



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**MALFORMACIONES CAVERNOSAS : ANÁLISIS DE LA HISTORIA
NATURAL Y TRATAMIENTO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN NEUROCIRUGÍA

PRESENTA:

TOBIAS MILWER, SAMUEL

ASESOR: GÓMEZ LLATA ANDRADE, SERGIO

Ciudad Universitaria, México, D.F.,

1999



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.



A tí ORLY, por ese siempre - estar ahí
sin necesidad de pedir
por ese saber otorgar
sin necesidad de recibir
por todo el amor
que solo tú puedes y sabes dar
a tí y por tí.

A mis padres Aarón y Jinke
de quienes recibí todo lo que soy,
a ellos, cuyo amor y deseos de
dar no han conocido
límites en mi universo.

A mis hermanos Mauricio y Michelle
con quienes conquisté ese periodo donde
se adolesce de uno mismo y
que significó iniciar la conquista de Mí mismo.

Al Dr. Sergio Gómez-Llata, en quién más que
profesor o maestro, hallé un ejemplo y más
que nada y lo que pocas veces ocurre
encontré un amigo.
Con todo mi carino y respeto.

Al Dr. Manuel Velasco-Suárez,
para quién no me alcanzan las palabras
para agradecerle su apoyo
y expresar mi carino.
Gracias por su confianza y por creer en mí.

Al Dr. José Humberto-Mateos, de
quién aprendí que aquél que
sólo se conforma con saber
de Neurocirugía, descubrirá lo
pequeno que su universo interno es.

Al Dr. Francisco Escobedo-Ríos, por su
apoyo incondicional.

A los Drs.
Rogelio Revuelta Gutierrez
Miguel Angel Ramos-Peek
Ramiro Del Valle Róbles
Alfredo Gómez-Avina
Carlo Pane Pianesse
a quienes robo algo de
ellos en mi quehacer como
Médico y cirujano.

A los Drs:
Julián Sánchez-Cortázar, Rafael Rojas y Perla Salgado
y al Hospital ABC.
A quienes debo la posibilidad de haber realizado
este trabajo. Gracias por
su apoyo para conmigo y los pacientes.
Muestra la calidad y honestidad
que no debe perderse jamás.

**Al Dr. Frederick A. Simeone
quién me abrió una puerta más en este
laberinto de nuestra especialidad.**

**Mi más sincero agradecimiento a Phil Vinall, PhD
que con su apoyo esta tesis fué posible.**

**Finalmente mi más profunda admiración,
carino y respeto y a quién dedico esta tesis
que representa el fruto de sus enseñanzas. Para usted:
DR. JAVIER VERDURA RIVA-PALACIO.**

“..QUE ES ESTO DE SER HOMBRE...”

Hamlet... de William Shakespeare.

**AQUEL QUE SALVA UNA VIDA,
SALVA AL MUNDO.**

Talmud

Índice:

Resumen	I
Introducción	III
Historia	1
Epidemiología	
a) Incidencia	2
b) Sexo y edad	3
Localización	4
Patología	
a) Patología macroscópica	5
b) Patología microscópica	5
Multiplicidad y origen familiar	6
Imagen diagnóstica	
a) Radiografías simples	9
b) Angiografía	9
c) Tomografía axial computarizada (TAC)	11
d) Imagen por resonancia magnética (IRM)	12
e) Otros estudios	15
Manifestaciones clínicas	
a) Intracraneales (Supra e infratentoriales)	15
I. Epilepsia	16
II. Déficit neurológico progresivo	18
III. Hemorragia	18
IV. Cefalea	20
b) Intramedulares	20
Planteamiento del problema	23
Objetivos	25
Material y Métodos	25
Resultados	
Localización de las MC	27
Historia natural	28
Genética y las MC's	31
Imagen diagnóstica	
a) Radiografías simples	33
b) Angiografía por sustracción digital	33
c) TAC	34
d) IRM	35
Manifestaciones clínicas	
a) Crisis convulsivas	37
b) Hemorragia	37
c) Déficit focal	38
Tratamiento	39
Hallazgos de patología	
a) Patología microquirúrgica	49
b) Patología macroscópica	50
Discusión	53
Conclusión	68
Apéndice: Figuras y gráficas	
Referencias.	

Resumen.

Las Malformaciones cavernosas (MC) hasta hace pocos años eran consideradas lesiones raras del Sistema nervioso central (SNC). Originalmente descritas como neoplasias, estas malformaciones han sido consideradas dentro de diferentes clasificaciones. Russell y Rubinstein (1963,1977) las catalogaron como parte de las malformaciones vasculares del SNC pero refiriéndose hacia ellas como hamartomas. Es a partir de la clasificación de McCormick y Nofzinger en 1966 que quedan catalogadas como una de las malformaciones venosas del SNC junto con las malformaciones arteriovenosas (MAV), malformaciones venosas y las telangiectasias capilares.

Crawford y Russel en 1956 (citado por McCormick, 1966), las definieron como malformaciones crípticas ya que solo era posible visualizarlas en estudios de autopsia o quirúrgicos y no por otros medios diagnósticos. Posteriormente fueron denominadas por Huang y cols (1984) como malformaciones “angiográficamente ocultas” ya que solo era posible visualizarlas con otros métodos diagnósticos de imagen como la tomografía axial computarizada (TAC). Desde la introducción de la Imagen por Resonancia Magnética (IRM) ha sido posible conocer más sobre las MC y caracterizar las formas de presentación clínica más comunes: a) Epilepsia, b) Hemorragia, c) Déficit neurológico progresivo y/o focal y d) cefalea.

La historia natural de estas lesiones no es aún muy clara, sin embargo, gracias a la facilidad actual de obtener estudios de IRM en la población general, ha sido posible determinar aproximadamente su incidencia y entender mejor el comportamiento biológico de las mismas.

Investigaciones recientes han encontrado una clara predisposición en personas de origen hispano a presentar MC del SNC y en especial múltiples, lograndose además correlacionar con una alteración genética en el brazo largo del cromosoma 7 aunque el sitio o locus exacto no ha sido determinado.

El manejo de las MC es aún un tema de debate internacional. La literatura mundial es muy ambigua en cuanto a éste tema. Hay quienes recomiendan un manejo conservador y solo intervenir a aquellas que pongan de manifiesto en peligro la vida del paciente mientras que otros proponen un manejo radical aún en lesiones aparentemente subclínicas. Otro tipo de manejo como radioterapia, ya sea radiación con acelerador lineal o radiaciones gamma (Gamma-knife) no han logrado ganar un sitio en el manejo de estas lesiones, permaneciendo aún como protocolos de investigación. Su futura aplicación en esta campo de la neurocirugía es aún dudoso.

I.Introducción.

Las malformaciones cerebrovasculares son anomalías del desarrollo de los vasos sanguíneos del SNC. Tradicionalmente se clasifican en cuatro grupos: a) malformaciones arteriovenosas, b) malformaciones venosas, c) malformaciones cavernosas y d) telangiectasias capilares (62,83,84).

Las malformaciones arteriovenosas (MAV) se definen histológicamente como una confluencia anómala de arterias y venas sin que exista un lecho capilar interpuesto. Las arterias en su gran mayoría tienen un aspecto histológico normal mientras que las mayorías de las venas muestran una pared engrosada por hialinización de la misma (114).

Histológicamente, podemos definir a las malformaciones venosas por la presencia de venas gruesas, hialinizadas y cuya pared generalmente carece de lámina elástica. No existe habitualmente un aporte arterial aunque han sido descritas formas en las que existe una fistula arteriovenosa. Desde el punto de vista angiográfico, muestran una imagen que ha sido denominada como “caput medusae” (cabeza de medusa) (117).

Las telangiectasias capilares, son malformaciones capilares compuestas por vasos que carecen de capas elástica y muscular. Sus tamaños varían notablemente desde dilataciones saculares hasta vasos ectásicos. Una característica que en la literatura ha causado gran confusión en cuanto al parentesco de estas lesiones con las MC es la presencia de tejido cerebral normal entre los capilares anormales (61,69,70).

Historia.

Luschka en 1854 hace la primera descripción de una MC durante la autopsia de un adulto joven, refiriendo la localización en la región frontal (54). En 1863, Virchow establece el detalle histológico de estas lesiones. Más de medio siglo transcurre y Dandy en 1944 realiza la primera revisión de la literatura hallando 44 casos incluyendo los 5 que el describe. Estos casos eran obtenidos en su gran mayoría de autopsias (54,55).

Krayenbuhl y Yasargil en 1957 (citado en ref. 147) encontraron 57 casos reportados y para el año de 1976, Voigt y Yasargil reportan 164 casos, con una clara descripción anatómica de las MC. Solo 24 de todos estos casos habían sido pacientes quirúrgicos.

A finales de los años '70s y con la introducción de la Tomografía axial computarizada (TAC) el número de MC diagnosticadas se incrementó. El reporte de Heller y cols en 1988 describe en un periodo de 12 años el mismo número de casos descritos por Voigt y Yasargil en un periodo de 113 años (54).

La IRM vino a establecer un cambio notable en el diagnóstico y la comprensión de estas malformaciones. El número de MC aumenta año con año. Hsu y cols en 1993 reportan la existencia de 634 pacientes diagnosticados con MC en la literatura aunque no todos ellos con corroboración histológica.

Así, las MC se han convertido en un tema de gran interés para la comunidad neuroquirúrgica. Se intenta actualmente establecer cuál es la historia natural de estas lesiones para poder encontrar la mejor conducta terapéutica en estas. Esta última década en que la terapia génica está alcanzando su máximo desarrollo no podía dejar fuera a las malformaciones cerebrovasculares y especialmente a las MC que presentan una incidencia familiar en cerca del 50% de los casos (11).

Epidemiología:

a) Incidencia:

Aún se desconoce la incidencia en la población general. En estudios de autopsia, Berry y cols en 1966 obtuvieron una incidencia del 0.02% (citado ref. 103). En un estudio prospectivo de autopsias consecutivas, Sawar y McCormick en 1978 (Idem), reportan 16 MC en 4069 cerebros estudiados concluyendo una incidencia de 0.4% mientras que Otten en 1989 (103) obtiene una incidencia del 0.53% tras realizar la revisión de 24,535 autopsias.

Curling en 1991(33) reporta en un análisis retrospectivo de 8131 estudios consecutivos de IRM craneoespinal 32 pacientes con un total de 76 lesiones compatibles por imagen con una MC. Robinson y cols. (115) encuentran una incidencia del 0.47% en un estudio muy similar tras la revisión de 14,035 estudios de IRM.

Así, las MC se han convertido en un tema de gran interés para la comunidad neuroquirúrgica. Se intenta actualmente establecer cuál es la historia natural de estas lesiones para poder encontrar la mejor conducta terapéutica en estas. Esta última década en que la terapia génica está alcanzando su máximo desarrollo no podía dejar fuera a las malformaciones cerebrovasculares y especialmente a las MC que presentan una incidencia familiar en cerca del 50% de los casos (11).

Epidemiología:

a) Incidencia:

Aún se desconoce la incidencia en la población general. En estudios de autopsia, Berry y cols en 1966 obtuvieron una incidencia del 0.02% (citado ref. 103). En un estudio prospectivo de autopsias consecutivas, Sawar y McCormick en 1978 (Idem), reportan 16 MC en 4069 cerebros estudiados concluyendo una incidencia de 0.4% mientras que Otten en 1989 (103) obtiene una incidencia del 0.53% tras realizar la revisión de 24,535 autopsias.

Curling en 1991(33) reporta en un análisis retrospectivo de 8131 estudios consecutivos de IRM craneoespinal 32 pacientes con un total de 76 lesiones compatibles por imagen con una MC. Robinson y cols. (115) encuentran una incidencia del 0.47% en un estudio muy similar tras la revisión de 14,035 estudios de IRM.

b) Sexo y edad:

La literatura no muestra claramente una diferencia en cuanto a la predominancia de cada sexo. Voigt y Yasargil (146) no encontraron diferencias en cuanto al sexo. Simard y cols.(130) refieren un predominio discreto en el sexo femenino, mientras que Giombini y Morello (46) así como Otten y cols.(103) refieren el predominio de lesiones en el sexo masculino.

En la serie japonesa sucede lo contrario y es el sexo femenino el más afectado (93). Hsu y cols.(55) además de una extensa revisión de la literatura encuentran una incidencia similar en ambos sexos al igual que lo hace Kondziolka y cols (65).

En cuanto a la edad, las MC pueden presentarse en cualquier etapa de la vida. Se han reportado lesiones en neonatos hasta en personas en la 8a década de la vida (12,13,15,32,33,39,42,46,51,55,80,102,103,112). La serie de Voigt y Yasargil (146) no hace referencia en cuanto a la edad pero si refiere que estas lesiones se hacen más sintomáticas entre los 20 y los 50 años de edad. Simard por su parte refiere un 23% de casos pediátricos y una distribución normal en las demás décadas de la vida (130), mientras que Giombini y Morello (46), hablan de un 27% en la edad pediátrica mientras que un 60% de sus pacientes se mantenían en las décadas 3a y 5a de la vida. Aiba y cols (1) reportan una mayor incidencia en el sexo femenino con un predominio de las 3a y 5a décadas de la vida y un 11% de casos en la edad pediátrica. Es interesante que ninguno de los casos reportados como incidentales se hayan presentado en la edad pediátrica. Kondziolka y cols. (65) reportan que la edad de presentación fué desde los 4 a los 82 años de edad.

Localización.

Las MC han se distribuyen por todo el SNC. La localización más frecuente es en el compartimiento supratentorial, especialmente en la porción lobar de los hemisferios cerebrales (55,87,121). Voigt y Yasargil (146) reportaron una localización supratentorial en 76.8% de los casos. Simard y cols. (129) les otorgan la misma localización en un porcentaje muy similar. Sin embargo, Giombini y Morello (46) refieren que la localización fué supratentorial en un 90% de los casos. Otten en 1989 (103) corrobora lo referido por Voigt y Yasargil previamente con una localización supratentorial del 76.8%. Las series de Houtteville (54) y Vaquero y cols. (143,144) refieren la localización supratentorial en un 92 y 94% respectivamente. En 1991, Curling y cols. (33) y Robinson y cols. (114) establecen en sus estudios de IRM un predominio de la región supratentorial en un 78 y 86 % respectivamente. Esta preponderancia de la distribución lobar se debe a el mayor volumen de parénquima cerebral. El lóbulo más afectado es el frontal, seguido por el lóbulo temporal, parietal, occipital y finalmente una localización profunda en los ganglios basales y el tálamo (33,38,46,55,62,72,79,90). En la región infratentorial existe una diferencia en cuanto al patrón de localización de acuerdo a esta idea del mayor volumen del parénquima y el sitio más frecuente es el puente (40,70), seguido por el cerebelo (32,57,58), mesencéfalo (55) y finalmente el bulbo (90). Se desconoce aún el motivo de la predilección de las MC por el puente. Los ventrículos cerebrales también son sitios donde se reportan CM pero esta situación anatómica es poco frecuente (23,28,138,152). Casos aislados han sido descrito en el quiasma óptico (153), glándula

pineal (72), ángulo pontocerebeloso (58) y en el nervio trigémino (87). El estudio de Robinson y cols.(111) muestra claramente esta distribución de acuerdo al volúmen del parénquima del SNC .

Anteriormente se creía que la médula espinal era una localización rara. Estas representan cerca de un 7% del total de las MC (98,104), con un predominio en la médula espinal dorsal, debido quizá a la longitud de la misma (13,20,31,61).

Patología.

a)Patología macroscópica.

Las MC son lesiones bien delimitadas, multilobuladas, de color café-rojizo o bien café-púrpura lo que le ha merecido en las diversas descripciones patológicas el aspecto de zarzadoras(62). La lesión está habitualmente rodeada de una pseudocápsula de tejido conectivo y gliosis (62,68). Puede presentar áreas quísticas y al corte presenta el aspecto de un panal (65,121).El tamaño varía desde algunos milímetros hasta varios centímetros de diámetro (116). Habitualmente no se identifican arterias de gran tamaño ni venas de drenaje en las cercanías de la malformación (82,83).

b)Patología microscópica.

La lesión a la microscopía de luz está compuesta por espacios vasculares sinusoidales cubiertos por una capa simple de células endoteliales y separados por bandas de tejido colágeno (82,83). Las paredes de los sinusoides están desprovistas de capas muscular y elástica (109,110). Entre los sinusoides habitualmente no existe tejido

cerebral, lo que las diferencia de las malformaciones capilares o telangiectasias (82,113,116).

Dentro de la lesión es común encontrar algunos sinusoides trombosados, o bien en distintas etapas de organización e inclusive ya hialinizados (116). Se han descrito la presencia de quistes desde varios milímetros hasta varios centímetros de diámetro así como la presencia de cristales de colesterol (139). Existe una reacción glial intensa en la periferia de la lesión, con macrófagos que contienen depósitos de hemosiderina en su interior, lo cuál sugiere la presencia de hemorragia o microhemorragias constantes.

En algunos reportes se han encontrado malformaciones mixtas; esto es, la presencia de un nido malformativo característico de las MAV o bien la presencia de un conglomerado de venas anormales, hialinizadas que drenan a una vena trasparenquimatosa, consistente con un angioma venoso (6,25,39,53,98). Es posible visualizar en la periferia de las MC resecaadas con parte de la gliosis perilesional y parénquima cerebral, la presencia de telangiectasias capilares.

Multiplicidad y origen familiar.

Después de la primera publicación realizada por Kufs en 1928, varios autores han descrito estas formas particulares (4,15,26,30,36,45,52,64,71,78). En 1936, Michael y Levine (citado en ref. 128) reportan una familia en la cuál el padre presentó una lesión histológicamente confirmada como una MC y tres hijas eran tratadas por presentar crisis convulsivas. No hubo diagnóstico histológico en estas lesiones sin embargo, las radiografías mostraron la presencia de calcificaciones múltiples en las tres. El reporte de

Kidd y Cummings en 1947(64) describe dos hermanos que presentaron hemorragias intracerebrales y en uno de ellos el diagnóstico histológico fué el de un hemangioma cavernoso. Houteville (54) afirma la presencia de un carácter familiar en 2 de sus 7 pacientes reportados. En 1988 Rigamonti y cols. (109) reportaron 6 familias afectadas por la presencia de MC en varios miembros de las mismas sugiriendo en su conclusión que la forma familiar debe ser mas frecuente que lo sugerido previamente en la literatura. Hasta el estudio realizado en 1989 por Lejeune y cols.(citado en ref. 77) 49 casos de MC del tipo familiar habían sido descritas incluyendo 5 casos reportados por ellos.

El estudio de Hayman es de gran importancia (52). El reporta 122 miembros de una familia estudiada en 5 generaciones. Cuarenta y tres de estos pacientes fueron sometidos a estudios de neuroimagen que permitieron evidenciar una lesión por imagen similar a las descritas para MC en 15 de ellos. En 5 pacientes se obtuvo el diagnóstico histológico de las mismas, consistentes con MC. Seis individuos presentaron lesiones múltiples.

En 1940, fué descrito un síndrome neuro-oculo-cutáneo caracterizado por la presencia de MC cerebrales intraparenquimatosos, en la retina y en la piel (36). Hasta el reporte de Dobyns y cols. en 1987 (36) se han reportado un total de 54 pacientes en la literatura con manifestaciones neuro-oculo-cutáneas. Es probable que este síndrome sea más frecuente de lo esperado ya que es inconstante en las series clínicas la búsqueda de lesiones retinianas y dérmicas en pacientes con MC.

Aiba y cols.(1) describen la presencia de MC intracerebrales y en la piel acompañadas de un quiste aracnoideo denota la posibilidad de que las MC sean parte de

un grupo de las facomatosis. Esto sin embargo, y como lo concluyen en la discusión, todavía es prematuro definirlo.

Las formas familiares han sido descritas frecuentemente en personas de origen hispano ,siendo posible suponer la presencia de una mutación en un ancestro común en cuanto a esta variedad genética (37).

Las formas múltiples de las MC han sido reportadas desde las primeras series. Voigt y Yasargil (146) encontraron un 13.4% de lesiones múltiples mientras que Giombini y Morello (46) refieren tan solo un 6%. Varios estudios que reportaron las formas familiares, describen que en este subgrupo la presencia de lesiones múltiples se documenta en un 50 a 76% de los casos mientras que en las lesiones esporádicas, las lesiones múltiples solo se aprecian en 15-20% de los casos (30,36,45,155).

Imagen diagnóstica.

La literatura mundial de las MC es un reflejo de los nuevos métodos diagnósticos que han ido evolucionando en el campo de la medicina, con el mayor aporte otorgado por la IRM. Vale la pena recordar que los primeros 39 casos descritos en la literatura de pacientes con MC fué por hallazgos en estudios de autopsia. Quizá Dandy es el primero en realizar la exéresis de estas lesiones durante una intervención quirúrgica (126,129). La serie de Voigt y Yasargil (146) refieren una veintena de casos operados y el resto son estudios de especímenes obtenidos en autopsias. La introducción de la tomografía computarizada marcó una gran diferencia lográndose el diagnóstico de manera más común y se inició además la comprensión de las manifestaciones clínicas de las mismas.

