



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA.
“MANUEL VELASCO SUAREZ”**

Cavernomas intracraneales:

Comparación entre cirugía resectiva y radiocirugía.

**Experiencia en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
México.**

T E S I S

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

NEUROCIRUGÍA.

P R E S E N T A :

GABRIEL ARMANDO CASTILLO VELÁZQUEZ.

DIRECTOR DE TESIS. DR. SERGIO MORENO JIMÉNEZ.

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

AGOSTO DE 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Sergio Gómez Llata Andrade.

Jefe de servicio

Subdirección de Neurocirugía.

Dr. Sergio Moreno Jiménez.

Jefe de Servicio Radioneurocirugía.

Tutor de Tesis.

Dr. Ricardo Colín Piana.

Dirección de Enseñanza.

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres, familiares y amigos por todo el apoyo, paciencia y comprensión durante estos años de mi formación.

A Kathia por todo el amor y apoyo en nuestros años de exilio.

Al Dr. Sergio Moreno Jiménez por la asesoría para la elaboración de este proyecto de tesis y a todo el personal del Servicio de Radioneurocirugía y la División de Neurocirugía, por su desinteresada colaboración en este proyecto.

A mis maestros, especialmente al Dr. Sergio Gómez Llata Andrade por su excepcional vocación para la docencia y formación de sus residentes.

Al Dr. Juan Luis Gómez Amador por su apoyo incondicional e irrestricto de horario para forjar el carácter necesario para un neurocirujano en los momentos más difíciles dentro de un quirófano.

A los Doctores Rogelio Revuelta, Mario Alonso, Edgar Nathal, Miguel Ramos Peek, Humberto Mateos, Miguel Ángel Celis, Alfredo Gómez Aviña, Nicasio Arriada, Alfonso Arellano, Guillermo Axayácalt Gutierrez, Lesly Portocarrero, Eduardo Briceño, Mirna González, Alejandro Obregón, Luisa Manrique, Areli Osorio, Nestor Sosa, Alfredo Vega, Olivia Vales, Ramón Hinojosa, Marité Palma, Rosalba Vega, Daniel Rembao, Sandra Porcayo, Ericka Rivera, Aquileo Castañeda, Perla Salgado, Roger Carrillo, Josefina Sandoval, Tamar Gómez, Irene González, José Flores, Juan Calleja, Vanesa Alatraste, Catherine Boll, Jorge Burgos, Ulises Rodríguez, Ricardo Colín, por compartir su conocimiento y experiencia, así como haber aprendido de ellos que el verdadero arte en el campo de la neurociencia, y de la medicina en general, es la dedicación.

A todos mis compañeros residentes con quienes tuve el gusto de vivir esta experiencia de nuestra formación profesional.

México, Distrito Federal. Agosto del 2009.

INDICE.

INTRODUCCION	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
ANTECEDENTES	7
DEFINICION Y TERMINOLOGÍA	7
CLASIFICACION DE LAS MALFORMACIONES VASCULARES DEL SNC	7
PATOLOGIA DE LAS MALFORMACIONES CAVERNOSAS	11
PRESENTACION CLINICA	13
ASOCIACIÓN DE LOS CAVERNOMAS CON OTRAS ANOMALÍAS MESENQUIMALES EXTRACRANEALES.	16
MALFORMACIONES CAVERNOSAS FAMILIARES	17
MALFORMACIONES CAVERNOSAS MULTIPLES ESPORADICAS	19
HISTORIA NATURAL	20
DIAGNÓSTICO	22
GENETICA, BIOLOGIA MOLECULAR, ETIOPATOGENIA DE LAS MALFORMACIONES CAVERNOSAS.....	23
ASESORIA GENETICA.	26
TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MALFORMACIONES CAVERNOSAS.....	27
RADIOCIRUGIA EN EL TRATAMIENTO DE LAS MALFORMACIONES CAVERNOSAS.....	35
OBJETIVOS.	40
JUSTIFICACION	42
METODOLOGIA	43
DISEÑO DEL ESTUDIO	43
CRITERIOS DE INCLUSION	43
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	43
DEFINICION DE VARIABLES.	44
CONSIDERACIONES ETICAS Y FINANCIERAS.....	45
RESULTADOS.	46
ANALISIS	46
DISCUSION	60
CONCLUSIONES	63
ANEXOS	64
BIBLIOGRAFIA	66

INTRODUCCION.

Las malformaciones cavernosas del sistema nervioso central comprenden un tipo de lesión vascular intracraneal, caracterizadas por la presencia de conductos sinusoidales vasculares simples de endotelio sin capa muscular en su pared ni parénquima cerebral que se encuentre adyacente entre dichos conductos. Clínicamente suelen manifestarse de acuerdo a su localización con crisis convulsivas, hidrocefalia obstructiva o por su propensión a causar hemorragias intracraneales, las cuales, en ocasiones pueden resultar catastróficas para la función neurológica. Debido a sus características de flujo son consideradas lesiones angiográficamente ocultas, por lo que el entendimiento de los aspectos básicos de su fisiopatología y su historia natural se han ido comprendiendo apenas en las últimas dos décadas, asimismo los aspectos relacionados con la terapéutica empleada para el control de la sintomatología atribuida a los mismos, así como el tratamiento dirigido directamente a la lesión se han ido trazando lentamente conforme la experiencia obtenida con los diferentes abordajes terapéuticos va conformando un cuerpo de conocimiento del cual se pueda obtener la información necesaria para elegir el manejo apropiado para cada paciente en particular. La cual se apoya cada vez más de los avances en los estudios de neuroimagen, así como del desarrollo de técnicas de asistencia transoperatoria y avances en el desarrollo de planes terapéuticos de radiocirugía. De esta manera, se conforma un vínculo de retroalimentación, en el cual los resultados obtenidos en el tratamiento dictan el empleo de dichas técnicas y viceversa.

El objeto del presente estudio fue realizar una revisión sistemática de la experiencia obtenida en los últimos años en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Dr. Manuel Velasco Suárez" en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de malformación cavernosa del sistema nervioso central, para lo cual se realizó una revisión retrospectiva de una serie de 98 pacientes con un total de 113 lesiones tratados quirúrgicamente o por tratamiento radioquirúrgico, en los cuales se delinearon los aspectos más importantes de la historia natural de la enfermedad y se determinaron las características clínicas de mayor relevancia tales como sangrado o crisis convulsivas y el impacto en la reducción de los riesgos de sangrado o en el control de las crisis convulsivas obtenido en cada una de las modalidades terapéuticas. Asimismo buscamos determinar la modificación de la condición clínica de acuerdo al índice de Karnofsky pos terapéutico y la frecuencia de complicaciones transitorias y daños neurológicos permanentes atribuidos directamente al tratamiento empleado. Dado las características particulares de las malformaciones cavernosas del tallo cerebral, las cuales se comentan en las páginas siguientes a detalle, los pacientes portadores de estas lesiones fueron estudiados por separado.

Los resultados obtenidos serán de utilidad para la mayor comprensión de esta enfermedad, así como la selección adecuada de cada caso individual para su tratamiento y conformar un marco de referencia para futuros estudios de esta patología en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuáles son los resultados obtenidos en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de malformaciones cavernosas en el sistema nervioso central en pacientes tratados mediante microcirugía en comparación con los pacientes tratados con radiocirugía en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía?

Preguntas de la investigación.

¿Existe una disminución en el riesgo de hemorragia intracraneal en los pacientes sometidos a resección microquirúrgica de una malformación cavernosa del sistema nervioso central en los pacientes tratados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía?

¿Existe alguna diferencia en el riesgo de hemorragia intracraneal en los periodos preoperatorios y postoperatorios en los pacientes con diagnóstico de malformación cavernosa del sistema nervioso central en relación a la localización supratentorial o infratentorial en el tallo cerebral de la lesión en los pacientes tratados mediante resección microquirúrgica en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía?

¿Qué porcentaje de los pacientes con diagnóstico de malformación cavernosa del sistema nervioso central y epilepsia secundaria tratados mediante resección microquirúrgica en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía alcanzan un estado libre de crisis en el postoperatorio?

¿Existe un cambio en el estado clínico neurológico postoperatorio en relación al preoperatorio en los pacientes sometidos a tratamiento mediante resección microquirúrgica en pacientes con diagnóstico de malformación cavernosa en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía?

¿Existe una disminución en el riesgo de hemorragia intracraneal en los pacientes sometidos a radiocirugía estereotáctica de una malformación cavernosa del sistema nervioso central en los pacientes tratados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía?

¿Existe alguna diferencia en el riesgo de hemorragia intracraneal en los periodos preoperatorios y postoperatorios en los pacientes con diagnóstico de malformación cavernosa del sistema nervioso central en relación a la localización supratentorial o infratentorial en el tallo cerebral de la lesión en los pacientes tratados mediante radiocirugía estereotáctica en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía?

¿Qué porcentaje de los pacientes con diagnóstico de malformación cavernosa del sistema nervioso central y epilepsia secundaria tratados mediante radiocirugía estereotáctica en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía alcanzan un estado libre de crisis en el postoperatorio?

¿Existe un cambio en el estado clínico neurológico postoperatorio en relación al preoperatorio en los pacientes sometidos a tratamiento por radiocirugía estereotáctica en pacientes con diagnóstico de malformación cavernosa en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía?

¿Existe una diferencia en los resultados obtenidos en el tratamiento microquirúrgico vs el radioquirúrgico en los pacientes con diagnóstico de malformación cavernosa del sistema nervioso central tratados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía?

ANTECEDENTES.

Definición y terminología.

Aparentemente, el término “cavernoso” fue aplicado a una lesión vascular cerebral fue introducido en la literatura médica por Rokitansky en 1846 (Rokitansky 1846). En 1854, H Luschka publicó el caso de un llamado “tumor cerebral vascular cavernoso” (“*kavernöse Blutgeschwulst des Gehirns*”) con una descripción detallada del aspecto macroscópico de un cavernoma (Luschka 1854). Rudolf Virchow agregó la primera descripción histopatológica de esta lesión vascular cerebral en 1863 (Virchow 1864-1865).

En 1956, Crawford y Russel introdujeron el término “críptico” para describir los hamartomas arteriovenosos y venosos del cerebro que causaban hemorragias intracraneales (Crawford JV 1956). Subsecuentemente, este término ha sido utilizado solamente para describir las malformaciones cerebrovasculares que no pueden ser identificadas en angiografía (Cohen HCM 1982) (Wilson 1992), y el término “malformaciones vasculares angiográficamente ocultas” se introdujo en la literatura (Dillon 1997). Más tarde, Robinson y col, utilizaron el término “malformaciones cerebrovasculares angiográficamente ocultas” para referirse a las malformaciones arteriovenosas ocultas o trombosadas, cavernomas, lesiones mixtas (Awad IA 1993), malformaciones venosas (Garner 1991) y telangiectasias capilares (Robinson JR Jr 1993). En la actualidad, sin embargo, se considera que la mayoría de estas lesiones angiográficamente ocultas son cavernomas (Dillon 1997) (Tomlinson FH 1994).

Con la posible excepción de las lesiones extradurales, las cuales en realidad se comportan como verdaderos tumores vasculares, las malformaciones cavernosas de forma más común se comportan como hamartomas con una “tendencia hemorrágica”, y el término “*malformación cavernosa hemorrágica proliferativa*” ha sido propuesto (Barrow DL 1993) (Bertalanffy 2002).

Clasificación de las malformaciones vasculares del sistema nervioso central.

Las malformaciones vasculares cerebrales ocurren en 0.1 a 4.0% de la población general (El-Gohary 1987) (McCormick 1966). Se han descrito cuatro subtipos de malformaciones congénitas:

- Anormalidades venosas del desarrollo (angiomas venosos).
- Telangiectasias capilares.
- Malformaciones cavernosas.
- Malformaciones arteriovenosas.

Las anomalías venosas del desarrollo son más comunes en series de autopsia, con una incidencia aproximada del 2% (W. McCormick 1984) (Russel 1989). Seguidas de las malformaciones arteriovenosas (1%), malformaciones capilares (telangiectasias, 0.7%), y malformaciones cavernosas (0.4%). Las anomalías venosas del desarrollo y las telangiectasias capilares usualmente tienen un comportamiento benigno, mientras que las malformaciones arteriovenosas y las malformaciones cavernosas tienen una tendencia mucho mayor a ocasionar daños neurológicos (Singer 2007).

Anormalidades venosas del desarrollo. Conocidas como angiomas venosos, están compuestas por una configuración radial de venas medulares separadas del parénquima cerebral normal (más

comúnmente la sustancia blanca). Estos pequeños conductos venosos drenan en una vena central dilatada, superficial o profunda, que drena parénquima cerebral sano. Microscópicamente, las estructuras venosas son aparentemente normales, con cambios degenerativos rara vez, los cuales consisten en engrosamiento y hialinización. Las lesiones no ocurren en el diencéfalo, tallo cerebral o médula espinal (Singer 2007).

Las anomalías venosas del desarrollo de manera más común constituyen lesiones solitarias, aunque lesiones múltiples han sido descritas en asociación con otros síndromes clínicos (por ejemplo, el *síndrome del nevus gomoso azul*) (Osborn 1994). Las anomalías venosas del desarrollo también pueden ocurrir de forma conjunta con los cavernomas (Abe 1998). Una segunda anomalía cerebrovascular ha sido reportada aproximadamente en el 19% de esta población de pacientes (Boukobza y M 1996).

Presentación clínica. Los angiomas venosos son considerados entidades benignas, aunque de forma poco común pueden presentarse con crisis convulsivas, daños neurológicos progresivos y hemorragias (Numaguchi 1982) (Rothfus 1984) (Malik 1988). La cefalea constituye el síntoma inicial más común, seguido de crisis convulsivas y fenómenos sensitivos motores. De cualquier forma, una correlación directa entre estos síntomas y la existencia de un angioma venoso no ha podido establecerse firmemente (McLaughlin 1998) (Garner 1991).

La hemorragia ha podido correlacionarse con la presencia de angiomas venosos. En un estudio prospectivo de 10 años clínico e imagenológico mediante IRM, una tasa de hemorragia sintomática fue establecida en 0.34% /año (McLaughlin 1998). Estas hemorragias usualmente son benignas, aunque también han sido reportadas hemorragias intracraneales fatales (Malik 1988).

Diagnóstico. La angiografía cerebral es considerada el estándar de oro para el diagnóstico de angiomas venosos, pero de manera más común son identificados en estudios de imagen contrastados como tomografía computada o resonancia magnética y en angiorresonancia magnética (Singer 2007).

Tomografía computada. Los estudios de tomografía no contrastados usualmente no demuestran angiomas venosos a menos de que exista un cavernoma asociado. Posterior a la administración de contraste, una vena aumentada de volumen es todo lo que típicamente puede ser identificado. La angiotomografía (angioTac) también es utilizada para demostrar angiomas venosos (Peebles 1997).

Imagen de resonancia magnética y angiografía por resonancia magnética. La IRM típicamente muestra venas medulares que convergen en una vena transcerebral dilatada. Un patrón característico de rayos de sol puede ser observado en los estudios T1 ponderados. La angiorresonancia usualmente muestra el vaso venoso dilatado con una imagen variable de las pequeñas venas medulares (Singer 2007).

Angiografía. Usualmente no es necesaria para el diagnóstico de angioma venoso, dado que las secuencias axiales de IRM usualmente son suficientes para establecer el diagnóstico. En casos atípicos, sin embargo, los hallazgos angiográficos son patognomónicos; durante la fase capilar tardía o la fase venosa existe una disminución en las venas normales de la región de la lesión y una apariencia clásica de "cabeza de medusa" (*caput medusae*) por la disposición radial de las pequeñas venas medulares. La fase arterial del estudio, de forma habitual, es normal (Singer 2007).

Tratamiento. Las malformaciones venosas del desarrollo o angiomas venosos deben ser tratadas de forma conservadora en la gran mayoría de los casos, cuando existen síntomas asociados, tales como cefalea o crisis convulsivas, estos son manejados médicamente (Garner 1991). La cirugía puede ser requerida en los raros casos en los que se presenten hemorragias asociadas al angioma venoso o crisis convulsivas de difícil control (Malik 1988).

En pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, los estudios de imagen contrastados son requeridos para descartar la presencia de una malformación cavernosa asociada (Abe 1998). Se han reportado infartos venosos asociados a la resección de angiomas venosos (Senegor 1983). Por lo tanto, resulta razonable únicamente evacuar el hematoma y dejar el angioma venoso in situ. Las técnicas radioquirúrgicas y endovasculares no tienen aún un rol definido en el manejo de estas lesiones (Singer 2007).

Telangiectasias capilares. Representan pequeñas lesiones más comúnmente encontradas en el puente, los pedúnculos cerebelosos medios y el núcleo dentado. Las lesiones múltiples son comunes (Singer 2007).

Estas lesiones están compuestas de pequeños capilares dilatados, desprovistos de músculo liso o fibras elásticas. El cerebro adyacente usualmente es de características normales; también se pueden demostrar áreas de gliosis y microhemorragias. Una característica histopatológica común de estas lesiones es la presencia de un sistema eferente dilatado, probablemente representando un conducto venoso (Singer 2007).

Existen argumentos a favor en el sentido de que estas lesiones en realidad representan una fase temprana en el espectro del desarrollo de las malformaciones cavernosas y otras malformaciones vasculares “mixtas” (Rigamonti 1991) (Maeder 1998). Aunque no ha sido comprobado, la angiogénesis puede tener un papel en la evolución de esta lesión. La mayoría de las telangiectasias representan un fenómeno angiodisplásico resultado de la falla en la embriogénesis de la pared vascular y han sido asociadas con facomatosis angiomasas como los síndromes de Osler-Weber-Rendu (telangiectasia hemorrágica hereditaria), Louis-Bar (ataxia-telangiectasia), y Wyburn-Mason (malformación vascular retinocefálica unilateral) (García 1991).

Presentación clínica. Las telangiectasias capilares son usualmente lesiones clínicamente silentes, encontradas de forma incidental en estudios de neuroimagen o en estudios postmortem. Ocurren rara vez casos sintomáticos (Farrell 1970); cefalea, náusea y crisis convulsivas han sido descritas en pacientes con estas lesiones, aunque la relación causal no es clara (Singer 2007).

Diagnóstico. La imagen por resonancia magnética representa la modalidad más sensitiva para la identificación de telangiectasias capilares. Son sugestivos del diagnóstico la presencia de imágenes puntiformes de baja señal o “puntos negros” tanto en las secuencias T1 como T2 ponderadas, aunque no son diagnósticas de estas lesiones (Singer 2007).

Las telangiectasias pueden ser identificadas en la fase arterial tardía y capilar temprana de la angiografía como un tinte apenas visible asociado con un conducto venoso. Por lo tanto, estas lesiones pueden distinguirse de los angiomas venosos debido a que éstos últimos son visualizados en la fase venosa de la angiografía (Singer 2007).

Tratamiento. Las telangiectasias capilares son lesiones no quirúrgicas (Singer 2007).

Malformaciones arteriovenosas.

Las malformaciones arteriovenosas ocurren en aproximadamente 0.1% de la población, una incidencia de 1 décima parte de la de los aneurismas intracraneales. Las lesiones supratentoriales representan el 90% de las malformaciones arteriovenosas cerebrales. Constituyen la causa en 1 a 2% de los eventos cerebrovasculares, 3% de los que ocurren en adultos jóvenes, y 9% de las hemorragias subaracnoideas (Al-Shahi 2001).

Las malformaciones arteriovenosas son consideradas lesiones vasculares esporádicas congénitas del desarrollo, pero su patogénesis no es bien comprendida. Algunos casos raros de malformaciones arteriovenosas cerebrales familiares han sido reportados pero no está claro si se trata de una coincidencia o si ocurre una verdadera incidencia familiar (van Beijnum, y otros 2007). De cualquier forma, la variación genética puede influenciar el desarrollo de malformaciones arteriovenosas y su curso clínico (Hashimoto y Lawton 2004).

La angioarquitectura de las malformaciones arteriovenosas cerebrales consiste en una serie de conexiones arteriales y venosas sin una red capilar que intervenga. Existe tejido gliótico cerebral mezclado con la maraña vascular, y se puede observar calcificaciones en el nido malformativo y cerebro adyacente. Esta comunicación de alto flujo entre el sistema arterial y venoso genera una serie de fenómenos relacionados al flujo tales como el desarrollo de aneurismas en los pedículos aferentes o eferentes y la arterialización de las ramas vasculares venosas. Los aneurismas pueden ser la fuente de sangrado en estos pacientes y se piensa que empeoran el pronóstico (Perata 1994). La perfusión cerebral regional se compromete debido al "secuestro" de flujo en el parénquima cerebral. Como resultado, los estudios histopatológicos demuestran áreas de isquemia crónica y gliosis en la región de la malformación arteriovenosa (Singer 2007)

Historia natural y presentación clínica. Aunque el conocimiento de la historia natural de las malformaciones arteriovenosas (MAV's) es incompleto, existen una serie de reportes que proveen de información invaluable en relación al pronóstico global de los pacientes que son portadores de una malformación arteriovenosa (Barrow 1997). La importancia de un periodo de seguimiento prolongado para determinar la historia natural se demuestra muy bien por los estudios de población finlandesa publicados en los años 70's (Troupp 1970) (H. Troupp 1976) y actualizados en los años 90 (Ondra 1990).

En el estudio inicial de las malformaciones arteriovenosas sintomáticas no operadas, la mortalidad global fue de sólo 10% (Troupp 1970) (H. Troupp 1976), sin embargo, con el periodo de seguimiento extendido, la mortalidad asociada a las malformaciones arteriovenosas alcanzó el 23% (Ondra 1990). Esto muestra claramente, que el pronóstico global empeora con la longitud del seguimiento. Además de la mortalidad, existe una morbilidad de largo plazo muy importante asociada con las malformaciones arteriovenosas. Una vez más, la verdadera incidencia de la discapacidad solamente se vuelve aparente con un mayor periodo de seguimiento. En el seguimiento de la serie de Ondra et al (Ondra 1990) se incluyeron 160 paciente con un promedio de edad al momento de la presentación de 33 años y la mayoría de ellos experimentando un cuadro de hemorragia. Cuarenta por ciento de los pacientes experimentaron un cuadro hemorrágico durante el seguimiento, con un riesgo de 4% por año de sangrado una vez que entraron al estudio. El intervalo medio de 7.7 años de hemorragia indica porque algunos estudios con seguimientos más cortos han sugerido una incidencia menor de hemorragia. Cada año, 2.7% de los pacientes en el estudio presentaron morbilidad significativa o mortalidad, con una tasa de

mortalidad de 1%/año. Es de destacarse que la tasa de mortalidad y de hemorragia fueron equivalentes sin importar la presentación inicial de la malformación arteriovenosa.

Diagnóstico. las malformaciones arteriovenosas cerebrales típicamente se detectan inicialmente en estudios de tomografía o resonancia magnética, aunque la angiografía se requiere para la planeación del tratamiento. La angiografía representa el estándar de oro para el diagnóstico, planeación terapéutica y seguimiento de una malformación arteriovenosa cerebral (Singer 2007).

Tratamiento. Existen una serie de variables que tienen una influencia en la decisión de tratar una malformación arteriovenosa y el tipo de terapéutica empleada (Friedlander 2007). La cirugía representa la piedra angular del tratamiento; la radiocirugía es una opción útil en las lesiones que se consideran de alto riesgo para el tratamiento quirúrgico y la embolización endovascular es de utilidad como tratamiento adjunto a los previos (Singer 2007).

Malformaciones cavernosas (cavernomas).

Las malformaciones cavernosas (CM), también conocidas como angiomas cavernosos, hemangiomas cavernosos o cavernomas. Pueden ocurrir esporádicamente o con un patrón familiar (D. H. Rigamonti 1988). En estas poblaciones, se han documentado lesiones de novo en estudios seriados de resonancia magnética. Este desarrollo de novo de los cavernomas posterior a biopsias y radiocirugía confirma la naturaleza evolutiva de estas lesiones (Fritschi 1994).

Tres loci han sido reportados como responsables de los casos de cavernomatosis familiar (CCM1, CCM2, CCM3). Casi todos los casos familiares de malformaciones cavernosas entre hispanoamericanos han sido asociados a mutaciones en el CCM1 localizado en 7q (Dubovsky 1995) (Laberge-le Couteulx 1999) (Verlaan 2002). Los casos familiares en familias blancas no hispánicas han sido asociados al CCM2 en 7p15-p13 (Craig 1998) y CCM3 en 3q25.2-q27 (Craig 1998) (Bergametti 2005).

Patología de las malformaciones cavernosas.

En la examinación macroscópica, las malformaciones cavernosas tienen una apariencia típica multilobulada o de "frambuesa" con racimos congestivos violáceos. Pueden variar desde 2mm hasta varios centímetros de diámetro. La examinación microscópica revela que los cavernomas están compuestos de capilares dilatados de paredes delgadas con una capa de endotelio simple y una adventicia delgada y fibrosa. No existen músculo liso o fibras elásticas en las paredes de los vasos. Típicamente no existe parénquima cerebral sano adyacente a los conductos capilares de la lesión (Singer 2007).

Ciertas características histológicas se encuentran asociadas con las malformaciones cavernosas (D. J. Rigamonti 1991). Estas características incluyen la evidencia de hemorragias recientes y recurrentes y trombosis intraluminal de los conductos vasculares. Pueden observarse signos de recanalización trombótica. Las calcificaciones representan hallazgos histológicos frecuentes. Signos de osificación o cambios inflamatorios son menos comunes. La hemosiderina en la sustancia blanca adyacente es observada de forma uniforme alrededor de las lesiones, aunque en varios grados (Conway 2006). Los estudios de microscopia electrónica e inmunohistoquímica en malformaciones cavernosas han identificado diferencias específicas entre la arquitectura de los vasos sanguíneos cerebrales normales y aquellos de los cavernomas (Clatterbuck RE 2001) (Wong

JH 2000). En contraste con los vasos sanguíneos cerebrales normales, los procesos astrocíticos o pericitos no rodean los canales vasculares de estas lesiones (Clatterbuck RE 2001). Por el contrario, los conductos vasculares sinusoidales están compuestos exclusivamente de endotelio y una lámina basal sumergida en una densa matriz de colágena. De forma adicional, las uniones estrechas entre las células endoteliales se encuentran alteradas, dejando grandes brechas entre el endotelio adyacente (Wong JH 2000).

Los vasos sanguíneos cerebrales normales tienen una barrera hematoencefálica altamente regulada que previene el contacto indeseable entre los componentes sanguíneos intraluminales y el sustrato parenquimatoso extraluminal (Pardridge 1999) (Kniesel 2000). Ha sido postulado que la ausencia de un adecuado parénquima de soporte para las células endoteliales y la ausencia de uniones estrechas entre las células endoteliales originan una disfunción de la barrera hematoencefálica en las malformaciones cavernosas (Clatterbuck RE 2001). Esta barrera hematoencefálica disfuncional da origen a diversas características histológicas de las malformaciones cavernosas. Esta barrera hematoencefálica inadecuada probablemente permite la extravasación crónica de eritrocitos a través de las brechas entre las células endoteliales y resulte en el depósito microscópico de hemosiderina en el parénquima cerebral alrededor de la lesión. Además, esta barrera hematoencefálica puede que permita la penetración de factores parenquimatosos extraluminales que condicionan un estado de hipercoagulabilidad al contacto con los componentes intraluminales sanguíneos, promoviendo la trombosis intraluminal (Conway 2006).

El parénquima inmediato adyacente a la lesión usualmente es gliótico y rodeado por hemosiderina debido a hemorragias previas. Contiene capilares dilatados que pueden representar telangiectasias; estos hallazgos apoyan el concepto integrador de que las telangiectasias capilares y las malformaciones cavernosas representan los dos extremos de un espectro del desarrollo de las malformaciones cavernosas (D. J. Rigamonti 1991).

Las malformaciones venosas del desarrollo pueden asociarse a los cavernomas. En una serie de 102 pacientes, las malformaciones venosas del desarrollo se asociaron a cavernomas en el 23% de los casos; estos ocurren de forma más común con lesiones en la fosa posterior en comparación con las del compartimento supratentorial (Abe 1998). En una serie posterior de 57 pacientes con cavernomas se encontraron malformaciones venosas del desarrollo asociadas en un 25%, y se encontraron patrones atípicos de drenaje venoso asociado al cavernoma en un 35% adicional (Kamezawa 2005). Pueden identificarse inflamación, calcificación y en raras ocasiones osificación dentro de los cavernomas, particularmente en lesiones de gran tamaño (Runnels 1969).

Los hemisferios cerebrales son la localización más frecuente de los cavernomas (70 a 90%) (P. M. McCormick 1990). Han sido reportados a lo largo de todo el compartimento supratentorial, pero de manera más común son subcorticales y tienen una predisposición para las áreas rolándicas y temporales. Las lesiones de la fosa posterior representan aproximadamente el 25% de los cavernomas en la mayoría de las series grandes, con la mayoría de éstos localizados en el puente y los hemisferios cerebelosos. Hasta 1997 habían sido reportados en la literatura únicamente 36 casos de malformaciones cavernosas raquídeas (Tew 1997).

