

ANGIOMI CAVERNOSI (o CAVERNOMI) CEREBRALI

CONSENSUS DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

Autori

Dr. ssa Stefania Battistini (Unità Operativa di Neurologia A.O.U. Senese, Siena)

Dr. Domenico Catapano (Unità Operativa di Neurochirurgia, IRCSS S.Giovanni Rotondo, Foggia)

Dr. Alfonso Cerase (Unità Operativa di Neuroradiologia, A.O.U. Senese, Siena)

Dr. Alberto Citterio (Unità Operativa di Neuroradiologia, A.O Niguarda Ca' Granda, Milano)

Dr. Massimo Collice (Unità Operativa di Neurochirurgia, A.O Niguarda Ca' Granda, Milano)

Dr. Leonardo D'Agruma (Servizio di Genetica Medica, IRCSS. S.Giovanni Rotondo, Foggia)

Dr. Vincenzo A. D'Angelo (Unità Operativa di Neurochirurgia, IRCSS S.Giovanni Rotondo, Foggia)

Dr. ssa Silvana Penco (Servizio di Genetica Medica, A.O Niguarda Ca' Granda, Milano)

Dr. ssa Laura Tassi (Unità Operativa di Chirurgia dell'epilessia, A.O Niguarda Ca' Granda, Milano)

Dr. Leopoldo Zelante (Servizio di Genetica Medica, IRCSS S.Giovanni Rotondo, Foggia)

Indice

1. Introduzione
2. Clinica
3. Studio neuroradiologico
4. Trattamento
5. Consulenza genetica
6. Diagnosi molecolare
7. Flow-Chart
8. Bibliografia essenziale

1. INTRODUZIONE

Le Malformazioni Cavernose Cerebrali (CCM; OMIM # 116860, 603284, 603285), denominate anche angiomi cavernosi cerebrali o cavernomi, sono difetti vascolari localizzati prevalentemente nel sistema nervoso centrale. La lesione è caratterizzata da dilatazione di capillari raccolti in gomitoli e privi di parenchima nervoso. Rappresentano il 5-15% di tutte le malformazioni vascolari del sistema nervoso centrale e la loro prevalenza nella popolazione generale è stimata, a seguito di studi autoptici e di Risonanza Magnetica (RM), in circa lo 0.1-0.5%. I cavernomi sono lesioni dinamiche che possono formarsi o regredire nel corso degli anni.

La malattia si presenta in forma sporadica o familiare. Quest'ultima è trasmessa come carattere autosomico dominante a penetranza incompleta. Le forme sporadiche si manifestano, di solito, con lesioni singole, mentre quelle familiari presentano lesioni multiple il cui numero è correlato all'età del paziente.

La forma familiare di questa patologia si presenta con una prevalenza inferiore a 1:2000 e pertanto è da considerarsi a tutti gli effetti una malattia rara.

2. CLINICA

Il Sistema Nervoso Centrale (SNC) è l'area più frequentemente colpita dalla malattia (70-90% dei casi). La maggior parte delle lesioni cerebrali sono corticali o sub-corticali e sono localizzate attorno alla scissura di Rolando. In circa il 25% dei casi la localizzazione è cerebellare o nel tronco encefalico ove la sede più comune è il ponte. Nel midollo spinale le lesioni sono più rare e distribuite in modo più uniforme per tutta la sua lunghezza. I nervi cranici rappresentano localizzazioni eccezionali.

In una piccola percentuale di casi sono state osservate lesioni anche a livello al di fuori del nevrasse. Tra queste, le più comuni sono i cavernomi retinici e cutanei. I cavernomi retinici si riscontrano in circa il 5% dei pazienti con forme familiari, sono unilaterali e spesso clinicamente

silenti. Raramente possono causare emorragia. La diagnosi si basa sull'esame del fundus oculare. La lesione cutanea più tipica è la malformazione capillaro-venosa cutanea ipercheratosica che è stata finora descritta solo nelle forme familiari. Occasionalmente sono state osservate lesioni anche a livello epatico, renale e vertebrale. Per quanto riguarda le lesioni esterne al SNC, sarà cura del clinico che si farà carico del paziente fornire indicazioni sulla modalità e la frequenza degli ulteriori accertamenti diagnostici da effettuare in relazione alla sintomatologia del paziente stesso.

