

ARTIGO DE REVISÃO

Cavernomas cerebrais e epilepsia: Considerações cirúrgicas

Cerebral cavernomas and epilepsy: surgical considerations

Diogo Simão¹, Joaquim Teixeira¹, Alexandre Rainha Campos¹, José Pimentel², António Gonçalves Ferreira¹

1-Departamento de Neurocirurgia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte;

2-Departamento de Neuropatologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte.

Informações sobre o artigo:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 18, Número 1, Maio de 2018. Versão eletrónica em www.sinapse.pt © 2018 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Cavernomas
Malformações cavernosas
Epilepsia medicamente refratária
Epilepsia relacionada com cavernomas

Key-words:

Cavernomas
Cavernous malformations
Refractory epilepsy
Cavernoma related epilepsy

Correspondência

com o autor:

Hospital de Santa Maria
Departamento de Neurocirurgia
Av. Prof. Egas Moniz,
1649-035 Lisboa, Portugal
diogosimao@hotmail.com

Resumo

As malformações cavernosas cerebrais supratentoriais são uma causa conhecida de epilepsia. A excisão por microcirurgia permanece a principal forma de tratamento da epilepsia refratária relacionada com cavernomas. No entanto, diversos aspetos referentes à avaliação pré-cirúrgica, decisão de tratamento, técnica cirúrgica escolhida e fatores de prognóstico permanecem sem consenso. Apresenta-se uma revisão da literatura sobre a cirurgia nas situações de epilepsia relacionada com cavernomas (ERC). A referenciação destes doentes a centros especializados em cirurgia de epilepsia deverá ser sempre ponderada, particularmente nos casos em que a relação etiológica entre as crises epiléticas e a presença de cavernoma é duvidosa.

Abstract

Supratentorial cavernous malformations are a known cause of epilepsy. The microsurgery excision of these lesions is still the main treatment for refractory epilepsy related to cavernomas. However, several aspects related to pre-surgical evaluation, treatment decision, surgical technique and prognostic factors remain without consensus. We present a review of the literature on epilepsy surgery related to cavernomas. The referral of these patients to specialized epilepsy surgery centers should always be considered, particularly when the etiological relationship between seizures and the presence of a cavernoma is doubtful.

Introdução

As malformações cavernosas cerebrais, também designadas de angiomas cavernosos ou simplesmente cavernomas, correspondem a lesões vasculares circunscritas, constituídas por vasos sinusóides irregulares e com uma única camada endotelial, sem envolvimento direto do parênquima cerebral circundante. Não são visualizáveis em angiografia cerebral dado o baixo fluxo presente nos seus pequenos vasos e à ausência de vasos arteriais aferentes com fluxo significativo. Contudo, estão frequentemente associadas a anomalias venosas. Na ressonância magnética (RM), particularmente nas ponderações T2 e T2* *gradient echo*, podem apresentar um aspeto em “popcorn”. Esta característica resulta da heterogeneidade de sinal do seu interior decorrente da própria arquitetura capilar e da existência de tecido gliótico, calcificações, hemorragias e fenómenos trombóticos intralesionais, bem como da presença de um halo periférico hipointenso que corresponde à deposição de hemossiderina subsequente a hemorragias^{1,2}. Estima-se uma prevalência de 0,4 a 0,9% na população geral, constituindo 5-20% das malformações vasculares cerebrais³. Relativamente à localização, 48-86% são supratentoriais, 4-35% do tronco cerebral e 5-10% encontram-se nos núcleos cinzentos da base⁴. Em 23 a 50% dos casos⁵, têm uma apresentação múltipla que é mais frequente nas situações hereditárias. Três genes já foram relacionados com 80% dos casos de cavernomatose familiar⁶: CCM tipo 1 (gene KRIT1 localizado no cromossoma 7q11-22), CCM tipo 2 (gene MGC4607, 7p15-13) e CCM tipo 3 (PDCD10, 3q25.2-q27). Outros genes ainda não identificados deverão estar também envolvidos na existência de subtipos familiares. O diagnóstico diferencial é feito com outras malformações vasculares como as anomalias venosas do desenvolvimento, malformações arterio-venosas, telangiectasias capilares e a angiomatose leptomeníngea (síndrome Sturge-Weber).

