

CAVERNOMES CÉRÉBRAUX

Histoire naturelle, facteurs aggravants

Les cavernomes cérébraux, anciennement appelés malformations vasculaires cryptiques, sont des malformations vasculaires, de type capillaire, essentiellement localisées dans le système nerveux central. Ils sont souvent associés à d'autres atteintes vasculaires et à des atteintes cutanées ou rétiniennes. Lorsqu'ils sont symptomatiques, ils se manifestent par des hémorragies, des crises convulsives et des céphalées. **Pierre Labauge***, **Alice Lebayon****

Les cavernomes cérébraux sont définis par la présence de cavités vasculaires, sans interposition de tissu nerveux, entourées d'une paroi endothéliale et d'un fin tissu conjonctif. Ils sont dépourvus d'élastine, de fibres musculaires et de membrane basale. L'observation, au sein de ces cavités, de thrombus d'âge variable et de calcifications suggère le caractère évolutif de ces lésions. Ces cavités sont alimentées par des vaisseaux de petit calibre, sans artères ni veines de drainage visibles.

D'autres malformations vasculaires coexistent fréquemment avec ces lésions,

tels des angiomes veineux, des fistules artério-veineuses, des télangectasies. La coexistence de ces malformations soulève le problème de formes de passage des cavernomes vers d'autres types de malformations vasculaires. Il semble cependant de plus en plus admis que les télangectasies et les cavernomes cérébraux sont des malformations voisines, voire identiques. Rigamonti, en 1991 (1), a proposé de les rassembler sous le terme de malformations cérébrales capillaires.

La prévalence des cavernomes, au sein de la population générale, est estimée à 0,5%. Les cavernomes sont, dans 80% des cas, situés à l'étage supratentorial, 15% étant situés dans la fosse postérieure; 5% sont médullaires. La majorité de ces lésions est unique.

L'expressivité clinique des cavernomes

solitaires semble très faible. Otten et coll. (2) ont estimé, à partir d'une étude rétrospective concernant plus de 24 000 cadavres, que seulement 5% des cavernomes avaient été symptomatiques du vivant des sujets. Cette faible expressivité explique le caractère longtemps méconnu de ces lésions.

Lorsqu'ils sont symptomatiques, leurs manifestations cliniques sont essentiellement représentées par la survenue d'hémorragies cérébrales (11-32%), de crises convulsives (38-51%), généralisées ou partielles, de signes de focalisation (12-45%) et de céphalées.

L'IRM (Fig. 1) représente actuellement le meilleur examen complémentaire à visée diagnostique. L'aspect le plus typique en est représenté par l'association en T2 d'un hyper et d'un

* Service de Neurologie, CHU de Montpellier-Nîmes. Hôpital Caremeau, Nîmes, et INSERM E 365, Faculté de Médecine Lariboisière, Paris.
** Service de Neurologie, CHU de Montpellier-Nîmes. Hôpital Caremeau, Nîmes

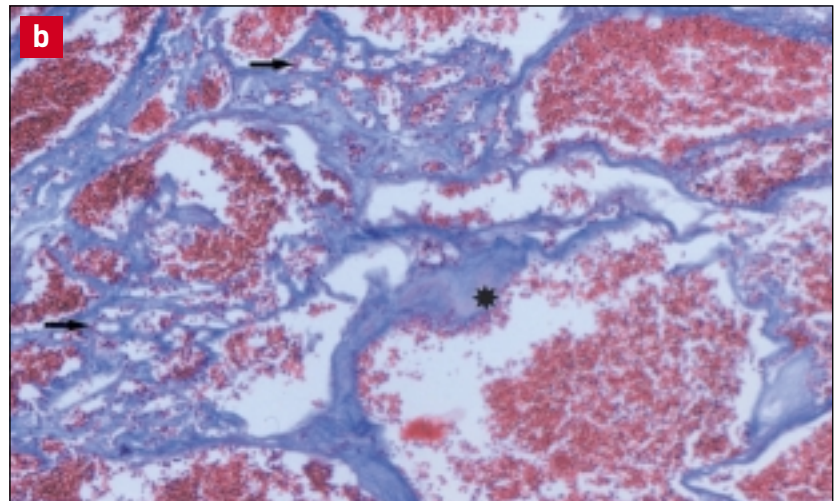


Figure 1 - Cavernome. a : IRM ; b : aspect histologique.

hyposignal, entouré d'une couronne d'hyposignal correspondant aux produits de dégradation de l'hémoglobine (dépôts d'hémosidérine). Cet aspect dit aspect en "popcorn" ou "niche d'abeille" est pratiquement spécifique des cavernomes. Certaines métastases, notamment d'origine rénale, ont pu cependant présenter le même aspect radiologique.