Le manifestazioni cliniche neurologiche iniziano tipicamente tra la seconda e quinta decade di vita, sebbene le lesioni anatomiche siano osservabili in tutte le età. L'espressività clinica è età-dipendente. E' bassa fino all'età di 20 anni e aumenta progressivamente nelle età successive. Il 25% dei soggetti portatori di cavernomi rimane asintomatico per tutta la vita. In alcuni alberi genealogici è stato documentato il fenomeno dell'anticipazione, cioè un più precoce esordio dei sintomi e con maggiore gravità nelle generazioni successive.

I cavernomi possono causare crisi comiziali focali o secondariamente generalizzate, emorragie cerebrali, deficit neurologici focali o cefalea ricorrente. L'esordio clinico può variare notevolmente a seconda della localizzazione dei cavernomi. Quelli a sede sopratentoriale, i più frequenti (76-87%), causano crisi comiziali (51-55%), deficit neurologici focali (15-45%), cefalea (15-31%), emorragia franca (11-32%). Quelli sottotentoriali sono il 16-24% del totale e si manifestano con deficit neurologici focali (42-56%) e cefalea (30%). Quelli del midollo spinale hanno un quadro clinico sovrapponibile a quello dei tumori spinali intramidollari o sottodurali extramidollari e causano deficit sensitivo-motorio progressivo (50%). Per essi è meno frequente l'esordio acuto (40%) con sintomatologia ingravescente dovuta a sanguinamenti significativi all'interno o all'esterno della lesione angiomatosa. Il dolore radicolare o cordonale è presente, come sintomo d'esordio, nel 12-20% dei casi. I cavernomi della cauda equina sono più rari (8%) e possono esordire con un quadro clinico simile alla sciatica.

Attualmente la diagnosi di certezza è possibile con l'esame istopatologico delle lesioni ed è altamente probabile con la RM. Le lesioni extra-neurali possono essere ricercate con indagini mirate quali l'esame del fundus, l'esame istopatologico della cute, l'ecografia e eco-color-Doppler e la Tomografia Computerizzata (TC) dell'addome.

3. STUDIO NEURORADIOLOGICO

La RM è uno strumento essenziale per la diagnosi, la classificazione, il follow-up dei cavernomi e la valutazione della progressione delle lesioni in previsione di un eventuale intervento chirurgico. La semeiotica RM dei cavernomi è nota. La classificazione RM dei cavernomi è quella di Zabramski et al.

I problemi diagnostico-differenziali possono comprendere l'esclusione di lesioni emorragiche eteroplastiche (primitive o secondarie) e di malformazioni vascolari ad elevato flusso (malformazione artero-venosa, fistola durale). La diagnosi RM di certezza è a volte possibile solo con controlli periodici che dimostrano la maturazione dei reperti più tipici. Anche i poco frequenti cavernomi giganti (>6 cm di diametro massimo) e quelli, altrettanto poco frequenti, con componenti cistiche, possono presentare problemi di diagnosi differenziale.

L'esame RM andrebbe condotto sempre su apparecchio di elevato campo (almeno 1T), preferibilmente sempre sullo stesso apparecchio (salvo aggiornamenti tecnologici, hardware o software), con modalità e ad intervalli variabili dipendenti dalla condizione clinica e dagli stessi reperti RM.

Per quanto riguarda lesioni all'interno e nei pressi di sedi eloquenti (motoria, linguaggio, vista, udito), può essere necessario il ricorso all'esame RM funzionale (RMf) in vista di un eventuale intervento chirurgico. Questo esame si avvarrà di adeguati "compiti" ("task") da far eseguire al paziente durante l'acquisizione di specifiche sequenze di immagini.

