferă rezultate similare metodei convenționale, care utilizează perioada de la diagnostic până la o ruptura a malformației [51].

7.2. Pacienți și metode

Studiul este unul observațional, mono-centric, retrospectiv. Pe o perioadă de 11 ani (2012-2022), la Spitalul Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni” s-au prezentat 198 de pacienți cu MAV-uri supratentoriale. După eliminarea cazurilor conform criteriilor de excludere (pacienți fără investigații angiografice, MAV-uri localizate în ambele compartimente, sau asociate cu FAV-uri), cohorta finală a studiului a însumat 169 de pacienți. Colectarea și analizarea datelor a fost prezentată în capitolul 4 – „Metodologia generală a cercetării”. Rata hemoragică s-a calculat folosind formula: $(\text{numărul de pacienți diagnosticați cu MAV rupt})/(\text{numărul total de pacienți-ani de urmărire}) \times 100$ [51].

7.3. Rezultate

Din totalul de 169 de pacienți ai studiului, 83 (49,1%) au fost de sex feminin. Ponderea pacienților pediatrici a fost de 16%, 81,3% din aceștia prezentându-se cu MAV-uri rupte. Șaptezeci și opt de pacienți au fost diagnosticați cu MAV rupt, în timp ce 77 de pacienți (45,6%) s-au prezentat pentru crize epileptice.

Prezentarea hemoragică

Numărul de pacienți-ani ai perioadei de urmărire conform metodei care utilizează intervalul de la naștere la diagnostic a însumat 6054 de ani. Rata de sângerare în aceste condiții a fost de 1,28%/an, pentru leziunile fără istoric hemoragic în prealabil.

Factori asociați cu prezentarea hemoragică

Analiza univariată a identificat o serie de caracteristici asociate cu prezentarea hemoragică în lotul studiat: localizarea profundă (OR 2,7; 95%CI 1,1-5,1; $p = 0,017$), vârsta pediatrică (OR 5,2; 95%CI 2-13,7; $p < 0,001$) și dimensiunea sub 3 cm (OR 2,4; 95%CI 1,3-4,5; $p = 0,005$). În modelul regresiei logistice multivariate au fost introduse toate variabilele semnificative în analiza univariată, iar acestea și-au menținut semnificația, asociindu-se independent cu prezentarea hemoragică: dimensiunea nidusului < 3 cm (OR 2; 95%CI 1,07-3,9; $p = 0,03$); vârsta pediatrică (OR 4,5; 95%CI 1,6-12,2; $p = 0,003$) și localizarea profundă (OR 2,3; 95%CI 1,06-5,1; $p = 0,035$).

Analiza Kaplan-Meier folosind intervalul de timp de la naștere la diagnostic

A fost analizat prin această metodă impactul mai multor caracteristici clinice și morfologice asupra prezentării hemoragice, pe parcursul vieții pacientului, până la diagnostic. Vârsta pacientului a servit drept variabila temporală, iar evenimentul de interes a fost prezentarea hemoragică. Scopul analizei a fost evaluarea probabilității ca un MAV supratentorial să își mențină integritatea pe parcursul vieții pacientului, până la momentul diagnosticului, în funcție de o serie de factori.

Analiza Kaplan-Meier a decelat următorii factori asociați cu o prezentare hemoragică la vârstă tânără: nidusul < 3 cm ($p = 0,017$) și drenajul venos exclusiv profund ($p = 0,058$). Drenajul venos unic ($p = 0,058$), nidusul situat profund ($p = 0,052$) și artera nutritivă unică ($p = 0,057$) au demonstrat anumite diferențe, fără a atinge însă pragul semnificației statistice.

Regresia multivariată Cox

Drenajul venos exclusiv profund, dimensiunea redusă a nidusului și localizarea profundă a acestuia au fost introduse în regresia multivariată Cox. Cel mai mare impact l-a demonstrat drenajul venos exclusiv profund, care a crescut riscul hemoragic de peste 2 ori (HR 2,2; 95%CI 1,2-4; $p = 0,009$). Pacienții cu leziuni de mici dimensiuni au prezentat un

risc hemoragic independent de asemenea crescut, prin comparație cu restul cohorței (HR 1,8; 95%CI 1,09-2; p = 0,022). Localizarea profundă a nidusului nu a atins pragul semnificației statistice (HR 1,3; 95%CI 0,73-2,31; p = 0,361).

