

Determinism și factori prognostici în tratamentul of malformațiilor vasculare intracraniene – Rezumat

Doctorand: Florian Ioan-Alexandru

Conducător de doctorat: Prof.dr. Neagoe Ioana

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

INTRODUCERE: Definiții și Morfologie	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Scurt Istoric	19
2. Etiopatogeneză	21
3. Fiziopatologie	25
4. Epidemiologie	29
5. Sisteme de clasificare	31
6. Istorie naturală și prezentare clinică	35
7. Diagnosticul imagistic	39
8. Metode de tratament	41
CONTRIBUȚII PERSONALE	
1. Ipoteza de lucru și obiective	49
2. Metodologie generală	51
3. Studiul 1: Factorii prognostici în tratamentul neurochirurgical al malformațiilor arterio-venoase cerebrale	53
4. Studiul 2: Influența sezonelor asupra prezentării hemoragice a malformațiilor vasculare intracraniene	67
5. Studiul 3: Diferențele prezentării clinice, ratelor hemoragice și prognosticului postoperator dintre copii și adulți cu malformații vasculare cerebrale	77
6. Studiul 4: Malformații arterio-venoase „de novo” – o recenzie sistematică a literaturii și ipoteze de formare	85
7. Studiul 5: miRNA sub- și supraexprimate în evaluarea diferențelor dintre nivelele de expresie ale miRNA din malformații arterio-venoase și glioblastoame	105
8. Concluzii generale	123
9. Originalitatea și contribuțiile inovatoare ale tezei	125
REFERINȚE	127

Cuvinte-cheie: Malformații arterio-venoase (MAV); Malformații cavernoase cerebrale (MCC); rezecție chirurgicală; accident vascular cerebral hemoragic; factori prognostici; MicroRNA; MAV de novo

Malformațiile vasculare cerebrale reprezintă aberații non-neoplazice ale vaselor sistemului nervos central (SNC), adesea demonstrând caracteristici congenitale. Cu toate acestea, leziuni vasculare dobândite sau de novo au fost descrise în literatura de specialitate. Aceste leziuni au fost subîmpărțite de către McCormick în patru tipuri distincte, și anume malformații arterio-venoase (MAV), malformații cavernoase cerebrale (MCC), anomalii de dezvoltare venoase (ADV), precum și telangiectaziile capilare. O a cincea categorie poate fi luată în considerare, cuprinzând fistulele arterio-venoase durale (fAVD), în care nu se regăsește un nidus interpus. În practica clinică, cel mai des întâlnite sunt MAV și MCC, acestea fiind și subiectul tezei de față.

Din punct de vedere morfologic, MAV se caracterizează printr-un ghem vascular anarhic alcătuit din vase dilatate care șuntează sângele oxigenat din mai multe arteriole aferente direct în sistemul venos printr-o venă de drenaj sau mai multe (Figura 1A). Vasele întortocheate alcătuiesc un nidus care este fie focal sau difuz, la nivelul căruia nu există o rețea capilară. Acest lucru se traduce într-un flux sanguin înalt la nivelul malformației. De asemenea se poate întâlni fenomenul de arterializare a venei de drenaj, însemnând îngroșarea peretelui venos prin hipertrofia tunicii medii, precum și apariția pulsațiilor și culoarea roșietică a sângelui caracteristică arterelor. Firește, absența capilarelor duce la lipsa țesutului neuronal funcțional de la nivelul nidusului, cu excepția MAV difuze, unde țesut cerebral normal poate fi întâlnit. În nidus se pot regăsi zone de glioză și calcificări rare, deși calcificări extinse sau contigue au fost descrise ocazional. Aneurisme intranidale pot apărea, acestea elevând predispoziția la sângerare a MAV. Probabil cea mai mare provocare în tratamentul chirurgical al MAV o reprezintă diametrul nidusului, acesta putând varia între câțiva milimetri până la proporții gigante, ocupând un lob sau chiar un emisfer cerebral întreg. Se presupune că numărul aferențelor arteriale este proporțional cu dimensiunea nidusului, pe când numărul redus și diametrul crescut al venelor de drenaj se asociază cu un risc mai mare de hemoragie prin restricționarea fluxului sanguin. Cu toate acestea, MAV sunt leziuni evolutive, capabile de a-și lărgi teritoriul prin recrutarea de vase suplimentare prin angiogeneză și arteriogeneză.

Pe de altă parte, MCC sunt leziuni vasculare cu flux redus, fiind alcătuite dintr-un mănunchi de vaste sinusoidale cu pereți subțiri care conțin sânge sau cheaguri în curs de hemoliză (Figure 1B). Acestea sunt polilobate, au o culoare roșietică sau violacee și un aspect de mură la examenul macroscopic. Cazurile sporadice sunt de regulă unice, pe când cele familiale se prezintă cu multiple asemenea malformații, de regulă diseminate în întregul SNC. Așadar, spre deosebire de malformațiile amintite anterior, acestea nu conțin vase dilatate sau în număr mare. Din această cauză, MCC sunt oculate la examinarea angiografică și pot fi diagnosticate cu precizie doar prin rezonanță magnetică (IRM). MCC de fosă posterioară devin mai des simptomatice față de cele supratentoriale, cele de la nivelul trunchiului cerebral fiind capabile să cauzeze deficite neurologice severe.

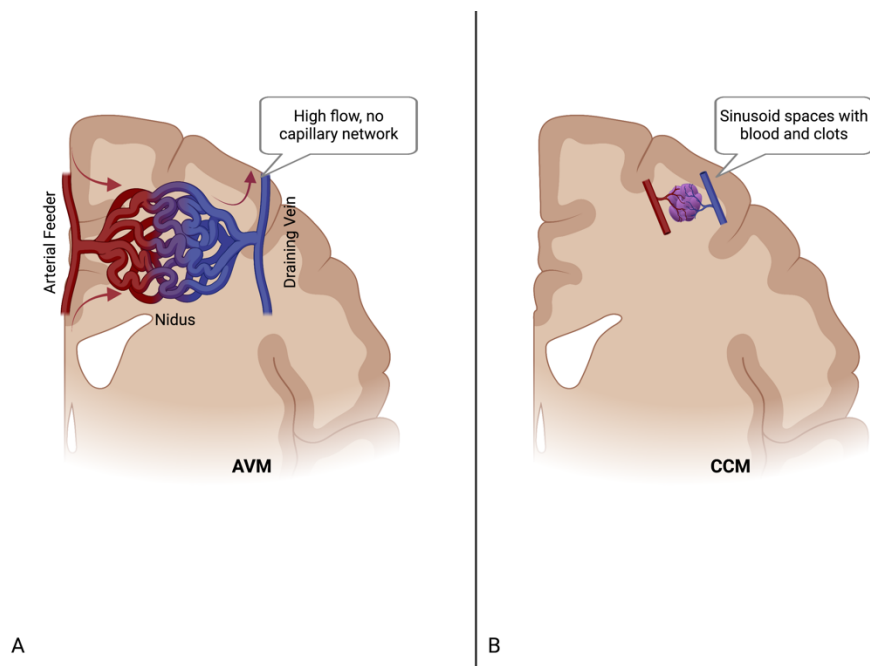


Figura 1: Comparație între malformația arterio-venoasă (MAV) și cea cavernoasă (CCM). (A) MAV au una sau mai multe artere nutritive ce aprovizionează nidusul vascular cu sânge arterial, care apoi este drenat de una sau mai multe vene de drenaj, fără interpunerea unei rețele capilare. (B) MCC au arteriole și vene subțiri și sunt alcătuite din spații sinusoidale cu pereți subțiri și umplute cu sânge sau cheaguri. Figura a fost creată cu ajutorul BioRender.com.