La Tomografia Computerizzata (TC) nelle condizioni di base consente la valutazione della densità dei cavernomi che può essere elevata per emosiderosi o calcificazioni. L'esame TC rappresenta inoltre l'indagine di scelta nelle condizioni di emergenza-urgenza (emorragia acuta, idrocefalo, scarsa collaborazione del malato, controllo post-operatorio precoce).

La Angiografia Digitale (AD) costituisce l'indagine "gold standard" per i rari casi in cui è necessaria una diagnosi differenziale con le malformazioni vascolari cerebrali ad alto flusso ed in funzione dell'intervento chirurgico condizionato dalla sede del cavernoma (stereoangiografia).

3.1 Tecnica di studio RM del cranio

Lo Studio RM dovrà comprendere immagini di tutto il cranio secondo sequenze:

- Spin Echo (SE) o Turbo/Fast SE (T/FSE) T1-dipendenti secondo almeno i piani sagittali ed assiali;
- SE o T/FSE T2-dipendenti, eventualmente con tecnica Dual Echo comprensiva delle immagini in Densità Protonica per la corretta valutazione delle strutture della fossa cranica posteriore, secondo i piani assiali;
- Gradient Echo (GE) o Fast Field Echo (FFE) T2*-dipendenti secondo i piani assiali, coronali e, a giudizio del Neuroradiologo, sagittali;
- FLAIR secondo piani_assiali (specie se non verranno ottenute immagini SE o T/FSE in Densità Protonica), a seconda dei dati clinici e dei reperti nelle altre sequenze;
- T1-dipendenti dopo la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto (mdc) paramagnetico, almeno secondo i piani assiali e coronali, per valutare l'eventuale associazione di anomalie di sviluppo dello scarico venoso e comunque escludere altra patologia associata.

Lo spessore delle scansioni non deve essere superiore a 5 mm, con intervallo non superiore a 1 mm, a seconda delle possibilità tecniche dell'apparecchio e della relativa durata delle sequenze.

Tutte le singole sequenze dovranno fornire immagini di uguale numero, uguale spessore ed uguale intervallo. Anche le altre caratteristiche delle immagini (matrice, FOV, etc) saranno uguali per tutte le sequenze. A giudizio del Neuroradiologo, potranno essere utili ulteriori sequenze oppure studi di dettaglio con spessore inferiore.

In previsione di eventuale intervento chirurgico, potrà essere necessario acquisire sequenze T1- e/o T2-dipendenti con tecnica per la Neuronavigazione intra-operatoria.

3.2 Follow-up neuroradiologico

L'esame RM del cranio dovrà comprendere immagini di tutto il cranio:

- T1-dipendenti secondo piani sagittali;
- T1-dipendenti, T2-dipendenti e T2*-dipendenti secondo i piani assiali;
- T2*-dipendenti secondo almeno un altro piano dello spazio (coronale o sagittale).

Il mezzo di contrasto paramagnetico endovenoso non è indispensabile, ed il suo utilizzo sarà valutato a giudizio delle condizioni cliniche e del Neuroradiologo.

La tecnica di studio, ed in particolare le inclinazioni delle varie sequenze, dovranno essere uguale a quella dell'esame ottenuto alla diagnosi.

Circa gli intervalli di tempo per gli esami di follow-up, si suggeriscono i seguenti criteri:

- Nei soggetti con lesioni asintomatiche o senza indicazioni chirurgiche, il controllo RM sarà condotto ogni 6-12 mesi nei primi 2-5 anni dalla diagnosi.
- Nei soggetti con lesioni pauci-sintomatiche o sintomatiche, lesioni vicino o all'interno di aree eloquenti, lesioni in aree potenzialmente rischiose per la vita (tronco encefalico), l'intervallo dei controlli RM sarà ridotto a 3-4 mesi nel primo anno, 6-12 mesi negli anni successivi e fino a 5 anni dalla diagnosi.