L'utilisation de plus en plus large de l'IRM a permis de définir différents aspects de lésions cavernomateuses (Fig. 2). Une classification a été définie par Zabramski et coll. en 1994 (3). Outre le type 2 décrit précédemment, trois autres types ont été individualisés :

- le type 1 correspond à un hypersignal en séquences pondérées T1 et T2,
- le type 3 est visible sous la forme d'un hyposignal en T1 et T2,
- le type 4 est une lésion isoT1 et isoT2 et visible uniquement en écho de gradient.

Certaines corrélations histologiques ont pu être établies. Le type 1 correspond à des hémorragies aiguës, le type 2 à des hémorragies à différents stades (aiguës, subaiguës, chroniques) et à des calcifications. Par contre, les lésions visibles sous la forme d'hyposignal en T2 ou en écho de gradient ne correspondent pas forcément à des cavernomes. Elles peuvent correspondre à des saignements anciens quelle qu'en soit la cause, aux stigmates d'une hypertension artérielle chronique, à des calcifications, voire des séquelles traumatiques.

HISTOIRE NATURELLE DES CAVERNOMES

Bien qu'il s'agisse d'une malformation vasculaire, l'évolution des cavernomes est caractérisée par des possibilités d'évolution clinique et neuroradiologique.

Leur principale modalité évolutive est caractérisée par les hémorragies, la survenue de crises d'épilepsie. Cette partie va être consacrée aux différentes

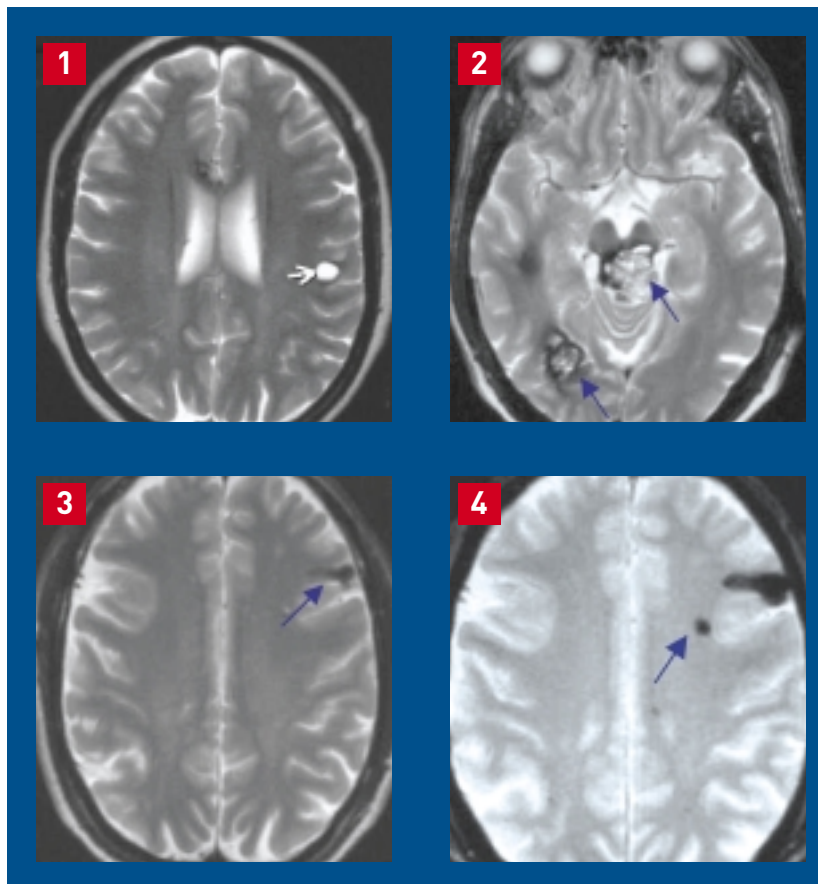


Figure 2 - La classification IRM des cavernomes en quatre types, selon Zabramski et coll. (3).

modalités évolutives de cette malformation et les facteurs pronostiques connus.

