



## Derleme

Geliş Tarihi: 08.02.2024  
Kabul Tarihi: 24.04.2024

DOI: 10.5137/1019-5157.TND.3305

# Serebral Kavernöz Malformasyonlar ve Güncel Yaklaşımlar

## Cerebral Cavernous Malformations and Current Clinical Management

Anıl ERGEN<sup>1</sup>, Pınar YILDIRIM<sup>2</sup>, Büşra GÜNDÜZ<sup>2</sup><sup>1</sup>Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Kocaeli, Türkiye<sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Yazışma adresi: Anıl ERGEN ✉ anilergen@gmail.com

## ÖZ

Kavernöz malformasyonlar sinir sisteminin herhangi bir bölgesinde olabilir. Sporadik ve ailesel formları vardır. Radyasyon ile ilişkili olabilir. Sıklıkla asemptomatik olabildiği gibi, lezyonun yerine ve kanama özelliklerine göre fokal nöbetten başlayarak ağır nörolojik defisitlere kadar semptom oluşturabilir. Çalışmanın amacı kavernöz malformasyonların takip ve tedavi algoritmasını güncel literatür eşliğinde incelemektir. Angioma Alliance Bilimsel Danışma Kurulu ve incelediği vaka serileri göz önüne alınarak, cerrahi tedavi yanı sıra güncel olarak stereotaktik radyocerrahi (gamma-knife) ile ilgili yayınlar incelenmiştir. Yeni görüntüleme yöntemleri ve bu alandaki deneysel alternatifler de tanı açısından değerlendirilmiştir. Periyodik takibin yeterli olduğu asemptomatik hastalardan, ağır sonuçların ortaya çıktığı hastalara kadar geniş bir kontrast barındırır. Güncel düşünce, cerrahi tedavi gereken hastalarda oldukça koruyucu bir yönetim şekli belirlenmesi yönündedir. Riskler iyi sınıflandırılmalı ve uygun hastalarda radyocerrahi yöntemlerin denenmesi uygun olabilir. Her hasta kendi özelliklerine göre sınıflandırılmalı ve değerlendirilmelidir. Yeni tedaviler özellikle ulaşılması zor bölgelerdeki semptomatik hastalar için umut verici olabilir ancak daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Vasküler malformasyon, Kavernom, Kavernöz malformasyon

## ABSTRACT

Cerebral cavernous malformations can occur in any part of the nervous system and exhibit both sporadic and familial forms, with potential associations with radiation. While frequently asymptomatic, they can manifest symptoms ranging from focal seizures to severe neurological deficits depending on the lesions location and bleeding characteristics. This study aims to search the follow-up and treatment algorithms for cavernous malformations in light of current literature. Drawing on the expertise of the Angioma Alliance Scientific Advisory Board and reviewed case series, this research examines publications related to both surgical and contemporary stereotactic radiosurgery (gamma-knife). Additionally, recent imaging modalities and experimental alternatives on imaging are evaluated for diagnostic purposes. The spectrum of cases ranges from asymptomatic patients requiring periodic monitoring to severe outcomes in need of intervention. Current consensus suggests a highly conservative management approach for patients requiring surgical treatment. Risks should be meticulously classified, and exploring appropriate patients for radiosurgical methods may be beneficial. Each patient should be classified and assessed based on individual characteristics, and novel treatments, particularly for symptomatic patients in challenging anatomical locations, hold promise. However, further extensive studies are necessary for validation.

**KEYWORDS:** Vascular malformation, Cavernoma, Cavernous malformation

## ■ GİRİŞ

**B**eyin damar anomalileri, kavernöz malformasyon (KM), kapiller telanjioektazi, gelişimsel venöz anomali (GVA) ve arteriyovenöz malformasyon (AVM) olarak ayrılır. KM'ler, endoteliumla kaplı, disfonksiyonel sıkı bağlantılara sahip olan, edinsel, anjiyografik olarak saptanamayan vasküler malformasyonlardır (53). Serebral bölgede supratentorial (%80), beyin sapında (%15), spinal kordda (%5) veya nadiren durada olabilirler. Sporadik olarak görülebildiği gibi ailesel veya radyasyon kaynaklı da olabilirler. Kavernöz anjiom ve kavernom terimleri KM ile eş anlamlıdır (26).

### Epidemiyoloji

Yıllık insidans 0,17-0,56/100,000 olarak bilinmektedir (5,9). Otopsi çalışmaları, klinik MRG serileri ve klinik olmayan amaçlarla gerçekleştirilen MRG çalışmalarına dayanarak, KM'nin yaygınlığı yaklaşık olarak %0,2-0,7'dir. Tanı konulmuş KM hastalarının %90'ı asemptomatiktir (18,23,60). Erkeklerde ve kadınlarda eşit sıklıkta görülmektedir (6).

Hastalar genellikle 2.-4. dekatlar arasında tanı alırlar; ancak bebekler ve çocuklar da semptomatik KM'ye sahip olabilirler (44). Kohort çalışmaları, 65 yaş üzeri hastaların kanama ile başvurmalarının daha az yaygın olduğunu belirtmektedir.

Çoğu KM, supratentorial bölgededir. KM'ler genellikle yaklaşık olarak 1,4-1,7 cm (0,1-0,9 cm) boyutunda olup, en sık infratentorial konumu ponstur. KM'ler omurilikte de ortaya çıkabilir, torakal bölge en yaygın görülen konumdur. Rapor edilen daha az yaygın konumlar arasında pineal bez, serebellopontin açığı, kavernöz sinüs ve dura bulunmaktadır. Yaklaşık olarak KM'lerin %80-85'i sporadik formdadır (6,24). Sporadik form KM'ler genellikle tek bir KM ile karakterizedir ve genellikle bir GVA ile ilişkilidir (11). GVA, KM gelişimine neden olabilecek bir ortam yaratabilir ve doğal seyirinde de rol oynayabilir (2). Kontrastlı standart MRG kullanarak yapılan klinik kohort çalışmaları, sporadik KM'li hastaların %23-30'unun eş zamanlı bir GVA'ya sahip olduğunu göstermektedir (2,16,17). Dammann ve ark. yaptığı bir çalışma, standart MRG çekimlerinde, hastaların %35'inde eşzamanlı bir GVA ve KM olduğunu göstermiştir (20). Ancak, 7T MRG'nin SWI sekansı kullanımıyla, 23 hastada geleneksel MRG'da görülmeyen venöz bir anomali olduğu görüldü (3,20).

### Genetik

Ailevi form, tüm KM'lerin yaklaşık %15-20'sini oluşturur (45). Bilinen üç gen vardır: KRIT1 (CCM1), malcavernin (CCM2) ve PDCD10 (CCM3). Bu genler, hücre geçirgenliği, endotelial sıkı bağlantıların stabilitesi, hücre çoğalması ve anjiyogenezi içeren sinyal yollarını kontrol eder (14,15). Genler otozomal dominant bir şekilde kalıtılır. Ancak, kalıtsal mutasyon yalnız başına KM lezyonunun oluşması için yeterli değildir. Lezyon gelişimi için ikincil bir faktör veya somatik mutasyon gereklidir.

Ailevi serebral kavernöz malformasyon (SKM), herhangi bir ırk veya etnik grupta ortaya çıkabilir. Ailevi SKM, genellikle GVA olmadan çoklu KM'lerle karakterizedir ancak GVA ile ilişkilendirilmiş nadir vakalar da bulunmaktadır (45). Ailevi formdaki hastaların deri lezyonları (kapiller-venöz malformasyonlar) ve retinal hemangioma gibi başka semptomları da olabilir

(14,45,69). Ailevi formdaki hastalar, genellikle her 2 yılda bir yeni bir KM lezyonu geliştirebilirler. CCM3, genellikle CCM1 veya CCM2'ye kıyasla daha şiddetli bir hastalık seyrine sahiptir (56). Hastalar genellikle çocukluk çağında ortaya çıkar, daha çok beyin kanaması ile başvurabilir ve skolyoz, menenjiom, astrositom ve vestibüler schwannoma gibi diğer ilişkili durumlarla birlikte olabilirler (45,61).