Las malformaciones cavernosas que ocurren en la médula espinal y estructuras vertebrales han sido reportadas (Harrison 1995) (A. S. Vishteh 1997) (Vishteh 1999) (Aiba 1995) (Appiah 2001) (Nagib 2002). Las malformaciones cavernosas espinales ocurren en los cuerpos vertebrales, como

lesiones extradurales, como lesiones intradurales extramedulares o como masas intradurales intramedulares (Harrison 1995) (A. S. Vishteh 1997) (Vishteh 1999).

La médula cervical, torácica y lumbar son afectadas. Las malformaciones cavernosas espinales se observan con menor frecuencia que las lesiones intracraneales. Ambos sexos son igualmente afectados. Los pacientes con estas anomalías vasculares comúnmente se presentan entre los 30 a 40 años (Harrison 1995) (A. S. Vishteh 1997) (Vishteh 1999).

Características patológicas principales de los cavernomas según Maraire (Maraire JN 1995)

- Espacios sinusoidales delimitados por una sola capa de endotelio, separados por estroma de colágeno carente de elastina y músculo liso.
- Ausencia de parénquima cerebral en el interior de la lesión.
- La lesión puede incluir proyecciones en forma de satélites hacia el cerebro adyacente.
- El parénquima alrededor de la lesión consistentemente exhibe evidencia de microhemorragias previas, hemosiderina y macrófagos conteniendo hemosiderina.
- Dentro de la lesión puede existir hialinización, trombosis con diversos grados de organización, calcificación, quistes y cristales de colesterol.
- Puede presentarse una reacción gliomatosa en el parénquima adyacente.
- La lesión puede asociarse a telangiectasias capilares.

Modificado de: Bertalanffy y col. Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. Neurosurg Rev (2002) 25:1-53.

Presentación clínica.

Las malformaciones cavernosas están presentes en aproximadamente 0.4 a 0.8% de la población general de acuerdo con estudios de autopsia o de imagen basados en resonancia magnética (J. A. Robinson 1991) (Sarwar 1978) (Otten 1989) (Del Curling 1991). Estas lesiones corresponden aproximadamente al 10% a 15% de todas las malformaciones cerebrovasculares. Son las malformaciones vasculares que ocupan el segundo lugar en frecuencia de presentación, sólo por detrás de las anomalías venosas del desarrollo o angiomas venosos, y son aproximadamente igual de frecuentes que las malformaciones arteriovenosas. Se considera que las malformaciones cavernosas se vuelven sintomáticas con mayor frecuencia que las anomalías venosas del desarrollo y las telangiectasias capilares (Conway 2006).

Dado que los cavernomas son usualmente lesiones angiográficamente ocultas, no fue sino hasta la introducción de la resonancia magnética que estas lesiones pudieron ser detectadas y diagnosticadas de manera consistente (Conway 2006).

Por lo tanto, la mayor parte del entendimiento actual en relación a la presentación clínica de estas lesiones y su historia natural se encuentran basados en las series de casos publicadas en los últimos 20 años (J. A. Robinson 1991) (Pozzati 1996) (Porter 1997) (Moriarity 1999) (J. C. Moriarity 1999). En general, estos estudios son retrospectivos, estudios prospectivos observacionales, o una combinación de estos dos. Debe entonces remarcar que no son estudios basados en poblaciones, sino que se basan en pacientes referidos a centros neuroquirúrgicos de tercer nivel. Las interpretaciones de estos estudios deben de tomar en cuenta los sesgos de referencia que posiblemente existen (Conway 2006)

Los pacientes pueden presentarse con síntomas y signos por una malformación cavernosa en un rango muy amplio de edades. Pacientes de menos de 1 año de edad han sido reportados por presentar síntomas clínicos secundarios a estas lesiones (J. A. Robinson 1991). La presentación clínica inicial de las malformaciones cavernosas también ha sido documentada en pacientes

mayores de 80 años (J. A. Robinson 1991). Generalmente, los pacientes presentan los primeros síntomas entre los 20 y los 50 años (J. A. Robinson 1991) (Pozzati 1996) (Porter 1997) (Moriarity 1999) (J. C. Moriarity 1999). La media de la edad en todos los pacientes para la presentación es aproximadamente 35 años.

Los cavernomas ocurren con igual frecuencia en hombre y mujeres, con una media de edad entre 30 y 40 años, aunque las mujeres de forma más común se presentan con hemorragias y déficit neurológicos (Del Curling 1991) (Robinson 1991). Debido, sin embargo a que no se trata de estudios basados en población, no existe evidencia definitiva al respecto. Es razonable interpretar estos datos de tal forma en que no parece existir ninguna diferencia en la proporción hombre: mujer presentándose con la enfermedad (Conway 2006).

Los pacientes portadores de malformaciones cavernosas suelen acudir en busca de asistencia médica después de experimentar una serie de síntomas clínicos. Las lesiones sintomáticas se presentan con signos y síntomas asociados generalmente a su localización. Las lesiones asintomáticas también suelen ser un motivo de consulta. Aunque la mayoría de los pacientes con malformaciones cavernosas acuden buscando asistencia médica debido a que son sintomáticos, más del 20% resultan un descubrimiento incidental (Conway 2006) (J. A. Robinson 1991) (Pozzati 1996) (Porter 1997) (Moriarity 1999).

La mayoría de los estudios han demostrado que los pacientes con cavernomas cerebrales sintomáticos se presentan con cefalea, crisis convulsivas, déficit neurológico focal, o hemorragia intracraneal (J. A. Robinson 1991) (Pozzati 1996) (Porter 1997) (Moriarity 1999). Muchos pacientes se presentan con más de un signo o síntoma. La cefalea ha sido reportada en 6% a 65% de los pacientes que acuden por primera vez en busca de atención médica. Las crisis convulsivas han sido reportadas como el síntoma inicial en 23% a 52% de los pacientes. Los déficits neurológicos focales se observan en 20% a 45% de los individuos afectados. La hemorragia cerebral generalmente ocurre entre el 13% al 25% de los pacientes portadores de una o más malformaciones cavernosas, (Conway 2006) aunque en algunas series han documentado hemorragias hasta en el 50% a 60% de los pacientes (Aiba 1995).

Los cavernomas que se encuentran asociados con anomalías venosas del desarrollo o con patrones atípicos de drenaje venoso son más propensos a presentarse con cuadros hemorrágicos sintomáticos que aquellos cavernomas que no se encuentran asociados con anomalías venosas (Kamezawa 2005). La presentación clínica de los cavernomas es específica de su localización (Singer 2007). Los pacientes con lesiones localizadas de manera superficial en los hemisferios cerebrales más frecuentemente se presentan con crisis convulsivas. En comparación, los pacientes con lesiones localizadas en estructuras profundas, tales como el tallo cerebral generalmente se presentan con déficits neurológicos focales (Conway 2006).

De manera similar a las malformaciones cavernosas intracerebrales, los pacientes con cavernomas espinales se presentan con una miríada de signos y síntomas atribuibles a su lesión. Las lesiones que afectan el cuerpo vertebral pueden causar dolor, paraparesia o disfunción de esfínteres. Las malformaciones cavernosas intramedulares pueden presentarse con paraparesia, radiculopatía y mielopatía. Los pacientes pueden presentarse con síntomas lentamente progresivos o con un inicio abrupto de su cuadro clínico (Conway 2006).

Presentaciones inusuales de las malformaciones cavernosas también se han descrito. Las malformaciones cavernosas extradurales de la fosa media, especialmente del seno cavernoso, han

sido descritas (Rigamonti D 1990) (Gliemroth 2007:554-557). Los pacientes con estas lesiones se presentan con síntomas referidos a la localización de la lesión en el seno cavernoso e incluyen déficits de agudeza visual, de campo visual, y parálisis de los músculos extraoculares (Conway 2006). Las malformaciones cavernosas alrededor de la glándula pineal se han detectado en pacientes que presentan cefalea, náusea, vómito, y síndrome de Parinaud (A. N. Vishteh 2000) (Kobayashi 2001).

Los pacientes pueden encontrarse afectados por una malformación cavernosa solitaria o por múltiples lesiones. Aproximadamente 20 a 30% de los pacientes son portadores de más de una malformación cavernosa en el momento de su presentación (J. A. Robinson 1991) (Pozzati 1996) (Porter 1997) (J. C. Moriarity 1999). Cuando los pacientes se presentan con lesiones múltiples, generalmente son descubiertas entre 3 o 4 lesiones distribuidas en todo el neuroeje. Los pacientes con una historia familiar de malformaciones cavernosas son más proclives a presentarse con lesiones múltiples (J. W. Moriarity 1999). De forma peculiar, se ha observado que los pacientes con malformaciones cavernosas espinales intramedulares tienen un riesgo aumentado de presentar múltiples lesiones en comparación con otros pacientes (A. Z. Vishteh 1999).

Manifestaciones clínicas de los angiomas cavernosos.							
Autor.	Casos (n)	Epilepsia	Hemorragia	Déficit focal.	Cefalea.	Aumento de la PIC.	Hallazgo incidental.
<i>Shih et al. (2005)</i>	36	65%	47.8%	-	-	-	-
<i>Moran et al. (1999)</i>	296	65%	7%	5%	1%	2%	4%
<i>Moriarity et al. (1999)</i>	68	49%	13%	46%	65%	-	1.5%
<i>Amin-Hanjani et al. (1998)</i>	94	39%	70%	44%	16%	-	0
<i>Porter et al. (1997)</i>	173	36%	25%	20%	6%	-	12%
<i>Kim et al. (1997)</i>	62	40.8%	32.6%	8.2%	6.1%	-	9.7%
<i>Kondziolka et al. (1995)</i>	122	23%	50%	-	15%	-	12%
<i>Aiba et al. (1995)</i>	110	23%	56%	-	-	-	21%
<i>Zabramski et al. (1994)</i>	31	39%	-	16%	52%	-	39%
<i>Hsu et al. (1993)</i>	664	31%	13.4%	25.4%	6%	0.45%	20.6%
<i>Bertalanffy et al. (1992)</i>	71	63.4%	60.6%	62%	-	2.8%	0
<i>Del Curling et al. (1991)</i>	32	50%	9%	22%	34%	-	19%

Cavernomas supratentoriales. Se presentan comúnmente con hemorragia, crisis convulsivas y déficit neurológico progresivo. Las tasas anuales de sangrado varían de 0.25 a 1.1% reportadas en varias series grandes (Robinson 1991) (Aiba 1995). Las crisis convulsivas y los déficit neurológicos progresivos pueden resultar debido al efecto de masa y de forma secundaria al compromiso de la microcirculación, o a microhemorragias con el depósito local de hemosiderina que irrita el tejido cortical y subcortical (Singer 2007).

Cavernomas infratentoriales. Comúnmente se presentan con hemorragia y daño neurológico progresivo. Las lesiones en el tallo cerebral se presentan con neuropatías en nervios craneales y signos de fibras largas que ocasionan un deterioro neurológico progresivo debido al gran volumen de núcleos críticos y tractos en esta área. Por lo tanto, la historia natural de las

lesiones del tallo cerebral parece ser peor que las de las lesiones que ocurren en otras áreas. La tasa anual de sangrado para las lesiones del tallo cerebral es de 2 a 3%/año, con tasas de resangrado que se acercan al 17 a 21% (Fritschi 1994). El daño neurológico progresivo ocurre en el 39% de los casos (Singer 2007).

Tasas de sangrado de acuerdo a diversos estudios.

Autor.	Pacientes sintomáticos (n)	Lesiones. (n)	Seguimiento medio.	Tasa anualizada de sangrado.	Método de cálculo.	Tipo de estudio.
Laubauge et al. (2000)	40	232	3.2 años	2.5%	Lesión/año	Retrospectivo (sólo casos familiares)
Porter et al. (1999)	100	-	33 meses	5%	Paciente/año	Retrospectivo (sólo lesiones de tallo)
Moriarity et al. (1999)	68	228	5.2 años	3.1%	Paciente/año	Prospectivo.
Porter et al. (1997)	104	-	-	1.6%	Paciente/año	76% prospectivo
Kim et al (1997).	62	108	22.4 meses	2.3%	Paciente/año	Retrospectivo.
Kondziolka et al. (1995)	122	-	34 meses	1.4%	Lesión/año	Retrospectivo.
Aiba et al. (1995)	25	-	3.12 años	2.63%	Paciente/año	Prospectivo.
	62	26		0.39%	Paciente/año	Retrospectivo (grupo con crisis)
				22.9%	Lesión/año	(grupo sangrado inicial)
Zabramski et al. (1994)	21	128	2.2 años	1.1%	Lesión/año	Retrospectivo (sólo casos familiares)
Fritschi et al. (1994)	-	-	-	2.7%	Paciente/año	Retrospectivo (casos recolectados de la literatura)
Robinson et al. (1991)	57	76	26 meses	0.7%	Lesión/año	Retrospectivo.
Del Curling et al. (1991)	32	76	-	0.25%	Paciente/año	Retrospectivo (calculado al nacimiento)

Modificado de: Bertalanffy y col. Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg Rev* (2002) 25:1-53.

Asociación de los cavernomas con otras anomalías mesenquimales extracraneales.

Una asociación entre las malformaciones cavernosas múltiples intracraneales y anomalías vasculares similares en otros órganos ha sido descrita con anterioridad (Drigo 1995) (Giombini 1978) (Janssens 1999) (Pascual-Castroviejo 1985). Estas malformaciones extracraneales pueden encontrarse en la retina, el riñón, el hígado, o la piel (Ardeshiri 2008). Incluso la asociación con aneurismas intracraneales es bien conocida (Marra 1993). En el estudio de Drigo et al, se reporta una familia con diez miembros de cuatro generaciones afectados con malformaciones cavernosas. En tres de los miembros (uno de la primer y dos de la segunda generación) se detectaron cavernomas hepáticos y en uno de ellos angiomas retinianos (Drigo 1995). En este contexto, debe mencionarse que un síndrome, caracterizado por malformaciones cavernosas en el sistema

nervioso central y la retina sin afección hepática, fue descrito por Dobyns et al. (Dobyns 1987). Fukushima et al, presentó en 1986 el caso de un paciente que presentaba malformaciones cavernosas en SNC y malformaciones cavernosas en la piel. Siete miembros más de la familia presentaban también malformaciones cavernosas en la piel (Fukushima 1986). En el estudio de Labauge et al, se investigaron 57 familias francesas con malformaciones cavernosas, que comprendían un total de 173 pacientes portadores de cavernomas. Se identificaron en este estudio diez casos de malformaciones vasculares cutáneas hiperqueratósicas agregadas en cuatro familias. Se realizaron estudios de resonancia magnética de ocho de estos pacientes, mostrando todos ellos la presencia de malformaciones cavernosas en el sistema nervioso central. La histología de estas lesiones mostró capilares dilatados en la dermis papilar y reticular extendiéndose hasta la hipodermis. Estas lesiones se describieron como malformaciones venosas cutáneo capilares hiperqueratósicas (HCCVM). Todos los pacientes compartían el mismo haplotipo sugiriendo una anomalía genética común (Labauge. P 1999). Está reportado también un caso en la literatura de asociación de malformaciones cavernosas múltiples con mixoma cardiaco (Ardeshiri 2008).

Malformaciones cavernosas familiares.

Las familias comprendiendo varios pacientes clínicamente muy afectados fueron reportados por primera vez por Kufs y colaboradores en 1928 (Kufs 1928). A partir de entonces, otros estudios fueron publicados pero con pocos datos neuroradiológicos hasta 1988, cuando fueron caracterizados los hallazgos clínicos y de resonancia magnética en una serie de 13 familias Hispano-Americanas (D. H. Rigamonti 1988). En 1998 se realizó la primer descripción clínico radiológica de una serie de pacientes no Hispano-Americanos (Labauge. P. Laberge 1998).

En el contexto clínico, los síntomas comúnmente incluyen crisis convulsivas (45%) y hemorragias cerebrales (41%) (Labauge 2007). Los síntomas hemorrágicos ocurren en una edad más temprana que los no hemorrágicos. Las malformaciones cavernosas espinales intramedulares se encuentran rara vez, pero su frecuencia exacta no se conoce (Labauge 2007).

Los síntomas extra neurológicos son encontrados en una pequeña proporción de los pacientes con malformaciones cavernosas familiares. Los cavernomas retinianos y cutáneos son las localizaciones extra neurológicas más comunes (Labauge 2007). Los cavernomas retinianos son muy raros y ocurren en aproximadamente el 5% de los casos de cavernomas familiares (Colvard 1978) (Goldberg 1979) (Messmer. E 1983) (F. R. Messmer. E 1984) (K. V. Labauge. P 2006). Son unilaterales, generalmente estables y son usualmente asintomáticos (Dobyns 1987) (Laberge-Le-Couteulx 2002) (Gass 1971). Las hemorragias retinianas no son comunes (Ikeda 2005). Otras lesiones oculares, tales como los hemangiomas coroideos también han sido descritas en asociación con los casos familiares de malformaciones cavernosas (Sarraf D 2000). Otras lesiones cutáneas múltiples, incluyendo nódulos violáceos, angiomas, anomalías vasculares capilares y angioqueratomas eruptivos múltiples, también han sido descritas en asociación con las malformaciones cavernosas (Satya-Murti 1986) (Bartolomei 1992) (M. J. Clatterbuck RE 2000) (Ostlere L 1996) (Wood MW 1957). Las malformaciones venosas capilares cutáneas hiperqueratósicas (HCCVM) representan el tipo más específico de lesión (E. O.-L. Labauge. P 1999) (Eerola 2000); son lesiones congénitas, estables y en la mayoría de los casos se presentan como una lesión única localizada en las extremidades. Estas malformaciones han sido reportadas solamente en las formas familiares de malformaciones cavernosas y nunca en la población general o en los casos esporádicos de malformaciones cavernosas (Labauge 2007). Adicionalmente a estas

lesiones retinianas y cutáneas, otros órganos pueden estar afectados en raras ocasiones (Wood MW 1957).

Características neuroradiológicas. La presentación de lesiones múltiples en los estudios de resonancia magnética es una de las principales características de los portadores sintomáticos y asintomáticos de mutaciones genéticas (D. H. Rigamonti 1988) (Labauge. P. Laberge 1998) (C. L. Denier 2004). Las secuencias de eco gradiente son mucho más sensibles que las secuencias de eco spin turbo en establecer la presencia de múltiples lesiones. Pueden detectarse tres veces más lesiones en las secuencias de eco gradiente que en las de eco spin turbo en un paciente portador de mutaciones determinado (Labauge. P. Laberge 1998). Aproximadamente el 20% de los pacientes portadores de mutaciones presentan una sola lesión tanto en las secuencias de T1 y T2 ponderadas, y sin embargo, de ellos, 75% presentan lesiones múltiples en las secuencias de eco gradiente (Denier C 2006). Estos datos enfatizan la necesidad de realizar de forma sistematizada secuencias de eco gradiente para investigar los pacientes con sospecha diagnóstica de malformaciones cavernosas (Labauge 2007). Esta información también demuestra que la naturaleza hereditaria de la enfermedad también puede ser pasada por alto en algunos pocos pacientes que se presentan como casos esporádicos con lesión única (Labauge 2007).

Algunos pacientes portadores de mutaciones pueden no presentar ninguna lesión tanto en estudios de resonancia magnética con secuencias de eco spin turbo o eco gradiente, incluso a edad avanzada (Denier C 2006) (Lucas M 2003). Esta información muestra que la penetrancia de la enfermedad no sólo es incompleta, clínica, sino radiológicamente también, mostrando que el uso de resonancia magnética no puede determinar de forma concluyente un estado de no portador incluso en pacientes adultos y a pesar del uso de secuencias altamente sensitivas como el eco gradiente (Labauge 2007).

Evolución y pronóstico. La cavernomatosis familiar es un desorden que presenta una alta tendencia a evolucionar con el paso del tiempo, como se muestra por la fuerte asociación entre la edad del paciente y el número de lesiones (Labauge. P. Laberge 1998). La aparición de nuevas lesiones es la marca distintiva de la forma familiar e indica la naturaleza dinámica de este desorden (M. J. Clatterbuck RE 2000) (Zabramski 1994) (Kattapong VJ 1995). La naturaleza sumamente dinámica de las malformaciones cavernosas también se pone de manifiesto en los estudios de resonancia magnética por los cambios en el tamaño y la intensidad de señal de los cavernomas así como por la ocurrencia de hemorragias (Labauge 2007).

El pronóstico de la cavernomatosis familiar no es bien conocido. Tanto el número de pacientes incluidos y el periodo de seguimiento en los estudios llevados hasta ahora han sido más bien limitados (Labauge. P. Laberge 1998) (Zabramski 1994) (Labauge P 2001) (B. L. Labauge P 2000). Estos estudios muestran firmemente que el número de eventos clínicos y el resultado funcional no se encuentran asociados al número de lesiones, sino más bien a la localización de las mismas, con las lesiones del tallo cerebral y los ganglios basales mostrando una evolución particularmente pobre (Labauge 2007).

Adicionalmente a la localización en el tallo cerebral, otros factores posiblemente incrementen el riesgo de hemorragia, incluyendo el antecedente de una hemorragia previa, embarazo o tratamiento anticoagulante (Pozzati 1996). El riesgo de hemorragia y el tratamiento durante el embarazo y alumbramiento de están definidos claramente, pero existe evidencia creciente de que el embarazo incrementa el riesgo hemorrágico (Safavi-Abbasi S 2006). Las pacientes con lesiones pequeñas supratentoriales y sin antecedentes de hemorragias recientes usualmente presentan un

embarazo y parto normales (Labauge 2007). Sin embargo, las lesiones grandes del tallo cerebral o los ganglios de la base, o el antecedente de una hemorragia reciente sintomática son factores a favor de la realización de una operación cesárea o incluso de contraindicar el embarazo (Labauge 2007). La asesoría sobre el embarazo en estas mujeres es difícil y requiere un abordaje multidisciplinario. Está reportado un caso de hemorragias sintomáticas recurrentes posteriores al cambio en la administración de anticonceptivos orales (Gazzaz M 1999). Sin embargo, se requieren series grandes para permitir evaluar el impacto del tratamiento hormonal.

El tratamiento con anticoagulantes orales, incluyendo la terapia profiláctica, puede precipitar cuadros hemorrágicos incluso a dosis bajas (Pozzati E 2006). Se desconoce si los fármacos antiagregantes plaquetarios incrementan el riesgo de sangrado. La influencia de los traumatismos craneoencefálicos en la evolución de las malformaciones cavernosas es desconocido (Labauge 2007).

Malformaciones cavernosas múltiples “esporádicas”.

Los casos esporádicos de malformaciones cavernosas usualmente muestran una lesión única en las secuencias de resonancia magnética de eco spin turbo y eco gradiente, no son casos hereditarios y no son portadores de una mutación genética asociada a malformaciones cavernosas (Verlaan DJ 2004) (L. S. Verlaan DJ 2004) (Reich P 2003) (Marini V 2004). De cualquier forma, algunos casos son portadores de múltiples lesiones en estudios de resonancia magnética, pero no presentan ningún familiar clínicamente afectado y se presentan entonces como casos esporádicos. El uso combinado del estudio clínico e imagenológico asociado a las pruebas moleculares ha permitido aclarar la situación en estos pacientes (Labauge 2007).

Los estudios clínicos y neuroradiológicos realizados antes de la identificación de los genes de CCM en una serie de 22 casos esporádicos con lesiones múltiples mostró que el 75% de ellos estaban en realidad afectados con una forma hereditaria de la enfermedad con una penetrancia incompleta, dado que uno de los dos padres asintomáticos mostraron lesiones en los estudios de resonancia magnética (Labauge. P. Laberge 1998). Estos pacientes representaban verdaderos casos familiares de la enfermedad.

Del restante 25% de los pacientes, cuyos padres mostraron estudios normales de resonancia magnética en secuencias de eco spin rápido y eco gradiente, algunos de ellos mostraron estar afectados por la forma hereditaria de la enfermedad, ya que mostraron presentar mutaciones de novo en alguno de los tres genes CCM (C. L. Denier 2004) (C. G. Denier 2004) (Bergametti 2005). Estos pacientes, por tanto, mostraron una afección por la forma hereditaria de la enfermedad, con una posibilidad del 50% de transmitir la enfermedad a su descendencia (Labauge 2007). En algunos otros casos de lesiones múltiples no se encuentran mutaciones en ninguno de los tres genes CCM, la multiplicidad de las lesiones sugiere fuertemente un patrón hereditario. Existen varias hipótesis al respecto que intentan explicar la ausencia de cualquier mutación. Algunos casos pueden representar un mosaicismo somático de una mutación *de novo* que pudo haber ocurrido durante la gestación y no es detectable en el ADN extraído de las células rojas periféricas. Otras hipótesis incluyen la posibilidad de mutaciones localizadas fuera de los exones codificadores de CCM, deleciones grandes o duplicaciones que puedan no ser detectadas con los métodos usados, y finalmente, la posibilidad de un gene aún no identificado (Labauge 2007).

Todos estos datos sugieren que la vasta mayoría, si no es que todos, los casos esporádicos con lesiones múltiples representan casos genéticos verdaderos y deben ser manejados en la misma

forma que los casos de cavernomatosis familiar. Este concepto es importante para la asesoría genética (Labauge 2007).

Historia natural.

El conocimiento de la historia natural de los cavernomas ha evolucionado de forma acelerada a partir del advenimiento de los estudios de resonancia magnética. Estas lesiones angiográficamente ocultas resultaban difíciles de diagnosticar en la era pre-IRM y en muy pocas ocasiones llamaban la atención a menos que se asociaran a una hemorragia clínicamente significativa (Barrow 1997). Por lo tanto, los estudios iniciales sugerían una alta incidencia de hemorragia y un pronóstico pobre. El conocimiento de la historia natural también se vio obstaculizado por el uso inapropiado del término “malformación vascular angiográficamente oculta”. Esta categoría incluye las malformaciones arteriovenosas pequeñas que resultan no detectadas por los estudios de angiografía o que se encuentran oscurecidas por una hemorragia perilesional, pero que están asociadas a un pronóstico muy diferente (Tung 1990).

Las malformaciones cavernosas son lesiones clínicamente dinámicas. Después de su presentación inicial, se ha observado que los cavernomas causan nuevos eventos neurológicos (Conway 2006). Estos nuevos eventos, clínicamente apreciables, incluyen la aparición de nuevas crisis convulsivas, empeoramiento de los déficits neurológicos focales, y hemorragias extralesionales. Numerosos estudios han analizado cohortes de pacientes con malformaciones cavernosas para determinar la tasa a la cual estas lesiones causan nuevos síntomas (J. A. Robinson 1991) (Pozzati 1996) (Porter 1997) (J. C. Moriarity 1999). Estos estudios también han intentado determinar los factores de riesgo potenciales asociados con las lesiones sintomáticas.

Aunque virtualmente todas las malformaciones cavernosas tienen evidencia por resonancia magnética así como histopatológica de sangrado o productos de degradación sanguínea alrededor de las mismas, las hemorragias clínicamente significativas parecen ser mucho menos comunes de lo que inicialmente se llegó a considerar (Barrow 1997).

Las malformaciones cavernosas asociadas con una hemorragia clínicamente significativa probablemente sean más propensas a presentar un resangrado en comparación con las lesiones no hemorrágicas (Barrow 1997). En estudios previos, aunque los números resultan pequeños, cerca del 25% de los pacientes que se presentaron con un episodio de sangrado evidente y que no fueron tratados quirúrgicamente presentaron un resangrado en el primer año del evento original (J. A. Robinson 1991).

La hemorragia es una causa frecuente de deterioro clínico en pacientes con malformaciones cavernosas. Un rango muy amplio de tasas de sangrado se ha reportado en estos pacientes. Tasas de sangrado anual entre 0.25% y 13% por paciente/año se han observado (J. A. Robinson 1991, Zabramski 1994) (Pozzati 1996) (Porter 1997) (J. C. Moriarity 1999) (Del Curling 1991). Los estudios que reportan de forma prospectiva tasas de hemorragia han observado valores entre 2.6% y 6.5% por año (J. A. Robinson 1991) (Pozzati 1996) (Porter 1997) (J. C. Moriarity 1999).

La falta de un sangrado clínicamente manifiesto en una malformación cavernosa, de cualquier modo, no asegura un curso clínico no agresivo. Se han reportado hasta 16% de casos con una evolución neurológica pobre en pacientes sin cuadros hemorrágicos (J. A. Robinson 1991). Los pacientes que se presentaron con un déficit neurológico focal fueron los que tuvieron una mayor

probabilidad de desarrollar un curso clínico agresivo con una progresión discapacitante o muerte. El tamaño de la lesión y la multiplicidad no parecen ejercer ningún tipo de influencia significativa en el curso de las lesiones no hemorrágicas, aunque la localización infratentorial se correlaciona con un curso natural agresivo (Barrow 1997).