Deplasarea curbei „naștere-diagnostic” cu 10 ani

Conform articolului lui Kim și colab, cele două metode „naștere-diagnostic” și „diagnostic-ruptura MAV-ului” sunt superpozabile atunci când curba „naștere-diagnostic” este deplasată cu 10 ani [51]. Am aplicat această metodă, noul lot de pacienți a avut 160 de cazuri, iar din analiza Kaplan-Meier au reieșit următorii factori asociați cu prezentarea hemoragică la vârstă tânără: dimensiunea nidusului < 3 cm (p = 0,027), drenajul venos exclusiv profund (p = 0,015) și artera nutritivă unică (p = 0,037).

Crizele epileptice în patologia MAV-urilor supratentoriale

Crizele epileptice în lotul de studiu au fost asociate în analiza univariată cu MAV-uri nerupte (OR 3,1; 95%CI 1,6-5,9; p < 0,001), cu dimensiunea nidusului > 6 cm (OR 3,2; 95%CI 1,07-9,5; p = 0,029) și cu drenajul venos superficial (OR 2,3; 95%CI 1,2-4,3; p = 0,008). Localizarea superficială a nidusului (corticală) a prezentat rezultate la limita semnificației statistice (OR 2,1; 95%CI 0,99-4,5; p = 0,049). Variabilele au fost ulterior introduse în analiza multivariată, care a decelat următorii factori asociați independent cu crizele epileptice: MAV nerupt (OR 3,1; 95%CI 1,6-6,2; p = 0,001), drenaj venos superficial (OR 2,7; 95%CI 1,3-5,7; p = 0,007) și dimensiunea nidusului > 6 cm (OR 4; 95%CI 1,2-13,5; p = 0,025).

Crizele epileptice în grupul MAV-urilor nerupte

Aceleași caracteristici testare în cohorta generală au fost utilizate și pentru aprecierea factorilor asociați cu crizele epileptice în subgrupul MAV-urilor nerupte. Au fost 91 de cazuri cu MAV nerupt, 53 din acestea prezentând crize epileptice la internare. Drenajul venos superficial a fost asociat semnificativ cu crizele epileptice și în acest context (OR 2,9; 95%CI 1,2-6,9; p = 0,014). Dimensiunea nidusului peste 6 cm nu și-a menținut semnificația, probabil și datorită numărului foarte mic de cazuri (au fost 12 MAV-uri cu nidus > 6 cm și 8 din acestea s-au prezentat cu crize epileptice). Localizarea frontală/parietală/temporală a fost asociată de asemenea semnificativ statistic cu prezentarea prin crize epileptice (OR 3; 95%CI 1,2-7,7; p = 0,015). Drenajul venos superficial și localizarea frontală/parietală/temporală au fost introduse în analiza multivariată, care a decelat următoarele asocieri: MAV nerupt cu localizare frontală/temporală/parietală prezintă de 2,7 ori mai multe șanse de a prezenta crize epileptice (OR 2,7; 95%CI 1,04-6,9; p = 0,040), iar

drenajul venos superficial crește riscul manifestărilor epileptice de 2,6 ori (OR 2,6; 95%CI 1,06-6,3; $p = 0,036$).

7.4. Discuții

Prezentarea hemoragică în cazul MAV-urilor supratentoriale

Hemoragia intracerebrală secundară rupturii malformației poate altera semnificativ starea neurologică și prognosticul pacientului [42], de aceea este importantă evaluarea factorilor de risc pentru evenimentele hemoragice și ajustarea strategiilor terapeutice în MAV-urile nerupte în funcție de caracteristicile fiecărei leziuni. În cohorta studiului, pacienții pediatrici au fost diagnosticați mai frecvent cu MAV-uri sângerare, la fel și pacienții cu leziuni de dimensiuni < 3 cm și cele situate profund. Caracterul mai agresiv al MAV-urilor în populația pediatrică este discutabil [32], o explicație plauzibilă pentru procentul crescut de MAV-uri rupte la diagnostic în acest segment de populație fiind numărul redus de investigații pe care pacienții pediatrici le efectuează pentru acuze minore precum cefaleea, sau pentru alte patologii, care ar putea duce la descoperirea incidentală a MAV-ului [52].