Pero no es sino hasta la introducción de la IRM en que se realiza por fin la identificación preoperatoria exacta de la lesión además del diagnóstico de formas asintomáticas, lográndose de esta forma entender un poco más la historia natural de las MC.

Las MC han sido diagnosticadas con el uso de diversas técnicas de imagen. A continuación detallamos los hallazgos de cada uno de los métodos diagnósticos para visualizar las MC's.

a) Radiografías simples. Estas solo muestran la presencia de calcificaciones en un 10-20 % de los casos (103). Se han reportado signos característicos de incremento en la presión intracraneal tales como erosión del dorso de la silla turca así como desplazamiento medio-lateral de la glándula pineal por el efecto de masa (103,105). Este tipo de estudio actualmente no se utiliza mas que en casos especiales.

En los casos en que la lesión se encuentra dentro de la médula espinal, las radiografías simples no son de utilidad (80). Al aplicar un medio de contraste intratecal (mielografía), se logra visualizar un engrosamiento medular en cerca del 40% de los casos (81), semejando un tumor intramedular lo que la hace inespecífica. La mayoría de los reportes han demostrado que la mielografía es normal (80,81,98,104).

b) Angiografía. Este estudio es normal en la mayoría de los pacientes. New (91) y Requena y cols. (107) demostraron anomalías angiográficas en un 30 - 33% de los casos estudiados en lesiones intracraneales. Lilliequist (citado en ref. 54) refería una imagen característica de estas lesiones consistente en un tinte capilar y llenado temprano

de una o varias venas de drenaje, sin evidencia de aporte arterial . Esto es raro visualizarlo.

Numaguchi y cols. (94,95), logran opacificar el núcleo de la MC utilizando la inyección lenta del medio de contraste. Su técnica consistió en inyectar 15ml de metilglucamina y urografin durante 4 segundos. 15 de 30 lesiones intracraneales fueron visualizadas con la angiografía, demostrándose la presencia de finas arteriolas y lagos venosos dentro de la malformación.

Lo más frecuente es encontrar datos indirectos de la presencia de una lesión tales como efecto de masa sobre arterias o venas o bien un espacio avascular, o un tinte capilar en ausencia de circulación patológica.

Lobato (72) refiere que la falta de visualización angiográfica se debe a: 1) Compresión de los sinusoides de la MC por el efecto de masa de un hematoma adyacente a la malformación; 2) Destrucción de la MC por un sangrado macroscópico; 3) Trombosis secundaria a una hemorragia importante; 4) Trombosis espontánea de la MC; 5) Trombosis parcial de la MC; 6) Vasoespasmo posthemorrágico y 7) Dilución del medio de contraste en los espacios vasculares de la MC.

La utilidad de la angiografía actualmente es para descartar la presencia de lesiones vasculares asociadas y en MC de gran tamaño identificar la relación con arterias importantes dentro de la circulación del SNC (2,7,34).

En las lesiones intramedulares, la angiografía cobra gran importancia al descartar la presencia de una malformación arteriovenosa. En ocasiones es posible visualizar un tinte en fases capilar y venosa (14).

Cabe mencionar que la angiografía es de utilidad diagnóstica y terapéutica en MC extraaxiales, para hacer el diagnóstico de las mismas y embolizarlas previo a su tratamiento quirúrgico (87).

c) Tomografía Axial Computarizada (TAC). La imagen de las MC en la TAC ha sido discutida ampliamente en la literatura. En las imágenes en fase simple, se aprecia un nódulo discretamente hiperdenso con respecto al parénquima cerebral, mismo que puede variar de tamaño desde unos milímetros hasta varios centímetros. Una minoría de estas lesiones puede aparecer hipodensa al compararla con el parénquima cerebral (93,107,120,124). Posterior a la aplicación del medio de contraste existe una discreta captación del medio generalmente de manera irregular (124,125).

La MC puede aparecer quística por episodios hemorrágicos previos lo que guía a un diagnóstico erróneo de un glioma quístico (57,63,132). Pueden existir áreas puntiformes hiperdensas en fase simple que corresponden a depósitos cálcicos (35) o bien a metaplasia ósea(4). Esto es aparente en el 14% de los casos (120). Penfield (41) describió un caso de una MC muy calcificada y la denominó con el término "hemangioma calcificans".

La lesión puede aparecer hiperdensa en fase simple debido a la presencia de una hemorragia aguda. En estos casos es posible encontrar edema perilesional y efecto de masa (10,32,39,72).

En las lesiones intramedulares, la TAC ha mostrado la presencia de calcificaciones intraparenquimatosas(73,141). Cuando se realiza posterior a la administración del medio de contraste intratecal (Mielo-TAC) es posible identificar un engrosamiento de la médula espinal.(73). Posterior a la aplicación de medio de contraste intravenoso, la lesión capta el medio pero no de forma tan intensa como en las lesiones intracraneales (81).

La sensibilidad de la TAC para identificar a las MC es de un 70 - 100% de acuerdo a la literatura en relación a las lesiones intracraneales (10,32,35,39,41,57,72,132). En las lesiones intramedulares su sensibilidad aún no ha sido determinada.

d) Imágen por Resonancia Magnética (IRM). Debido a su alta sensibilidad, la IRM es el estudio de elección en la evaluación de las MC's.La ausencia de artefactos óseos la hace particularmente útil en el estudio de lesiones de fosa posterior y de la médula espinal .

Dadas las características paramagnéticas de la sangre y sus productos de degradación, es posible determinar el estado temporal de una hemorragia intracraneal. En estado agudo, los hematomas (1-7 días) son isointensos o bien discretamente hipointensos con respecto a la sustancia gris en las imágenes en T1 y se aprecian marcadamente

hipointensos en la imagen en T2. Los hematomas subagudos (semanas a meses) muestran una imagen en T1 hiperintensa, lo mismo que en el T2 sin embargo en la periferia de la lesión es posible apreciar una imagen hipointensa en el T2 que corresponde a depósitos de hemosiderina dentro de los macrófagos que se encuentran circundando el núcleo de la malformación. Lesiones muy crónicas se aprecian hipointensas en T1 y más aún en la imagen en T2 (103).

Se ha demostrado que la imagen por "Gradient-echo" es más sensible para detectar la hemosiderina y por lo tanto debe realizarse esta fase como parte del estudio en pacientes en quienes se sospecha una MC (132,136,139).

Las características de las MC en T1 y T2 han sido ampliamente descritas en la literatura neuroradiológica. Es la clasificación de Zabramski y cols. (155) la que debería utilizarse sin embargo no es aún del todo práctica. En la imagen en T1 en general la lesión muestra un núcleo con áreas hipo,iso e hiperintensas rodeadas de un halo hipointenso. Estas características son aún más aparentes en el T2 con el núcleo heterogéneo en cuanto a su señal debido a la sangre y los productos de su degradación con un halo hipointenso. En ocasiones es posible visualizar una imagen hiperintensa rodeando al anillo de hemosiderina y es probable que corresponda esta imagen a edema vasogénico o bien al área de gliosis reactiva característica en los estudios histopatológicos.

La clasificación por IRM de Zabramski y cols.(155) las divide en 4 tipos: a)Tipo I, caracterizadas por la presencia de hemorragia subaguda. Estas exhiben un núcleo hiperintenso en el T1 debido a la presencia de metahemoglobina. En el T2 se aprecia

hiperintensa y en algunas ocasiones es posible apreciar un halo hipointenso ya de hemosiderina; b) tipo II. Se caracterizan por un núcleo de imágenes mixtas, de apariencia reticulada con señales de alta y baja intensidad rodeadas de un halo hipointenso en el T1 y T2. Esta imagen es la que se ha catalogado casi como patognomónica en la literatura para MC; c) tipo III. En el T1 se comportan hipo e iso intensas con respecto a la sustancia gris y en el T2 son marcadamente hipointensas. Finalmente las tipo IV son las más difíciles de observar, son hipointensas en ambas señales y es más fácil observarlas en imágenes por Gradient-echo. Es factible que estas lesiones correspondan a telangiectasias capilares o bien a pequeños cavernomas.

El diagnóstico diferencial debe incluir malformaciones arteriovenosas especialmente aquellas parcialmente trombosadas, lesiones vasculares mixtas, neoplasias con calcificaciones (especialmente oligodendrogliomas), enfermedades granulomatosas y parasitarias así como inflamatorias (2,7,17,18,39,72,103,106,128,132). Las lesiones hemorrágicas primarias o de tumores metastásicos y tumores con melanina pueden dar imágenes similares a las descritas previamente (132). La ausencia de signos clínicos asociados a una enfermedad maligna debe alertarnos para distinguir a las MC's de el resto de las lesiones referidas anteriormente.

La experiencia en cuanto a la imagen de las lesiones intramedulares no es tan vasta como las lesiones intracraneales. Se ha descrito la imagen característica con un núcleo reticulado y halo hipointenso en ambas secuencias (tipo II). El diagnóstico diferencial es muy similar pero debemos incluir a los ependimomas, mismos que pueden

presentar hemorragias y por lo tanto un halo hipointenso conforme se degradan los productos hemáticos (61,104).

La IRM ha sido sumamente útil para realizar el rastreo de miembros de una familia en la que existe la anomalía genética y lograr así un control periódico y subsecuente de aquellos pacientes con lesiones asintomáticas (45,77,128,130).

e)Otros estudios. En la literatura podemos encontrar dos casos en que se han utilizado métodos radioactivos. El primero es el caso descrito por Voigt y Yasargil (146) en que después del 4to episodio de sangrado intracraneal localizan por medio de un gammagrama una lesión en el lóbulo temporal. El 2do es el reporte de Timmons y cols.(citado en ref. 107) en que reportan la identificación de un área hipometabólica en un paciente con una MC frontal derecha y epilepsia.

Manifestaciones clínicas.

Dentro de las manifestaciones clínicas de las MC las dividiremos de acuerdo a su situación ya sea intracraneal (supra e infratentorial) o intramedular.

a)Intracraneales (Supra e infratentoriales).

La presentación clínica de las MC ha sido clásicamente descrita como epilepsia, hemorragia y efecto de masa (129) misma que posteriormente se definió como deficit neurológico focal progresivo y finalmente cefalea (143,144).

Numerosos estudios han sido realizados tratando de determinar la forma de presentación de las MC. En el estudio realizado por Simard y cols. (129) encontraron que

las tres primeras formas de presentación se encontraban distribuidas de manera equitativa. Voigt y Yasargil (146) reportan sin embargo, una incidencia de sangrado de cerca del 50-70% de los casos.

Varios estudios han puesto de manifiesto la alta asociación de las MC con epilepsia como síntoma de presentación en un 40 - 70% de los casos (5,7,11,23,35,41,66,85,100,112,121,131,135). La segunda forma más frecuente es el déficit neurológico progresivo, mismo que se presenta como diplopia, ataxia, disturbios de la sensibilidad así como hemiparesia e inclusive hemiplegia (77,157). Esta es la forma "pseudotumoral" descrita ampliamente en la literatura, y se calcula en las diversas series en un 30-50% de los casos (55).

La cefalea es un síntoma controvertido ya que es no localizador, ni necesariamente producido por la MC sin embargo, esta se presenta en un 25-30% de los casos como primera manifestación (55).

La hemorragia inicialmente catalogada tras el estudio de Voigt y Yasargil (146) como la manifestación más frecuente, en la literatura se ha encontrado que representa un 6-30% de las manifestaciones iniciales. Esto tomando en cuenta que la hemorragia debe ser extralesional para ser clasificada como la primera manifestación clínica (77).

I.Epilepsia.

Las crisis convulsivas son la manifestación clínica más frecuente. Las diversas series la reportan entre un 30- 100% de los casos (5,7,11,100,112,131,135). Esto debe relacionarse directamente con un predominio en la distribución lobar de estas

lesiones.(55,77).No existe un síndrome epiléptico característico para las MC. Todos los tipos de crisis han sido descritas; crisis parciales simples (27-31% de los pacientes) , parciales complejas (6-45%) y generalizadas en un 65% de los casos (112).

La historia natural de las crisis epilepticas asociadas a las MC no se ha determinado aún. De acuerdo a diversos estudios, se conoce que la MC es una lesión altamente epileptogénica debido muy probablemente a la deposición de hemosiderina alrededor de la misma o bien debido a la gliosis tan densa que se forma alrededor de la MC (131). Numerosos trabajos básicos de investigación han demostrado que el hierro es un ion capaz de inducir crisis convulsivas al aplicarse tópicamente en la corteza cerebral de ratones y gatos o bien al aplicarse subcorticalmente (88,150))

Por lo general las crisis convulsivas causadas por las MC responden bien al manejo médico aunque en ocasiones es necesaria una combinación de medicamentos antiepilépticos. Las lesiones localizadas en el lóbulo temporal son las que mayormente se han asociado a crisis de difícil manejo y representan la mayoría de los casos denominados como epilepsia intratable(5).

En los casos en que el paciente presenta lesiones múltiples es muy importante someterlos a estudios exhaustivos electrofisiológicos para poder detrmnar con precisión la lesión activamente epileptogénica. En muchos casos es necesario incluso utilizar métodos invasivos como la colocación de electrodos de profundidad para poder identificar dichas lesiones (5,77).

En las lesiones infratentoriales es muy rara la aparición de crisis convulsivas aunque existen algunos reportes aislados (54).

II. Déficit Neurológico progresivo o focal.

La frecuencia en las series clínicas varían entre un 15.4-46.6% (10,11). El síndrome que se presente dependerá estrictamente de la localización y el tamaño de la malformación. El déficit puede instalarse bruscamente y esto se relaciona con la presencia de una hemorragia intralesional que provoca un aumento de volumen de la MC, o bien, instalarse gradualmente en el transcurso de meses o años (11) y esto se ha relacionado con la deposición de hemosiderina perilesional y la gliosis subsecuente. Esto es particularmente importante en las lesiones del tallo cerebral y de la médula espinal (40,84).

III. Hemorragia.

La presentación hemorrágica ha sido bien caracterizada en las diversas series clínicas (1,2,7,9,10,11,33,46,69,72,97,102,107,111,140). La hemorragia intralesional no es considerada en este grupo de manifestaciones. Robinson y cols. (114) propusieron los siguientes criterios para la definición y diagnóstico de hemorragia "abierta" en MC: a) Evidencia de hemorragia extralesional en la IRM, b) evidencia de hemorragia extralesional por una punción lumbar, c) evidencia patológica de hemorragia previa o reciente fuera de los límites de la lesión, sea durante cirugía e en los estudios de autopsia, y d) una historia clínica sugestiva de un evento de hemorragia súbita (apoplejía).

Esta distinción es importante ya que en los diversos estudios patológicos y de imagen de las MC es frecuente encontrar evidencia de sangrados intralesionales, los cuáles pueden haber pasado desapercibidos para el paciente. Basados en estudios de imagen, es frecuente encontrar evidencia de sangrado en cerca del 70-100% de los casos, sin embargo, la hemorragia abierta es menos frecuente, encontrándose en un 30-60% de los casos (107).

La mayoría de las hemorragias son intraparenquimatosas; sin embargo, se han descrito la hemorragia intraventricular y subaracnoidea (24,59,60,96), obviamente en estrecha relación con la situación anatómica de la MC (142).

El síndrome de presentación va a variar de acuerdo al sitio de la lesión. Lo más frecuentemente descrito es un episodio agudo de cefalea, acompañado frecuentemente por un déficit neurológico o bien la instauración de crisis epilépticas así como alteraciones del estado de alerta (77). En las lesiones infratentoriales, las hemorragias causan un déficit neurológico más evidente que en las lesiones supratentoriales. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: diplopia, hemiparesia, déficit sensitivos, cambios en el estado de alerta, ataxia, náusea y vómitos así como vertigo y nistagmo (157).

Las hemorragias iniciales generalmente se asocian a una muy baja mortalidad y morbilidad. Frecuentemente el paciente recupera su estado neurológico previo. En contraste, las hemorragias recurrentes favorecen un deterioro progresivo y pérdida de diversas funciones neurológicas, dejando finalmente déficits residuales (77).

El riesgo de resangrado es mucho mayor que el de sangrado, y las diversas series clínicas han otorgado un 5% de riesgo de resangrado por lesión/año , mientras que el riesgo de un primer evento hemorrágico en un paciente con una MC es de un 0,4-0,6% por lesión/año. (65,77).

Diversas series han remarcado la alta preponderancia de episodios hemorrágicos en pacientes del sexo femenino (1). No se ha podido determinar aún la causa, pero parece coherente la posibilidad de un factor hormonal, ya que la hemorragia es particularmente frecuente durante el embarazo (77).

IV.Cefalea.

La cefalea acompaña a muchos de los pacientes con MC y es el síntoma que promueve la visita al médico en un 25-30% de los casos. Generalmente la cefalea no es localizadora y se relaciona mayormente a eventos hemorrágicos intralesionales (149).

b)Intramedulares.

Las manifestaciones clínicas en las lesiones localizadas en la médula espinal son muy similares. Hasta ahora se desconoce la incidencia de las MC en la ME y todo lo que se tiene en la literatura proviene de pacientes que han requerido manejo médico debido a la sintomatología secundaria a la malformación (43).Al igual que las lesiones intracraneales, una de las formas de presentación más importantes es la hemorragia, ya

El dolor es quizá el síntoma más constante. Más del 75% de los pacientes refieren dolor (radicular o funicular) que semeja la radiculopatía compresiva (127). Este dolor es referido a la región posterior del cuello (la nuca) o a la región lumbosacra semejando una enfermedad degenerativa de la columna vertebral, lo cuál en la mayoría de los casos guía a un diagnóstico erróneo (100,104,122,123).

Existe un caso reportado de dolor facial atípico por una MC localizada en la unión bulbo-medular (118).

Planteamiento del Problema.

Dada la dificultad en el periodo previo a la introducción de la tomografía axial computarizada para diagnosticar estas lesiones, se les había catalogado como malformaciones crípticas. Sin embargo, tras la visualización de las MC en los estudios tomográficos y mejor aún con la introducción de la imagen por Resonancia Magnética, la nueva clasificación radiológica las define como malformaciones angiográficamente ocultas.

Esta patología vascular era catalogada como una entidad rara y los reportes de su significado clínico eran esporádicos antes de la era de la IRM. Desde la aparición de la misma, estas lesiones han sido reconocidas en un mayor número de pacientes produciendo diversos cuadros neurológicos tales como crisis convulsivas, déficit neurológicos focales o bien hemorragias.

Así mismo, la incidencia de estas lesiones aunque no del todo precisa, se ha reconocido que es más frecuente de lo que anteriormente se creía y que su traducción clínica también lo es. Con esta alta prevalencia y el incremento en su detección, una entidad clínico-patológico-radiográfica ha emergido.

En nuestra Institución, los pacientes portadores de lesiones caracterizadas por estudios de imagen correspondientes a MC no han sido manejados de acuerdo a lo determinado en la literatura mundial. Esto ha motivado el presente trabajo.

Objetivos.

a)Principal.

Valorar el impacto de la cirugía como tratamiento de las malformaciones cavernosas y su influencia sobre la historia natural de las mismas.

b)Secundarios.

1. Definir la historia natural de las MC .
2. Identificar el mejor estudio de imagen para el diagnóstico de estas malformaciones.
3. Correlacionar la patología macro y microscópica con la traducción clínica.
4. Identificar la frecuencia de MC de tipo familiar en nuestra población y su correlación con el mapeo genético de los integrantes de las familias afectadas.
5. Enlistar las indicaciones absolutas y relativas, así como las contraindicaciones para el manejo quirúrgico de estas malformaciones.

Materiales y Métodos.

Se realizó una búsqueda minuciosa en los expedientes clínicos de los pacientes de la consulta de la clínica de vascular cerebral así como la clínica de epilepsia y los reportes de cirugía desde 1964 a la fecha. Fueron incluidos todos los pacientes en quienes se hizo el diagnóstico por estudios de imagen consistentes con malformaciones cavernosas. Del último grupo, solo se incluyeron aquellos pacientes con diagnóstico histopatológico consistente con una MC.

Los pacientes reunidos fueron estudiados por el servicio de Neurocirugía a través de la consulta externa y hospitalización.

A todos los pacientes y familiares de los mismos se les explicó la naturaleza de las MC y la implicación clínica de las mismas. Se les habló de todas las modalidades terapéuticas y las complicaciones inherentes a cada una de ellas.

