



Nieuwe inzichten bij klippel-trenaunaysyndroom

D. Appelen¹, C.J.M. van der Vleuten²

Klassiek bestaat het klippel-trenaunaysyndroom uit de trias van wijnvlek, varices en hypertrofie. Hieronder beschrijven wij een casus. Echter is het niet altijd zo evident...

Patiënt is een jonge man, deel van een eeneiige tweeling, die zich voor het eerst presenteerde op 5-jarige leeftijd met een congenitale wijnvlek ter hoogte van het linkerdijbeen. Als complicatie was er sprake van bloedingen vanuit de wijnvlek (figuur 1). Tevens was er een toegenomen adertekening en werd er lichte hypertrofie van het linkerbeen geconstateerd (omvang- en enig beenlengteverschil).

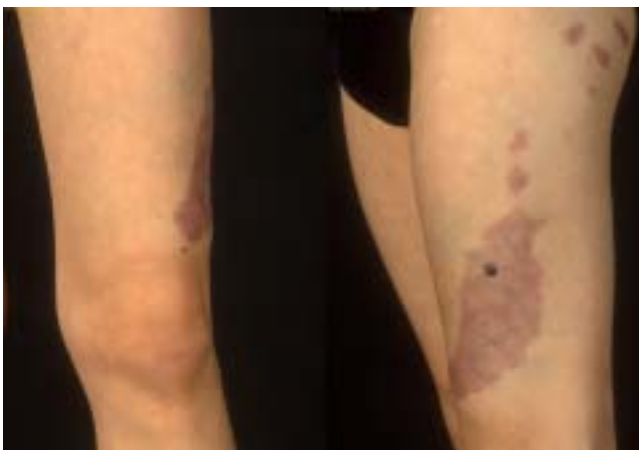
De trias van wijnvlek, varices en beperkte hypertrofie was passend in het klinisch spectrum van het klippel-trenaunaysyndroom (KTS). [1,2]

In de loop van de jaren waren varices progressief die, naast klachten van vermoeide benen, ook 'beenpijn' gaven tijdens inspanning (figuur 2). Het beenlengteverschil werd via de afdeling Orthopedie gemonitord en bleef stabiel tijdens de groei. Venus duplexonderzoek toonde varices, met name in het laterale compartiment (persisterende vena marginalis lateralis) in combinatie met uitgebreide veneuze afwijkingen, zowel van het oppervlakkige en diepe veneuze systeem als intramusculair. Verder bleek het diepe veneuze systeem wél door-gankelijk, maar hypoplastisch (figuur 3). Om die reden is varicesbehandeling relatief gecontra-indiceerd.

Met betrekking tot de varices en de pijn- en vermoeidheidsklachten in het been werd een therapeutisch elastische kous aangemeten, met goed effect.

Een bekend probleem bij KTS zijn trombo-embolische events met een prevalentie tot wel 40% (veelal superficiële maar ook diepe veneuze trombose en longembolie) met D-dimeerstijgingen. [2-5] Ook bij patiënt werden D-dimeerwaarden tot wel 10.000 ng/ml gezien. De pijnklachten geven patiënt beperkingen in het dagelijks leven en tijdens het werk als hovenier. De combinatie van compressietherapie en analgetica (NSAIDs) had onvoldoende effect. Wegens het verhoogde risico op trombo-embolische events is geadviseerd niet te roken. Er zijn voor deze patiëntengroep geen richtlijnen voor het profylactisch gebruik van antistolling.

In geval van patiënt werd aanvankelijk een proefbehandeling ingesteld met fraxiparine-injecties. Dit gaf een gedeeltelijke verbetering van de pijnklachten en reductie van flebitiden. Omdat dagelijkse injecties belastend waren, werd overgegaan op rivaroxaban 10 mg 1dd. Hiermee is patiënt relatief klachtenvrij.



Figuur 1. Patiënt op 5-jarige leeftijd met recidiverend bloedende paarsblauwe lymfatische bleb.