- Oltre i 5 anni, il controllo RM sarà eseguito ogni 12 mesi in tutti i soggetti.
- Modificazioni acute o subacute dello stato neurologico costituiscono indicazione clinica all'esecuzione di TC e/o RM.

E' indispensabile che ad ogni esame TC e/o RM siano allegate le indicazioni specifiche (controllo, modificazione dello stato clinico) nonché informazioni sullo stato neurologico (condizione sintomatica, invariata, modificata) allo scopo di valutare la storia naturale della malattia. Per quanto riguarda la periodicità degli esami neuroradiologici in soggetti portatori di mutazioni ma senza lesioni anatomiche ad un primo esame neuroradiologico, questa resta a discrezione del neurologo e/o neuroradiologo.

3.3. RM dei cavernomi del midollo spinale

La RM del midollo spinale è indicata per la valutazione definitiva della distribuzione dei cavernomi del SNC.

La TC non è indicata. L'esame AD può essere utile per la diagnosi differenziale con altre malformazioni vascolari spinali, non sempre ottenibile con la Angio-TC o la Angio-RM.

L'esame RM alla diagnosi dovrà comprendere:

- immagini sagittali T1-dipendenti, T2-dipendenti e T2*-dipendenti del midollo spinale;
- immagini assiali T1-dipendenti, T2-dipendenti e T2*-dipendenti di eventuali cavernomi midollari.
- immagini sagittali e assiali T1-dipendenti dopo mezzo di contrasto paramagnetico e.v..

Lo spessore delle immagini non sarà mai superiore a 4 mm, con intervallo mai superiore a 1 mm, a seconda delle possibilità tecniche dell'apparecchio e della relativa durata delle sequenze.

Tutte le singole sequenze dovranno fornire uguale numero di immagini, di uguale spessore ed uguale intervallo. Anche le altre caratteristiche delle immagini (matrice, FOV, etc) saranno uguali

per tutte le sequenze. Se il Neuroradiologo lo riterrà utile, si potranno ottenere ulteriori sequenze per studi di dettaglio, con spessore delle immagini inferiore, o studio Angio-RM o AngioTC.

Il follow-up può essere condotto sulla base dell'evoluzione clinica o ogni 12-18 mesi per i primi 5 anni e quindi sulla base clinica.

4. TRATTAMENTO

Il trattamento di scelta è dettato fundamentalmente dal rapporto rischio/beneficio ed è basato su ubicazione della lesione, sintomatologia, età e condizioni cliniche del paziente. Le possibili opzioni comprendono il monitoraggio clinico-radiologico e l'asportazione chirurgica. Il trattamento radiochirurgico è considerato ancora di dubbia efficacia.

In linea generale, l'asportazione microchirurgica non presenta - in mani esperte - aspetti di particolare difficoltà, essendo le lesioni escluse dal circolo vascolare e dotate di un piano di clivaggio. Inoltre, i moderni ausili di "guida" intraoperatori (Neuronavigazione), eventualmente integrati da studi di RMf e/o monitoraggio neurofisiologico, consentono di ridurre al minimo la possibile morbidity legata all'intervento chirurgico.

Sulla scorta di tali considerazioni, da una attenta analisi della letteratura e sulla base della nostra esperienza, possiamo sintetizzare il controllo ed il trattamento dei cavernomi nelle seguenti linee guida:

- a. cavernomi completamente asintomatici: sono da avviarsi ad un programma di follow-up clinico-neuroradiologico;
- b. cavernomi in aree superficiali / non eloquenti e lesioni pauci-sintomatiche (cefalea frequente, segni ripetuti di microemorragia): può essere indicato il trattamento chirurgico;
- c. cavernomi in aree eloquenti / profonde e lesioni gravemente sintomatiche (epilessia intrattabile, segni importanti o ripetuti di sanguinamento, deficit neurologici

progressivi): è indicato il trattamento chirurgico ricorrendo ai moderni ausili intraoperatori