Risque hémorragique

Le risque annuel de saignement par an et par malade est estimé entre 0,8 % et 3,1 % (4, 5) et de 0,7 %/an/lésion (4).

Certains facteurs de risque ont été définis :

- **Age** : < 20 ans.
- **Sexe féminin** : 4,2 %/an/malade pour les femmes, versus 0,9 %/an/malade pour les hommes (p = 0,04) (5).
- **Taille de la lésion** : > 1 cm de diamètre.
- **ATCD d'hémorragies** : le risque annuel d'hémorragies est de 4,5 %/an versus

0,6 %/an s'il n'y a pas d'antécédent hémorragique (p = 0,028) (6).

• **Localisation dans le tronc cérébral** : d'après Porter et coll. (7), sur 173 patients avec un suivi moyen de 46 mois, le taux annuel d'hémorragies est de 0,4 %/an en cas de lésion supratentorielle et de 3,8 %/an en cas de lésion infratentorielle (p = 0,008).

• **Rôle des hormones estroprogestatives** : aucune donnée n'est admise dans la littérature. Gazzaz et coll. (8) ont rapporté le cas d'une patiente qui a présenté une hémorragie cliniquement symptomatique à chaque modification d'une contraception hormonale par voie orale. Plusieurs auteurs ont également rapporté des saignements au cours de grossesses, sans que l'on ne puisse déterminer si ces saignements étaient dus aux variations

de la volémie sanguine ou bien à des modifications hormonales. De ce fait, l'attitude par rapport à une patiente porteuse de cavernomes et qui désire une grossesse n'est pas univoque et doit être adaptée au cas par cas.

- **Rôle des anticoagulants** : ce sont des facteurs de risque de saignement et ils ne doivent être prescrits qu'en cas d'indication absolue. Aucune donnée n'est disponible sur le rôle aggravant des antiagrégants. En tout état de cause, ils doivent être évités.

■ Risque épileptique

Le risque de survenue de crises d'épilepsie est de 1,51 % à 2,4 %/an/malade (5, 9). Il semble qu'un âge d'apparition jeune, inférieur à 40 ans, soit un facteur de risque d'épilepsie pharmacorésistante (4). Le risque d'épilepsie pharmacorésistante est multiplié par 5,6 par rapport aux sujets âgés de plus de 40 ans.

■ Handicap

Le risque de handicap est lié essentiellement à la localisation du cavernome dans le tronc cérébral. Il multiplie par 6 le risque de handicap par rapport aux lésions supratentorielles (10).

■ Lésions de novo (Fig. 3)

L'apparition de lésions de novo a été observée essentiellement après un traitement par radiothérapie. Pozzati et coll. (11) ont rapporté cinq observations caractérisées par l'apparition de nouvelles lésions après un traitement par radiothérapie, dont 4 ont eu une confirmation histologique de cavernomes.

FORMES SPORADIQUES ET FAMILIALES

Les formes familiales de cavernomes ont été décrites pour la première fois en 1928 par Kufs et coll. Des observations ponctuelles ont été par la suite rapportées de manière sporadique et de façon hétérogène ; seules les publications les plus récentes ont utilisé l'IRM. Une