Epilepsia relacionada com cavernomas (ERC)

As crises convulsivas são a apresentação clínica mais frequente dos cavernomas cerebrais supratentoriais, ocorrendo em 40 a 70% dos casos^{7,8}. O defeito neurológico focal, as cefaleias ou a ocorrência de uma hemorragia cerebral constituem outras formas de apresentação. A localização supratentorial, particularmente a mesio-temporal, e o envolvimento cortical são considerados fatores de risco estabelecidos para a existência de ERC⁹.

Por outro lado, o número de cavernomas, a sua dimensão e a do anel de hemossiderina não demonstraram ser fatores de risco consistentes para a ERC^{10,11,12}. O risco de novas crises estima-se em 1,5-2,4%/doente-ano¹³.

Os mecanismos fisiopatológicos que conduzem à ERC são provavelmente múltiplos. As microhemorragias e os depósitos de hemossiderina no parênquima circundante têm sido propostos como causas de hiperexcitabilidade neuronal. Outras alterações estruturais como a reação astrogial que está presente na periferia dos cavernomas também pode ter um papel na epileptogénese. Presume-se que os astrócitos possam contribuir com a libertação de neurotransmissores excitatórios¹⁴ e reduzir a presença de adenosina que é considerada um dos principais fatores endógenos anticonvulsivos, através da produção de adenosina cinase¹⁵. A associação entre displasia cortical e cavernomas também está descrita na literatura¹⁶ e poderá ser outro mecanismo de epileptogénese.

Diagnóstico e considerações pré-cirúrgicas

Em 2011, Von der Berlie et al.¹⁷ publicou uma revisão mostrando que a avaliação pré-cirúrgica e tratamento dos doentes com ERC ainda é bastante variável consoante o hospital em que são tratados, não havendo nenhum algoritmo terapêutico estabelecido. Por forma a minimizar este aspeto, a *International League Against Epilepsy* (ILAE) publicou em 2013 um relatório⁹ em que reúne a principal literatura referente à ERC bem como estabelece recomendações para a sua avaliação e tratamento. Este trabalho é uma das principais referências usadas pelo nosso centro de cirurgia de epilepsia do Centro Hospitalar Lisboa Norte.

Nas situações de cavernomas incidentais ou naqueles que se manifestam sem crises epiléticas, a taxa de aparecimento de crises após 5 anos de follow-up é baixa, rondando os 4 a 6%¹². Deste modo, a utilização profilática de antiepiléticos não é habitualmente recomendada.

Por outro lado, após uma primeira crise epilética, o risco de recorrência ultrapassa os 90%¹², justificando a introdução de terapêutica farmacológica anticonvulsiva. Contudo, estes doentes poderão apresentar outras manifestações clínicas não relacionadas com os cavernomas como episódios paroxísticos psicogénicos não convulsivos ou crises convulsivas de origem distinta da localização dos cavernomas. Deste modo, tal como

referido por determinadas recomendações (NICE 2012 e *Cavernoma Alliance* 2012), um doente com cavernoma cerebral que apresente crise convulsiva deverá ser referenciado a um centro especializado em epilepsia por forma a avaliar a relação causal entre o cavernoma cerebral e as crises convulsivas. Este diagnóstico deverá basear-se não só na anamnese, com particular destaque para a sintomatologia ictal, como no vídeo-EEG.

O tratamento conservador com a medicação antiepiléptica tem sido a opção mais frequente nos doentes com apenas uma crise inaugural^{7,18,19}. Estima-se que entre 47 a 60% dos casos com ERC, a medicação antiepiléptica seja suficiente no controlo das crises⁹. Nestes casos um follow-up com o epileptologista pode ser suficiente. Contudo, a opção do tratamento conservador inicial acarreta riscos, nomeadamente o risco de hemorragia, a possibilidade de efeitos secundários da medicação antiepiléptica e o potencial desenvolvimento de epileptogénese secundária²⁰. Por oposição, a localização em áreas eloquentes ou de difícil acesso cirúrgico favorece a manutenção do tratamento farmacológico em detrimento da cirurgia. Fernández *et al.* não encontrou diferença estatisticamente significativa no controlo das crises nos doentes com ERC não refratária²¹. Assim, o benefício para uma intervenção cirúrgica de ressecção nas situações de epilepsia não refratária permanece duvidoso dada a ausência de estudos prospetivos randomizados.