Las crisis convulsivas son un síntoma frecuente observado en la presentación inicial de los pacientes con malformaciones cavernosas. Las malformaciones cavernosas tienen una probabilidad que casi duplica la de las malformaciones arteriovenosas de asociarse con crisis convulsivas. Esto puede deberse al gran potencial epileptogénico de la degradación de los productos sanguíneos, tales como el hierro, que rodean a la lesión y la subsecuente reacción glial (Kraemer 1994). Las crisis recurrentes se han documentado como una causa significativa de morbilidad entre estos pacientes. El inicio de crisis en pacientes que inicialmente se encontraban libres de crisis también ocurre (Conway 2006). En un estudio, el riesgo prospectivo de crisis fue de aproximadamente 5% por paciente/año (J. W. Moriarity 1999). En este mismo estudio, el riesgo de aparición de crisis de novo fue de 2.5% por paciente/año (J. W. Moriarity 1999). Aproximadamente 5% a 10% de los pacientes que inicialmente se encontraban libres de crisis experimentaron una crisis en algún momento del estudio.

Los factores de riesgo asociados con cavernomas sintomáticos también han sido investigados. El riesgo de hemorragia de las malformaciones cavernosas parece ser mayor en la cuarta década de la vida (Barrow 1997). Un reporte ha identificado que la localización infratentorial de la malformación cavernosa se encontraba asociada con un riesgo aumentado de hemorragia o nuevo déficit neurológico (Porter 1997). Estudios previos han observado que los pacientes del género femenino son más propensos a experimentar una segunda hemorragia que los pacientes masculinos (Pozzati 1996) (J. W. Moriarity 1999). En la serie de Robinson et al, 86% de las hemorragias clínicamente significativas ocurrieron en mujeres a pesar de una prevalencia equivalente entre ambos sexos (J. A. Robinson 1991). En el estudio de Tung et al, 71% de las hemorragias ocurrieron en mujeres (Tung 1990). Los pacientes con formas familiares de la enfermedad experimentan un riesgo incrementado de presentar hemorragias clínicamente significativas (Zabramski 1994). En el estudio de Zabramski et al, se reportan 59 miembros de familias afectadas por la forma familiar de las malformaciones cavernosas que fueron evaluados con estudios de resonancia magnética. Treinta y un miembros fueron portadores de malformaciones cavernosas, 19 de ellos fueron sintomáticos. La tasa de hemorragia sintomática o de resangrado fue de 6.5%/paciente/año, o 1% por lesión/año. De forma adicional, la tasa de aparición de nueva sintomatología o exacerbación de los síntomas previos fue de 15%/anual. Esto sugiere un curso más agresivo en las formas familiares de las malformaciones cavernosas (Zabramski 1994). Esto es probablemente relacionado a que los pacientes con la forma familiar de la enfermedad generalmente presentan lesiones múltiples, y no al hecho de que existe un incremento en el riesgo de hemorragia por lesión en ellos (Conway 2006).

La historia natural de las lesiones asintomáticas difiere mucho de la de los cavernomas clínicamente manifiestos. En un estudio prospectivo de 122 pacientes (edad media de 37 años con intervalo de 4 a 82 años) se encontró que 50% de los casos inicialmente se encontraban asintomáticos (Kondziolka 1995). Con una media de seguimiento de 34 meses, las tasas de hemorragia en pacientes asintomáticos y sintomáticos fueron de 0.6 y 4.5%, respectivamente. Este estudio no encontró que el género o la localización de la lesión influyeran en el pronóstico, aunque otros autores sugieren que el género femenino y la localización infratentorial son factores de riesgo para presentar discapacidad neurológica subsecuente (Aiba 1995) (J. A. Robinson 1993). El tamaño de la lesión y la multiplicidad no parecen influir en el pronóstico (Singer 2007).

Diagnóstico.

El flujo cerebral a través de las malformaciones cavernosas es mínimo. Por lo tanto éstas pueden no ser detectadas en los estudios de angiografía y de aquí el término de “angiográficamente ocultas” para referirse a estas lesiones. Otras modalidades de imagen, particularmente la resonancia magnética, tienen un papel más importante en establecer el diagnóstico (D. H. Rigamonti 1988).

Resonancia magnética. Los estudios de resonancia magnética usualmente establecen el diagnóstico de forma sencilla de una malformación cavernosa. Los hallazgos característicos en las imágenes ponderadas en T1 y T2 incluyen un patrón en “roseta de maíz” con una intensidad de señal heterogénea consistente con productos sanguíneos en distintas etapas evolutivas. Un anillo hipointenso de hemosiderina, mejor visualizado en las secuencias de T2 o de eco gradiente en la periferia de la lesión, es sugestivo de una hemorragia remota. Las lesiones que pueden simular cavernomas en los estudios de resonancia magnética incluyen los gliomas de bajo grado, las metástasis hemorrágicas, particularmente los melanomas y coriocarcinomas (Tew 1997).

Los estudios de imagen contrastados deben de obtenerse una vez que una malformación cavernosa ha sido identificada para descartar cualquier posible asociación con una malformación venosa del desarrollo (Abe 1998). Los estudios de imagen contrastados ocasionalmente muestran anomalías venosas del desarrollo dado que éstas se encuentran asociadas a un flujo sanguíneo normal. Por otra parte, los cavernomas pueden tener únicamente un reforzamiento irregular al contraste, el cual no es significativo. Esto es crítico en el planeamiento quirúrgico, dado que la resección de las malformaciones venosas del desarrollo puede comprometer el drenaje venoso cortical normal y ocasionar infartos venosos en el parénquima cerebral sano (Senegor 1983).

La resonancia magnética ha mostrado entonces, ser la modalidad de estudio de imagen más efectiva para detectar las malformaciones cavernosas del sistema nervioso central (D. S. Rigamonti 1987) (Zabramski 1994). Con base a los hallazgos radiológicos que han podido ser corroborados con las investigaciones histopatológicas, se ha desarrollado un sistema de clasificación basado en estudios de resonancia magnética (Zabramski 1994). Esta clasificación categoriza las malformaciones cavernosas en 1 de 4 distintos tipos de lesión, basados en la imagen de resonancia magnética y su correlación con los hallazgos de patología.

- **Lesiones tipo 1.** En este grupo se encuentran las malformaciones cavernosas en las cuales ha existido en evento hemorrágico que se encuentra en una fase subaguda. Estas lesiones se encuentran rodeadas de hemosiderina y tejido gliótico perilesional. En los estudios ponderados en T1 presentan un núcleo hiperintenso, que en los estudios ponderados en T2 se puede presentar como hiperintenso o hipointenso rodeado por un anillo hipointenso.
- **Lesiones tipo 2.** Histopatológicamente estas lesiones presentan áreas hemorrágicas loculadas, vasos sanguíneos trombosados, parénquima cerebral teñido de hemosiderina y áreas de calcificación. En los estudios T1 ponderados, estas lesiones tienen un núcleo reticulado con señales hipointensas e hiperintensas. En los estudios de T2, el núcleo de la lesión es hipointenso e hiperintenso y se encuentra rodeado por un anillo hipointenso.

- **Lesiones tipo 3.** Son lesiones crónicas con hemorragias en etapa resolutive y tinción de hemosiderina tanto en como alrededor de la lesión. En los estudios T1 ponderados la lesión presenta señales hipointensas o isointensas. Los estudios de T2 muestran una lesión hipointensa con un anillo hipointenso. En los estudios de eco gradiente las lesiones tipo 3 se comportan hipointensas.
- **Lesiones tipo 4.** Pueden representar cavernomas muy pequeños o tal vez se trate en realidad de telangiectasias capilares. Estas lesiones son pobremente visualizadas en los estudios ponderados en T1 o T2. Las imágenes de eco gradiente revelan pequeñas lesiones puntiformes hipointensas.

Las lesiones tipo 4 pueden probablemente corresponder a precursores de angiomas cavernosos maduros (Awar 2005). Sin embargo, las imágenes hipointensas en T2 y secuencias de eco gradiente representan microsangrados y no son específicas de malformaciones cavernosas. Pueden encontrarse en varias enfermedades cerebrales de pequeños vasos (angiopatía amiloidea, aterosclerosis, CADASIL) y casi de forma invariable se asocian con leucoaraiosis (Labauge 2007).

Además de presentarse como lesiones clínicamente dinámicas, las malformaciones cavernosas también presentan un comportamiento dinámico en los estudios de imagen (Zabramski 1994). En pacientes con formas familiares de la enfermedad documentadas, nuevas lesiones se han observado en aproximadamente el 30% de los pacientes con una media de seguimiento de 2 años. Durante este periodo de seguimiento, las malformaciones cavernosas muestran cambios muy importantes en las características de la señal en el 10% de los pacientes y cambios en el tamaño en el 4% de los pacientes. La aparición de nuevas lesiones, cambios en el volumen de la lesión y cambios en las características de la señal también ha sido documentado en las formas esporádicas de la enfermedad (Conway 2006).

Tomografía computada. La tomografía usualmente demuestra una masa hiperdensa, inespecífica e irregular con grados variables de calcificación. Un discreto reforzamiento perilesional con la administración de contraste es un hallazgo variable y poco específico (Singer 2007). En general, la tomografía computada tiene una sensibilidad para detectar una malformación cavernosa de aproximadamente 70% (D. S. Rigamonti 1987)

Angiografía. La angiografía cerebral tiene una sensibilidad para detectar algún tipo de anomalía en aproximadamente el 60% de los casos (D. S. Rigamonti 1987). Los cavernomas muestran un tinte capilar o una vena de drenaje temprana en aproximadamente el 10% de los casos (P. M. McCormick 1990). Estos hallazgos pueden ser similares a la apariencia angiográfica de un meningioma. Aunque en otros casos la angiografía cerebral puede demostrar áreas avasculares y puede sugerir la presencia de una lesión ocupante de espacio por el desplazamiento de los vasos sanguíneos aledaños. La angiografía por sustracción digital parece ser mucho más sensitiva que la resonancia magnética para detectar la presencia de cavernomas con patrones atípicos de drenaje venoso (Kamezawa 2005).

Genética, biología molecular y etiopatogenia de las malformaciones cavernosas.

En personas de raza caucásica, alrededor de 10 a 20% de los casos de malformaciones cavernosas representan casos familiares de la enfermedad (Denier 2004). Los estudios de resonancia magnética en familiares de pacientes con malformaciones cavernosas múltiples pero una historia familiar negativa han demostrado que cerca del 75% de ellos tienen un familiar portador de malformaciones cavernosas asintomáticas (Labauge. P. Laberge 1998). Por lo tanto, la presencia

de malformaciones cavernosas múltiples es indicativa de un desorden genético en el paciente individual (Ardeshiri 2008).

Los mecanismos involucrados en la angiogénesis de los vasos sanguíneos cerebrales durante el desarrollo aún están pobremente caracterizados, por lo tanto, esto impide el entendimiento de los mecanismos que conducen a la aparición de malformaciones cerebrovasculares (Labauge 2007). En las últimas dos décadas, se han alcanzado importantes avances en el entendimiento de las causas moleculares de las malformaciones cavernosas. Ha sido reconocido durante muchos años que estas lesiones pueden ocurrir de forma esporádica o como un rasgo heredado en familias particulares (Kidd 1947) (Bicknell 1978) (Hayman 1982). En 1988 se demostró que la enfermedad podría ser transmitida como un rasgo autosómico dominante en algunas familias americanas de ascendencia hispana (D. H. Rigamonti 1988). Un locus genético (CCM1) potencialmente es responsable de las formas familiares de cavernomas, y fue posteriormente realizado el mapeo al cromosoma 7q, identificándose el gen mutado (Laberge-le Couteulx 1999) (Gunel 1995) (M. A. Gunel 1996) (Polymeropoulos 1997). Aún así, se ha podido observar heterogeneidad en la enfermedad. Otros loci implicados en ciertas formas familiares de la enfermedad fueron entonces mapeados a los cromosomas 7p13-15 (CCM2) y 3q25-27 (CCM3) (M. A. Gunel 1996) (Craig 1998). Los genes mutados en las familias asociadas a los loci CCM2 y CCM3 han sido identificados recientemente (Liquori 2003.) (D. L. Verlaan 2004) (Bergametti 2005) (Denier 2004). En el análisis genético realizado en 20 familias con la afección en los loci CCM, Craig y col, estimaron la penetrancia clínica en 88% de las familias con afección CCM1, 100% en CCM2 y 63% en CCM3 (Craig 1998). Estudios más recientes en grandes series de familias con la mutación KRIT1/CCM1 mostraron una penetrancia de la enfermedad de aproximadamente un 63% (C. L. Denier 2004) (Labauge 2007).

En 1999, el gene CCM1 localizado en 7q fue identificado como el gen 1 de interacción/atrapamiento Krev (KRIT1) (Laberge-le Couteulx 1999) (Zhang 2000) (Lucas 2001) (D. D. Verlaan 2002). El KRIT1 fue identificado originalmente a través de su interacción con la familia Ras GTPasa, krev1/rap1, en un panel híbrido de levadura (Serebriiskii 1997). Varios otros grupos identificaron más tarde otros exones 5' en el gene KRIT1 (Sahoo 2001) (Zhang 2000). La proteína completa se cree que es codificada por 16 exones y comprende 736 aminoácidos. Mutaciones por desfase del marco de lectura, mutaciones puntuales (mutaciones sin sentido, mutaciones de sentido falso), mutaciones en sitios de corte y empalme y mutaciones por delección, todas han sido implicadas como causas familiares de la enfermedad (Conway 2006).

Inicialmente se pensaba que el producto proteico del KRIT1, krit1 estaba involucrado en la cascada de transducción de señal dependiente de GTPasa y que por tanto funcionaba como un supresor tumoral (Serebriiskii 1997). Resultó interesante el advertir que los experimentos que involucraron la totalidad de la proteína krit1 fallaron en demostrar cualquier interacción entre krit1 y krev1/rap1 (Zhang 2001) (Zawistowski 2002). En vez de esto, fue descubierto que la proteína completa muestra una fuerte interacción con la proteína 1 integrina citoplasmática asociada a dominio (icap 1 α), una proteína que se piensa asociada a la cola citoplasmática de la β 1integrina. Aparentemente los nuevos codones de la terminal 5' del KRIT1 codifican un compuesto NPXY que permite a la proteína krit1 el interactuar con la proteína icap 1 α (Conway 2006).

Las interacciones entre krit1 e icap 1 α fueron investigadas en una serie de reportes (Zhang 2001) (Zawistowski 2002) (M. L. Gunel 2002). Experimentos adicionales mostraron que la inducción de la expresión de la proteína krit1 limitaba la capacidad de icap 1 α para interactuar con la β 1integrina. Ha sido postulado que las mutaciones truncales de la proteína krit1 encontradas en familias

afectadas por malformaciones cavernosas podría limitar la capacidad de krit1 de interactuar con icap 1 α . Esto permitiría a icap 1 α asociarse de forma más efectiva con la β 1integrina, alterar la angiogénesis mediada por β 1integrina, e iniciar la formación de una malformación cavernosa (Conway 2006). Otras interacciones moleculares en investigación actual incluyen la proteína nexina-17 y la propia proteína de CCM2, malcavernina (Serebriiskii 1997) (J. C. Zhang 2001) (J. S. Zawistowski 2002) (J. S. Zawistowski 2005) (Czubayko M 2006)

El gen responsable de la forma familiar de la enfermedad que se encuentra asociada al locus CCM2 ha sido identificado como MGC4607 (Liquori 2003.) (Denier 2004). Mutaciones puntuales, por desfase del marco de lectura y mutaciones en sitios de corte y empalme han sido observadas en este gen (Liquori 2003.) (D. L. Verlaan 2004) (Denier 2004). El producto proteico de este gen ha sido denominado "malcavernina" (Liquori 2003.). La malcavernina también contiene un sitio de unión de fosfotirona que se piensa que media la interacción con krit1 y crea un complejo asociado a membrana (J. S. Zawistowski 2005). Se han llevado a cabo experimentos que asocian este complejo a la cascada de señalización p38 mitógeno-activada proteincinasa (J. S. Zawistowski 2005). Es por lo tanto, postulado que los errores en la regulación de la cascada de señalización mitógeno-activada proteincinasa puedan estar implicados en el desarrollo de malformaciones cavernosas (J. S. Zawistowski 2005).

Experimentos recientes *in vivo* han arrojado alguna luz sobre el papel de CCM1 y CCM2 en el desarrollo cardiovascular. La inactivación de CCM1 conduce a la muerte temprana en embriones homocigóticos murinos a mitad de la gestación (Whitehead K 2004). En estos embriones fue posible detectar defectos arteriales que incluyeron tanto dilatación como constricciones aórticas y algunas de sus ramas, una falla en el reclutamiento de células musculares lisas arteriales y una anormal diferenciación arterial, todo esto sugiriendo que el CCM1 se encuentra involucrado en la morfogénesis arterial y la diferenciación durante la etapa embrional temprana. La inactivación de CCM1 y CCM2 en el pez zebra también conlleva a la muerte temprana del embrión con una dilatación masiva del corazón (Mably JD 2006). Esta dilatación masiva es indicativa de la incapacidad del endocardio para estimular el engrosamiento del músculo miocárdico. Estos datos *in vivo* proveen de información importante sobre el papel de CCM1 y CCM2 en el desarrollo de las arterias mayores y el corazón. De cualquier forma, la muerte temprana de los embriones murinos en una etapa en la cual aún no se inicia el desarrollo de los vasos sanguíneos cerebrales impide cualquier análisis del efecto de CCM1 en el desarrollo de estos últimos. La inactivación de CCM2 también conduce a una muerte temprana en embriones de ratón (Plummer NW 2006).

El gen mutado en CCM3 ha sido identificado como un gen10 de muerte celular programada o proteína celular TF-1 relacionada con apoptosis (TFAR15) (Bergametti 2005) (Busch 2004). Deleciones, mutaciones sin sentido y mutaciones en sitios de corte y empalme fueron detectadas en 8 familias portadoras de la enfermedad (Bergametti 2005). Los productos de transcripción de este gene fueron identificados por estimulación apoptótica de una línea celular preamiloidea TF-1 (Bergametti 2005) (Busch 2004). El papel que desempeña el gen 10 de muerte celular programada en el desarrollo de las malformaciones cavernosas es actualmente desconocido (Conway 2006).

Las mutaciones en CCM1 son encontradas en aproximadamente el 50% de los casos, en CCM2 corresponde aproximadamente al 20% y un 10% presentan mutaciones en CCM3 (Denier 2004). En la actualidad, se detectan mutaciones CCM1-3 en el 94% de los casos de malformaciones cavernosas familiares y en 57-71% de los pacientes portadores de lesiones múltiples pero con una historia familiar negativa (Denier 2004) (Felbor 2007).

Asesoría genética.

La identificación de los genes de CCM significa que un rastreo genético molecular es técnicamente posible para esta enfermedad. Cuando se realiza un rastreo en los tres genes de CCM, la sensibilidad para el rastreo es de alrededor de 96% de los pacientes que tienen un familiar afectado, y 57% en los casos esporádicos con lesiones múltiples (Labauge 2007). Una vez que se ha identificado una mutación, la sensibilidad es de 100% cuando se realiza el rastreo en los familiares del caso. Labauge propuso en el 2007 el siguiente algoritmo para facilitar las decisiones sobre el rastreo genético (Labauge 2007):

Casos esporádicos con una lesión única en secuencias de resonancia magnética de T2 y eco gradiente.

La combinación de no presentar ningún familiar afectado y una lesión que es única en las secuencias de eco gradiente hace que la posibilidad de que el paciente sea portador de una mutación sea extremadamente baja. El rastreo genético no está indicado en estos casos.

Casos sintomáticos con múltiples cavernomas y por lo menos un familiar afectado.

La naturaleza genética de la enfermedad ya se conoce en esta situación y el rastreo genético no brindará ninguna información adicional para la atención del propio paciente. A menos que la asesoría genética sea considerada, el rastreo genético molecular no tiene actualmente ninguna utilidad clínica para el manejo del paciente.

Casos esporádicos sintomáticos con múltiples cavernomas.

En estos casos, la enfermedad muy probablemente tiene un sustrato genético. El rastreo para genes de CCM puede que identifique una mutación el alrededor del 50% de los casos. Esta información no modificará el manejo clínico del paciente, pero puede ser de utilidad para la asesoría genética. En el momento actual, sin embargo, el paciente debe tener conocimiento de que un resultado negativo no excluye una causa genética.

Individuos asintomáticos con un familiar afectado con cavernomas múltiples.

El primer paso en estos casos es delinear el árbol genealógico para determinar si existe un riesgo dependiendo del parentesco con el caso probado. En la mayoría de los casos, los neurocirujanos recomiendan el rastreo presintomático y seguimiento por resonancia magnética en casos de individuos asintomáticos (Raychaudhuri R 2005). Sin embargo, esto debe hacerse de manera juiciosa, debido a que el beneficio de tal conducta no es claro. Los individuos adultos asintomáticos deben ser claramente informados para tomar una determinación sobre el rastreo presintomático. Este se puede llevar a cabo mediante estudios de resonancia magnética o por estudios moleculares. La sensibilidad de la resonancia magnética, cuando se incluyen las secuencias de eco gradiente es muy alta. Sin embargo, una resonancia magnética negativa puede ser observada en una pequeña proporción de pacientes, quienes más adelante desarrollaran malformaciones cavernosas. Por lo tanto, para poder excluir la enfermedad, se debe realizar un rastreo molecular en caso de que la resonancia magnética sea negativa. Alternativamente, el rastreo presintomático puede llevarse a cabo con técnicas moleculares como primer paso. Para hacer esto, la mutación debe de haber sido identificada ya en el primer paciente sintomático en la familia. Cuando el resultado molecular es negativo, la prueba permite descartar el riesgo de ser portador y no hay necesidad de realizar una resonancia magnética. Cuando el resultado molecular

es positivo, se recomienda el realizar un estudio de resonancia magnética. La elección del uso de estudios de resonancia magnética o molecular como primer paso depende entonces de la disponibilidad de información en relación con la posible existencia de una mutación familiar.

Diagnóstico prenatal.

Puede ser de utilidad en los casos de familias gravemente afectadas. En todos los casos, debe de informarse exhaustivamente a los padres antes de tomar cualquier decisión sobre la gestación, incluyendo el hecho de 50% de los portadores probablemente nunca desarrolle síntomas clínicos, que el inicio de la sintomatología suele encontrarse entre los 20 y 40 años, y la disponibilidad de modalidades de tratamiento (Labauge 2007).

Tratamiento de los pacientes con malformaciones cavernosas.

En general, exceptuando el caso inusual en el que un paciente se presente en una condición clínica extremadamente pobre, el clínico tiene la oportunidad de aplicar un abordaje lógico y progresivo para el diagnóstico y tratamiento de estas lesiones (Conway 2006). Todos los pacientes con malformaciones cavernosas deben ser sometidos a un extenso y laborioso abordaje clínico y de imagen. En el momento de la presentación, todos los pacientes deben someterse a un estudio de resonancia magnética de neuroeje completo. Se requieren estudios de cráneo y espinales para identificar la presencia de lesiones adicionales asintomáticas. El propósito de este abordaje es documentar un examen de base neurológico y de imagen. Esto permite un diagnóstico más preciso si se presentan otros eventos clínicos o imagenológicos durante la evolución del caso (Conway 2006).

La posibilidad de que un paciente que se presenta con una malformación cavernosa tenga una historia familiar de la enfermedad debe ser investigada, especialmente si se confirma la multiplicidad de lesiones. Esta exploración es importante debido a la historia natural de las formas familiares de la enfermedad, las cuales pueden ser más agresivas que en los casos esporádicos. Si una forma familiar de la enfermedad se sospecha, se sugiere que los demás miembros de la familia del paciente sean sometidos a valoraciones clínicas y de imagen para determinar cuáles de ellos se encuentran afectados (Conway 2006).

Las opciones terapéuticas para las malformaciones cavernosas incluyen el manejo conservador, manejo médico de los síntomas asociados con la lesión como las crisis convulsivas, la resección quirúrgica o la radiación estereotáctica. Las terapias propuestas a cada paciente deben tomar en cuenta cada caso particular y deben designarse específicamente para cada individuo (Conway 2006).

Los cavernomas asintomáticos deben ser vigilados, independientemente de su localización. De hecho, solamente un subgrupo de los pacientes que se presentan con lesiones asintomáticas eventualmente experimentará síntomas asociados con su lesión. La cirugía o la radioterapia estereotáctica no están indicadas en estos pacientes y deben diferirse. Estos pacientes deben ser seguidos con exámenes clínicos intermitentes y con estudios de resonancia magnética para documentar cualquier cambio de la lesión o el desarrollo de nuevas lesiones (Conway 2006).

La mayoría de los pacientes con cavernomas que son inicialmente sintomáticos se presentan con crisis convulsivas y no experimentan hemorragias clínicamente significativas o déficit neurológico

progresivo. Estos pacientes usualmente se manejan de forma conservadora con vigilancia anual clínica y de imagen, a excepción de que se presenten eventos especiales (Conway 2006). El manejo médico de las crisis convulsivas es muy recomendado y es mejor llevado en manos de un neurólogo familiarizado con las estrategias actuales de manejo anticomercial.

Las indicaciones para la resección quirúrgica de lesiones accesibles cerebrales y cerebelares sintomáticas incluyen el deterioro neurológico progresivo, epilepsia intratable, y hemorragias recurrentes (Singer 2007). Previamente, sólo existía el consenso a favor de la resección de las lesiones sintomáticas supratentoriales accesibles. Sin embargo, en la actualidad, existe un abordaje más activo para el manejo de los pacientes, en vista del riesgo acumulativo de hemorragia o la aparición de nuevas crisis convulsivas (Conway 2006). Este abordaje activo se aplica tanto a las lesiones supratentoriales como a las del tallo cerebral e involucra tanto el manejo quirúrgico como la radioterapia estereotáctica (Conway 2006).

Las metas del procedimiento quirúrgico fueron claramente delimitadas por Porter y col. (P. W. Porter 1997)

1. *Prevención del resangrado*: lo que implica la resección total de la lesión.
2. *Minimizar el daño al parénquima cerebral adyacente*. Lo que implica el determinar un abordaje individualizado a cada paciente.
3. *Preservar las anomalías venosas del desarrollo asociadas*.

Tratamiento quirúrgico para cavernomas supratentoriales.

La división de las malformaciones cavernosas en lesiones supratentoriales y lesiones infratentoriales es arbitraria, aunque de utilidad en la práctica clínica diaria, dado que en muchos aspectos existen diferencias importantes en relación a la presentación clínica y las estrategias de manejo en estos dos grupos de lesiones (Bertalanffy 2002)

Selección de pacientes e indicaciones quirúrgicas.

Aparentemente, la remoción quirúrgica exitosa de un cavernoma supratentorial se remonta hasta 1904 (Engelhardt 1904). Dado que la indicación quirúrgica depende en gran medida de la accesibilidad quirúrgica y la reseabilidad de la lesión, el diagnóstico de imagen preoperatorio tiene un papel crucial en el proceso de toma de decisiones (Bertalanffy 2002). Por lo tanto, la selección e indicación quirúrgica ha cambiado de forma gradual durante el tiempo. Durante la década de los 80's existía un consenso entre los autores en relación a que la mayoría de los cavernomas supratentoriales accesibles causantes de síntomas clínicos y/o hemorragias recurrentes debían ser resecados (Bertalanffy H 1992) (Giombini 1978) (Huhn SL 1993) (G. G. Pozzati E 1981) (Simard JM 1986) (Yasargil 1988). En la actualidad, existe una tendencia a extender la indicación de la cirugía para incluir a los pacientes jóvenes con síntomas leves o no discapacitantes y en realizar cirugías electivas en vista del riesgo cumulativo de hemorragia y el daño neurológico con el tiempo (Amin-Hanjani S 1998) (Maraire JN 1995). Más problemáticas resultan las lesiones localizadas en áreas elocuentes corticales o subcorticales o en regiones funcionalmente importantes tales como los ganglios basales y el tálamo (Amin-Hanjani S 1998) (G. J. Bertalanffy H 1991) (Duffau 2000) (Houtteville 1995) (Mehdorn HM 1998) (E. Pozzati 2000) o aquellas localizadas dentro del tercer ventrículo, el cuerpo calloso y el giro del cíngulo, la región paraventricular y paratrigonal, y el área temporal profunda (Shah MV 1993). De cualquier forma, estos reportes han demostrado que estas lesiones pueden ser resecadas con una morbilidad aceptable (Bertalanffy 2002).

Temporalidad del procedimiento quirúrgico, técnicas y resultados.