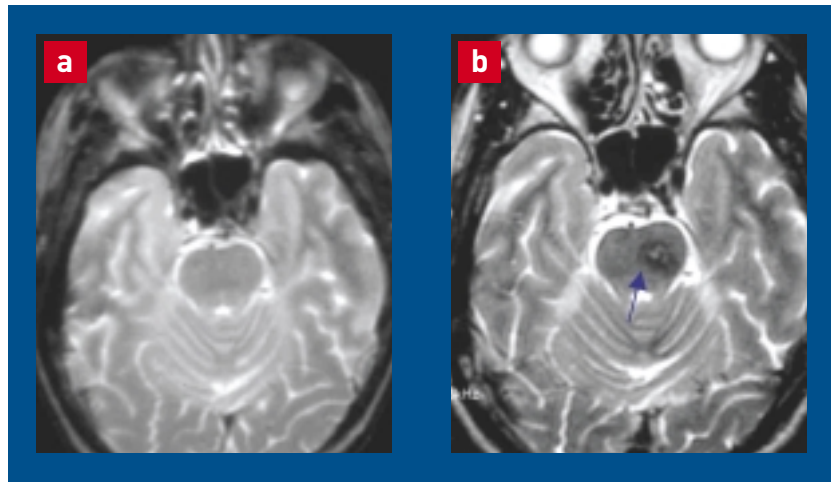


Figure 3 - Apparition d'une lésion de novo. a : IRM initiale (T2 en spin-écho) ; b : IRM de suivi à 57 mois (T2 spin-écho).

étude multicentrique française a été initiée à partir de 1995, avec pour objectifs de déterminer les caractéristiques cliniques et radiologiques des formes familiales, à partir d'une série homogène de patients porteurs de cavernomes familiaux (10).

■ Caractéristiques cliniques

La fréquence des formes familiales de cavernomes est mal connue. Rigamonti et coll. (12) l'ont estimée à 54 % de l'ensemble des patients porteurs de cavernomes. Cette valeur est probablement surestimée en raison de biais possibles de cette étude (série rétrospective, cas non consécutifs, population hispanique originaire du Nouveau-Mexique). Une prévalence comprise entre 10 et 20 % de l'ensemble des patients porteurs de cavernomes semble plus vraisemblable (Tournier-Lasserre, données personnelles).

L'une des grandes caractéristiques des formes familiales publiées dans la littérature est la multiplicité des lésions.

En fonction de ces données, nous avons étudié en IRM les apparentés de 22 sujets porteurs de cavernomes multiples et se présentant de manière sporadique (c'est-à-dire sans apparenté connu comme affecté). Cette étude a permis de montrer que les trois quart de ces patients appartenaient en fait à une forme familiale méconnue (13).

Certaines caractéristiques cliniques des formes familiales ont pu être déterminées : l'âge moyen de révélation des sujets symptomatiques (33 ans; extrêmes: 5-74 ans); les manifestations révélatrices (crises d'épilepsie - 45 % des cas -, généralisées et partielles), les hémorragies cérébrales (41 %), les signes de focalisation (11 %), les céphalées (3 %). L'âge moyen de survenue des hémorragies cérébrales est inférieur à celui des autres signes cliniques (25 ans versus 38 ans, $p < 0,001$) (13). Ces données cliniques sont cependant semblables à celles des formes sporadiques.

■ Pronostic des formes familiales

Le pronostic des formes familiales est mal connu. On estime que la majorité des patients porteurs de cavernomes familiaux (78 %) vont présenter un seul événement hémorragique symptomatique au cours de leur vie. Le nombre moyen d'événements hémorragiques symptomatiques pour les autres patients varie de 2 à 4 épisodes durant leur vie, l'intervalle moyen séparant deux événements étant de 37 mois (extrêmes : 3-138 mois). Le risque actuariel de récurrence hémorragique est de 30 % à 48 mois.

- Le suivi radiologique permet de mettre en évidence des **modifications radiologiques** des cavernomes, le plus

souvent sans traduction clinique. La fréquence des remaniements hémorragiques est de 2,5 % par lésion par an, les modifications de taille et de signal de 1,1 % et 1,7 % par lésion et par an. Le risque d'hémorragies radiologiques est deux fois plus important que dans les formes sporadiques. Ce risque est augmenté dans les lésions du tronc cérébral et dans les lésions de type 1 ; par contre la taille initiale de la lésion, l'âge jeune du sujet, le sexe féminin, ne semblent pas représenter des facteurs pronostiques en soi.

