



Pedriatrik İntrakraniyal Vasküler Malformasyonlar

Pediatric Intracranial Vascular Malformations

Aykut GÖKBEL¹, Ayşe UZUNER², Volkan ETUŞ²

¹Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Kocaeli, Türkiye

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Yazışma adresi: Aykut GÖKBEL ✉ aykutgokbelnrs@gmail.com

ÖZ

Çocukluk çağında görülen spontan intrakraniyal hemorajilerin ve hemorajik strokların insidansı az değildir. Bunların en sık nedeni intrakraniyal vasküler malformasyonlardır. Bu vasküler malformasyonlar oldukça geniş bir hastalık grubunu oluşturmakta olup tanı ve tedavileri oldukça zor olabilmektedir. Vasküler cerrahide deneyimli merkezlerde dahi yanlış tanı ve bu nedenle yanlış tedavi oranları yüksektir. İntrakraniyal vasküler malformasyonların tanı ve tedavisinin planlanmasında; nörovasküler cerrahi ekibi ve endovasküler girişim ekipleri arasında multidisipliner yaklaşım mutlaka sağlanmalı, ortak bir terminoloji ve sınıflandırma kullanılmalıdır. Bu yazıda çocukluk yaş döneminde karşılaşılan temel intrakraniyal vasküler malformasyonlar gözden geçirilmiştir. Okuyucuya, konu ile ilgili güncel literatür verileri ışığında, pediatrik intrakraniyal vasküler malformasyonlar ile ilgili temel bilgiler sunulmuştur.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: İntrakraniyal, Pediatrik, Vasküler malformasyon

ABSTRACT

Spontaneous intracranial hemorrhages and hemorrhagic strokes in childhood are not uncommon. Their most common causes are intracranial vascular malformations. These vascular malformations constitute a wide range of diseases and their diagnosis and treatment can be very difficult. Even in centers experienced in vascular surgery, misdiagnosis and therefore wrong treatment rates are high. In planning the diagnosis and treatment of intracranial vascular malformations, a multidisciplinary approach should be ensured between the neurovascular surgery team and the endovascular intervention team, and a common terminology and classification should be used. In this paper, the authors reviewed the major types of intracranial vascular malformations seen in the pediatric population. Along with the current literature findings, the basic knowledge on pediatric intracranial vascular malformations is discussed.

KEYWORDS: Intracranial, Pediatric, Vascular malformation

■ GİRİŞ

Pedriatrik yaş grubunda, intrakraniyal kanamaların en sık nedenini travmalar oluştururken, travmalardan sonra ikinci sırayı intrakraniyal vasküler malformasyonlar alırlar. İntrakraniyal veya serebrovasküler malformasyonlar; hemodinamik ve yapısal özelliklerine göre çeşitlilik gösterebilen bir grup vasküler lezyonlardır. Bunlar; gelişimsel venöz anomaliler, kavernoöz malformasyonlar, arteriovenöz malformasyonlar, telenjektaziler, galen veni malformasyonları, anevrizmalar ve

pial-dural arteriovenöz fistüllerdir (26). Vasküler malformasyonlar içinde en yaygın görülen tip venöz malformasyonlar olup bunu lenfatik, kapiller ve arteriovenöz malformasyonlar izlerler (18).

■ GELİŞİMSEL VENÖZ ANOMALİLER

Görüntüleme de en sık karşılaşılan intrakraniyal malformasyonlar, gelişimsel venöz anomalilerdir (GVA) (26). Yapılan otopsiler ve görüntülemeler göz önünde bulundurulduğunda, GVA'ların

insidansının %2'den fazla olduğu söylenebilir (58). GVA'ların etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; hipoplazi, aplazi ya da venlerin oluşumu sırasında gelişen tıkanıklık sonucu normal damarların oluşmaması sebepli olduğu düşünülmektedir (6).

