

Un'anomalia vascolare complessa

Dr. Andrea Bassi, Dr. Carlo Mazzatenta

SOD DERMATOLOGIA, AZIENDA TOSCANA NORD OVEST, AREA LUCCA



VIII SISAV International Congress
Vascular anomalies:
update on diagnostic
and therapeutic approach
Roma
9-11 / 9 / 2021
Auditorium Valerio Nobili
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
(Sede di S. Paolo)
Viale Ferdinando Baldelli, 38
Immagine per gentile concessione della fabbrica di San Pietro in Vaticano





Sveva

- Nata c/o Pisa a 39 settimane
- Parto eutocico, perinatalità riferita nella norma
- PN 3.600 kg (25° c), L 49 cm (50° c), CC 34 cm (50° c)
- I.Apgar 9^I-9^V

Sveva al 7 giorno di vita



- Anomalia vascolare reticolare diffusa su gran parte dell'ambito cutaneo a tipo CMTC
- Ipotrofia dell'arto inferiore sx con maggiore accentuazione della trama reticolare superficiale









□ A 45 gg di vita viene effettuata **RM Total Body** con m.d.c ed **Angio-RMN**:

- asimmetrica rappresentazione degli emisferi cerebrali con vantaggio del dx ; a dx meno apprezzabile la differenziazione sostanza bianca-sostanza grigia
- No alterazione fossa cranica posteriore
- Alle immagine di ANGIO-RMN non si rivelano anomalie maggiori di calibro e decorso dei rami arteriosi principali circolo Willis



- No alterazioni vascolari a carico degli organi addominali e toraci
- Evidente asimmetria di spessore del piano adiposo superficiale e profondo con vantaggio dell'arto inferiore destro rispetto al controlaterale (con spessore del tessuto adiposo di 23,5 mm vs 16,2 mm a livello della coscia e 15mm vs 10 mm a livello della gamba)

CONCLUSIONE:

Quadro di non univoca interpretazione , necessaria ulteriore correlazione clinico laboratoristica . In particolare potrebbe rientrare nel quadro di una Klippel Trenaunay Weber Syndrome

«La sindrome angio-osteopertrofica (AOH) è una malattia congenita vascolare dell'osso (CVBS) caratterizzata dalla malformazione dei vasi di un arto, in particolare di tipo artero-venoso, che causa ipercrescimento dell'arto affetto»

- A due mesi di vita viene eseguito **prelievo ematico** e **biopsia cutanea** per sequenziamento genomico



Next Generation Sequencing
E sequenziamento mediante con
piattaforma NextSeq Illumina
analizzando pannello specifico per
malformazioni vascolari (RAS/MAPK e
PIK3CA/AKT/MTOR pathways)

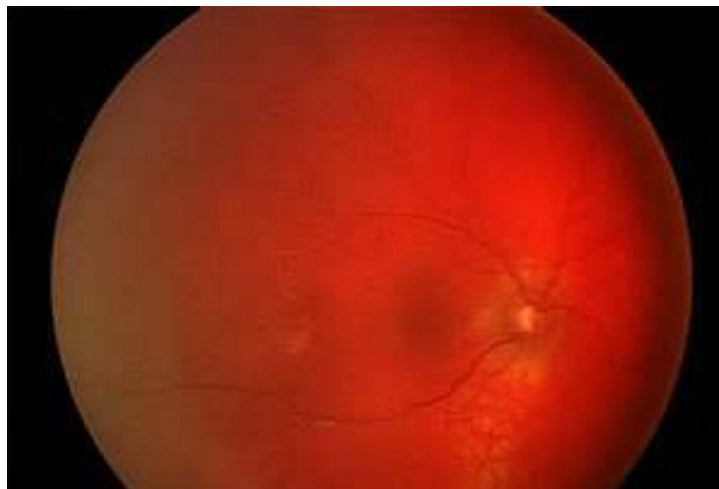
RISULTATI:

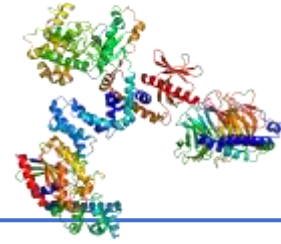
- DNA libero circolante isolato da plasma : assenza di varianti con chiaro significato patologico
- DNA genomico isolato da biopsia cutanea :

Variante somatica c.547C>T a mosaico per circa 8% del gene *GNA11*, che causa a livello proteico la sostituzione dell'aminoacido Arginina in posizione 183 con una cisteina (p.Arg183Cys)

- Assenza di lesioni riferite a glaucoma in entrambi gli occhi

- All'esame del fondo aspetto a « tomato ketchup» compatibile con sospetto Emangioma coroidale dell'occhio destro (uno dei segni tipici presenti nella SW)





- Parte di un complesso proteico di proteine segnale leganti il nucleotide della guanina (G-protein) con tre subunità alfa, beta e gamma . In questo caso si tratta della subunità alfa 11.
- Condizioni associate: Ipercalcemia autosomica dominante, Ipercalcemia Ipercalciurica familiare tipo 2
- Rari casi descritti associati a problematiche neurologiche e oculari (melanocitosi oculare, con rischio di glaucoma e Melanoma oculare)
- La variante trovata in Sveva (c.547C>T, p.Arg183Cys) è descritta anche in altre condizioni vascolari (facomatosi cesio flammea, facomatosi cesio marmorata, nevus vascularis mixtus, cutis marmorata teleangectasica congenita e alcuni casi di Sturge Weber) essendo il gene GNAQ parologo del gene GNA11

- Il gene GNAQ e GNA11 sono geni «paraloghi» cioè geni presenti all'interno dello stesso genoma che codificano per prodotti diversi ma originano da un unico gene ancestrale.

Reverse Phenotyping in Patients with Skin Capillary Malformations and Mosaic *GNAQ* or *GNA11* Mutations Defines a Clinical Spectrum with Genotype-Phenotype Correlation



Journal of Investigative Dermatology (2020) 140, 1106–1110; doi:10.1016/j.jid.2019.08.455

TO THE EDITOR

Postzygotic mutations in the genes *GNAQ/GNA11* encoding heterotrimeric G protein alpha subunits account for skin mosaic conditions with vascular or pigmentary anomalies (Couto et al., 2017; Shirley et al., 2013; Siegel et al., 2018; Thomas et al., 2016). We sought to delineate the phenotype of 32 patients with skin capillary malformations (CMs) harboring an activating postzygotic mutation in *GNA11* or *GNAQ* in affected skin. Nevus flammeus,

ipsilateral segmental overgrowth, varicose veins, and macrocephaly were associated with *GNAQ* mutations, whereas cutis marmorata, nevus anemicus, and ipsilateral hypopigmentation were associated with *GNA11* mutations. Pigmentary anomalies were only associated with pigment skin type. Additional extracutaneous features included ocular and neurological anomalies of Sturge-Weber syndrome, varicose veins with deep vein thrombosis, and hypertension with renal anomalies, encompassing a wide clinical spectrum.

All 32 patients (19 females, 13 males) aged 3 months to 67 years (median, 14 years) were referred for genetic testing because of cutaneous CMs suggesting involvement of *GNA11* or *GNAQ* and were included in the Mosaic Undiagnosed Skin Traits And Related Disorders (NCT01950975) cohort, approved by our regional institutional review board and ethics committee. Five patients with phakomatosis pigmentovascularis (PPV) were previously reported (Thomas et al., 2016). Written informed consent from all participants or their parents was obtained. Ultradeep next generation sequencing of the whole coding sequence of *GNAQ/GNA11* (600× to 6,700×) was performed on DNA from affected skin and venous

Abbreviations: CM, capillary malformation; PPV, phakomatosis pigmentovascularis

Accepted manuscript published online 11 November 2019; corrected proof published online 12 December 2019

© 2019 The Authors. Published by Elsevier, Inc. on behalf of the Society for Investigative Dermatology.