Entre 35 a 40% dos casos de ERC são fármaco-resistentes^{22,23}, sendo aconselhado a sua referenciação para centros especializados em cirurgia de epilepsia. A falha no controlo da epilepsia com o primeiro antiepiléptico é considerada por vários autores como suficiente para a referenciação para cirurgia⁹. De igual forma, doentes com crises raras mas com sintomatologia na crise e/ou presença de spikes inter-ictais no vídeo-EEG consistentes com a localização do cavernoma, deverão também ser referenciados⁹. Este encaminhamento para centros especializados não deverá ser protelado, visto que o prognóstico do controlo da epilepsia pós-operatório parece relacionar-se com o seu tempo de evolução. O controlo das crises após a cirurgia é menos favorável nas situações de longa duração, quer em doentes adultos²⁴ quer em doentes em idade pediátrica^{25,26}.

A realização do vídeo-EEG antes da cirurgia torna-se particularmente pertinente nos casos de epilepsia de longa duração, na presença de lesões múltiplas epilep-

togénicas ou quando as características clínicas da crise não aparentam estar relacionadas com a localização do cavernoma. No caso do vídeo-EEG identificar zonas epileptogénicas distantes do cavernoma, deverá ser equacionada a possibilidade de reavaliação imagiológica com o objetivo de procurar outras lesões não identificadas no exame prévio. Damman *et al.* verificou que a utilização de sequências SWI (*Susceptibility Weighted Imaging*) na RM permite avaliar com melhor detalhe a presença de malformações cavernosas, sobretudo em aparelhos com campos magnéticos superiores ($\geq 3T$).

Outras técnicas não invasivas como o SPECT ictal, a magnetoencefalografia, o FDG-PET interictal e o ESI (*Electric Source Imaging*) poderão trazer alguma ajuda adicional na identificação de áreas epileptogénicas/irritativas, mas atualmente são consideradas apenas como opcionais.^{28,29,30,31,32}

A presença de cavernomas múltiplos num doente com epilepsia medicamente refratária obriga a uma investigação pré-operatória no sentido de identificar qual a lesão ou lesões epileptogénicas. No estudo de Rocamora *et al.*³³, em todos os doentes com cavernomas múltiplos ($n=11$) foi identificado um único cavernoma responsável pela epilepsia, com favorável controlo das crises após a sua remoção. De igual forma, von der Brille *et al.*³⁴ mostrou haver benefício na remoção do cavernoma relacionado com as crises, mesmo na presença de outros cavernomas que não eram retirados.

A utilidade do uso da eletrocorticografia intra-operatória (ECoG) para a obtenção de um melhor controlo da epilepsia carece ainda de uma comprovação baseada em estudos randomizados. Contudo, vários pequenos estudos controlados sugerem que as ressecções realizadas com o apoio da ECoG permitem um melhor resultado no controlo das crises, particularmente em cirurgias do lobo temporal³⁵.

Abordagem cirúrgica

A cirurgia de ressecção é considerada um procedimento seguro e eficaz nos casos de ERC fármaco-resistente ou em cavernomas com risco hemorrágico elevado. No entanto, qual a melhor estratégia cirúrgica capaz de maximizar o controlo das crises epiléticas mantém-se alvo de debate³⁶. As discrepâncias entre os vários trabalhos publicados no que se refere à seleção dos doentes, ao tipo de epilepsia, à localização dos cavernomas, tipos de avaliação pré-operatória e às abordagens cirúrgicas

realizadas, dificultam a retirada de conclusões sobre esta temática. A técnica de microcirurgia é considerada como padrão para a cirurgia, estando a escolha entre a abordagem sulcal ou transcortical dependente da preferência do cirurgião e da localização do cavernoma. O cavernoma deverá ser removido na sua totalidade uma vez que remoções subtotais estão associadas a um aumento do risco da recorrência das crises³⁷. Porém, os angiomas venosos que por vezes se associam aos cavernomas deverão ser preservados, dada a possibilidade de enfarte venoso caso sejam removidos^{38,39}.

Talvez a questão mais importante se relacione com a extensão da remoção cirúrgica³⁶. Para além da lesionectomia faz sentido a remoção do anel de hemossiderina circundante? Em que situações poderá ser também necessário a remoção de córtex epileptogénico?