Yalnızca GVA veya gen mutasyonuna sahip olmak, kesin olarak KM lezyonunun oluşmasına veya semptomlara neden olmaz. Detaylı in-vitro ve hayvan verilerinden yola çıkarak, faktörler arasında oksidatif stres, inflamasyon ve anjiyogenez değişiklikleri bulunduğu düşünülmüştür (52). Güncel çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir. CCM1'li hastalarda inflamatuvar ve bağışıklık yanıtı yollarındaki polimorfizmler ile KM lezyon yükünü arasında paralellik görülmüştür (15). Başka bir çalışmada, sporadik KM'li hastaların, GVA olmayan hastalara kıyasla daha sık kronik inflamatuvar bir hastalığına sahip olduğu görülmüştür (40).

Radyasyon kaynaklı KM, bütün beyin veya lokal radyasyondan 2 ila 20 yıl sonra ortaya çıkabilmektedir (19). KM, radyasyonun uygulandığı bölgede gelişir ve tek veya çoklu lezyonlar olabilir. Lezyon oluşumunun önerilen mekanizması, damar endotelial büyüme faktöründeki artıştır ve bu da radyasyon hasarına yanıt olarak gerçekleşir (33).

### Klinik Seyir ve Sınıflama

MRG'deki kanama bulguları, lezyonların semptomatik olup olmamasına bakılmaksızın KM'lerin belirgin bir özelliğidir. Farklı dönemlerde gerçekleşmiş kanamalar, KM'yi çevreleyen serebral dokuda hemosiderin birikimi ile birleşerek, bu lezyonların MRG özelliklerini oluşturur. İlişkili bir GVA'nın radyolojik bulguları, özellikle sporadik vakalarda görülebilir. Lezyonun içerisinde bulunan tekrarlayan küçük kanamalar ve kan dolu kavernomların spontan trombozu ile büyüklüğü artabilir. Hemorajik veya trombotik boşluklardaki organizasyon ve endotelial hücreleşme büyüme potansiyeli oluşturur. Bu lezyonlar nadiren kapsül dışına çıkarak çevreleyen beyin dokusuna açılan bir kanama yapabilir (41). KM'ler düşük akışlı, düşük basınçlı lezyonlar olduklarından, kanama genellikle komşu sinir dokusunu itip sıkıştırır, destrükte etmez. Defisit geliştiğinde genellikle geçicidir ve kan beyin parankimi tarafından emilerek lezyon günler içerisinde kaybolur. Hemorajinin neden olduğu klinik tablo, KM'nin konumu ve hemorajinin hacmi ile doğrudan ilişkilidir (37).

Nöbetler, supratentoryal KM'ler ile ilişkili en yaygın klinik belirtisi olup, başlangıç semptomlarının %40 ila %80'ini oluşturur (27,28). Buna rağmen nöbet başlama riskiyle ilgili oldukça az veri bulunmaktadır. Bu konuyu doğrudan ele alan az sayıda çalışma, yeni nöbet başlama oranlarını yılda kişi başına %0,9 ila %2,4 olarak bildirmiştir (34). Semptomatik KM'li hastalarda epileptik nöbetler tekrarlayıcı olabilir (12). Bu hastalardaki nöbet aktivitesinin başlangıcı veya şiddetlenmesi, genellikle akut veya subakut hemorajinin MRG bulguları ile doğrudan bağlantılıdır. Bu lezyonlarda nöbetlere neden olan tam mekanizma bilinmemektedir. KM'ler tipik olarak nöronal dokuyu içermez ve bu nedenle kendi başına epilepsi nöbetini tetikleyici bir unsur değildir. Lezyonlar, çevredeki beyin dokusuna yaptıkları etkiler aracılığıyla nöbetlere neden olabilir. Bu etkiler, gliotik odak, he-

mosiderin birikimi ve hücrel ve humoral inflamatuvar yanıtları içerebilir. Patolojik olarak, KM'ler, hemosiderin dolu makro-fajlar ve demir ile yoğun infiltrasyonla çevrili sarı-kahverengi bir sınır ile çevrilidir. Demir, epilepsi laboratuvar modellerinde nöbetlere neden olan iyi bilinen bir nöbet tetikleyici materyaldir (63). Kitle etkisi yaratması dışında, supratentorial lezyonlar, eğer lezyon primer motor korteks, bazal ganglionlar veya talamus içinde ise nadiren görülen fokal nörolojik defisitlerle ilişkili olabilir.

Beyin sapı ve bazal ganglionları içeren KM'lerle ilişkili hastalarda bildirilen en yaygın klinik belirti, ani başlangıçlı fokal nörolojik defisittir (25,51). Abla ve ark.'nın beyin sapı yerleşimli KM'li 300 hastanın cerrahi tedavisi ile ilgili yaptıkları bir çalışmaya göre, hastaların %97'sinde akut semptomatik hemoraji öyküsü olduğu gösterilmiştir (1). Beyin sapı KM'lerinin kanamasından kaynaklanan semptomların gelişimi genellikle akut başlar ve şiddetlidir. Ancak klinik olarak semptomatik kanamanın ilk ataklarından kaynaklanan nörolojik defisitler, genellikle kanamanın emilip yok olmasıyla düzelme eğilimindedir. Buna karşılık, tekrarlayan kanama epizodları genellikle giderek artan daha ciddi defisitlerle ilişkilidir ve kalıcı nörolojik bozulma riskini artırır. Yalnızca minimal defisit eşlik ettiği büyük beyin sapı lezyonları nadiren görülebilir. Özellikle pons içindeki yoğun ve kitle etkisi yapan lezyonlar inen ve çıkan lif demetlerini ittirebilir. Birden çok semptomatik hemorajik atak olmadan ölüm nadirdir.

Kanama oranları, seriye ve incelenen popülasyonun tanımına bağlı olarak geniş bir şekilde değişir. Retrospektif ve prospektif yöntemler de dahil olmak üzere temelde dört farklı kanama oranı hesaplama yöntemi vardır ve her biri hasta veya lezyon başına kanama riski olarak hesaplanabilmektedir. Retrospektif yöntem, tüm lezyonların doğumdan beri var olduğunu varsayar. Bu varsayımı dayanarak, Del Curling ve ark. yaptığı çalışmada, bir hasta başına yılda %0.25'lik bir kanama oranı hesaplamıştır (21). Kondziolka ve ark. hasta başına yılda %1.3'lük bir oran bildirmiştir (39). Kim ve ark. hasta başına yılda %2.3'lük bir oran hesaplamıştır (37). Bu hesaplama yöntemi, hastanın kanama epizodlarını anlayabilmek için hastanın anamnezine dayanır ve tüm lezyonların doğumdan beri var olduğunu varsayar, bu da önemli bir kanama riskini gözden kaçırabilir (67). Bir zamanlar KM'nin sadece doğuştan kaynaklandığı düşünülürken artan kanıtlar hastalığın sporadik ve ailevi formlarında yeni lezyonların de novo şekilde ortaya çıkabileceği yönündedir (48,55). Gebelik döneminde, boyutlarının büyüyebileceği bildirilmiştir (36). Bu dönemde SKM'lerin nörolojik semptomlara neden olma olasılığı düşüktür ve genellikle gebelikte herhangi bir klinik farklılık göstermez (4). Ayrıca klinik seyirde kanama riski açısından cinsiyetler arasında bir fark bulunmamıştır (31).