INQUADRAMENTO CLINICO DIFFICILE



- Consulato via mail con Prof. R. Happle (Freiburg, Germany)

Dear Dr. Bassi,

Thank you for your kind letter. When examining the excellent photographs, two different diagnoses are coming to my mind. Initially I was thinking that your proposal of CMTC is correct. On the other hand, some pictures remind me of nevus vascularis mixtus syndrome as delineated by Martino Ruggieri from Catania. I'm not sure whether all of the brain lesions as described by Ruggieri et al: Nevus vascularis mixtus (cutaneous vascular twin nevi) associated with intracranial vascular malformation of the Dyke-Davidoff-Masson type in two patients.

All in all, I am more in favor of CMTC, so far.

Mixed vascular nevus syndrome: a report of four new cases and a literature review

Martino Ruggieri¹, Agata Polizzi^{2,3}, Serena Strano¹, Carmelo Schepis⁴, Massimiliano Morano¹, Giuseppe Belfiore⁵, Stefano Palmucci⁶, Pietro Valerio Foti⁶, Concetta Pirrone⁷, Vito Sofia⁸, Emanuele David⁹, Vincenzo Salpietro¹⁰, Kshitij Mankad¹¹, Pietro Milone¹²

Background: Mixed vascular nevus (or nevus vascularis mixtus) represents an admixture of cutaneous vascular malformations of the telangiectatic type and angiospastic spots of nevus anemicus. It can occur as an purely cutaneous trait or as a hallmark of a neurocutaneous phenotype (mixed vascular nevus syndrome) characterised by the combination of: (I) paired vascular (telangiectatic and anemic) twin nevi and brain abnormalities of the Dyke-Davidoff-Masson type (i.e., crossed cerebral/cerebellar hemiatrophy with hypoplasia of the ipsilateral cerebral vessels and homolateral hypertrophy of the skull and sinuses (hyperpneumatisation) with contralateral hemispheric hypertrophy); or (II) paired vascular twin nevi and brain malformations of the Dyke-Davidoff-Masson type in association with systemic abnormalities consisting in facial asymmetry, skeletal anomalies (i.e., Legg-Calvé-Perthes-like disease) and disorders of autoimmunity (i.e., diabetes, thyroiditis). In 2014, Happle proposed to name the syndrome with the eponym Ruggieri-Leech syndrome.