Todos los pacientes incluidos fueron evaluados por el autor principal así como por uno o varios de los adscritos del servicio de Neurocirugía (incluidos entre ellos el Dr. Sergio Gómez-Llata Andrade, jefe del servicio de Neurocirugía, Dr. Ramiro Del Valle Robles, médico adscrito al servicio de Neurocirugía y el Dr. Miguel Ramos-Peek, médico adscrito y coordinador de los residentes del servicio de Neurocirugía, y presentados en la sesión de programación de cirugía del Servicio de Neurocirugía. Cuatro casos fueron manejados en el Hospital Pennsylvania en la ciudad de Philadelphia en conjunto con el Dr. Frederick A. Simeone, jefe del Departamento de Neurocirugía, Thomas Jefferson University y Pennsylvania Hospital, Filadelfia, EUA

Para los estudios de genética, se les explicó a los pacientes y a sus familiares la importancia de establecer el tipo de MC que presentan, ya sea familiar o esporádica. Dado que el estudio genético implica la toma de muestras de sangre, a todos los sujetos se les otorgó una forma la cuál firmaron con toda libertad quienes desearon que les fuera realizada la prueba genética. Esta forma, elaborada en conjunto con el Instituto Marshfield de Genética se encuentra en el anexo a este trabajo. Las muestras una vez tomadas eran enviadas por correo especial a dicho Instituto y trabajadas en el laboratorio del Dr. Eric W. Johnson.

Población.

Se obtuvieron un total de 43 pacientes, 23 del sexo masculino y 20 del sexo femenino, con una relación de 1.1:1. El rango de edades fue entre los 13 y los 68 años con una media de 34.07 años.

Localización de las MC.

Las MC en nuestra serie fueron un total de 59 lesiones en 43 pacientes. La localización supratentorial se presentó en un 78%, con la infratentorial en 20.3% y la médula espinal en un 1.7%.

Dentro del compartimiento supratentorial (n=46), la localización frontal se presentó en 18 casos (39.1%), temporal en 16 casos (34.8%), parietal en 6 casos (13%), occipital en 3 (6.5%), tálamo en 2 (4.4%) y en el ventrículo lateral en 1 caso (2.2%).

Dentro de las lesiones localizadas en el compartimiento infratentorial, la distribución fue la siguiente: De un total de 12 lesiones, 8 se localizaron en el puente (66.66%), 2 en cerebelo (16.66%), 1 en el bulbo (8.33%) y 1 en el IV ventrículo (8.33%).

La localización intramedular se presentó en un solo caso correspondiendo a un 1.7% del total (n=59). (Fig1)

Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes se clasificaron en tres grupos: Epilepsia, hemorragia intracraneal (intraparenquimatosa, intraventricular, intralesional) y déficit focal progresivo. La cefalea por su falta de agudeza en cuanto a la localización de una lesión intracraneal no fué caracterizada como una manifestación propia de la MC (Fig.2) .

Dentro del grupo de pacientes cuya manifestación inicial fué la epilepsia contamos con 22 pacientes (51.16%); dentro del grupo en que la hemorragia fué el primer síntoma contamos con 11 pacientes (25.58%); dentro del grupo cuya manifestación fué la de un déficit focal progresivo encontramos solo 9 pacientes (20.93%) y finalmente un paciente de la serie sin manifestación alguna, ya que la MC fué un hallazgo al ser estudiado por un traumatismo craneoencefálico (Fig3).

Historia Natural.

En 1985, Wilkins escribió: "...I do not think that enough untreated cases have been followed in an organized fashion to answer crucial questions about the natural history of the cavernous hemangioma. We do not know whether cavernous angiomas change in size with time, and we do not yet know the approximately yearly risk of a recurrent haemorrhage or death". (Yo no creo que un suficiente número de casos no tratados han sido seguidos de manera organizada para poder responder preguntas cruciales acerca de la historia natural de el hemangioma cavernoso. No sabemos si los

angiomas cavernosos cambian de tamaño con el tiempo, y no sabemos aún su riesgo anual aproximado de hemorragias recurrentes o muerte).

A partir de entonces, con la introducción de la IRM el horizonte ha cambiado y se han podido resolver algunas de las dudas establecidas previamente, permitiendo definir inclusive las indicaciones para el manejo quirúrgico.

Robinson y cols.(114) examinaron 14,065 estudios de IRM realizados en un periodo de 5 años en la misma institución y descubrieron 76 lesiones con la imagen típica de un cavernoma en 66 pacientes. Catorce de estos fueron llevados a cirugía y la histología documentó una malformación cavernosa en todos ellos. 86% de los pacientes fueron seguidos clínicamente por un periodo de 26 meses lo que permitió calcular 146 lesiones por años de estudio. De estas series fue posible calcular un riesgo estimado anual de hemorragia de un 0.7% con un predominio significativo del sexo femenino (114).

La conclusión de estos autores fue recomendar el manejo quirúrgico en aquellos pacientes que se presentaban con hemorragia severa o en aquellos en que las crisis convulsivas no se controlaban adecuadamente con medicamentos.

Del Curling y cols. (33) analizaron 8,131 estudios de IRM realizadas en un periodo de 4 años. Se identificaron 76 lesiones en 32 pacientes. El riesgo anual de hemorragia fue calculado en 0.25% por lesión por año de exposición, y el riesgo de epilepsia fue de 1.51% por persona/año de exposición a las MC. De este estudio parece que el riesgo de epilepsia es mucho mayor que el de sangrado. Los autores recomendaron

que las indicaciones quirúrgicas deberían contemplarse en una base individual, con un especial cuidado en cuanto al riesgo/beneficio de la misma.

Tung y cols. (140) reportaron 13 pacientes con hemorragias recurrentes de MC localizadas en todas las regiones del SNC. El intervalo en promedio entre dos episodios de sangrado fué calculado en 12 meses. Es importante destacar que todos los especímenes mostraron evidencia de hemorragia crónica y reciente. Los autores recomendaron el manejo quirúrgico de aquellas lesiones cuyo sangrado o resangrado era sintomático y para lesiones en áreas elocuentes, recomendaron el manejo quirúrgico solo en caso de resangrado sintomático.

Simard y cols (129) encontraron que los casos de MC en el tallo cerebral tienden a presentar hemorragias subsecuentes .

Aiba y cols. (1) encontraron una elevada incidencia de resangrado alcanzando hasta un 34% por lesión por ano en el grupo de mujeres menores de 40 anos comparandola con una incidencia de un 22% en el grupo de hombres menores de 40 anos. La tasa de sangrado encontrada en lesiones previamente diagnosticadas ya sea de manera incidental o por crisis convulsivas fué de tan solo 0.39% por ano. La incidencia de crisis convulsivas no fué reportada.

Recientemente Kondziolka y cols. (65) reportaron su experiencia en cuanto a la historia natural de las MC en 122 pacientes vigilados clínicamente desde 1987. El seguimiento promedio fué de 34 meses. En pacientes sin sangrado previo, la tasa anual de sangrado fué de 0.6%. En contraste, pacientes con hemorragia previa presentaron una tasa

de resangrado de 5% para lesiones del tallo cerebral y 4.5% para lesiones supratentoriales. Esto muestra la elevada propensión de estas lesiones a manifestarse con hemorragias clínicas, misma que dictará en un futuro el manejo más agresivo de este tipo de lesiones. La incidencia en nuestra Institución es del orden de 0.3% por año en relación a otras malformaciones vasculares cerebrales dentro de la clasificación descrita anteriormente.

Genética y las MC's.

Actualmente las MC's se han dividido en dos tipos: Esporádica y familiar (77). De las primeras, las formas únicas son las más comunes con un 20% de los pacientes presentando múltiples MC's, a diferencia, las formas familiares por lo menos en un 50 a 76% de los casos presentarán lesiones múltiples (155) (Fig.4).

Al menos una parte de estas MC's se heredan de manera autosómica dominante. Esto quiere decir que el hijo de un individuo afectado tiene un 50% de oportunidad de heredar el gen que causa las MC's. Recientemente el gen para las MC's (Cerebral Cavernous Malformation 1- CCM1) fué identificado y mapeado en el brazo largo del cromosoma 7 en su brazo largo (q) (37,49)..

Recientes trabajos de investigación han logrado identificar una anomalía en el brazo largo del cromosoma 7 en los pacientes portadores de MC's del tipo familiar. Utilizando un *linkage analysis* fué posible mapear el gen en un segmento de 33cM en el cromosoma 7q por varios autores. Nuestro grupo ha estado trabajando con numerosas familias de origen hispano y caucásicas confirmando estos hallazgos. Los miembros

afectados comparten ciertos haplotipos lo que indica una mutación común dentro de las familias estudiadas. Utilizando los haplotipos junto con el análisis de las cruces de los individuos afectados en las familias hispanas y caucásicas hemos logrado refinar el locus del gen a una región más pequeña de 4cM dentro del brazo largo del cromosoma 7. Esta región se encuentra entre los marcadores D7S492 y D7S479. Los resultados de esta parte del trabajo han sido enviados a publicación en una revista internacional de genética (37).

Un total de 5 familias han sido ya estudiadas con marcadores selectivos confirmando y haciendo más estrecha el área de localización del probable gen en el cromosoma 7 en su brazo largo, siendo esta banda de poco menos de 500,000 bases. Todos los miembros de las familias hispanas con la “enfermedad” llevan haplotipos muy similares lo que indica la probabilidad de un probable ancestro común como la causa de esta mutación genética. En breve, estos resultados serán motivo de una publicación internacional.

Imágen Diagnóstica.

Los estudios de imagen realizados fueron: a) Radiografías simples de cráneo, AP y Lateral; b) Angiografía por sustracción digital (ASD) (Toshiba Ads 60A); c) Tomografía Axial Computarizada (TAC) (Toshiba CT 600XT); d) Imágen por Resonancia Magnética (IRM) (Equipos Sigma 0.5T del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía; y GE 1.5T del Hospital American British Cowdray).

a) Radiografías simples.

Se realizaron estudios AP y Lateral de cráneo en 32 pacientes (76%). Solo en 4 pacientes (9.5%) el estudio demostró datos sugestivos de una lesión intracraneal apreciándose finas calcificaciones en el área correspondiente a la localización de la MC .

b) Angiografía por sustracción digital (ASD).

Fueron realizadas 13 angiografías incluyendo una espinal. En todas ellas se realizó el siguiente protocolo: Previo consentimiento del paciente y/o familiares del mismo, se realizó el procedimiento en la sala de angiografía de nuestra Institución. Por técnica de Seldinger en la arteria femoral bajo las más estrictas normas de asepsia y antisepsia. Todos los estudios fueron realizados por el mismo equipo de neuroradiólogos a excepción de la angiografía espinal realizada en el Hospital Pennsylvania en la ciudad de Philadelphia.

Todas las angiografías fueron negativas, aún utilizando una inyección lenta del medio de contraste (15 segundos) (94,95) así como la toma de imágenes tardías (30 segundos después del fin de la fase venosa) (Fig.5). Solo en un estudio se hizo evidente el desplazamiento de los vasos de la arteria cerebral media derecha secundario al gran efecto de masa de una MC de 6.5cm de diámetro (Fig. 6).

En un caso se evidenció durante la realización de una ASD la presencia de una malformación venosa asociada a la MC localizada en el lóbulo temporal derecho.

No se presentaron complicaciones tanto durante como posterior al procedimiento en todos los pacientes.

c) Tomografía Axial Computarizada (TAC).

Se realizaron 35 estudios de tomografía simple y contrastada. En un 70% de los estudios fué posible visualizar la MC en alguna de las dos fases. La imagen en la TAC simple más frecuente fué la de una zona discretamente hiperdensa con respecto al parénquima cerebral la cuál tras la administración del medio de contraste demostró una discreta captación del mismo (Fig.5 y 6). Sin embargo, al realizar el estudio tardío (30 minutos después de la inyección del medio de contraste) la MC demostró una importante captación del medio en algunos casos.

En los casos que se presentaron con hemorragia, se evidenció una zona hiperdensa correspondiente a la sangre sin que existieran cambios en el estudio contrastado y a diferencia de las lesiones en que no existía evidencia de sangrado previo o reciente, fué posible identificar una zona hipodensa correspondiente a edema cerebral perilesional. En un caso el sangrado se presentó intraventricular.

En los casos con epilepsia crónica la atrofia del parénquima cerebral perilesional se hizo evidente mostrando un espacio subaracnoideo de la convexidad mas amplio que el del hemisferio contralateral.

En un 15% de los casos se apreciaron calcificaciones puntiformes en el área de la MC y un caso demostró la presencia de dos lesiones calcificadas de manera importante ("Hemangioma calcificans").

La TAC no resultó útil para identificar lesiones en el compartimiento infratentorial salvo en aquellos casos en que las lesiones presentaron un episodio hemorrágico (intra o extra lesional).

d) Imagen por Resonancia Magnética (IRM).

La IRM demostró 57 lesiones en los 43 pacientes estudiados. Estas MC fueron mejor visualizadas al utilizar tanto la imagen en T2 como "Gradient-echo". La administración de Gadolinio no fue de gran utilidad aunque en la mayoría de los casos fue posible apreciar una zona hiperintensa dentro del núcleo de la MC correspondiente a la captación del medio de contraste paramagnético. El tamaño de las lesiones varió de 0.5 a 65mm de diámetro con una media de 19.4mm.

Se identificaron 37 MC en los 25 pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente. Utilizamos la clasificación de Zabramski y cols. dividiendo en 4 tipos los hallazgos, sin embargo, el tipo IV de MC no fue encontrado en ninguno de los casos de este trabajo.

La IRM tanto 0.5T como 1.5T demostró una sensibilidad del 100% para identificar las lesiones con una especificidad cercana al 100%.

La imagen por IRM que con mayor frecuencia observamos fue aquella que ha sido denominada como la imagen patognomónica. Esta consiste en una imagen con ecos mixtos en el T1, rodeada de un discreto halo hipointenso (Fig.5a). Esto se hace más evidente en la imagen en T2, que exalta el efecto paramagnético de los elementos de la sangre en sus diversas etapas de degradación dando el característico aspecto de un núcleo

reticulado y un halo hipointenso que corresponde a la hemosiderina depositada alrededor de dicho núcleo (Fig.6).

Las lesiones se dividieron de la siguiente forma de acuerdo a su comprobación histológica de 25 lesiones (Incluyo las 37 lesiones):

Tipo I 7 MC = 18.9%

Tipo II 21 MC = 56.8%

Tipo III 9 MC = 24.3%

En un paciente con MC múltiples se visualizó una zona heterogénea en ecos en el puente y tras la administración de gadolinio encontramos una captación heterogénea en dicha región. Se concluyó la posibilidad de que se tratara de Telangiectasias capilares.

En un segundo paciente la IRM demostró una zona con ausencia de señal, tubular, asociada a una MC temporal. La ASD demostró que se trataba de un angioma venoso. La AngioIRM demostró dicha malformación asociada, al mismo tiempo que identificó el sitio de drenaje subependimario de dicha malformación.

La angiorresonancia no fué de utilidad en el diagnóstico de las MC , sin embargo, es probable que sea útil al tratar de identificar lesiones asociadas a las MC. Esto es todavía debate en foros de Neuroimágen (Fig.5b).

La MC no es una lesión estática y se ha demostrado ampliamente en la literatura su capacidad de aumentar de volúmen, no solo tras el sangrado mismo sino también con

el aumento de volumen del núcleo de la MC, fenómeno que observamos en la paciente con la MC intramedular y que ha sido motivo de una publicación reciente, en la que la MC diagnosticada por histopatología tres años previos, mostró un aumento de diámetro mayor de 3cm con respecto a su tamaño original (Fig. 8).

Manifestaciones clínicas.(Fig. 2 y 3)

Los pacientes de la presente serie fueron divididos en tres categorías en cuanto a la forma de presentación de la MC: a)Crisis convulsivas, b)Hemorragia y c)Déficit focal.

Un paciente cursó asintomático y por lo tanto no se incluye en los grupos anteriores.

a)Crisis convulsivas. Las crisis convulsivas que más frecuentemente se presentaron fueron las Crisis Tónico-clónico generalizadas en 69.5% de los casos (n=22), seguidas por las Crisis parciales simples o focales en 21.7% y finalmente las Crisis parciales complejas en un 8.8%. Se definieron como crisis de difícil control si en su historia clínica era evidente un mal control de las crisis a pesar de utilizar uno o dos medicamentos antiepilépticos y tener niveles séricos de los mismos adecuados. Se decidió asimismo el manejo quirúrgico de aquellas lesiones que anatómicamente se correlacionaron con el foco epileptogénico determinado por electrofisiología (EEG y Mapeo cerebral).

Las crisis convulsivas fueron el síntoma más frecuente de presentación de las MC en un 51.16% de los casos. Todas estas se encontraron en el compartimiento supratentorial (Fig.3).

b)Hemorragia. Para definir la hemorragia como presentación de las MC primero definimos las características que debe tener el evento hemorrágico para ser considerado

como tal, esto de acuerdo a los criterios descritos por Robinson, Awad y Little en 1991. (Tabla1). Así definida, la hemorragia fué el síntoma de presentación en un 25.8% de los casos con un predominio de las mismas en el compartimiento infratentorial, 7 casos de 11 para un 63% de los casos en dicha localización, con un predominio notable en el puente (6 casos 85.7% (n=7)) (Fig.2).

Tabla 1. Criterios para la definición y el diagnóstico de una hemorragia abierta en Malformaciones cavernosas.

Evidencia de hemorragia extralesional en neuroimagen; en la IRM, la hemorragia debe permanecer fuera de los límites del anillo de la lesión.

Evidencia de hemorragia extralesional por una punción lumbar.

Evidencia patológica de hemorragia previa o reciente fuera de los límites de la lesión al momento de la cirugía o el estudio de autopsia.

Historia clínica que oriente a un fenómeno apopléjico.

Modificado de Robinson JR, Awad IA, Little JR: Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg* 75: 709-714, 1991.

c) Déficit focal. El déficit neurológico focal es la tercera forma de presentación más común de las MC. En esta serie representó un 20.93%, siendo más común también en las MC localizadas en el compartimiento infratentorial (55%) con 4 lesiones en el puente y una en la médula espinal. En la región supratentorial, aquellas que se presentaron con déficit focal lo hicieron por presentarse en una zona elocuente (p.e. hemianopsia homónima

izquierda en una lesión occipital derecha) o bien por presentar un gran tamaño y ejercer efecto de masa. De estas lesiones que se manifestaron como déficit focal fueron intervenidos quirúrgicamente 4 pacientes (2 lesiones supratentoriales y 2 lesiones infratentoriales).

Tratamiento.

De un total de 43 pacientes, fueron sometidos a cirugía 25 pacientes (58.14%), incluyendo uno que fue manejado con Radiocirugía. De estos pacientes 13 (30.23%) presentaron crisis convulsivas como manifestación de las malformaciones; 8 (18.6%) se presentaron con un episodio hemorrágico y 4 (9.32%) con un déficit focal progresivo. El resto de los pacientes fueron manejados médicamente excepto un paciente, cuya MC fue diagnosticada de manera fortuita y permanece asintomático en relación a la misma.

Todos los pacientes fueron evaluados utilizando dos escalas pronósticas. Para valorar el impacto inicial de la cirugía utilizamos la escala pronóstica de Glasgow (Tabla 2). Para valorar la evolución de los pacientes en los distintos subgrupos, utilizamos las escalas pronósticas del resultado clínico (utilizada en conjunto para los 3 grupos así como para los grupos que se presentaron con hemorragia y déficit focal) y la escala referente al control de las crisis convulsivas, ambas propuestas por Maraire y Awad (55) (Tabla 3). La escala pronóstica de Glasgow cuenta con 5 distintos valores, mientras mayor la puntuación, mejor el pronóstico del paciente. Las otras dos escalas funcionan de la misma forma. Se le otorga al paciente un valor numérico del 1-5 de acuerdo a la Exploración física y el control de las crisis convulsivas. Los pacientes fueron evaluados preoperatoriamente o al momento en que ingresaron al estudio en caso de que no fueran

candidatos al tratamiento quirúrgico. Posteriormente se evaluaron un mes después de la primera evaluación, que en los casos quirúrgicos fué en días previos a la cirugía. Posteriormente a los 6 y 12 meses en cada una de las categorías ya descritas previamente. Los resultados se analizaron utilizando la prueba estadística ANOVA (Análisis de Varianza) con la cuál se puede evaluar la interacción entre el tratamiento utilizado y la evolución de los pacientes en el tiempo de seguimiento como variable independiente. La significancia estadística se establece cuando la p es < 0.05 lo que nos da un intervalo de confiabilidad del 95%.

Tabla 2. Escala Pronóstica de Glasgow.

5	Ausencia de déficit Neurológico
4	Ligero déficit Neurológico
3	Déficit Neurológico severo
2	Estado Vegetativo
1	Coma

Tabla 3. Parámetros del Resultado del tratamiento orientados a la enfermedad o manifestación específica de las Malformaciones Cavernosas.