- Décrits pour la première fois par Hayman et coll. (14), **les lésions de novo** sont une des caractéristiques des formes familiales. Leur prévalence est estimée à 0,2 lésions par an et par sujet. Il s'agit le plus souvent de lésions cliniquement asymptomatiques, visibles sous la forme d'un hyposignal en T2 (48 % des cas), classées type 3 dans la classification de Zabramski et coll. (3). Certains facteurs prédisposant au développement de ces lésions ont été notés, notamment la radiothérapie, le traitement par gamma-knife. Leur signification n'est cependant pas univoque ; il peut s'agir de lésions initialement non visibles et qui augmentent de taille, soit par hémorragies, soit par prolifération endothéliale, soit de véritables nouvelles lésions. Ces caractéristiques des formes familiales de cavernomes permettent de confirmer le caractère dynamique de cette malformation, dynamique dans le temps, mais également dans l'espace.

- **Le pronostic au long cours** est relativement favorable avec, dans 80 % des cas, une autonomie conservée. Le pronostic fonctionnel dépend essentiellement des localisations dans le tronc cérébral, comme c'est le cas dans les formes sporadiques.

■ Caractéristiques radiologiques

La principale caractéristique des formes familiales de cavernomes est représentée

par la multiplicité des lésions. 83 % des sujets ont plus de deux lésions, avec un nombre moyen de 7 lésions par sujet sur les séquences T2 (extrêmes : 1-51). 80 % de ces lésions sont retrouvées à l'étage supratentorial. La répartition suivant le type de signal met en évidence une prépondérance des lésions visibles sous la forme d'un hyposignal (70 %) (type 3), 23 % ayant un signal mixte (type 2) et 7 % se présentant sous la forme d'un hypersignal en T1 et T2 (type 1). Certains sujets ont uniquement des lésions en hypoT1 et T2 (type 3), sans aspect typique (type 2) individualisé.

- **L'étude en IRM** des sujets à risque (issus d'un parent atteint) et cliniquement asymptomatiques a permis de montrer que la moitié d'entre eux était porteuse de cavernomes silencieux. Le nombre moyen de lésions chez ces sujets était en T2 de 5 (extrêmes : 1-47), valeur semblable à celle retrouvée chez les sujets symptomatiques (13). Ces données permettent de conclure que l'expressivité clinique des formes familiales de cavernomes est plus importante que dans les formes sporadiques, sans que le caractère symptomatique ou asymptomatique ne dépende du nombre moyen de lésions. La répartition des lésions entre l'étage supra et infratentorial est similaire à celle des sujets symptomatiques. Les lésions de type 1 sont moins fréquentes chez les sujets asymptomatiques, les autres types de lésions étant retrouvés dans les mêmes proportions.

- L'étude des formes familiales a permis par ailleurs d'évaluer la sensibilité de **l'écho de gradient** dans la détection des lésions infracliniques. Le nombre moyen de lésions en T2 est de 5 par sujet, il est de 16 en écho de gradient ($p < 0,001$). Un tiers des sujets porteurs de cavernome unique en T2 s'est avéré en fait avoir des lésions multiples en écho de gradient. De plus, 5 % des sujets ayant une IRM normale en T2 ont en fait des lésions en écho de gradient et passent ainsi du statut sain au statut affecté. Le risque

d'erreur de porter un statut sain en T2 est donc de 5 %, ce qui renforce la nécessité d'étudier systématiquement les apparentés des patients ayant des cavernomes familiaux en écho de gradient.

■ Corrélation du nombre de lésions et de l'âge

Bien qu'il s'agisse d'une malformation vasculaire, les angiomes caverneux doivent être considérés comme des lésions évolutives. Le nombre de lésions est statistiquement corrélé à l'âge des sujets avec un nombre moyen de 5 lésions chez les sujets de moins de 50 ans, et de 15 chez les sujets de plus de 50 ans ($p < 0,0001$). Cette augmentation du nombre moyen de lésions est surtout constatée chez les sujets âgés de plus de 50 ans. Cette corrélation avec l'âge est confirmée par la constatation de l'apparition de nouvelles lésions dans le temps (lésions de novo) (15).

Kattapong et coll. (16) ont estimé que le nombre moyen de lésions augmente d'une lésion par décennie. Sur un suivi rétrospectif de 40 sujets sur 3 ans, 28 % d'entre eux vont présenter de nouvelles lésions, essentiellement visibles sous la forme d'hyposignal en T1 et T2, et le plus souvent cliniquement asymptomatiques. Certains facteurs prédisposants ont été notés, comme un traitement par radiothérapie.