Tratamentul malformațiilor vasculare intracraniene și în mod particular al MAV rămâne o provocare pentru toate specialitățile medico-chirurgicale implicate. Datorită tendinței spre ruptură și morbiditatea și mortalitatea consecutive, decizia pentru rezecție chirurgicală trebuie pusă în balanță cu trăsăturile leziunii precum și ale pacientului. În urma studiului ARUBA (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations), care și-a propus să compare riscul pe 5 ani al metodelor actuale de tratament cu terapia conservatoare, s-a constatat o scădere bruscă în popularitate a tratamentului chirurgical pentru MAV. Cu toate acestea, rezultatele acestui studiu au fost contestate în mod repetat, cum metodele de cercetare și procedurile intervenționale au fost ambele presărate de neregularități și nu reflectau nici tratamentul optim nici cel standard. Mai mult, datele cele mai recente sprijină în continuare rezecția chirurgicală ca cea mai definitivă formă de tratament pentru MAV în ceea ce privește controlul evenimentelor hemoragice și a manifestărilor epileptice, precum și obliterarea angiografică totală. Pe de altă parte, MCC și tratamentul acestora nu au fost niciodată afectate de asemenea controverse, iar consensul actual susține rezecția microchirurgicală ca fiind cea mai adecvată abordare pentru malformațiile sângerânde. Însă persistă dezbaterile referitoare la cea mai bună terapie pentru MCC situate în trunchiul cerebral. O evaluare preoperatorie a calității vieții poate fi utilizată pentru a anticipa rezultatele și prognosticul postoperator al MCC din ariile cerebrale elocvente.

În vederea aprofundării cunoașterii noastre referitoare la prognosticul malformațiilor vasculare intracraniene, trebuie luate în considerare comportamentul acestora și corelațiile cu trăsăturile clinice, imagistice și morfologice individuale ale acestora și răspunsul lor la tratament. În timp ce tratamentul chirurgical al MCC rareori se soldează cu mortalitate postoperatorie, rezecția unei MAV poate duce la consecințe nefaste, mai ales în prezența unor trăsături nefavorabile. Obiectivul nostru inițial a fost să oferim un sistem de gradare pentru MAV care ia în considerare variabile considerate de noi a influența prognosticul postoperator:

- Statusul neurologic și gradul de conștiență la prezentare;
- Volumul hematomului (după caz);
- Simptomul de prezentare (doar cel mai sever);
- Numărul și prezența rupturii anevrismelor intracraniene asociate;

- Gradul de dificultate chirurgical în funcție de accesibilitate;
- O reevaluare a tipului de drenaj venos.

De asemenea, am dezvoltat un sistem de gradare pentru MCC, însă datorită prognosticului în general extrem de favorabil al acestora și lipsa deficitelor postoperatorii de durată, este dificilă evaluarea acestui sistem în baza statusului la externare. Acest sistem trebuie ajustat în continuare, validat într-un studiu multicentric și eventual aprobat sau modificat de un comitet specializat.

Un factor mai puțin cercetat ce ar putea duce la ruptură este expunerea la factori de mediu. Acest fapt este deosebit de dificil de determinat și cuantificat, cum o mare parte dintre pacienții noștri au proveniență din alte teritorii naționale sau chiar internaționale. Din acest motiv, o explorare exhaustivă a mediului lor este practic imposibilă. Cu toate acestea, putem face o estimare grosieră în funcție de luna în care a avut loc evenimentul, ținând cont de faptul că România are un climat temperat cu patru sezoane, oferind un impact posibil expunerii la temperaturi extreme.

Diferențele dintre pacienții pediatrici și cei adulți cu malformații vasculare intracraniene pot varia de la o serie chirurgicală la următoarea, așadar nu există o discrepanță universal acceptată între aceste două grupuri. Totuși, deoarece copiii posedă neuroplasticitate mai proeminentă față de adulți, este foarte probabil ca prognosticul lor chirurgical să fie mai favorabil ca cel al adulților, chiar și pentru leziunile mai profunde. Chiar și așa, leziuni extinse la nivelul zonelor vitale ale creierului sunt fatale chiar și în cazul unui sistem nervos încă incomplet dezvoltat.

Fără niciun dubiu, MAV de novo sunt rare. Astfel, foarte puține se cunosc în legătură cu epidemiologia, evoluția sau fiziopatologia acestora. Printre studiile de față, unul își propune să descopere o posibilă explicație a formării acestora, precum și a stabili o relație de cauzalitate cu patologii preexistente.

Am studiat cazurile internate și tratate neurochirurgical pentru MAV și MCC în departamentul de Neurochirurgie, aparținând Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj. Toate cazurile incluse au fost operate de șeful de departament, Prof. Dr. Florian Ioan-Stefan între ianuarie 2008 și Decembrie 2019, însă cu variațiuni în termenul final de includere în funcție de datele submiterii articolelor. Așadar, până la punctul anterior menționat, 202 de malformații vasculare intracraniene au fost incluse, dintre care out of which 147 au fost MAV (72.77%) și 55 MCC (27.23%). Datorită numărului impresionant de rezultate obținute, acest studiu încorporează doar cele mai importante descoperiri din punct de vedere statistic, dintre care majoritatea rezultatelor au fost publicate. Studiul a fost subîmpărțit în 5 părți, astfel:

- Factorii prognostici în tratamentul malformațiilor arterio-venoase cerebrale
- Influența sezoanelor asupra prezentării hemoragice a malformațiilor vasculare intracraniene
- Diferențele prezentării clinice, ratelor hemoragice și prognosticului postoperator dintre copii și adulți cu malformații vasculare cerebrale
- Malformații arterio-venoase „de novo” – o recenzie sistematică a literaturii și ipoteze de formare
- miRNA sub- și supraexprimate în evaluarea diferențelor dintre nivelele de expresie ale miRNA din malformații arterio-venoase și glioblastoame

În cadrul primului studiu, scopul a fost de a stabili dacă factorii prognostici presupuși a influența prognosticul MAV se corelau într-adevăr cu prognosticul postoperator evaluat în funcție de Glasgow Outcome Score (GOS) la externare. Ipoteza lua în considerare anumiți factori clinici și morfologici ai MAV, precum starea de conștiență la internare, simptomul inițial de prezentare, volumul hemoragiei intracraniene la ruptură, prezența și numărul anevrismelor asociate și accesibilitatea chirurgicală a malformației influențează prognosticul postoperator global. Obiectivul secundar a fost de a oferi o analiză statistică a cazurilor neurochirurgicale efectuate într-un singur centru de către un singur operator (reprezentat de șeful departamentului), precum și de a recomanda o nouă metodă de gradare și clasificare în funcție de factorii studiați. Studiul nostru a respectat date demografice întâlnite în cercetări similare. În experiența noastră, până și MAV de grad înalt pot fi operate cu succes doar prin intervenție chirurgicală. Cu toate acestea, pacienții internați cu o stare de conștiență alterată sau hemoragie intracraniană semnificativă sunt la risc înalt de complicații și de deces în ciuda tratamentului maximal. De asemenea, studiul nostru demonstrează faptul că vârsta pacientului, statusul neurologic la internare, simptomul de prezentare inițial, caracteristicile drenajului venos, gradul Spetzler-Martin și hemoragia din MAV au un impact semnificativ asupra prognosticului neurologic postintervențional. Studii ulterioare pot demonstra

influența unor factori adiționali asupra prognosticului. Prin substituirea sistemului de măsurare a statusului neurologic postoperator cu o scală precum modified Rankin scale (mRS), studii prospective viitoare pot demonstra corelații statistice mai puternice.