Num grupo de 36 doentes, Jin *et al.*²⁰ mostrou vantagem na remoção total do anel de hemossiderina circundante, obtendo taxas de controlo total da epilepsia (Engel I) de 90,5% num follow-up de 18 meses (por oposição a 60% no grupo submetido a uma remoção parcial do anel de hemossiderina). De igual forma, Wang *et al.*⁴⁰ obteve uma taxa estatisticamente superior de controlo da epilepsia, após um ano de follow-up, no grupo de doentes com remoção completa do anel de hemossiderina. Por oposição, outros autores não confirmaram que a remoção do anel de hemossiderina influencia o *outcome*^{41,42,43}.

A extensão da zona epileptogénica para fora da região perilesional poderá ser outra explicação para a persistência de crises após a cirurgia. A presença de redes de dispersão foi observada em casos de lesão epileptogénica focal como displasias corticais e tumores disemбриoplásticos^{44,45} e é provavelmente um fator prognóstico relacionado com o controlo da epilepsia. Sevy *A et al.*³ avaliou 6 doentes com ERC refratária através de Estereo-EEG e concluiu que a zona epileptogénica era complexa na maioria dos casos (5 em 6) e ultrapassava largamente os limites da área perilesional, podendo esta nem estar relacionada com o início das crises. Deste modo, em caso de suspeita de outras áreas de início das crises afastadas da região perilesional, poderá ser necessário a realização de avaliação invasiva.

Yeon *et al.*⁴⁶ recomenda uma lesionectomia alargada no caso de cavernomas associados a epilepsia fármaco-resistente e de localização extratemporal, devendo ser ponderada uma lobectomia temporal nas situações de

localização mesiotemporal. Em doentes com cavernoma mesiotemporal no hemisfério dominante, a avaliação estrutural e funcional do hipocampo deverá ser incluída no planeamento cirúrgico, de maneira a equacionar qual a extensão da remoção cirúrgica (lesionectomia apenas vs lesionectomia alargada vs lesionectomia e amigdalohipocampectomia). Em caso de esclerose mesial homolateral, para além da remoção do cavernoma, deverá ser realizada a amigdalohipocampectomia.

Relativamente à radiocirurgia, o seu papel no tratamento dos cavernomas permanece controverso. Os poucos estudos publicados apresentam resultados conflitantes no que se refere à diminuição da taxa de re-hemorragia e no controlo da epilepsia⁴⁷. Têm sido reportadas taxas de melhoria da frequência das crises após radiocirurgia entre 45% a 65%^{48,49}. No entanto, as possíveis complicações neurológicas resultantes do edema pós-tratamento e a persistência de um risco de re-hemorragia, mantêm a excisão microcirúrgica como principal técnica de tratamento. Por outro lado, as indicações específicas e as doses apropriadas na radiocirurgia não foram ainda estabelecidas⁹.

Resultado pós-cirúrgico

A maioria dos trabalhos de séries retrospectivas publicadas até à data reportam taxas de controlo da epilepsia após cirurgia de 65 a 84%^{9,50}. Numa das maiores séries publicadas com 168 doentes⁵¹, 70% dos doentes classificaram-se com Engel classe I no primeiro ano de seguimento pós-operatório, diminuindo nos anos seguintes para 68 e 65%.

O relatório de 2013 da ILAE resume os principais fatores preditores do controlo da epilepsia pós-operatório⁹. Cavernomas de menores dimensões (<1,5 cm de diâmetro)⁴⁶, epilepsia com menor tempo de duração^{43,46} e a existência de apenas crises focais⁵¹ são fatores que poderão determinar um melhor resultado.

O papel da extensão da remoção cirúrgica permanece incerto dada as amostras pequenas e a natureza retrospectiva dos estudos⁵². Estudos prospetivos multicêntricos deverão ser realizados para a correta comparação da lesionectomia com remoções cirúrgicas mais extensas. No entanto, dada impossibilidade de criação atual de *guidelines* baseadas em trabalhos com nível I de evidência e uma vez que as crises convulsivas deverão ter origem no tecido cortical circundante e não no próprio cavernoma, Rosenow *et al.*⁹ recomendam a ressec-

ção das áreas corticais com gliose ou com depósitos de hemossiderina circundantes ao cavernoma, se não expectável um defeito neurológico subsequente.