■ Autres localisations et malformations associées

- **D'autres types de malformations vasculaires cérébrales** sont associés aux cavernomes cérébraux : télangectasies, angiomes artérioveineux, angiomes veineux. Ces derniers, actuellement regroupés sous le terme d'anomalies de développement veineux (DVA), sont le plus souvent de découverte fortuite et sont rarement symptomatiques. Leur potentiel évolutif et hémorragique est particulièrement faible.

- **Les localisations extra-neurologiques** sont de plus en plus reconnues.

L'observation anatomo-clinique de Wood en 1957 (17) est à ce titre remarquable, avec mise en évidence chez un patient porteur de cavernomes cérébraux multiples, de localisations cardiaques, rénales, surrenaliennes et cutanées. L'étude anatomopathologique des localisations extraneurologiques dans cette même observation a permis de montrer qu'il s'agissait de malformations de type capillaire, aspect similaire à celui des cavernomes cérébraux.

Les localisations les plus documentées sont les localisations cutanées et rétinienne.

- **De multiples malformations cutanées** ont été décrites : nodules bleus, angiomes plans, angiokératomes multiples éruptifs d'évolution subaiguë. Une malformation stéréotypée a été décrite dans quatre familles françaises avec coségrégation de cavernomes cérébraux et cutanés. L'atteinte cutanée est extrêmement homogène : il s'agit de lésions congénitales, non évolutives, uniques, situées le plus souvent sur la cuisse ou le bras. Elles sont constituées d'un angiome veineux sous-cutané, d'un angiome plan cutané et d'une partie superficielle hyperkératotique. L'étude histologique met en évidence une dilatation des capillaires, intéressant le derme et l'hypoderme, associée à une ortho et hyperkératose. Suivant les critères de l'*International Society for the Study of Vascular Malformations*, ils ont été regroupés sous le terme d'angiome capillaro-veineux hyperkératotique (HCCVMs). A notre connaissance, cet aspect n'a jamais été décrit de façon isolée (18-20).

- **L'atteinte rétinienne** est encore plus rare. Il s'agit de malformations vasculaires, mises en évidence au fond d'œil ou à l'angiographie à la fluorescéine, de type capillaire, unilatérales, en général asymptomatiques. Leur observation chez un sujet sans antécédent neurologique doit faire réaliser une IRM cérébrale afin de mettre en évidence des cavernomes

cérébraux asymptomatiques. De façon plus récente, ont été décrits des hémangiomes choroïdiens.

A l'issue de ces observations (21-23), il semble certain que les cavernomes puissent être localisés en dehors du système nerveux central. Ils correspondent à des malformations de type capillaire. L'absence d'évolutivité de ces lésions extraneurologiques les oppose cependant aux cavernomes cérébraux.

ÉTUDE GÉNÉTIQUE

■ Génétique médicale

L'analyse des formes familiales de cavernomes permet de mettre en évidence une transmission de type autosomal dominant (sex ratio 1/1 ; transmission de type père-fils). La moitié des sujets transmetteurs de la maladie et porteurs de lésions est cliniquement asymptomatique. Ces données permettent d'estimer le caractère incomplet de la pénétrance clinique, voisine de 50 %. Cette estimation est largement supérieure à la pénétrance estimée des formes sporadiques (5,5 %), probablement en raison du caractère multiple des cavernomes familiaux.

La pénétrance radiologique, reposant sur l'IRM incluant des séquences pondérées en écho de gradient, est très élevée, mais probablement incomplète. Il a en effet été observé des sauts de génération en IRM chez des sujets transmetteurs obligatoires.

L'âge auquel la pénétrance clinique et radiologique est complète reste inconnu. L'analyse des formes familiales permet de montrer une très grande hétérogénéité clinique et radiologique inter et intra-familiale. Il n'a pas été observé de véritable anticipation clinique.

L'étude en IRM des apparentés de cas index, porteurs de cavernomes multiples sans forme familiale avérée, a permis de montrer que 75 % d'entre eux appartiennent en fait à une forme familiale

méconnue. L'absence de mise en évidence de cavernomes chez les apparentés de patients porteurs de cavernomes multiples peut être expliquée par une néo-mutation survenue chez le cas index, une pénétrance radiologique, incomplète, voire par la survenue d'une mutation somatique (donc non transmissible) chez le cas index. Néanmoins, même chez ces patients porteurs de cavernomes multiples et restant sporadiques, l'évolutivité peut être similaire à celle des formes familiales avérées, avec apparition de lésions de novo dans le temps.