O teorie similară a fost elaborată și despre MAV-urile de mici dimensiuni, care nu manifestă efect de masă și nu sunt diagnosticate pentru alte simptome, până la momentul hemoragiei [10]. Există de asemenea și surse literare care au asociat dimensiunea redusă a nidusului cu o presiune crescută la nivelul arterei nutritive, care ar putea crește riscul hemoragiei [53]. Din acest motiv, se impune diferențierea clară a factorilor asociați cu prezentarea hemoragică, de factorii de risc pentru o posibilă ruptură a MAV-ului.

Rata de sângerare și factori de risc pentru prezentarea hemoragică precoce

Rata de prezentare hemoragică calculată din cohorta studiului actual a fost de 1,28% și este similară cu cifrele raportate pentru MAV-uri în general [10, 51, 54]. Ce este important de subliniat este că deși MAV-urile infratentoriale sunt asociate cu o frecvență ridicată a prezentărilor hemoragice [40], acest risc nu trebuie neglijat nici în cazul leziunilor localizate la nivel supratentorial.

Drenajul venos exclusiv profund, artera nutritivă unică și dimensiunea redusă a nidusului au fost asociate în analizele dependente de timp cu o prezentare hemoragică la vârstă tânără. Ținând cont de aceste corelații, se recomandă ca MAV-urile supratentoriale diagnosticate nerupte, care prezintă aceste caracteristici, să beneficieze de tratament intervențional, pentru a preveni un episod hemoragic și consecințele clinice potențial severe ale acestuia. Deși utilizarea acestei metode nu este la fel de precisă precum cea

convențională, intervalul de la naștere la diagnosticul leziunii a fost folosit în acest sens și de alți autori [55, 56] și prezintă avantajul utilizării unei perioade de urmărire foarte lungi.

Manifestări epileptice secundare MAV-urilor supratentoriale

Cunoașterea in extenso a mecanismelor fizio-patologice care duc la manifestări epileptice este foarte utilă în tratarea per ansamblu a acestei patologii, dar are o importanță deosebită în special în cazul leziunilor diagnosticate incidental, sau cu simptome minore, precum cefaleea. Crizele epileptice au un impact major asupra calității vieții pacientului, iar unii autori au estimat un risc de 58% de a dezvolta epilepsie la 5 ani de la debutul primei crize, în cazul pacienților cu MAV-uri cerebrale [57].

În cohorta studiului, drenajul venos superficial, nidusul mai mare de 6 cm și leziunile nerupte au fost asociate independent cu apariția crizelor epileptice. În cazul malformațiilor fără istoric hemoragic, localizarea frontală/temporală/parietală și drenajul venos superficial au fost cei doi factori de risc independenți pentru apariția acestui simptom. În ceea ce privește localizarea predilectă, cu toate că în literatură zonele frecvent asociate diferă relativ [58-60], conotația este aceeași, leziunea care vine în contact cu neocortexul pe o suprafață cât mai mare crește riscul apariției crizelor epileptice. În acest sens, pacienții cu MAV-uri supratentoriale cu un profil de risc crescut de a dezvolta crize epileptice trebuie consiliați nu doar referitor la riscurile și beneficiile tratamentului, în comparație cu abordarea conservatoare, ci și despre impactul epilepsiei asupra calității vieții.

7.5. Concluzii

Hemoragia intracerebrală și crizele epileptice sunt cele mai importante manifestări ale MAV-urilor. Nidusul de mici dimensiuni, vârsta pediatrică și localizarea profundă au fost asociate statistic cu prezentarea hemoragică. În analizele dependente de timp, utilizând intervalul de la naștere la diagnostic, drenajul venos exclusiv profund, dimensiunea redusă a nidusului și artera nutritivă unică au fost factori de risc pentru prezentarea hemoragică la vârstă tânără.

MAV-urile supratentoriale nerupte au fost diagnosticate cel mai adesea pentru manifestări epileptice, iar drenajul venos superficial și localizarea în lobii frontal, parietal sau temporal au crescut semnificativ riscul de apariție al crizelor epileptice pentru acest subgrup de leziuni. Este necesar ca abordarea terapeutică a MAV-urilor diagnosticate integre să ia în calcul și riscul dezvoltării epilepsiei în viitor, pe lângă riscul permanent de hemoragie intracerebrală, pentru a stabili opțiunea terapeutică optimă fiecărui pacient.