- d. cavernomi con sintomatologia prevalentemente comiziale: l'indicazione al trattamento chirurgico dovrà tener conto della ubicazione, della gravità della sintomatologia e del rapporto tra rischi e benefici. Circa gli aspetti epilettologici, tuttavia, è da sottolineare che la diagnosi di epilessia si basa sulla presenza e, soprattutto, sulla ripetizione di fenomeni critici. In genere un primo ed isolato episodio critico non autorizza un trattamento farmacologico, a meno che non sia dimostrata una lesione anatomica (epilessia sintomatica). Il tipo di manifestazioni critiche, gli EEG e i dati neuroradiologici permettono la formulazione delle correlazioni anatomo-elettro-cliniche in base alle quali si può stabilire se l'epilessia è secondaria alle lesioni angiomatose. In caso positivo è consigliato iniziare il trattamento con una monoterapia. Si potrà fare ricorso ad una politerapia solo in caso di farmaco-resistenza. Si parla di farmaco-resistenza nei casi in cui il controllo delle crisi risulti insoddisfacente dopo l'uso di almeno due farmaci maggiori per il periodo di due anni. In questi casi si può prendere in considerazione il trattamento chirurgico finalizzato alla rimozione della lesione e di eventuali aree corticali adiacenti e alla scomparsa degli episodi critici.

Nel trattamento chirurgico, si raccomanda di preservare eventuali anomalie venose associate eseguendo, in casi selezionati, un accurato bilancio pre-operatorio tramite AD.

Follow-up clinico-neuroradiologico di lungo termine è indicato in tutti i pazienti affetti da cavernomi al fine di rilevare possibili recidive o lesioni "de novo".

5. CONSULENZA GENETICA

I cavernomi sono trasmessi come carattere autosomico dominante. In genere sono ereditati da un genitore affetto. La gravità clinica è variabile ed è età dipendente, essendo condizionata

essenzialmente dalle dimensioni, dalla localizzazione e dall'epoca di comparsa delle lesioni. Queste, infatti, tendono generalmente a comparire con il passare degli anni. Esiste, comunque, una percentuale variabile di soggetti che, pur essendo portatori di mutazioni, non svilupperanno mai lesioni anatomiche (= penetranza incompleta).

La malattia può esprimersi anche in sede extra-cerebrale (cute, retina, addome) e la valutazione clinica in queste sedi può essere di valido aiuto soprattutto nei casi in cui lo studio RM non sia disponibile o risulti negativo. Sarà compito del genetista, qualora questo aspetto non fosse già stato valutato dal clinico inviante, indagare ed indirizzare il paziente per valutazioni specifiche con particolare attenzione alle lesioni retiniche e cutanee.

Pertanto, le informazioni trasmesse con la consulenza genetica sono essenzialmente le seguenti:

- a. La malattia si trasmette come carattere mendeliano autosomico dominante con espressività variabile e penetranza incompleta. Entrambe le caratteristiche sono età dipendenti, essendo condizionate dall'epoca in cui si sviluppa la lesione anatomica e dal momento in cui questa si esprime a livello clinico. Un soggetto ammalato ha la probabilità del 50% di trasmettere la mutazione ai figli, indipendentemente dal loro sesso. In una percentuale di casi, non ancora ben nota, le mutazioni hanno una origine "de novo". Ciò significa che i genitori non sono portatori costituzionali della mutazione, il rischio di ricorrenza in altri figli è trascurabile, salvo il caso di una condizione di mosaicismo germinale (presenza della mutazione esclusivamente a livello delle gonadi di uno dei genitori, in una percentuale variabile di gameti). La trasmissione della mutazione non comporta automaticamente lo sviluppo di lesioni specifiche. Queste possono insorgere in epoche variabili oppure rimanere assenti per tutta la vita. (penetranza incompleta).
- b. Il 75% dei portatori di mutazione presenta sintomatologia clinica dopo i 20 anni. Il restante 25% resterà asintomatico per tutta la vita.