■ Génétique moléculaire

La première localisation génétique (*CCM1*) a été définie en 1995 sur le bras long du chromosome 7 (7q11-q22), à partir d'une grande famille d'origine hispanique, dans un intervalle initial de positionnement de 33 centimorgans (cM). L'analyse ultérieure de 5 familles américaines d'origine hispanique a permis de confirmer cette localisation et de réduire l'intervalle à 4 cM entre les marqueurs D7S2410 et D7S689. Toutes les familles américaines d'origine hispanique ont la particularité d'être liées au bras long du chromosome 7 et de partager un haplotype commun.

Cette observation d'effet fondateur est expliquée par la notion d'un ancêtre commun (mutation ancestrale). Fait remarquable, cet haplotype commun n'est pas partagé par les familles espagnoles originaires d'Estremadure. Cette localisation en 7q a été confirmée sur les familles françaises. On estime que 65 % des familles françaises sont liées à *CCM1*. Affection génétiquement hétérogène, deux autres localisations ont été définies sur le bras court du chromosome 7 (7p15-13) et le bras long du chromosome 3 (3q25.2-27) (24-26).

Le gène situé sur le bras long du chromosome 7 (*CCM1*) a été identifié en 1999. Différents types de mutations ont été mises en évidence : mutations ponctuelles (C-T, nt 1283; G-A nt 615; G-A, nt 261), délétions (1-84 paires de bases), insertions de nucléotides. Ces mutations ont

également été mises en évidence dans les familles où il existait une coségrégation de cavernomes cérébraux et de lésions cutanées et rétinienes (27).

Toutes ces mutations ont comme résultante une troncation de la protéine, suggérant une perte de fonction. La protéine *KRIT1* pour laquelle le code *CCM1* contient 529 acides aminés, avec un domaine riche en ankyrines. Sa fonction est inconnue chez l'homme. Elle interagit chez l'animal avec la voie de signalisation Rap1a, impliquée dans l'angiogenèse des modèles animaux.

CCM2 vient d'être identifié par notre équipe (MGC 4607) (17). *CCM3* n'est pour le moment pas identifié (28).

CONCLUSION

Les cavernomes sont des malformations vasculaires cérébrales fréquentes qui ont bénéficié de l'apport de l'IRM. Il s'agit de lésions qui sont en évolution constante, avec changement de taille, de signal. Le risque annuel de saignement est de 1%/an/malade dans les formes sporadiques et de 6%/an/malade dans les formes familiales. Le handicap est essentiellement lié à sa localisation dans le tronc cérébral.

Entre 10 et 20 % d'entre eux appartiennent à des formes familiales. L'étude de l'histoire naturelle des formes familiales a permis de mieux connaître l'évolution de cette malformation. L'identification de gènes (*CCM1/Krit1* et *CCM2/MGC 4607*)

permettra de connaître les mécanismes biologiques à l'origine de cette pathologie. ■

Avec nos remerciements au Pr François Chapon (CHU de Caen), pour l'iconographie de la figure 1.

MOTS-CLÉS

CAVERNOMES CÉRÉBRAUX,
NEUROVASCULAIRE,
MALFORMATION CÉRÉBRALE
CAPILLAIRE,
GÉNÉTIQUE, COMPLICATIONS,
HÉMORRAGIE, ÉPILEPSIE,
ATTEINTES CUTANÉES,
ATTEINTES RÉTINIENNES,