Para decidir el momento óptimo de realizar el procedimiento quirúrgico, los siguientes factores desempeñan un papel muy importante: la presencia o ausencia de hemorragia, la presencia o no de crisis convulsivas intratables, el efecto de masa o el estado agudo de una hemorragia, la condición clínica del paciente. Debido a la gran variabilidad de estos factores, no existen recomendaciones unánimes, y cada escenario clínico requiere un abordaje de manejo diferente (Maraire JN 1995) (Bertalanffy 2002).

La técnica quirúrgica incluye una planeación preoperatoria precisa sobre el abordaje quirúrgico basado en los estudios de imagen preoperatorios y las técnicas de asistencia basadas en imagen y métodos electrofisiológicos (Duffau 2000). Shah y Heros han descrito los diversos abordajes quirúrgicos utilizados para la exposición de cavernomas supratentoriales superficiales y profundos (Shah MV 1993). Los criterios para valorar el resultado quirúrgico incluyen la extensión de la resección quirúrgica, la presencia de morbilidad neurológica transitoria o permanente, y el control de crisis convulsivas (Bertalanffy 2002). Los resultados del tratamiento también deben ser juzgados en relación con el conocimiento de la historia natural de la enfermedad (Maraire JN 1995).

Técnicas de asistencia por imagen intraoperatorias.

La planeación precisa, orientación intraoperatoria, localización de referencias anatómicas, y el cuidado de las estructuras vitales son temas de máxima importancia para la cirugía en cavernomas cerebrales (Bertalanffy 2002). Con características tales como la planeación de la ruta, identificación de estructuras y facilitación de la comprensión en la anatomía, los sistemas ópticos modernos de navegación tienen el potencial de asistir en la resección de estas malformaciones (Bertalanffy 2002).

La neuronavegación puede contribuir en la definición de los vectores ideales de aproximación a lesiones de localización profunda, en la colocación óptima de la craneotomía y subsecuentemente, minimizar el trauma cortical, resultando un incremento en la seguridad del procedimiento quirúrgico (Germano IM 1999) (Golfinos JG 1995).

La cirugía guiada por imagen provee de una retroalimentación útil al cirujano en la orientación anatómica preoperatoria, planeación y abordaje quirúrgico, orientación intraoperatoria y valoración del grado factible de resección. Advierte sobre la proximidad de estructuras anatómicas importantes y permite la posible localización de porciones residuales de la lesión (Bertalanffy 2002).

De acuerdo con el juicio de diferentes autores, la neuronavegación es particularmente útil para la planeación de la craneotomía en lesiones superficiales y para la localización de malformaciones cavernosas pequeñas, localizadas en la profundidad del tejido cerebral (Matz P 1995) (Reinhardt HF 1996) (Ungersböck K 1997) (Zamorano L 1997).

Los métodos actuales de navegación basados en imágenes dependen de las imágenes digitalizadas preoperatorias y el efecto del desplazamiento del tejido cerebral sobre la navegación por imagen ha sido reconocido (Dorward NL 1999) (Hill DLG 1998) (Roberts DW 1998). También es conocido que existen diversos factores que pueden influir en el grado de distorsión de la imagen. La alteración en la congruencia del registro intraoperatorio con el de las imágenes del preoperatorio está gobernado por gravedad (Roberts DW 1998). Esta incongruencia puede minimizarse si se

siguen ciertos principios, tales como realizar craneotomías tan pequeñas como sea posible y en el punto del campo quirúrgico menos alterable por gravedad (Hill DLG 1998) (Roberts DW 1998).

El ultrasonido transoperatorio puede servir como una alternativa o una herramienta adicional a la neuronavegación estándar basada en imágenes preoperatorias. Algunas características del ultrasonido son su flexibilidad y uso simple. De cualquier manera, las imágenes de ultrasonido transoperatorio típicamente muestran un ratio señal/ruido bajo. Incluso los equipos más sofisticados, con mayor resolución y contraste, muestran una resolución espacial inferior a la resonancia magnética (Bertalanffy 2002).

Las malformaciones cavernosas aparecen como estructuras hiperecoicas. Si existe sangre en el campo quirúrgico –la cual también muestra un comportamiento hiperecoico– la discriminación e identificación apropiada de las estructuras puede ser difícil (Bertalanffy 2002). La craneotomía guiada por ultrasonido puede ser de utilidad en las lesiones superficiales (Mayfrank L 1994).

Varios autores han reportado sus resultados con sistemas de estereotaxia convencionales como método de localización para las malformaciones cavernosas (Boecher-Schwarz HG 1996) (Callovin GM 1998) (Casey ATH 1995) (Cedzich C 1999) (Esposito V 1994) (Kunz U 1994) (Lerch KD 1994) (Steinberg 2000). Realizando lo anterior mediante la colocación de un catéter de silicona como guía hacia la lesión y posterior disección microquirúrgica a lo largo del catéter. Se sabe en la actualidad que los sistemas de navegación basados en imagen mantienen la misma precisión que los marcos de estereotaxia convencionales (Dorward NL 1999).

De cualquier forma, la utilización de cualquier tecnología de navegación por imagen no es un sustituto al profundo conocimiento anatómico. La individualización de la estrategia quirúrgica y la capacidad microquirúrgica del cirujano permanecen como los factores más importantes para evitar la morbilidad quirúrgica (Bertalanffy 2002).

Protección cerebral transoperatoria.

En contraste con la mayoría de los procedimientos quirúrgicos para malformaciones arteriovenosas o aneurismas cerebrales, la gran mayoría de los procedimientos quirúrgicos para la resección de cavernomas cerebrales no requieren medidas específicas de neuroprotección (Bertalanffy 2002). En ocasiones particulares, tales como en cavernomas grandes del seno cavernoso o en lesiones localizadas en el tallo cerebral, la neuroprotección se ha utilizado para reducir la morbilidad perioperatoria. Ohata y col, reportaron su experiencia al inducir hipotensión para controlar el sangrado en cavernomas grandes del seno cavernoso (Ohata K 1999).

Otros procedimientos quirúrgicos no resectivos.

Existen casos, especialmente en lesiones de localización profunda, en la que el paciente puede requerir de un procedimiento quirúrgico no relacionado o previo a la resección del cavernoma. Este es el caso cuando las vías de líquido cefalorraquídeo son obstruidas a nivel del agujero de Monro o el acueducto de Silvio. Estos pacientes pueden requerir de la colocación de un sistema de derivación ventriculoperitoneal para resolver una hidrocefalia obstructiva (G. J. Bertalanffy H 1991) (Cantore G 1999) (Fritschi 1994) (Lewis AI 1995) (Pechstein U 1997) (P. W. Porter 1997). En algunas otras ocasiones, solamente puede realizarse la evacuación del hematoma de la lesión, dejando la malformación parcial o completamente in situ. Solo pocos autores han reportado este tipo de abordaje, en el cual la lesión fue resecada en un segundo tiempo quirúrgico (Steinberg 2000).

Se reportaron excelentes o buenos resultados quirúrgicos en el 97% de un grupo de 65 pacientes con cavernomas cerebrales y cerebelosos con una media de seguimiento de 1 año (P. M. McCormick 1990). Con un pobre resultado en el 1.5% y una mortalidad global de 1.5%.

En pacientes con epilepsia que se muestra refractaria a la terapia médica o con lesiones que han causado morbilidad asociada a una hemorragia adicional, la resección quirúrgica o la radioterapia estereotáctica deben ser consideradas. En pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento médico, la resección quirúrgica de las lesiones, tanto corticales como subcorticales debe evaluarse. Se puede alcanzar una cura quirúrgica de la actividad epiléptica si la lesión se encuentra en los hemisferios cerebrales en un área que se correlaciona con datos electroencefalográficos que localicen el origen de las crisis o la actividad convulsiva a la misma área (Conway 2006). La resección quirúrgica de las malformaciones cavernosas puede incluso intentarse si la lesión se encuentra en un área cortical elocuente, donde la resección podría conllevar un riesgo de morbilidad al paciente si dicha lesión se encuentra causando una morbilidad importante debido, por ejemplo, a actividad epiléptica incontrolable (Conway 2006). En relación al manejo en pacientes jóvenes con crisis convulsivas de reciente aparición, basándose en la evidencia actual, la cirugía representa una opción razonable de tratamiento si las crisis convulsivas se encuentran asociadas a una lesión única considerada como la zona epileptógena (Casazza 1996) (Conway 2006).

En la serie de casos de 168 pacientes con epilepsia sintomática atribuida a la presencia de una malformación cavernosa, más de dos tercios de los pacientes se encontraban libres de crisis a tres años de la cirugía (Baumann 2007). Los factores predictivos para un buen resultado incluyeron la localización mesiotemporal, el tamaño menor a 1.5cm, y la ausencia de crisis secundariamente generalizadas.

Otra serie publicada identificó una historia larga de crisis convulsivas en el preoperatorio y un pobre control de las crisis en el periodo preoperatorio como factores pronósticos de pobres resultados postoperatorios (Cohen 1995)

Lesiones quirúrgicamente inaccesibles. Los pacientes con cavernomas sintomáticos completamente rodeados de tejido elocuente (por ejemplo la corteza periorlándica, el tallo cerebral, el tálamo y los ganglios basales) son frecuentemente observados a pesar de la pobre historia natural asociada con las lesiones no tratadas en el tallo cerebral y el tálamo (Singer 2007).

Tratamiento quirúrgico en cavernomas del tallo cerebral.

Parece ser que Dandy, en 1928, fue el primer neurocirujano en operar un cavernoma pontino, aunque el diagnóstico de cavernoma no fue establecido en el preoperatorio, y una hemorragia pontina constituyó la indicación para la cirugía (Dandy 1928). La siguiente publicación en relación a la remoción de cavernomas en el tallo data de 1934. David y col, resecaron exitosamente un cavernoma calcificado en la fosa romboidea (David M 1934). Casi 40 años después, en 1973, Scott y col, fueron los siguientes en reportar la resección de un cavernoma pontino (Scott BB 1973).

Los cavernomas del tallo usualmente son tratados debido a su historia natural agresiva cuando existe un deterioro neurológico progresivo, con o sin hemorragias recurrentes, si la lesión se encuentra cerca de una superficie pial o si existe un corredor quirúrgico hacia la lesión de tejido no elocuente (Zimmerman 1991). En una serie de 23 pacientes con cavernomas del tallo cerebral tratados quirúrgicamente, 46% presentaron déficits neurológicos transitorios, 17% presentaron nuevos déficits o empeoraron los preoperatorios, y un total de 83% mejoraron significativamente

a una media de seguimiento de 3.9 años (Tew 1997). En un segundo análisis retrospectivo, no se reportaron déficits neurológicos o solamente déficits leves en el 67% de 30 pacientes tratados conservadoramente en comparación de un 84% de 93 pacientes tratados quirúrgicamente (Fritschi 1994)

Las lesiones en el diencéfalo o el tallo cerebral se asocian usualmente con déficits neurológicos focales. Estas lesiones presentan un mayor riesgo de daño neurológico cuando ocurre una hemorragia sintomática. En pacientes con malformaciones cavernosas localizadas en el tallo cerebral, las hemorragias adicionales en esta localización pueden resultar catastróficas. Las opciones de tratamiento de estas lesiones resultan, sin embargo, más problemáticas. No existe tratamiento médico para estas lesiones y la resección quirúrgica resulta inherentemente más peligrosa debido a su localización profunda (Conway 2006). Aunque se ha reportado en repetidas ocasiones resecciones quirúrgicas exitosas en cavernomas localizados en el tallo cerebral o en el diencéfalo, aún existe controversia en relación a la elección de tratamiento quirúrgico versus radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de estas lesiones (Zimmerman 1991) (Fritschi 1994) (R. D. Porter 1990) (Steinberg 2000) (Mathiesen 2003) (Wang 2003). En general, la cirugía puede intentarse si se trata de una lesión de alto riesgo que ya ha demostrado previamente tener una propensión al resangrado y se encuentra cerca de una superficie pial (Wang 2003).

Selección de pacientes e indicaciones para cirugía. Considerado la alta incidencia de morbilidad permanente asociada con la resección de cavernomas del tallo y la falta de datos precisos relacionados a la historia natural de este subgrupo de lesiones, permanece como un tema problemático el definir las indicaciones aceptadas de forma general y los criterios establecidos para la selección y tratamiento quirúrgico de pacientes que son portadores de malformaciones cavernosas en el tallo cerebral (Bertalanffy 2002).

La exposición quirúrgica de lesiones intrínsecas del tallo cerebral que no alcanzan la superficie ventricular o pial del tallo cerebral se considera que conllevan una morbilidad neurológica inaceptable y por lo tanto no es recomendada (Steinberg 2000). Con relación al riesgo quirúrgico, solamente los pacientes que han presentado cuadros clínicos de hemorragia con síntomas neurológicos son considerados como buenos candidatos para tratamiento quirúrgico (Bertalanffy 2002). El hallazgo incidental de un cavernoma de tallo en un paciente que se sometió a un estudio de resonancia magnética por otra razón no constituye una indicación para cirugía, al menos en el momento de la detección (G. J. Bertalanffy H 1991). Algunos autores incluso indican claramente que restringirían la indicación quirúrgica solamente a aquellos pacientes que han presentado por lo menos dos episodios de sangrado (Batjer 1998) (Solomon 2000). Por otra parte, otros autores han referido operar pacientes asintomáticos portadores de cavernomas del tallo cerebral. (Bricolo 2000)

La controversia en relación a los criterios de selección para cirugía en estos pacientes es constante. El resultado quirúrgico depende no solamente de las características clínicas y morfológicas de un paciente específico que porta una malformación cavernosa en el tallo cerebral, sino también del juicio quirúrgico del neurocirujano. Como este último criterio no es cuantificable, el debate sobre los límites del manejo quirúrgico parece que continuarán en el futuro (Bertalanffy 2002).

Generalmente, todos los autores que han reportado sus resultados en la remoción quirúrgica de cavernomas del tallo cerebral han practicado procedimiento quirúrgicos a pacientes sintomáticos en quienes la lesión ha alcanzado la superficie del tallo cerebral o la superficie ependimaria del cuarto ventrículo (Bertalanffy 2002).

Elección del abordaje quirúrgico en cavernomas del tallo cerebral.

Un abordaje quirúrgico que exponga adecuadamente el cavernoma en el tallo cerebral es esencial para el éxito del procedimiento (Bertalanffy 2002). La mayoría de los autores seleccionan su abordaje a la lesión dependiendo de la relación del cavernoma con la superficie pial o ependimaria del tallo cerebral. Brown y col, describieron un método denominado de “*dos puntos*” para establecer la mejor ruta de acceso a un cavernoma mediante el trazado de una línea entre el punto medio de la malformación y el punto donde la lesión alcanza o es más próxima a la superficie del tallo cerebral; la extensión de esta línea indica la mejor trayectoria de acceso, de acuerdo a éstos autores (Brown AP 1996). También ha sido mencionada la importancia de evitar un abordaje lineal directo, tal y como se provee mediante localización estereotáctica, debido a que esto no toma en cuenta la ventaja que ofrecen los planos de disección extra-axiales (Zimmerman 1991). De forma adicional, también se tiene que enfatizar la importancia de las malformaciones venosas asociadas para la selección del abordaje quirúrgico. Cuando un angioma venoso mayor se encuentra en la trayectoria de acceso al cavernoma esta debe modificarse para evitar la lesión al angioma venoso (Zimmerman 1991). Aunque existen abordajes quirúrgicos estándar tales como el suboccipital medio, retromastoideo o subtemporal, existen también rutas de acceso y procedimientos particulares que pueden ofrecer ventajas considerables (H. S. Bertalanffy 1991) (Kobayashi S 1983) (Ogata N 1997) (Vishteh AG 2000).

Temporalidad del procedimiento quirúrgico.

El diagnóstico y la referencia a una institución neuroquirúrgica pueden ser frecuentemente retrasados dado que las hemorragias que afectan al tallo cerebral no siempre producirán déficits neurológicos severos. Esta puede ser la razón por la cual muchos neurocirujanos operan cavernomas del tallo en etapas subagudas (H. B. Bertalanffy 2002). Falbusch y col, recomiendan el esperar de 4 a 6 semanas posteriores al evento hemorrágico; durante este periodo la condición clínica del paciente usualmente se estabiliza, el hematoma se organiza y existe menos gliosis reactiva (Fahlbusch R 1990) (S. C. Fahlbusch R 1991). Otros refieren que los componentes hemorrágicos muestran reblandecimiento y licuefacción durante este periodo, facilitando la disección (Steinberg 2000). El periodo de demora, de cualquier forma, varía desde muchas semanas después del episodio de sangrado (Bouillot P 1996), de 1 a 4 semanas (T. J. Lewis AI 1994) (Steinberg 2000) o más de 7 semanas (Sindou M 2000). Intervenciones de emergencia debido al efecto agudo de masa por la hemorragia de un cavernoma del tallo han sido descritas por pocos autores (Bouillot P 1996) (Isamat F 1993), debido a que el tejido edematoso es friable y que el plano gliótico entre la malformación y el tallo cerebral el pobremente definido (T. J. Lewis AI 1994).

Mapeo electrofisiológico del piso del cuarto ventrículo.

La necesidad de obtener información adicional mediante la estimulación electrofisiológica de los núcleos del tallo cerebral y las fibras nerviosas o tractos motores se ha desarrollado debido a la dificultad de identificar puntos anatómicos importantes tales como el colículo del facial o las estrías medulares mediante visualización intraoperatoria (H. B. Bertalanffy 2002). Se considera que este método es de utilidad en reducir la morbilidad quirúrgica mediante (1) la localización precisa del nos núcleos de los nervios craneales, (2) proveer de información en relación al exceso probable de manipulación o retracción de estructuras vitales, y (3) la oportunidad de abortar el procedimiento quirúrgico antes de que ocurran lesiones irreversibles (H. B. Bertalanffy 2002).

Monitoreo intraoperatorio de los potenciales de tallo somatosensitivos, auditivos y motores.

Aunque el monitoreo electrofisiológico de las vías largas constituye un método rutinario y muchos centros neuroquirúrgicos, solamente pocos autores ha reportado el uso de éstos en cirugía de cavernomas en el tallo cerebral. El monitoreo de los potenciales evocados motores (MEP) solamente ha sido reportado por un grupo (Pechstein U 1997). El monitoreo de potenciales somatosensitivos evocados (SSEP) y potenciales auditivos evocados de tallo (BAEP) ha sido utilizado con mayor frecuencia (T. J. Lewis AI 1994) (V. L. Lewis AI 1995) (Lim YC 1994) (Pechstein U 1997) (Steinberg 2000) (Ziyal IM 1999).

Modalidades de imagen intraoperatorias.

Para la resección de cavernomas en el tallo cerebral, estos métodos han sido utilizados por una pequeña cantidad de autores solamente. El uso de ultrasonido de alta resolución con codificación en colores para la detección del sitio exacto de la lesión y la evaluación de la completa resección de la lesión ha sido descrito (T. J. Lewis AI 1994). El uso de neuronavegación y sistemas convencionales de estereotaxia también ha sido descrito en una minoría de casos (Mehdorn HM 1998) (Steinberg 2000).

Protección cerebral transoperatoria.

La mayoría de los autores no mencionan métodos específicos de neuroprotección durante la cirugía de cavernomas en el tallo cerebral. Algunos métodos si descritos incluyen el uso de furosemide con o sin manitol para relajación cerebral (Ziyal IM 1999), drenaje ventricular o subaracnoideo en pacientes normotensos e hipotermia leve de 32-33°C (Steinberg 2000).

Criterios para la evaluación del resultado postoperatorio en cavernomas del tallo cerebral.

Resulta un asunto muy complejo el definir el resultado quirúrgico en cavernomas de tallo cerebral, a pesar de que los objetivos quirúrgicos se encuentran bien delimitados, no existe un método definitivo que demuestre una cura en malformaciones cavernosas, las cuales pueden mostrar una aparición de novo incluso después de una remoción aparentemente completa (Gianotta 2000). Los pacientes deben ser evaluados en el postoperatorio inmediato, al momento de su egreso y durante un seguimiento prolongado de meses a años después de la intervención quirúrgica (H. B. Bertalanffy 2002).

Dado que no existen criterios estandarizados para la evaluación del resultado postoperatorio en la literatura, resulta difícil el comparar directamente una población de pacientes con otra. Asimismo no existe un consenso sobre cómo definir los déficits neurológicos postoperatorios, nuevos o acentuados. Para la valoración objetiva del estado postoperatorio, se han utilizado diversas escalas simples, incluyendo el puntaje de resultado de Glasgow (*Glasgow Outcome Score, GOS*) por la mayoría de los autores (Fritschi 1994) (Bricolo A 1995) (Amin-Hanjani S 1998) (R. D. Porter 1990) (Lerch KD 1994). La revisión de la literatura y la experiencia sugieren que la categorización simple es muy imprecisa. Una descripción más detallada de la condición del paciente puede obtenerse mediante el uso del *índice de Karnofsky* (Fukui M 1998) (Sindou M 2000) (H. B. Bertalanffy 2002).

Radiocirugía en el tratamiento de malformaciones cavernosas.

Antecedentes históricos.

Radiocirugía con Gamma Knife. El término radiocirugía fue establecido por el neurocirujano sueco Prof. Lars Leksell, en 1952 (Lunsford 1996) (Ammar 1994). Leksell inicialmente acopló un tubo de rayos X ortovoltáicos con su dispositivo de guía de primera generación para enfocar radiación al ganglio de Gasser en el tratamiento de dolor facial. Subsecuentemente investigó el disparo de protones así como los rayos X de un modelo inicial de acelerador lineal (LINAC) para radiocirugía. Leksell y Larsson finalmente se decidieron por el cobalto-60 como la fuente de radiación. Ellos colocaron múltiples fuentes de cobalto-60 en un casco hemisférico de tal forma en la que todos los rayos gamma (radiación proveniente del cobalto-60) se concentraran en el centro para crear un campo de radiación acumulativo (Niranjan 2003). Esta unidad fue denominada Gamma Knife. El primer Gamma Knife de Larson y Leksell utilizó 179 fuentes de cobalto-60 convergentes para crear objetivos en forma discoide para el tratamiento de alteraciones del movimiento y dolor intratable (Leksell 1968) (Leksell 1971). El trabajo clínico con el Gamma Knife inició en 1967 en el Instituto Karolinska en Estocolmo, Suecia. El fabricante fue Motala AB de Linköping, Suecia. El primer paciente tratado era portador de un craneofaringioma. Fue inmovilizado mediante una pieza moldeada de plástico para la cabeza. En 1975, una serie de pioneros en el uso de Gamma Knife comenzaron a utilizar un Gamma Knife reestructurado para el tratamiento de tumores de la base del cráneo y de malformaciones vasculares (Niranjan 2003).

Radiocirugía con partículas cargadas. Los experimentos iniciales con protones para la irradiación de objetivos de localización profunda fueron realizados a inicios de la década de 1950 con el sincrociclotrón del Laboratorio Lawrence Livermore en Berkeley, California (Niranjan 2003). Larsson y col, en Uppsala, Suecia, utilizaron disparos con pulsos de protones de 185-MeV para inducir lesiones por radiación circunscritas pequeñas en animales. El primer tratamiento mediante la irradiación de un tumor con radiación de pico de Bragg se llevó a cabo en 1957. A inicios de 1958, la irradiación con pulsos de protones se utilizó en el tratamiento funcional de pacientes con enfermedad de Parkinson avanzado. La primera malformación arteriovenosa tratada data de 1965. Aunque originalmente estos ciclotrones fueron construidos para llevar a cabo investigación científica básica, fueron subsecuentemente modificados para su uso en humanos (Fabrikant 1984) (Lyman 1986) (Griffin 1988).

Radiocirugía con LINAC. Los aceleradores lineales fueron desarrollados simultáneamente en los Estados Unidos y en Gran Bretaña en la década de 1950 y se convirtieron en los instrumentos preferidos para radioterapia fraccionada convencional (Niranjan 2003). Los aceleradores lineales (LINAC) son dispositivos en los que los electrones son acelerados casi a la velocidad de la luz y el pulso de electrones es dirigido a una placa de metal pesado. La interacción resultante produce rayos X, los cuales son dirigidos y enfocados en un blanco biológico (Niranjan 2003).

Los trabajos pioneros de muchos investigadores en la década de 1980 llevaron a una serie de modificaciones graduales y rediseño de los LINAC para su uso como sistemas de radiocirugía (Niranjan 2003). Las tecnologías del LINAC fueron modificadas mediante la incorporación de sistemas de direccionamiento mejorados (estereotácticos) y métodos para medir la precisión de la dosis administrada (Colombo 1985) (Lutz 1988) (Saunders 1988) (Winston 1988) (Betti 1989) (F. Colombo 1989) (Friedman 1989) (Loeffler 1989) (Patil 1989).

Estado actual de la técnica radioquirúrgica basada en LINAC.

En la radiocirugía basada en acelerador lineal, múltiples arcos de radiación de fotones son utilizados para disparar rayos x a un blanco definido tridimensionalmente en el espacio. La mayoría de los sistemas actualmente en funcionamiento utilizan técnicas no dinámicas en las cuales el paciente es colocado en un ángulo fijo y la cabeza del LINAC se mueve alrededor del paciente. Los pulsos de radiación penetran en el cráneo a través de estos diferentes arcos (Niranjan 2003). El desarrollo de los LINAC para radiocirugía ha mejorado la precisión de la dosis administrada, pero a un costo mayor. Se requieren de múltiples posiciones para distribuir efectivamente la dosis conformacional. Se han desarrollado diferentes técnicas y software de planeación de dosis para optimizar la conformación del planeamiento de dosis y su administración utilizando sistemas basados en LINAC. La radiocirugía de isocentro único es posible en las versiones más recientes de sistemas basados en LINAC. El pulso conformal puede ser administrado mediante el colimador multi hoja o bloques conformacionales. El colimador multi hoja consiste en múltiples "hojas" motorizadas de tungsteno que moldean un campo de tratamiento (Niranjan 2003).

La radiocirugía estereotáctica comprende la aplicación precisa de una dosis terapéutica efectiva única de radiación a un objetivo definido mediante estudios de imagen (B. Pollock 2008). En las últimas 5 décadas, la radiocirugía estereotáctica ha sido objeto de numerosos avances que han mejorado los resultados clínicos de su uso y se ha establecido como una parte crítica de la práctica y entrenamientos neuroquirúrgicos. Una revisión en la historia de la radiocirugía claramente muestra el paralelismo entre el desarrollo de nuevas tecnologías de imagen y las indicaciones para esta modalidad terapéutica. Los primeros pacientes tratados con radiocirugía fueron sometidos a sus planeaciones de dosis basados en angiografías cerebrales o radiografías de cráneo, así que la mayoría de ellos en esta primera fase eran portadores de malformaciones arteriovenosas (MAV's), tumores adyacentes a puntos anatómicos de referencia en la base del cráneo tales como la silla turca o neuralgia del trigémino, con el ganglio de Gasser como el blanco terapéutico (Leksell 1983). Con el advenimiento de la tomografía computada y la imagen por resonancia magnética (IRM), el uso potencial de la radiocirugía tanto para tumores intra como extra axiales se expandió ampliamente al poder ser estereotácticamente delimitados (B. Pollock 2008).

La radiocirugía estereotáctica es una alternativa potencial al tratamiento conservador en pacientes con lesiones quirúrgicamente consideradas como inaccesibles, y la evidencia disponible en la actualidad sugiere que conlleva a una disminución en la presentación de hemorragias, especialmente a los dos años o más del tratamiento (D. L. Kondziolka 1995) (Amin-Hanjani 1998) (Hasegwa 2002) (Liu 2005).

La radiocirugía es una modalidad que se ha establecido firmemente como una opción para los pacientes que son portadores de malformaciones arteriovenosas pequeñas o de moderado tamaño. Después de un periodo de latencia de 1 a 5 años, la mayoría de los pacientes que son portadores de una malformación arteriovenosa y sometidos a este manejo presentan una eliminación casi completa del riesgo de hemorragia intracraneal (B. Pollock 2008). Los cambios histopatológicos secuenciales después de la irradiación a una malformación arteriovenosa incluye el daño temprano a las células endoteliales seguido de un engrosamiento de la capa íntima secundario a la proliferación de células de músculo liso, que producen una matriz extracelular, degeneración celular y hialinización (Schneider BF 1997). Los estudios han demostrado que la probabilidad de obliteración se relaciona en forma primaria con la dosis de radiación administrada (Flickinger JC 1996) (Karlsson B 1997). Aunque algunos trabajos iniciales sugerían que la

radiocirugía incrementa el riesgo de sangrado durante el periodo de latencia, análisis más detallados en esta cuestión han confirmado que el riesgo de resangrado o no se modifica (Pollock BE 1996) o disminuye (L. I. Karlsson B 2001) (Maruyama K 2005).