Başka bir çelişki faktörü de bu lezyonların değişken doğasıdır. Zabramski ve ark., KM'leri MRG özelliklerine dayanarak dört alt tipe sınıflandırmıştır (68) (Tablo I). Kanama riskinin, semptomatik olma olasılığı daha yüksek olan tip I ve tip II lezyonlarda en yüksek olduğu görülmektedir. Çoğu klinik ve cerrahi seri, bu iki lezyon alt tipine ağırlıklı olarak eğilimli olup, bunlar gradient eko sekanslarına ihtiyaç duymadığı için MRG'de kolayca tanımlanabilirler.

**Tablo I:** Zabramski Sınıflandırması

**Tip I: Subakut kanama**

T1: hiperintens

T2: hipo veya hiperintens

**Tip II: En yaygın tip - klasik "patlamış mısır" lezyonu**

T1: merkezi olarak karışık sinyal yoğunluğu

T2: merkezi olarak karışık sinyal yoğunluğu

T2\*: blooming ile düşük sinyal çizgisi

**Tip III: Kronik kanama**

T1: merkezi olarak hipo veya izointens

T2: merkezi olarak hipo

T2\*: blooming ile düşük sinyal çizgisi

**Tip IV: Çok sayıda küçük mikrokanamalar**

T1: tanımlaması zor

T2: tanımlaması zor

T2\*: blooming ile "siyah noktalar"

Küçük kapiller telanjektazilerden ayırt etmek zor

Zabramski sınıflandırması, klinik uygulamada kullanılmamakla birlikte, KM'leri incelemeyi amaçlayan bilimsel yayınlarda faydalıdır. Sınıflandırma 1994 yılında önerilmiştir ve hâlâ literatürde en yaygın kullanılan KM sınıflandırması olma özelliğini korumaktadır.

Zabramski'nin 1994 yılında açıkladığı sınıflandırma, SWI'dan önce önerilmiştir ve bu nedenle yalnızca SWI'da görülen ancak T2 sekanslarında görülmeyen lezyonların tip 4 KM'ler olduğu varsayımı her zaman doğru olmayabilir (10).

**Tanı**

KM'lerin bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri spesifik olmayabilir. KM'lerin sadece %30 ila %50'si BT'de tanımlanabilir (59). BT'de KM'nin tipik görünümü, kontrast madde uygulamasından sonra hafif artış gösteren veya hiç artış göstermeyen, zaman zaman kalsifikasyonları içeren hiperdens lezyondur (61). Kanama ile başvurulduğu durumlarda istisnalar olabilir, bu durumda yalnızca kitle etkisi ve bitişik beyin parankiminde ödem farkedilebilir. Deneysel bir çalışma olarak, düz panel dedektörlü BT ve minimal kontrast kullanımı ile KM'ler ve eşlik eden GVA'lar saptanabilmektedir (38).

Beyin MRG kullanılarak konvansiyonel sekanslarla yapılan incelemeler, semptomatik hastalarda KM'lerin tanısında duyarlılık ve özgüllük bakımından neredeyse %100'e yakındır (54). Beyin MRG'sindeki KM'nin klasik tanımı, patlamış mısır görünümüdür. Bu görünüm, lezyonun değişen yaşlarda kan ürünlerini temsil eden heterojen bir merkezi kısmından kaynaklanır ve T2-ağırlıklı görüntülemeye görülebilen hemosiderin birikimine bağlı düşük yoğunluklu bir dış kenar içerir. T2-ağırlıklı eko sekansı, hemosiderin yüklü doku tarafından oluşturulan belirgin

bir hipointensiteyi gösterir. Bu nedenle, T2-ağırlıklı eko sekansı, SKM'leri değerlendirirken rutin olarak kullanılan duyarlı bir tekniktir (11). Bu sekans, KM'lerin ailevi formunun teşhisi için hastaları değerlendirirken de değerlidir (42).

1997 yılında ilk tanıtılan MRG SWI sekansı, özellikle çoklu odaklı, ailesel lezyonlar için geleneksel T2-ağırlıklı eko sekanslarına göre daha büyük duyarlılık sağlar (61). SWI görüntüleri, 1.5 T gibi daha düşük manyetik alan şiddeti miknatıslar kullanıldığında uzun alım süresi gerektirebilir, ancak alan şiddeti arttıkça görüntüleme süreleri dramatik olarak azaltılabilir. SWI sekansının, hemorajik olmayan KM'leri uygun şekilde tespit etme yeteneğine sahip tek görüntüleme yöntemi olduğuna inanılmaktadır (11). 2017'de yayımlanan konsensus sonuçlarına göre, şüpheli SKM'nin değerlendirilmesinde gradient eko veya SWI sekansların her ikisinin de dahil edilmesi önerilmektedir (4).

SWI sekansı ayrıca venöz anatomiyi ayrıntılı görüntülenmesini sağlar, böylece herhangi bir ilişkili GVA'nın preoperatif tanımlanmasına izin verir. Bu, cerrahi yaklaşımın GVA'nın korunması gözetilerek planlanmasına olanak tanır. Muhtemel bir KM'yi değerlendirirken rutin sekanslar alınmalıdır. Kontrastlı T1-ağırlıklı görüntüler, ilişkili GVA'ları belirleme amacıyla da kullanılabilir ve rutin sekanslar olarak alınmalıdır. Kontrast artışının olmaması ve T2-ağırlıklı ile T2-ağırlıklı GRE (gradient recalled echo) sekanslarında klasik bulgular, KM tanısı için güçlü kanıtlar sağlar. Bununla birlikte, kontrast artışının olmaması KM tanısını dışlamaz. Yayımlanan bir seride, tüm KM'lerin yaklaşık %50'sinde postkontrast MRG'de artış gösterilmiştir (50).

Diğer MRG teknikleri de serebral KM'lerin değerlendirilmesi ve yönetiminde yararlı olabilir. Diffüzyon tensor görüntüleme (DTI), beyaz madde traktlarının görselleştirilmesi için tanı koymada hekime yardımcı olur. Bu teknik, derin yerleşimli KM'lere cerrahi yaklaşım planlamak için en uygun olanıdır. DTI bulgularına dayanarak cerrahi yaklaşım seçimi, eloquent fiber traktlarından kaçınmak ve postoperatif nörolojik defisit riskini azaltmak için faydalıdır. Bu paradigma, serebral hemisferlerin derin beyaz maddesindeki ve beyin sapındaki lezyonlar için kullanılmıştır (13,47). Fonksiyonel MRG (fMRG), lobüler KM'lerin eloquent kortekse yakın veya korteksin içinde olduğu durumlarda düşünülebilir. DTI gibi, fMRG'den elde edilen bilgiler, esas olarak cerrahi planlama için uygundur.

Güncel olarak, non-invaziv görüntüleme sonuçları tanı ile uyumlu olduğunda SKM'leri değerlendirmek için serebral anjiyografi endike değildir (4). Ancak non-invaziv görüntüleme sonuçları belirsiz olduğunda ve ayırıcı tanıda vasküler malformasyon düşünülmüyorsa, genellikle anjiyografi yapılır. KM'ler tipik olarak gizli olsa da, ilişkili GVA'lar genellikle anjiyografide görülebilir. Anjiyografide başka bulgular olmadığında, semptomatik klinik ve GVA tanısı olan hastanın, olası bir KM açısından değerlendirilmesi için, SWI MRG'ye yönlendirilmesi uygun olabilir.

#### Takip ve Tedavi

Birçok cerrahi serinin ve doğal seyir çalışmalarının sonuçlarını dikkate alarak, Angioma Alliance Bilimsel Danışma Kurulu tarafından KM'lerin klinik yönetimi için öneriler yayınlanmıştır (Tablo II) (4).