Cel de-al doilea studiu a inclus doar malformațiile vasculare hemoragice, clasificându-le în funcție de histologie și grupându-le în funcție de luna în care a avut loc evenimentul hemoragic. Având în vedere faptul că ruptura MAV și MCC depinde atât de factori dobândiți cât și de mediu, este plauzibil ca factori meteorologici să joace un rol în aceste incidente. Cu toate acestea, cunoașterea noastră este limitată în acest capitol. Excepționând factorii de risc precum fumatul, consumul de alcool sau droguri și comorbidități ca hipertensiunea arterială și diabetul zaharat, considerăm utilă și evaluarea variațiilor meteorologice sezoniere în apariția accidentelor vasculare hemoragice prin aceste leziuni. Astfel, am analizat ratele hemoragice ale malformațiilor vasculare cerebrale operate în instituția noastră în funcție de sezon pe o perioadă de 12 ani. Conform descoperirilor noastre, incidența hemoragiei din combinația acestor leziuni este mai mare în lunile martie, iulie și decembrie. Mai mult, MCC s-au prezentat mai frecvent prin hemoragie în lunile de vară față de MAV. Pacienții de sex masculin s-au prezentat mai frecvent prin ruptură la începutul iernii, pe când persoanele de sex feminin au avut sângerări intracraniene mai frecvent la începutul primăverii. În pofida rezultatelor statistice obținute, descoperirile noastre s-ar putea să nu fie aplicabile unei plaje mai largi de pacienți din cauza numărului restrâns de cazuri incluse. Mai mult, nu putem exclude cu totul erorile statistice, deși rămânem optimiști în legătură cu influența factorilor meteorologici asupra tendinței spre ruptură a malformațiilor vasculare. Acest lucru poate fi alterat și de diferențe regionale. Schimbări sezoniere ale mediului, cu precădere temperaturile extreme, pot fi un factor de risc posibil pentru accidentele vasculare hemoragice cu proveniență din malformații vasculare. Cu toate acestea, descoperirile de față trebuie validate prin serii de cazuri din alte centre sau un studiu prospectiv. Acest studiu a fost primul de felul său, subliniind relația dintre schimbările meteorologice sezoniere și hemoragia intracraniană din malformațiile vasculare.

În al treilea studiu, am încercat să descoperim diferențele în prezentare, ratele de ruptură și prognosticul postoperator între pacienții pediatrici și cei adulți. MAV pediatrice reprezintă 12-21% din toate MAV și sunt cea mai frecventă sursă de hemoragie intracraniană la această grupă de vârstă, rezultând în jumătate dintre accidentele vasculare cerebrale hemoragice la copii. Datorită circumstanțelor morfologice și fiziologice specifice creierului în dezvoltare, simptomele de prezentare ale MAV la copii pot diferi de cele ale adultului, impunând terapie corespunzătoare vârstei. În general, acestea au o tendință mai mare spre ruptură, o mortalitate de 5-10% la prima ruptură, precum și deficite neurologice severe și permanente ce se manifestă la 20-30% dintre copiii cu MAV netratate. Mai mult decât atât, mortalitatea este mult mai mare în primii 5 ani după primul eveniment hemoragic, ajungând până la 25% pentru fiecare eveniment adițional. Cât despre MCC, în ciuda neclarităților referitoare la epidemiologia acestora în populația pediatrică, se estimează că între un sfert și o treime din cazurile de MCC se prezintă în copilărie, unde aceste leziuni alcătuiesc undeva între 1,7 și 18% din totalul malformațiilor vasculare cerebrale. Astfel, se crede că acestea ar fi de fapt cele mai frecvente malformații vasculare intracraniene la copii.

Vârsta medie a copiilor cu MCC variază între 8,5 și 10,2 ani, cu o distribuție bimodală ce corespunde pacienților de sub 4 ani, respectiv peste 12 ani. MCC pot fi de origine familială și multiple ca număr, sau spontane și de regulă unicate. Ratele de hemoragie par a fi mai înalte la copiii mai tineri, iar comportamentul MCC este în general mai agresiv față de adulți. Acest fapt este cu atât mai evident pentru MCC ale trunchiului cerebral la copiii cu o predispoziție genetică pentru această patologie. Radioterapia pentru tumorile SNC se crede a fi un factor de risc major pentru apariția MCC de novo la acești pacienți. Atât MAV cât și MCC pot fi tratate eficient prin rezecție chirurgicală chiar și la această populație de pacienți. În acest studiu comparăm ratele hemoragice, statusul neurologic la internare, precum și prognosticul postoperator la între pacienții pediatrici și cei adulți, toții fiind tratați în cadrul departamentului nostru. Conform experienței noastre, nu au fost diferențe semnificative între copiii și adulții cu malformații vasculare cerebrale în privințele enumerate. Cu toate acestea, am descoperit diferențe statistice semnificative între raporturile pe sexe, acestea inversându-se între cele două grupe de vârstă, precum și o predominanță mai mare a MAV de grad redus în rândul coortei pediatrice. Acest fapt demonstrează că malformațiile vasculare intracraniene ale copiilor pot tratate cu succes prin rezecție microchirurgicală, fără

riscuri suplimentare față de populația adultă. Starea de conștiență la internare și prezența hemoragiei au fost factorii cei mai decisivi pentru decizia urgentării tratamentului în aceleași condiții morfologice ale malformațiilor și în cadrul aceleași echipe operatorii cu experiență. Studii realizate în condiții similare ar putea corobora rezultatele noastre.

O recenzie sistematică și, la momentul acceptării, completă a cazurilor raportate de MAV de novo a fost subiectul celui de-al patrulea studiu, cuprinzând toate datele valabile și relevante pentru a alcătui o ipoteză robustă asupra formării acestora. Înțelegerea noastră curentă a MAV cerebrale a progresat în mod semnificativ de-a lungul ultimelor decade, cu aprofundarea mecanismelor etiologice genetice și epigenetice. Sindroamele asociate cu MAV sau apariția spontană a acestora furnizează date referitoare la bazele moleculare ale fiziopatologiei MAV. Spre exemplu, evenimente genetice care includ componente ale căii de semnalizare transforming growth factor (TGF-), printre care Endoglin (ENG) și Activin A receptor type I (ACVR1 or ALK1), sunt responsabile pentru telangiectazia hemoragică ereditară (HHT) tip I și II. Mutațiile genei SMAD4, un efector situat în aval al TGF-, duc la o combinație de of HHT și polipoza juvenilă. Pentru a corobora această interpretare, deleția condiționată fie a ENG sau ALK1 a dus la apariția malformațiilor arterio-venoase epidermice la șoareci doar după o a doua leziune, precum o plagă cutanată. Mai mult, factorul de creștere vascular (VEGF) poate replica efectul traumatic asupra formării MAV cutanate pe modele animale. În MAV sporadice, care sunt mult mai frecvente, mutațiile somatice ale genei KRAS au fost descoperite în aproximativ 55% din speciemenle tisulare ale MAV, fiind de asemenea asociate cu vârsta mai tânără a pacienților și diametrul nidul mai mare. În același timp, două studii disticte au stabilit că polimorfismul non-codant al genei ALK1 (ALK1 IVS3-35A>G) reprezintă un factor de risc genetic. Mai mult, polimorfismele genelor ENG, interleukin-1 (IL1B) și VEGF au fost corelate cu apariția MAV sporadice. Chiar și așa, nu putem stabili concludent dacă aceste malformații apar în cursul embriogenezei și evoluează de-a lungul vieții, sau dacă apar ulterior în anumite condiții ale micromediului vascular. Un număr tot mai mare de cazuri raportate în literatură care aduc dovezi concrete și credibile ale apariției unor MAV după ce acestea nu existau. Studii imagistice adecvate sau explorarea intraoperatorie au fost efectuate înaintea apariției acestor leziuni, care apoi se manifestau și deveneau angiografic vizibile după o anumită perioadă de timp. Numeroase condiții sau patologii au afectat sau declanșat dezvoltarea de MAV în pacienți predispuși. Accidentul vascular ischemic și atacurile ischemice tranzitorii (AIT), precum și epilepsia, au fost printre cele mai frecvente condiții care precedau MAV de novo. Anumite persoane au un istoric de patologie cerebrală vasculară, sau chiar o MAV cu o localizare diferită, demonstrând o susceptibilitate incontestabilă pentru această apariție. Tumorile intracraniene cu o componentă vasculară importantă au fost de asemenea implicate în patogeneza MAV de novo, precum și traumatisme cerebrale sau un eveniment hemoragic cerebral. Deși MAV cerebrale sunt rare, ele reprezintă o cauză importantă de mortalitate și morbiditate prin hemoragie la adulții tineri și copii. Astfel, deslușind definitiv istoria lor naturală reprezintă un pas critic în stabilirea conduitei diagnostice și terapeutice, precum și în reducerea impactului socioeconomic. În acest studiu am inclus toate asemenea incidente raportate și accesibile în literatura de specialitate.