- c. I soggetti portatori di cavernomi multipli, negativi allo screening di mutazione per i geni noti, sono da considerarsi potenzialmente affetti dalla forma familiare, considerando che esiste un discreto numero di famiglie con cavernomi i cui geni non sono stati ancora identificati.
- d. Il test genetico va eseguito seguendo scrupolosamente le regole specifiche dettate dalla *Informativa ai sensi degli artt. 13 e 79 del D. Lgs. 30/06/2003, n. 196 "Codice in materia di protezione dei dati personali" Autorizzazione al trattamento dei dati genetici del 22 febbraio 2007.*
- e. L'identificazione di una mutazione costituzionale in un probando suggerisce l'estensione della diagnostica molecolare al nucleo familiare. E' da valutare con i genitori l'opportunità di eseguire la ricerca di mutazioni in soggetti minori. Andrà valutata anche l'opportunità dell' esame RM in caso di test genetico positivo e assenza di sintomatologia clinica. Per quanto riguarda la periodicità degli esami neuroradiologici in soggetti portatori di mutazioni ma senza lesioni anatomiche ad un primo esame neuroradiologico, questa resta, come già detto, ancora a discrezione del neurologo e/o neuroradiologo.
- f. La diagnosi prenatale è possibile nelle famiglie in cui sia stata già evidenziata una mutazione costituzionale. Questa opzione deve essere discussa anche in termini etici.

6. DIAGNOSI MOLECOLARE

La diagnosi molecolare è consigliata nei soggetti in cui sia presente almeno un familiare con la malattia o in caso di cavernomi multipli. L'analisi di laboratorio deve essere preceduta dalla consulenza genetica e dalla sottoscrizione di un consenso informato.

Ad oggi sono noti tre geni responsabili della malattia:

- KRIT1: localizzato in 7q21.2 (CCM1- MIM 116860).
- MGC4607: localizzato in 7p13 (CCM2 – MIM 603284).

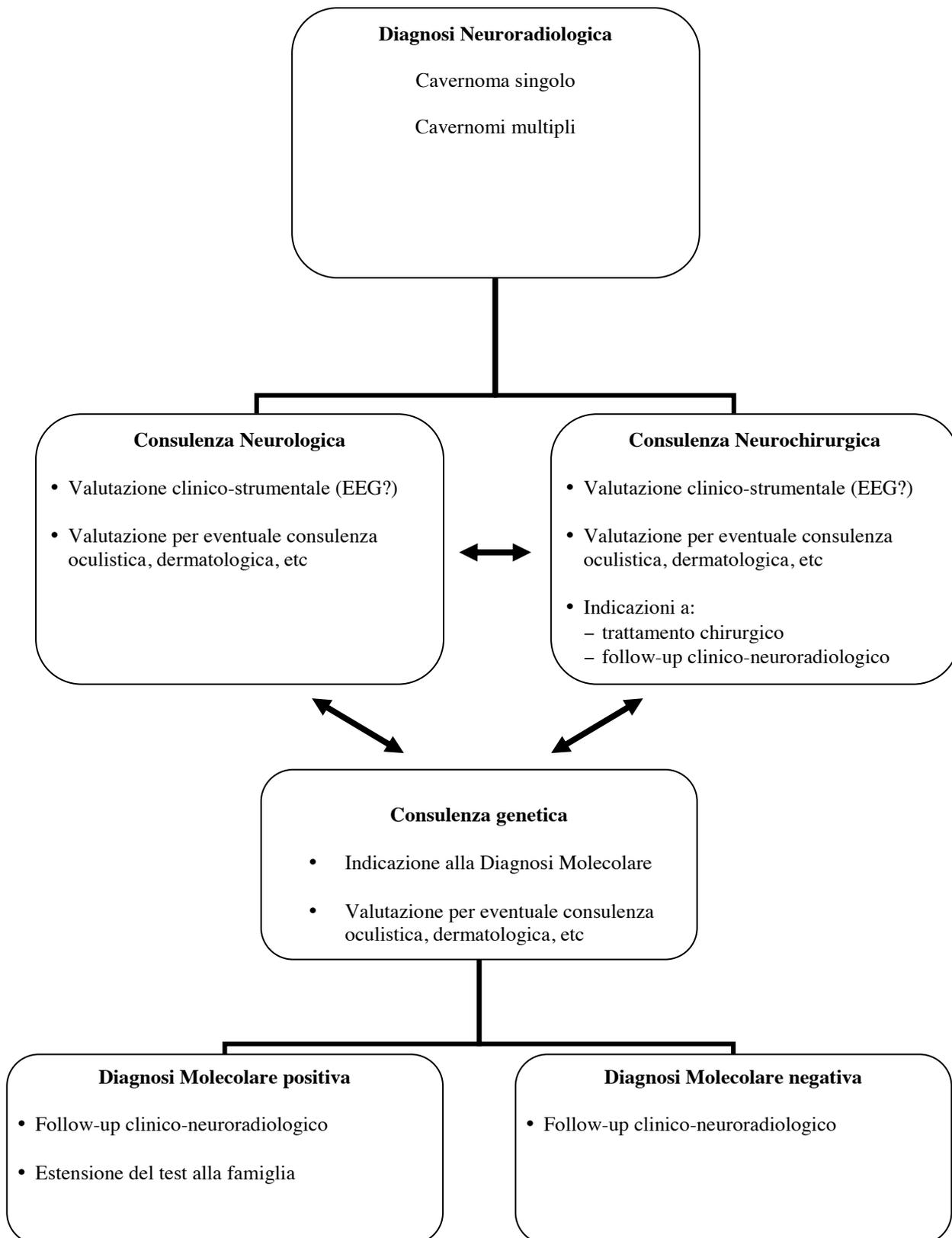
- PDCD10: localizzato in 3q25.2-q27 (CCM3- MIM 603285).