El objetivo de la radiocirugía en cavernomas es el mismo que en radiocirugía de malformaciones arteriovenosas: proteger al paciente de un riesgo futuro de hemorragia intracraneal (B. Pollock 2008). Sin duda, los resultados positivos advertidos después de la radiocirugía para malformaciones arteriovenosas llevaron al tratamiento radioquirúrgico de pequeñas poblaciones de pacientes con malformaciones cavernosas. El efecto de la radiocirugía en los canales simples endoteliales de los cavernomas ha sido pobremente entendido como resultados del pequeño número de lesiones estudiadas. En el estudio de Gewirtz y col, se examinaron 11 malformaciones vasculares ocultas que fueron resecadas de 1 a 10 años después de haber recibido radiocirugía como tratamiento inicial y éstas fueron comparadas Histopatológicamente con un grupo de control de lesiones no irradiadas (Gewirtz RJ 1998). El único hallazgo patológico de las lesiones irradiadas comparado con las no irradiadas fue la presencia de necrosis fibrinoide, y todas las lesiones irradiadas mostraron canales vasculares patentes. Es de notarse que 10 de los pacientes habían presentado hemorragias recurrentes posteriores a la radiocirugía y se consideraron como fallas al tratamiento, por lo que no fueron representativos de los pacientes considerados "exitosos" en radiocirugía para cavernomas. Karlsson y col, reportan un paciente sometido a radiocirugía por malformación cavernosa, cuya lesión no mostraba ningún cambio por resonancia magnética 5 años postratamiento (Karlsson 1998). El estudio histológico mostró que más del 75% de la lesión se encontraba obliterada. De forma más reciente, en el estudio de Nyáry y col, se analiza el cavernoma de un paciente que había sido sometido a radioterapia fraccionada con una dosis total de 40Gys 1 año previo al estudio (Nyáry 2007). Esta malformación cavernosa mostraba una destrucción endotelial con fibrosis importante y degeneración hialina, formación de tejido cicatrizal. Muchos vasos se encontraban obliterados; sin embargo existía un gran número de conductos vasculares de neoformación. De forma global, parece que la radiocirugía es capaz de inducir una respuesta similar en malformaciones cavernosas a la observada en malformaciones arteriovenosas subtotalmente obliteradas, aunque son pocos los especímenes estudiados hasta la fecha (B. Pollock 2008).

El papel de la radiocirugía estereotáctica, por tanto, en el tratamiento de malformaciones cavernosas es más bien controversial y se encuentra en plena evolución (Pollock 2000) (N. P. Zhang 2000) (Regis 2000) (Hasegwa 2002) (D. L. Kondziolka 1995) (Karlsson 1998) (Chang SD 1998) (Amin-Hanjani 1998) (Mitchell 2000) (Liu 2005) (Liscak 2005). Originalmente la terapia con radiación fue asociada a una importante morbilidad secundaria al edema inducido por radiación (Pollock 2000). En los estudios iniciales, existen tasas elevadas de complicaciones en las series publicadas disponibles, esto, en asociación a la experiencia clínica de algunos, ha disuadido a muchos para utilizar el tratamiento con radiocirugía en pacientes con malformaciones cavernosas (Singer 2007). Los protocolos actuales utilizan menores dosis de radiación y mayor precisión en el tratamiento. Estos protocolos han mostrado resultados razonablemente buenos para lesiones que se consideraban quirúrgicamente irresecables o de alto riesgo (Hasegwa 2002) (Liu 2005) (Liscak 2005) (Kim 2005). Los factores posiblemente relacionados con las tasas de complicaciones observadas en la radiocirugía de cavernomas, además de la planeación de la dosis, probablemente incluyan el incluir en el blanco el halo de hemosiderina en el parénquima cerebral más que el nido malformativo únicamente, y el efecto sensibilizante a radiación del hierro (B. Pollock 2008)

Tasas de sangrado y complicaciones en pacientes tratados con radiocirugía. RS radiocirugía.

Autor.	Pacientes (n)	Media de seguimiento (años)	Tasa de hemorragia anualizada			Complicaciones relacionadas a la radiación.	Déficits neurológicos permanentes	Mortalidad.	Tipo de radiocirugía
			pre	Post 1	Post 2				
Kondziolka et al. (1995)	47	3.6	32%	8.8%	1.1%	26%	4%	0	Gamma Knife
Amin-Hanjani et al. (1998)	73	5.4	17.4%	22.4%	4.5%	16%	16%	3%	Acelerador de protones
Chang et al. (1998)	57	7.5%	¿?	9.4%	1.6%	10.5%	1.7%	3.5%	Acelerador de protones de helio y acelerador lineal.
Karlsson et al. (1998)	22	6.5	¿?	10-12%	5%	27%	22.7%	0	Gamma knife
Mitchell et al (2000)	18	4.5	13%	3.7%	-	16.6%	5.5%	0	Gamma knife
Pollock et al (2000)	17	4.2	24.8%	8.8%	2.9%	59%	41%	0	Gamma knife
Hasegawa et al. (2002)	82	5	-	12.3%	0.76%	13.4%	-	0	Gamma Knife
Liu et al. (2005)	125	5.4	-	10.3%	3.3%	2.4%	-	0	Gamma Knife

Modificado de: Bertalanffy y col. Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg Rev* (2002) 25:1-53. **Pre:** tasa de sangrado preoperatoria; **Post 1:** tasa de sangrado en los 2 primeros años postoperatorios; **Post 2:** tasa de sangrado posterior al segundo año postoperatorio.

Como ejemplos, un análisis retrospectivo de 95 pacientes con 98 lesiones, encontró que la radiocirugía estereotáctica estaba asociada con una caída significativa de la tasa anualizada de sangrado de 17 a 5% después de un periodo de latencia de dos años postratamiento (Amin-Hanjani 1998). Sin embargo, a un seguimiento promedio de 5.4 años, la incidencia de daños neurológicos permanentes y mortalidad fueron de 16 y 3%, respectivamente, y estas complicaciones fueron atribuidas a las lesiones inducidas por radiación. Además, los efectos combinados de la lesión inducida por radiación y la progresión clínica de la lesión conllevaron a un deterioro clínico neurológico importante durante el periodo de seguimiento.

Valoración del resultado de la radiocirugía para malformaciones cavernosas.

Protección en hemorragia.

Resulta difícil evaluar de forma precisa la eficacia de la radiocirugía en malformaciones cavernosas en relación al riesgo subsecuente de hemorragia intracraneal por dos razones principales. La primera es que, a diferencia de la radiocirugía para malformaciones arteriovenosas en la cual la obliteración puede ser confirmada en angiografía, las malformaciones cavernosas frecuentemente no muestran ningún cambio en las imágenes de resonancia magnética postratamiento y es el curso clínico del paciente el que debe seguirse para determinar si la radiocirugía ha disminuido el

riesgo de sangrado o de nuevos eventos neurológicos (B. Pollock 2008). Segundo, la historia natural de esta enfermedad continúa siendo pobremente entendida (Barker FG II 2001) (D. L. Kondziolka 1995) (P. W. Porter 1997). El método estadístico clásico utilizado para determinar el efecto de la radiocirugía ha sido el comparar la tasa de hemorragia en el periodo pre tratamiento con la obtenida del periodo post radiocirugía. De cualquier forma, como muchos pacientes tienden a ser tratados poco después de un episodio de sangrado, existe una tendencia en esta metodología a sobreestimar el riesgo anual de sangrado. Más aún, observaciones realizadas muestran que los cavernomas no tratados tienden a presentar episodios de sangrado aglomerados en un espacio de tiempo o en “racimos” seguidos de periodos quiescentes, esto genera la pregunta sobre si la radiocirugía tiene algún efecto en el riesgo de hemorragia en estos pacientes (Barker FG II 2001).

Protección en crisis convulsivas.

La radioterapia estereotáctica también ha sido utilizada para el tratamiento de malformaciones cavernosas corticales sintomáticas que se manifestaron inicialmente con crisis convulsivas (Regis 2000) (Liu 2005). Estas lesiones fueron consideradas quirúrgicamente irreseccables, generalmente debido a su localización en áreas corticales elocuentes. La radioterapia estereotáctica redujo la incidencia de crisis convulsivas en aproximadamente 50% de los pacientes con efectos secundarios mínimos. Se recomienda por algunos, el evitar la radiocirugía en casos familiares debido a las anomalías genéticas subyacentes en estos pacientes (Regis 2000) (Conway 2006). La región mesiotemporal ha sido asociada con el mayor riesgo de falla en el control de crisis convulsivas (B. Pollock 2008). Dos estudios han comparado el control de crisis en pacientes con malformaciones cavernosas tratadas con radiocirugía o con resección quirúrgica. Shih y Pan compararon 46 pacientes con cavernomas supratentoriales únicos sometidos a cirugía (n=16) y radiocirugía (n=30), con 79% de pacientes libres de crisis en el grupo quirúrgico contra 25% en el grupo de radiocirugía (Shih Y 2005). De forma similar, Hsu y col, encontraron en un estudio de 29 pacientes un 87% de pacientes libres de crisis en el grupo quirúrgico comparado con un 64% en pacientes tratados con radiocirugía basada en acelerador lineal (Hsu P 2007). Consecuentemente, siempre que sea técnicamente posible, la resección quirúrgica debe considerarse la primera opción de tratamiento en pacientes con malformaciones cavernosas y epilepsia asociada a la lesión (B. Pollock 2008).

OBJETIVOS:

Objetivo General.

Evaluar los resultados clínicos del tratamiento quirúrgico y radioquirúrgico en los pacientes con diagnóstico de malformaciones cavernosas del sistema nervioso central tratados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en el periodo de tiempo comprendido entre el 1° de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2007.

Objetivos particulares.

En los pacientes con diagnóstico de malformación cavernosa del sistema nervioso central sometidos a tratamiento microquirúrgico en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, determinar:

- Riesgo de sangrado pre tratamiento mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por paciente por año*.
- Riesgo de sangrado pre tratamiento mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por lesión por año*.
- Riesgo de sangrado pre tratamiento en lesiones *infratentoriales del tallo cerebral* mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por paciente por año*.
- Riesgo de sangrado pre tratamiento en lesiones *supratentoriales* mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por paciente por año*.
- Riesgo de sangrado pre tratamiento en lesiones *infratentoriales del tallo cerebral* mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por lesión por año*.
- Riesgo de sangrado pre tratamiento en lesiones *supratentoriales* mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por lesión por año*.
- Riesgo de sangrado postoperatorio mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por paciente por año*.
- Riesgo de sangrado postoperatorio mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por lesión por año*.
- Riesgo de sangrado postoperatorio en lesiones *supratentoriales* mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por paciente por año*.
- Riesgo de sangrado postoperatorio en lesiones *infratentoriales del tallo cerebral* mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por paciente por año*.
- Riesgo de sangrado postoperatorio en lesiones *supratentoriales* mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por lesión por año*.
- Riesgo de sangrado postoperatorio en lesiones *infratentoriales del tallo cerebral* mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por lesión por año*.
- Conocer el resultado del control de crisis convulsivas postoperatorias mediante el cálculo del porcentaje de pacientes con estatus de Engel IA postoperatorio en relación al total de pacientes tratados con este diagnóstico.
- Conocer el resultado clínico mediante el cálculo del *Índice de Karnofsky* en el periodo pre tratamiento y en el postoperatorio.
- Conocer el resultado clínico en lesiones *supratentoriales* mediante la el cálculo del *Índice de Karnofsky* en el periodo pre tratamiento y en el postoperatorio.
- Conocer el resultado clínico en lesiones *infratentoriales del tallo cerebral* mediante la el cálculo del *Índice de Karnofsky* en el periodo pre tratamiento y en el postoperatorio.

En los pacientes con diagnóstico de malformación cavernosa del sistema nervioso central sometidos a tratamiento radioquirúrgico en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, determinar:

- Riesgo de sangrado pre tratamiento mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por paciente por año*.
- Riesgo de sangrado pre tratamiento mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por lesión por año*.
- Riesgo de sangrado pre tratamiento en lesiones *supratentoriales* mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por paciente por año*.
- Riesgo de sangrado pre tratamiento en lesiones *infratentoriales del tallo cerebral* mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por paciente por año*.
- Riesgo de sangrado pre tratamiento en lesiones *supratentoriales* mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por lesión por año*.
- Riesgo de sangrado pre tratamiento en lesiones *infratentoriales del tallo cerebral* mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por lesión por año*.
- Riesgo de sangrado postoperatorio mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por paciente por año*.
- Riesgo de sangrado postoperatorio mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por lesión por año*.
- Riesgo de sangrado postoperatorio en lesiones *supratentoriales* mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por paciente por año*.
- Riesgo de sangrado postoperatorio en lesiones *infratentoriales del tallo cerebral* mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por paciente por año*.
- Riesgo de sangrado postoperatorio en lesiones *supratentoriales* mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por lesión por año*.
- Riesgo de sangrado postoperatorio en lesiones *infratentoriales del tallo cerebral* mediante el cálculo de la *tasa de riesgo de hemorragia intracraneal por lesión por año*.
- Conocer el resultado del control de crisis convulsivas postoperatorias mediante el cálculo del porcentaje de pacientes con estatus de Engel IA postoperatorio en relación al total de pacientes tratados con este diagnóstico.
- Conocer el resultado clínico mediante el cálculo del *Índice de Karnofsky* en el periodo pre tratamiento y en el postoperatorio.
- Conocer el resultado clínico en lesiones *supratentoriales* mediante la el cálculo del *Índice de Karnofsky* en el periodo pre tratamiento y en el postoperatorio.
- Conocer el resultado clínico en lesiones *infratentoriales del tallo cerebral* mediante la el cálculo del *Índice de Karnofsky* en el periodo pre tratamiento y en el postoperatorio.

Realizar la comparación entre el grupo de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico con el de los pacientes sometidos a tratamiento radioquirúrgico en relación a los resultados obtenidos del cálculo de las variables previamente mencionadas.

JUSTIFICACION.

Como se comenta en los antecedentes del presente trabajo, el tratamiento de las malformaciones cavernosas del sistema nervioso central constituye un tema de debate dentro del área de las neurociencias aplicadas, debido a las características intrínsecas de la lesión y la falta de conocimientos concluyentes en relación con la fisiopatogenia, historia natural y evaluación de los resultados de tratamiento, principalmente en lo que se refiere al riesgo de sangrado por paciente y por lesión especialmente en las lesiones consideradas de alto riesgo por su localización, como las malformaciones cavernosas de tallo cerebral, así como el control de otras manifestaciones clínicas, principalmente crisis convulsivas en las malformaciones cavernosas supratentoriales. A pesar del avance registrado en los últimos 20 años en relación al conocimiento de esta enfermedad, estos temas controversiales persisten hasta la actualidad. En este contexto no se cuenta en la actualidad con un estudio descriptivo de las series de casos entre la radiocirugía y la microcirugía en pacientes con diagnóstico de malformaciones cavernosas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, los resultados que se obtengan en relación a la historia natural, riesgos de sangrado, crisis convulsivas y valoración de resultados tanto en el grupo quirúrgico como en el radioquirúrgico en la población tratada en esta Institución serán de utilidad para la toma de decisiones, además de fundamentar la realización de un algoritmo de tratamiento.

METODOLOGÍA.

Diseño del estudio.

Estudio descriptivo, longitudinal retrospectivo de series de caso.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico de malformaciones cavernosas tratados con microcirugía resectiva o radiocirugía estereotáctica en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía durante el periodo comprendido del 1° de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2007.
- Con expediente clínico completo.
 - Incluyendo en el grupo quirúrgico:
 - Historia clínica completa.
 - Nota de ingreso y preoperatoria con exploración neurológica completa.
 - Nota de procedimiento quirúrgico.
 - Reporte histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica.
 - Notas de evolución postoperatoria y de seguimiento.
 - Estudios de gabinete preoperatorios: resonancia magnética de cráneo.
 - Estudios de gabinete postoperatorios: resonancia magnética y/o tomografía axial computada de cráneo.
 - Incluyendo en el grupo radioquirúrgico:
 - Historia clínica completa.
 - Nota preoperatoria con exploración neurológica completa.
 - Nota de procedimiento radioquirúrgico.
 - Notas de evolución postoperatoria y de seguimiento.
 - Estudios de gabinete preoperatorios: resonancia magnética de cráneo incluyendo secuencias de eco spin rápido y/o eco gradiente y panangiografía cerebral.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que hayan fallecido por otra causa médica no relacionada durante el periodo comprendido previamente.
- Pacientes cuyo diagnóstico histopatológico definitivo consistiera en otro diferente al de malformación cavernosa/cavernoma/angioma cavernoso/hemangioma cavernoso.
- Pacientes en el grupo radioquirúrgico en quienes el estudio de panangiografía cerebral preoperatoria demostrara la presencia de otra lesión vascular no asociada al diagnóstico presuntivo de malformación cavernosa/cavernoma/angioma cavernoso/hemangioma cavernoso.

VARIABLES DE ESTUDIO.

Dependiente.

- Valoración neurológica calculada en el índice de Karnofsky.
- Eventos hemorrágicos intracraneales posteriores al tratamiento.
- Desaparición de crisis convulsivas mediante la determinación de la escala de Engel.

Independiente.

- Tratamiento realizado:
 - Resección microneuroquirúrgica.
 - Radiocirugía estereotáctica.

Otras.

- Edad, género, otras complicaciones.

Definición de las variables.

Evaluación neurológica. Examinación del sistema nervioso central, incluyendo una evaluación sistemática de la función de cada componente del sistema nervioso central y periférico, incluyendo la evaluación de: 1) nervios craneales, 2) función motora, 3) función sensitiva, 4) reflejos, 5) cerebelo, 6) funciones mentales superiores, 7) sistema nervioso autónomo.

Definición operacional. Interpretación de la función neurológica al índice de Karnofsky (Karnofsky DA 1948) durante la estancia intrahospitalaria preoperatoria, en los primeros 30 días del postoperatorio y en la última evaluación de seguimiento registradas en el expediente clínico.

Valor.	Definición.	Equivalencia neurológica.
100%	Normal. No hay evidencia de enfermedad.	Integro.
90%	Posibilidad de llevar vida normal; ligeros signos o síntomas de enfermedad.	Síntomas neurológicos no incapacitantes.
80%	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad.	Déficit neurológico focal no incapacitante.
70%	Posibilidad de cuidar de sí mismo; imposibilidad de llevar una actividad normal o de realizar un trabajo activo.	Déficit neurológico focal en nervios craneales o motor de lateralidad dominante >3/5.
60%	Requiere asistencia ocasionalmente, pero tiene posibilidades de llevar a cabo la mayoría de sus necesidades personales.	Déficit neurológico focal o del lenguaje motor, o motor de lateralidad no dominante <3/5
50%	Requiere asistencia y frecuentes cuidados médicos.	Déficit neurológico focal, en lenguaje sensitivo o motor lateralidad dominante <3/5
40%	Incapacitado; requiere asistencia y cuidados médicos especiales.	Déficit neurológico focal en nervios craneales bajos o cuadriparesia <3/5
30%	Incapacidad severa; está indicada la hospitalización. No hay inminencia de muerte.	Datos de hipertensión intracraneal sin evidencia de lesión en centros neurovegetativos del tallo cerebral.

20%	Muy enfermo, es necesario hospitalizar; requiere tratamiento de sostenimiento.	Estupor profundo/datos de lesión en centros neurovegetativos del tallo cerebral.
10%	Moribundo. Progreso rápido fatal.	Coma/datos de lesión irreversible y progresiva en centros neurovegetativos del tallo cerebral.
0%	Muerto	Muerto

Hemorragia intracraneal: acúmulo no circunscrito de sangre que se infiltra en los tejidos tras la ruptura de un vaso sanguíneo en el compartimento intracraneal (González-Sanz 1999).

Definición operacional: eventos clínicos de inicio abrupto caracterizados por cefalea asociada a deterioro de la función neurológica con evidencia en estudios de neuroimagen de la presencia de sangrado en el compartimento intracraneal cuya localización es atribuible a la presencia del angioma cavernoso.

Crisis convulsiva: manifestación(es) de actividad epiléptica (excesiva o hipsincrónica) usualmente auto limitada de las neuronas cerebrales (Luders 1998).

Definición operacional: se determinó la presencia o ausencia de las mismas de acuerdo con los antecedentes determinados en la historia clínica y la valoración neurológica/neurofisiológica perioperatoria y en el seguimiento postoperatorio. Se determinó que un paciente se encontraba libre de crisis de acuerdo al estadio IA de la clasificación de Engel. (I= libre de crisis incapacitantes; A=Libre de crisis desde la cirugía) (Engel 1987).

Resección microneuroquirúrgica. Comprende el procedimiento neuroquirúrgico enfocado en un abordaje a través de un punto de acceso clave (“keyhole”) atraumático y no invasivo en el sistema nervioso central (Yasargil 1996).

Definición operacional: pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico mediante craneotomía o craniectomía con exposición y resección directa del angioma cavernoso con técnicas microquirúrgicas y asistencia por técnicas de navegación por imagen o monitoreo electrofisiológico, o ninguna de las dos, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez” durante el periodo comprendido por el estudio.

Radiocirugía estereotáctica: administración guiada por sistemas de localización estereotáctica de una dosis de radiación concentrada en un blanco definido en una sesión de tratamiento única (Niranjan 2003).

Definición operacional: Pacientes con angiomas cavernosos sometidos a tratamiento con el uso del sistema LINAC (BrainLAB®, Heimstetten, Germany) del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez” durante el periodo comprendido por el estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Al tratarse de un estudio retrospectivo, comparativo de series de caso no existen.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS.

No aplican.

RESULTADOS.

Población de pacientes.

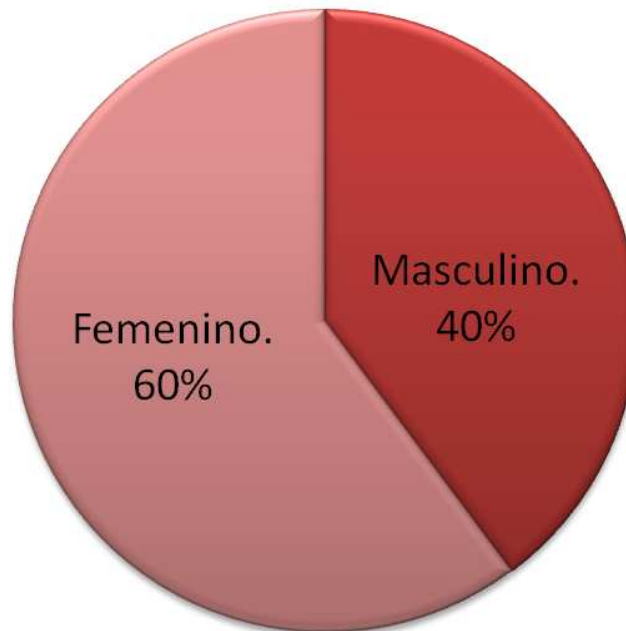
En base a la revisión realizada de los registros médicos y expedientes clínicos, un total de 108 pacientes con diagnóstico de angioma cavernoso y cumpliendo los criterios de admisión fueron admitidos al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía entre 2000 y 2007. De los cuales 5 fueron excluidos por determinarse un diagnóstico histopatológico definitivo diferente al de ingreso en el postoperatorio y 5 se excluyeron por no aceptar ninguno de los dos tratamientos a evaluar en el estudio.

Quedando un total de 98 pacientes (39 hombres [39.79%] y 59 mujeres [60.20%], relación hombre: mujer 1.5:1) (tabla 1), de los cuales 54 (23 hombres [42.59%] y 31 mujeres [57.41%]) fueron sometidos a tratamiento microquirúrgico y 44 (16 hombres [36.36%] y 28 mujeres [63.63%]) a tratamiento con radiocirugía estereotáctica. En estos 98 pacientes se trataron un total de 113 lesiones, 60 (53.1%) mediante microcirugía y 53 (46.9%) mediante radiocirugía.

Tabla 1. Frecuencia de casos por sexo en 98 pacientes con malformaciones cavernosas tratadas.

Sexo	Número de pacientes.	Porcentaje.
Masculino.	39	39.7%
Femenino.	59	60.2%

Frecuencia de casos por sexo en 101 pacientes con angiomas cavernosos distribuidos por sexo.

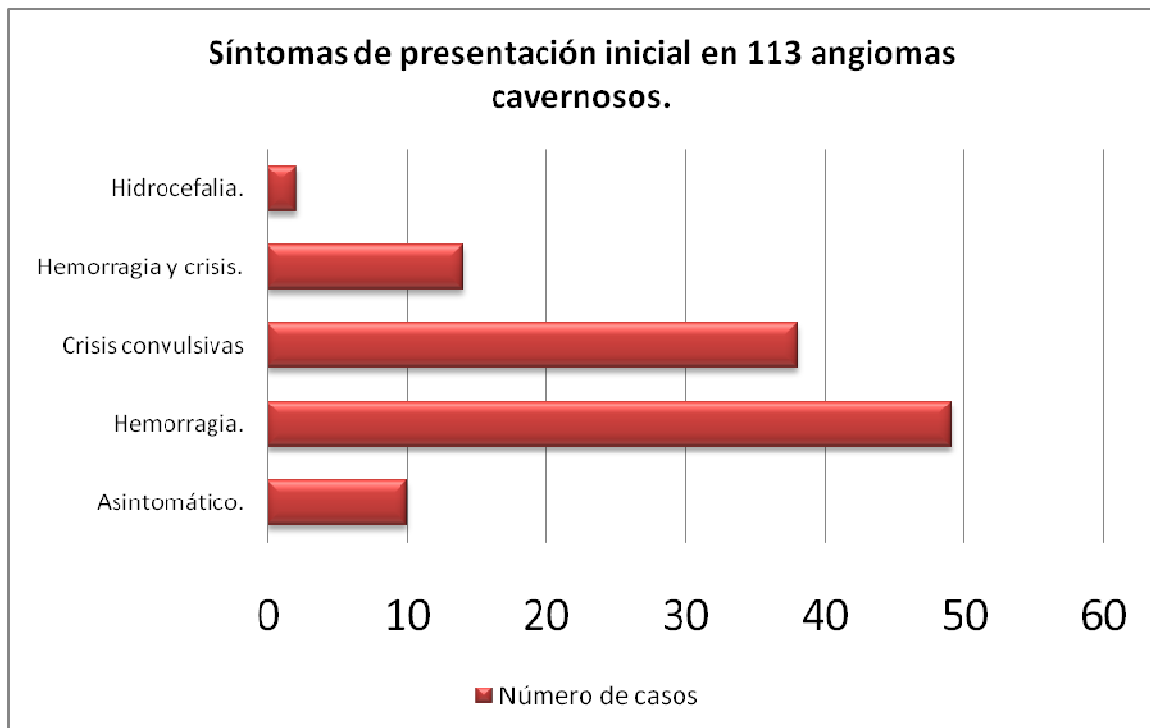


La media de edad de inicio de los síntomas fue de 31.9 años (rango de 8 a 70 años), y la media de edad al momento del tratamiento fue de 34.9 años (rango de 8 a 74 años).

La media de seguimiento fue de 35.2 meses (2.9 años), (rango de 2 meses a 105 meses; 0.16-8.75 años). Considerando las 113 lesiones tratadas, éstas se presentaron con clínicamente con crisis convulsivas, hemorragia o ambos, así como hidrocefalia, fueron tratadas 10 lesiones asintomáticas (8.8%), todas ellas en el grupo de radiocirugía, en el contexto de cavernomatosis múltiple. La hemorragia intracraneal como síntoma único fue el síntoma de presentación más frecuente encontrado en esta serie de casos comprendiendo el 43.4% y en asociación con epilepsia en el 12.4% representando un total de 55.7%. La epilepsia como manifestación clínica única se presentó en el 33.6% de los casos y asociado a hemorragia en el 12.4% representando un total de 46% (tabla 2).

Tabla 2. Síntomas de presentación en 113 lesiones tratadas por microcirugía o radiocirugía.

Síntoma.	Frecuencia (n).	Porcentaje.
Asintomático.	10	8.8%
Hemorragia.	49	43.4%
Epilepsia.	38	33.6%
Hemorragia y epilepsia.	14	12.4%
Hidrocefalia.	2	1.8%



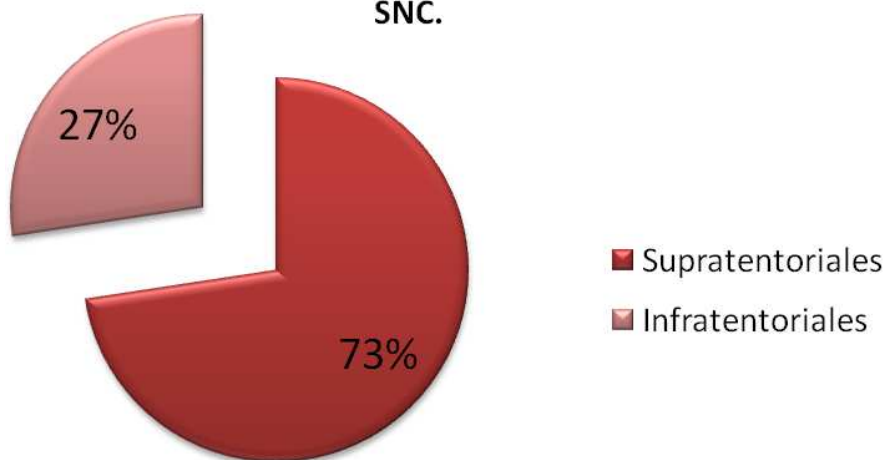
Según su localización en el sistema nervioso central, 72% de las lesiones se encontraron en el espacio supratentorial, siendo el lóbulo frontal el sitio de localización más frecuente, encontrándose en el 23% de los casos. Los cavernomas de localización infratentorial (tallo cerebral y cerebelo) representaron el 27.4% de los casos.