GVA'lar, medüller venlerin merkeze doğru genişleyen radyal kümeleridir, yaygın bir toplayıcı vende birleşirler, normal beyin parankimine boşalır (54). Manyetik rezonans (MR) görüntüleme izlenen bu görünüm "kaput medusa" olarak adlandırılır (54). Gelişimsel venöz anomalilere, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ya da MR görüntüleme ile tanı konulabilmekte olup altın standart tanı yöntemi dijital substraksiyon anjiyografisidir (DSA); gelişimsel venöz anomalinin çeşitli kanallarındaki kan akımı ile ilgili inceleme de bu yöntemle yapılabilmektedir (54). Hangi görüntüleme yöntemi kullanılırsa kullanılsın, GVA tanısı yaygın toplayıcı vene dökülen kaput medusa bölgesinin tanımlanmasıyla konulur.

Genellikle derin serebral yerleşimli olup, en sık lateral ventrikülün frontal hornu komşuluğunda ve serebellumda bulunurlar (18). İnsidental olarak tespit edilirler, tanısız amaçlı MR görüntülemesinin günümüzde daha yaygın kullanımıyla, tanı konulan hasta sayısı artmıştır. Çoğu hastada GVA'lar benign ve asemptomatiktir. Kanama riski %0,7'den azdır (5), literatürde kanama oranları %0,15 ve %0,34 olarak bildirilmiştir (37,43). Toplayıcı vendeki akut tromboz, etrafındaki beyin parankiminin venöz enfarktına sebep olabilmektedir (20,59).

Asemptomatik ya da insidental olarak saptanmış olan GVA'lar tedavi edilmezler. Antikoagülan kullanımını destekleyen büyük ölçekli kontrollü araştırmalar olmamasına rağmen; semptomatik, tromboze venöz anjiyomu olan ve ek kanama riskleri açısından da ayrıntılı olarak değerlendirilmiş olan hastalarda kullanımı önerilir (5).

Nadir olsa da masif intraserebral kanaması olan hastalarda cerrahi endike olup normal beyin dokusuna boşaldığı için radyocerrahi kontraendikedir (49).

■ SEREBRAL KAVERNÖZ MALFORMASYONLAR

İntravasküler malformasyonlar içinde, gelişimsel venöz anomalilerden sonra, ikinci en yaygın formu oluştururlar. Malformasyonlar, herhangi bir yaş grubunda ortaya çıkabileceği gibi, genellikle en sık yaşamın 3. dekadında görülürler (12).

Serebral kavernöz malformasyonlar (SKM), sinozoidal damarların arasına giren, düz kas ve elastin dokusu içermeyen (57), beyin dokusuna sahip olmayan, düşük akımlı vasküler kanalların anormal büyük koleksiyonlarıdır (2,53). SKM'ler hem küçük çocuklarda hem de yetişkinlerde görülebilir ve hastanın yaşam süresi boyunca de novo olarak ortaya çıkabileceği gibi spontan olarak da gerileyebilirler (8). SKM'lerin çoğu sporadiktir, %20 kadarı ailesel otozomal dominant kalıtım paterniyle karakterizedir ve tek hastada multiple serebral kavernöz malformasyonu ile karşımıza çıkabilir (3,19). CCM1, CCM2 ve CCM3 genlerinin otozomal dominant mutasyonu sebebiyle oluşur (33,52). SKM protein ürünleri, birbirleriyle ve diğer hücrelerle ilişki hâlinindedir. Hücreler arası iletişim ve anjiyogenezin de içinde bulunduğu birçok fonksiyondan sorumludurlar. SKM mutasyonları içinde görülen kritik en yaygın

disfonksiyon endotelial bağlantı geçirgenliği mutasyonudur, Notch1 ve Rho-kinaz aktivitesinin etkilenmesiyle ortaya çıkmaktadır (17).

SKM'lerin insidansı %1'den küçüktür, yıllık kanama riski %3 ve tekrarlayan kanama riski yıllık %4.5-23 arasındadır (11). Histopatolojisinde, beyin parankim dokusu içine girmeyen, tek sıra endotelinle çevreli vasküler boşlukların olduğu görülür (8,28). Lezyonun içinde düşük basınç ve yavaş kan akımı mevcuttur, bu da tekrarlayıcı şekilde, kanın organizasyonu ile beraber, trombus oluşturur ve lezyon sınırlarında hemosiderin birikmesine sebep olur. Bu özellikler, gözle de dışarıdan görülebilen "dut görünümü" lezyonlar olarak tanımlanır (9,16).