8. Concluzii și contribuții personale.

8.1. Concluzii

Malformațiile arterio-venoase cerebrale reprezintă leziuni vasculare dinamice, diferite ca evoluție naturală și prognostic, în funcție de localizarea acestora. Localizarea infratentorială a fost și în cohorta noastră destul de rar întâlnită, în comparație cu etajul supratentorial. Primul studiu al tezei de doctorat a reprezentat o analiză detaliată a rezultatelor clinice în tratamentul MAV-urilor infratentoriale, patologie publicată în literatura de specialitate preponderent în studii pur descriptive. Studiul a decelat doi factori asociați cu prezentarea hemoragică în analiza multivariată: vârsta ≤ 30 de ani și sexul masculin. Au fost decelați o serie de caracteristici clinice și imagistice corelate cu starea neurologică a pacientului la externare, însă singurul factor de risc independent pentru un rezultat postoperator nefavorabil s-a dovedit a fi starea neurologică alterată la internare. Datorită consecințelor severe ale unei hemoragii la nivelul fosei craniene posterioare, tratamentul MAV-urilor infratentoriale nerupte impune o atitudine proactivă, în scopul obliterării cât mai rapide a leziunii, pentru a preveni un viitor episod hemoragic, în special în cazul pacienților tineri, cu risc hemoragic crescut și speranță de viață ridicată.

Al doilea studiu al tezei de doctorat a analizat o cohortă de 191 de pacienți cu MAV-uri tratați prin mai multe alternativele terapeutice (chirurgical, endovascular, SRS, conservator). Obiectivele au fost determinarea unor factori de prognostic în tratamentul chirurgical și evaluarea factorilor asociați cu mortalitatea generală pe termen lung la nivelul întregii cohorte. Sexul feminin, starea neurologică alterată la internare și implicarea ariilor elocvente s-au dovedit a fi factori de prognostic negativi pentru rezultatele postoperatorii în tratamentul chirurgical al MAV-ului, cea mai puternică semnificație având-o scorul mRS la internare al pacientului. Din analiza de supraviețuire au fost identificați trei factori de risc pentru mortalitatea generală pe termen lung: vârsta > 40 de ani, scorul mRS la internare > 2 și tratamentul conservator (în opoziție cu tratamentul intervențional). Pacienții tratați conservator au prezentat un risc de deces de 2,7 ori mai mare, în comparație cu restul cohortei studiate, iar asocierea și-a menținut semnificația statistică și la testarea în subgrupul de pacienți cu MAV-uri SM I-III.

Al treilea studiu al tezei de doctorat a analizat istoria naturală a MAV-urilor supratentoriale, pentru a evidenția factori asociați cu prezentarea hemoragică și cu manifestările epileptice. Dimensiunea redusă a nidusului, vârsta pediatrică și localizarea profundă a malformației s-au asociat independent cu prezentarea hemoragică. Mai mult, nidusul de mici dimensiuni, drenajul venos profund și artera nutritivă unică au fost factori

de risc pentru prezentarea hemoragică la vârstă tânără. Manifestările epileptice secundare MAV au fost diagnosticate cel mai frecvent în cazul leziunilor nerupte, de mari dimensiuni sau cu drenaj superficial. În ceea ce privește subgrupul MAV-urilor nerupte, crizele epileptice au fost asociate frecvent cu drenajul venos superficial și cu localizarea la nivelul lobilor frontal, parietal, temporal. Algoritmul terapeutic în cazul MAV-urilor nerupte trebuie să țină cont atât de existența unor factori de risc pentru hemoragie, cât și de riscul de a dezvolta epilepsie pe termen lung, obiectivul fiind eliminarea leziunii și implicit scăderea riscului de manifestări epileptice precum și eliminarea riscului hemoragic.

8.2. Contribuții personale

În cadrul tezei de doctorat am elaborat o serie de factori asociați diverselor forme de prezentare, precum și multipli factori de prognostic asociați tratamentului chirurgical.