		Grados				
		Excelente (5)	Buena (4)	Regular (3)	Pobre (2)	Malo (1)
Estado Clínico	Asintomático	Síntomas mínimos o intermitentes no incapacitantes	Incapacidad moderada, independiente de otros	Mayor incapacidad; dependiente; síntomas progresivos	Estado vegetativo, Muerte	
Crisis convulsivas/ Epilepsia	Libre de crisis; no anticonvulsivantes	Crisis controladas con anticonvulsivantes	Brotos ocasionales de crisis bajo anticonvulsivantes	Epilepsia intratable e incapacitante	Coma secundario a las crisis convulsivas; Muerte.	

Modificado de: **Maraire JN, Awad IA: Intracranial Cavernous Malformations: Lesion Behaviour and Management Strategies. *Neurosurgery* 37:591-605, 1995.**

1. Epilepsia

Veintidos pacientes se presentaron con crisis epilépticas. El tiempo de evolución de las crisis antes de la inclusión en el presente trabajo fué de 1 a 17 años con un promedio de 7.8 años por paciente. Trece pacientes (59%) fueron manejados quirúrgicamente y de acuerdo a lo descrito en la literatura, en aquellos pacientes portadores de lesiones múltiples, solo aquellas que fueron identificadas como la causa de las crisis fueron resecadas (2 pacientes). Las lesiones que generaron las crisis convulsivas fueron todas ellas del compartimiento supratentorial siendo 6 en el lóbulo frontal, 3 temporales, 2 parietales, 1 occipital y 1 talámica. Los pacientes fueron sometidos a

resección de la MC y en 2 casos en que se hizo electrocorticografía se procedió a reseccionar parcialmente el tejido gliótico perilesional.

Los pacientes no intervenidos quirúrgicamente fueron manejados médicamente con un control estricto de la medicación y niveles séricos adecuados. En todos ellos se logró el control parcial de las crisis con monoterapia a base de Difenhidantoina o bien carbamazepina.

Los pacientes fueron evaluados con la escala de resultado descrita en la tabla 3. Los resultados fueron los siguientes: Posterior a la cirugía los pacientes intervenidos no modificaron su escala preoperatoria en cuanto al control de las crisis, la cuál en la media se encontraba en 3.25 lo que traduce un control inadecuado de las crisis con brotes ocasionales de crisis a pesar del manejo médico. Ambos grupos (operados y no operados) tendieron a mejorar y a los 6 meses la media de ambos fué de 3.7. Si observamos la gráfica 1, encontramos que no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en cada uno de los intervalos de tiempo registrados. Al año de seguimiento el grupo no intervenido quirúrgicamente calificó con 3.8 como media y el grupo quirúrgico 4.15, siendo estadísticamente significativo ($p < 0.0001$) al comparar la calificación preoperatoria con la obtenida un año después de la cirugía. Individualmente los resultados fueron en los pacientes no intervenidos quirúrgicamente: Buenos en 8 pacientes (36.3%), regular en 1 caso (4.54%) y en los intervenidos quirúrgicamente fueron excelente en 3 casos (13.6%) y bueno en 9 pacientes (41%) por lo que en conjunto se obtuvo un mejor control de las crisis al someter a los pacientes a la exéresis de la MC.

2. Hemorragia.

Dentro de este grupo tenemos 11 pacientes de los cuales 8 fueron intervenidos quirúrgicamente y 3 fueron manejados médicamente. Los pacientes no intervenidos quirúrgicamente fueron 3 (27.27%), teniendo los tres lesiones en el puente y catalogados en el momento como inoperables. Su evolución ha sido con tendencia a la mejoría y su mayor calificación ha sido 3 en la escala para evolución del estado clínico. Los pacientes sometidos a cirugía por sangrado de la malformación fueron 4 pacientes con lesiones supratentoriales (temporal 1, parietal 1, talámica 1 e intraventricular 1). En las infratentoriales, 3 se localizaron en el puente y una en el cerebelo. Un paciente falleció un año después de la cirugía, debido a una sepsis secundaria a una neumonía por broncoaspiración debido a que había tenido tres episodios hemorrágicos en puente y bulbo y la cirugía realizada solo fue para descomprimir el puente y evacuar un gran hematoma. La biopsia de la pared del hematoma demostró la MC. Las medias en estos grupos de pacientes para cada evaluación fueron: a) grupo intervenido quirúrgicamente: evaluación inicial 3.1, al mes 3.5, a los 6 meses 3.8 y a los 12 meses un discreto decremento en la media de .05. Los resultados si observamos la gráfica 2 demuestran una tendencia a una mejor evolución en aquellos pacientes sometidos al manejo quirúrgico; sin embargo, estos resultados no son estadísticamente significativos y creo que es necesario incrementar el número de pacientes para poder llegar a conclusiones mejor fundamentadas para este grupo de pacientes. Solo en el caso que el paciente falleció se presentaron hemorragias repetidas y es esto lo que condicionó la disminución del valor de

la media en la escala en los pacientes intervenidos quirúrgicamente al ser evaluados un año posterior al manejo quirúrgico.

3. Déficit neurológico focal.

En este grupo de pacientes contamos con 9 pacientes. Cuatro (44.4%) fueron intervenidos quirúrgicamente y 5 (55.6%) manejados de forma conservadora. Las lesiones se distribuyeron de la siguiente forma: quirúrgicas: Temporal 1, occipital 1, puente 1 y médula espinal (ME) 1; mientras que en las manejadas de forma conservadora se localizaron en el lóbulo temporal 1, occipital 1 y 3 en el puente.

Como podemos apreciar en la gráfica 3 la media para los pacientes intervenidos quirúrgicamente fué de 3.6 en el preoperatorio y 4.3 en los intervalos siguientes, mientras que en el grupo manejado de manera conservadora fué de 3.4 en la evaluación inicial , 3.4 a un mes y 3.6 a los 6 y 12 meses de seguimiento. Nuevamente encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre ambos grupos en la evolución PO.

Finalmente, en la gráfica 4 se aprecia el impacto de la cirugía en cuanto a la evolución clínica de los pacientes sometidos a cirugía y aquellos manejados médicamente, sin dividir el tipo de sintoma de presentación. Nuevamente sucede lo mismo. En los dos primeros periodos de evaluación postoperatoria o postingreso al estudio, no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos; sin embargo, al año de seguimiento existe una diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0.0001$ al comparar el tiempo de evolución con el tipo de manejo, quirúrgico vs.

conservador. Aunque los números aún son pequeños, esta prueba da una clara idea de como la cirugía es el único medio del que disponemos para afectar directamente en la evolución de los pacientes ya que logramos modificar (de manera probablemente permanente) la historia natural de las MC.

Técnicas Quirúrgicas.

1. MC Supratentoriales :

a) MC superficiales.

Una vez realizados los estudios de imagen preoperatorios se planea la incisión y la craneotomía de acuerdo a la localización de la MC, intentando que siempre quede la lesión en el centro de la craneotomía planeada. Cuando la lesión se encuentra localizada en un plano subcortical sin tener contacto alguno con la superficie pial, el uso del ultrasonido transoperatorio es muy útil para planear así la apertura dural y el corredor quirúrgico. Una lesión localizada en la corteza será evidenciada inmediatamente tras la apertura dural e incluso puede encontrarse adherida a la duramadre siendo necesario utilizar una disección cortante y electrocoagulación. Si la lesión es subpial e incluso subcortical, en muchas ocasiones es posible encontrar una decoloración amarillenta de la corteza la cuál representa la presencia de hemosiderina y la gliosis perilesional. En estos casos es factible realizar una pequeña corticotomía apoyados con el ultrasonido para evitar dano excesivo a tejido nervioso normal. Si la lesión se encuentra en la profundidad de un surco y subcortical, nuestra conducta es realizar la apertura del surco más que un corredor transcortical, aunque finalmente en el fondo del surco será necesaria la

b) MC profundas.

Como lesiones profundas catalogamos aquellas localizadas en relación a los núcleos grises profundos , cápsula interna y el tálamo. En estas lesiones encontramos de mayor utilidad el apoyo con la guía por estereotáxia. Esto permite un mínimo manejo y trauma al tejido cerebral que se encuentra entre nosotros y la MC. Lo que sí es importante es evitar la realización de biopsias previo a la exposición de la lesión ya que estas malformaciones sangran, aunque no de manera profusa mas si de forma tal que puede oscurecer el plano de resección lo cuál se traducirá en un mayor déficit postoperatorio. En lesiones localizadas en el tálamo es recomendable el abordaje transventricular en caso de que estas se encuentren subependimarias (126).

c) Lesiones intraventriculares.

Estas lesiones son abordadas como cualquier otra lesión intraventricular. Si la lesión está situada en el ventrículo lateral, el abordaje será transcortical o transsurcal (24). Si la lesión se localiza en el III ventrículo se puede utilizar la vía transcortical-transventricular y a través del forámen de Monro; la vía transcallosa transventricular, o bien translamina-terminalis (59,60). Se deben seguir los mismos principios delineados anteriormente para la resección de las MC.

2. Lesiones infratentoriales.

En esta localización las podemos encontrar en el cerebelo, IV ventrículo o bien en el tallo cerebral (40,119,135). De acuerdo a esto el abordaje variará para cada una sin embargo por lo general todas son abordadas a través de una craniectomía suboccipital

3.Médula Espinal.

Las MC localizadas en la médula espinal son abordadas como cualquier otra lesión intramedular (19,156). Se realiza una laminectomía de los niveles necesarios de acuerdo a la localización y tamaño de la misma. Se recomienda el uso del ultrasonido (74) para poder planear la mielotomía a realizar. Esta debe realizarse en la línea media a menos que la MC se encuentre subpial y lateral. Una vez realizada la mielotomía se colocan puntos de tracción en la pia. El resto es igual que en las lesiones del tallo. No se debe traccionar el parénquima de la ME. Al final se realiza la hemostasia evitando exagerar con el uso del bipolar. No se debe resuturar la pia. La duramadre en todas las localizaciones debe suturarse a sello de agua.

Hallazgos de Patología.

Los hallazgos patológicos han sido divididos en dos. La patología microquirúrgica y la histológica. Dentro de esta última se conjunta la patología macroscópica y la microscópica.

a)Patología microquirúrgica.

Al momento de la exploración quirúrgica el tejido circumvecino a la MC se encuentra tenido de un color verde-amarillento y en ocasiones de color café debido a la gliosis perilesional así como a depósitos de hemosiderina alrededor de la malformación. La lesión está bien delimitada del parénquima cerebral y en todos los casos encontramos una pseudocápsula formada por la gliosis ya referida. El núcleo en sí de la MC se muestra como un racimo de uvas o zarzamora llenas de sangre en su interior lo que le da el color

3. Médula Espinal.

Las MC localizadas en la médula espinal son abordadas como cualquier otra lesión intramedular (19,156). Se realiza una laminectomía de los niveles necesarios de acuerdo a la localización y tamaño de la misma. Se recomienda el uso del ultrasonido (74) para poder planear la mielotomía a realizar. Esta debe realizarse en la línea media a menos que la MC se encuentre subpial y lateral. Una vez realizada la mielotomía se colocan puntos de tracción en la pia. El resto es igual que en las lesiones del tallo. No se debe traccionar el parénquima de la ME. Al final se realiza la hemostasia evitando exagerar con el uso del bipolar. No se debe resuturar la pia. La duramadre en todas las localizaciones debe suturarse a sello de agua.

Hallazgos de Patología.

Los hallazgos patológicos han sido divididos en dos. La patología microquirúrgica y la histológica. Dentro de esta última se conjunta la patología macroscópica y la microscópica.

a) Patología microquirúrgica.

Al momento de la exploración quirúrgica el tejido circunvecino a la MC se encuentra tenido de un color verde-amarillento y en ocasiones de color café debido a la gliosis perilesional así como a depósitos de hemosiderina alrededor de la malformación. La lesión está bien delimitada del parénquima cerebral y en todos los casos encontramos una pseudocápsula formada por la gliosis ya referida. El núcleo en sí de la MC se muestra como un racimo de uvas o zarzamora llenas de sangre en su interior lo que le da el color

rojo-violáceo o café rojizo ampliamente descrito en la literatura. Durante la disección de la MC se exponen varias pequeñas arterias que nutren al núcleo de la malformación con un rango de 3 - 12 arterias y generalmente es posible encontrar una vena de drenaje. En las MC de gran tamaño, hemos encontrado hasta 3 venas de drenaje de la malformación. En varios casos hemos visualizado lesiones puntiformes asociadas a la gran MC y que han correspondido a pequeñas MC así como telangiectasias capilares.

b) Patología macroscópica:

El tamaño de las lesiones varió entre 5mm y 65mm de diámetro con una media de 24.9mm para los casos intervenidos quirúrgicamente.. La malformación se aprecia similar a una zarzamora, de color café-rojizo o púrpura oscuro con una superficie lobulada. En ocasiones se aprecian múltiples calcificaciones en su superficie y en un caso encontramos un quiste asociado el cual representaba la resolución de un sangrado antiguo de la misma malformación. Al corte se aprecia un patrón similar a un panal de abejas, en el cual en ocasiones es posible observar bandas de tejido fibroso cruzando la malformación. Algunos casos presentaron calcificaciones lo que daba un aspecto de empedrado en su interior.

El tejido glial que acompaña a las malformaciones tiene un tinte amarillo-verdoso debido a los depósitos de hemosiderina tras la degradación de los productos de la sangre que escapan de los sinusoides de la MC hacia el tejido neural vecino.

Algunas arteriolas aferentes a la malformación fueron encontradas en varios especímenes las cuales no mostraron alteración alguna en sus paredes.

Desde el punto microscópico, el núcleo de la MC está formado por espacios sinusoidales los cuales se encuentran tapizados por un epitelio simple formado por células endoteliales mismas que fueron distinguidas en todos los casos con comprobación histológica por medio de técnicas de inmunohistoquímica dirigidas contra el Factor VIII , el cuál es específico para células endoteliales. La luz de estos espacios sinusoidales o cavernas varía en tamanos, con algunos de ellos presentando trombos en su interior en distintas etapas de organización (Fig.9). La pared de las cavernas está constituida por tejido fibroso y en varios especímenes es posible encontrar algunas fibras elásticas (aunque por lo general, las tinciones para fibras elásticas son negativas en las paredes de los sinusoides) e inclusive algunas células que se tinen con técnicas de inmunohistoquímica para actina y que probablemente corresponden a miofibroblastos. Este hallazgo es consistente con la reciente literatura acerca de la micropatología de las MC (Fig 10).

En ninguno de los casos encontramos arterias o venas mezcladas con los sinusoides propios de la malformación, pero en zonas periféricas fué posible encontrar algunas arteriolas lo cuál seguramente corresponde a los vasos nutricios de la malformación. Varios especímenes mostraron la presencia de calcificaciones micro y macroscópicas. En todos los casos se apreciaron lenguetas de tejido glial entre los sinusoides de la malformación y en los casos mayores de 3.5cm fué posible encontrar tejido cerebral aparentemente normal entre algunos grupos de cavernas.

En la periferia de la malformación se identifica una gran reacción glial con la presencia de depósitos de hemosiderina y múltiples macrófagos cargados con ella en su

interior. En los casos que se presentaron con hemorragia extralesional, este hallazgo fué más frecuente mientras que en los casos que se presentaron solo con crisis convulsivas apreciamos mayor reacción glial perilesional y algunas calcificaciones en este tejido con evidencia de macrófagos cargados con hemosiderina pero en menor cantidad aparente.

En ninguno de los casos encontramos asociada una malformación arteriovenosa. En 5 casos (11.6% en relación al total de MC y 20% de los que fueron intervenidos quirúrgicamente) encontramos asociadas areas correspondientes a telangiectasias capilares. Un caso (2.32% y 4% respectivamente) con una malformación venosa asociada fué manejado quirúrgicamente y solo la MC fué reseada, sin evidencia histológica de venas anormales correspondientes al angioma venoso asociado.

Discusión.

Las malformaciones cerebrovasculares son un grupo específico de hamartomas vasculares que al parecer son derivados de alteraciones congénitas del desarrollo de los vasos del SNC (80). El sistema de clasificación más frecuentemente utilizado es el de Russell y Rubinstein (114) en el cuál se les divide en base a las características histológicas de las lesiones, como el tamaño de los vasos que conforman la malformación, la presencia o ausencia de una lámina elástica interna en la pared de los vasos anormales y bien, si existe o no tejido cerebral viable o normal mezclado entre los vasos sanguíneos malformados. Así, la clasificación quedo dividida en 4 grupos: malformaciones arteriovenosas, angiomas venosos, telangiectasias capilares y malformaciones cavernosas. Las MC estan conformadas por espacios vasculares de distintos tamanos (cavernas o sinusoides), tapizados por una capa simple de endotelio (61,62). Su pared consiste de tejido colágeno y por lo general no existe una lamina elástica interna ni una capa muscular (77). La luz de los sinusoides puede estar permeable y estar llena de hematíes o bien pueden estar con trombos en su interior y diversas etapas de organización (61). Entre los sinusoides solo se aprecia tejido colágeno y tejido glial, sin embargo, cuando las lesiones alcanzan tamanos considerable (>35mm) y tienen por lo menos un evento hemorrágico, es factible encontrar lenguetas de tejido nervioso relativamente normal entre los sinusoides (110). Esto ha motivado la propuesta de la teoría de que las telangiectasias capilares son una misma entidad nosológica junto con las MC pero en distinta etapa de evolución (110). Nuestros datos aportan de cierta forma esta teoría, ya que la asociación de telangiectasias capilares fué relativamente frecuente en nuestros pacientes operados (20%).

La distribución de las MC fué similar a la descrita en la literatura con un 78% de las MC localizadas en el compartimiento supratentorial y 22% en el infratentorial, incluyendo una MC de la ME (55,111). Las MC supratentoriales se distribuyeron de la siguiente forma: lóbulo frontal 39.1%, temporal 34.8%, parietal 13%, occipital 6.5%, talámicas 4.4% e intraventricular (Ventriculo lateral) 2.2%. Esta distribución se debe seguramente a la relación directa con el volúmen de tejido cerebral del área involucrada. En el compartimiento infratentorial sucede lo contrario; no existe una distribución de acuerdo al volúmen del tejido. El puente es el más afectado (66.7%), lo sigue el cerebelo 16.7%, bulbo 8.33% y IV ventrículo en 8.33%.

En cuanto a la patología y patogénesis de estas lesiones todavía queda amplio camino por recorrer. Existen múltiples factores que pueden afectar el comportamiento biológico de estas lesiones y han sido propuestos factores propios de la lesión, genéticos (77), la edad y el sexo (1), así como cambios endócrinos , hormonales (p.e. embarazo) (77,112) y elementos químicos locales así como factores angiogénicos y diversas moléculas de adhesión (115).

Actualmente diversos grupos están trabajando tratando de encontrar o más bien definir el gen que codifica para la génesis de las MC (37,49). Hasta ahora se ha tenido gran éxito en poder identificar los haplotipos relacionados con este caracter familiar que poseen las MC y esto promete ser una excelente prueba para determinar a quienes debemos de estudiar de manera más cercana y a que elementos de una familia deberemos mantener en vigilancia estrecha. Siguiendo esta línea de trabajo, se logrará una clara

disección molecular de las MC que dará mayor luz en el entendimiento de las mismas en cuanto a los patrones de su expresión clínica así como a su historia natural.

En cuanto a los estudios diagnósticos de imagen, la IRM demostró ser el mejor método para identificar las MC tanto supratentoriales como infratentoriales incluyendo la ME. Su sensibilidad es del 100% en los equipos de 1.5T y la especificidad es cercana a el 100%. La TAC es útil pero su sensibilidad es del 70-100% requiriendo algunas técnicas sofisticadas para la toma de imágenes haciéndola ya un método inadecuado para la búsqueda de lesiones en pacientes en quienes se sospecha una MC. La angiografía de sustracción digital no fué de utilidad lo mismo que la angiorresonancia. Las placas simples solo sirven para fines académicos o preoperatorios.

En los casos de lesiones intramedulares la IRM ha reemplazado a la Mielo tomografía debido a su baja sensibilidad y más aún baja especificidad (44,50).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las crisis convulsivas en un 51.16% de los casos, la hemorragia en 25.58% y el déficit focal en 20.93%.

a) Formas que se presentaron con crisis convulsivas. En este grupo contamos con 22 pacientes de los cuáles 13 (59%) fueron manejados quirúrgicamente. 3 (23%) están libres de crisis y sin medicamento un año después de la cirugía, mientras que 9 obtuvieron una mejoría con buen resultado lo que traduce un control adecuado de las crisis bajo manejo médico. Un paciente se mantiene en un resultado regular con brotes ocasionales de crisis por presentar múltiples MC. Al comparar el grupo de pacientes operados con los únicamente manejados médicamente encontramos que existe una diferencia estadísticamente significativa en la interacción entre la forma del manejo (medico vs

quirúrgico) y el tiempo de seguimiento, siendo mejor el resultado en cuanto a control de las crisis en los pacientes quirúrgicos en quienes se resecó la MC ($p < 0.0001$).