Santral sinir sisteminin herhangi bir yerinde olabileceği gibi yaklaşık %20'si beyin sapında lokalizedir (48). Semptomatik kavernöz malformasyonların klinik prezentasyonu lokalizasyonuna göre çeşitlilik gösterir; en yaygın klinik bulguları nöbet (%50), intrakraniyal kanama (%25) ve radyolojik olarak yeni kanama kanıtı olmamasına rağmen fokal nörolojik defisitlerdir (%25) (2,4). Supratentoryal lezyonlarda en yaygın görülen bulgu nöbet, infratentoryal lezyonlarda fokal nörolojik defisit ve ataksidir (60). Semptomatik ya da insidental olarak tespit edilmiş olsun, SKM'lerin çoğuna neredeyse %100 sensitiviteye sahip olan MR görüntüleme ile tanı konulur (3,22,39,53). MR görüntüleme, T2 sekansında özellikle hipointens kenarlı "patlamış mısır" merkezli sinyal görünümü serebral kavernöz malformasyonlar için karakteristiktir (16).

SKM'lerin lokalizasyonuna göre ve eğer hastanın cerrahi ile ilişkili artmış riski mevcutsa, asemptomatik lezyonlar düzenli takip edilebilir (42). SKM'ler için cerrahi rezeksiyon en çok tercih edilen yöntemdir. Cerrahi, lezyonun lokalizasyonuna ve hastalığın şiddetine bağlıdır, bunlar arasında dirençli nöbetler, progresif nörolojik bozulma, beyin hassas olmayan bir bölgedeki şiddetli kanama, ya da beyin hassas bir bölgedeki en az 2 kanama odağının bulunması yer alır (41). SKM'ler lokalizasyona göre yüksek cerrahi riske sahipse, stereotaktik radyocerrahi lezyonun tedavisinde bir seçenek olarak kullanılabilir, bununla birlikte stereotaktik radyocerrahinin oluşturabileceği yeni kavernomlar ve radyasyonun indükleyebileceği komplikasyonlar akılda tutulmalıdır (21). SKM'si olan hastaların yaklaşık %13'ü bununla ilişkili bir gelişimsel venöz anomaliye sahiptir (55). Gelişimsel venöz anomali ile beraber kavernomu olan hastalarda meydana gelen kanama komplikasyonları, izole kavernomu olan hastalardan daha yüksek oranda görülmektedir (61).

■ ARTERIOVENÖZ MALFORMASYONLAR

Arteriovenöz malformasyonlar (AVM); kapiller bir ağın araya karışmadığı arterler ve venler arasında doğrudan bağlantılarla oluşan genişlemiş ve kıvrımlı damarlar ile karakterize kitlelerdir. Morfolojik olarak AVM'ler besleyici arterler, drenaj venleri ve nidustan oluşur. Birçok AVM'nin sporadik olduğuna inanılır (47). AVM'ler en sık 20 ile 40 yaşları arasında görülürken (40) ve çocukluk çağı AVM'leri tüm hastaların %3-20'sini oluşturmaktadır (10). AVM'ler, pediatrik hastalarda intrakraniyal kanamanın en yaygın sebebidir ve pediatrik spontan serebral kanamanın %30-50'sini oluştururlar (13,63).