1. În subcapitolul 6.3.7. al studiului II am efectuat un studiu de supraviețuire, preluând datele privitoare la statusul vital al pacienților de la Registrul Național de Evidență a Populației, la un an de la încheierea perioadei de includere în studiu. Au fost evidențiați o serie de factori asociați cu mortalitatea generală și cea mai importantă asociere a acestui capitol a fost cea între tratamentul intervențional și supraviețuirea crescută a pacienților, atât în cohorta generală cât și în subgrupul de pacienți cu MAV grad I-III SM.
2. Studiul nr. II subcapitolul 6.3.5. a identificat starea neurologică a pacientului la internare drept factori de prognostic independenți în tratamentul chirurgical al MAV-urilor și și-a demonstrat superioritatea față de statusul hemoragic. Starea neurologică la internare este un factor de prognostic independent important, iar algoritmul terapeutic pentru MAV-uri nerupte necesită evaluarea atât a riscurilor operatorii sau procedurale, cât și a potențialelor consecințe funcționale severe ale unei hemoragii în perioada de urmărire a unei leziuni tratate conservator.
3. Studiul nr. III subcapitolul 7.3.2. a evaluat impactul mai multor caracteristici clinice și morfologice asupra vârstei de prezentare hemoragică, utilizând intervalul de timp de la naștere la diagnostic. Deși metoda a mai fost utilizată în trecut, Kim și colab. au demonstrat că cele două curbe aferente intervalelor naștere-diagnostic și diagnostic-hemoragie sunt identice atunci când intervalul naștere-diagnostic este deplasat cu 10 ani [51]. Am efectuat, astfel, curbe Kaplan-Meier atât pentru intervalul „naștere-diagnostic” cât și pentru cel ajustat cu 10 ani. Au fost decelați astfel trei factori de risc asociați cu prezentarea hemoragică la vârstă tânără: dimensiunea

redușă a nidusului, drenajul venos exclusiv profund și artera nutritivă unică. Utilizarea acestei metode pune la dispoziție un interval de timp mai mare decât orice altă perioadă de urmărire și poate aduce informații valoroase cu privire la comportamentul pe termen lung al MAV-urilor.

Bibliografie

1. Lawton, M.T., et al., *Brain arteriovenous malformations*. Nat Rev Dis Primers, 2015. **1**: p. 15008.
2. Morris, Z., et al., *Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2009. **339**: p. b3016.
3. Gross, B.A. and R. Du, *Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis*. J Neurosurg, 2013. **118**(2): p. 437-43.
4. Laakso, A., et al., *Long-term excess mortality in 623 patients with brain arteriovenous malformations*. Neurosurgery, 2008. **63**(2): p. 244-53; discussion 253-5.
5. Rutledge, W.C., et al., *Hemorrhage rates and risk factors in the natural history course of brain arteriovenous malformations*. Transl Stroke Res, 2014. **5**(5): p. 538-42.
6. Ondra, S.L., et al., *The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment*. J Neurosurg, 1990. **73**(3): p. 387-91.
7. Choi, J.H., et al., *Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation*. Stroke, 2006. **37**(5): p. 1243-7.
8. van Beijnum, J., et al., *Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2011. **306**(18): p. 2011-9.
9. Osbun, J.W., M.R. Reynolds, and D.L. Barrow, *Arteriovenous malformations: epidemiology, clinical presentation, and diagnostic evaluation*. Handb Clin Neurol, 2017. **143**: p. 25-29.
10. Hernesniemi, J.A., et al., *Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients*. Neurosurgery, 2008. **63**(5): p. 823-9; discussion 829-31.
11. Tong, X., et al., *The Effect of Age, Sex, and Lesion Location on Initial Presentation in Patients with Brain Arteriovenous Malformations*. World Neurosurg, 2016. **87**: p. 598-606.
12. Garcin, B., et al., *Epileptic seizures at initial presentation in patients with brain arteriovenous malformation*. Neurology, 2012. **78**(9): p. 626-31.
13. Galletti, F., et al., *Brain arteriovenous malformations and seizures: an Italian study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. **85**(3): p. 284-8.
14. Ding, D., et al., *Cerebral Arteriovenous Malformations and Epilepsy, Part 2: Predictors of Seizure Outcomes Following Radiosurgery*. World Neurosurg, 2015. **84**(3): p. 653-62.
15. Miron, I., et al., *Natural History and Predictors for Hemorrhage in Supratentorial Brain Arteriovenous Malformations*. J Clin Med, 2024. **13**(13).
16. Ding, D., et al., *Cerebral Arteriovenous Malformations and Epilepsy, Part 1: Predictors of Seizure Presentation*. World Neurosurg, 2015. **84**(3): p. 645-52.
17. Shtaya, A., J. Millar, and O. Sparrow, *Multimodality management and outcomes of brain arterio-venous malformations (AVMs) in children: personal experience and review of the literature, with specific emphasis on age at first AVM bleed*. Childs Nerv Syst, 2017. **33**(4): p. 573-581.
18. Ding, D., et al., *International multicenter cohort study of pediatric brain arteriovenous malformations. Part 1: Predictors of hemorrhagic presentation*. J Neurosurg Pediatr, 2017. **19**(2): p. 127-135.
19. Blauwblomme, T., et al., *Long-term outcome of 106 consecutive pediatric ruptured brain arteriovenous malformations after combined treatment*. Stroke, 2014. **45**(6): p. 1664-71.