***** solo cutaneo: associazione di lesioni teleagettasiche reticolari con spot diffusi di nevo anemico**

REVIEW

Open Access

Cutis marmorata telangiectatica congenita: a literature review



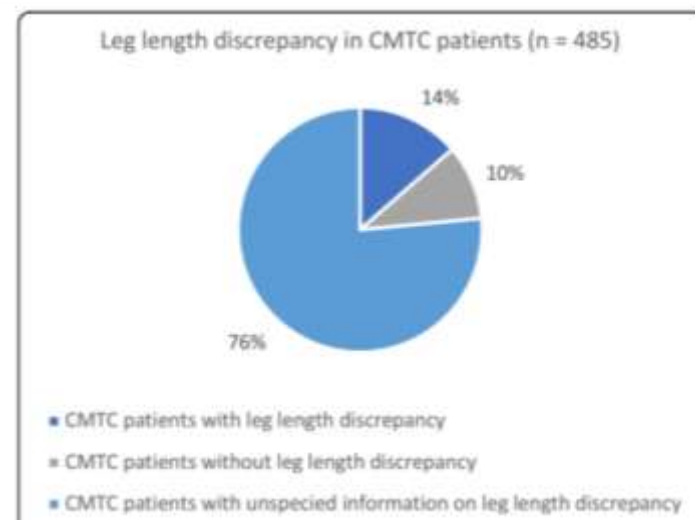
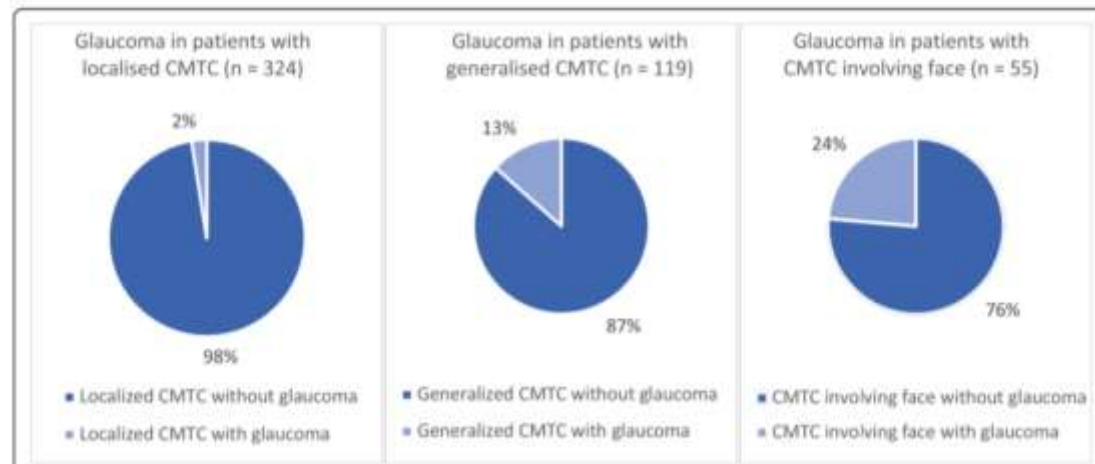
Teresa Nu Phuong Trinh Bui^{1,2*}, Ayse Corap^{1,2} and Anette Bygum^{1,2}

Major criteria

- Congenital reticulate (marmorated) erythema
- Absence of venectasia
- Unresponsiveness to local heating

Minor criteria

- Fading of the erythema^a
- Telangiectasia
- Port-wine stain
- Ulcerations
- Cutaneous atrophy



Sveva rivista al 13 mese di vita



- Frequenta l'asilo nido con buon inserimento
- Pronuncia di qualche bisallibo, normale per età
- Motricità regolare con supporto plantare per disparità dimensionale degli arti

-
- **A 14 mesi ricorso urgente Ospedale di Pisa per improvvisa comparsa di ipostenia e ipomotricità emilato destro , in assenza di trauma , e successiva scialorrea**
 - **Trasferimento urgenza c/o Meyer , effettuata TC con diagnosi finale di episodio Stroke-like**
 - **Ricovero e terapia con ASA**
 - **Dopo due giorni ripresa completa della motricità iniziale (seppur non perfetta a causa della ipertrofia emilato dx) e totale regressione del quadro di ipostenia e ipomotilità dx**



3 CASI CON CLINICA SIMILE E STESSA MUTAZIONE GNA11



In revision



Vol. 54 • No. 1 • September 2021 • ISSN 1769-7322

EUROPEAN JOURNAL OF
**MEDICAL
GENETICS**



Cutis marmorata telangiectatica congenita being caused by postzygotic *GNA11* mutations

Runing head: CMTC and *GNA11* mutation

Claudia Schuart,¹ Andrea Bassi,² Friedrich Kapp,³ Ilse Wieland,⁴ Angelica Pagliazzi,⁵ Heike Losch,⁶ Carlo Mazzatenta,² Giacomo M. Bacci,⁷ Teresa Oranges,⁸ Denny Schanze,⁴ Klaus Mohnike,⁹ Arti Nanda,¹⁰ Judith Fischer,¹¹ Martin Zenker,^{4,9,*} Rudolf Happle^{12,*}



- ✓ Il gene GNA11 può essere associato a diverse anomalie vascolari
- ✓ La CMTC non raramente può essere associata a dismetria degli arti come alcune s.mi da Overgrowth
- ✓ Nelle forme clinicamente estese non è di facile distinzione la CMTC dal nevus vascularis mixtus
- ✓ Necessario sempre approccio multidisciplinare : dermatologo, genetista, radiologo, oculista

GRAZIE