Hastanın semptomları ve KM'nin yerleşim yeri, cerrahi müdahaleye olan ihtiyacı belirler. Rastlantısal olarak KM saptanan semptomsuz hastalar, birkaç istisna dışında genellikle konservatif yönetilir. Bu istisnalar, kanama potansiyelinin etkilerine ve rezeksiyonun cerrahi risklerine dayanmaktadır. Semptomsuz supraserebellar ve serebellar lezyonları olan ve eloquent kortekse ilişkisi olmayan hastalar genellikle düşük cerrahi risk altındadır ve rezeksiyon veya gözlem seçenekleri sunulabilir (4).

Rastlantısal olarak keşfedilen periventriküler lezyonlarda, ventriküle uzanan bir bileşene sahip olanlara genellikle iki nedenle cerrahi rezeksiyon önerilir. İlk olarak, ventrikül, kanama sırasında durdurucu bir kompresyon etkisi yaratmaz ve ağır intraventriküler kanama meydana gelebilir. İkincil olarak, KM'nin ventriküle uzanan kısmı parankimi geçmeden lezyona doğrudan erişim sağlar (57). Özellikle dördüncü ventrikül tabanındaki ventriküler uzanımı olan lezyonlar için özel bir yaklaşıma sahip olunmalıdır. Bu lezyonlara, ventrikül ile aralarında sadece ince bir doku tabakası ile kaplı olsalar bile, miyelotomi önerilmez. Semptomsuz hastalardaki beyin sapı lezyonları, lezyonlar pial yüzeye ulaşırsa rezeksiyon açısından değerlendirilebilir (51).

Semptomatik KM'lerin daha radikal bir şekilde yönetilmesi uygundur. Epileptik nöbet geçiren hastalar, nöbet odaklarının KM'ye lokalize olması durumunda cerrahi eksizyon için değerlendirilmelidir. Genellikle kanama olan supraserebellar ve serebellar lezyonlara sahip hastalar için cerrahi eksizyon önerilir (4). Eloquent kortekste yer alan lezyonlar, fMRI ile değerlendirilmeli ve rezeksiyon uygun şekilde planlanmalıdır (51,58). Semptomlar hafifse ve lezyon eloquent korteks içinde lokalizeyse, takip düşünülebilir. Ancak tekrarlayan kanamalarda cerrahi rezeksiyon uygun olabilir. Derin supratentorial ve beyin sapı KM'lerine sahip hastalara, tekrarlayan kanamalarla birlikte progresif nörolojik kötüleşme gösterirse rezeksiyon önerilebilir. Bu lokalizasyonda, eğer tek kanama görülmüş ve nörolojik kötüleşme yoksa, KM pial yüzeye ulaşmaya kadar konservatif olarak yönetilmelidir. Kanama ile başlayan klinik tablo için cerrahi müdahale mümkünse en az 5 gün geciktirilmelidir. Bu, bölgedeki hemorajik formasyonun, sıvılaşmasına izin vermek içindir. Nadiren, semptomatik kötüleşme acil dekompresyon gerektirebilir (49,58,65).

Eşlik eden ciddi hastalıklar varsa, ön planda cerrahi müdahale önerilmemelidir. Diğer kontraendikasyonlar, yalnızca tek bir kanamaya sahip derin yerleşimli veya pial yüzeyde olmayan beyin sapı KM'leridir. Epilepsisi olan hastalara, nöbet odaklarının bir KM'ye lokalize olması durumunda sadece o odak için cerrahi rezeksiyon önerilebilir. Bu durum, özellikle çoklu KM'ler varlığında zor olabilir. Beyin sapındaki çoklu KM'ler de değerlendirmeyi karmaşıklştırabilir ve bu tür durumlarda cerrahi rezeksiyon, hastanın semptomlarının net bir şekilde sadece tek bir lezyona bağlanabildiği durumlarda hastalara önerilir. Beyin sapındaki çoklu KM'ler de değerlendirmeyi karmaşıklştırabilir ve bu tür durumlarda cerrahi rezeksiyon, hastanın semptomlarının net bir şekilde sadece tek bir lezyona bağlanabildiği durumlarda hastalara önerilir (7). KM'leri olan tüm hastalar için cerrahi müdahalenin amacı, postoperatif nörolojik defit riskini en aza indirirken tam cerrahi rezeksiyondur. Herhangi bir ilişkili GVA, postoperatif venöz infarkt riskini azaltmak için korunmalıdır. Lezyonun çevresindeki hemosiderin yüklü beyin dokusu,



**Tablo II:** Kavernöz Malformasyonlarda Yönetim

Klinik	Yerleşim yeri	Tek veya çoklu lezyon	Öneri
İnsidental/asemptomatik	Herhangi	Tek	Gözlem
İnsidental/asemptomatik	Herhangi	Birden fazla	Gözlem ve genetik test
Tek lezyon ve ilk nöbet	Herhangi	Tek	Antiepileptik tedavi
Tek lezyon ve ilk nöbet	Herhangi	Birden fazla	Antiepileptik tedavi ve genetik test
Medikal tedaviye dirençli epilepsi	Supratentoriyal	Tek	Rezeksiyon
Medikal tedaviye dirençli epilepsi	Supratentoriyal	Birden fazla	Epileptojenik kaynak olarak tanımlanan tek bir lezyon varlığında rezeksiyon, saptanamazsa takip ve antiepileptik medikal tedavi
İlk kanama, fokal nörolojik defisit ile	Non-eloquent serebral korteks ya da serebellum	-	Rezeksiyon
İlk kanama, fokal nörolojik defisit ile	Derin veya eloquent serebral korteks	-	Gözlem veya nörolojik tablo ve yerleşim yeri uygunsa rezeksiyon <sup>a</sup>
İlk kanama, fokal nörolojik defisit ile	Beyin sapı	-	Gözlem veya nörolojik tablo ve yerleşim yeri uygunsa rezeksiyon <sup>a</sup>
İlk kanama (büyük), fokal nörolojik defisit ile	Spinal kord	-	Gözlem veya nörolojik tablo ve yerleşim yeri uygunsa rezeksiyon <sup>a</sup>
İlk kanama (küçük), minimal fokal nörolojik defisit ile	Spinal kord	-	Gözlem
Tekrarlayan kanama, fokal nörolojik defisit ile	Derin veya eloquent serebral korteks	-	Mümkünse rezeksiyon
Tekrarlayan kanama, fokal nörolojik defisit ile	Beyin sapı	-	Mümkünse rezeksiyon
Tekrarlayan kanama, fokal nörolojik defisit ile	Spinal kord	-	Mümkünse rezeksiyon

**a.** Nörolojik defisit cerrahi yaklaşıma bağlı olarak kötüleşmeyecek şekilde cerrahiye elverişli ise ve hematoma kavitesi güvenli bir cerrahi koridora elverişli ise cerrahi önerilir.

rezeke edilmeye çalışılmamalıdır, ancak lezyon non-eloquent korteks içindeyse ve cerrahi endikasyon epilepsi ise hemosiderin yüklü komşu parankim de rezeke edilebilir. Küçük seriler, medikal dirençli epilepsisi olan hastalarda hemosiderin yüklü komşu parankimin tamamen çıkarılmasının faydalı olduğunu göstermiştir (8,29). Temporal lob KM'leri olan hastalarda, nöbet sonuçlarını optimize etmek için KM rezeksiyonuna ek olarak mezial temporal yapıların epileptik dokusunun rezeksiyonu gerekebilir (66). Ancak bu potansiyel faydalar, postoperatif defisit riski açısından mutlaka dengelenmelidir. Derin yerleşimli veya beyin sapı KM'lerine sahip hastalar, postoperatif nörolojik kötüleşme olabileceği ihtimaline göre değerlendirilmelidir. Postoperatif semptomlar genellikle hastanın kanama geçirdiği dönemde yaşadıklarıyla benzerdir ve beyin sapı lezyonları olan hastaların semptomları ameliyat sonrası devam edebilir (43,64). Uzun vadeli sonuçlar olumlu yöndedir ve hastaların çoğu postoperatif dönemde, defisitlerinde iyileşme yaşar.

