

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

Tricoepiteliomi multipli e sindrome MC-AVM da mutazione

EPHB4: possibile espansione fenotipica?

Retrosi Chiara, Andrea Diociaiuti

U.O.C. Dermatologia

Resp. M. El Hachem



Caso Clinico

- Bambina 9 anni
- Buone condizioni salute generale
- Dal 1 anno di vita la madre riferisce la comparsa di lesioni papulari translucide a carico della porzione centrale del volto
- E' stata sottoposta presso altra struttura ad asportazione di una delle lesioni.
Esame istologico: Tricoepitelioma



Tricoepiteliomi

- Il tricoepitelioma è una neoplasia annessiale benigna non comune che ha origine nell'unità follicolo-sebacea. Può presentarsi in forma solitaria o multipla familiare.
- La presenza di lesioni multiple deve far sospettare una sindrome genetica ereditaria per esempio: Brooke-Spiegler, Sindrome di Rombo, Sindrome di Bazex-Dupré-Christol, Sindrome di Cowden e Sindrome di Birt-Hogg-Dubé.
- Il tricoepitelioma multiplo familiare è un disordine caratterizzato da numerosi noduli e papule, prevalentemente sul viso per lo più asintomatici. Anche se raramente, i tricoepiteliomi possono subire una trasformazione maligna in carcinoma tricoblastico o carcinoma a cellule basali.



Caso Clinico

Esame obiettivo

- Prelievo genetico su sangue per Rendu-Osler, PTEN, PIK3CA, AKT1: negativo
- CYLD in corso



Caso Clinico

Sulla base della storia e delle caratteristiche cliniche è stata sospettata la sindrome CM-AVM. Pertanto eseguiva test genetico con NGS per anomalie vascolari che ha identificato su DNA da sangue la presenza della variante c.2173G>A (p.Ala726Thr) in eterozigosi nel gene *EPHB4*. Questa mutazione è riportata nella letteratura scientifica come associata a malformazioni capillaro-arterovenose (CM-AVM2).

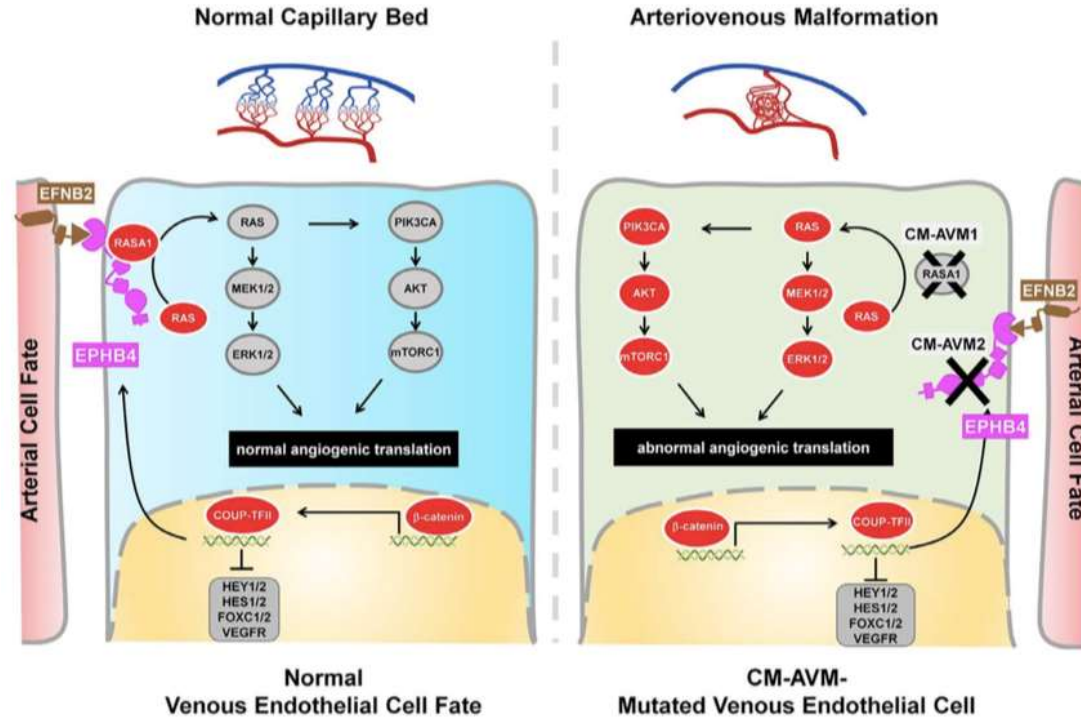


CM-AVM1: *RASA1*

- ✓ Malformazioni capillari (1-2 cm di diametro) colorito rosso-brunastro con alone bianco periferico, localizzate in qualsiasi parte del corpo.
- ✓ Nel 30% dei casi si associano anche a AVMs e/o AFVs sulla cute, muscoli, ossa e encefalo.
- ✓ Ipertrofia dei tessuti cutanei e scheletrici dell'arto interessato
 - Per il fenotipo eterogeneo e ridotta penetranza (98%) meccanismo del «second hit»

CM-AVM2: *EPHB4*

- ✓ Fenotipo sovrapponibile al *RASA1*: malformazioni capillari + piccole teleangectasie (labbra, regione periorale, braccia e torace) + epistassi +AVM e/o AFV cerebrali (meno frequenti)



Correlazione genotipo-fenotipo

- Il fenotipo clinico comprende un'ampia variabilità inter e intra-familiare rendendo impossibile una correlazione tra genotipo e fenotipo.
- Il fenotipo dipende da: mutazioni somatiche postzigotiche, dalla distribuzione tissutale delle mutazioni e dall'epoca di insorgenza, dalle mutazioni costituzionali e somatiche potenzialmente acquisite.
- In passato mutazioni postzigotiche di EPHB4 non erano descritte in letteratura, solo recentemente è stata identificata una nuova variante a mosaico mediante pannello NGS.



Criticità e conclusioni

- CM-AVM2 + Tricoepiteliomi
- Mutazione del gene *EPHB4* in eterozigosi (variante incerto significato)
- Esoma clinico della paziente in corso
- Esame genetico dei genitori in corso
- RMN encefalo
- L'associazione di tricoepiteliomi multipli in un paziente con CM-AVM non è mai stata descritta in letteratura ed il nostro caso clinico descriverebbe una possibile espansione del fenotipo della CM-AVM.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE



**LE MALATTIE
RARE IN
DERMATOLOGIA
PEDIATRICA**
16^e Giornate

**26 - 27
novembre 2021
Crowne Plaza
Rome St. Peter's**