Un număr crescător de cazuri sugerează faptul că cel puțin o parte dintre MAV diagnosticate și tratate se dezvoltă de fapt după naștere. Încă suntem departe de a înțelege pe deplin natura lor adevărată, deși sunt suficiente date care să susțină apariția lor după o „a doua lovitură” pe parcursul vieții unui pacient (Figura 2). Caracteristicile congenitale sau dobândite ale MAV pot avea un impact semnificativ asupra prognosticului, riscului de sângerare și terapiei pe termen scurt și lung. Această recenzie sistematică adună cazurile de MAV de novo care au fost documentate în literatura de specialitate până la data acceptării în spre publicare. În ciuda rarității, MAV sunt cele mai frecvente surse de hemoragie cerebrală la copii, iar numărul real de MAV de novo ar putea fi subestimat cum o MAV sângerată la pacienți care nu au mai avut un CT sau IRM cerebral este automat catalogată ca fiind congenitală. Ar trebui subliniat faptul că toate cazurile de MAV de novo au fost stabilite în contextul unei patologii asociate preexistente sau a unei leziuni anterioare. Dacă aceasta n-ar fi fost situația, cel mai probabil testele imagistice cerebrale nu ar fi fost efectuate înaintea apariției simptomelor atribuite MAV dobândite. Astfel, diagnosticul de MAV de novo ar fi fost imposibil de stabilit. Pacienți cu epilepsie fără cauze organice aparente, accidente vasculare cerebrale hemoragice sau ischemice, traumatisme cranio-cerebrale de intensitate variabilă, existența unei patologii cerebro-

vascularizare distincte sau a unei tumori cerebrale înalt vascularizate ar trebui supuși la teste imagistice de screening, inclusiv angiografii, pentru a detecta sau exclude apariția unei MAV de novo. Studii suplimentare sunt necesare pentru a elucida definitiv natura predominant congenitală sau dobândită a MAV cerebrale.

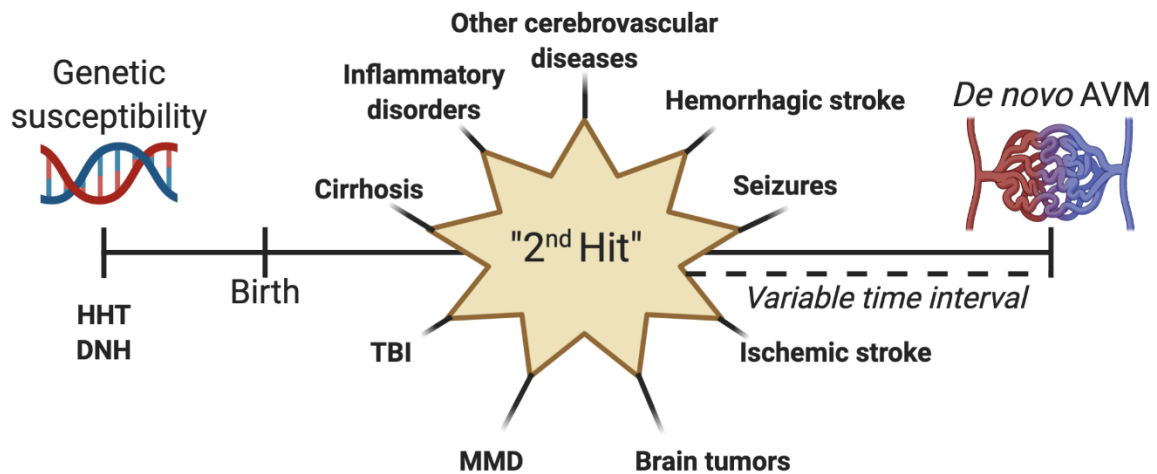


Figura 2. Reprezentare schematică a teoriei „cele de-a doua lovituri” a formării malformațiilor arterio-venoase (MAV de novo). Susceptibilitatea mutațiilor genetice se manifestă în maladii precum telangiectazia hemoragică ereditară (HHT) sau hemangiomatoza difuză a nou-nascutului (DNT). O a doua lovitură poate avea loc după naștere, ducând la apariția unei MAV dobândite ulterior pe parcursul vieții. O leziune sau malformație vasculară anterioară, un accident vascular hemoragic, epilepsia, accidentul vascular ischemic, tumori cerebrale, boala Moyamoya, traumatismul craniocerebral, ciroza hepatică sau anumite afecțiuni inflamatorii pot acționa ca această a doua lovitură.

În cadrul ultimului studiu a fost efectuată prima comparație dintre expresiile microRNA la MAV și glioblastoame. microRNA (miRNA) sunt lanțuri scurte de acid ribonucleic (ARN), cuprinzând 20-22 nucleotide. Scopul acestora este de a modula expresia anumitor gene-țintă prin legarea completă sau parțială față de secvențele complementare ale acestora. Prin această interacțiune, procesele de translație sunt inhibitate, în timp ce degradarea ARN mesager (mARN) este amplificată. Microarray-urile de miRNA reprezintă o valoroasă unealtă de cercetare pentru determinarea tiparelor de expresie miRNA și a nivelurilor cantitative de expresie a miRNA dintr-o varietate largă de specimene biologice. Acestea sunt mai eficiente ca metodele tradiționale care au dezavantajul duratei mari de efectuare. Mai mult, au avantajul posibilității de screening a 2549 probe umane pentru miRNA țintite, conform miRBase 21.0. Deși s-au înregistrat progrese semnificative în ceea ce privește implicarea miRNA în fiziopatologia glioblastoamelor, încă sunt multe necunoscute legate de implicarea miRNA în dezvoltarea și creșterea MAV. Pentru a înțelege mai bine mecanismele complexe ale exprimării miRNA în MAV, scopul acestei cercetări a fost de a analiza și compara nivelele de expresie dintre acestea cu cele regăsite în glioblastoame, și anume identificarea miRNA cu expresie diferită între MAV și glioblastoame. Pentru aceasta, patru pacienți cu MAV și patru cu glioblastoame au fost recrutați, iar miRNA a fost extras din mostrele tisulare patologice. Datele de microarray obținute prin hibridizarea miRNA au fost apoi analizate. Acest studiu descrie tiparele globale de expresie a miRNA și diferențele dintre MAV și glioblastoame în această privință. miRNA descoperite pot fi validate ca biomarkeri sau ca ținte terapeutice specifice acestor boli. Mai mult, studiul acesta scoate la iveală o parte dintre miRNA cu expresie modificată în MAV, care până în momentul de față au fost slab cercetate. Conform descoperirilor noastre, miR-513b-5p, -6746-5p, -6746-5p, -7159-5p, -378b, -142-3p, -143-3p, -144-3p, -144-5p, și -101-3p vor putea servi ca biomarkeri de screening sau de răspuns la tratament pentru aceste patologii în studiile viitoare.