Stereotaktik radyocerrahi (SRS, Gama-Knife) tedavisi ile kanama frekansının önemli ölçüde seyreltiği gösterilmiş ve nöbet kontrolü sağlanmasında etki saptanmıştır. Bu tedavi yöntemi

KM'nin kanama riskini azaltmak için güvenli ve etkili olabilir. Yüksek cerrahi risk ve kanama öyküsüne sahip hastaların tedavisinde, bekle-gör yöntemi yerine SRS düşünülebilir (35).

Kavernöz malformasyonların cerrahi rezeksiyonunun sonuçları, lezyonun konumuna ve müdahale nedenine bağlıdır. Cerrahi rezeksiyonun, non-eloquent alanda bulunan KM'ler için düşük cerrahi morbidite ile ilişkilendiği yaygın şekilde kabul edilmektedir. Eloquent alanlardaki KM'ler için cerrahi sonrasında nörolojik defisit gelişme riski yüksektir. Bu oran, hastaların yaklaşık %30'u ile %60'ında rapor edilmiştir (43,51,57,64). Ancak, çoğu hasta nörolojik iyileşme yaşar, bu durum, beyin sapı, talamus veya bazal gangliyon lezyonları olan hastalar için de geçerlidir (49,58,65). Uzun vadeli takipte, cerrahi öncesi durumlarına kıyasla hastaların yaklaşık %5'i ile %16'sında kötüleşen nörolojik defisit varlığı bildirmiştir. Eloquent KM'lerin total rezeksiyonu genellikle vakaların %90'ından fazlasında rapor edilmiştir (43,57,64). Tamamen rezeke edilen lezyonlardan kaynaklanan postoperatif yeniden kanama oranı, %1'den az rapor edilmiştir (43). Buna karşılık, beyin sapındaki kavernöz malformasyonlardan kaynaklanan parsiyel rezeksiyonlu lez-

yonlardan kaynaklanan tekrar kanama oranı yaklaşık %60 olarak rapor edilmiştir (27). Literatürün gözden geçirilmesi, hastaların %75'inden fazlasının cerrahi rezeksiyon sonrasında nöbetlerinin sonlandığını bildirmiştir (Engle sınıfı I). Nöbetsiz dönemin prognostik faktörleri arasında lezyon boyutunun 1.5 cm'den küçük olması, görüntülemeye yalnızca bir lezyon varlığı, total rezeksiyon yapılması ve ameliyat öncesi nöbet öyküsü bulunması yer alır (22,30). Ayrıca, sadece fokal nöbetleri olan hastaların, ikinci derece jeneralize nöbetleri olan hastalara kıyasla daha yüksek bir olasılıkla nöbetsiz döneme sahip olacağı öngörülebilir (22). Temporal lob kavernomaları için, nöbetle ilişkili sonuçları optimize etmek için kavernoöz malformasyonun yanı sıra mezial temporal lobunun, amigdalasının ve/veya hipokampusunun etkilenen kısımlarının çıkarılması gerekebilir (66).

Eloquent alanlardaki lezyonlar için, cerrahi riskin titiz bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Ancak risklere rağmen, bu lezyonlar, uzun vadeli pozitif sonuçlar düşünüldüğünde cerrahi yönünde karar verilip rezeksiyonu gerçekleştirebilir. Bu karmaşık KM'lere sahip hastalar için etkili bir medikal tedavi mevcut değildir ve özellikle derin yerleşimli lezyonlarda semptomatik yeniden kanama tabloyu kötüleştirir. Bu karmaşık malformasyonlara sahip hastalar için en iyi sonuçları elde etmek için titiz preoperatif hazırlık ve optimal mikrocerrahi teknik gereklidir (32,46). Bu bağlamda kliniğimizde tedavi ve takibini yaptığımız, santral KM'si olan bir hastamızı sunmaktayız.

#### Olgu Sunumu

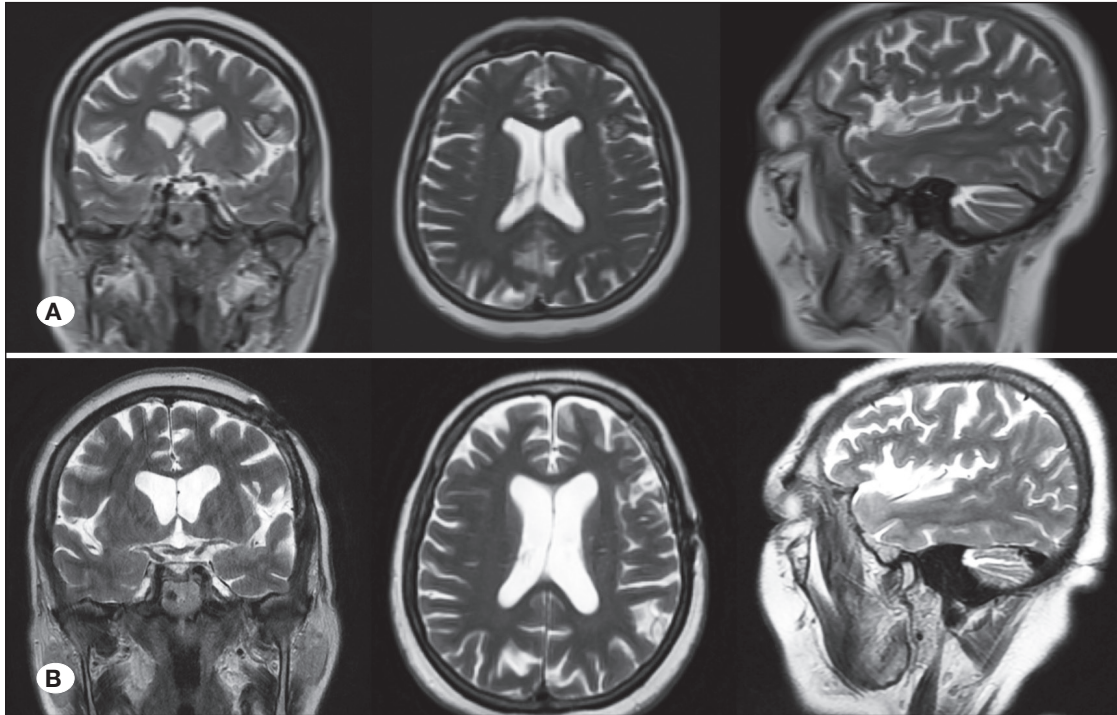
63 yaşında kadın hasta 1 hafta önce meydana gelen ve birkaç saat içinde gerileyen dizartri şikâyeti ile başvurdu. 18 ay

önce, benzer şekilde geçici dizartri ile kendini gösteren fokal bir nöbet geçirmiş. Bu olayın ardından yapılan incelemelerde, sol frontal lobda Broca alanının üzerinde 1 cm çapında bir kavernom tespit edilmiş ve takibe alınmış. Bilinen esansiyel hipertansiyon dışında bir hastalığı bulunmamaktaydı. Nöbet kontrolünü sağlamak ve kanama riskini azaltmak için hastaya cerrahi tedavi önerildi.

Hastanın periyodik takiplerinde, MRG T2 sekansında, etrafında belirgin hemosiderin halkası izleri barındıran KM lezyonu görüldü. Lezyon, sol inferior frontal girus, pars operkularis üzerinde, korteks yüzeyinden yaklaşık 7mm derinde konumlanmış şekilde ve 1,5 cm boyutunda, etrafındaki hemosiderin halkası ile birlikte izlendi.