Existen pocos reportes detallados acerca de la resección de MC en relación al control de las crisis convulsivas. Simard et al en 1986 (129) reportó 23 pacientes intervenidos quirúrgicamente, de los cuáles 12 (52.17%) estaban libres de crisis un año posterior a la cirugía, 2 (8.69%) presentaban crisis aún bajo tratamiento médico y 9 (39.13%) tuvieron un curso satisfactorio.

En el trabajo de Fortuna y cols.(1989) (citado en ref. 156), el 65% de los casos manejados quirúrgicamente lograron un control adecuado de las crisis e incluso varios dejaron el tratamiento con anticonvulsivos, mientras que en el 35% restante, las crisis se lograron controlar o por lo menos disminuir su frecuencia con un tratamiento médico adecuado.

Uno de los estudios más impactantes al respecto ha sido el de Robinson y cols. (114) en el que compara dos series de pacientes: 18 que no fueron intervenidos quirúrgicamente siguieron presentando crisis a pesar de las dosis y niveles séricos adecuados de la medicación antiépiléptica, mientras que en 7 de 14 pacientes intervenidos quirúrgicamente se logró el control absoluto de las crisis e inclusive varios de los pacientes quedaron libres de medicación alguna mientras que en el 50% restante se obtuvo un adecuado control de las crisis utilizando medicamentos anticonvulsivos.

La actitud actual hacia el tratamiento quirúrgico de las MC en relación a la epilepsia es aún punto de controversia. Diversos grupos favorecen la resección del tejido anormal adyacente a la MC (5,23,77); mientras que otros sugieren que no es necesaria esta conducta tan agresiva (28,158). En nuestra opinión, el tratar de resecar el tejido glial

perilesional sólo debe hacerse cuando se tiene una certeza electrofisiológica de que existe un foco epileptógeno en dicho tejido, ya que generalmente este último se encuentra íntimamente adherido al tejido cerebral subyacente.

b) Formas que se presentaron con hemorragia. En nuestra serie tuvimos 11 pacientes de los cuáles 8 se intervinieron quirúrgicamente. Los resultados fueron regulares a buenos en 5 de los 8 pacientes. 2 obtuvieron una evolución excelente y finalmente uno falleció al término de un año por una neumonía por broncoaspiración. Los pacientes operados calificaron más bajo en la escala de evaluación preoperatoria en comparación con los pacientes no intervenidos quirúrgicamente. Un paciente catalogado como quirúrgico recibió radiocirugía con el sistema Gamma-knife.

Los pacientes con lesiones que se presentan como una hemorragia, tienen gran posibilidad de resangrar, lo que los pone en un alto riesgo. Si los números descritos por Kondziolka y cols prueban ser cierto, todo paciente con una lesión infratentorial o supratentorial que haya debutado con un episodio hemorrágico deberá ser sometido a exéresis quirúrgica de la misma (65).

La resección de lesiones supratentoriales accesibles muestra que conlleva una muy baja morbilidad (5,6,9,100). Resultados sumamente favorables han sido reportados en lesiones del puente y de el sistema ventricular (100,135,151,154). Sin embargo, todavía la balanza no sabe a donde inclinarse y la indicación de la cirugía dependerá predominantemente de la habilidad del cirujano en el manejo de dichas regiones. La mortalidad en lesiones del tallo cerebral que han sido resecada ha disminuido de un 50% en las series iniciales a un 0-20% en las series actuales, siendo en todas ellas una

constante el deterioro de la condición neurológica en el PO inmediato para presentar paulatinamente una mejoría en cuanto al déficit neurológico.

c) Formas que se presentaron con déficit focal. La cirugía en este grupo de pacientes tuvo gran impacto a largo plazo, nuevamente con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) al interactuar el tiempo de evolución con el tipo de tratamiento (médico vs quirúrgico) La gran mayoría de estas lesiones se localizaron en el compartimiento infratentorial. Es importante destacar que en los pacientes que presentan un déficit neurológico focal generalmente albergan la MC en el puente. La cirugía en estas lesiones como se ha descrito en párrafos previos lleva una baja mortalidad y la morbilidad dependerá de la capacidad del cirujano y su experiencia en el manejo quirúrgico de esta región. En un estudio contundente (129) en el que pacientes con MC pontinas o del tallo cerebral que se presentaron con un déficit neurológico focal y no fueron manejados quirúrgicamente, 70% de los casos tuvieron una pésima evolución o fallecieron. Las lesiones deben resecarse en su totalidad. De no lograr esto, la recurrencia es la regla.

d) MC Talámicas. En nuestra serie contamos con dos pacientes en quienes se hizo el Dx de una MC talámica. El primer paciente del sexo femenino, de 21 años de edad se presentó con un cuadro de inicio súbito caracterizado por pérdida del estado de alerta. Al resuscitarse presentaba un déficit faciocorporal derecho tanto sensitivo como motor así como afasia mixta. Una TAC de cráneo mostró una hemorragia talámica izq. La paciente fue sometida a manejo quirúrgico y en el transoperatorio se identificó la malformación cavemosa en la pared del hematoma procediéndose a su resección. La paciente se

recuperó gradualmente de su déficit motor y a un año de la cirugía persistía aún con disfasia, sin mayor déficit sensorio-motor. Ya no volvió a sus citas y no ha sido posible contactarla nuevamente.

El 2o paciente masculino de 57 años de edad había sido manejado por crisis convulsivas de inicio tardío hace 5 años, las cuáles respondieron satisfactoriamente al manejo médico. Al realizar la evaluación completa incluyendo una IRM de cráneo, se documentó la presencia de una MC talámica derecha la cuál ha permanecido sin cambios en los estudios subsecuentes además que el paciente ha logrado un control completo de las crisis convulsivas con monoterapia a base de Difenilhidatoína.

En la literatura aparecen 6 casos publicados de MC talámicas manejadas quirúrgicamente. Estas malformaciones poseen una alta morbilidad si se plantea un manejo quirúrgico. 3 pacientes empeoraron con la cirugía con una muerte postoperatoria y 2 con mejoría en cuanto a sus déficits iniciales (100,129,144).

Las MC talámicas son poco frecuentes y causan déficits neurológicos severos incluyendo afasia mismos que pueden resolverse o empeorar después de la cirugía. El mismo abordaje quirúrgico a estas lesiones posee una elevada morbilidad. El riesgo-beneficio es elevado en estos pacientes sin embargo, la posibilidad de sangrado recurrente es muy elevado una vez que se ha manifestado clínicamente con hemorragia. Aún no podemos concluir el mejor manejo para estas lesiones.

e)MC intraventriculares. En dos casos de nuestra serie encontramos MC situadas dentro del sistema ventricular. Uno en el ventrículo lateral derecho y uno en el cuarto ventrículo.

Este último se manifestó como hidrocefalia en un paciente portador de múltiples MC y epilepsia. Fue manejado inicialmente con una derivación ventrículo-peritoneal en otra Institución y finalmente sometido a cirugía de epilepsia por lesiones temporales. La MC del IV ventrículo ha permanecido sin cambios por lo que no se le sometió a resección de la misma.

En el paciente con la MC dentro del VL derecho la lesión se manifestó como una hemorragia intraventricular acompañada de hipertensión intracraneal (Fig. 7). El paciente fue llevado a cirugía por un abordaje transsurcal transventricular pero no fue posible visualizar la MC. Se colocó una ventriculostomía y 10 días después se le sometió a una segunda intervención quirúrgica lográndose reseca una lesión fuertemente adherida a la superficie intraventricular del tálamo, lo que nos sugirió la probabilidad de que las lesiones intraventriculares generalmente se originan en la región subependimaria y crecen hacia la cavidad ventricular, rompiendo el epéndimo conforme aumentan de tamaño invadiendo así la cavidad ventricular. En este caso fue interesante el hallazgo de una gran vena de drenaje hacia el sistema venoso profundo sin encontrar en la histología evidencia alguna de algún componente de otro tipo de malformación dentro del núcleo o la periferia de la pieza quirúrgica. Nuevamente requirió de manejo con ventriculostomía. El paciente cursó con trastorno de la memoria en el postoperatorio inmediato y mostró una recuperación gradual de la misma en un periodo de tres meses después de su egreso hospitalario.

Esta localización es sumamente rara. Representa alrededor de 1.7 a 2.5% de todas las MC intracraneales (146).

En la literatura mundial hay descritos 19 casos en esta localización (24,29,54,59,60,85,124,138). No existe una diferencia en cuanto si aparece dentro del VL derecho o izquierdo. Pueden aparecer en toda la extensión de la cavidad ventricular siendo más frecuente en el cuerpo, atrio y cuerno frontal. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son efecto de masa en 12 pacientes con la presencia de un déficit neurológico focal o bien hipertensión intracraneal. Las crisis convulsivas se presentaron en 5 pacientes en quienes la MC se encontraba situada en el atrio, cuerno occipital o bien cerca de las estructuras mesiales del lóbulo temporal. Uno de los casos presentó una lesión de gran tamaño con un diámetro de 10cm. asociándose además hipertensión intracraneal. En 4 casos, la manifestación inicial fue una hemorragia intraventricular acompañada de hemorragia subaracnoidea en 3 casos e hipertensión intracraneal en 2 de ellos. 16 de los 19 casos fueron sometidos a resección quirúrgica de las MC. 1 paciente falleció previo a la resección de la MC y 2 en el PO (138).

f) Formas mixtas. Dentro de las formas mixtas se catalogan todas las MC que se asocian a otra malformación, sea esta una malformación arterio-venosa (MAV) o un angioma venoso. La asociación entre una MC y una Telangiectasia capilar, la consideramos como parte de la misma entidad nosológica por lo que evitamos esta distinción de acuerdo con diversos autores (34,39,140).

Solo un paciente se presentó con estas formas mixtas. Se trató de una MC del lóbulo temporal asociada a una malformación venosa (angioma venoso) el cual presentaba una vena de drenaje hacia el territorio subependimario. La MC era responsable de las crisis convulsivas del paciente de acuerdo a los hallazgos por EEG el cual localizaba a esa región. La MC fue resecada quirúrgicamente sin la inclusión de la

malformación venosa la cuál fué dejada in situ. La evolución PO del paciente ha sido satisfactoria y aunque aún permanece con tratamiento médico, se ha alcanzado un mejor control de las crisis.

En la literatura mundial solo existen 5 casos descritos en cuanto a la asociación de una MC y un angioma venoso tratados quirúrgicamente. Se desconoce aún la incidencia de estas malformaciones mixtas y su comportamiento clínico. De los presentes casos se definió en todos ellos que la MC era la responsable de la sintomatología (77).

La localización de la malformación mixta en los 6 casos ha sido la siguiente: lóbulo temporal 2 casos (incluido el nuestro), uno en el cerebelo, uno en el bulbo, uno en el lóbulo frontal, en el cuál se resecó parcialmente el angioma venoso sin mayor complicación y un caso con las Malformaciones en el trígono del VL (53,56,97,103).

De acuerdo a lo descrito en la literatura y en torno a los estudios de imagen realizados en los pacientes ya referidos, indudablemente, la MC es la responsable de las manifestaciones clínicas tanto la cefalea (3 casos) así como el sangrado (2 casos), Las crisis convulsivas (2 casos) y el déficit neurológico focal (1 caso) (5,6).

La razón por la cuál no es conveniente resecar el angioma venoso es que en muchas ocasiones las venas son funcionales y probablemente el único sistema de drenaje venoso de la región involucrada por lo cuál es conveniente dejarlo in-situ para evitar complicaciones tales como edema e infartos venosos.

g)MC intramedular. En la presente serie solo encontramos un caso de una MC intramedular localizada en el cono medular (Fig. 8). Esta paciente se presentó inicialmente con una historia clínica caracterizada por dolor en la región dorso-lumbar acompañado de paraparesia. La IRM demostró una lesión intramedular a nivel del cono.

Se realizó una laminectomía de T12 y al realizar la apertura dural se apreció una lesión intramedular que le otorgaba un color violáceo oscuro a la ME. Se procedió a una resección parcial. Un año después, debido a la presencia de dolor y empeoramiento en cuanto a su estado neurológico fué sometida a una segunda intervención quirúrgica por recurrencia de la lesión. Se resecó la porción exofítica de la lesión y se liberaron las raíces involucradas de la cauda equina. La paciente permaneció estable por tres años y recientemente presentó nuevamente dolor lumbar irradiado a ambos miembros pélvicos, acompañados de mayor paraparesia e incontinencia urinaria. Una nueva IRM mostró un gran aumento de volumen del centro de la malformación sin evidencia de sangrado. La paciente rehusó otra intervención quirúrgica. La histopatología de las lesiones previas fueron consistentes con una MC. Este aumento de volumen de la porción central de la MC sin relación a hemorragia sino por división o aumento del no. de capilares dilatados no ha sido demostrado en la literatura en cuanto a MC intramedulares (Fig 14) .

Indicaciones quirúrgicas.

De acuerdo a lo descrito en las distintas secciones dentro de esta tesis, hemos abordado las diversas características anatómo-patológicas de las MC. Dado que son lesiones bien circunscritas y que por lo general no contienen tejido nervioso normal o funcional en su interior, la idea de su resección ha ganado campo en la Neurocirugía. Con el advenimiento de nuevas técnicas y equipo microquirúrgico así como el desarrollo de la cirugía estereotáxica, la resección de las MC posee una muy baja morbi-mortalidad. Esto ha generado una amplia discusión en cuanto a los pacientes que deben ser sometidos a

manejo quirúrgico y cuáles deben permanecer en vigilancia estrecha con diversos métodos de imagen (predominantemente IRM).

En relación a la epilepsia de difícil control (definida como tal si el tratamiento médico ha fallado durante un periodo de prueba de dos años, bajo un riguroso control de niveles séricos del o los medicamentos utilizados), las indicaciones quirúrgicas se establecen de acuerdo al sitio de la lesión y su correlación electroencefalográfica. Aún no ha sido posible determinar si es necesaria la resección del tejido gliótico alrededor de la MC. Diversas series clínicas han establecido la utilidad de la lesionectomía como único manejo quirúrgico de la epilepsia secundaria a MC e inclusive, en caso de que el foco epileptogénico se extendiera fuera de la MC o sea distante a la misma, debe solo resecarse la MC.

En cuanto a la hemorragia como manifestación de las MC aún está siendo debatido en los diversos paneles de cirugía neurovascular; sin embargo, gracias a la facilidad de realizar más estudios de IRM en la población general, ha sido posible determinar mejor la incidencia de sangrado de una MC (siempre en relación al sangrado extralesional) y mayor aún ha sido el poder haber determinado su capacidad de resangrado, el cuál, es el determinante principal para la decisión de la intervención quirúrgica en MC incluso localizadas en zonas elocuentes si es que han presentado ya un episodio de sangrado.

Dada la baja morbimortalidad quirúrgica, las lesiones accesibles anatómicamente que no se encuentren en áreas elocuentes y que hayan presentado un sangrado por lo menos, deben ser resecaadas quirúrgicamente. Lo mismo se aplica a lesiones profundas.

En cuanto a lesiones situadas en el tallo cerebral, la conducta es similar pero dependerá de la capacidad técnica y habilidad del cirujano para manejar estructuras tan delicadas. No se recomienda el manejo quirúrgico de estas lesiones por neurocirujanos sin entrenamiento microquirúrgico y un conocimiento amplio de la microanatomía del tallo cerebral.

Así, la resección quirúrgica de una MC solamente para prevenir un episodio hemorrágico primario debe ser ampliamente valorado en relación al estado neurológico del paciente, edad del mismo, la localización de la o las lesiones y el riesgo inherente de la cirugía. Una vez que una hemorragia clínicamente importante ha sido diagnosticada, la indicación quirúrgica es más obvia y apropiada aunque en ocasiones solo se reserva para casos en que las manifestaciones clínicas progresan, ya que han sido descritas en la literatura, la resolución de los síntomas neurológicos aún en lesiones del tallo sin manejo quirúrgico. Es en estos casos donde la experiencia del cirujano cuenta más así como la localización de la lesión en cuanto a su accesibilidad quirúrgica, tomando en cuenta que lesiones intraaxiales del tallo o la médula espinal difícilmente toleran nuevos episodios hemorrágicos.

El déficit neurológico progresivo es otra de las manifestaciones importantes de las MC y que juega un papel de igual importancia en cuanto a la decisión del manejo quirúrgico de las mismas. La facilidad de acceso a la lesión es el principal factor en cuanto a la determinación del manejo quirúrgico. En las lesiones de gran tamaño supratentoriales, las manifestaciones clínicas han desaparecido tras la resección quirúrgica de la MC tanto lesiones superficiales como profundas aunque en estas últimas

la intervención quirúrgica permanece aún como un punto de controversia debido a la gran morbilidad que en ocasiones presenta el acceso quirúrgico de dichas lesiones además de que los pocos casos documentados (p.e. lesiones talámicas) los resultados son muy pobres. Sin embargo, aquellos pacientes con un deterioro neurológico progresivo serán eventualmente pacientes neuroquirúrgicos ya que el manejo conservador posee un alto riesgo e incluso mayor que el de la cirugía. Las distintas series reportadas en cuanto a cirugía de tallo cerebral son muy alentadoras.

En cuanto a las MC de la médula espinal, debido al alto riesgo que posee un resangrado en esta localización, el manejo quirúrgico es imprescindible una vez que existe un primer evento hemorrágico. Los resultados en las series quirúrgicas de la misma forma que aquellas series con lesiones del tallo son muy alentadoras. Existe gran controversia en cuanto al manejo de estas lesiones en caso de hallarse de manera fortuita; esto es, lesiones asintomáticas. El déficit neurológico focal progresivo por lesiones en esta localización es una indicación formal para el manejo quirúrgico de las mismas (47,48).

En aquellos pacientes con lesiones múltiples, como es el caso de las MC familiares, la MC que debe researse es aquella que haya sido la responsable de las manifestaciones clínicas en el individuo. Podrán researse más de una lesión en caso de que se encuentre en zonas adyacentes y que la morbimortalidad sea muy baja para favorecer un resultado satisfactorio y no comprometer la vida y función de un paciente cuyo horizonte clínico dentro de este problema desconocemos.

El tema de mayor controversia resulta en cuanto al manejo de las MC asintomáticas. Hasta hoy día estas lesiones no deben manejarse quirúrgicamente ya que la historia natural y el comportamiento biológico de estas malformaciones aún no ha sido determinado del todo. No importa el sitio anatómico del neuroeje, el manejo es el mismo y es puramente un seguimiento clínico y de imagen. Si la lesión presenta cambios en su comportamiento como crecimiento, el paciente inmediatamente es candidato a la resección quirúrgica de la MC que alberga.

Conclusión.

Como cualquier otra lesión angiográficamente oculta, las MC pasaron desapercibidas por largo tiempo hasta la introducción de equipos modernos de neuroimagen. La TAC y más bien la IRM hicieron evidentes la frecuente ocurrencia de estas lesiones y de manera importante las diferentes formas demostrando que la gran mayoría de los cavernomas son accesibles al tratamiento quirúrgico. La IRM también ha demostrado a la MC como una lesión dinámica, demostrando la evidencia de sangrados intralesionales, extralesionales, resangrados y de manera más reciente el crecimiento del núcleo propio de la lesión, con una serie de consecuencias potencialmente devastadoras para el paciente, en especial cuando se localizan en áreas elocuentes o en cierto sentido vitales. Debido al gran riesgo de resangrado en una lesión que ha debutado con un evento hemorrágico, toda lesión que presente evidencia de esta última debe ser considerada como indicación absoluta su resección quirúrgica, quedando demostrada la baja morbilidad y su eficacia en influir de manera directa en la historia natural de estas lesiones. En otras lesiones, la trombosis y subsecuente calcificación así como deposición de hemosiderina alrededor de la lesión generará crisis convulsivas. Esto a su vez ya es una indicación de cirugía debido al éxito que han mostrado las diversas series en cuanto al control de las crisis y nuevamente, así evitamos la posibilidad de un evento hemorrágico.

Cualquiera que sea la causa, la meta del cirujano debe ser la resección completa de la MC. No hay lugar para resecciones parciales ya que estas pueden ser más

devastadoras que la propia historia natural de la lesión. No debe importar el sitio de la lesión siempre y cuando el cirujano involucrado en la misma tenga un perfecto conocimiento de la microanatomía quirúrgica así del comportamiento biológico y anatomía de las MC's. No existe aún un tratamiento alternativo para las MC. Las diversas técnicas de radiocirugía, tanto radiaciones Gamma (Gamma-knife) como el acelerador lineal (LINAC) no han demostrado su utilidad y los riesgos de radionecrosis son demasiado altos (26,75,76,133) .