MAV reprezintă în continuare o patologie incomplet elucidată și rămân o provocare neurochirurgicală veritabilă. Este evident că un status neurologic la prezentare, debutul prin hemoragie, hematomul de dimensiuni mari și vârsta avansată a pacientului se corelează cu un prognostic mai nefavorabil și o probabilitate mai mare de mortalitate intraspitalicească. MCC, deși mai puțin agresive, pot prezenta o provocare dacă se regăsesc în fosa posterioară, necesitând experiență chirurgicală semnificativă în caz de

ruptură. De asemenea este de remarcat observația noastră cum diferențele dintre pacienții pediatrici și cei adulți cu malformații vasculare intracraniene care necesită intervenție chirurgicală. Singura deosebire semnificativă a fost vis a vis de incidența mai mare a MAV de grad mai mic în rândul copiilor, sugerând natura evolutivă a acestor leziuni.

Deși se cunoaște faptul că hipertensiunea arterială sau evenimente traumatice pot duce la ruptura MAV sau MCC, influența factorilor de mediu asupra acestui eveniment nu a fost încă evaluată îndeaproape. Este lesne de înțeles că factorii de mediu pot afecta circulația sistemică și cea cerebrală, astfel crescând riscul rupturilor malformațiilor vasculare. Mai mult, obiceiurile sezoniere precum un consum mai ridicat de alcool în preajma Sărbătorilor pot contribui la acest scenariu. Studiul nostru pe această temă arată că există o șansă crescută de ruptură a MAV la pacienții de sex masculin în luna decembrie, pe când femeile s-au prezentat mai frecvent cu hemoragie de la nivelul malformațiilor vasculare cerebrale în luna august. Rămâne de văzut dacă aceste tendințe sezoniere sunt simple coincidențe sau dacă un mecanism subiacent leagă modificările meteorologice de aceste accidente vasculare cerebrale.

În ciuda faptului că MAV s-au considerat malformații congenitale, date recente sugerează că MAV de novo sunt o posibilitate. Acestea sunt întotdeauna diagnosticate după o injurie cerebrală, fie traumatică, fie vasculară sau tumorală, cu absența inițială a MAV pe studiile imagistice. Modificări metablice și de semnalizare celulară pot duce la o supraexpresie a factorilor de creștere vasculari, la rândul lor declanșând formarea MAV de novo la pacienții susceptibili. Mecanismele exacte pot fi doar presupuse în acest moment. Nu în ultimul rând, diferențele dintre MAV și glioblastoame pot servi drept poartă înspre înțelegerea hipervascularizației și mecanismelor intricate din spatele acestui fenomen în patologii enumerate. Deși validarea este necesară pentru confirmarea rezultatelor obținute, studiul nostru pilot demonstrează un potențial remarcabil în deslușirea căilor de semnalizare implicate în ambele patologii. Mai mult, prin elucidarea unei patologii am putea înțelege mai bine și cealaltă prin acest proces.

Determinism and Prognostic Factors in the Management of Intracranial Vascular Malformations – Summary

Doctorand: Florian Ioan-Alexandru

Conducător de doctorat: Prof.dr. Neagoie Ioana

THESIS TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION: Definitions and Morphology	15
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Brief Historical Overview	19
2. Etiopathology	21
3. Pathophysiology	25
4. Epidemiology	29
5. Classification Systems	31
6. Natural History and Clinical Presentation	35
7. Imaging Diagnosis	39
8. Treatment Methods	41
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Work Hypothesis and Objectives	49
2. General Methodology	51
3. Study 1: Prognostic Factors in the Neurosurgical Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations	53
4. Study 2: The Influence of Seasons on the Rupture Rates of Brain Vascular Malformations	67
5. Study 3: Differences in Presentation, Hemorrhage Rates, And Surgical Outcome Between Children and Adults with Intracranial Vascular Malformations	77
6. Study 4: 'De novo' Brain Arteriovenous Malformations – A Systematic Review of the Reported Cases and Hypothesis for Development	85
7. Study 5: The Top Downregulated and Upregulated miRNAs in the Evaluation of the Differences in microRNA Expression Between Brain Arteriovenous Malformations and Glioblastoma	105
7. General Conclusions	123
8. Originality and Innovative Contributions of the Thesis	125
REFERENCES	127

Key words: Arteriovenous malformation (AVM); Cavernous malformation (CCM); Surgical resection; Hemorrhagic stroke; Prognostic factors; MicroRNA; de novo AVM

Vascular malformations of the brain are non-neoplastic developmental abnormalities of the central nervous system (CNS) vasculature that most commonly possess a congenital characteristic. However, exceedingly rare acquired or *de novo* vascular lesions have also been described. These lesions have been divided by McCormick into four distinct types, namely arteriovenous malformations (AVM), cerebral cavernous malformations (CCM), developmental venous anomalies (DVA), and capillary telangiectasias. A fifth additional category may be considered, consisting of the arteriovenous fistula (AVF), wherein no interposing nidus is present. In clinical practice, the most common lesions requiring treatment are AVMs and CCMs, these being the subject of discussion of this thesis.

From a morphological perspective, AVMs are defined as an anarchic entanglement of abnormally enlarged vessels that shunt oxygenated blood usually from several feeding arteries directly into the venous system via one or more drainers (Figure 1A). The entangled vessels form a nidus, which can have either a focal or a diffuse appearance, and no capillary network is contained within, meaning that the blood courses through the malformation at a high flow. An arterialization of the draining veins typically transpires, seen as a thickening of the walls by means of a hypertrophied tunica media as well as the pulsations and maintenance of the bright red color of the blood specific to the arterial circulation. Naturally, the lack of capillaries translates into the absence of functioning neural tissue within the nidus, with the exception of diffuse AVMs where normal cerebral parenchyma may be found. The nidus itself can contain gliotic tissue and occasional calcifications, although widespread and continuous calcifications have only rarely been reported. Intranidal aneurysms may occur, these heightening the propensity for hemorrhage of AVMs. Possibly the greatest technical hindrance to the surgical removal of AVMs stands in the diameter of the nidus, varying from a few millimeters to actual gigantic proportions, replacing the lobes or even an entire cerebral hemisphere. It has been theorized that the number of feeders is proportional to the size of the nidus, whereas the lower number and larger caliber of drainers is associated with a higher risk of hemorrhage due to the restricted distribution of the blood flow and pressure. Nevertheless, AVMs are inherently evolving lesions, being capable to expand via the recruitment of additional vessels through processes such as angiogenesis and arteriogenesis.