La localización de las 113 lesiones tratadas se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Localización de 113 malformaciones cavernosas tratadas por microcirugía o radiocirugía.

Localización.	Número de cavernomas.	Porcentaje.
Frontal	26	23.0%
Temporal	23	20.4%
Parietal	15	13.3%
Occipital	1	.9%
Insular	6	5.3%
Capsular	5	4.4%
Tallo	24	21.2%
Cerebelosa	7	6.2%
Tálamo	4	3.5%
Cíngulo	1	.9%
Hipotalámico	1	.9%
Total de lesiones supratentoriales.	82	72.6%
Total de lesiones infratentoriales.	31	27.4%

Localización de malformaciones cavernosas en el SNC.



Grupo de pacientes con tratamiento microquirúrgico.

Un total de 54 pacientes (23 hombres [42.59%] y 31 mujeres [57.41%]) fueron sometidos a tratamiento microquirúrgico.

La media de edad en el momento del inicio de los síntomas fue de 28.1 años y la mediana de 26 años (rango 8 a 62 años).

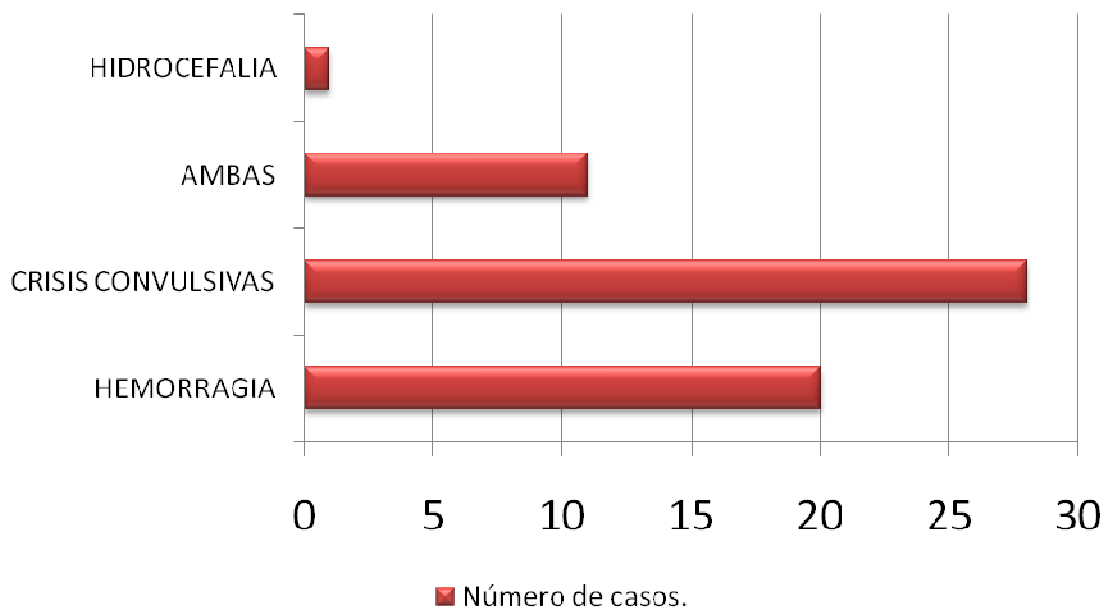
La media de edad en el momento del tratamiento fue de 30.4 años y la mediana de 29 años (rango 13 a 62 años).

La media de seguimiento fue de 38.3 meses (3.19 años), rango de 5 a 105 meses (.41 a 8.75 años)

Considerando las 60 lesiones tratadas, los síntomas de presentación se muestran en la tabla 4.

Síntoma.	Frecuencia (n)	Porcentaje.
HEMORRAGIA	20	33.3
CRISIS CONVULSIVAS	28	46.7
AMBAS	11	18.3
HIDROCEFALIA	1	1.7

Síntomas de presentación en 60 angiomas cavernosos tratados con microcirugía.

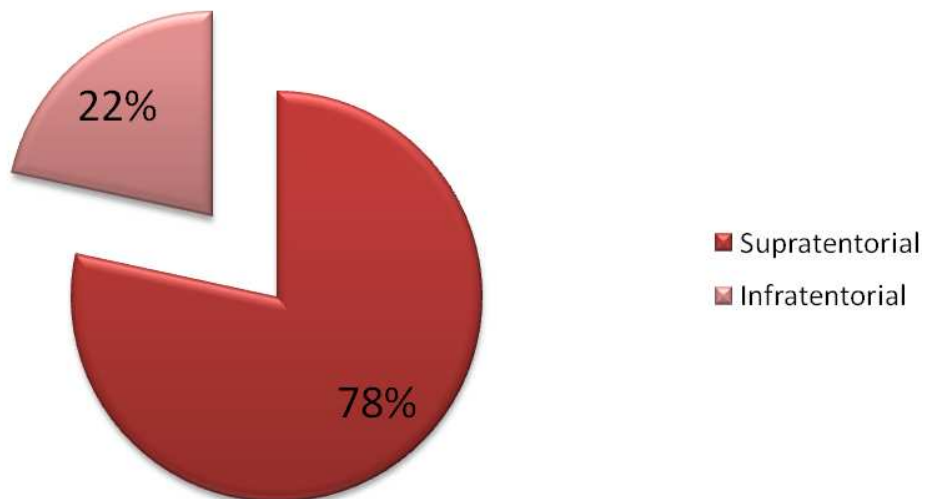


La localización de las 60 lesiones tratadas se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Localización de 60 malformaciones cavernosas tratadas por microcirugía.

Localización.	Número de cavernomas.	Porcentaje.
Frontal	18	30.0
Temporal	15	25.0
Parietal	6	10.0
Occipital	1	1.7
Insular	4	6.7
Capsular	3	5.0
Tallo	10	16.7
Cerebelosa	3	5.0
Total de lesiones supratentoriales.	47	78.4%
Total de lesiones infratentoriales.	13	21.6%

Localización de malformaciones cavernosas tratadas con microcirugía (n=60).



Grupo de pacientes con tratamiento radioquirúrgico.

Un total de 44 pacientes (16 hombres [36.36%] y 28 mujeres [63.63%]) fueron sometidos a tratamiento con radiocirugía para un total de 53 lesiones.

La media de edad en el momento del inicio de los síntomas fue de 36.2 años y la mediana de 33 años (rango 8 a 70 años).

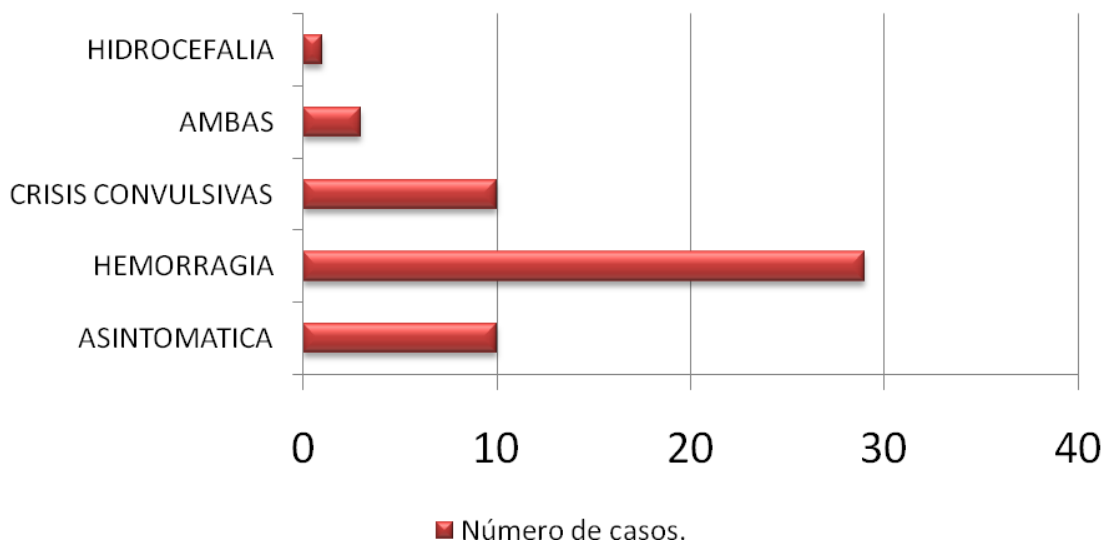
La media de edad en el momento del tratamiento fue de 39.2 años y la mediana de 37 años (rango 8 a 74 años).

La media de seguimiento fue de 31.6 meses (2.6 años), rango de 2 a 64 meses (.16 a 5.3 años)

Considerando las 53 lesiones tratadas, los síntomas de presentación de muestran en la tabla 6.

Síntoma.	Frecuencia (n)	Porcentaje.
ASINTOMATICA	10	18.9
HEMORRAGIA	29	54.7
CRISIS CONVULSIVAS	10	18.9
AMBAS	3	5.7
HIDROCEFALIA	1	1.9

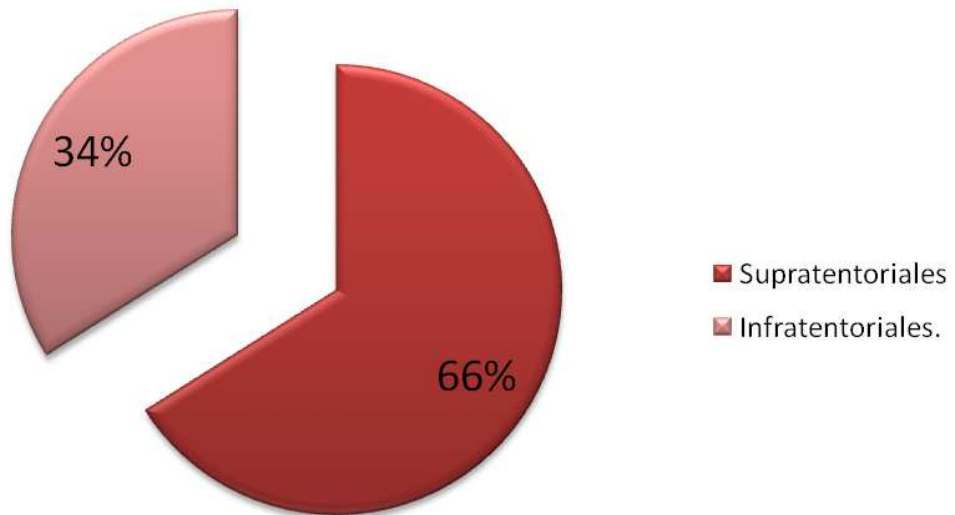
Síntomas de presentación inicial en 53 angiomas cavernosos tratados con radiocirugía.



La localización de las 53 lesiones tratadas se muestra en la tabla 7.

Tabla 7. Localización de 53 malformaciones cavernosas tratadas por radiocirugía.		
Localización.	Número de cavernomas.	Porcentaje.
Frontal	8	15.1
Temporal	8	15.1
Parietal	9	17.0
Insular	2	3.8
Capsular	2	3.8
Tallo	14	26.4
Cerebelosa	4	7.5
Tálamo	4	7.5
Cíngulo	1	1.9
Hipotalámico	1	1.9
Total de lesiones supratentoriales.	35	66.1%
Total de lesiones infratentoriales.	18	33.9%

Localización de las malformaciones cavernosas tratadas con radiocirugía (n=53).



Considerando ambas series, existió un predominio del sexo femenino, en la serie quirúrgica la presentación clínica más frecuente fueron las crisis convulsivas (46.7%), mientras que en la serie radioquirúrgica, el síntoma más frecuente fue la hemorragia intracraneal (54.7%). En relación a la localización de las lesiones, en la serie quirúrgica predominaron las lesiones frontales (30%) y temporales (24%), constituyendo estos dos grupos más de la mitad de la totalidad de las lesiones tratadas en esta serie, mientras que en el grupo radioquirúrgico la localización más frecuente fue el tallo cerebral (26.4%). Estos datos se muestran en la siguiente tabla (tabla 8).

Tabla 8. Características de principales de las dos series del estudio.

	Serie quirúrgica.	Serie radioquirúrgica.
Pacientes (n)	54	44
Sexo masculino.	42.5%	36.3%
Sexo femenino.	57.4%	63.6%
Síntomas de presentación.		
• Hemorragia.	33.3%	54.7%
• Crisis convulsivas.	46.7%	18.9%
• Ambos.	18.3%	5.7%
• Hidrocefalia.	1.7%	1.9%
• Asintomático.	0	18.9%
Localización.		
• Frontal	30%	15.1%
• Temporal	25%	15.1%
• Parietal	10%	17%
• Occipital	1.7%	0
• Insular	6.7%	3.8%
• Capsular.	5%	3.8%
• Tallo	16.7%	26.4%
• Cerebelosa	5%	7.5%
• Tálamo	0	7.5%
• Cíngulo	0	1.9%
• Hipotalámico	0	1.9%

En relación a la historia natural de la enfermedad y riesgo de sangrado en el periodo preoperatorio, las tasas anualizadas de riesgo de sangrado por persona y por lesión por año mostraron resultados similares en ambas series (ver tabla), con una disminución en las tasas de riesgo de sangrado en ambas series en el periodo de seguimiento postoperatorio. En la serie quirúrgica existió una morbilidad temprana mayor (18.3%), mientras que en la serie radioquirúrgica se presentaron más casos de déficit neurológico permanente (7.5%). No existen casos de mortalidad en las dos series (tabla 9).

Tabla 9. Riesgo de hemorragia intracraneal en pacientes con angiomas cavernosos.

	Serie quirúrgica.	Serie radioquirúrgica.
Pacientes (n)	54	44
Lesiones (n)	60	53
Edad de inicio de los síntomas.	28.7 años	36.7
Media de seguimiento.	3.19años	2.97 años
Eventos hemorrágicos pre tratamiento.	39	33
Tasa anualizada de riesgo de sangrado (persona/año)	2.51%	2.04%
Tasa anualizada de riesgo de sangrado (lesión/año)	2.26%	1.69%
Eventos hemorrágicos postratamiento.	2	1
Tasa anualizada de riesgo de sangrado postratamiento (persona/año)	1.15%	0.77%
Tasa anualizada de riesgo de sangrado postratamiento (lesión/año)	1.04%	0.64%
Complicaciones tempranas.	18.3%	1.9%
Déficit neurológico permanente.	1.7%	7.5%
Mortalidad.	0	0

Considerando únicamente las lesiones localizadas en el tallo cerebral, las tasas de riesgo de sangrado calculadas tanto por paciente/año, como lesión por año son mayores en las dos series. Con un incremento en el riesgo de sangrado en el postoperatorio en comparación al preoperatorio en la serie quirúrgica (4.48% vs 6.15%) y una disminución en la serie radioquirúrgica (3.05% vs 2.57%). Mostrando una morbilidad temprana en el 30% en la serie quirúrgica y de 7.1% en la serie radioquirúrgica y déficit neurológicos permanentes en el 14.2% de la serie radioquirúrgica sin documentarse casos de déficit permanentes en la serie quirúrgica (tabla 10).

Tabla 10. Riesgo de hemorragia intracraneal en pacientes con angiomas cavernosos infratentoriales en el tallo cerebral.

	Serie quirúrgica.	Serie radioquirúrgica.
Pacientes (n)	10	14
Lesiones (n)	10	14
Edad de inicio de los síntomas.	33 años	37.4 años
Media de seguimiento.	3.25 años	2.77 años
Eventos hemorrágicos pre tratamiento.	16	16
Tasa anualizada de riesgo de sangrado (persona/año)	4.48%	3.05%
Tasa anualizada de riesgo de sangrado (lesión/año)	4.48%	3.05%
Eventos hemorrágicos postratamiento.	2	1
Tasa anualizada de riesgo de sangrado postratamiento (persona/año)	6.15%	2.57%
Tasa anualizada de riesgo de sangrado postratamiento (lesión/año)	6.15%	2.57%
Complicaciones.	30%	7.1%
Déficit neurológico permanente.	0	14.2%
Mortalidad.	0	0

En el caso de las lesiones supratentoriales, las dos series muestran resultados similares en relación a las tasas de riesgo de sangrado anualizadas (1.61%/1.44% vs 1.62%/1.38%). Sin documentarse ningún resangrado en el periodo de seguimiento en ninguna de las dos. Con una morbilidad del 19.4% en la serie quirúrgica y de cero en la radioquirúrgica, con déficits neurológicos permanentes en el 2.38% en la serie quirúrgica y de 6.6% en la radioquirúrgica (tabla 11).

Tabla 11. Riesgo de hemorragia intracraneal en pacientes con angiomas cavernosos supratentoriales.

	Serie quirúrgica.	Serie radioquirúrgica.
Pacientes (n)	42	30
Lesiones (n)	47	35
Edad de inicio de los síntomas.	28 años	28.8años
Media de seguimiento.	3.63 años	2.76 años
Eventos hemorrágicos pre tratamiento.	19	14
Tasa anualizada de riesgo de sangrado (persona/año)	1.61%	1.62%
Tasa anualizada de riesgo de sangrado (lesión/año)	1.44%	1.38%
Eventos hemorrágicos postratamiento.	0	0
Tasa anualizada de riesgo de sangrado postratamiento (persona/año)	0%	0%
Tasa anualizada de riesgo de sangrado postratamiento (lesión/año)	0%	0%
Complicaciones tempranas.	19.4%	0
Déficit neurológico permanente.	2.38%	6.6%
Mortalidad.	0	0

En relación al control de crisis convulsivas, 32 pacientes de la serie quirúrgica y 10 de la radioquirúrgica fueron sometidos a tratamiento con el diagnóstico de epilepsia lesional. Con una edad media de 27.8 años (mediana 26 años, rango 8 a 51 años) de inicio de los síntomas en la serie quirúrgica y de 28.6 años (mediana 28.5, rango 8 a 41 años) en la serie radioquirúrgica, con una edad al tratamiento de 30.6 (mediana 29.5, rango 13 a 51 años) en la serie quirúrgica y una media de 30.9 años (mediana 30.5, rango de 21 a 47 años) en la serie radioquirúrgica, con una media de duración de las crisis antes del tratamiento de 2.8 años en la serie quirúrgica y de 2.3 años en la serie radioquirúrgica. En control de las crisis en un estadio de Engel IA se logró en el 78.1% de los pacientes de la serie quirúrgica y en una 50% de la serie radioquirúrgica, con una media de seguimiento de 3.15 años y de 2.54 años, respectivamente. Presentándose complicaciones tempranas en el 18.7% de los pacientes de la serie quirúrgica y en el 10% de la radioquirúrgica, y déficit neurológicos permanentes en el 50% de la serie radioquirúrgica y cero en la microquirúrgica (tabla 12).

Tabla 12. Control de crisis convulsivas en el periodo postoperatorio.

	Serie quirúrgica.	Serie radioquirúrgica.
Pacientes (n)	32	10
Media de seguimiento.	3.15 años (0.41-8.75)	2.54 (0.16-5.3)
Pacientes libres de crisis (n)	25	5
Porcentaje de pacientes libres de crisis.	78.1%	50%
Complicaciones tempranas.	18.7%	10%
Déficit neurológico permanente.	0	50%
Mortalidad.	0	0

Considerando la localización de las lesiones en este subgrupo de pacientes con epilepsia lesional, 12 pacientes en la serie quirúrgica y 2 en la radioquirúrgica presentaron lesiones temporales, con un control de crisis estadio Engel IA en el 83.3% de la serie quirúrgica y 50% en la radioquirúrgica. Con una morbilidad temprana de 16.6% en la serie quirúrgica y cero en la radioquirúrgica y déficit neurológico permanente de cero y 50%, respectivamente. En las lesiones extratemporales, 20 pacientes en la serie quirúrgica y 8 en la radioquirúrgica fueron sometidos a tratamiento, con un control Engel IA en el 75% en la serie quirúrgica y 50% en la radioquirúrgica, con complicaciones tempranas en el 15% y 12.5%, respectivamente y déficit neurológico permanente en ningún paciente quirúrgico y en 37.5% de la serie de radiocirugía (tabla 13).

Tabla 13. Control de crisis convulsivas en el periodo postoperatorio por localización de la lesión.

	Serie quirúrgica.	Serie radioquirúrgica.
Lesión temporal (%).	12 (37.5%)	2 (20%)
Pacientes libres de crisis (n)	10	1
Porcentaje de pacientes libres de crisis.	83.33%	50%
Complicaciones tempranas.	16.6%	0
Déficit neurológico permanente.	0	50%
Mortalidad.	0	0
Lesión extra temporal (%).	20 (62.5%)	8 (80%)
Pacientes libres de crisis (n)	15	4
Porcentaje de pacientes libres de crisis.	75%	50%
Complicaciones tempranas.	15%	12.5%
Déficit neurológico permanente.	0	37.5%
Mortalidad.	0	0

Considerando la condición clínica según el índice Karnofsky, la moda preoperatoria y postoperatoria para ambas series fue de 90, con un 94.5% de los pacientes mostrando un aumento en su puntaje o sin modificación del mismo en la serie quirúrgica y en un 86.4% en la radioquirúrgica. En los angiomas cavernosos del tallo cerebral el 90% en la serie quirúrgica y el 85.7% en la radioquirúrgica mostraron un incremento o ninguna modificación en el índice de Karnofsky en el postoperatorio (tabla 14).

Tabla 14. Condición clínica neurológica según el Índice de Karnofsky.

	Serie quirúrgica.	Serie radioquirúrgica.
IK preoperatorio.		
• 90	43.3%	46.2%
• 80	36.7%	30.8%
• 70	8.3%	9.6%
• 60	6.7%	11.5%
• 50	5%	1.9%
IK postoperatorio.		
• 100	36.7%	28.8%
• 90	31.7%	23.1%
• 80	21.7%	23.1%
• 70	0	19.2%
• 60	8.3%	3.8%
• 50	0	1.9%
• 40	1.7%	0
Incremento en el IK	64.9%	45.5%
Sin cambio en el IK	29.6%	40.9%
Empeoramiento en el IK	5.5%	13.6%
Cavernomas en tallo.		
Incremento en el IK	60%	35.7%
Sin cambio en el IK	30%	50%
Empeoramiento en el IK	10%	14.3%

DISCUSIÓN.

El presente estudio retrospectivo tiene como objetivo el estudiar la experiencia obtenida en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en el tratamiento de los angiomas cavernosos en un periodo de 7 años, realizando un estudio detallado de las características más importantes en relación con la historia natural de la enfermedad y la modificación en el riesgo de sangrado y control de crisis convulsivas tanto en la serie de casos sometidos a tratamiento quirúrgico entre enero del 2000 y diciembre del 2007 y radioquirúrgico entre marzo del 2003 y diciembre del 2007.

Debido a las características de ambas series, incluyendo las diferencias en la frecuencia los síntomas de presentación, con un predominio por el sangrado en el grupo de radiocirugía y epilepsia en el grupo microquirúrgico, así como en las diferencias en la localización de los mismos, predominantemente frontales y temporales en el grupo de cirugía y de tallo cerebral en el grupo radioquirúrgico, consideramos que no resultaba factible el análisis estadístico de las diferencias encontradas en ambas series, por lo que el estudio se limitó a realizar la descripción de los hallazgos observados, por lo tanto, reconocemos las limitaciones metodológicas de un estudio descriptivo y retrospectivo, sin embargo, consideramos los hallazgos del mismo importantes para el mejor entendimiento de la historia natural de esta enfermedad, así como de los resultados obtenidos en nuestra propia Institución en el manejo de estos pacientes. El antecedente directo de la experiencia hospitalaria en el manejo de pacientes con angiomas cavernosos corresponde al estudio de Nathal y García-Pastor (García-Pastor 2006), el cual reporta la experiencia quirúrgica una serie de 6 casos de cavernomas de localización en el tallo cerebral, realizando una revisión detallada de las características particulares de las lesiones en esta localización, así como el estudio de Moreno y col (Moreno Jiménez 2008) en el cual se realizó la revisión de una serie de 12 pacientes con cavernomas de localización profunda (tallo cerebral, núcleos de la base y tálamo) determinándose mediante estudios de resonancia magnética la respuesta volumétrica de las lesiones al tratamiento con radiocirugía LINAC, observándose una media de reducción de 52.8% a 19 meses de seguimiento, sin embargo, a nuestro conocimiento, este es el primer estudio sobre la experiencia hospitalaria de la Institución en relación con los resultados obtenidos en la modificación de la historia natural de la enfermedad, tanto en los eventos hemorrágicos como el control de las crisis convulsivas, con los tratamientos microquirúrgico y radioquirúrgico.

En relación a las características de la población que comprende nuestra serie de casos, los resultados obtenidos son similares a los referidos en la literatura internacional (Del Curling 1991) (Robinson 1991) (Pozzati 1996) (Porter 1997) (Moriarity 1999). Con una frecuencia de presentación similar en ambos sexos, con un predominio del sexo femenino 1.5:1 en nuestra serie y una edad de presentación de los síntomas entre 30 y 40 años (31.9 años en nuestra serie). Sin embargo, destaca la diferencia que encontramos en la presentación clínica, con un predominio por los eventos hemorrágicos en nuestra serie (43.4%) a diferencia de lo encontrado en los estudios recientes (Shih 2005) (Moran 1999) (Moriarity 1999), en los cuales existe un predominio de las crisis convulsivas como síntoma de presentación, sin embargo, al representar este estudio a un grupo de población de referencia a un centro de tercer nivel, es probable que la diferencia encontrada se relacione con la capacidad de detección de casos de epilepsia lesional y referencia de los mismos a centros terciarios de atención por parte de centros de primero y segundo nivel, más que a una característica particular de los angiomas cavernosos en nuestra población, aún así, esto solamente representa una posible explicación. Resulta interesante también la frecuencia relativamente elevada de cavernomas localizados en el tallo cerebral en nuestra serie (27.4%), posiblemente la explicación sea similar a lo referido anteriormente, dado la mayor frecuencia de sangrado de estas lesiones y su consiguiente asociación con déficits neurológicos en nervios

craneales y vías largas (Fritschi 1994) (Singer 2007) es probable que estos pacientes sean referidos con mayor frecuencia a centros de tercer nivel como el nuestro.

Los resultados obtenidos en relación a las tasas de riesgo de sangrado pre tratamiento son similares tanto en la serie quirúrgica como en la radioquirúrgica a lo descrito en la literatura internacional (J. A. Robinson 1991, Zabramski 1994) (Pozzati 1996) (Porter 1997) (J. C. Moriarity 1999) (Del Curling 1991). Resulta, sin embargo, interesante el observar los resultados de la modificación de las tasas de riesgo de sangrado cuando se considera el subgrupo de pacientes con cavernomas en el tallo cerebral, en donde encontramos un incremento en el riesgo de sangrado postoperatorio en la serie quirúrgica y no así en la serie radioquirúrgica, lo cual resulta opuesto a lo reportado en otras series (Amin-Hanjani 1998) (Chang 1998) (Karlsson 1998) (Mitchell 2000) (Pollock 2000) (Hasegawa 2002) (Liu 2005) posiblemente asociado al número relativamente pequeño de casos y al periodo de seguimiento, aún así, esto denota muy probablemente un incremento en el riesgo de sangrado de estas lesiones de localización crítica en casos de resecciones parciales no asociadas con el desarrollo posterior de lesiones de novo en la misma localización, como es el caso de los eventos hemorrágicos postoperatorios en la serie quirúrgica, correspondiendo todos ellos a casos de resecciones quirúrgicas parciales. La morbilidad temprana (en los primeros 30 días del postoperatorio) es similar a lo descrito en otras series, con una mayor morbilidad en la serie quirúrgica en comparación a la radioquirúrgica (30% vs 7.1%), asociado a la naturaleza invasiva del procedimiento microquirúrgico, considerando que se incluyeron en este grupo complicaciones tales como fístulas de líquidocefalorraquídeo, hematomas intra y extracraneales e infecciones de herida quirúrgica y otras complicaciones, las cuales son prácticamente inexistentes en el tratamiento radioquirúrgico, sin embargo, tampoco encontramos déficits neurológicos permanentes (aquellos que persistieron por más de 6 meses del postoperatorio y no estaban presentes antes del tratamiento) en la serie quirúrgica y si en la radioquirúrgica (14.2%), correspondiendo en su mayoría a los casos en que se desarrolló edema radioinducido clínicamente manifiesto, una complicación conocida, asociada posiblemente al efecto radiosensibilizante de la hemosiderina perilesional en los cavernomas, aunque esta cifra se encuentra dentro de los valores ya descritos en series previas (Amin-Hanjani 1998) (Chang 1998) (Karlsson 1998) (Mitchell 2000) (Pollock 2000) (Hasegawa 2002) (Liu 2005). Cuando consideramos únicamente el subgrupo de pacientes con lesiones de localización supratentorial no encontramos casos de nuevos eventos hemorrágicos postratamiento, en ninguno de los dos grupos, manteniéndose resultados similares en relación a una mayor morbilidad temprana en el grupo quirúrgico, pero con un porcentaje mayor de déficits neurológicos persistentes en el grupo de radiocirugía (2.8% y 6.6%, respectivamente), aunque estas cifras son considerablemente menores a los resultados observados en el subgrupo de pacientes con lesiones en el tallo cerebral.

