



Een geval van capillaire misvorming: arterioveneuze misvorming type 2

Ghita Benjelloun¹,
Nicole Revenu²,
Audrey Bulinckx²

1. Dermatologie,
Grand Hôpital de Charleroi
2. Genetica,
Cliniques universitaires St-Luc

We rapporteren het geval van een 9-jarige jongen die we op spreekuur hebben gezien wegens multipale progressieve teleangiëctasieën sinds de geboorte op het gezicht en de handruggen. Zijn medische voorgeschiedenis omvat een intra-uteriene diagnose van een linker vena cava superior en een episode van neusbloeding. Uit het klinische onderzoek blijken meerdere kleine teleangiëctasieën op het gezicht (**Figuur 1 en 2**), de nek, de benen en de handruggen (**Figuur 3**), twee teleangiëctatische maculae omgeven door een anemische zoom op het linkerbeen (**Figuur 4**) en de rechterschouder en vlekken van Bier op de onderarmen en de benen (**Figuur 5**).

Het klinische beeld deed denken aan een syndroom van capillaire misvorming – arterioveneuze misvorming (CM-AVM).

Een MRI van de hersenbloedvaten gaf normale uitkomsten. Genetisch onderzoek wees op een heterozygote missense-substitutie



Figuur 1:

Multipale teleangiëctasieën op het gezicht.

Figuur 2:

Multiële teleangiëctasieën op het gezicht.



Figuur 3:

Multiële teleangiëctasieën op de handen en Bier-vlekken.



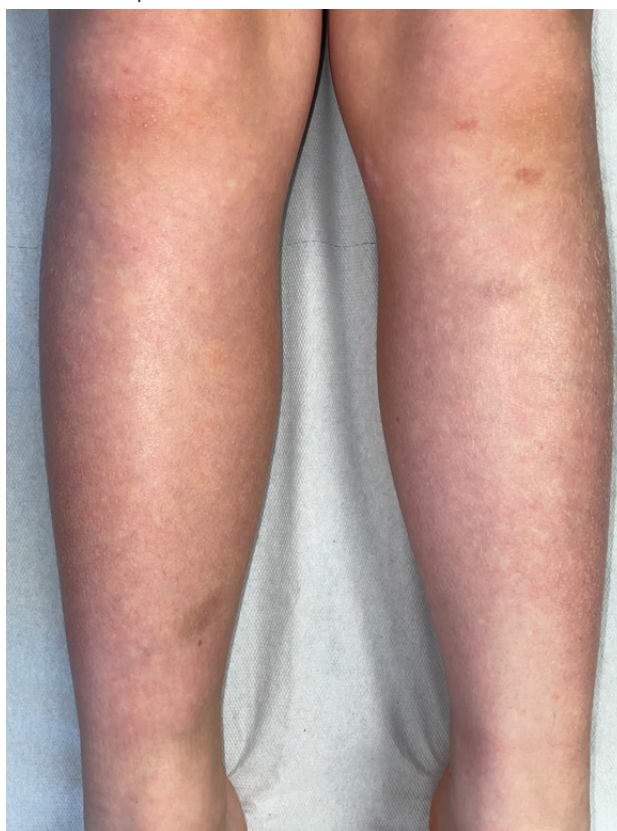
Figuur 4:

Teleangiëctatische maculae omgeven door een anemische zoom.



Figuur 5:

Bier-vlekken op de benen.



c.2512C>T, p. (Arg838Trp) in exon 15 van het EPHB4-gen en bevestigde dus de diagnose van CM-AVM type 2.

In het kader van genetisch advies werd ook een genetisch onderzoek uitgevoerd bij de ouders. De vader was heterozygoot voor de pathogene variant.

Discussie

Het syndroom van capillaire misvorming – arterioveneuze misvorming (CM-AVM) wordt gekenmerkt door multi-pele capillaire misvormingen in de huid die soms gepaard gaan met arterioveneuze misvormingen.

Het 'CM-AVM type 2'-syndroom wordt autosomaal dominant overgeërfd en wordt veroorzaakt door 'loss of function'-mutaties van EPHB4. Het 'CM-AVM type 1'-syndroom wordt veroorzaakt door heterozygote 'loss of function'-mutaties van het RASA1-gen (1).

Patiënten met een 'CM-AVM type 2'-syndroom vertonen capillaire misvormingen op het gezicht en de ledematen, vaak teleangiëctasieën en Bier-vlekken, een perifere bleke zoom rond de grootste macula van de huid en episoden van neusbloeding. Het risico op vaatmisvormingen met een hoog debiet is lager bij een 'CM-AVM type 2'-syndroom (18% versus 31% bij een 'CM-AVM type 1'-syndroom) (2).

Vaatafwijkingen kunnen arterioveneuze misvormingen of arterioveneuze fistels zijn. Die kunnen complicaties veroorzaken zoals congestief hartfalen, bloeding en neurologische sequelae. Daarom is een MRI van de hersenen en de wervelkolom geïndiceerd om een mogelijk levensbedreigende arterioveneuze misvorming op te sporen (3).

Onze patiënt vertoonde geen arterioveneuze misvorming of fistel, maar tijdens de zwangerschap is wel een linker vena cava superior ontdekt. Die misvorming is zeldzaam, het wordt teruggevonden

bij 0,3 tot 0,5% van de algemene bevolking, en veroorzaakt gewoonlijk geen symptomen noch hemodynamische weerslag (4).

In tal van studies is een correlatie beschreven tussen 'loss of function'-mutaties van het EPHB4-gen en aangeboren hartziekte. De efrine type B-receptor 4 en zijn ligand efrine B2 zijn van kritiek belang voor de ontwikkeling van het hart- en vaatstelsel tijdens de vroege embryogenese (5).

De persistentie van de linker vena cava bij onze patiënt ging niet gepaard met cardiale misvormingen en werd dan ook beschouwd als een anatomische variant die toevallig is gevonden bij een patiënt met een CM-AVM.

Conclusie

Een 'CM-AVM type 2'-syndroom is zeldzaam. Je moet eraan denken in geval van multifocale capillaire misvormingen. Het is belangrijk de diagnose te bevestigen en in voorkomend geval arterioveneuze misvormingen met een hoog debiet op te sporen. ■

Referenties

1. Amyere M, Revencu N, Helaers R, et al. Germline Loss-of-Function Mutations in EPHB4 Cause a Second Form of Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation (CM-AVM2) Deregulating RAS-MAPK Signaling. *Circulation*. 2017;136(11):1037-1048.
2. Valdivielso-Ramos M, Martin-Santiago A, Azaña JM, et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome: a multicentre study. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(2):300-305.
3. Revencu N, Boon LM, Mendola A, et al. RASA1 mutations and associated phenotypes in 68 families with capillary malformation-arteriovenous malformation. *Hum Mutat*. 2013;34(12):1632-41.
4. Savu C, Petreanu C, Melinte A, et al. Persistent Left Superior Vena Cava - Accidental Finding. *In Vivo*. 2020;34(2):935-41.
5. Adams RH, Wilkinson GA, Weiss C, et al. Roles of ephrinB ligands and EphB receptors in cardiovascular development: demarcation of arterial/venous domains, vascular morphogenesis, and sprouting angiogenesis. *Genes Dev*. 1999;13(3):295-306.