BIBLIOGRAPHIE

- Rigamonti D, Johnson PC, Spetzler RF et al. Cavernous malformations and capillary telangiectasia: a spectrum within a single pathological entity. *Neurosurgery* 1991; 8: 60-64.
- Otten P, Pizzolato GP, Rilliet B, Berney J. A propos de 131 cas d'angiomes caverneux (cavernomes) du SNC, repérés par l'analyse rétrospective de 24 535 autopsies. *Neurochirurgie* 1989; 35: 82-83.
- Zabramski JM, Washer TM, Spetzler RF et al. The natural history of familial cavernous malformations. Results of an ongoing study. *J Neurosurg* 1994; 80: 422-32.
- Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg* 1991; 75: 709-14.
- Moriarty JL, Wetzel M, Clatterbuck RE et al. The natural history of cavernous malformations: a prospective study of 68 patients. *Neurosurgery* 1999; 44: 1166-73.
- Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JRW. The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995; 83: 820-4.
- Porter PO, Willinsky RA et al. Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage. *J Neurosurg* 1997; 87: 190-97.
- Gazzaz M, Sichez JP. Saignements itératifs d'un organe cavernoux sous traitement hormonal. *Neurochirurgie* 1999; 45: 413-16.
- DelCurling OD Jr, Kelly DL Jr, Elster AD et al. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg* 1991; 75: 702-8.
- Kuppersmith MJ, Kalish H et al. Natural history of brainstem cavernous malformations. *Neurosurgery* 2001; 48: 47-54.
- Pozzati E, Acciari N, Tognetti F et al. Growth, subsequent bleeding and de novo appearance of cerebral angiomas. *Neurosurgery* 1996; 4: 662-70.
- Rigamonti D, Hadley MN, Drayer BP et al. Cerebral cavernous malformations. Incidence and familial occurrence. *N Engl J Med* 1988; 319: 343-47.
- Labauge P, Laberge S, Brunereau S et al, et la Société française de Neurochirurgie. Hereditary cerebral cavernous angiomas: clinical and genetic features in 57 French families. *Lancet* 1998; 352: 1892-97.
- Hayman LA, Evans RA, Ferrel RE. Familial cavernous angiomas: natural history and genetic study over a 5-year period. *Am J Med Genet* 1982; 11: 147-60.
- Brunereau L, Laberge S, Lévy C, Houtteville JP, Labauge P. De Novo lesions in the familial form of cerebral cavernous angiomas: clinical and MR features in 29 non-hispanic families. *Surgical Neurology* 2000; 53: 475-83.
- Kattapong VJ, Hart BL, Davis LE. Familial cerebral cavernous angiomas: clinical and radiologic studies. *Neurology* 1995; 45: 492-7.
- Wood MW, White RJ, Kernohan KW. Cavernous hemangiomas involving the brain, spinal cord, heart, skin and kidney. Report a case. *Staff Meetings of the Mayo Clinic* 1957; 32: 249-54.
- Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (New Issues). *Advances in Dermatology* 1998; 13: 375-423.
- Labauge P, Enjolras O, Bonerandi JJ et al. An association between autosomal dominant cerebral cavernomas and a distinctive hyperkeratotic cutaneous vascular malformation in 4 families. *Ann Neurol* 1999; 45: 250-54.
- Eerola I, Plate KH, Spiegel R et al. *KRIT1* is mutated in hyperkeratotic cutaneous capillary-venous malformation associated with cerebral capillary malformation. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1351-5.
- Messmer E, Font RL, Laqua H et al. Cavernous hemangioma of the retina. Immunohistochemical and ultrastructural observations. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 413-8.
- Messmer E, Laqua H, Wessing A et al. Nine cases of cavernous hemangioma of the retina. *Am J Ophthalmol* 1983; 95: 383-90.
- Moffat KP, Lee MS, Ghosh M. Retinal cavernous hemangioma. *Can J Ophthalmol* 1988; 23: 133-5.
- Craig HD, Günel 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; 12: 1851-58.
- Dubovsky J, Zabramski JM, Kurth J et al. A gene responsible for cavernous malformations of the brain maps to chromosome 7. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 453-8.
- Gil-Nagel A, Dubovsky J, Wilcox KJ et al. Familial cerebral cavernous angioma: a gene localized to a 15 cM interval on chromosome 7q. *Ann Neurol* 1996; 39: 807-10.
- Laberge-Le Couteux S, Jung HH, Labauge P et al. Truncating mutations in *KRIT1*, a protein interacting with rap1A, cause hereditary cavernous angiomas. *Nature Genet* 1999; 23: 189-93.
- Denier C, Goutagny S, Labauge P et al. Mutations within MGC4607 gene cause cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet* (In Press).