En relación al control de las crisis convulsivas en el postoperatorio, solamente se consideraron en este estudio a los pacientes que alcanzaron un estadio IA en la clasificación de Engel, encontrando un mayor porcentaje de pacientes libre de crisis en el grupo de cirugía (78.1%) en relación con el de radiocirugía (50%) lo cual es acorde a lo descrito en series previas (Regis 2000) (Liu 2005) (Shih Y 2005) (Hsu P 2007), con un control mayor aún en el caso de lesiones temporales en la serie quirúrgica (83.3%) y sin modificación en el grupo extratemporal de la serie radioquirúrgica (50%) posiblemente asociado éste último resultado observado al número reducido de casos (n=8). Aún así, a diferencia de otras series, observamos un porcentaje elevado de déficits neurológicos permanentes en la serie radioquirúrgica, tanto en el grupo temporal (50%) como en el extratemporal (37.5%), aunque nuevamente el número reducido de este subgrupo de pacientes en la serie radioquirúrgica (n=10) hace difícil el realizar una interpretación concluyente de los

datos observados. Sin embargo, consideramos que estos resultados apoyan las afirmaciones realizadas por Pollock, en relación a que, siempre que sea técnicamente posible, la resección quirúrgica debe considerarse la primera opción de tratamiento en pacientes con malformaciones cavernosas y epilepsia asociada a la lesión (B. Pollock 2008).

Finalmente, es importante denotar que no observamos ningún caso de mortalidad asociada al tratamiento durante el periodo de observación registrado, asimismo, consideramos como resultados postratamiento satisfactorios desde el punto de vista clínico, aquellos pacientes quienes mantuvieron el mismo puntaje en el índice de Karnofsky en el postoperatorio o presentaron un incremento en la puntuación, comprendiendo el 94.5% de los pacientes de la serie quirúrgica y el 86.4% en la serie radioquirúrgica, lo cual pone de manifiesto los avances en las técnicas de asistencia transoperatoria y el desarrollo de protocolos de tratamiento radioquirúrgico más seguros, así como la selección cuidadosa de los casos a tratar, en concordancia con lo publicado en la literatura reciente (Fukui M 1998) (Sindou M 2000) (H. B. Bertalanffy 2002). (Hasegwa 2002) (Liu 2005) (Liscak 2005) (Kim 2005).

CONCLUSIONES.

El presente estudio reporta la experiencia hospitalaria en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en el tratamiento de angiomas cavernosos en un periodo de 7 años. Consideramos que la selección cuidadosa del paciente permanece como un punto clave para el éxito terapéutico de estas lesiones. En el caso de las malformaciones cavernosas del tallo cerebral consideramos que el tratamiento con radiocirugía estereotáctica representa una opción terapéutica viable, en relación a la morbilidad y riesgo de sangrado postoperatorio observados en la serie quirúrgica, principalmente en aquellos pacientes en quienes no exista un contacto de la lesión con una superficie pial o ependimaria o en aquellos casos en que, por las características de la lesión, se anticipe una resección parcial. Finalmente, en base a los resultados observados en el control de crisis convulsivas, consideramos que el tratamiento microquirúrgico debe ser considerado como la primera opción terapéutica, especialmente en lesiones localizadas en el lóbulo temporal, y la radiocirugía considerarse como una alternativa en los pacientes que no sean candidatos a tratamiento quirúrgico.

Se sugiere la realización de un estudio prospectivo con un periodo de seguimiento largo que permita un sustentar de forma más sólida los resultados observados.

ANEXO.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA. "MANUEL VELASCO SUAREZ".
PROTOCOLO DE INVESTIGACION.

"Cavernomas intracraneales: Comparación entre cirugía resectiva y radiocirugía".

Nombre:

Registro: Género:

Edad al diagnóstico: Edad al tratamiento:

Número de cavernomas. Localidad Tel Responsable

Localización:

Lobar. Tallo cerebral. Tálamo. Núcleos de la base. Cerebelo hemisférica/cerebelo vermisiano.

TRATAMIENTO EMPLEADO. MICROQUIRURGICO. RADIOCIRUGIA.

Fecha de tratamiento. Seguimiento (máx.) hasta diciembre 2008 Meses.

Técnica radioquirúrgica empleada:

<input type="text"/> Campos estáticos.	<input type="text"/> Arcos dinámicos.	<input type="text"/> Conos.	<input type="text"/> Intensidad modulada.
--	---------------------------------------	-----------------------------	---

Número de campos/ arcos.

Volumen del cavernoma. Dosis periferia. Isocentro.

Volumen de seguimiento por imagen de resonancia magnética. Cm³ Fecha última IRM

Obliteración por última IRM SI NO Meses Post tto. IRM

Elocuencia (si/no)* *corteza sensitivo motora/corteza visual/lenguaje/tálamo/hipotálamo/cápsula interna /tallo cerebral/pedúnculos cerebelosos/núcleos cerebelosos profundos.*

Hemorragia previa. SI NO Número de hemorragias

Epilepsia. SI NO Igel Pre: Post:

Complicaciones posteriores al tratamiento:

Resangrado. SI NO Meses Post tto. Meses Post tto.

Duración de la cirugía.

Resección Parcial: Total:

ÍNDICE DE KARNOFSKY Pre Post 30 días Post última cita.

RANKIN. Pre Post 30 días Post última cita.

GOS Post 30 días Post última cita.

Bibliografía.

1. Abe, T, Singer, RJ, Marks, MP, et al. «Coexistence of occult vascular malformations and developmental venous anomalies in the central nervous system: MR evaluation.» *AJNR Am J Neuroradiol.* 19 (1998): 51.
2. Aiba, T, Tanaka, R, Koike, T. «Natural history of intracranial cavernous malformations.» *J Neurosurg*, 1995: 83:56.
3. Al-Shahi, Warlow, C. «A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults.» *Brain*, 2001: 124:1900-1926.
4. Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Ojemann RG, Crowell RM. «Risks of surgical management for cavernous malformations of the nervous system.» *Neurosurgery*, 1998: 42:1220-1227.
5. Amin-Hanjani, S, Ogilvy, CS, Candia, GJ. «Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: Kjellberg's experience with proton beam therapy in 98 cases at the Harvard cyclotron.» *Neurosurgery*, 1998: 42:1229.
6. Ammar, A. «Lars Leksell vision -radiosurgery.» *Acta Neurochir (Wien)*, 1994: Suppl 62:1-4.
7. Appiah, GA, Knuckey, NW, Robbins, PD. «Extradural spinal cavernous hemangioma: case report and review of the literature.» *J Clin Neurosci*, 2001: 8:176-179.
8. Ardeshiri, A, Ardeshiri, A, Beiras-Fernandez, A, Steinlein, OK, Winkler, PA. «Multiple cerebral cavernous malformations associated with extracranial mesenchymal anomalies.» *Neurosurg Rev.*, 2008: 31:11-18.
9. Awad IA, Robinson JR, Mohanty S, Esters ML. «Mixed vascular malformations of the brain: clinical and pathogenetic considerations.» *Neurosurgery*, 1993: 33:179-188.
10. Awar, I. «Genetics. Unfolding knowledge on cerebral cavernomas.» *Surg Neurology.*, 2005: 63:317-318.
11. Barker FG II, Amin-Hanjabi S, Butler WE, Lyons S, Ojemann RG, Chapman PH, Ogilvy CS. «Temporal clustering of hemorrhages from untreated cavernous malformations of the central nervous system.» *Neurosurgery*, 2001: 49:15-25.
12. Barrow DL, Krisht A. «Cavernous malformations and hemorrhage.» En *Cavernous malformations*, de Barrow DL (eds) Awad IA, 65-80. AANS, Park Ridge, 1993.
13. Barrow, DL. «Classification and Natural History of Cerebral Vascular Malformations: Arteriovenous, Cavernous and Venous.» *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 1997: 6:4 264-267.
14. Bartolomei, F, Lemarquis, P, Alicerif, A, Lepillouer-Prost, A, Sayag, J, Khalil, R. «Angiomatose cavernomateuse systématisée avec localisations multiples cérébrales et cutanées.» *Rev Neurol.*, 1992: 148:568-570.
15. Batjer, HH. «Comment: Risks of surgical management for cavernous malformations of the nervous system.» *Neurosurgery*, 1998: 42:1227.

16. Baumann, CR, Acciarri, N, Bertalanffy, H, et al. «Seizure outcome after resection of supratentorial cavernous malformations: a study of 168 patients.» *Epilepsia*, 2007: 48:559.
17. Bergametti, F, Denier, C, Labauge, P, et al. «Mutations within the programmed cell death 10 gene cause cerebral cavernous malformation.» *Am J Hum Genet*, 2005: 76:42.
18. Bertalanffy H, Gilsbach JM, Eggert HR, Seeger W. «Microsurgery of deep-seated cavernous angiomas: report of 26 cases.» *Acta Neurochir (Wien)*, 1991: 108:91-99.
19. Bertalanffy H, Kühn G, Scheremet R, Seeger W. «Indications for surgery and prognosis in patients with cerebral cavernous angiomas.» *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 1992: 32:659-666.
20. Bertalanffy, H, Benes, L, Miyazawa, T, Alberti, O, Siegel, AM, Sure, U. «Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients.» *Neurosurg Rev.*, 2002: 25:1-53.
21. Bertalanffy, H, Seeger W. «The dorsolateral, suboccipital transcondylar approach to the lower clivus and posterior portion of the craniocervical junction.» *Neurosurgery.*, 1991: 29:815-821.
22. Betti, OO, Munari, C, Rosler, R. «Stereotactic radiosurgery with the linear accelerator: treatment of arteriovenous malformations.» *Neurosurgery*, 1989: 24:311-321.
23. Bicknell, JM, Carlow, TJ, Kornfeld, M, et al. «Familial cavernous angiomas.» *Arch Neurol.*, 1978: 35:746-749.
24. Boecher-Schwarz HG, Grunert P, Guenther M, Kessel G, Mueller-Forell W. «Stereotactically guided cavernous malformation surgery.» *Minim Invasive Neurosurg*, 1996: 39:50-55.
25. Bouillot P, Dufour H, Roche PH, Lena G, Graziani N, Grisoli F. «Malformations vasculaires angiographiquement occultes du tronc cérébral. À propos de 25 cas.» *Neurochirurgie*, 1996: 42:189-201.
26. Boukobza, Y, Enjolras, O, Guichard, JP, et al. M. «Cerebral developmental venous anomalies associated with head and neck venous malformations.» *AJNR Am J Neuroradiol.* 19 (1996): 987.
27. Bricolo A, Turazzi S. «Surgery for gliomas and other mass lesions of the brainstem.» *Adv Tech Stand Neurosurg*, 1995: 22:261-341.
28. Bricolo, A. «Comment on: Functional results after microsurgical resection of brainstem cavernous malformations: retrospective study of a 12 patient series and review of the recent literature.» *Acta Neurochir (Wien)*, 2000: 137:34-37.
29. Brown AP, Thompson BG, Spetzler RF. «The two-point method: evaluating brainstem lesions.» *BNI Quarterly*, 1996: 12:20-24.
30. Busch, CR, Heath, DD, Hubberstey, A. «Sensitive genetic biomarkers for determining apoptosis in the brown bullhead (ameiurus nebulosus).» *Gene.*, 2004: 329:1-10.

31. Callovini GM, Sherkat S, Rinaldi A, Santucci N, Gazzeri G. «Stereotactic-guided microsurgical removal of lesions without cortical appearance planned by three-dimensional CT reconstruction: limits and advantages of the frame-based technique.» *Minim Invasive Neurosurg*, 1998: 41:187-193.
32. Cantore G, Missori P, Santoro A. «Cavernous angiomas of the brainstem. Intra-axial anatomical pitfalls and surgical strategies.» *Surg Neurol*, 1999: 52:84-94.
33. Casazza, M, Broggi, G, Franzini, A, et al. «Supratentorial cavernous angiomas and epileptic seizures: preoperative course and postoperative outcome.» *Neurosurgery.*, 1996: 39:26-32.
34. Casey ATH, Thomas DGT, Harkness WF. «Stereotactically-guided craniotomy for cavernous angiomas presenting with epilepsy.» *Acta Neurochir (Wien)*, 1995: 137:34-37.
35. Cedzich C, Pechstein U, Zentner J, Van Roost D. «Minimally invasive stereotactically-guided extirpation of brainstem cavernoma with the aid of electrophysiological methods.» *Minim Invasive Neurosurg* , 1999: 42:41-43.
36. Chang SD, Levy RP, Adler JR Jr, Martin DP, Krakovitz PR, Steinberg GK. «Stereotactic radiosurgery of angiographically occult vascular malformations: a 14-year experience.» *Neurosurgery*, 1998: 43:213-220.
37. Clatterbuck RE, Eberhart CG, Crain BJ, et al. «Ultrastructural and immunocytochemical evidence that an incompetent blood-brain barrier is related to the pathophysiology of cavernous malformations.» *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001: 71:188-192.
38. Clatterbuck RE, Moriarity JL, Elmaci I, Lee RR, Breiter SN, Rigamonti D. «Dynamic nature of cavernous malformations: a prospective magnetic resonance imaging study with volumetric analysis.» *J Neurosurg.*, 2000: 93:981-986.
39. Cohen HCM, Tucker WS, Humphreys RP, Perrin RJP. «Angiographically cryptic histologically verified cerebrovascular malformations.» *Neurosurgery*, 1982: 10:704-714.
40. Cohen, DS, Zubay, GP, Goodman, RR. «Seizure outcome after lesionectomy for cavernous malformations.» *J Neurosurg*, 1995: 83:237.
41. Colombo, F, Benedetti, A, Pozza, F, et al. «Stereotactic radiosurgery utilizing a linear accelerator.» *Appl Neurophysiol*, 1985: 48:133-145.
42. Colombo, F. «Linear accelerator radiosurgery. A clinical experience.» *J Neurosurg Sci*, 1989: 33:123-125.
43. Colvard, DM, Robertson, DM, Trautmann, JC. «Cavernous hemangioma of the retina.» *Arch Ophthalmol.*, 1978: 96:2042-2044.
44. Conway, JE, Rigamonti, D. «Cavernous malformations: A Review and Current Controversies.» *Neurosurg Q*, 2006: 16:1 15-23.
45. Craig, HD, Gunel, M, Cepeda, O, et al. «Multilocus linkage identifies two new loci for a mendelian form of stroke, cerebral cavernous malformation, at 7p15-13 and 3q25.2-27.» *Hum Mol Genet*, 1998: 7:1851.

46. Crawford JV, Russel DS. «Cryptic arteriovenous and venous hamartomas of the brain.» *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1956: 19:1-11.
47. Czubayko M, Knauth P, Schluter T, Florian V, Bohnensack R. «Sorting nexin 17, a non-self-assembling and a PtdIns(3)P high class affinity protein, interacts with the cerebral cavernous malformation related protein KRIT1.» *Biochem Biophys Res Commun*, 2006: 345:1264-1272.
48. Dandy, WE. «Venous abnormalities and angiomas of the brain.» *Arch Surg*, 1928: 17:715-793.
49. David M, Loisel G, Ramirez C, Brun M. «Tumeur angiomeuse et calcifiée insérée sur le plancher du IVe ventricule. Ablation, guérison.» *Rev Neurol.*, 1934: 61:426.
50. Del Curling, O, Kelly, DL, Elster, AD, et al. «An Analysis of the natural history of cavernous malformations.» *J Neurosurg*, 1991: 75:702.
51. Denier C, Labauge P, Bergametti F, et al. «Genotype Phenotype Correlations In Cerebral Cavernous Malformations Patients.» *Ann Neurol*, 2006: 60:550-556.
52. Denier, C, Goutagny, S, Labauge, P, et al. «Mutations within the mgc4607 gene cause cerebral cavernous malformations.» *Am J Hum Genet.*, 2004: 74:326-337.
53. Denier, C, Labauge, P, Brunereau, L, et al. «Clinical features of cerebral cavernous malformations patients with KRIT1 mutations.» *Ann Neurol.*, 2004: 55:213-220.
54. Dillon, WP. «Cryptic vascular malformations: controversies in terminology, diagnosis, pathophysiology, and treatment.» *AJNR*, 1997: 18:1839-46.
55. Dobyns, WB, Michels, VV, Groover, RV. «Familiar cavernous malformations of the CNS and retina.» *Ann Neurol.*, 1987: 21:578-583.
56. Dorward NL, Alberti O, Palmer JD, Kitchen ND, Thomas DGT. «Accuracy of true frameless stereotaxy: in vivo measurement and laboratory phantom studies.» *J Neurosurg*, 1999: 90:160-168.
57. Drigo, P, Battistella, PA, Mammi, I. «Familiar cerebral, hepatic, and retinal cavernous angiomas.» *Child's Nerv Syst.*, 1995: 11:65.
58. Dubovsky, J, Zabramski, JM, Kurth, J. «A gene responsible for cavernous malformations of the brain maps to chromosome 7q.» *Hum Mol Genet*, 1995: 4:453.
59. Duffau, H. «Intraoperative direct subcortical stimulation for identification of the internal capsule, combined with an image-guided stereotactic system during surgery for basal ganglia lesions.» *Surg Neurol.*, 2000: 53:250-254.
60. Eerola, I, Plate KH, Spiegel R, et al. «KRIT1 is mutated in hyperkeratotic cutaneous capillary venous malformation associated with cerebral capillary malformation.» *Hum Mol Genet*, 2000: 9:1351-1355.
61. El-Gohary, JM, Tomita, T, Gutiérrez, FA, et al. «Angiographically occult vascular malformations in childhood.» *Neurosurgery* 20 (1987): 759.

62. Engel, J. Jr. En *Surgical treatment of the epilepsies.*, de J. Jr. Engel. New York: Raven Press, 1987.
63. Engelhardt, H. «Zur Frage der Dauerheilung nach operativer Behandlung der traumatischen Jacksonschen Epilepsie.» *Dtsch Med Wochenschr*, 1904: 8:97-99.
64. Esposito V, Oppido PA, Delfini R, Cantore G. «A simple method for stereotactic microsurgical excision of small, deep-seated cavernous angiomas.» *Neurosurgery*, 1994: 34:515-519.
65. Fabrikant, JL, Lyman, JT, Hosobuchi, Y. «Stereotactic heavy-ion Bragg peak radiosurgery for intracranial vascular disorders: method for treatment of deep arteriovenous malformations.» *Br J Radiol*, 1984: 57:479-490.
66. Fahlbusch R, Strauss C, Huk W, Rockelein G, Kompf D, Ruprecht KW. «Surgical removal of pontomesencephalic cavernous hemangiomas.» *Neurosurgery*, 1990: 26:449-457.
67. Fahlbusch R, Strauss C, Huk W. «Pontine-mesencephalic cavernomas: indications for surgery and operative results.» *Acta Neurochir (Wien)*, 1991: 53:37-41.
68. Farrell, DF, Forno, LS. «Symptomatic capillary telangiectasis of the brainstem without hemorrhage. Report of an unusual case.» *Neurology.*, 1970: 20:341.
69. Felbor, U, Gaetzner, S, Verlaan, DJ, Vijzelaar, R, Rouleau, GA, Siegel, AM. «Large germline deletions and duplications in isolated cerebral cavernous malformation patients.» *Neurogenetics.*, 2007: 8:149-153.
70. Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD. «A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration by radiosurgery.» *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996: 36:873-879.
71. Friedlander, RM. «Clinical practice. Arteriovenous malformations of the brain.» *N Eng J Med*, 2007: 356(26):2704-2712.
72. Friedman, WA, Bova, FJ. «The University of Florida radiosurgery system.» *Sur Neurol*, 1989: 32:334-342.
73. Fritschi, JA, Reulen, HJ, Spetzler, RF, Zabramski, JM. «Cavernous malformations of the brain stem. A review of 139 cases.» *Acta Neurochir (Wien)*, 1994: 130:35.
74. Fukui M, Matsushima T, Ikezaki K, Natori Y, Inamura T, Ohara S, Kawamura T. «Surgery of angiomas in the brainstem with a stress on the presence of telangiectasia.» *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 1998: [Suppl 38]: 250-258.
75. Fukushima, T, Ohkawa, M, Tomonaga, M. «Multiple and familiar cavernous angiomas in the brain and extremities. case report.» *No Shinkei Geka.*, 1986: 14:423-428.
76. García, J, Anderson, M. «Circulatory disorders and their effects on the Brain.» En *Textbook of neuropathology.*, 625. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991.
77. García-Pastor, C, Nathal, E. «Abordaje quirúrgicos a los cavernomas de tallo cerebral. Experiencia hospitalaria.» *Arch Neurocién (Mex)*, 2006: 11, 4 258-270.

78. Garner, TB, Del Curling, O Jr, Kelly, DI Jr, Laster, DW. «The natural history of intracranial venous angiomas.» *J Neurosurg*, 1991: 75:715.
79. Gass, JD. «Cavernous hemangioma of the retina. A neuro-oculo-cutaneous syndrome.» *Am J Ophthalmol.*, 1971: 71:799-814.
80. Gazzaz M, Sichez JP, Capelle L, Fohanno D. «Saignements itératifs d'un angiome caverneux sous traitement hormonal.» *Neurochirurgie*, 1999: 45:413-416.
81. Germano IM, Villalobos H, Silvers A, Post KD. «Clinical use of the optical digitizer for intracranial neuronavigation.» *Neurosurgery*, 1999: 45:261-270.
82. Gewirtz RJ, Steinberg GK, Crowley R, Levy RP. «Pathological changes in surgically resected angiographically occult vascular malformations after radiation.» *Neurosurgery*, 1998: 42:738-743.
83. Gianotta, SL. «Comment on: Microsurgical resection of brainstem, thalamic, and basal ganglia angiographically occult vascular malformations.» *Neurosurgery*, 2000: 46:270-271.
84. Giombini, S, Morello, G. «Cavernous angiomas of the brain: account of fourteen personal cases and review of the literature.» *Acta Neurochir (Wien)*, 1978: 40:61-82.
85. Gliemroth, J, Missler, U, Sepehrnia, A. «Cavernous angioma as a rare neuroradiologic finding in the cavernous sinus.» *J Clin Neurosci.*, 2007:554-557.
86. Goldberg, RE, Pheasant, TR, Shields, JA. «Cavernous hemangioma of the retina: a four generation pedigree with neurocutaneous manifestations and an example of bilateral retinal involvement.» *Arch Ophthalmol.*, 1979: 97:2321-2324.
87. Golfinos JG, Fitzpatrick BC, Smith LR, Spetzler RF. «Clinical use of a frameless stereotactic arm: results of 325 cases.» *J Neurosurg*, 1995: 83:197-205.
88. Gonzálo-Sanz, LM. En *Diccionario de Medicina*. Madrid: Espasa Calpe, 1999.
89. Griffin, BR, Warcola, SH, Mayberg, MR, et al. «Stereotactic neutron radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain.» *Med Dosim*, 1988: 13:179-182.
90. Gunel, M, Awad, IA, Anson, J, et al. «Mapping a gene causing cerebral cavernous malformation to 7q11.2-q21.» *Proc Natl Acad Sci USA.*, 1995: 92:6620-6624.
91. Gunel, M, Awad, IA, Finberg, K, et al. «A founder mutation as a cause of cerebral cavernous malformation in hispanic americans.» *N Engl J Med.*, 1996: 334:946-951.
92. Gunel, M, Awad, IA, Finberg, K, et al. «Genetic heterogeneity of inherited cerebral cavernous malformation.» *Neurosurgery.*, 1996: 38:1265-1271.
93. Gunel, M, Laurans, MS, Shin, D, et al. «Krit1, a gene mutated in cerebral cavernous malformation, encodes a microtubule-associated protein.» *Proc Natl Acad Sci USA.*, 2002: 99:10677-10682.
94. Harrison, MJ, Eisenberg, MB, Ullman, JS, et al. «Symptomatic cavernous malformations affecting the spine and spinal cord.» *Neurosurgery*, 1995: 37:195-204.

95. Hasegawa, T, McInerney, J, Kondziolka, D, et al. «Long-term results after stereotactic radiosurgery for patients with cavernous malformations.» *Neurosurgery*, 2002: 50:1190.
96. Hashimoto, T, y MT. et al. Lawton. «Gene microarray analysis of human brain arteriovenous malformations.» *Neurosurgery*, 2004: 54(2):410-423.
97. Hayman, LA, Evans, RA, Ferrel, RE, et al. «Familial cavernous angiomas: natural history and genetic study over a 5-year period.» *Am J Med Genet.*, 1982: 11:147-160.
98. Hill DLG, Maurer CR, Maciunas RJ, Barwise JA, Fitzpatrick JM, Wang MY. «Measurement of intraoperative brain surface deformation under a craniotomy.» *Neurosurgery*, 1998: 43:514-528.
99. Houtteville, JP. «The surgery of cavernomas both supratentorial and infra-tentorial.» *Adv Tech Stand Neurosurg*, 1995: 22:185-259.
100. Hsu P, Chang C, Tseng C, Wei K, Wang C, Chuang C, Huang Y. «Treatment of epileptic cavernomas: Surgery versus radiosurgery.» *Cerebrovasc Dis*, 2007: 24:116-120.
101. Huhn SL, Rigamonti D, Hsu F. «Indications for surgical interventions.» En *Cavernous malformations.*, de Barrow DL Awad IA, 87-99. Park Ridge Ill.: AANS , 1993.
102. Ikeda, K, Hosozawa, KI. Kashihara H, et al. «Familial cavernous angiomas.» *Neurology.*, 2005: 64:163.
103. Isamat F, Conesa G. «Cavernous angiomas of the brainstem.» *Neurosurg Clin N Am*, 1993: 4:507-518.
104. Janssens, J, Boland, B, Draguet, AP, Van Beers, BE, Godfraind, C, Rahier, J, Lerut, J, Geubel, A. «Diffuse liver angiosarcoma and cerebral cavernous angiomas in a young patient.» *Acta Gastroenterol Bel.*, 1999: 62:446-449.
105. Kamezawa, T, Hamada, J, Niino, M, et al. «Clinical implications of associated venous drainage in patients with cavernous malformation.» *J Neurosurg*, 2005: 102:24.
106. Karlsson B, Lax I, Söderman M. «Risk of hemorrhage during the 2-year latency period following gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations.» *Int Radiat Oncol Biol Phys*, 2001: 49:1045-1051.
107. Karlsson B, Lindquist C, Steiner L. «Prediction of obliteration after gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformations.» *Neurosurgery*, 1997: 40:425-431.
108. Karlsson, B, Kihlstrom, L, Lindquist, C, et al. «Radiosurgery for cavernous malformations.» *J Neurosurg.*, 1998: 88:293-297.
109. Karnofsky DA, Abelmann WH, Graver LF, et al. «The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma.» *CANCER*, 1948: 1:634-656.
110. Kattapong VJ, Hart BL, Davis LE. «Familial cerebral cavernous angiomas : clinical and radiologic studies.» *Neurology*, 1995: 45:492-497.