Il locus CCM1 è responsabile del 40% circa delle forme familiari, mentre il locus CCM2 e il locus CCM3 sono responsabili rispettivamente del restante 20 e 40%. Le indagini molecolari del gene PDCD10 hanno evidenziato una percentuale di mutazioni più bassa del previsto, suggerendo la possibile esistenza di un quarto gene localizzato nel locus CCM3.

Trattandosi di una malattia eterogenea dal punto di vista genetico, è consigliabile, in prima istanza, uno studio di linkage con marcatori microsatelliti, per verificare l'eventuale associazione della malattia con uno dei tre loci noti. In caso di positività si potrà avviare lo screening di mutazioni del gene indicato dallo studio di linkage. Non sempre questo approccio è realizzabile a causa delle dimensioni ridotte delle famiglie o per la non informatività dei marcatori microsatelliti. In questi casi si procede con lo screening di mutazioni di un gene per volta. Il primo gene ad essere analizzato è KRIT1. Se l'indagine è negativa si procede con il gene MGC4607 ed infine con il gene PDCD10. In caso di esito negativo, si effettua uno studio con metodica MLPA (Multiple Ligation-Probe Amplification) che consente di rilevare riarrangiamenti genomici quali delezioni di singoli esoni o di regioni più ampie. Il risultato dell'MLPA potrà essere confermato laddove possibile, con la segregazione del riarrangiamento identificato all'interno della famiglia in esame e/o con studi sull'mRNA.

Qualora non si evidenzi alcuna mutazione, se l'albero genealogico è particolarmente esteso e presenta numerosi soggetti affetti e non affetti, è proponibile uno studio di linkage sull'intero genoma (Genome Wide Search) per l'identificazione di ulteriori loci-malattia.