On the other hand, CCMs represent low-flow vascular malformations consisting of a cluster of dilated sinusoid vessels with thin walls, holding blood or clots in various phases of degradation (Figure 1B). They are multilobulated, have a reddish-purple color and possess a mulberry-like appearance on surgical specimens. Sporadic cases usually harbor one such malformation, whereas familial cases present with multiple and possibly disseminated throughout the CNS. Similar to AVMs, these do not contain intervening neural tissue, however, unlike the aforementioned lesions, CCMs do not possess a large number of dilated feeders or drainers, these vessels being often extremely subtle and narrow. Because of this latter characteristic, CCMs are invisible on angiographic studies and are best suited for diagnosis via magnetic resonance imaging (MRI). Posterior fossa CCMs are more often symptomatic than their supratentorial counterparts, with brainstem lesions being especially capable of inflicting debilitating neurological deficit.

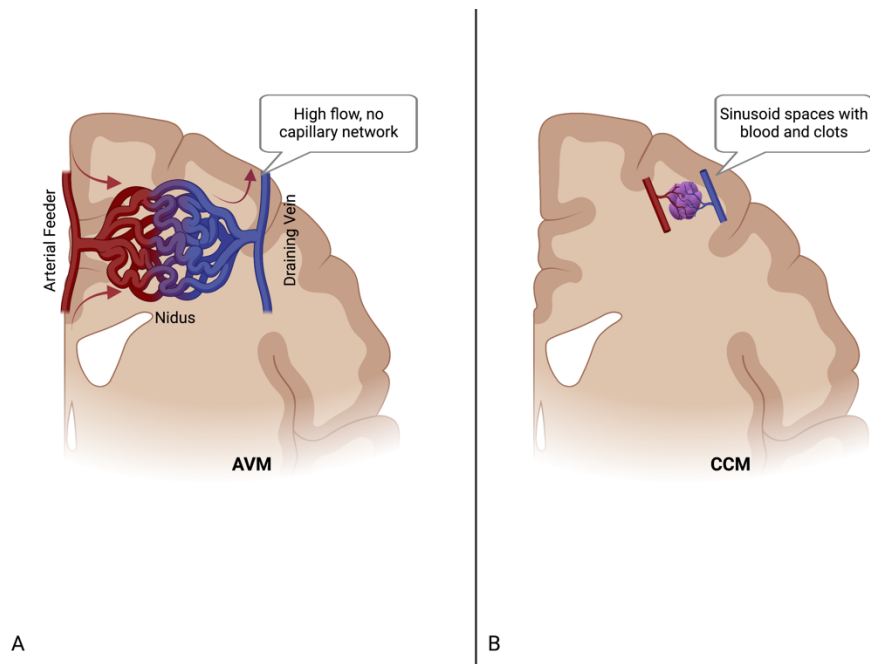


Figure 1: Arteriovenous malformations (AVM) and cerebral cavernous malformation (CCM) comparison. (A) AVMs possess one or more feeders, supplying high-flow arterial blood into an entangled vascular nidus, which is drained by one or more veins, with no interposing capillary network. (B) CCMs have thin incoming arteries and outgoing veins and are comprised of thin-walled sinusoid spaces filled with blood or clots. Figure created using BioRender.com.

The treatment of intracranial vascular malformations, and AVMs in particular, remains a challenging endeavor for all specialties involved. Because of their propensity to rupture and causative long-term morbidity and mortality, the decision for surgical excision should be weighed against the characteristics of the patient and features of the lesion itself. In light of the recent ARUBA study (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations), which aimed to compare the 5-year risk of the available treatment methods with conservative management, there was a significant decrease in popularity concerning surgical interventions for AVMs. However, the results of this study have been recurrently contested, as the research methods and interventional procedures were both severely flawed and not reflective of neither standard nor optimal practice. Furthermore, even recent data still supports surgical intervention as the most definitive course of therapy for AVM in controlling hemorrhagic and epileptic events, as well as achieving complete angiographic obliteration. Conversely, CCMs and their management were never mired in such controversies, and the current consensus champions microsurgical resection as the best course of therapy for hemorrhagic lesions. The debate persists on the best management option for brainstem cavernomas. A preoperative measurement of the quality of life may be of use to evaluate the surgical results and outcome of eloquent area CCMs.

In order to better understand the prognosis of intracranial vascular malformations, one must consider their behavior and the correlation between different clinical, imagistic, and morphologic traits of these lesions and their response to therapy. While surgery of CCMs is seldom associated with postoperative mortality, the resection of AVMs can result in disastrous consequences, especially when unfavorable features are present. Our initial goal was to provide a scoring system for AVMs that took into account variables we deemed influential in their postoperative prognosis:

- Neurological status and awareness upon admission;
- Volume of the hematoma (if present);
- Initial presenting symptom (only the most severe was considered);
- Number and ruptured status of associated intracranial aneurysms;
- Surgical difficulty, as appraised by location;
- A reappraisal of the types of venous drainage.

We have also designed a scoring system of CCMs, however, due to their extremely favorable prognosis and lack of significant and lasting postoperative deficits, it is difficult to quantify this system based on their outcome at discharge. This system needs to be validated in a multi-center study and possibly approved or modified by specialist consensus.

Another less explored factor possibly leading to rupture is the environmental exposure. This is extremely challenging to determine and measure, as many of our patients belong to different areas and counties, making a thorough exploration of their setting virtually impossible. We could, however, perform a gross appreciation based on the month of rupture, considering that Romania has a 4-season climate, and infer a probable impact from the exposure to extreme temperatures.

Differences between pediatric and adult individuals with intracranial vascular malformations may vary from one case series to another, so there is no universally accepted dissimilarity among the two groups. However, because children possess a more preeminent neuroplasticity, it is very likely that their long-term surgical outcome is more favorable than that of adults, even for deep-seated lesions. Still, extensive damage to the vital areas of the brain remains deadly even in an as-of-yet incompletely developed brain.

The fact that de novo AVMs are rare is an understatement. As such, very little is known about their epidemiology, development, or pathophysiology. One of the studies included also tried to offer a possible explanation to their appearance and growth and establish a possible relationship with previously-existing associated pathologies.

We have studied the cases admitted and surgically treated for symptomatic AVMs and CCMs in the department of Neurosurgery, belonging to the Cluj County Emergency Clinical Hospital. All cases operated on by the head of the department, Prof. Dr. Florian Ioan-Stefan between January 2008 and December 2019 were included in our broad study, although with differences to the inclusion endpoint as the publications varied in submission dates. As such, 202 intracranial vascular malformations were ultimately included, out of which 147 were AVMs (72.77%) and 55 CCMs (27.23%). Due to the high number of results obtained, this study incorporates only the most statistically significant findings, out of which the majority had been published. The five studies are divided as such:

- Prognostic Factors in the Neurosurgical Treatment of Intracranial Arteriovenous Malformations
- The Influence of Seasons on the Rates of Rupture of Brain Vascular Malformations
- Differences Between Pediatric and Adult Patients Regarding Surgical Outcomes of Intracranial Vascular Malformations
- 'De novo' Brain Arteriovenous Malformations – A Systematic Review of the Reported Cases and Hypothesis for Development
- The Top Downregulated and Upregulated miRNAs in the Evaluation of the Differences in microRNA Expression Between Brain Arteriovenous Malformations and Glioblastoma

In the first study, the aim was to establish whether the prognostic factors assumed to influence the prognosis of AVMs was indeed correlated with postoperative outcome, as quantified by Glasgow Outcome Score (GOS) at hospital discharge. The hypothesis considered that specific clinical and morphological aspects of AVMs, such as state of consciousness at the time of admission, initial presenting symptom, volume of intracranial hemorrhage, presence and number of associated aneurysms, and surgical accessibility, influence the overall outcome of patients undergoing microsurgical resection. Our secondary goal was to provide a statistical analysis of the neurosurgical series performed in a single center by a single surgeon (represented by the head of the department), as well as to recommend a new classification method for the factors studied. Our series respected the demographic data from similar studies. In our experience, even high-grade AVMs can be successfully treated surgically alone. However, patients admitted with a compromised neurological condition or significant cerebral bleeding may have a higher risk of complications and death, even with effective management. Our study demonstrates that age, neurological status at admission, initial presenting symptom, venous drainage characteristics, Spetzler-Martin grades, and AVM hemorrhage all have a significant impact on neurological outcome, while additional factors may be confirmed as prognostic factors in future research. By substituting alternative postoperative

neurological status measures, such as the modified Rankin scale (mRS), in future prospective studies, we can gain new and probably more significant relationships.