20. Dinc, N., et al., *The Extent of Neurologic Improvement and Social Life in Young Patients with Ruptured and Unruptured Brain AVM: A Long-Term Follow-Up*. World Neurosurg, 2019. **127**: p. e503-e508.
21. Garzelli, L., et al., *Risk Factors for Early Brain AVM Rupture: Cohort Study of Pediatric and Adult Patients*. AJNR Am J Neuroradiol, 2020. **41**(12): p. 2358-2363.
22. Robert, T., et al., *Endovascular treatment of posterior fossa arteriovenous malformations*. J Clin Neurosci, 2016. **25**: p. 65-8.
23. Almeida, J.P., R. Medina, and R.J. Tamargo, *Management of posterior fossa arteriovenous malformations*. Surg Neurol Int, 2015. **6**: p. 31.
24. Dinc, N., et al., *Posterior fossa AVMs: Increased risk of bleeding and worse outcome compared to supratentorial AVMs*. J Clin Neurosci, 2018. **53**: p. 171-176.
25. Khaw, A.V., et al., *Association of infratentorial brain arteriovenous malformations with hemorrhage at initial presentation*. Stroke, 2004. **35**(3): p. 660-3.
26. Spetzler, R.F. and N.A. Martin, *A proposed grading system for arteriovenous malformations*. J Neurosurg, 1986. **65**(4): p. 476-83.
27. Kim, H., et al., *Validation of the supplemented Spetzler-Martin grading system for brain arteriovenous malformations in a multicenter cohort of 1009 surgical patients*. Neurosurgery, 2015. **76**(1): p. 25-31; discussion 31-2; quiz 32-3.
28. Orning, J., et al., *Increased prevalence and rupture status of feeder vessel aneurysms in posterior fossa arteriovenous malformations*. J Neurointerv Surg, 2016. **8**(10): p. 1021-4.
29. Fults, D. and D.L. Kelly, Jr., *Natural history of arteriovenous malformations of the brain: a clinical study*. Neurosurgery, 1984. **15**(5): p. 658-62.
30. Tong, X., et al., *Cerebellar Arteriovenous Malformations: Clinical Feature, Risk of Hemorrhage and Predictors of Posthemorrhage Outcome*. World Neurosurg, 2016. **92**: p. 206-217.
31. Stapf, C., et al., *Effect of age on clinical and morphological characteristics in patients with brain arteriovenous malformation*. Stroke, 2003. **34**(11): p. 2664-9.
32. Stapf, C., et al., *Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation*. Neurology, 2006. **66**(9): p. 1350-5.
33. Lawton, M.T., et al., *Effect of presenting hemorrhage on outcome after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations*. Neurosurgery, 2005. **56**(3): p. 485-93; discussion 485-93.
34. Cenzato, M., et al., *Unruptured Versus Ruptured AVMs: Outcome Analysis from a Multicentric Consecutive Series of 545 Surgically Treated Cases*. World Neurosurg, 2018. **110**: p. e374-e382.
35. Corniola, M.V., et al., *Posterior Fossa Arteriovenous Malformations: Experience with 14 Patients and a Systematic Review of the Literature*. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2020. **81**(2): p. 170-176.
36. Pohjola, A., et al., *Arteriovenous Malformations of the Posterior Fossa: Focus on Surgically Treated Patients Presenting with Hemorrhage*. World Neurosurg, 2018. **116**: p. e934-e943.
37. Nisson, P.L., et al., *A novel proposed grading system for cerebellar arteriovenous malformations*. J Neurosurg, 2019. **132**(4): p. 1105-1115.
38. da Costa, L., et al., *Management and clinical outcome of posterior fossa arteriovenous malformations: report on a single-centre 15-year experience*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. **80**(4): p. 376-9.
39. Yang, W., et al., *Predictors of functional outcome following treatment of posterior fossa arteriovenous malformations*. J Clin Neurosci, 2015. **22**(2): p. 357-62.