Bazı serilerde, çocuklarda AVM rüptürü sebepli ortalama mortalite oranı %21-25 kadardır (25,30,32). AVM'lerde görülen anjiyo yapısı statik değildir, çocuklar büyürken ve yetişkinliğe geçerken bu yapı da değişiklikler oluşur (14,24). Bu nedenle pediatrik AVM'ler, yetişkinlere göre daha çok kanama riski taşırlar, yapılan çalışmalarda bu oranın yaklaşık %80 olduğu bildirilmiştir (50,51). Çocuklarda kanamanın erişkinlere göre daha yüksek oranda görülmesinin nedeni bazal ganglionlar yani derin yerleşimli AVM'lerin erişkinlere göre daha fazla bulunmasıdır (25). Di Rocco ve ark. yazılarında derin yerleşimli olanların kanamaya daha yatkın olduklarını bildirmişlerdir (15). Pediatrik AVM'ler için, lokalizasyonun genelde kortekste olduğu (%40), bunu derin yerleşimli yapılar (%35), posterior fossa (%17), ve en az sıklıkta da santral beyaz cevherin (%8) izlediği bildirilmiştir (50). Hastaların %30'unda ilişkili anevrizma da bulunmaktadır (51).

Çocuklarda intrakraniyal kanama dışında AVM'ler; konvülsiyon, hidrosefali ve daha nadiren yenidoğan döneminde konjestif kalp yetersizliği bulguları ile karşımıza çıkarlar (38). Tanı yöntemleri arasında BT ve MR anjiyografi gibi yöntemler etkin olsa da, hâlen en etkili yöntem DSA'dır.

Çocukluk çağı AVM'lerinin tedavisi hâlâ tartışmalı bir konudur. Serebral AVM'ler için tedavi; girişimsel yöntemler, mikrocerrahi rezeksiyon, embolizasyon, radyocerrahi ve bunların kombinasyonudur. Mikrocerrahi rezeksiyon, hızlı tedavi başarısı sağladığı ve hastalığı ortadan kaldırma oranı yüksek olduğu için önemli bir avantaja sahiptir (23). Pediatrik hemorajik AVM tedavisinin amacı tam obliterasyon sağlanmaktır. Kırış ve ark., mikrocerrahi rezeksiyon sonrası düşük evreli AVM'ye sahip pediatrik hastalarda obliterasyon oranını %89 olarak raporlamışlardır (30). Nair ve ark., SM grade 1-3 olan AVM'li 36 pediatrik hastanın %86.1'inin mikrocerrahi rezeksiyon sonrası iyi fonksiyonel sonuçlar aldığını göstermişlerdir (44). FDA tarafından 2005 yılında onaylanan, etilen vinil alkol ve Onyx-18 ile embolizasyon yöntemleri düşük kür oranları ile hâlâ tartışmalı yöntemler içerisinde yer almaktadırlar (27,44). Radyocerrahi, derin lezyonlarda ve 3 cm'den daha küçük lezyonlarda daha faydalıdır (45). Uzun dönem obliterasyon oranı ve gözlem dönemindeki rekürren kanamanın kontrolü tatmin edici değildir (56).

■ GALEN VENİ MALFORMASYONU

Galen veni anevrizmatik malformasyonunun (GVAM) etiyolojisi açık değildir ve gebeliğin 6 ve 11. haftaları arasındaki fetal gelişim evresinde ortaya çıktığı düşünülmektedir (1). GVAM, aslında galen veni ile ilişkili değildir, koroidal arterler (hem anterior hem de posterior) ile embriyonik median prozensefalik ven (galen veninin embriyonik prekürsör veni) arasındaki direkt oluşmuş olan arteriyovenöz fistüldür (62). GVAM'nin prevalansı oldukça düşüktür ve sıklıkla 25.000'de 1 olduğu bildirilmektedir (1). GVAM olan hastalarda 3 ardışık klinik evre tanımlanmıştır: 1- Konjestif kalp yetmezliği olan yenidoğanlar (1 ay altı), 2- Mikrokrani, gelişimsel gerilik, hidrosefali ve nöbetleri olan infantlar (1 ay-2 yaş arası) ve küçük çocuklar (2 yaş altı), 3- Baş ağrısı ve subaraknoid kanaması olan büyük çocuklar (7,36). GVAM'nin koroidal ve mural tip olmak