Conclusão

A excisão por microcirurgia permanece como a principal forma de tratamento dos cavernomas, particularmente nos casos com epilepsia medicamente refratária. Estudos prospetivos e multicêntricos são ainda necessários para a correta comparação entre técnicas e estratégias cirúrgicas, bem como estabelecer quais os principais fatores de prognóstico para controlo das crises. Considera-se que os casos mais complexos de ERC, sobretudo quando a relação etiológica é duvidosa, deverão ser avaliados num centro neurocirúrgico especializado em cirurgia da epilepsia de maneira a otimizar o seu tratamento. ■

Bibliografia

- Iza-Vallejo B, Mateo-Sierra O, Mosqueira-Centurión B, Ruiz-Juretschke F, Carrillo R; Cavernomas cerebrales. Revisión y actualización etiológica, clínica y terapéutica. *Rev Neurol* (2005) 41(12):725-32.
- IMouchtouris N, Chalouhi N, Chitale A, Starke R, Tjoumakaris S, Rosenwasser R, Jabbour P; Management of cerebral cavernous malformations: from diagnosis to treatment. *ScientificWorldJournal* (2015): 808314
- ISevy A, Gavaret M, Trebuchon A, Vaugier L, Wendling F, Caron R, Regis J, Chauvel P, Gonigal A, Bartolomei F; Beyond the lesion: The epileptogenic networks around cavernous angiomas. *Epilepsy Research* (2014) 108, 701-708.
- IGross B, Batjer H, Awad I, Bendok B; Cavernous malformations of the basal ganglia and thalamus. *Neurosurgery* (2009); 65:7-18
- IMoran N, Fish D, Kitchen N, Shorvon S, Kendall B, Stevens J; Supratentorial cavernous haemangiomas and epilepsy: a review of the literature and case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1999); 66:561-568
- IWang Q; Update on the molecular genetics of vascular anomalies. *Lymphat Res Biol* (2005) 3:226-233.
- IAwad I, Jabbour P; Cerebral cavernous malformations and epilepsy. *Neurosurg Focus* (2006) 21.e7
- IFerrier C, Aronica E, Leijten F, Spliet W, Boer K, van Rijen P, van Huffelen A; Electrocorticography discharge patterns in patients with a cavernous hemangioma and pharmacoresistent epilepsy. *J Neurosurg* (2007) 107:495-503.
- IRosenow F, Alonso-Vanegas M, Baumgartner C, Blumcke I, Carreño M, Gizewski E, Hamer H, Knake S, Kahane P, Lüders H, Mathern G, Menzler K, Miller J, Otsuki T, Özkara C, Pitkänen A, Roper S, Sakamoto A, Sure U, Walker M, Steinhoff B; for the Surgical Task Force, Commission on Therapeutic Strategies of the ILAE. Cavernoma Related Epilepsy (CRE): review and recommendations for management: report of the surgical task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2013; 54:2025-2035.
- IRobinson J, Awad I, Magdinec M, Paranandi L. Factors predisposing to clinical disability in patients with cavernous malformations of the brain. *Neurosurgery* (1993) 32:730-735.
- IMenzler K, Chen X, Thiel P, Iwinska-Zelder J, Miller D, Reuss A, Hamer HM, Reis J, Pagenstecher A, Knake S, Bertalanffy H, Rosenow F, Sure U. Epileptogenicity of cavernomas depends on (archi-) cortical localization. *Neurosurgery* (2010) 67:918-24.
- IJosephson C, Leach J, Duncan R, Roberts R, Counsell C, Salman R. Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations prospective population-based study. *Neurology* (2011) 76:1548-1554.