Figuur 2. Patiënt op 18-jarige leeftijd met progressie van varices.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen & voorzitter Radboudumc Expertisecentrum voor hemangiomen en congenitale vaatmalformaties Hecovan, Nijmegen

KLIPPEL-TRENAUNAYSYNDROOM: KENMERKEN

Van oudsher is KTS beschreven als de klassieke trias van wijnvlek (aan één of meerdere ledematen), hypertrofie (soms hypotrofie) in combinatie met een veneuze vaatmalformatie of varicositas. Daarnaast zijn er allerlei bijkomende symptomen beschreven zoals syndactylie, scoliose, lymfoedeem en de verhoogde kans op trombose en longembolie.

GENETISCHE MOZAÏEKEN

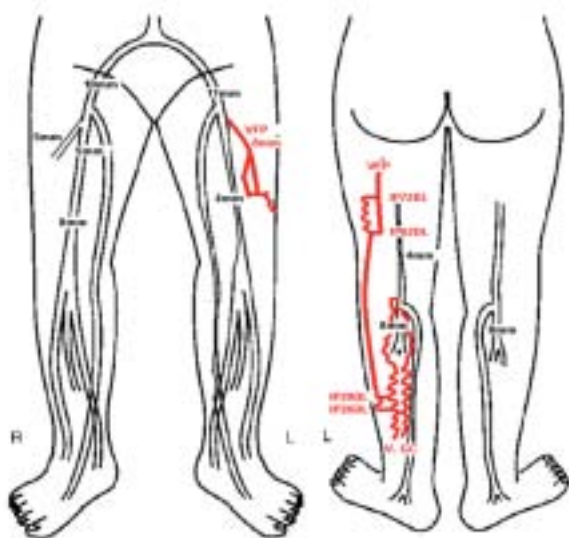
Al langere tijd werd gedacht dat overgroeisyndromen zoals KTS een uiting zijn van somatisch mozaïcisme. [2] Met verschillende publicaties over gevonden DNA-afwijkingen in weefsel is steeds meer inzicht verkregen in de (genetische) oorsprong van aangeboren vaatafwijkingen 'met geassocieerde anomalieën', waartoe in de ISSVA-classificatie ook KTS behoort: [1]

- Zo is voor het proteussyndroom, een overgroeisyndroom dat in tegenstelling tot KTS ook buiten het initieel aangedane kwadrant progressieve overgroei kan geven, een somatisch mozaïcisme met een activerende mutatie van het AKT1-gen gevonden. [6]
- Later werd zowel in wijnvlekken als in het sturge-webersyndroom een activerende mutatie van het GNAQ-gen gevonden. [7] Met name deze laatste bevinding laat zien dat eenzelfde mutatie een verschillende symptomatologie kan geven, waarschijnlijk op basis van het moment van de mutatie tijdens de embryogenese en waarschijnlijk ook het initieel aangedane celtype.

WELKE MUTATIE IS VERANTWOORDELIJK VOOR KTS?

In een deel van de mensen met een klinisch beeld in het spectrum van de KTS wordt in weefsel een activerende PIK3CA-mutatie gevonden en die wordt aangewezen als de genetische pendant van KTS.

Andere mensen met een grote wijnvlek op een lidmaat in



Figuur 3. Schematische tekening van venus duplexonderzoek met hypoplastisch diep veneus systeem en meerdere insufficiënte veneuze trajecten (in rood) waaronder vena femoralis profunda (VFP), insufficiënte perforerende venen (IP), intramusculaire convoluten (V.GC) en insufficiënte persisterende vena marginalis lateralis.

combinatie met overgroei kunnen een andere mutatie hebben, en hebben dan ook een nét iets andere kliniek, veelal zonder de blauwe, lymfatische blebs zoals onze patiënt wel duidelijk heeft. In de ISSVA-classificatie hebben deze mensen uiteindelijk ook een andere diagnose zoals *Diffuse Capillary Malformation with Overgrowth* (DCMO) waarvoor een somatisch mozaïcisme van een activerende GNA11-mutatie verantwoordelijk lijkt. [8]

PIK3CA-RELATED OVERGROWTH SPECTRUM?