Un tema muy difícil de manejar actualmente es en relación a las MC asintomáticas. En la literatura mundial la actitud se ha caracterizado por ser muy "tibia" en relación a este grupo de pacientes. Esto se debe solo a nuestra ignorancia en cuanto a la historia natural de las mismas por lo que debemos enfocarnos más a determinar la verdadera historia natural de estas lesiones y tratar a los pacientes antes de un evento devastador desde el punto de vista neurológico con una elevada repercusión social y emocional para el paciente y sus familiares así como para quienes estamos a cargo de la salud de ellos (86)..

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

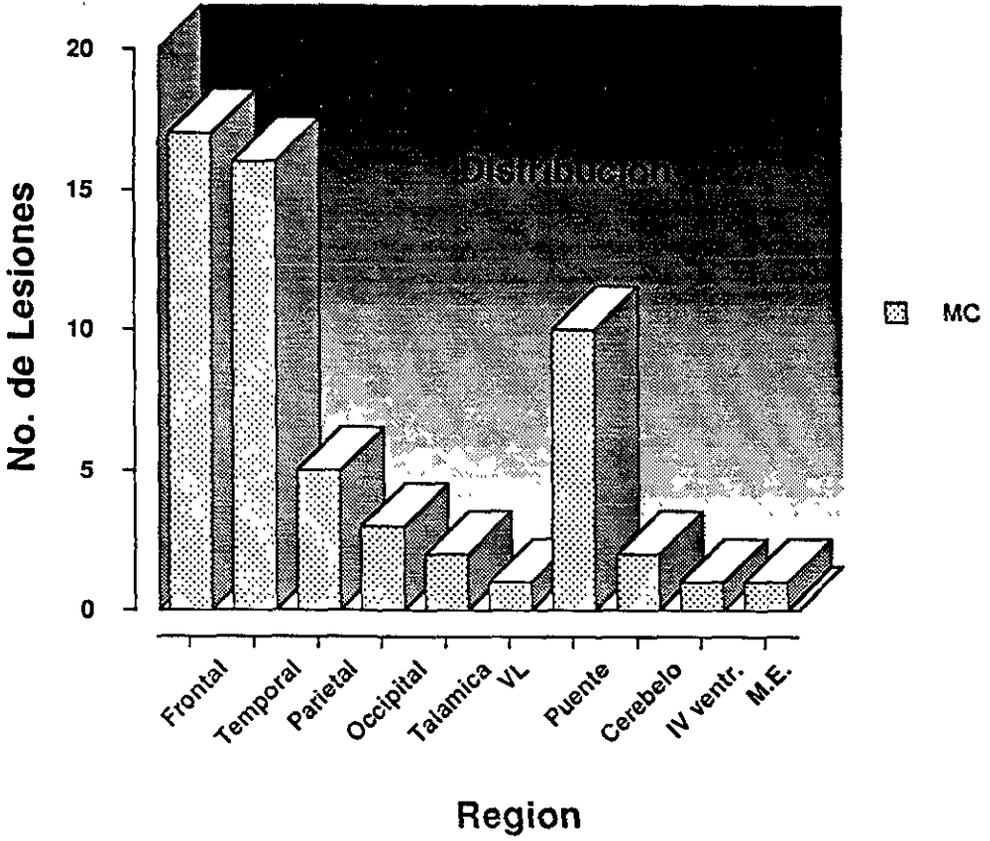


Fig. 1 Distribucion anatomica de 59 Malformaciones cavernosas en 43 pacientes. El 78% de las lesiones se localizaron en el compartimento supratentorial, 20.3% en el infratentorial y 1.7% en la médula espinal.

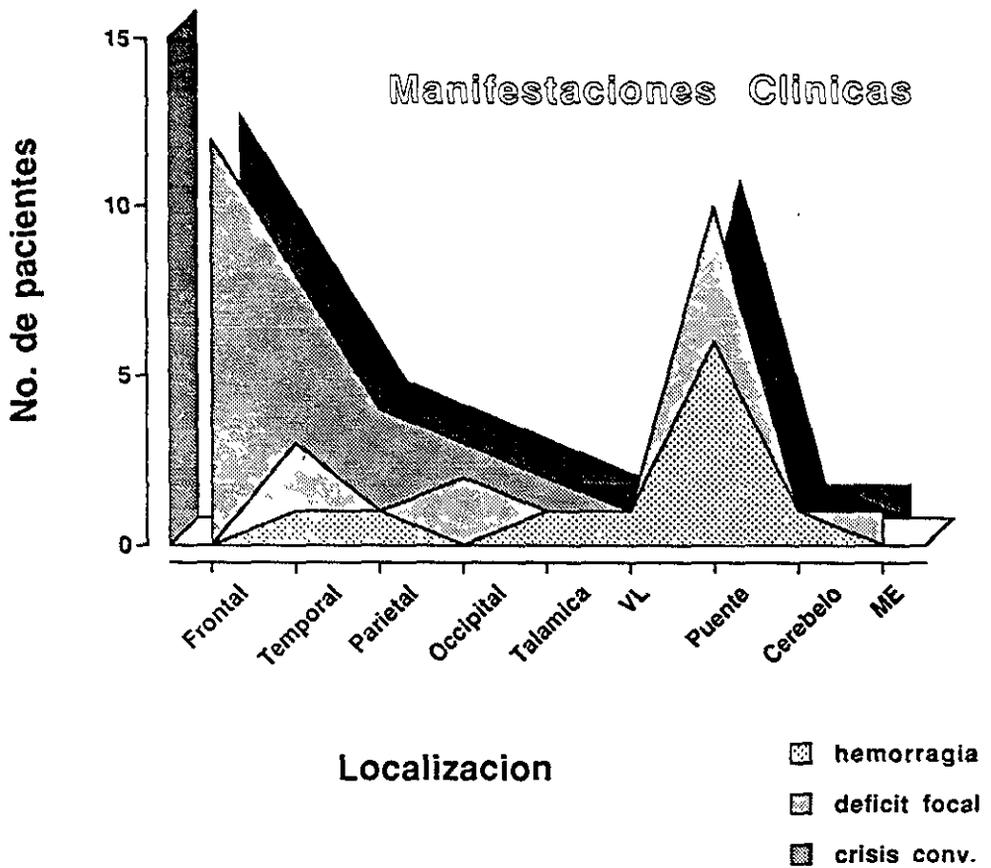


Fig. 2. Manifestaciones clínicas de acuerdo a la localización de las MC's sintomáticas. Se clasificaron en 3 grupos a) Crisis convulsivas, b) Hemorragia y c) Déficit focal. Las crisis convulsivas se presentaron predominantemente en el compartimento supratentorial mostrando una clara distribución lobar. La hemorragia predominó en el compartimento infratentorial, principalmente en el puente. Lo mismo se aprecia en aquellos con déficit focal.

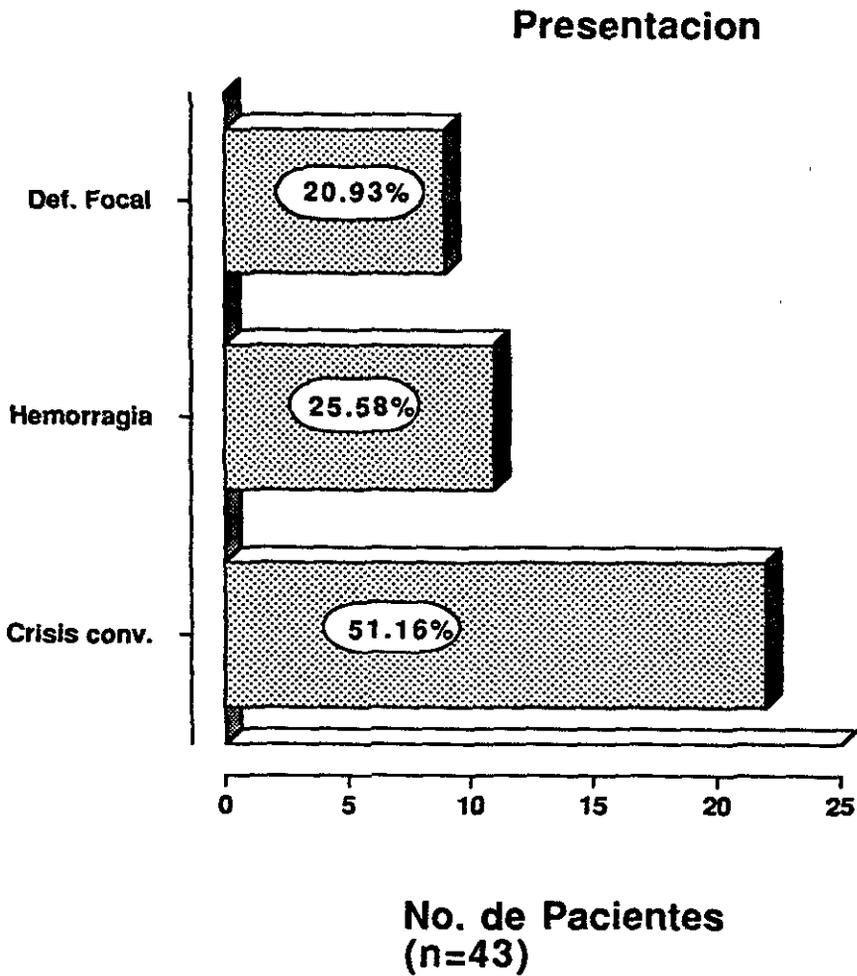


Fig. 3. Síntomas de presentación de las MC's. Las crisis convulsivas se presentaron en 22 pacientes, todos ellos con lesiones supratentoriales; la hemorragia se presentó en 11 pacientes con un predominio en el compartimiento infratentorial. El déficit focal se presentó en 9 pacientes incluyendo a uno con una MC en la médula espinal. Un paciente cursó asintomático durante el tiempo del estudio (No se muestra en la figura).



Fig. 4. Imágen por Resonancia Magnética (IRM) densidad de protones, de una paciente portadora de MC múltiples en quién la prueba genética confirmó su carácter familiar. La paciente debutó con crisis convulsivas y afasia motora. Las imágenes muestran múltiples imágenes compatibles con MC. En el lóbulo temporal izquierdo se aprecia una hemorragia reciente y gran edema perilesional. La paciente fue sometida a resección de dicha MC a través de una craneotomía guiada por estereotaxia. Histológicamente se corroboró que se trataba de una MC. En el cuerpo estriado derecho se aprecia una MC característica mostrando su aspecto reticulado del núcleo y su anillo hipointenso de hemosiderina. En el lóbulo temporal izquierdo hay otra lesión anterior que muestra el mismo aspecto a la previa.



Fig. 5 A. A.1 Tomografía axial computarizada (TAC) contrastada de cráneo que muestra una lesión frontal izquierda, la cual presenta una captación del medio de contraste importante 30 min. después de haber sido administrado el medio de contraste. Note la ausencia de edema perilesional y la presencia de surcos amplios en la convexidad. 2. IRM (T1W) axial de cráneo al mismo nivel que la TAC que muestra la imagen característica de las MC. Existe un núcleo reticulado con áreas hipointensas (calcio, flujo sanguíneo) y áreas isointensas con la corteza cerebral. No existe edema perilesional y es evidente la atrofia cortical. La paciente cursó con crisis convulsivas de difícil control

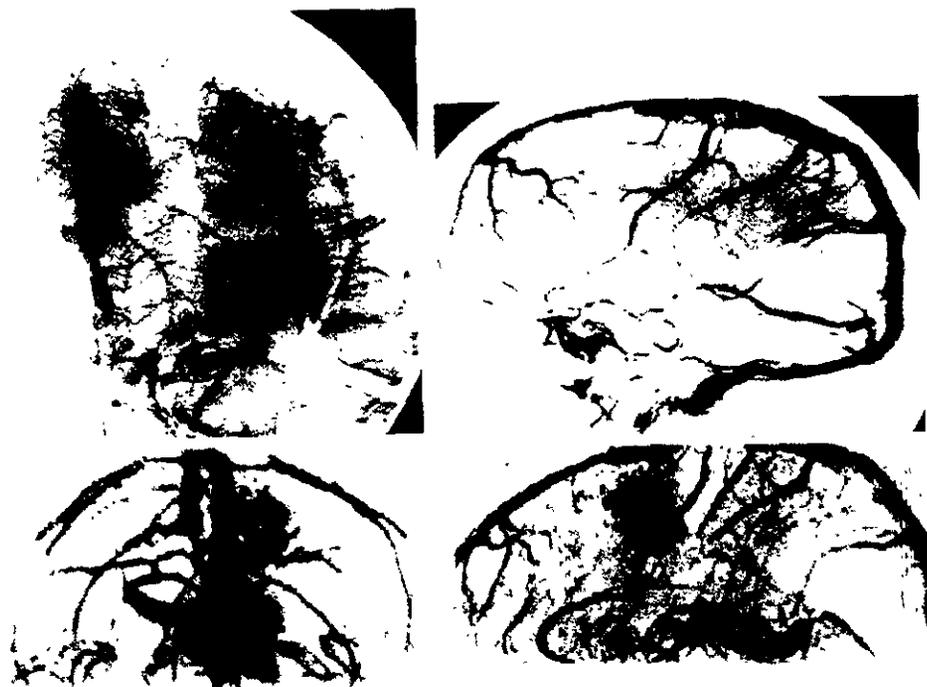


Fig. 5 B. B.1 y 2 que muestran la imagen obtenida por medio de una angiografía por sustracción digital AP y lateral respectivamente. En la fase arterial no se aprecia la tinción de la lesión, lo mismo que en la fase venosa tardía B. 3 y 4 Angio IRM (AP y Lateral) En estas es posible apreciar parte de la MC sin embargo esto probablemente se deba más al efecto paramagnético de la sangre en sus diversos productos de degradación y no necesariamente representa el flujo sanguíneo intrasinusoidal.

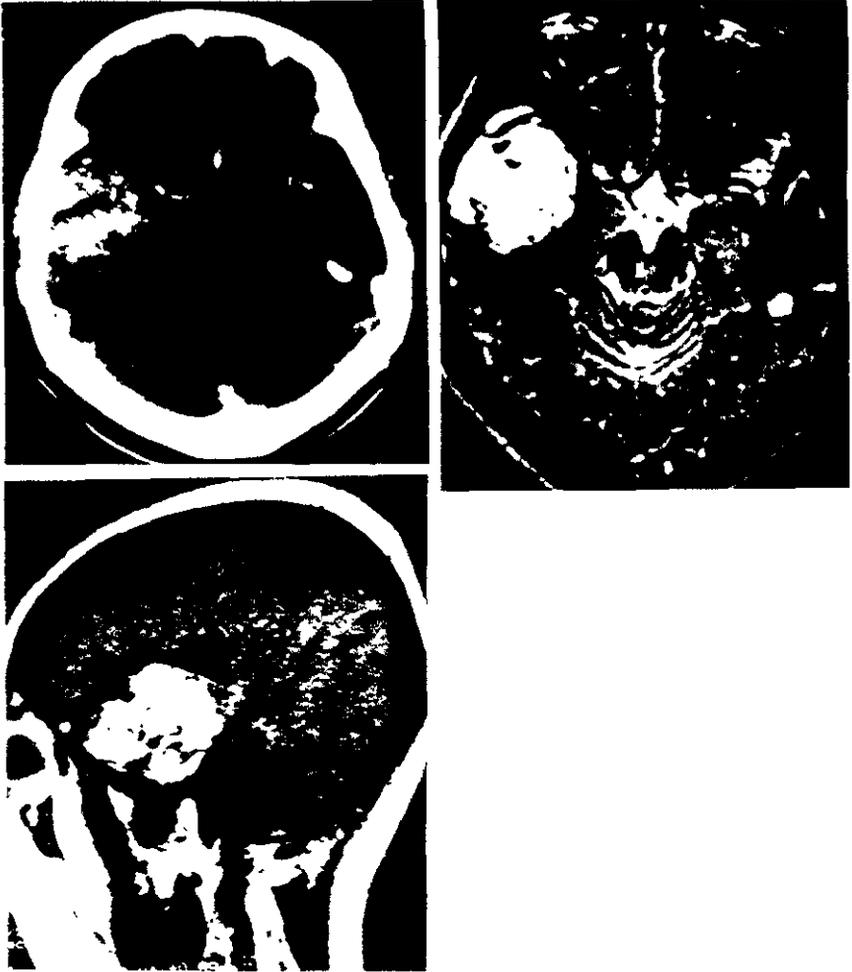


Fig. 6. A. TAC de cráneo contrastada que muestra una lesión temporal derecha, la cuál refuerza de manera heterogénea con algunas zonas cálcicas dentro de la lesión. No encontramos edema perilesional B. IRM T2W axial a nivel de la misma región anatómica que muestra con mejor detalle las características imagenológicas de la lesión, mostrando un núcleo reticular aunque predominantemente hiperintenso con un halo hipointenso en la periferia de la lesión correspondiente a hemosiderina. Nótese la presencia de otra lesión hiperintensa en la región temporal posterior izquierda. C. IRM sagital T1W contrastada con Gadolinio. La lesión capta de manera heterogénea este medio. La paciente fue llevada a cirugía y le fue reseca la lesión derecha y la histología consistió en una MC.



Fig. 7. A. IRM T1W axial, que muestra una lesión en el ventrículo lateral derecho. El núcleo de la lesión es hiperintenso con respecto al parénquima cerebral. En su base de implantación se aprecia un halo hipointenso que podría corresponder a calcificaciones o algunos vasos de drenaje de la MC. El paciente permaneció asintomático. B. RM axial T1W realizada dos semanas después a la representada en A, posterior a cefalea súbita y alteración del estado de alerta. Existe evidencia de sangrado intraventricular y es posible apreciar gran parte de la MC. El paciente fue sometido a resección quirúrgica de la MC.



Fig. 8. A. IRM sagital T1W de la columna toracolumbar posterior a una resección parcial de una lesión intramedular localizada en el cono y una porción exofítica de la misma. Nótese el aspecto reticulado mixto de la lesión y en este caso existe un halo discretamente hiperintenso, el cual corresponde a gliosis perilesional. B. IRM sagital realizada tres años después. Nótese el gran aumento de volumen del núcleo malformativo y como está contenido dentro del cono medular. La paciente no aceptó un nuevo procedimiento quirúrgico. La revisión histológica confirmó que se trataba de una MC (Fig 9A).

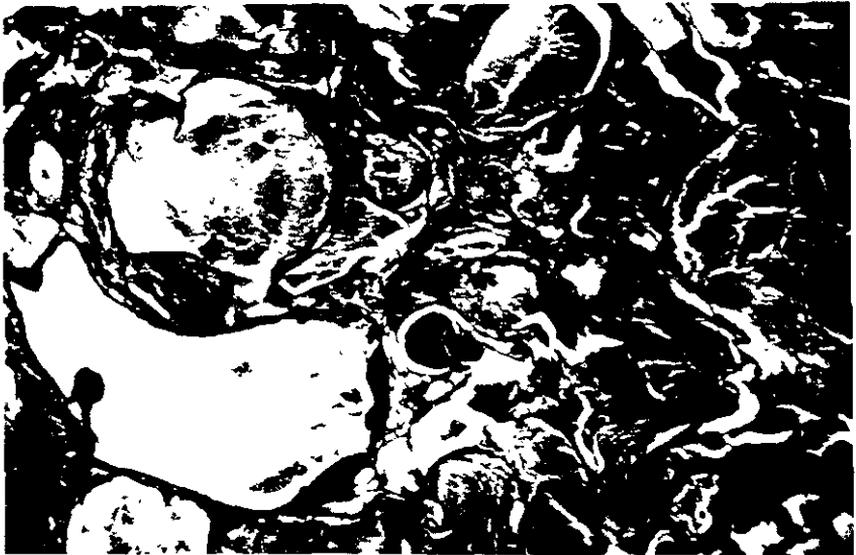


Fig. 9. A. Microfotografía de la lesión mostrada en la fig 8. HyE. Se aprecian múltiples espacios vasculares (cavernas); las paredes de las mismas son delgadas y formadas por una capa simple de endotelio y una membrana basal. Se encuentran desprovistas de capas musculares y elásticas y están acompañadas de tejido glial sin evidencia de tejido neural normal. B. Microfotografía teñida con tricrómico de Masson para realzar el tejido colágeno entre las paredes de los distintos sinusoides.