Hasta genel anestezi altında baş hafif sağa deviyeye pterional yaklaşıma uygun şekilde konumlandırıldı ve mini pterional kraniotomi sonrası Sylvian fissür ve inferior frontal girus ortaya kondu. Lezyon ve giruslar USG ile görüldükten sonra mikroskobik şekilde lateral sulcus anterior asenden dalı takip edilerek trans-sulkal diseksiyon ile lezyona ulaşıldı ve etrafı dönülerek eksize edildi. Bipolar kullanılmadan mümkün olduğunca kaçınıldı, yıkama ve fibriler selüloz ile kavitede koagülasyon sağlandı.

Ameliyat sonrası nörolojik muayenesi doğal gözlenen hastanın, servis takibinin 3. gününde konuşmasında gerileme saptandı. Hastanın sorulara yanıt vermesi kısıtlanmıştı ve bir afazi meydana gelmişti. Çekilen difüzyon MRG'sinde aynı taraf pars operkularis'in posterior bölümünde laküner bir enfarkt saptandı. Uygun antitrombotik tedavi başlanan hastanın sonraki 1 gün içinde konuşması normale döndü.



**Şekil 1:** Sol inferior frontal girus pars operkulariste yerleşmiş lezyon. **A)** Soldan sağa preoperatif koronal, aksiyal, sagittal T2 MRG. **B)** Soldan sağa postoperatif koronal, aksiyal, sagittal T2 MRG.

Postoperatif 6. ayın sonunda, hasta herhangi bir nöbet aktivitesi olmaksızın ve nörolojik defisit göstermeksizin stabil seyretti. Yapılan MRG takiplerinde, rezidüel lezyon saptanmadı (Şekil 1).

## ■ SONUÇ

Angioma Alliance Bilimsel Danışma Kurulu tarafından güncel olgu serileri incelenerek hazırlanan son konsensus sonuçları paylaşılmıştır. Genetik testler, gen mutasyonlarının tespitinde ve ailesel SKM vakalarının saptanmasında önemlidir. Tanıda MRG önemli olup gradient-eko ve SWI sekansları SKM'lerin tanısında büyük hassasiyet sağlamaktadır. Cerrahi müdahale, semptomatik SKM'lerde epileptik nöbetlerin kontrol altına alınmasında etkili olabilir. Ancak cerrahi riskin, hastanın klinik durumu ve SKM'lerin konumuna göre değerlendirilmesi önemlidir.

KM'ler, nüfusun %0,4 ila %0,5'ini etkileyen oldukça yaygın lezyonlardır. İki formda ortaya çıkarlar: izole lezyonlarla karakterize olan sporadik bir form ve çoklu lezyonlar ile otozomal dominant kalıtılarak ortaya çıkan familial bir form. Sinir sisteminin her yerinde bulunabilirler, fokal kanama ve çevresel hemosiderin birikimi görülebilir, bu bulgular MRG ile teşhis edilebilir. Semptomlar, supratentorial lezyonlarda tekrarlayan kanama veya tromboz episodları nedeniyle nöbet gelişmesi şeklinde ortaya çıkabilir veya beyin sapı, bazal gangliyon ve spinal korddaki lezyonlarda, tekrarlayan kanama nedeniyle oluşan fokal nörolojik defisitler olarak kendini belli edebilir. KM'lerin klinik seyri, semptomatik olup olmamasına ve lezyonların yerine bağlıdır. Kanama riskleri düşüktür buna karşın semptomatik lezyonlara sahip hastalarda tekrarlayan semptomatik kanama riski, kanama türüne ve kanama epizodundan sonra geçen süreye bağlı olarak değişir. Beyin sapı, bazal gangliyon ve spinal kordda KM'leri olan hastalar, tekrarlayan kanamadan kaynaklanan morbidite ve mortalite riski açısından en büyük risk altındadır. KM'nin cerrahi rezeksiyon kararı, klinik durum, lezyonun yeri ve ilişkili nöroşirürjikal morbidite riski göz önünde bulundurularak alınmalıdır. Cerrahi rezeksiyonun riski, KM'nin yerine bağlı olarak büyük ölçüde değişir ve bu nedenle cerrahi karar vermeyi etkiler.

### YAZAR KATKILARI

Çalışmanın fikri veya tasarımı: AE  
Veri toplama: PY, BG  
Veri analizi ve yorumlama: AE, PY  
Makale taslağının hazırlanması: AE, PY, BG  
Makalenin kritik revizyonu: AE  
Diğer (çalışma denetimi, fonlar, materyal, vb...): AE  
Tüm yazarlar (AE, PY, BG) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son hâlini onaylamıştır.

## ■ KAYNAKLAR

1. Abla AA, Lekovic GP, Turner JD, de Oliveira JG, Porter R, Spetzler RF: Advances in the treatment and outcome of brainstem cavernous malformation surgery: A single-center case series of 300 surgically treated patients. *Neurosurgery* 68:403-414, discussion 414-405, 2011, <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3181ff9cde>
2. Aboian MS, Daniels DJ, Rammos SK, Pozzati E, Lanzino G: The putative role of the venous system in the genesis of vascular malformations. *Neurosurg Focus* 27:E9, 2009, <https://doi.org/10.3171/2009.8.FOCUS09161>
3. Aguilar-Salinas P, Gonsales D, Brasiliense LB, Sauvageau E, Hanel RA: High-energy trauma precipitating intramedullary cavernous malformation hemorrhage - a possible underreported mechanism. *Cureus* 9:e1092, 2017, <https://doi.org/10.7759/cureus.1092>
4. Akers A, Al-Shahi Salman R, Awad I: Synopsis of guidelines for the clinical management of cerebral cavernous malformations: Consensus recommendations based on systematic literature review by the angioma alliance scientific advisory board clinical experts panel. *Neurosurgery* 8:665-680, 2017, <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx091>
5. Al-Shahi Salman R, Bhattacharya JJ, Currie DG: Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: The Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). *Stroke* 34:1163-1169, 2003, <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000069018.90456.C9>
6. Al-Shahi Salman R, Hall JM, Horne MA, Moultrie F, Josephson CB, Bhattacharya JJ, Counsell CE, Murray GD, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, Robin J Sellar, Warlow CP; Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations (SAIVMS) collaborators: Untreated clinical course of cerebral cavernous malformations: A prospective, population-based cohort study. *Lancet Neurol* 11:217-224, 2012, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70004-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70004-2)
7. Awad I, Jabbour P: Cerebral cavernous malformations and epilepsy. *Neurosurg Focus* 21:e7, 2006, <https://doi.org/10.3171/foc.2006.21.1.8>
8. Baumann CR, Schuknecht B, Lo Russo G, Cossu M, Citterio A, Andermann F, Siegel AM: Seizure outcome after resection of cavernous malformations is better when surrounding hemosiderin-stained brain also is removed. *Epilepsia* 47:563-566, 2006, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00468.x>
9. Brown RD, Wiebers DO, Torner J, O'Fallon WM: Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965-1992. *Neurology* 46:949-952, 1996, <https://doi.org/10.1212/WNL.46.4.949>
10. Bulut HT, Sarica MA, Baykan AH: The value of susceptibility weighted magnetic resonance imaging in evaluation of patients with familial cerebral cavernous angioma. *Int J Clin Exp Med* 7:5296-5302, 2015
11. Campbell PG, Jabbour P, Yadla S, Awad IA: Emerging clinical imaging techniques for cerebral cavernous malformations: A systematic review. *Neurosurg Focus* 29:E6, 2010, <https://doi.org/10.3171/2010.5.FOCUS10120>
12. Chang EF, Gabriel RA, Potts MB, Garcia PA, Barbaro NM, Lawton MT: Seizure characteristics and control after microsurgical resection of supratentorial cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery* 65:31-37; discussion 37-38, 2009, <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000346648.03272.07>
13. Chen X, Weigel D, Ganslandt O, Fahlbusch R, Buchfelder M, Nimsy C: Diffusion tensor-based fiber tracking and intraoperative neuronavigation for the resection of a brainstem cavernous angioma. *Surg Neurol* 68:285-291, 2007, <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2007.05.005>