üzere 2 tipi bulunmaktadır (35). Koroidal tip; tüm galen veni anevrizmatik malformasyonlarının %56-76'sını oluşturur, erkeklerde daha siktir, konjestif kalp yetmezliğiyle prezente olurlar (7). Yenidoğanlardaki beyin omurilik sıvısı emilim sistemi, beyin kapillerlerine bağlıdır. Anormal venöz drenaj, venöz sistemdeki basıncın yükselmesine ve BOS akımını bozulmasına bu nedenle de hidrosefaliye sebep olabilir (34). Prenatal dönemde, GVAM'ler ve dural sinüs malformasyonları en sık tanı alan lezyonlardır (46). GVAM spesifik tedavisinde güncel yöntem, endovasküler tedavidir. Bu tedavide amaç; yüksek debili vasküler malformasyonun debisinin azaltılması için selektif olarak besleyici arterlerin kateterize edilmesinin ardından fistül bölgesinin sıvı (NBCA, Onyx) veya coil'ler ile kapatılmasıdır (29, 31).

■ SONUÇ

Vasküler anomaliler, genellikle perinatal dönemde ortaya çıkan, kan damarları morfogenezinin anormallikleriyle ortaya çıkan kapsamlı bir grup anomalidir. Uygun tedaviye başlanması için doğru tanı konulması çok önemlidir. Tedavi yöntemi belirlenirken multidisipliner yaklaşım ve hastanın tüm tedavi modaliteleriyle birlikte değerlendirilmesi gerekir. Vasküler anomalisi olan pediatrik hastaların tedavisinde temel hedef yaşam boyu mevcut nörolojik fonksiyonların korunmasıdır.

■ KAYNAKLAR

1. Agarwal H, Sebastian LJ, Gaikwad SB, Garg A, Mishra NK: Vein of Galen aneurysmal malformation-clinical and angiographic spectrum with management perspective: An institutional experience. *J Neurointervent Surg* 9(2):159-164, 2017
2. Akers A, Al-Shahi Salman R, A Awad I, Dahlem K, Flemming K, Hart B, Kim H, Jusue-Torres I, Kondziolka D, Lee C, Morrison L, Rigamonti D, Rebeiz T, Tournier-Lasserre E, Waggoner D, Whitehead K: 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* 80(5):665-680, 2017
3. Al-Shahi Salman R, Berg MJ, Morrison L, Awad IA: Hemorrhage from cavernous malformations of the brain: Definition and reporting standards. *Angioma alliance scientific advisory board. Stroke* 39(12):3222-3230, 2008
4. Al-Shahi Salman R, Hall JM, Horne MA, Moultrie F, Josephson CB, Bhattacharya JJ, Counsell CE, Murray GD, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, Sellar RJ, 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(3):217-224, 2012
5. Amuluru K, Al-Mufti F, Hannaford S, Singh IP, Prestigiacomo CJ, Gandhi CD: Symptomatic infratentorial thrombosed developmental venous anomaly: Case report and review of the literature. *Interv Neurol* 4(3-4):130-137, 2016
6. Aoki R, Srivatanakul K: Developmental venous anomaly: Benign or not benign. *Neurol Med Chir* 56(9):534-543, 2016