Een PIK3CA-mutatie duikt overigens vaker op, in benigne (vasculaire) aandoeningen, maar ook in de oncologie. Andere aangeboren vaatafwijkingen met een activerende PIK3CA-mutatie zijn bijvoorbeeld: veneuze of lymfatische vaatmalformaties, het CLOVES-syndroom, *Macrocephaly-Capillary Malformation* (M-CM / MCAP) en het CLAPO-syndroom. [9,10] Buiten het vasculaire compartiment blijkt dat er ineens verschillende voor dermatologen 'oude bekende' door een PIK3CA-mutatie worden veroorzaakt, zoals benigne lichenoïde keratosen, epidermale naevi en seborroïsche keratosen. En ook niet-primair vasculair bepaalde overgroei zoals macrodactyli en *facial infiltrating lipomatosis*. [9,10] Met al deze verschillende beelden ontstaat er een nieuwe groep ziektebeelden die wordt aangeduid als *PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum* (PROS). [9,10]

PIK3CA EN KANKER?

Ook bij maligne aandoeningen zijn PIK3CA-mutaties veel voorkomende mutaties, waarbij gedacht wordt dat de mutatie niet gedurende de embryogenese optreedt, maar later in het leven. [11] Maligniteiten met een hoge prevalentie van activerende PIK3CA-mutaties omvatten borstkanker (> 30%), endometrium- (> 30%), blaas- (> 20%), colorectaal- (> 17%) en hoofd-hals-plaveiselcelcarcinoom (> 15%).

Tot op heden is niet gemeld dat PROS-patiënten een verhoogd risico vertonen op PIK3CA-geassocieerde maligniteiten. De enige maligniteit die wordt gemeld in PROS is de wilmstumor (nefroblastoom), een embryonale pediatrie maligniteit die werd vastgesteld bij ~3% van de kinderen met CLOVES en niet bij KTS. [12]

Het niet-kankergevoelig zijn van PROS kan mogelijk worden verklaard door verschillen in de weefsels en cellijnen die zijn aangedaan of doordat er een andere combinatie van mutaties nodig is voor de ontwikkeling van kanker. Modellen van muizenkanker tonen aan dat activerende PIK3CA-mutaties gewoonlijk een combinatie van genetische afwijkingen vereisen om een maligniteit te induceren.

ANDERE MUTATIES?

Ziektebeelden die veel op KTS lijken, kunnen worden verklaard door andere mutaties in dezelfde *pathway*: fosfatidylinositol-3-kinase/AKT/mTOR-*pathway*. [9,10] De aandoeningen in deze *pathway* omvatten andere overgroeisyndromen met vergelijkbare kenmerken, maar andere identificeerbare genetische oorzaken. Ze omvatten proteussyndroom (mozaïek AKT1) en PTEN hamartoom-tumorsyndroom (kiembaan PTEN-mutatie). Ook de TEK/TIE2-malformaties die veelal veneuze vaatmalformaties geven, zijn onderdeel van de bovengenoemde *pathway*.

NIEUWE HORIZON ...

Het op DNA-niveau karakteriseren van een aandoening geeft een nieuw perspectief op de classificatie van aangeboren vaatafwijkingen. Als we steeds meer genetisch gaan classificeren, wordt de precieze klinische classificatie misschien minder belangrijk. Mogelijk kunnen we het eponiem klippel-trenaunaysyndroom gaan loslaten. Echter, het klinisch beeld waarbij de klachten en problemen van de patiënt zorgvuldig in kaart worden gebracht, blijft van het grootste belang; zo kan herkenning van trombo-embolische events en behandeling met anticoagulantia voor een deel van de patiënten een groot verschil maken.