111. Kidd, HA, Cummings, JN. «Cerebral angiomas in an icelandic family.» *Lancet*, 1947: 1:747-748.
112. Kim, MS, Pyo, SY, Jeong, YG, et al. «Gamma knife surgery for intracranial cavernous hemangioma.» *J Neurosurg.*, 2005: (Suppl) 102-106.
113. Kniesel, U, Wolburg, H. «Tight junction of the blood-brain barrier.» *Cell Mol Neurobiol*, 2000: 20:57-76.
114. Kobayashi S, Sugita K, Tanaka Y, Kyoshima K. «Infratentorial approach to the pineal region in the prone position: concorde position. Technical note.» *J Neurosurg*, 1983: 58:141-143.
115. Kobayashi, S, Kamagata, M, Nakamura, M, et al. «Pineal apoplexy due to massive hemorrhage associated with cavernous angioma: case report.» *Surg Neurol*, 2001: 55:365-371.
116. Kondziolka, D, Lunsford, LD, Flickinger, JC, Kestle, JR. «Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations.» *J Neurosurg*, 1995: 83:825.
117. Kondziolka, D, Lunsford, LD, Kestle, JR. «The natural history of cerebral cavernous malformations.» *J Neurosurg*, 1995: 83:820.
118. Kraemer, DL, Awad, IA. «Vascular malformations and epilepsy: clinical considerations and basic mechanisms.» *Epilepsia.*, 1994: (suppl 6) S30-S43.
119. Kufs, H. «Über heredofamiliäre Angiomatose des Gehirns und der Retina, ihre Beziehungen zueinander und zur Angiomatose der Haut.» *Z Gesamte Neurol Psychiatr.*, 1928: 113:651-686.
120. Kunz U, Goldmann A, Bader C, Oldenkott P. «Stereotactic and ultrasound guided minimal invasive surgery of subcortical cavernomas.» *Minim Invas Neurosurg*, 1994: 37:17-20.
121. Labauge P, Brunereau L, Laberge S, Houtteville JP. «Prospective follow-up of 33 asymptomatic patients with familial cerebral cavernous malformations.» *Neurology* , 2001: 57: 1825-1828.
122. Labauge P, Brunereau L, Laberge S, Lévy C, Houtteville JP. «Natural history of familial cavernomas: a retrospective clinical and MRI study of 40 patients.» *Neuroradiology*, 2000: 42:327-332.
123. Labauge, P, Denier, C, Bergametti, F, Tournier-Lasserre, E. «Genetics of cavernous angiomas.» *Lancet Neurol.*, 2007: 6:237-244.
124. Labauge. P, Enjolras, O, Bonerandi, JJ, Laberge, S, Dandurand, M, Joujoux, JM, Tournier-Lasserre, E. «An association between autosomal dominant cerebral cavernomas and a distinctive hyperkeratosis cutaneous vascular malformation in 4 families.» *Ann Neurol.*, 1999: 45:250-254.

125. Labauge. P, Krivosic V, Denier C, et al. «Frequency of retinal cavernomas in 60 patients with familiar cerebral cavernomas. A clinical and genetic study.» *Arch Ophthalmol.*, 2006: 124:885-886.
126. Labauge. P. Laberge, S, Brunereau, L, Levy, C, Tournier-Lasserre, E. «Hereditary cerebral cavernous angiomas: clinical and genetic features in 57 French families. Societe Francaise de Neurochirurgie.» *Lancet.*, 1998: 12:1892-1897.
127. Laberge-le Couteulx, S, Jung, HH, Labauge,P, et al. «Truncating mutations in CCM1, encoding KRIT1, cause hereditary cavernous angiomas.» *Nat Genet*, 1999: 23:189.
128. Laberge-Le-Couteulx, S, Brezin, A, Fontaine, B, Tournier-Lasserre, E, Labauge, P. «KRIT 1/CCM1 truncating mutation in a patient with cerebral and retinal cavernous angiomas.» *Arch Ophthalmol.*, 2002: 120:217-218.
129. Leksell, L. «Cerebral radiosurgery. I. Gammathalanotomy in two cases of intractable pain.» *Acta Chir Scand*, 1968: 134:585-595.
130. Leksell, L. «Stereotactic radiosurgery.» *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1983: 46:797-803.
131. Leksell, L. «Stereotactic radiosurgery in trigeminal neuralgia.» *Acta Chir Scand*, 1971: 137:311-314.
132. Lerch KD, Schaefer D, Palleske H. «Stereotactic microresection of small cerebral vascular malformations (SCVM).» *Acta Neurochir (Wien)*, 1994: 130:28-34.
133. Lewis AI, Tew JM Jr. «Management of thalamic-basal ganglia and brain-stem vascular malformations.» *Clin Neurosurg*, 1994: 41:83-111.
134. Lewis AI, Van Loveren HR, Tew JM. «Management of brain-stem vascular malformations: advances in surgical technique and long-term results.» *Neurosurgery Quarterly*, 1995: 5 (4):217-228.
135. Lim YC, Doblal DD, Fisher W. «Intraoperative monitoring of brainstem auditory evoked potentials during resection of a cavernous hemangioma in the fourth ventricle: an indirect monitor of the fifth and seventh nerves. Case report.» *J Neurosurg Anesthesiol*, 1994: 6:128-131.
136. Liquori, CL, Berg, MJ, Siegel, AM, et al. «Mutations in a gene encoding a novel protein containing a phosphotyrosine-binding domain cause type 2 cerebral cavernous malformations.» *Am J Hum Genet.*, 2003.: 73:1459-1464.
137. Liscak, R, Vladyka, V, Simonova, G, et al. «Gamma knife surgery of brain cavernous hemangiomas.» *J Neurosurg.*, 2005: (Suppl)207-213.
138. Liu, KD, Chung, WY, Wu, HM, et al. «Gamma knife surgery for cavernous hemangiomas: an analysis of 125 patients.» *J Neurosurg*, 2005: 102 Suppl:81.
139. Loeffler, JS. Alexander, E 3rd, Siddon, RL. et al. «Stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations using a standard linear accelerator.» *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989: 17:673-677.

140. Lucas M, Costa AF, Garcia-Moreno JM, Solano F, Gamero MA, Izquierdo G. «Variable expression of cerebral cavernous malformations in carriers of a premature termination codon in exon 17 of the Krit1 gene.» *BMC Neurology*, 2003: 5:1-6.
141. Lucas, M, Costa, AF, Montori, M, et al. «Germline mutations in the ccm1 gene, encoding krit1, cause cerebral cavernous malformations.» *Ann Neurol.*, 2001: 49:529-532.
142. Luders, H. «Semiological seizure classification.» *Epilepsia.*, 1998: 39:1006-1013.
143. Lunsford, LD. «Lars Leksell. Notes at the side of a raconteur.» *Stereotact Func Neurosurg*, 1996: 67:153-168.
144. Luschka, H. «Cavernöse Blutgeschwulst des Gehirnes.» *Virchows Archiv*, 1854: 6:458–470.
145. Lutz, W. Winston, KR. Siddon, RL. «A system of stereotactic radiosurgery with a linear accelerator.» *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988: 14:373-381.
146. Lyman, JT. Kanstein, L. Yeater, F. et al. «A helium-ion beam for stereotactic radiosurgery of central nervous system disorders.» *Med Phys*, 1986: 13:695-699.
147. Mably JD, Chuang LP, Serluca FC, Mohideen MA, Chen JN, Fishman MC. «Santa and valentine pattern concentric growth of cardiac myocardium in the zebrafish.» *Development*, 2006: 133: 3139–46.
148. Maeder, P, Gudinchet, F, Meuli, R, De Tribolet, N. «Development of a cavernous malformation of the brain.» *AJNR Am J Neuroradiol.*, 1998: 19:1141.
149. Malik, GM, Morgan, JK, Boulos, RS, et al. «Venous angiomas: An underestimated cause of intracranial hemorrhage.» *Surg Neurol.*, 1988: 30:350.
150. Maraire JN, Awad IA. «Intracranial cavernous malformations: lesion behavior and management strategies.» *Neurosurgery*, 1995: 37:591-605.
151. Marini V, Ferrera L, Pigatto F et al. *Am J Med Genet*, 2004: 130:98-101.
152. Marra, A, Dario, A, Svamoni, C, Dorizzi, A. «Intracranial aneurysm associated with cerebral cavernous angioma. Case report.» *J Neurosurg Sci*, 1993: 37:25-27.
153. Maruyama K, Kawahara N, Shin M, Tago M, Kishimoto J, Kurita H, Kawamoto S, Morita A, Kirino T. «The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations.» *N Eng J Med*, 2005: 352:146-153.
154. Mathiesen, T, Edner, G, Kihlstrom, L. «Deep and brainstem cavernomas: a consecutive 8-year series.» *J Neurosurg.*, 2003: 99:31-37.
155. Matz P, McDermott M, Gutin P, Dillon W, Wilson C. «Cavernous malformations: results of image-guided resection.» *J Image Guid Surg*, 1995: 1:273-279.
156. Mayfrank L, Bertalanffy H, Spetzger U, Klein HM, Gilsbach, JM. «Ultrasound-guided craniotomy for minimally invasive exposure of cerebral convexity lesions.» *Acta Neurochir (Wien)*, 1994: 131:270-273.

157. McCormick, PC, Michelso, WJ. «Management on intracranial cavernous and venous malformations.» En *Intracranial Vascular Malformations.*, de AANS, editado por DL Barrow, 197. Park Ride, IL: American Association of Neurological Surgeons, 1990.
158. McCormick, WF. «Pathology of vascular malformations in the brain.» En *Intracranial arteriovenous malformations*, editado por CB, Stein, BM. Wilson, 44. Baltimore: Williams & Wilkins., 1984.
159. McCormick, WF. «The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations.» *J. Neurosurgery*, nº 24 (1966): 807.
160. McLaughlin, MR, Kondziolka, D, Flickinger, JC, et al. «The prospective natural history of cerebral venous malformations.» *Neurosurgery*, 1998: 43:195.
161. Mehdorn HM, Barth H, Buhl R, Nabavi A, Weinert D. «Intracranial cavernomas: indications for and results of surgery.» *Neurol Med Chir Suppl (Tokyo)*, 1998: 38:245-249.
162. Messmer. E, Font, RL, Laqua, H, Höpping, W, Naumann G OH. «Cavernous hemangioma of the retina: immunohistochemical and ultrastructural observations.» *Arch Ophthalmol.*, 1984: 102:413-418.
163. Messmer. E, Laqua, H, Wessing, A, Spitznas, M, Weidle, E. «Nine cases of cavernous hemangioma of the retina.» *Am J Ophthalmol.*, 1983: 95:383-390.
164. Mitchell, P, Hodgson, TJ, Seamen, S, et al. «Stereotactic radiosurgery and the risk of haemorrhage from cavernous malformations.» *Br J Neurosurg.*, 2000: 14:96-100.
165. Moreno Jiménez, S. Reyes Moreno, I. Gutierrez Aceves, GA. et al. «Cavernomas tratados con radiocirugía con acelerador lineal en el INNN: Resultados preliminares de la respuesta volumétrica.» *Arch Neurocién (Mex)*, 2008: 13(1): 8-12.
166. Moriarity, JL, Clatterbuck, RE, Rigamonti, D. «The natural history of cavernous malformations.» *Neurosurg Clin N Am*, 1999: 10:411-417.
167. Moriarity, JL, Wetzel, M, Clatterbuck, RE, et al. «The natural history of cavernous malformations: a prospective study of 68 patients.» *Neurosurgery*, 1999: 44:1166-1171.
168. Nagib, MG, O'Fallon, MT. «Intramedullary cavernous angiomas of the spinal cord in the pediatric age group: a pediatric series.» *Pediatr Neurosurg*, 2002: 36:57-63.
169. Niranjana, Ajay, Maitz, AH, Kondziolka, D, Lunsford, D. «Radiosurgery: Current Techniques.» *Tech in Neurosurg*, 2003: 9:119-127.
170. Numaguchi, Y. «Intracranial venous angiomas.» *Surg Neurol.* 18:193 (1982).
171. Nyáry, I, Major, O, Hanzély, Z, Szeifert, G. «Pathological considerations to irradiation of cavernous malformations.» En *Radiosurgery and Pathological Fundamentals: Prog Neurol Surg*, de G, Kondziolka, D, Levivier M, Lunsford, LD. Szeifert, Vol 20 pp231-234. Basel: Karger, 2007.
172. Ogata N, Yonekawa Y. «Paramedian supracerebellar approach to the upper brainstem and peduncular lesions.» *Neurosurgery.*, 1997: 40:101-105.

173. Ohata K, El-Naggar A, Takami T, Morino M, El-Adawy Y, El-Sheik K, Inoue Y, Haku. «Efficacy of induced hypotension in the surgical treatment of large cavernous sinus cavernomas.» *J Neurosurg*, 1999; 90:702-708.
174. Ondra, SL, Troupp, H, George, ED, et al. «The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assesment.» *J Neurosurg.*, 1990; 73:387-391.
175. Osborn, AG. «Intracranial vascular malformations.» En *Diagnostic Neurorradiology.*, de AG. Osborn, 316. St. Louis.: Mosby Year Book., 1994.
176. Ostlere L, Hart Y, Misch KJ. «Cutaneous and cerebral haemangiomas associated with eruptive angiokeratomas.» *Br J Dermatol.*, 1996; 135:98-101.
177. Otten, P, Pizzolato, GP, Rilliet B, et al. «131 cases of cavernous angioma (cavernomas) of the cns, discovered by retrospective analysis of 24,535 autopsies.» *Neurochirurgie*, 1989; 35:82-83.
178. Pardridge, W. «Blood-brain barrier biology and methodology.» *J Neurovirol*, 1999; 5:556-569.
179. Pascual-Castroviejo, I. «The association of extracranial and intracranial vascular malformations in children.» *Can J Neurol Sci.*, 1985; 12:139-148.
180. Patil, AA. «Radiosurgery with the linear accelerator.» *Neurosurgery*, 1989; 25:143.
181. Pechstein U, Zentner J, van Roost D, Schramm J. «Surgical management of brain-stem cavernomas.» *Neurosurg Rev*, 1997; 20:87-93.
182. Pechstein U, Zentner J, van Roost D, Schramm J. «Surgical managment of brain-stem cavernomas.» *Neurosurg Rev*, 1997; 20:87-93.
183. Peebles, TR, Vieco, PT. «Intracranial developmental venous anomalies: Diagnosis using CT angiography.» *J Comput Assist Tomogr*, 1997; 21:582.
184. Perata, HJ. Tomsick, TA. Tew, JM Jr. «Feeding artery pedicle aneurysms: association with parenchymal hemorrhage and arteriovenous malformation in the brain.» *J Neurosurg*, 1994; 80(4)631-634.
185. Plummer NW, Squire TL, Srinivasan S, et al. «Neuronal expression of the Ccm2 gene in a new mouse model of cerebral cavernous malformations.» *Mamm Genome*, 2006; 17: 119–28.
186. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. «Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations.» *Neurosurgery*, 1996; 38:652-661.
187. Pollock, BE, Garces, YI, Stafford, SL, et al. «Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations.» *J Neurosurg*, 2000; 93:987-991.
188. Pollock, BE. «Radiosurgery for cavernous malformatios: theory and practice.» *Clin Neurosurg*, 2008; 97-100.

189. Polymeropoulos, MH, Hurko, O, Hsu, F, et al. «Linkage of the locus for cerebral cavernous hemangiomas to human chromosome 7q in four families of mexican-american descent.» *Neurology.*, 1997: 48:752-757.
190. Porter, PJ, Wilinski, RA, Harper, W, et al. «Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage.» *J Neurosurg*, 1997: 87:190-197.
191. Porter, RW, Detwiler, PW, Spetzler RF, et al. «Cavernous malformations of the brainstem: experience with 100 patients.» *J Neurosurg*, 1990: 90:50-58.
192. Pozzati E, Gaist G, Poppi M, Morrone B, Padovani R. «Microsurgical removal of paraventricular cavernous angiomas. Report of two cases.» *J Neurosurg*, 1981: 55:308-311.
193. Pozzati E, Zucchelli M, Marliani A, Riccioli LA. «Bleeding of a familial cerebral cavernous malformation after prophylactic anticoagulation therapy: case report.» *Neurosurg Focus*, 2006: 21:E15.
194. Pozzati, E, Acciari, AN, Tognetti, F, et al. «Growth, subsequent bleeding, and de novo appearance of cerebral cavernous angiomas.» *Neurosurgery*, 1996: 38:662-669.
195. Pozzati, E. «Thalamic cavernous malformations.» *Surg Neurol*, 2000: 53:30-39.
196. Raychaudhuri R, Batjer BA, Awad I. «Intracranial cavernous angioma : a practical review of clinical and biological aspects.» *Surgical Neurology*, 2005: 63:319-328.
197. Regis, J, Bartolomei, F, Kida, Y, et al. «Radiosurgery for epilepsy associated with cavernous malformation: a retrospective study in 49 patients.» *Neurosurgery.*, 2000: 47:1091-1097.
198. Reich P, Winkler J, Straube A, Steiger HJ, Peraud A. «Molecular genetic investigations in the CCM1 gene in sporadic cerebral cavernomas.» *Neurology*, 2003: 60:1135-1138.
199. Reinhardt HF, Trippel M, Westermann B, Horstmann GA, Gratzl O. «Computer assisted brain surgery for small lesions in the central sensorimotor region.» *Acta Neurochir (Wien)*, 1996: 138:200-205.
200. Rigamonti D, Pappas CT, Spetzler RF, et al. «Extracerebral cavernous angiomas of the middle fossa.» *Neurosurgery*, 1990: 27:306-310.
201. Rigamonti, D, Hadley, MN, Drayer, BP, et al. «Cerebral cavernous malformations. Incidence and familiar occurrence.» *N Eng J Med*, 1988: 319:343.
202. Rigamonti, D, Johnson, PC, Spetzler, RF. «Cavernous malformations and capillary telangiectasia: A spectrum within a single pathological entity.» *Neurosurgery*, 1991: 28:60.
203. Rigamonti, D, Drayer, BP, Johnson, PC. «The mri appearance of cavernous malformations (angiomas).» *J Neurosurg*, 1987: 67:518-524.

204. Roberts DW, Hartov A, Kennedy FE, Miga MI, Paulsen KD. «Intraoperative brain shift and deformation: a quantitative analysis of cortical displacement in 28 cases.» *Neurosurgery*, 1998: 43:749-760.
205. Robinson JR Jr, Awad IA, Masaryk TJ, Estes ML. «Pathological heterogeneity of angiographically occult vascular malformations of the brain.» *Neurosurgery*, 1993: 33:547-555.
206. Robinson, JR, Awad, IA, Little, JR. «Natural history of the cavernous angioma.» *J Neurosurg*, 1991: 75:709.
207. Robinson, JR, Awad, IA, Little, JR. «Natural history of the cavernous angioma.» *J Neurosurg*, 1991: 75:709-714.
208. Robinson, JR, Awad, IA, Magdinec, M, Paranandi, L. «Factors predisposing to clinical disability in patients with cavernous malformations of the brain.» *Neurosurgery*, 1993: 32:730.
209. Rokitansky, C Freiherr von. En *Handbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie*. Vienna: Band I. Braunmüller, 1846.
210. Rothfus, W. «Cerebellar venous angioma: "Benign" entity?» *AJNR Am J Neuroradiol.*, 1984: 5:61.
211. Runnels, JB, Gifford, DB, Forsberg, PL, Hanbery, JW. «Dense calcifications in a large cavernous angioma. Case Report.» *J. Neurosurg*, 1969: 30:293.
212. Russel, DS, Rubinstein, LJ. En *Pathology of Tumors of the Nervous System.*, 727. Baltimore: Williams & Wilkins., 1989.
213. Safavi-Abbasi S, Feiz-Erfan I, Spetzler RF, et al. «Hemorrhage of cavernous malformations during pregnancy and in the peripartum period: causal or coincidence? Case report and review of the literature.» *Neurosurg.*, 2006: 21:E12.
214. Sahoo, T, Goenaga-Diaz, E, Serebriiskii, IG, et al. «Computational and experimental analyses reveal previously undetected coding exons of the krit1 (ccm1) gene.» *Genomics.*, 2001: 71:123-126.
215. Sarraf D, Payne AM, Kitchen ND, et al. «Familiar cavernous hemangioma: an expanding ocular spectrum.» *Arch Ophthalmol.*, 2000: 118:969-973.
216. Sarwar, M, McCormick, WF. «Intracerebral venous angioma. Case report.» *Arch Neurol*, 1978: 35:323-325.
217. Satya-Murti, S, Navada, S, Earnes, F. «Central nervous system involvement in blue-rubber bleb-nevus syndrome.» *Arch Neurol.*, 1986: 43:1184-1186.
218. Saunders, WM, Winston, KR, Siddon, RL, et al. «Radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain using a standard linear accelerator: rationales and technique.» *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988: 15:441-447.

219. Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE. «Histopathology of arterio-venous malformations after gamma knife radiosurgery.» *J Neurosurg*, 1997: 87:352-357.
220. Scott BB, Seeger JF, Schneider RC. «Successful evacuation of a pontine hematoma secondary to rupture of a pathologically diagnosed “cryptic” vascular malformation. Case report.» *J Neurosurg*, 1973: 39:104-108.
221. Senegor, M, Dohrmann, GJ, Wollman, RL. «Venous angiomas of the posterior fossa should be considered as anomalous venous drainage.» *Surg Neurol.*, 1983: 19:26.
222. Serebriiskii, I, Estojak, J, Sonoda, G, et al. «Association of krev-1/rap1a with krit1, a novel ankyrin repeat-containing protein encoded by a gene mapping to 7q21-22.» *Oncogene.*, 1997: 15:1043-1049.
223. Shah MV, Heros RC. «Microsurgical treatment of supratentorial lesions.» En *Cavernous malformations*, de Barrow DL (eds) Awad IA, 101-116. Park Ridge, Ill.: AANS, 1993.
224. Shih Y, Pan DH. «Management of supratentorial cavernous malformations: Craniotomy versus gamma knife surgery.» *Clin Neurol Neurosurg*, 2005: 107:108-112.
225. Simard JM, Garcia-Bengochea F, Ballinger WE Jr, Mickle JP, Quisling RG. «Cavernous angioma: a review of 126 collected and 12 new clinical cases.» *Neurosurgery*, 1986: 18:162-172.
226. Sindou M, Yada J, Salord F. «microsurgical resection of brainstem cavernous malformations (retrospective study of a 12 patient series and review of the recent literature).» *Acta Neurochir (Wien)*, 2000: 142:843-853.
227. Singer, RJ, Ogilvy, CS, Rordorf, G. «Uptodate.» 29 de may de 2007. www.uptodate.com.
228. Solomon, RA. «Comment on: Microsurgical resection of brainstem, thalamic, and basal ganglia angiographically occult vascular malformation.» *Neurosurgery*, 2000: 46:270.
229. Steinberg, GK, Chang, SD, Gewirtz, RJ, et al. «Microsurgical resection of brainstem, thalamic, and basal ganglia angiographically occult vascular malformations.» *Neurosurgery.*, 2000: 46:260-270.
230. Tew, JM, Sathi, S. «Cavernous Malformations.» En *Primer on Cerebrovascular Diseases.*, editado por KM, Caplan, LR, Reis, DJ, et al. Welch, 550. San Diego, CA.: Academic Press., 1997.
231. Tomlinson FH, Houser OW, Scheithauer BW, Sundt TM, Okazaki H, Parisi JE. «Angiographically occult vascular malformations: a correlative study of features on magnetic resonance imaging and histological examination.» *Neurosurgery*, 1994: 34:792–800.
232. Troupp, H, Marttila, I, Halonen, V. «Arteriovenous malformations of the brain: prognosis without operation.» *Acta Neurochir (Wien)*, 1970: 22:125-128.

233. Troupp, H. «Arteriovenous malformations of the brain: what are the indications for operation?» En *Current controversies in neurosurgery.*, de TP Morley, 210-216. Philadelphia: Saunders, 1976.
234. Tung, H, Giannotta, SL, Chandrasoma, PT, et al. «Recurrent intraparenchymal hemorrhages from angiographically occult vascular malformations.» *J Neurosurg.*, 1990: 73:174-180.
235. Ungersböck K, Aichholzer M, Günthner M, Rössler K, Görzer H, Koos WT. «Cavernous malformations: from frame-based to frameless stereotactic localization. .» *Minim Invas Neurosurg*, 1997: 40:134-138.
236. van Beijnum, J, y otros. «Familial occurrence of brain arteriovenous malformations: a systematic review.» *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007: 78:1213-1217.
237. Verlaan DJ, Laurent SB, Rouleau GA, Siegel AM. «No CCM2 mutations in a cohort of 31 sporadic cases.» *Neurology*, 2004: 63:1979.
238. Verlaan DJ, Laurent SB, Sure U, et al. «CCM1 mutation screen of sporadic cases with cerebral cavernous malformations.» *Neurology*, 2004: 62:1213-1215.
239. Verlaan, DJ, Davenport,WJ, Stefan, H, et al. «Cerebral cavernous malformations: mutations in Krit1. .» *Neurology*, 2002: 58:853.
240. Verlaan, DJ, Laurent, SB, Rochefort DL, et al. «CCM2 mutations account for 13% of cases in a large collection of kindreds with hereditary cavernous malformations.» *Ann Neurol.*, 2004: 55:757-758.
241. Virchow. «Angiome.» En *Die krankhaften Geschwülste, Band 3*. Hirschwald, Berlin: Virchow RL, 1864-1865.
242. Vishteh AG, David CA, Marciano FF, Coscarella E, Spetzler, RF. «Extreme lateral supracerebellar infratentorial approach to the posterolateral mesencephalon: technique and clinical experience.» *Neurosurgery*, 2000: 46:384-389.
243. Vishteh, AG, Nadkarni, T, Spetzler, RF. «Cavernous malformation of the pineal region: short report and review of the literature. .» *Br J Neurosurg*, 2000: 14:147-151.
244. Vishteh, AG, Sankhala, S, Anson, JA, et al. «Surgical resection of intramedullary spinal cord cavernous malformations: delayed complications, long-term outcomes, and association with cryptic venous malformations.» *Neurosurgery*, 1997: 41:1094-1100.
245. Vishteh, AG, Zabramski, JM, Spetzler, RF. «Patients with spinal cord cavernous malformations are at increased risk for multiple neuraxis cavernous malformations.» *Neurosurgery*, 1999: 45:30-32.
246. Wang, CC, Liu, A, Zhang, JT, et al. «Surgical management of brainstem cavernous malformations: report of 137 cases.» *Surg Neurol.*, 2003: 59:444-454.
247. Whitehead K, Plummer N, Adams J, et al. «Ccm1 is required for arterial morphogenesis: implications for the etiology of human cavernous malformations.» *Development*, 2004: 131: 1437-48.

248. Wilson, CB. «Cryptic vascular malformations.» *Clin Neurosurg.*, 1992: 38:49-84.
249. Winston, KR, Lutz, W. «Linear accelerator as a neurosurgical tool for stereotactic radiosurgery.» *Neurosurgery*, 1988: 22:454-464.
250. Wong JH, Awad IA, Kim JH. «Ultrastructural pathological features of cerebrovascular malformations: a preliminary report.» *Neurosurgery*, 2000: 28:60-64.
251. Wood MW, White RJ, Kernohan KW. «Cavernous hemangiomas involving the brain, spinal cord, heart, skin and kidney: report of a case.» *Staff Meetings of the Mayo Clinic.*, 1957: 32:249-254.
252. Yasargil, MG. «Instrumentation and Equipment.» En *Microneurosurgery. In 4 volumes. IVB Microneurosurgery of CNS tumors.*, de MG. Yasargil, 2. Stuttgart: Thieme, 1996.
253. Yasargil, MG. «Venous, cavernous and occult angiomas.» En *Microsurgery, Vol IIIB.*, de MG. Yasargil, 405-438. Stuttgart: Thieme, 1988.
254. Zabramski, JM, Wascher, TM, Spetzler, RF, et al. «The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study.» *J Neurosurg*, 1994: 80:422-432.
255. Zamorano L, Matter A, Saenz A, Buciu R, Diaz F. «Interactive image-guided resection of cerebral cavernous malformations.» *Comput Aided Surg*, 1997: 2:327-332.
256. Zawistowski, JS, Serebriiskii, IG, Lee, MF, et al. «Krit1 association with the integrin-binding protein icap-1: a new direction in the elucidation of cerebral cavernous malformations (ccm1) pathogenesis.» *Hum Mol Genet.*, 2002: 11:389-396.
257. Zawistowski, JS, Stalheim, L, Uhlik, MT, et al. «Ccm1 and ccm2 protein interactions in cell signaling: implications for cerebral cavernous malformations pathogenesis.» *Hum Mol Genet.*, 2005: 14:2521-2531.
258. Zhang, J, Clatterbuck, RE, Rigamonti, D, et al. «Cloning of the murine krit1 cDNA reveals novel mammalian 5' coding exons.» *Genomics.*, 2000: 70:392-395.
259. Zhang, J, Clatterbuck, RE, Rigamonti, D, et al. «Interaction between krit1 and icap1 alpha infers perturbation of integrin beta 1 mediated angiogenesis in the pathogenesis of cerebral cavernous malformation.» *Hum Mol Gen.*, 2001: 10:2953-2960.
260. Zhang, J, Clatterbuck, RE, Rigamonti, D, et al. «Mutations in krit1 in familial cerebral cavernous malformations.» *Neurosurgery.*, 2000: 46:1272-1277.
261. Zhang, N, Pan, L, Wang, BJ, et al. «Gamma knife radiosurgery for cavernous hemangiomas.» *J Neurosurg.*, 2000: 93:74-77.
262. Zimmerman, RS, Spetzler, RF, Lee, KS, et al. «Cavernous malformations of the brain stem.» *J Neurosurg*, 1991: 75:32.
263. Zimmerman, RS, Spetzler, RF, Lee, KS, et al. «Cavernous malformations of the brain stem.» *J Neurosurg*, 1991: 75:32-39.

264. Ziyal IM, Sekhar LN, Salas E, Sen C. «Surgical management of cavernous malformations in the brainstem.» *Br J Neurosurg*, 1999: 13:366-375.