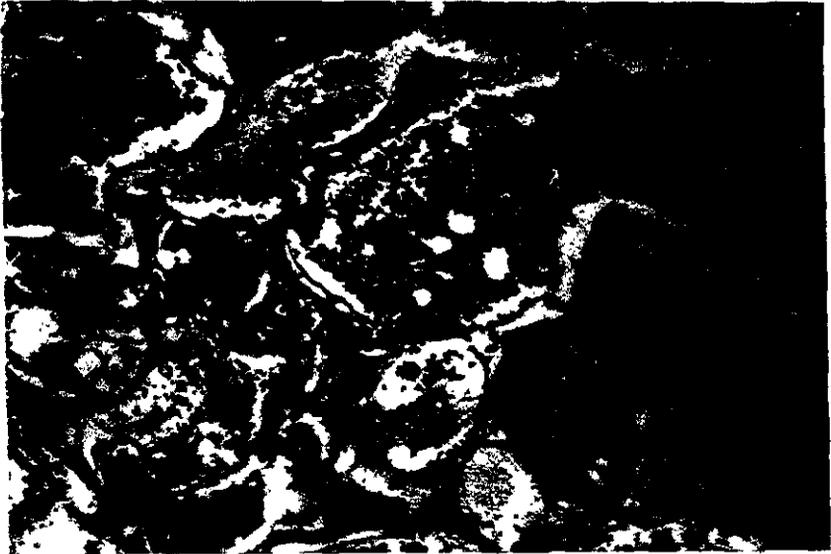
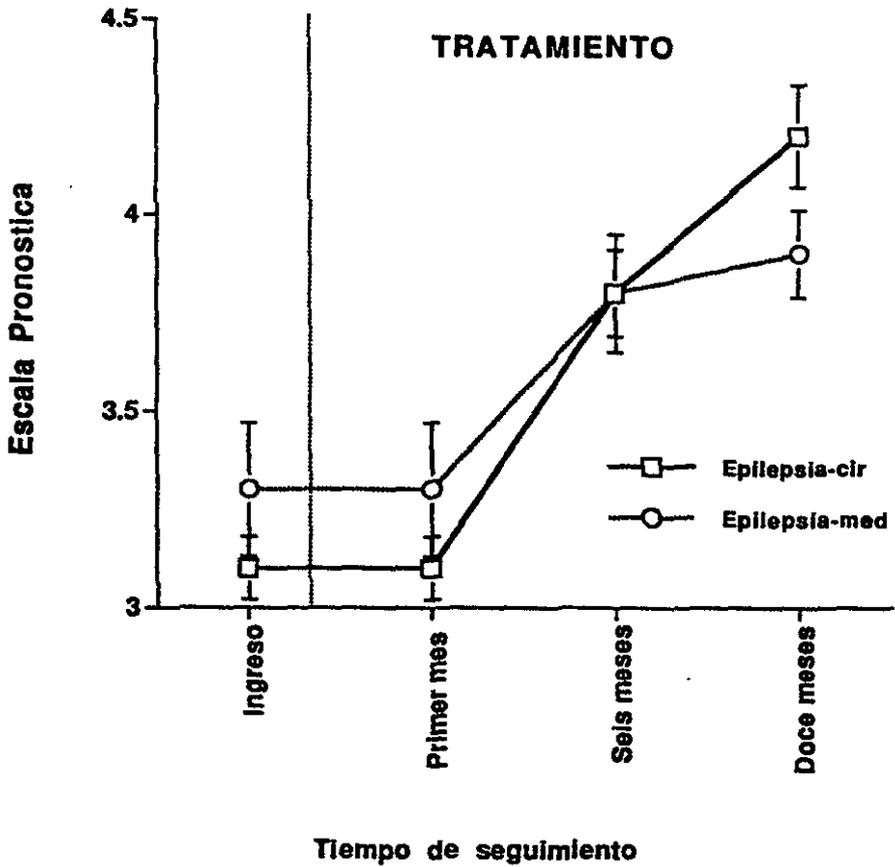
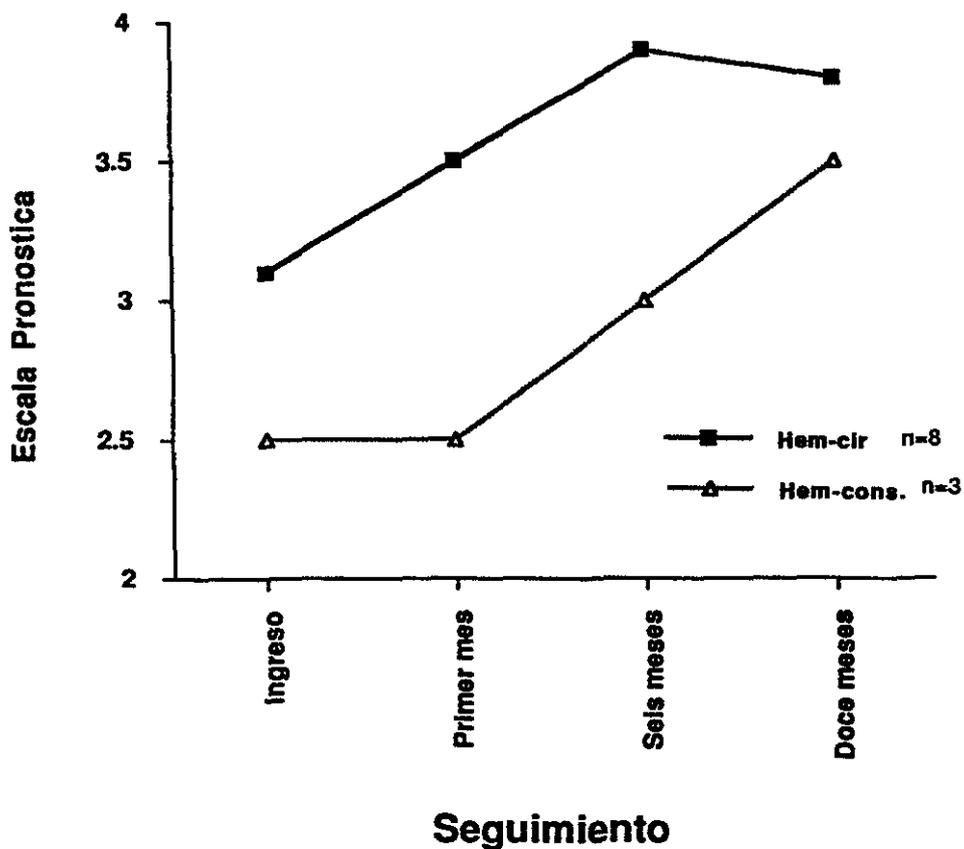


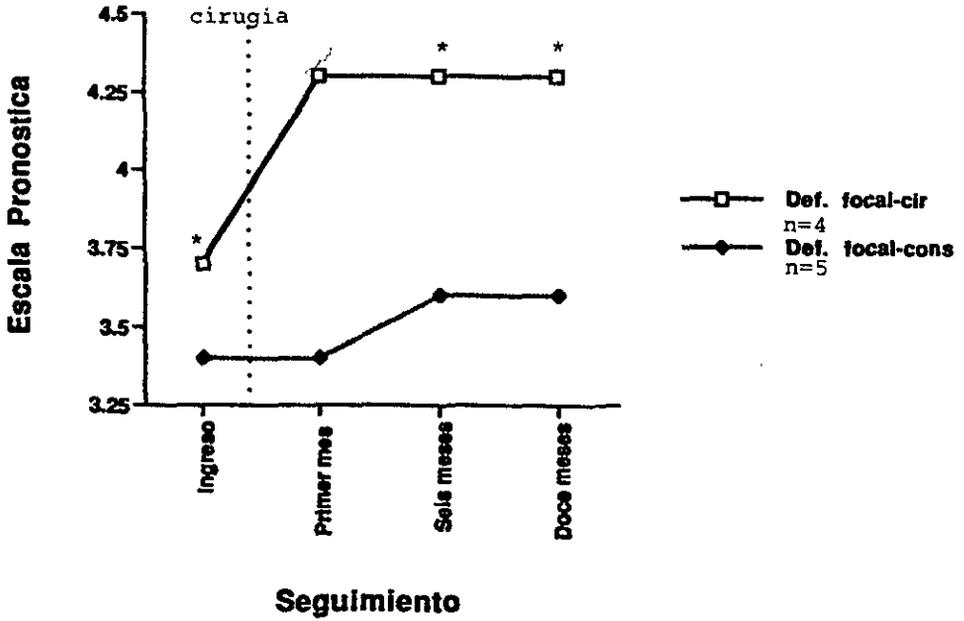
Fig. 10. Microfotografía tomada con técnica para fibras elásticas. Normalmente estas se tiñen oscuras. Notese la ausencia de fibras elásticas en todas las paredes de los sinusoides vasculares.



Gráfica 1. Epilepsia y tratamiento. Esta gráfica demuestra la interacción entre el tipo de tratamiento y la evolución posterior a la instauración del mismo. La cirugía consistió en una lesionectomía en 10 casos y lesionectomía mas resección del tejido gliótico perilesional en 3 casos. En 9 pacientes el manejo fué médico no quirúrgico. Los valores en el eje de la x representa la media de la escala pronóstica (ver tabla 3). La línea punteada representa el momento de la intervención quirúrgica. Existe una diferencia estadísticamente significativa en relación al tratamiento entre la 1a. y la última evaluación; siendo la media para el grupo quirúrgico 4.15 mientras que para el grupo a base de manejo médico la media fu'e de 3.8 a los 12 meses ($p < 0.0001$ ANOVA)

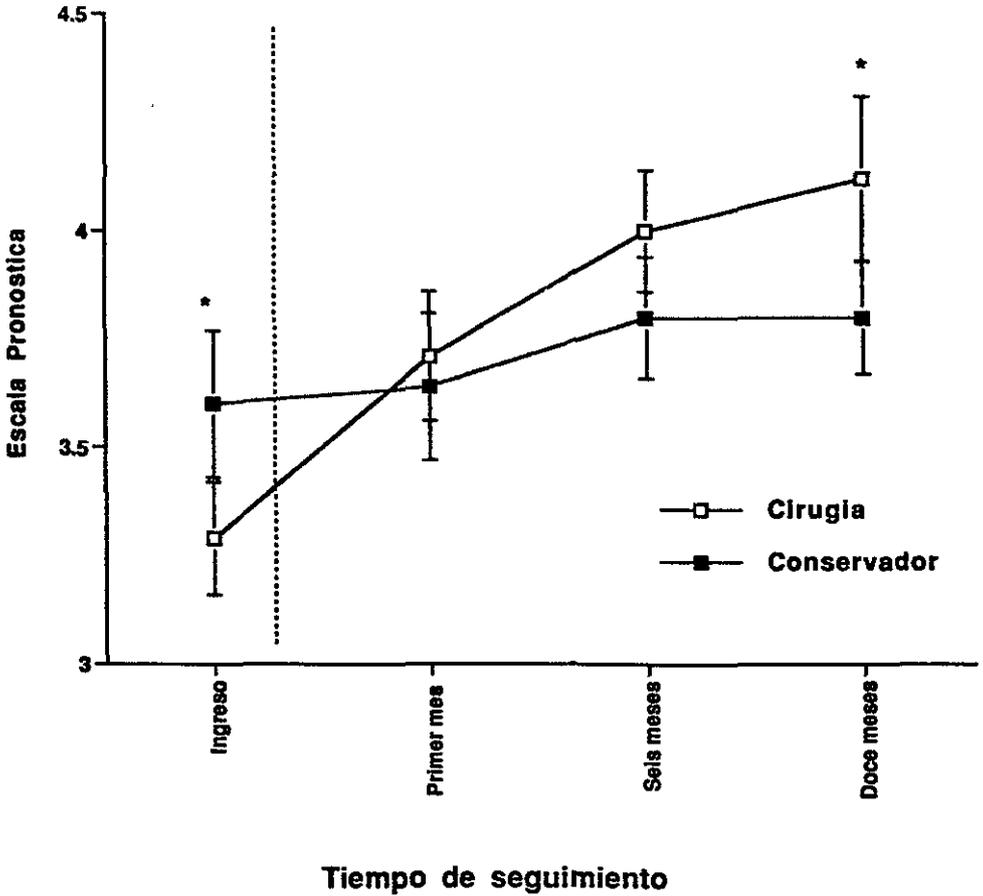


Gráfica 2. Hemorragia y tratamiento. 11 pacientes conformaron este grupo. El tratamiento consistió en la evacuación del hematoma y/o exéresis de la MC. En un caso se logró solo la evacuación del hematoma. Un año después el paciente falleció. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.0612$ ANOVA).



Gráfica 3. Déficit focal y tratamiento. 9 pacientes conformaron este grupo. 4 fueron intervenidos quirúrgicamente para la resección de la MC. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos a los 6 y 12 meses en relación a la calificación preoperatoria o al ingreso ($p < 0.05^*$).

TRATAMIENTO



Gráfica 4. Se muestra la interacción entre el tiempo de evolución y el tratamiento elegido (cirugía vs. médico). La comparación se hizo utilizando los tres grupos (crisis convulsivas, hemorragia y déficit focal). El asterisco (*) representa los puntos en que al correrse la prueba estadística se encontró una diferencia significativa ($p < 0.0001$) utilizando una prueba ANOVA con la variable independiente representada por el tiempo (meses)

Referencias.

1. Aiba T, Tanaka R, Koike T, Kameyama S, Takeda N, Komata T: Natural history of intracranial cavernous malformations. *J Neurosurg* 83: 56-59,1995.
2. Abe M: Clinical presentations of vascular malformations of the brain stem: Comparison of angiographically positive and negative types. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52: 167 - 175, 1989.
3. Anson JA, Spetzler R: Surgical resection of intramedullary spinal cord cavernous malformations. *J Neurosurg* 78: 446-451, 1993.
4. Arnstein LH, Boldrey E, Naffziger HC: A case report and survey of brain tumors during the neonatal period. *J Neurosurg* 8: 315-319, 1951.
5. Awad IA, Robinson J: Cavernous malformations and epilepsy, in Awad IA, Barrow DL(eds): *Cavernous Malformations*. Park Ridge, Ill, AANS, 1993, pp 49 - 63.
6. Awad IA, Robinson JJ, Mohanty S, Estes ML: Mixed vascular malformations of the brain: Clinical and pathogenic considerations. *Neurosurgery* 33: 179 - 188, 1993.
7. Awad IA, Robinson JR: Comparison of the clinical presentation of symptomatic arteriovenous malformations (angiographically visualized) and occult vascular malformations. *Neurosurgery* 32: 876 - 878, 1993 (letter).
8. Barnwell SL, Dowd CF, Davis RL, Edwards MSB, Gutin PH, Wilson CB: Cryptic vascular malformations of the spinal cord: diagnosis by magnetic resonance imaging and outcome of surgery. *J Neurosurg* 72: 403-407, 1990.
9. Barrow D, Awad IA: Conceptual overview and management strategies. In Awad IA, Barrow DL(eds): *Cavernous Malformations*. Park Ridge, Ill. AANS, 1993, Pp 205 - 213.
10. Barrow D, Krisht A: Cavernous malformations and hemorrhage. In Awad IA, Barrow DL(eds): *Cavernous Malformations*. Park Ridge, Ill. AANS, 1993, pp 65 - 80.
11. Barrow DL, Reisner A: Natural history of intracranial aneurysms and vascular malformations. *Clin Neurosurg* 40: 3-39, 1993.
12. Belloti C, Medina M, Oliveri G, Barrale S, Ettore F: Cystic cavernous angiomas of the posterior fossa: Report oof three cases. *J Neurosurg* 63: 797-799, 1985.
13. Bergerson PS, Rekate HL, Tack ED: Cerebral cavernous angioma in the newborn. *Clin Pediatr (Phila)* 31: 435-437, 1992.
14. Bergstrand A, Hook O, Lidvall H: Vascular malformations of the spinal cord. *Acta Neurol Scand* 40: 169-183, 1964.
15. Bicknell JM, Carlow TJ, Kornfeld M, Stovring J, Turner P: Familial cavernous angiomas. *Arch Neurol* 35: 746-749, 1978.
16. Bien S, Friedburg H, Harders A, Schumacher M: Intracerebral cavernous angiomas in magnetic resonance imaging. *Acta Radiol Suppl* 369: 79-81, 1986.

17. Biondi A, Scotti G, Scialfa G, Landoni L: Magnetic resonance imaging of cerebral cavernous angiomas. *Acta Radiol Suppl* 369: 79-81, 1986.
18. Bourgouin PM, Tampieri D, Johnston W, Steward J, Melancon D, Ethier R: Multiple occult vascular malformations of the brain and spinal cord: MRI diagnosis. *Neuroradiology* 34: 110-111, 1992.
19. Brochti J, Noterman J, Baleriaux D: Surgery of intramedullary spinal cord tumors. *Acta Neurochir (Wien)* 116: 176-178, 1992.
20. Canavero S, Pagni CA, Duca S, Bradac GB: Spinal intramedullary cavernous angiomas: A literature metaanalysis. *Surg Neurol* 41: 381-388, 1994.
21. Cantore G, Delfini R, Cervoni L, Innocenzi G, Orlando ER: Intramedullary cavernous angiomas of the spinal cord: Report of six cases. *Surg Neurol* 43: 448-452, 1995.
22. Cardon T, Wyremblewski P, Lesoin F, Brunaud V, Destee D: Angiome caverneux de la moelle cervicale. *Rev Neurol (Paris)* 148: 152-154, 1992.
23. Casazza M, Broggi G, Franzini A, Avanzini G, Spreafico R, Bracchi M, Valentini MC: Supratentorial cavernous angioma and epileptic seizures: Preoperative course and postoperative outcome. *Neurosurgery* 39: 26-34, 1996.
24. Chaddock WM, Binet EF, Farrell FW, Araoz CA, Reding DL: Intraventricular cavernous hemangioma: report of three cases and review of the literature. *Neurosurgery* 16: 189-197, 1985.
25. Ciricillo SF, Dillon WP, Fink ME, Edwards MSB: Progression of multiple cryptic vascular malformations associated with anomalous venous drainage. *J Neurosurg* 81: 477-481, 1994.
26. Clark J: Familial occurrence of cavernous angiomas of the brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 33: 871-876, 1970.
27. Coffey RJ, Lunsford LD: Radiosurgery of cavernous malformations and other angiographically occult vascular malformations. In Awad IA, Barrow DL, (eds): *Cavernous Malformations*, Park Ridge Ill, AANS, 1993, pp 187-200.
28. Cohen D, Zubay GP, Goodman RR: Seizure outcome after lesionectomy for cavernous malformations. *J Neurosurg* 83: 237-242, 1995.
29. Coin CG, Coin JW, Glover MB: Vascular tumors of the choroid plexus: diagnosis by computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1: 146-148, 1977.
30. Combelles G, Blond S, Biondi A, Combelles PM, Szikla G, Christiaens JL: Familial forms of intracranial cavernous hemangioma: A propos of 5 cases in 2 families. *Neurochirurgie* 29: 263-269, 1983.
31. Cosgrove GR, Bertrand G, Fontaine S, Robitaille Y, Melanson D: Cavernous angiomas of the spinal cord. *J Neurosurg* 68: 31-36, 1988.
32. De Tribolet N, Keach D, Parentes E: Cerebellar haematoma due to a cavernous angioma in a child. *Acta Neurochir (Wien)* 60:37-43, 1982.
33. Del Curling O, Kelly DL, Elster AD, Craven TE: An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg* 75:702-708, 1991.

34. Diamond C, Torvik A, Amundsen P: Angiographic diagnosis of telangiectases with cavernous angioma of the posterior fossa: Report of two cases. *Acta Radiol* 17:281-288, 1976.
35. DiTullio MJ, Stern WE: Hemangioma calcificans: Case report of an intraparenchymatous calcified vascular hematoma with epileptogenic potential. *J Neurosurg* 50: 110-114, 1979.
36. Dobbins WB, Michels VV, Groover RV, Mokri B, Trautman JC, Forbes GS, Laws ER Jr: Familial cavernous malformations of the central nervous system and retina. *Ann Neurol* 21: 578-583, 1987.
37. Dubovsky J, Zabramski JM, Kurth J, Spetzler RF, Rich SS, Orr HT, Weber JL: A gene responsible for cavernous malformations of the brain maps to chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 4: 453-458, 1995.
38. Duong H, del Carpio-O'Donovan R, Pike B, Ethier R: Multiple intracerebral cavernous angiomas. *Can Assoc Radiol J* 42: 329-334, 1991.
39. Edwards M, Baumgartner J, Wilson C: Cavernous and other cryptic vascular malformations in the pediatric age group, in Awad IA, Barrow DL (eds): *Cavernous Malformations*. Park Ridge, Ill. AANS, 1993, pp 163-183.
40. Fahlbusch R, Strauss C, Huk W: Pontine-mesencephalic cavernomas: Indications for surgery and operative results. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 53: 37-41, 1991.
41. Fargueta J, Iranzo R, Garcia M, Jorda M: Hemangioma calcificans: A benign epileptogenic lesion. *Surg Neurol* 15: 66-70, 1981.
42. Farmer JP, Cosgrove GR, Villemure JG, Meagher VK, Tampieri D, Melanson D: Intracerebral cavernous angiomas. *Neurology* 38: 1699-1704, 1988.
43. Fazi S, Menel P, Mercier P, Dubas F, Guy G: Cavernomas of the spinal cord: Report of two patients. *Br J Neurosurg* 6: 149-152, 1992.
44. Fontaine S, Melanson D, Cosgrove R, Bertrand G: Cavernous Hemangiomas of the spinal cord: MR imaging. *Radiology* 166: 839-841, 1988.
45. Gangemi M, Maiuri F, Donati P, Cinalli G, DeCaro M, Sigona L: Familial cerebral cavernous angiomas. *Neurol Res* 12: 131-136, 1990.
46. Giombini S, Morello G: Cavernous angiomas of the brain: Account of fourteen personal cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 40:61-82, 1978.
47. Goran A, Carlson DJ, Fisher RG: Successful treatment of intramedullary angioma of the cord. *J Neurosurg* 20: 311-314, 1963.
48. Gordon CR, Crockard HA, Symon L: Surgical management of spinal cord cavernoma. *Br J Neurosurg* 9: 459-464, 1995.
49. Gunel M, Awad IA, Anson J, Lifton RP: Mapping of a gene causing cerebral cavernous malformations to 7q 11.2-q21. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 6620-6624, 1995.
50. Harrison MJ, Eisenberg MB, Ullman JS, Oppenheim JS, Camins MB, Post KD: Symptomatic cavernous malformations affecting the spine and spinal cord. *Neurosurgery* 37: 195-205, 1995.
51. Hatashita S, Miyajima M, Koga N: Cystic cavernous angioma: Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 31: 414-416, 1991.