7. Brinjikji W, Krings T, Murad MH, Rouchaud A, Meila D: Endovascular treatment of vein of Galen malformations: A systematic review and metaanalysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 38 (12):2308-2314, 2017
8. Caton MT, Shenoy VS: *Cerebral Cavernous Malformations*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Last update: April 5 2020
9. Clatterbuck RE, Eberhart CG, Crain BJ, Rigamonti D: Ultrastructural and immune-cytochemical evidence that an incompetent blood-brain barrier is related to the pathophysiology of cavernous malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71(2):188-192, 2001
10. Celli P, Ferrante L, Palma L, Cavedon G: Cerebral arteriovenous malformations in children. Clinical features and outcome of treatment in children and in adults. *Surg Neurol* 22:43-49, 1984
11. Cornelius JF, Kürten K, Fischer I, Hänggi D, Steiger HJ: Quality of life after surgery for cerebral cavernoma: Brainstem versus nonbrainstem location. *World Neurosurg* 95:315-321, 2016
12. Dalyai RT, Ghobrial G, Awad I, Tjounakaris S, Gonzalez LF, Dumont AS, Nohra C, Randazzo C, Rosenwasser R, Jabbour P: Management of incidental cavernous malformations: A review. *Neurosurg Focus* 31(6):E5, 2011
13. Darsaut TE, Guzman R, Marcellus ML, Edwards MS, Tian L, Do HM, Chang SD, Levy RP, Adler JR, Marks MP, Steinberg GK: Management of pediatric intracranial arteriovenous malformations: Experience with multimodality therapy. *Neurosurgery* 69:540-556, 2011
14. Ding D, Starke RM, Liu KC, Crowley RW: Cortical plasticity in patients with cerebral arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci* 22:1857-1861, 2015
15. Di Rocco C, Tamburrini G, Rollo M: Cerebral arteriovenous malformations in children. *Acta Neurochir* 142:145-156, 2000
16. Ellis JA, Barrow DL: Supratentorial cavernous malformations: *Handb Clin Neurol* 143:283-289, 2017
17. Fischer A, Zalvide J, Faurobert E, Albiges-Rizo C, Tournier-Lasserre E: Cerebral cavernous malformations: From CCM genes to endothelial cell homeostasis. *Trends Mol Med* 19(5):302-308, 2013
18. Fleetwood IG, Hamilton MG: Hemorrhagic disease: Cerebral vascular malformations. Winn HR (ed), *Youmans Neurological Surgery*, beşinci baskı, Philadelphia: W.B. Saunders, 2004: 2137-2291(In press)
19. Flemming KD, Link MJ, Christianson TJ, Brown RD: Prospective hemorrhage risk of intracerebral cavernous malformations. *Neurology* 78(9):632-636, 2012
20. Gama RL, Nakayama M, Távora DG, Bomfim RC, Carneiro TC, Pimentel LH: Thrombosed developmental venous anomaly associated with cerebral venous infarct. *Arq Neuropsiquiatr* 66(3A):560-562, 2008
21. Golden M, Saeidi S, Liem B, Marchand E, Morrison L, Hart B: Sensitivity of patients with familial cerebral cavernous malformations to therapeutic radiation. *J Med Imaging Radiat Oncol* 59(1):134-136, 2015