14. Choquet H, Pawlikowska L, Lawton MT, Kim H: Genetics of cerebral cavernous malformations: Current status and future prospects. *J Neurosurg Sci* 59:211-220, 2015
15. Choquet H, Pawlikowska L, Nelson J, McCulloch CE, Akers A, Baca B, Khan Y, Hart B, Leslie Morrison L, Kim H, on behalf of the Brain Vascular Malformation Consortium (BVMC) Study: Polymorphisms in inflammatory and immune response genes associated with cerebral cavernous malformation type 1 severity. *Cerebrovasc Dis* 38:433-440, 2014, <https://doi.org/10.1159/000369200>
16. Ciricillo SF, Dillon WP, Fink ME, Edwards MS: Progression of multiple cryptic vascular malformations associated with anomalous venous drainage. Case report. *J Neurosurg* 81:477-481, 1994, <https://doi.org/10.3171/jns.1994.81.3.0477>
17. Comey CH, Kondziolka D, Yonas H: Regional parenchymal enhancement with mixed cavernous/venous malformations of the brain. Case report. *J Neurosurg* 86:155-158, 1997, <https://doi.org/10.3171/jns.1997.86.1.0154>
18. Courville CB. et al. 3rd ed. Mountain View, CA: Pacific Press Publishing Association, 1950.
19. Cutsforth-Gregory JK, Lanzino G, Link MJ, Brown Jr RD, Flemming KD: Characterization of radiation-induced cavernous malformations and comparison with a nonradiation cavernous malformation cohort. *J Neurosurg* 122:1214-1222, 2015, <https://doi.org/10.3171/2015.1.JNS141452>
20. Dammann P, Wrede KH, Maderwald S, Hindy NE, Mueller O, Chen B, Zhu Y, Hütter BO, Ladd ME, Schlamann M, Sandalcioglu IE, Sure U: The venous angio-architecture of sporadic cerebral cavernous malformations: A susceptibility weighted imaging study at 7 T MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:194-200, 2013, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302599>
21. Del Curling Jr O, Kelly Jr DL, Elster AD, Craven TE: An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg* 75:702-708, 1991, <https://doi.org/10.3171/jns.1991.75.5.0702>
22. Englot DJ, Han SJ, Lawton MT: Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations. *J Neurosurg* 115:1169-1174, 2011, <https://doi.org/10.3171/2011.7.JNS11536>
23. Flemming KD, Graff-Radford J, Aakre J, Kantarci K, Lanzino G, Brown Jr RD, Mielke MM, Roberts RO, Kremers W, Knopman DS, Petersen RC, Jack Jr CR: Population-based prevalence of cerebral cavernous malformations in older adults. *JAMA Neurol* 74:801-805, 2017, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.0439>
24. Flemming KD, Link MJ, Christianson TJ, Brown Jr RD: The Prospective Hemorrhage risk of intracerebral cavernous malformations. *Neurology* 78:632-636, 2012, <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318248de9b>
25. Fritschi JA, Reulen HJ, Spetzler RF: Cavernous malformations of the brain stem. A review of 139 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 130:35-46, 1994, <https://doi.org/10.1007/BF01405501>
26. Gonzalez LF, Lekovic GP, Eschbacher J, Coons S, Porter RW, Spetzler RF: Are cavernous sinus hemangiomas and cavernous malformations different entities? *Neurosurg Focus* 21(1):e6, 2006, <https://doi.org/10.3171/foc.2006.21.1.7>
27. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR, Du R: Brainstem cavernous malformations: 1390 surgical cases from the literature. *World Neurosurg* 80:89-93, 2013, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.04.002>
28. Gross BA, Lin N, Du R, Day AL: The natural history of intracranial cavernous malformations. *Neurosurg Focus* 30:E24, 2011, <https://doi.org/10.3171/2011.3.FOCUS1165>
29. Hammen T, Romstöck J, Dörfler A, Kerling F, Buchfelder M, Stefan H: Prediction of postoperative outcome with special respect to removal of hemosiderin fringe: A study in patients with cavernous haemangiomas associated with symptomatic epilepsy. *Seizure* 16:248-253, 2007, <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.01.001>
30. He K, Jiang S, Song J, Wu Z, Chen L, Mao Y: Long-term outcomes of surgical treatment in 181 patients with supratentorial cerebral cavernous malformation-associated epilepsy. *World Neurosurg* 108:869-875, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.095>
31. Horne MA, Flemming KD, Su IC, Stapf C, Jeon JP, Li D, Maxwell SS, White P, Christianson TJ, Agid R, Cho WS, Oh CW, Wu Z, Zhang JT, Kim JE, Brugge KT, Willinsky R, Brown Jr RD, Murray GD, Al-Shahi Salman R; Cerebral cavernous malformations individual patient data meta-analysis collaborators: Clinical course of untreated cerebral cavernous malformations: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 15:166-173, 2016, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00303-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00303-8)
32. Jacobs R, Kano H, Gross BA, Niranjan A, Monaco EA 3rd, Lunsford LD: Defining long-term clinical outcomes and risks of stereotactic radiosurgery for brainstem cavernous malformations. *World Neurosurg*, 2018 (Online ahead of print, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.11.226>
33. Jain R, Robertson PL, Gandhi D, Gujar SK, Muraszko KM, Gebarski S: Radiation-induced cavernomas of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 26:1158-1162, 2005
34. Josephson CB, Leach JP, Duncan R, Roberts RC, Counsell CE, Al-Shahi Salman R, On behalf of the Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations (SAIVMs) steering committee and collaborators: Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations: Prospective population-based study. *Neurology* 76:1548-1554, 2011, <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182190f37>
35. Karaaslan B, Gülsuna B, Erol G, Dağlı Ö, Emmez H, Kurt G, Çeltikçi E, Börcek AÖ: Stereotactic radiosurgery for cerebral cavernous malformation: Comparison of hemorrhage rates before and after stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 136:655-661, 2021, <https://doi.org/10.3171/2021.2.JNS21138>
36. Katayama Y, Tsubokawa T, Maeda T: Surgical management of cavernous malformations of the third ventricle. *J Neurosurg* 80:64-72, 1994, <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.1.0064>
37. Kim DS, Park YG, Choi JU, Chung SS, Lee KC: An analysis of the natural history of cavernous malformations. *Surg Neurol* 48:9-17, discussion 17-18, 1997, [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(96\)00425-9](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(96)00425-9)
38. Koçak B: Santral Sinir Sistemi Kavernomlarında Eşlik Eden Venöz Malformasyonların Düz Panel Dedektörlü Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi İle Değerlendirilmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi), 2015:51.



39. Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR: The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg* 83:820-824, 1995, <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.5.0820>
40. Kumar S, Lanzino G, Brinjikji W, Hocquard KW, Flemming KD: Infratentorial developmental venous abnormalities and inflammation increase odds of sporadic cavernous malformation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 28:1662-1667, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.025>
41. Kupersmith MJ, Kalish H, Epstein F: Natural history of brainstem cavernous malformations. *Neurosurgery* 48:47-53, discussion 53-54, 2001, <https://doi.org/10.1227/00006123-200101000-00007>
42. Lehnhardt FG, von Smekal U, Rückriem B, Stenzel W, Neveling M, Heiss WD, Jacobs AH: Value of gradient-echo magnetic resonance imaging in the diagnosis of familial cerebral cavernous malformation. *Arch Neurol* 62:653-658, 2005, <https://doi.org/10.1001/archneur.62.4.653>
43. Li D, Yang Y, Hao SY, Wang L, Tang J, Xiao XR, Zhou H, Jia GJ, Wu Z, Zhang LW, Zhang JT: Hemorrhage risk, surgical management, and functional outcome of brainstem cavernous malformations. *J Neurosurg* 119:996-1008, 2013, <https://doi.org/10.3171/2013.7.JNS13462>
44. McCracken DJ, JT W, Fernald B, Saindane AM, Drane DL, Barrow DL, Gross RE: Magnetic resonance thermometry-guided stereotactic laser ablation of cavernous malformations in drug-resistant epilepsy: Imaging and clinical results. *Oper Neurosurg* 12:39-48, 2016, <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001033>
45. Morrison L, Akers A. Cerebral cavernous malformation, familial. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA., eds. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle; February 24, 2003 [Updated August 4, 2016]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1293/>. Accessed July 30, 2019
46. Nagy G, Burkitt W, Stokes SS, Bhattacharyya D, Yianni J, Rowe JG, Kemeny AA, Radatz MWR: Contemporary radiosurgery of cerebral cavernous malformations: Part 1. Treatment outcome for critically located hemorrhagic lesions. *J Neurosurg* 27:1-9, 2018, <https://doi.org/10.3171/2017.5.JNS17776>
47. Niizuma K, Fujimura M, Kumabe T, Higano S, Tominaga T: Surgical treatment of paraventricular cavernous angioma: Fibre tracking for visualizing the corticospinal tract and determining surgical approach. *J Clin Neurosci* 13:1028-1032, 2006, <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2004.11.025>
48. Nimjee SM, Powers CJ, Bulsara KR: Review of the literature on de novo formation of cavernous malformations of the central nervous system after radiation therapy. *Neurosurg Focus* 21:e4, 2006, <https://doi.org/10.3171/foc.2006.21.1.5>
49. Pandey P, Westbroek EM, Gooderham PA, Steinberg GK: Cavernous malformation of brainstem, thalamus, and basal ganglia: A series of 176 patients. *Neurosurgery* 72:573-589; discussion 588-579, 2013, <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318283c9c2>
50. Pinker K, Stavrou I, Knosp E, Trattng S: Are cerebral cavernomas truly nonenhancing lesions and thereby distinguishable from arteriovenous malformations? MRI findings and histopathological correlation. *Magn Reson Imaging* 24:631-637, 2006, <https://doi.org/10.1016/j.mri.2005.10.037>
51. Porter RW, Detwiler PW, Spetzler RF, Lawton MT, Baskin JJ, Derksen PT, Zabramski JM: Cavernous malformations of the brainstem: Experience with 100 patients. *J Neurosurg* 90:50-58, 1999, <https://doi.org/10.3171/jns.1999.90.1.0050>
52. Retta SF, Glading AJ: Oxidative stress and inflammation in cerebral cavernous malformation disease pathogenesis: Two sides of the same coin. *Int J Biochem Cell Biol* 81:254-270, 2016, <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.09.011>
53. Revencu N, Vikkula M: Cerebral cavernous malformation: New molecular and clinical insights. *J Med Genet* 43:716-721, 2006, <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.041079>
54. Rigamonti D, Johnson PC, Spetzler RF: Cavernous malformations and capillary telangiectasia: A spectrum within a single pathological entity. *Neurosurgery* 28:60-64, 1991, <https://doi.org/10.1227/00006123-199101000-00010>
55. Rosahl SK, Vorkapic P, Eghbal R, Ostertag H, Samii M: Ossified and de novo cavernous malformations in the same patient. *Clin Neurol Neurosurg* 100:138-143, 1998, [https://doi.org/10.1016/S0303-8467\(98\)00018-3](https://doi.org/10.1016/S0303-8467(98)00018-3)
56. Shenkar R, Peiper A, Pardo H, Moore T, Lightle R, Girard R, Hobson N, Polster SP, Koskimäki J, Zhang D, Lyne SB, Cao Y, Chaudagar K, Saadat L, Gallione C, Pytel P, Liao JK, Marchuk D, Awad IA: Kinase inhibition blunts lesion development and hemorrhage in murine models of aggressive pcdcd10/Ccm3 disease. *Stroke* 50:738-744, 2019, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.024058>
57. Steinberg GK, Chang SD, Gewirtz RJ, Lopez JR: Microsurgical resection of brainstem, thalamic, and basal ganglia angiographically occult vascular malformations. *Neurosurgery* 46:260-270, discussion 270-261, 2000, <https://doi.org/10.1097/00006123-200002000-00003>
58. Tsuji Y, Kar S, Bertalanffy H: Microsurgical management of mid-brain cavernous malformations: Predictors of outcome and lesion classification in 72 patients. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 17:562-572, 2019, <https://doi.org/10.1093/ons/opz026>
59. Vaquero J, Salazar J, Martinez R, Bravo G: Cavernomas of the central nervous system: Clinical syndromes, CT scan diagnosis, and prognosis after surgical treatment in 25 cases. *Acta Neurochir* 85:29-33, 1987, <https://doi.org/10.1007/BF01402366>
60. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MMB, van der Lugt A: Incidental findings on brain MRG in the general population. *N Engl J Med* 357:1821-1828, 2007, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070972>
61. Wang K, Zhou HJ, Wang M: CCM3 and cerebral cavernous malformation disease. *Stroke Vasc Neurol* 4:67-70, 2019, <https://doi.org/10.1136/svn-2018-000195>
62. Wang KY, Idowu OR, Lin DDM: Radiology and imaging for cavernous malformations. *Handb Clin Neurol* 143:249-266, 2017, <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63640-9.00024-2>
63. Willmore LJ, Sybert GW, Munson JB: Recurrent seizures induced by cortical iron injection: A model of posttraumatic epilepsy. *Ann Neurol* 4:329-336, 1978, <https://doi.org/10.1002/ana.410040408>

64. Wostrack M, Shibani E, Harmening K, Obermueller T, Ringel F, Ryang YM, Meyer B, Stoffel M: Surgical treatment of symptomatic cerebral cavernous malformations in eloquent brain regions. *Acta Neurochir* 154:1419-1430, 2012, <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1411-4>
65. Xie MG, Xiao XR, Guo FZ, Zhang JT, Wu Z, Zhang LW: Surgical management and functional outcomes of cavernous malformations involving the medulla oblongata. *World Neurosurg* 119:e643-e652, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.229>
66. Yang PF, Pei JS, Jia YZ, Lin Q, Xiao H, Zhang TT, Zhong ZH: Surgical management and longterm seizure outcome after surgery for temporal lobe epilepsy associated with cerebral cavernous malformations. *World Neurosurg* 110:e659-e670, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.067>
67. Zabramski JM, Henn JS, Coons S: Pathology of cerebral vascular malformations. *Neurosurg Clin N Am* 10:395-410, 1999, [https://doi.org/10.1016/S1042-3680\(18\)30174-8](https://doi.org/10.1016/S1042-3680(18)30174-8)
68. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer BP, Brown B, Rigamonti D, Brown G: The natural history of familial cavernous malformations: Results of an ongoing study. *J Neurosurg* 80:422-432, 1994, <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.3.0422>
69. Zafar A, Quadri SA, Farooqui M, Ikram A, Robinson M, Hart BL, Mabray MC, Vigil C, Tang AT, Kahn ML, Yonas H, Lawton MT, Kim H, Morrison L: Familial cerebral cavernous malformations. *Stroke* 50:1294-1301, 2019, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022314>