The second study included only the ruptured vascular malformations, categorizing them according to histology and dividing them on the months wherein they presented with a hemorrhagic event. Given that the rupture of AVM and CM is dependent on both acquired and environmental factors, it is plausible to believe that meteorological factors played a role in this incident. Nonetheless, our present understanding of the specific environmental causes is limited. Apart from risk factors such as smoking, alcohol and drug use, and different comorbidities such as arterial hypertension and diabetes mellitus, we believe it is critical to address the additional effect of seasonal variation in hemorrhagic stroke caused by these lesions. We analyzed the seasonal rates of rupture from BVMs admitted to our hospital over a 12-year period within this study. According to our findings, the incidence of BVM rupture is highest in the months of March, July, and December. Additionally, CMs rupture more frequently than AVMs throughout the summer. Males typically present with AVM ruptures in early winter, whereas females present with AVM ruptures in early spring. Despite the fact that we obtained encouraging statistical results, our findings may not be applicable to a larger patient population due to the small sample size. Additionally, our findings could be attributable to statistical bias, however we are optimistic about an actual association between meteorological conditions and a changed proclivity of BVMs to rupture. This may also be influenced by regional differences in risk factors. Seasonal changes in the environment, particularly excessive temperatures, appear to be a possible risk factor for hemorrhagic stroke caused by vascular malformations; nevertheless, these findings should be confirmed by supplementary case series from other centers or a large prospective study. Nevertheless, this study was the first of its kind to highlight the relationship between seasonal meteorologic changes and intracranial hemorrhage from vascular malformations.

We endeavored to discover any possible differences in presentation, hemorrhage rates and surgical outcomes between pediatric and adult patient in the third study. Pediatric brain AVMs represent 12-21% of all AVMs and are the most common source of intracranial hemorrhage for this age group, amounting for as many as half of pediatric hemorrhagic strokes. Owing to the specific morphological and physiological circumstances concerning the developing brain, presenting symptoms of AVMs in children can diverge from those of adults, in turn necessitating age-tailored therapy. Reportedly, they possess a higher tendency to rupture, a 5-10% chance of death occurring at rupture, and a percentage of 20% to 30% children with untreated AVMs end up disabling neurological deficits after hemorrhage. Furthermore, the mortality rate is much higher in the first 5 years after the initial hemorrhage, and as high as 25% for each event. Regarding CCMs, despite severe uncertainty regarding their epidemiology in the pediatric population, it is estimated that a quarter to a third of cases present during childhood, wherein these lesions comprise between 1.7 and 18% of cerebrovascular malformations. Therefore, they are believed to be the most frequent type of intracranial vascular lesion in children.

The average age of children harboring CCMs varies amongst case series from 8.5 to 10.2 years, with a reportedly bimodal age distribution corresponding for patients below 4 years and above 12 years of age, respectively. CCMs might be either of familial origin and multiple in number, or spontaneous and typically with a solitary lesion. Hemorrhage rates are seemingly higher for younger children, and the behavior of CCMs is more aggressive than in adults. This is especially true for brainstem CCMs in patients with a genetic propensity for developing such lesions. Radiotherapy for CNS tumors is allegedly a major risk factor for CCM occurrence in these patients. Both AVMs and CCMs can be effectively treated via surgery in this age group. In the following study, we compare hemorrhage rates, neurological status on admission, as well as outcome after surgical interventions between pediatric and adult patients treated in our department. According to our experience, there were no significant differences between children and adult patients harboring BVMs in respects to presentation, risk of hemorrhage, or postoperative outcome. There were, however, statistically relevant differences concerning the inversion of gender ratios between the two groups, as well as the increased prevalence of lower grade AVMs in the pediatric cohort. This demonstrates that intracranial vascular malformations at the pediatric age can be safely and successfully treated via microsurgery with no additional risks when compared to the adult population. State of consciousness upon admission and presence of hemorrhage were the most decisive factors for emergency treatment under the

same morphological conditions of BVMs and surgical team experience. Further studies under the same conditions may be needed to corroborate these findings.

A thorough and, at the time of acceptance, complete literature review of the reported cases of 'de novo' AVMs was made for the fourth study, including all available and relevant data that could provide the basis of a robust hypothesis on their appearance. Our present understanding of cerebral AVMs has progressed significantly over the last few decades, with researchers diving into the genetic and epigenetic complexities of their etiology. AVM syndromes and spontaneous occurrences of AVM provide data on the molecular basis of AVM. For example, genetic events involving components of the transforming growth factor (TGF-) signaling pathway, including Endoglin (ENG) and Activin A receptor type I (ACVR1 or ALK1), are responsible for HHT types 1 and 2. SMAD4 mutations, a downstream effector of TGF-, result in a combination condition of HHT and juvenile polyposis. To corroborate this interpretation, conditional deletion of either ENG or ALK1 resulted in arteriovenous malformations of the epidermis in mice only following a secondary damage, such as wounding. Additionally, vascular endothelial growth factor (VEGF) can replicate this traumatic effect on the formation of cutaneous AVMs in animal models. In the more common sporadic AVMs, somatic KRAS mutations were discovered in approximately 55% of brain AVM specimens, and were also associated with a younger patient age and a larger nidus mean size, whereas two independent studies established the ALK1 non-coding polymorphism (ALK1 IVS3-35A>G) as a genetic risk factor. Additionally, polymorphisms in ENG, interleukin-1 (IL1B), and VEGF have been associated with sporadic AVMs. Nonetheless, we are now unable to conclusively determine whether these anomalies occur during embryogenesis and evolve throughout a person's lifespan, or whether they appear later in life when particular microenvironmental conditions are satisfied. There is an increasing number of pertinent case reports describing AVMs that manifested intermittently following credible proof of their absence initially. Appropriate imaging scans or intraoperative examinations were performed prior to the occurrence of these vascular abnormalities, which were later found at a variable interval. Numerous prior conditions or diseases impacted or triggered the development of AVMs in predisposed patients. Ischemic stroke and transient ischemic episodes (TIA), as well as seizures, were among the most frequently occurring disorders preceding de novo AVMs. Certain individuals have a history of another sort of cerebral vascular pathology, or even a distinct location of an AVM, demonstrating an unmistakable susceptibility for this occurrence. Intracranial tumors with a significant vascular component have also been implicated as possible causes for previously undetectable AVMs. A prior hemorrhagic event and even mild to moderate head trauma have also been implicated in the development of de novo AVMs. Despite the fact that cerebral AVMs are a rare source of intracranial bleeding in children and young adults, they pose a life-threatening threat of mortality or impairment. As such, revealing their true natural history is critical for establishing the optimal path of diagnosis and care, as well as assisting in reducing their socioeconomic burden. To the best of our knowledge, we have included in this systematic review all such incidents reported in the accessible and relevant literature.