22. Gross BA, Lin N, Du R, Day AL: The natural history of intracranial cavernous malformations. *Neurosurg Focus* 30(6): E24, 2011
23. Gross BA, Storey A, Orbach DB, Scott RM, Smith ER: Microsurgical treatment of arteriovenous malformations in pediatric patients: The Boston Children's Hospital experience. *J Neurosurg Pediatr* 15:71-77, 2015
24. Hets SW, Cooke DL, Nelson J, Gupta N, Fullerton H, Amans MR, Narvid JA, Mofakhar P, McSwain H, Dowd CF, Higashida RT, Halbach VV, Lawton MT, Kim H: Influence of patient age on angioarchitecture of brain arteriovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 35:1376-1380, 2014
25. Humphreys RP, Hoffman HJ, Drake JM, Rutka JT: Choices in the 1990s for the management of pediatric cerebral arteriovenous malformations. *Pediatr Neurosurg* 25:277-285, 1996
26. Idiculla PS, Gurala D, Philipose J, Rajdev K, Patibandla P: Cerebral cavernous malformations, developmental venous anomaly, and its coexistence: A review. *Eur Neurol* 83:360-368, 2020
27. Jankowitz BT, Vora N, Jovin T, Horowitz M: Treatment of pediatric intracranial vascular malformations using Onyx-18. *J Neurosurg Pediatrics* 2:171-176, 2008
28. Josephson CB, Rosenow F, Al-Shahi Salman R: Intracranial vascular malformations and epilepsy. *Semin Neurol* 35(3):223-234, 2015
29. Juan SBG, Julio ADP, Yoana LC, Carlos AGG, Cecilia SG: Systolic heart murmur as first manifestation of high output heart failure due to the vein of Galen malformation. *Arch Cardiol Mexico* 82:214-217, 2012
30. Kiris T, Sencer A, Sahinbas M, Sencer S, Imer M, Izgi N: Surgical results in pediatric Spetzler-Martin grades I-III intracranial arteriovenous malformations. *Childs Nerv Syst* 21:69-74, 2005
31. Kleindienst A, Hildebrandt G, Klug N, Schon R: Management of vein of Galen malformations: A review based on five neurosurgically treated cases and literature reports. *Zentralbl Neurochir* 60:172-182, 1999
32. Kondziolka D, Humphreys RP, Hoffman HJ, Hendrick EB, Drake JM: Arteriovenous malformations of the brain in children: A forty year experience. *Can J Neurol Sci* 19:40-45, 1992
33. Labauge P, Denier C, Bergametti F, Tournier-Lasserre E: Genetics of cavernous angiomas. *Lancet Neurol* 6(3):237-244, 2007
34. Lasjaunias PL, Chng SM, Sachet M, Alvarez H, Rodesch G, Garcia-Monaco R: The management of vein of Galen aneurysmal malformations. *Neurosurgery* 59:184-194, 2006
35. Li AH, Armstrong D, terBrugge KG: Endovascular treatment of vein of Galen aneurysmal malformation: Management strategy and 21-year experience in Toronto. *J Neurosurg Pediatr* 7(1): 3-10, 2011
36. Madhuban A, van den Heuvel F, van Stuijvenberg M: Vein of galen aneurysmal malformation in neonates presenting with congestive heart failure, *Child Neurol* 3:2329048X15624704, 2016
37. Mclaughlin MR, Kondziolka D, Flickinger IC, Lunsford S, Lunsford LD: The prospective natural history of cerebral venous malformations. *Neurosurgery* 43:195-200, 1998