- IKim J, Kim C, Chung C. Longitudinal changes in seizure outcomes after resection of cerebral cavernous malformations in patients presenting with seizures: a long-term follow-up of 46 patients. *Acta Neurochir* (2014) 156:1539-1547
- ISiefert G, Schilling K, Steinhäuser C. Astrocyte dysfunction in neurological disorders: a molecular perspective. *Nat Rev Neurosci* (2006) 7:194-206.
- IFedele D, Gouder N, Guttinger M, Gabernet L, Scheurer L, Rulicke T, Crestani F, Boison D. Astroglialosis in epilepsy leads to overexpression of adenosine kinase, resulting in seizure aggravation. *Brain* (2005) 128:2383-2395.
- IMaciunas J, Syed T, Cohen M, Werz M, Maciunas R, Koubeissi M. Triple pathology in epilepsy: coexistence of cavernous angiomas and cortical dysplasias with other lesions. *Epilepsy Res* (2010) 91:106-110.
- IVon der Brölie C, Schramm J. Cerebral cavernous malformations and intractable epilepsy: the limited usefulness of current literature. *Acta Neurochir* (2011) 153:249-259
- IFeroli P, Casazza M, Marras C, Mendola C, Franzini A, Broggi G. Cerebral cavernomas and seizures: a retrospective study on 163 patients who underwent pure lesionectomy. *Neurol Sci* (2006) 26:390-394.
- IBatra S, Lin D, Recinos PF, Zhang J, Rigamonti D. Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol* (2009) 5:659-670.
- IJin Y, Zhao C, Zhang S, Zhang X, Qiu Y, Jiang J. Seizure outcome after surgical resection of supratentorial cavernous-malformations plus hemosiderin rim in patients with short duration of epilepsy. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 119 (2014) 59-63
- IFernandez S, Miro J, Falip M, Coello A, Plans G, Catañer S, Acebes J. Surgical versus conservative treatment in patients with cerebral cavernomas and non refractory epilepsy. *Seizure* 21 (2012) 785-788
- IKondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR. The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg* (1995) 83:820-824.
- IChang E, Gabriel R, Potts M, Garcia P, Barbaro N, Lawton M. Seizure characteristics and control after microsurgical resection of supratentorial cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery* (2009) 65:31-37; discussion 37-38.
- IStavrou I, Baumgartner C, Frischer JM, Trattnig S, Knosp E. Longterm seizure control after resection of supratentorial cavernomas: a retrospective single-center study in 53 patients. *Neurosurgery* (2008) 63:888-896.
- IVon der Brölie C., Kuczaty S, von Lehe M. Surgical management and long-term outcome of pediatric patients with different subtypes of epilepsy associated with cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg Pediatrics* (2014) 13:699-705
- IHugelshofer M, Acciarri N, Sure U, Georgiadis D, Baumgartner RW, Bertalanffy H, Siegel AM. Effective surgical treatment of cerebral cavernous malformations: a multi-center study of 79 pediatric patients. *J Neurosurg Pediatr* (2011) 8:522-525
- IDammann P, Barth M, Zhu Y, Maderwald S, Schlamann M, Ladd ME, Sure U. Susceptibility weighted magnetic resonance imaging of cerebral cavernous malformations: prospects, drawbacks, and first experience at ultra-high field strength (7-Tesla) magnetic resonance imaging. *Neurosurg Focus* (2010) 29:E5.
- IStefan H, Hammen T. Cavernous haemangiomas, epilepsy and treatment strategies. *Acta Neurol Scand* (2004) 110:393-397.
- IDing L, Worrell GA, Lagerlund TD, He B. 3D source localization