7. FLOW-CHART



8. BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Bergametti F, Denier C, Labauge P, et al. Mutations within the Programmed Cell Death 10 Gene cause cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet* 2005; 76
- Clatterbuck RE, Elmaci I, Rigamonti D. The nature and fate of punctate (type IV) cavernous malformations. *Neurosurgery* 2001;49:26-32
- Clatterbuck RE, Moriarity JL, Elmaci I, et al. Dynamic nature of cavernous malformations: a prospective magnetic resonance imaging study with volumetric analysis. *J Neurosurg* 2000;93:981-986
- Craig HD, Guenel M, Cepeda O, et al. Multilocus linkage identifies two new loci for a Mendelian form of stroke, cerebral cavernous malformation at 7p15-13 and 3q25.2-27. *Hum Mol Genet.* 1998; 7: 1851-1858.
- D'Angelo VA, De Bonis C, Amoroso R, Cali A, D'Agruma L, Guarnieri V, Muscarella LA, Zelante L, Bisceglia M, Scarabino T, Catapano D. Supratentorial cerebral cavernous malformations: clinical, surgical, and genetic involvement. *Neurosurg Focus.* Jul 15;21(1):e9, 2006
- Del Curling Jr O, Kelly Jr DL, Elster AD, Craven TE: Analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg* 75:702-708, 1991
- Denier C, Goutagny S, labauge P, Krivosic V et al. Mutations within the MGC4607 gene cause cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet.* 2004;74:326-37.
- Denier C, Labauge P, Brunerau L, et al. Clinical features of cerebral cavernous malformations patients with Krit1 mutations. *Annals of Neurol* 2004; 55: 213-219
- Dubovsky J, Zabramski JM, Kurth J et al. Gene responsible for cavernous malformations of the brain maps to chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 453-4587.
- Gunel M, Awad IA, Finberg K, Anson JA, Steinberg GK, Batjer HH, Kopitnik TA, Morrison L, Giannotta SL, Nelson-Williams C, Lifton RP (1996) A founder mutation as a

- cause of cerebral cavernous malformation in Hispanic Americans. *N Engl J Med* 334:946-51
- Labauge P, Brunereau L, Laberge S, Houtteville JP (2001) Prospective follow-up of 33 asymptomatic patients with familial cerebral cavernous malformations. *Neurology* 57:1825-8
 - Laberge-le Couteulx S, Jung HH, Labauge P, et al. Truncating mutations in CCM1, encoding Krit1, cause hereditary cavernous angiomas. *Nat Genet* 1999; 23: 189-193.
 - Liquori CL, Berg MJ, Siegel AM, et al. Mutations in a gene encoding a novel protein containing a phosphotyrosine-binding domain cause type 2 cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 1459-1464.
 - Maraire JN, Awad IA: Intracranial cavernous malformations: lesion behavior and management strategies. *Neurosurgery* 37:591-605, 1995
 - Marchuk DA, Gallione CJ, Morrison LA, et al. A locus for cerebral cavernous malformations maps to chromosome 7q in two families. *Genomics*. 1995; 28: 311-314.
 - Moriarity JL, Wetzel M, Clatterbuck RE, et al. The natural history of cavernous malformations: a prospective study of 68 patients. *J Neurosurg* 1999;44:1166-73
 - Ojemann RG, Crowell RM, Ogilvy CS: Surgical management of cavernous angiomas of the nervous system. In Schmidek HH, Sweet WH (eds): *Operative Neurosurgical Techniques* (3rd ed). Saunders, 1995, pp. 1183-1196
 - Retta SF, Avolio M, Francalanci F, et al. Identification of Krit1B: a novel alternative splicing isoform of cerebral cavernous malformation gene-1. *Gene* 2004; 325:63-78.
 - Rigamonti D, Hadley MN, Drayer BP, Johnson PC, Hoenig-Rigamonti K, Knight JT, Spetzler RF (1988) Cerebral cavernous malformations. Incidence and familial occurrence. *N Engl J Med* 319:343-7
 - Rivera PP, Willinsky RA., Porter PJ. Intracranial cavernous malformations. *Neuroimag Clin N Am* 2003;13:27-40

- Robinson JR, Awad IA, Little JR: Natural history of the cavernous angioma. J Neurosurg 75:709-714, 1991
- Siegel AM (1998) Familial cavernous angioma: an unknown, known disease. Acta Neurol Scand 98:369-71
- Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. J Neurosurg 1994;80:422-432