40. Arnaout, O.M., et al., *Posterior fossa arteriovenous malformations*. Neurosurg Focus, 2009. **26**(5): p. E12.
41. Kato, Y., et al., *Expert Consensus on the Management of Brain Arteriovenous Malformations*. Asian J Neurosurg, 2019. **14**(4): p. 1074-1081.
42. Gorgan, R.M., G.E.D. Petrescu, and F.M. Brehar, *Microsurgical approach for symptomatic brain AVMs - single center experience*. Neurol Res, 2020. **42**(12): p. 1080-1084.
43. Maalim, A.A., et al., *Microsurgical Treatment of Arteriovenous Malformations: A Single-Center Study Experience*. Brain Sci, 2023. **13**(8).
44. Miron, I., et al., *Clinical outcomes of posterior fossa arteriovenous malformations: a single center experience*. Acta Neurochir (Wien), 2024. **166**(1): p. 215.
45. Hafez, A., et al., *The Application of the Novel Grading Scale (Lawton-Young Grading System) to Predict the Outcome of Brain Arteriovenous Malformation*. Neurosurgery, 2019. **84**(2): p. 529-536.
46. Lawton, M.T., et al., *A supplementary grading scale for selecting patients with brain arteriovenous malformations for surgery*. Neurosurgery, 2010. **66**(4): p. 702-13; discussion 713.
47. ApSimon, H.T., et al., *A population-based study of brain arteriovenous malformation: long-term treatment outcomes*. Stroke, 2002. **33**(12): p. 2794-800.
48. Morgan, M.K., et al., *Critical review of brain AVM surgery, surgical results and natural history in 2017*. Acta Neurochir (Wien), 2017. **159**(8): p. 1457-1478.
49. Braksick, S.A. and J.E. Fugate, *Management of brain arteriovenous malformations*. Curr Treat Options Neurol, 2015. **17**(7): p. 358.
50. Pan, J., et al., *Angioarchitectural characteristics associated with initial hemorrhagic presentation in supratentorial brain arteriovenous malformations*. Eur J Radiol, 2013. **82**(11): p. 1959-63.
51. Kim, H., et al., *Comparison of 2 approaches for determining the natural history risk of brain arteriovenous malformation rupture*. Am J Epidemiol, 2010. **171**(12): p. 1317-22.
52. Fullerton, H.J., et al., *Long-term hemorrhage risk in children versus adults with brain arteriovenous malformations*. Stroke, 2005. **36**(10): p. 2099-104.
53. Spetzler, R.F., et al., *Relationship of perfusion pressure and size to risk of hemorrhage from arteriovenous malformations*. J Neurosurg, 1992. **76**(6): p. 918-23.
54. Kim, H., et al., *Untreated brain arteriovenous malformation: patient-level meta-analysis of hemorrhage predictors*. Neurology, 2014. **83**(7): p. 590-7.
55. Pollock, B.E., et al., *Factors that predict the bleeding risk of cerebral arteriovenous malformations*. Stroke, 1996. **27**(1): p. 1-6.
56. Han, P.P., F.A. Ponce, and R.F. Spetzler, *Intention-to-treat analysis of Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm*. J Neurosurg, 2003. **98**(1): p. 3-7.
57. Josephson, C.B., et al., *Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations: prospective population-based study*. Neurology, 2011. **76**(18): p. 1548-54.
58. Garcia, J.H., et al., *Factors associated with seizures at initial presentation in pediatric patients with cerebral arteriovenous malformations*. J Neurosurg Pediatr, 2021. **28**(6): p. 663-668.
59. Shankar, J.J., et al., *Angioarchitecture of brain AVM determines the presentation with seizures: proposed scoring system*. AJNR Am J Neuroradiol, 2013. **34**(5): p. 1028-34.

60. Hoh, B.L., et al., *Results of multimodality treatment for 141 patients with brain arteriovenous malformations and seizures: factors associated with seizure incidence and seizure outcomes*. Neurosurgery, 2002. **51**(2): p. 303-9; discussion 309-11.