38. Millar C, Bissonnette B, Humphreys RP: Cerebral arteriovenous malformations in children. *Can J Anaesth* 41:321-331, 1994
39. Moore SA, Brown RD, Christianson TJ, Flemming KD: Long-term natural history of incidentally discovered cavernous malformations in a single-center cohort. *J Neurosurg* 120(5):1188-1192, 2014
40. Mori K, Murata T, Hashimoto N, Handa, H: Clinical analysis of arteriovenous malformations in children. *Childs Brain* 6:13-25, 1980
41. Mouchtouris N, Chalouhi N, Chitale A, Starke RM, Tjoumakaris SI, Rosenwasser RH, Jabbour PM: Management of cerebral cavernous malformations: From diagnosis to treatment. *Scientific World Journal* 2015:808314, 2015
42. Moultrie F, Horne MA, Josephson CB, Hall JM, Counsell CE, Bhattacharya JJ, Papanastassiou V, Sellar RJ, Warlow CP, Murray CP, Salman RAS: Outcome after surgical or conservative management of cerebral cavernous malformations. *Neurology* 83:582-589, 2014
43. Naff NJ, Wemmer J, Hoenig- Rigamonti K, Rigamonti DR: A longitudinal study of patients with venous malformations: Documentation of a negligible hemorrhage risk and benign natural history. *Neurology* 50:1709-1714, 1998
44. Nair AP, Kumar R, Mehrotra A, Srivastava AK, Sahu RN, Nair P: Clinical, radiological profile and outcome in pediatric Spetzler-Martin grades I-III arteriovenous malformations. *Childs Nerv Syst* 28:593-598, 2012
45. Nicolato A, Lupidi F, Sandri MF, Foroni R, Zampieri P, Mazza C, Maluta S, Beltramello A, Gerosa M: Gamma knife radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations in children/adolescents and adults. Part I: differences in epidemiologic, morphologic, and clinical characteristics, permanent complications, and bleeding in the latency period. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:904-913, 2006
46. Niimi Y: Endovascular treatment of pediatric intracranial arteriovenous shunt. *Pediatr Int* 59(3):247-257, 2017
47. Nikolaev SI, Vetiska S, Bonilla X, Boudreau E, Jauhiainen S, Rezaei Jahromi B, Khyzha N, DiStefano PV, Suutarinen S, Kiehl TR, Mendes Pereira V, Herman AM, Krings T, Andrade-Barazarte H, Tung T, Valiante T, Zadeh G, Tymianski M, Rauramaa T, Ylä Herttuala S, Wythe JD, Antonarakis SE, Frösen J, Fish JE, Radovanovic I: Somatic activating KRAS mutations in arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 378(3):250-261, 2018
48. 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(2):82-83,128-131, 1989
49. Peltier J, Toussaint P, Desenclos C, Le Gars D, Deramond H: Cerebral venous angioma of the pons complicated by nonhemorrhagic infarction. Case report. *J Neurosurg* 101(4):690-693, 2004
50. Oulasvirta E, Koroknay-Pal P, Hafez A, A.A. Elseoud, Lehto H, Laakso A: Characteristics and long-term outcome of 127 children with cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 84(1):151-159, 2018
51. Reitz M, von Spreckelsen N, Vettorazzi E, Burkhardt T, Grzyska U, Fiehler J, Schmidt NO, Westphal M, Regelsberger J: Angioarchitectural risk factors for hemorrhage and clinical long-term outcome in pediatric patients with cerebral arteriovenous malformations. *World Neurosurg* 89:540-551, 2016
52. Riant F, Bergametti F, Aygnac X, Boulday G, Tournier-Lasserre E: Recent insights into cerebral cavernous malformations: The molecular genetics of CCM. *FEBS J* 277(5):1070-1075, 2010
53. Rigamonti D, Hadley MN, Drayer BP, Johnson PC, Hoenig-Rigamonti K, Knight JT, Spetzler RF: Cerebral cavernous malformations. Incidence and familial occurrence. *N Engl J Med* 319(6):343-347, 1988
54. Ruiz DS, Yilmaz H, Gailloud P: Cerebral developmental venous anomalies: Current concepts. *Ann Neurol* 66(3):271-283, 2009
55. San Millán Ruíz D, Delavelle J, Yilmaz H, Gailloud P, Piovan E, Bertramello A, Pizzini F, Rufenacht DA: Parenchymal abnormalities associated with developmental venous anomalies. *Neuroradiology* 49(12):987-995, 2007
56. Smyth MD, Sneed PK, Ciricillo SF, Edwards MS, Wara WM, Larson DA, Lawton MT, Gutin PH, McDermott MW: Stereotactic radiosurgery for pediatric intracranial arteriovenous malformations: The University of California at San Francisco experience. *J Neurosurg* 97:48-55, 2002
57. Sulverman IE, Rymer MM, Schmidt RE: Hemorrhagic stroke. An Atlas of Investigation and Treatment, Oxford: Clinical Publishing, 2010:91-108
58. Triquenot-Bagan A, Lebas A, Ozkul-Wermester O, Guégan-Massardier E, Lefaucheur R: Brain developmental venous anomaly thrombosis. *Acta Neurol Belg* 117(1):315-316, 2017
59. Walsh M, Parmar H, Mukherji SK, Mamourian A: Developmental venous anomaly with symptomatic thrombosis of the draining vein. *J Neurosurg* 109:1119-1122, 2008
60. Washington CW, McCoy KE, Zipfel GJ: Update on the natural history of cavernous malformations and factors predicting aggressive clinical presentation. *Neurosurg Focus* 29(3):E7, 2010
61. Wurm G, Schnizer M, Fellner FA: Cerebral cavernous malformations associated with venous anomalies: Surgical considerations. *Neurosurgery* 57:42-58, 2005
62. Xianli Lv, Jiang C, Wang J: Pediatric intracranial arteriovenous shunts: Advances in diagnosis and treatment. *European Journal of Paediatric Neurology* 25:29-39, 2020
63. Yang SY, Kim DG, Chung HT, Paek SH: Radiosurgery for unruptured cerebral arteriovenous malformations: Long-term seizure outcome. *Neurology* 78:1292-1298, 2012