52. Hayman LA, Evans RA, Ferrell RE, Fahr LM, Ostrow P, Riccardi VM: Familial cavernous angiomas: Natural history and genetic study over a 5 year period. *Am J Med Genet* 11:147-160, 1982.
53. Hirsh LF: Combined cavernous-arteriovenous malformation. *Surg Neurol* 16: 135-139, 1981.
54. Houtteville JP: Rare localizations: Review of the literature. *Neurochirurgie* 35:128-131, 1989.
55. Hsu F, Rigamonti D, Huhn SL: Epidemiology of cavernous malformations, in Awad IA, Barrow DL, (eds): *Cavernous Malformations*. Park Ridge, Ill, AANS, 1993, pp 13-23.
56. Huang YP, Rob. A, Patel SC, Chaudhary M. Cerebral venous malformations and a new classification of cerebral vascular malformations In: Krapp JP, Schmideck HH (eds) *The cerebral venous and its disorders* Vol XIII, Grune and Stratton, Orlando, 1984.
57. Huhn S, Rigamonti D, Hsu F: Indications for surgical intervention, in Awad IA, Barrow DL (eds): *Cavernous Malformations*. Park Ridge, Ill, AANS, 1993, pp 87-99.
58. İplikcioglu AC, Benli K, Bertan V, Ruacan S: Cystic cavernous hemangioma of the cerebellopontine angle: Case report. *Neurosurgery* 19:641-642, 1986.
59. Iwasa H, Indei I, Sato F: Intraventricular cavernous hemangioma. *J Neurosurg* 59: 153-157, 1983.
60. Jain KK: Intraventricular cavernous hemangioma of the lateral ventricle: *J Neurosurg* 24: 762-764, 1966.
61. Jellinger K: Pathology of spinal malformations and tumors, in, Pia HW, Djindjian R (eds): *Spinal Angiomas: Advances in Diagnosis and Therapy*. New York, Springer-Verlag, 1978.
62. Johnson P, Wascher T, Gofinos J, Spetzler R: Definition and pathologic features, in Awad IA, Barrow DL, (eds): *Cavernous Malformations*. Park Ridge, Ill. AANS, 1993, pp 1-11.
63. Khosla VK, Banerjee AK, Mathuriya SN, Mehta S: Giant cystic cavernoma in a child: Case report. *J Neurosurg* 60: 1297-1299, 1984.
64. Kidd H, Cummings J: Cerebral angiomas in an Icelandic family. *Lancet* 1: 747-748, 1947.
65. Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JRW: The natural history of cavernous malformations. *J Neurosurg* 83: 820-824, 1995.
66. Kramer DL, Awad IA: Vascular malformations and epilepsy: Clinical considerations and basic mechanisms. *Epilepsia* 35 (Suppl 6) : S30-S43, 1994.
67. Krayenbuhl H, Yasargil MG. Die varicosis spinalis und ihre behandlung. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 92: 74-92, 1963.
68. Lechevalier B: Neuropathologic study of cavernomas. *Neurochirurgie* 35: 18-81, 1989.
69. Lechevalier B, Houtteville JP: Intracranial cavernous angioma. *Rev Neurol* 148: 173-179, 1992.
70. LeDoux MS, Aronin PA, Odrezin GT: Surgically treated cavernous angiomas of the brain stem: Report of two cases and review of the literature. *Surg Neurol* 35:395-399, 1992.
71. Lee KS, Spetzler RF: Spinal cord cavernous malformation in a patient with familial intracranial cavernous malformations. *Neurosurgery* 26: 877-880, 1990.

72. Lobato R, Perez C, Rivas J, Cordobes F: Clinical, radiological and pathological spectrum of angiographically occult intracranial vascular malformations. *J Neurosurg* 68: 518-531, 1988.
73. Lopate G, Black JT, Grubb RL, Jr: Cavernous hemangioma of the spinal cord: Report of 2 unusual cases. *Neurology* 40: 1791-1793, 1990.
74. Lunardi P, Acqui M, Ferrante L, Fortuna A: The role of intraoperative ultrasound imaging in the surgical removal of intramedullary cavernous angiomas. *Neurosurgery*, 34: 520-523, 1994.
75. Lunsford LD, Kondziolka D, Bissonette DJ, Maitz AH, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery of brain vascular malformations. *Neurosurg Clin N Am* 3:79-98, 1992.
76. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery: Current spectrum and results. *Clin Neurosurg* 38:405-444, 1992.
77. Maraire JN, Awad IA: Intracranial cavernous malformations: Lesion behaviour and management strategies. *Neurosurgery* 37:591-605, 1995.
78. Mason I, Aase JM, Orrison WW, Wicks JD, Seigel RS, Bicknell JM: Familial cavernous angiomas of the brain in an Hispanic family. *Neurology* 38:324-326, 1988.
79. Mazza C, Scienza R, Dalla BB, Beltramello A, Bontempini L, Dapian R: Cerebral cavernous malformations (cavernomas) in children. *Neurochirurgie* 35:106-108, 1989.
80. McCormick PC, Michelsen WJ, Post KD, Carmel PW, Stein B: Cavernous malformations of the spinal cord. *Neurosurgery* 23: 459-463, 1988.
81. McCormick PC, Stein BM: Spinal cavernous malformations. In Awad IA, Barrow DL (ed) *Cavernous Malformations*. Park Ridge, Ill. American Association of Neurological Surgeons. 145-150, 1993.
82. McCormick WF: The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. *J Neurosurg* 24: 807-816, 1966.
83. McCormick WF, Nofzinger JD: "Cryptic" vascular malformations of the central nervous system. *J Neurosurg* 24: 865-875, 1966.
84. Mehdorn HM, Stolke D: Cervical intramedullary cavernous angioma with MRI-proven haemorrhages. *J Neurol* 238: 420-426, 1991.
85. Merrit HH: Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 222: 191-195, 1940.
86. Michelson W: Conservative management, in Awad IA, Barrow DL, (eds): *Cavernous Malformations*. Park Ridge, Ill, AANS, 1993, pp 81-85.
87. Mori K, Handa H, GiH, Mori K: Cavernomas in the middle fossa. *Surg Neurol* 14:21-31, 1980.
88. Moriwaki A, Hattori Y, Nishida N, Hori Y: Electroencephalographic characterization of chronic iron induced epilepsy in rats. *Neurosci Lett* 110:72-76, 1990.
89. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, Macdonald RL: Embryological basis of some aspects of cerebral vascular fistulas and malformations. *J Neurosurg* 85: 1-8, 1996.

90. Nakagawa H, Furuta Y, Nakajima S, Murasawa A, Nakajima Y: Surgical excision of familial cavernous angioma in the pontomedullary region: Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 30: 422-427, 1990.
91. Nakasu S, Yoshida M, Nakajima M, Handa J: Cystic cavernous angioma in an infant: CT features. *J Comput Assist Tomogr* 15:163-165, 1991.
92. Namba S, Ishimitsu H, Nakasone S: Cavernous hemangioma of the brain. *No shinkei Geka* 7: 277-283, 1979.
93. New P, Ojemann R, Davis K, Rosen BR, Heros R, Kjellberg RN, Adams RA, Richardson EP: MR and CT of occult vascular malformations of the brain. *AJNR* 7:771-779, 1986.
94. Numaguchi Y, Fukui M, Miyake E, Kishiwaka T, Ikeda J, Matsuura K, Tomonaga M, Kitamura K: Angiographic manifestations of intracerebral cavernous hemangioma. *Neuroradiology* 14: 113-116, 1977.
95. Numaguchi Y, Kishikawa T, Fukui M, Sawada K, Kitamura K, Matsuura K, Russel WJ: Prolonged injection angiography for diagnosing intracranial cavernous hemangiomas. *Radiology* 131: 137-138, 1979.
96. Odom GL, Woodhall B, Margolis G: Spontaneous hematomyelia and angiomas of the spinal cord. *J Neurosurg* 14: 192-202, 1957.
97. Ogilvy C, Heros R, Ojemann R, New P: Angiographically occult arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 69: 350-355, 1988.
98. Ogilvy CS, Louis DN, Ojemann RG: Intramedullary cavernous angiomas of the spinal cord: Clinical presentation, pathological features, and surgical management. *Neurosurgery* 31: 219-230, 1992.
99. Ogilvy C, Moayeri N, Golden JA: Appearance of a cavernous hemangioma in the cerebral cortex after a biopsy of a deeper lesion. *Neurosurgery* 33: 307-309, 1993.
100. Ojemann RG, Crowell RM, Ogilvy CS: Management of cranial and spinal cavernous angiomas. *Clin Neurosurg* 40: 98-123, 1993.
101. Olivecrona H, Landheim J: *Congenital Arteriovenous Aneurysms of the Carotid and Vertebral Artery Systems*. Berlin, Springer-Verlag, 1957.
102. Otten P, Pizzolato GP, Rilliet B, Berney J: 131 Cases of cavernous angioma (cavernomas) of the CNS, discovered by retrospective analysis of 24,535 autopsies. *Neurochirurgie* 35: 82-83, 1989.
103. Perl J, Ross J: Diagnostic imaging of cavernous malformations, in Awad IA, Barrow DL, (eds): *Cavernous Malformations*. Park Ridge, Ill, AANS, 1993, pp 37-48.
104. Pia HW, Djindjian R (eds). *Spinal Angiomas: advances in diagnosis and therapy*. New York, Springer-Verlag, 1978.
105. Pozzati, Giuliani G, Nuzzo G, Poppi M: The growth of cerebral cavernous angiomas. *Neurosurgery* 25: 92-97, 1989.
106. Rapacki TF, Brantley MJ, Furlow TJ, Geyer CA, Toro VE, George ED: Heterogeneity of cerebral cavernous hemangiomas, diagnosed by MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 14: 18-25, 1990.

107. Requena I, Arias M, Lopez IL, Pereiro I, Barba A, Alonso A, Monton E: Cavernomas of the central nervous system: Clinical and neuroimaging manifestations in 47 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:590-594, 1991.
108. Rigamonti D, Drayer BO, Johnson PC, Hadley MN, Zabramski J, Spetzler RF: The MRI appearance of cavernous malformations (angiomas). *J Neurosurg* 67: 518-524, 1987.
109. Rigamonti D, Hadley M, Drayer B, Johnson PC, Hoenig-Rigamonti K, Knight JT, Spetzler RF: Cerebral cavernous malformations. *N Engl J Med* 319: 343-347, 1988.
110. Rigamonti D, Johnson PC, Spetzler RF, Hadley MN, Drayer BP: Cavernous malformations and capillary telangiectasia: A spectrum within a single pathological entity. *Neurosurgery* 28: 60-64, 1991.
111. Robinson J, Awad IA: Clinical spectrum and natural course, in Awad IA, Barrow DL, (eds): *Cavernous Malformations*. Park Ridge, Ill, AANS, 1993, pp 25-36.
112. Robinson JJ, Awad IA, Magdinec M, Paranandi L: Factors predisposing to clinical disability in patients with cavernous malformations of the brain. *Neurosurgery* 32: 730-735, 1993.
113. Robinson JJ, Awad IA, Masaryk TJ, Estes ML: Pathological heterogeneity of angiographically occult vascular malformations of the brain. *Neurosurgery* 33: 547-554, 1993.
114. Robinson JR, Awad IA, Little JR: Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg* 75: 709-714, 1991.
115. Robinson JR, Awad IA, Zhou P, Barna BP, Estes ML: Expression of basement membrane and endothelial adhesion molecules in vascular malformations of the brain: Preliminary observations and working hypothesis. *Neurol Res* 17: 49-58, 1995.
116. Russel D, Rubinstein L: Tumors and hamartomas of the blood vessels, in : *The Pathology of Tumors of the Nervous System*. London, Edward Arnold, 1977, ed.4, pp 126-145.
117. Sabin HI, Daniel S, Wild AM, Symon L: Cavernous angioma of the thoracic spinal cord with intra and extramedullary components. *Br J Neurosurg* 3: 123-126, 1989.
118. Saito N, Yamakawa K, Sasaki T, Saito I, Takakura K: Intramedullary cavernous angioma with Trigeminal neuralgia: A case report and review of the literature. *Neurosurgery* 25: 97-101, 1989.
119. Sakai N, Yamada H, Tanigawara T, Asano Y, Andoh T, Tanabe Y, Takada M: Surgical treatment of cavernous angioma involving the brainstem and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 113: 138-143, 1991.
120. Savoirdo M, Strada L, Passerini A: Intracranial cavernous hemangiomas: Neuroradiologic review of 36 operated cases. *AJNR* 4: 945-950, 1983.
121. Scheider RC, Liss L: Cavernous hemangioma in cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 15: 392-399, 1958.
122. Schrorder JM, Brunngraber CV: Uber ein intramedullarres cavernoses Angiom. *Acta Neurochir (Wien)* 12: 632-641, 1964.
123. Schultze F: Weiterer Beitrag zur Diagnose und operativen Behandlung von Gescwulsten der Ruckenmarkshaute und des Ruckenmarks: Erfolgreiche Operation eines intramedullaren Tumors. *Dtsch Med Wochenschr* 38: 1676-1679, 1912.

- 124.Scott RM, Barnes P, Kupsky W, Adelman LS: Cavernous angiomas of the central nervous system in children. *J Neurosurg* 76: 38-46, 1992.
- 125.Servo A, Porras M, Raininko R: Diagnosis of cavernous haemangiomas by computed tomography and angiography. *Acta Neurochir (Wien)* 71: 273-282, 1984.
- 126.Shah M, Heros R: Microsurgical treatment of supratentorial lesions, in Awad IA, Barrow DL (eds): *Cavernous Malformations*, Park Ridge, Ill, AANS, 1993, pp 101-116.
- 127.Sharma R, Rout D, Radhakrishnan VV: Intradural spinal cavernomas. *Br J Neurosurg* 6: 351-356, 1992.
- 128.Sigal R, Krief O, Houtteville JP, Halimi P, Doyon D, Pariente D: Occult cerebrovascular malformations: Follow up with MR imaging. *Radiology* 176: 815-819, 1990.
- 129.Simard JM, Garcia BF, Ballinger WJ, Mickle JP, Quisling RG: Cavernous angioma: A review of 126 collected and 12 new clinical cases. *Neurosurgery* 18: 162-172, 1986.
- 130.Steichen GE, Felber S, Fuchs W, Russeger L, Twerdy K: Familial cavernous angiomas of the brain: Observations in a four generation family. *Eur J Pediatr* 151: 861-863, 1992.
- 131.Steiger HJ, Markwalder RV, Reulen HJ: Is there a relationship between the clinical manifestations and the pathologic image of cerebral cavernomas? *Neurochirurgie* 35: 84-89, 1989.
- 132.Steinberg G, Marks M: Lesions mimicking cavernous malformations, in Awad IA, Barrow DL (eds): *Cavernous Malformations*, Park Ridge, Ill, AANS, 1993, pp 151-162.
- 133.Steiner L, Lindquist L, Forster D, Backlund E-O: *Radiosurgery: Baseline and Trends*. New York, Raven Press, 1991.
- 134.Stone JL, Lichtor T, Ruge JR: Cavernous angioma of the upper cervical spinal cord. A case report. *Spine* 20: 1205-1207, 1995.
- 135.Symon L, Jackowski A, Bills D: Surgical treatment of pontomedullary cavernomas. *Br J Neurosurg* 5: 339-347, 1991.
- 136.Sze G, Krol G, Olsen W, Harper PS, Gaticich JH, Heier LA, Zimmerman RD, Deck MDF: Hemorrhagic neoplasms: MR mimics of occult vascular malformations *AJR* 149: 1223-1230, 1987.
- 137.Tagle P, Huete I, Mendez J, de Villar S: Intracranial cavernous angioma: Presentation and management. *J Neurosurg* 64: 720-723, 1986.
- 138.Tatagiba M, Schonmayr R, Samii M: Intraventricular cavernous angioma. A survey. *Acta Neurochir (Wien)* 110: 140-145, 1991.
- 139.Tomlinson FH, Houser OW, Scheithauer BW, Sundt TM Jr, Okazaki H, Parisi JE: Angiographically occult vascular malformations: Correlative study of features on magnetic resonance imaging and histological examination. *Neurosurgery* 34: 792-800, 1994.
- 140.Tung H, Giannotta S, Chandrasoma P: recurren intraparenchymal hemorrhages from angiographically occult vascular malformations. *J Neurosurg* 73: 174-180, 1990.
- 141.Tyndel FJ, Bilboa JM, Hudson AR, Colapinto EV: Hemangioma calcificans of the spinal cord. *Can J Neurol Sci* 12: 321-323, 1985.

142. Ueda S, Saito A, Inomori S, Kim I: Cavernous angioma of the cauda equina producing subarachnoid hemorrhage: Case report. *J Neurosurg* 66: 134-136, 1987.
143. Vaquero J, Cabezudo JM, Leunda G: Cystic cavernous haemangiomas of the brain. *Acta Neurochir (Wien)* 67: 135-138, 1983.
144. Vaquero J, Leunda G, Martínez R, Bravo G: Cavernomas of the central nervous system: Clinical syndromes, CT scan diagnosis and prognosis after surgical treatment in 25 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 85: 29-33, 1987.
145. Vaquero J, Martínez R, Martínez P: Cavernomas of the spinal cord: Report of two cases. *Neurosurgery* 22: 143-144, 1988.
146. Voigt K, Yasargil MG: Cerebral cavernous haemangiomas or cavernomas: Incidence, pathology, localization, diagnosis, clinical features and treatment-Review of the literature and report of an unusual case. *Neurochirurgia (Stuttg)* 19: 59-68, 1976.
147. Wascher T, Spetzler RF: Microsurgical treatment of infratentorial malformations, in Awad IA, Barrow DL (eds): *Cavernous Malformations*, Park Ridge, Ill, AANS, 1993, pp 117-132.
148. Weil SM, Tew JJ: Surgical Management of brain stem vascular malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 105:14-23, 1990.
149. Wilkins RH: Natural history of intracranial vascular malformations: A review. *Neurosurgery* 16: 421-430, 1985.
150. Willmore L, Sybert G, Munson J, Hurd R: Chronic focal epileptiform discharge induced by injection of iron into rat and cat cortex. *Science* 200: 1501-1503, 1978.
151. Wilson CB: Cryptic vascular malformations. *Clin Neurosurg* 38: 49-84, 1992.
152. Yamasaki T, Handa H, Moritake K: Cavernous angioma in the fourth ventricle. *Surg Neurol* 23: 249-254, 1985.
153. Yamasaki T, Handa H, Yamashita J, Paine JT, Tashiro Y, Uno A, Ishikawa M, Asato R: Intracranial and orbital cavernous angiomas. *J Neurosurg* 64: 197-208, 1986.
154. Yoshimoto T, Suzuki J: Radical surgery on cavernous angioma of the brainstem. *Surg Neurol* 26: 72-78, 1986.
155. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer BP, Brown B, Rigamonti D, Brown GB: The natural history of familial cavernous malformations: Results of an ongoing study. *J Neurosurg* 80: 422-432, 1994.
156. Zentner J, Hassler W, Gawehn J, Schroth G: Intramedullary Cavernous Angiomas. *Surg Neurol* 31: 64-68, 1989.
157. Zimmerman RS, Spetzler RF, Lee KS, Zabramski JM, Hargraves RW: Cavernous malformations of the brain stem. *J Neurosurg* 75: 32-39, 1991.
158. Zevgaridis D, van Velthoven V, Ebeling U, Reulen H-J: Seizure control following surgery in supratentorial cavernous malformations: A retrospective study in 77 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 138: 672-677, 1996.