A growing body of evidence indicates that at least some of the AVMs detected develop after birth. We are still a long way from fully understanding their true nature, though there is reason to suppose that they can also manifest during a patient's lifetime following a proposed 'second hit' (Figure 2). AVMs' congenital or acquired characteristics can have a significant impact on prognosis, bleeding risk, and short- and long-term therapy. This systematic review summarizes the cases of de novo brain AVMs that have been documented in the existing literature. Despite its rarity, AVMs are the most common cause of cerebral bleeding in pediatric patients. Additionally, the true number of ruptured de novo AVMs may be underestimated, as such lesions presenting with severe hemorrhage in individuals who have never had a CT or MRI scan are automatically categorized as congenital. It should be highlighted that all diagnosis of de novo AVMs were established in the context of some underlying pathology or damage. If this were not the case, imaging tests prior to the clinical emergence of the acquired AVMs would have been superfluous, and the original lack of these vascular lesions would have been impossible to establish. Patients who have seizures with or without apparent underlying causes, hemorrhagic or ischemic strokes, varying degrees of TBI, other cerebrovascular malformations, or highly vascular tumors should undergo more frequent

imaging screening, including DSA, to detect or exclude the formation of de novo AVMs. Additional study should be performed to more precisely determine whether brain AVMs are congenital or acquired.

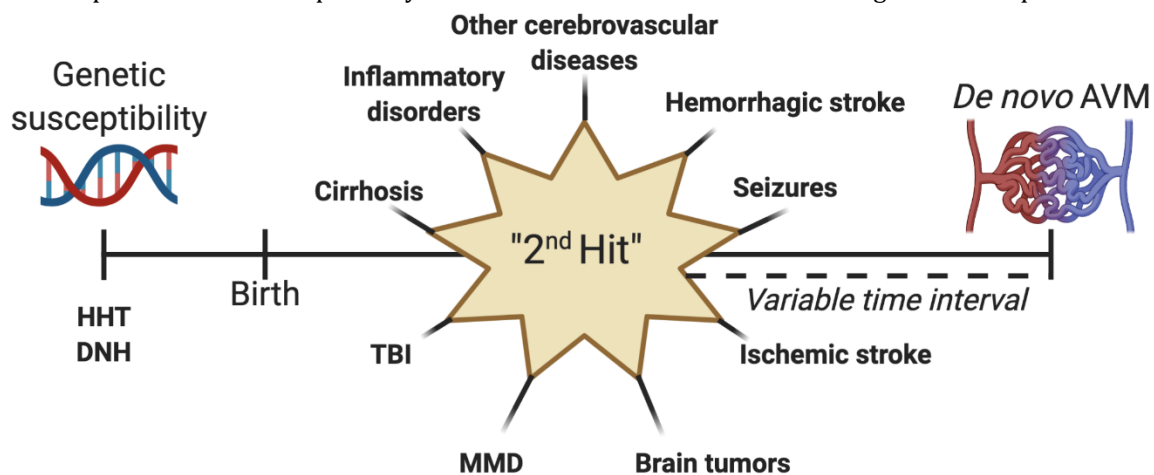


Figure 2. Schematic representation of the "second hit" theory of de novo arteriovenous malformations (AVM). Susceptibility to genetic mutations manifests itself in disorders such as hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or diffuse newborn hemangiomatosis (DNT). A second may arise following birth, resulting in the creation of an acquired AVM at a later point in time. A previous vascular lesion or malformation, hemorrhagic stroke, seizures, ischemic stroke, brain tumors, Moyamoya disease (MMD), traumatic brain injury (TBI), cirrhosis, or inflammatory lesions can all constitute this second impact.

Within the last study, the first ever comparison between AVMs and glioblastoma regarding microRNA expression levels was performed. MicroRNAs (miRNA) are brief strands of non-coding ribonucleic acid (RNA), measuring at 20–22 nucleotides in length. Their purpose is to modulate the expression of target genes by completely or partially binding onto their respective complementary sequences. Because of this interaction, translation processes are hampered whereas messenger RNA (mRNA) degradation is promoted. miRNA microarrays represent as a powerful research tool for the determination of miRNA expression patterns and quantitative miRNA expression levels from a wide range of biological specimens. These are more efficient than time-consuming traditional methods and have the advantage of simultaneously screening of 2549 human probes for target miRNAs, according to miRBase 21.0. While there has been considerable progress in understanding the implications of miRNAs in the pathophysiology of GBMs, there are still many unknowns regarding the miRNAs involved in the development and growth of AVMs. To better understand the intricacies of miRNAs expression in AVMs, our aim was to analyze and compare their expression levels to those found in GBM, namely the identification of differentially expressed miRNAs in the AVMs versus GBM. For this, four patients with AVMs and four with glioblastoma were recruited and miRNA was extracted from their pathological tissue samples. The microarray data obtained from miRNA hybridization was then analyzed. This study describes the global expression patterns of miRNAs between AVMs and GBMs. The miRNAs identified herein may be validated as novel biomarkers or act as therapeutic targets for these pathologies. Additionally, our study sheds light on the relatively enigmatic and scantily researched miRNA dysregulation of cerebral AVMs. Based on our findings, miR-513b-5p, -6746-5p, -6746-5p, -7159-5p, -378b, -142-3p, -143-3p, -144-3p, -144-5p, and -101-3p may serve as screening or response-to-therapy biomarkers in precision medicine in the near future.

AVMs continue to represent an incompletely understood pathology and remain a veritable neurosurgical challenge. It is apparent that a poor neurological status upon admission, presentation with intracranial hemorrhage, large volume of the hematoma, and advanced age of the patient relate with an unfavorable outcome and a higher likelihood of intrahospital mortality. CMs, although less aggressive, still can pose a threat if located within the posterior fossa, requiring high surgical expertise in case of rupture. Also of note is our observation that there is little statistical difference between the outcomes of pediatric and adult patients with intracranial vascular malformations requiring surgery. The only statistically

significant difference discovered concerned a higher incidence of lower AVM grades in children, possibly explained by the evolving nature of these lesions.

Although it is known that heightened systemic blood pressure or traumatic events can lead to AVM and CM rupture, the influence of environmental factors on this event has not yet been adequately explored. It is reasonable to believe that meteorologic conditions may impact systemic or cerebral circulation, thereby increasing the risk of vascular malformation rupture. Additionally, season-related habits or practices such as increased alcohol consumption during the Holidays can also contribute to this scenario. Our study on the matter showed that there is a significantly increased chance of AVM rupture in males during December, whereas women presented a greater chance of vascular malformation-related hemorrhage during August. It remains to be established whether these seasonal tendencies are coincidental, or if there is an underlying mechanism linking meteorological changes to intracranial hemorrhage from vascular lesions.

Despite AVMs have been considered congenital vascular lesions, recent evidence suggests that de novo AVMs may also be encountered. These are always diagnosed after an initial cerebral injury different, whether vascular, traumatic, neoplastic, or otherwise, with the absence of the AVM in the prior imaging studies. Local metabolic and signaling alterations may lead to an overexpression of vascular growth factors, in turn triggering the development of a de novo AVM in susceptible individuals. The exact mechanisms can only be conjectured at this point. Lastly, differences in miRNA expression between AVMs and GBM may provide a gateway to understanding the intricacies of hypervascularity within these two distinct lesions. Although further validation is needed before a definitive conclusion may be drawn, our proof-of-concept study shows great potential in highlighting the signaling pathways involved in both pathologies. Moreover, by comprehending one pathology, our understanding of the other will also expand through this process.