- tion of interictal spikes in epilepsy patients with MRI lesions. *Phys Med Biol* (2006) 51:4047–4062.
30. IJin K, Nakasato N, Shamoto H, Kanno A, Itoyama Y, Tomi-naga T. Neuromagnetic localization of spike sources in perilesional, contralateral mirror, and ipsilateral remote areas in patients with cavernoma. *Epilepsia* (2007) 48:2160–2166.
 31. IWang L, Mathews GC, Whetsell WO, Abou-Khalil B. Hy-permotor seizures in patients with temporal pole lesions. *Epilepsy Res* (2008) 82:93–98.
 32. IKraemer DL, Griebel ML, Lee N, Friedman AH, Radtke RA. Surgical outcome in patients with epilepsy with occult vas-cular malformations treated with lesionectomy. *Epilepsia*. (1998) Jun;39(6):600-7
 33. IRocamora R, Mader I, Zentner J, Schulze-Bonhage A. Epi-lepsy surgery in patients with multiple cerebral cavernous malformations. *Seizure* (2009) 18:241–245.
 34. Ivon der Brelie C, von Lehe M, Raabe A, Niehusmann P, Urbach H, Mayer C, Elger C, Malter M. Surgical resection can be successful in a large fraction of patients with drug-resistant epilepsy associated with multiple cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery* (2014) vol74-2, 147-153
 35. ISan-Juan D, Díaz-Nuñez I, Ojeda-Baldéz M, Barajas-Juárez V, González-Hernández I, Alonso-Vanegas M, Ansche D, de la Mora J, Davila-Avila N, Romero-Gameros C, Vázquez-Gregorio R, Hernández-Ruiz A. Utility of electrocorticogra-phy in the surgical treatment of cavernomas presenting with pharmacoresistant epilepsy. *Epileptic Disord* 2014; 16 (3): 245-60
 36. ICossu M, Raneri F, Casaceli G, Gozzo F, Pelliccia V, Russo G. Surgery treatment of cavernoma-related epilepsy. *J Neuro-surg SCI* (2015); 59:237-53
 37. IKim DS, Park YG, Choi JU, Chung SS, Lee KC. An analysis of the natural history of cavernous malformations. *Surg Neurol* (1997) 48:9–17.
 38. IRabinov JD. Diagnostic imaging of angiographically oc-cult vascular malformations. *Neurosurg Clin N Am* (1999) 10:419.
 39. IBuhl R, Hempelmann RG, Stark AM, Mehdorn HM. Thera-peutical considerations in patients with intracranial venous angiomas. *Eur J Neurol* (2002) 9:165–169.
 40. IWang X1, Tao Z, You C, Li Q, Liu Y. Extended resection of hemosiderin fringe is better for seizure outcome: a study in patients with cavernous malformation associated with re-fractory epilepsy. *Neurol India*. (2013) 61(3):288-92.
 41. ID’Angelo V, De Bonis C, Amoroso R, Cali A, D’Agruma L, Guarnieri V, Muscarella L, Zelante L, Bisceglia M, Scarabino T, Catapano D. Supratentorial cerebral cavernous malforma-tions: clinical, surgical, and genetic involvement. *Neurosurg Focus* (2006) Jul 15;21(1):e9.
 42. IZevgaridis D, van Velthoven V, Ebeling U, Reulen H. Sei-zure control following surgery in supratentorial cavernous malformations: a retrospective study in 77 patients. *Acta Neurochir* (1996). 138(6):672-7.
 43. ICappabianca P, Alfieri A, Maiuri F, Mariniello G, Cirillo S, de Divitiis E. Supratentorial cavernous malformations and epilepsy: seizure outcome after lesionectomy on a series of 35 patients. *Clin Neurol Neurosurg* (1997) 99:179–183.
 44. IAubert S, Wendling F, Regis J, McGonigal A, Figarella-Branger D, Peragut J, Girard N, Chauvel P, Bartolomei F. Local and remote epileptogenicity in focal cortical dyspla-sias and neurodevelopmental tumours. *Brain: A Journal of Neurology* (2009)132, 3072—3086.
 45. IChassoux F, Rodrigo S, Mellerio C, Landre E, Miquel C, Turak B, Laschet J, Meder J, Roux F, Daumas-Duport C, Devaux B,. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors:an MRI-based scheme for epilepsy surgery. *Neurology* (2012) 79,1699—1707.
 46. IYeon JY, Kim JS, Choi SJ, Seo DW, Hong SB, Hong SC. Su-pratentorial cavernous angiomas presenting with seizures: surgical outcomes in 60 consecutive patients. *Seizure* (2009) 18:14–20.
 47. ILévêque M, Carron R, Bartolomei F, Régis J. Radiosurgical treatment for epilepsy associated with cavernomas. *Prog Neurol Surg*. (2013); 27:157-65.
 48. ILiscak R. Radiosurgery of brain cavernomas--long-term re-sults. *Prog Neurol Surg*. (2013) 27:147-56.
 49. IKida Y, Kobayashi T, Tanaka T. Radiosurgery of symptomatic angiographically occult vascular malformations with Gam-ma Knife; in Kondziolka D (ed): Radiosurgery. Basel, Karger (1995), pp 207–217.
 50. IJehi L, Palmini A, Aryal U, Coras R, Paglioli E. Cerebral cavernous malformations in the setting of focal epilepsies: pathological findings, clinical characteristics, and surgical treatment principles. *Acta Neuropathol* (2014) 128:55–65
 51. IBaumann CR, Acciarri N, Bertalanffy H, Devinsky O, Elger CE, Lo RG, Cossu M, Sure U, Singh A, Stefan H, Hammen T, Georgiadis D, Baumgartner RW, Andermann F, Siegel AM. Seizure outcome after resection of supratentorial cavernous malformations: a study of 168 patients. *Epilepsia* (2007) 48:559–563.
 52. IEnglot DJ, Han SJ, Lawton MT, Chang EF. Predictors of sei-zure freedom in the surgical treatment of supratentorial cav-ernous malformations. *J Neurosurg* (2011) 115:1169–1174.