Daarnaast geeft genetische duiding nieuwe rationele therapeutische opties. In 2011 verschenen in de literatuur de eerste artikelen over de effectiviteit van de mTOR-remmer sirolimus bij vaatmalformaties (en ook bij het PTEN hamartoomsyndroom). [13,14] Heden ten dage is sirolimus een *last-resort* medicament voor mensen met een onbehandelbare *low flow* vaatmalformatie en een schoolvoorbeeld van gepersonaliseerde geneeskunde: specifiek remmen van een in weefsel aangetoonde activerende somatische mutatie. En daar blijft het niet bij; en er zijn nieuwe middelen in de pijplijn waaronder de ATP-competitieve p110 α -remmer alpelisib (BYL719; Novartis) waarbij we van de oncologie kunnen leren. [15]

LITERATUUR

1. Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015;136(1):e203-14.
2. Oduber CE, van der Horst CM, Hennekam RC. Klippel-Trenaunay syndrome: diagnostic criteria and hypothesis on etiology. *Ann Plast Surg* 2008;60(2):217-23.
3. Oduber CE, van Beers EJ, Bresser P, van der Horst CM, Meijers JC, Gerdes VE. Venous thromboembolism and prothrombotic parameters in Klippel-Trenaunay syndrome. *Neth J Med* 2013;71(5):246-52.
4. van Es J, Kappelhof NA, Douma RA, Meijers JCM, Gerdes VEA, van der Horst C. Venous thrombosis and coagulation parameters in patients with pure venous malformations. *Neth J Med* 2017;75(8):328-34.
5. Huiras EE, Barnes CJ, Eichenfield LF, Pelech AN, Drolet BA. Pulmonary thromboembolism associated with Klippel-Trenaunay syndrome. *Pediatrics* 2005;116(4):e596-600.
6. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, et al. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med* 2011;365(7):611-9.
7. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med* 2013;368(21):1971-9.
8. Couto JA, Ayturk UM, Konczyk DJ, et al. A somatic GNA11 mutation is associated with extremity capillary malformation and overgrowth. *Angiogenesis* 2017;20:303-6.
9. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A* 2015;167A(2):287-95.
10. Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, et al. Clinical delineation and natural history of the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Am J Med Genet A* 2014;164A(7):1713-33.
11. Madsen RR, Vanhaesebroeck B, Semple RK. Cancer-Associated PIK3CA mutations in overgrowth disorders. *Trends Mol Med* 2018;24(10):856-70.
12. Gripp KW, Baker L, Kandula V, et al. Nephroblastomatosis or Wilms tumor in a fourth patient with a somatic PIK3CA mutation. *Am J Med Genet A* 2016;170(10):2559-69.
13. Adams DM, Trenor CC, 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *pediatrics*. 2016;137(2):e20153257.
14. Iacobas I, Burrows PE, Adams DM, Sutton VR, Hollier LH, Chintagumpala MM. Oral rapamycin in the treatment of patients with hamartoma syndromes and PTEN mutation. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(2):321-3.
15. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature* 2018;558(7711):540-6.

SAMENVATTING

Denk aan klippel-trenaunaysyndroom bij een trias van wijnvlek van één of enkele ledematen in combinatie met varices en hypertrofie. Bedenk hierbij dat er een verhoogd risico bestaat op trombo-embolische events met impact op kwaliteit van leven en participatie. Overweeg antistolling (op proef).

Genetisch onderzoek van weefsel kan activerende mutaties in somatisch mozaïek aan het licht brengen die nieuw licht laten schijnen op etiologie en classificatie van vaatanomalieën. Gevonden mutaties bieden nieuwe en rationele therapeutische opties.

TREFWOORDEN

klippel-trenaunaysyndroom – somatisch mozaïcisme – PIK3CA – sirolimus – trombose – antistolling

SUMMARY

Consider Klippel-Trenaunay Syndrome when one encounters the triad of a port wine stain of one or a few limbs, varicose veins and tissue hypertrophy. Bear in mind that there is an increased risk of thromboembolic events with an impact on quality of life and participation. Consider anticoagulation (on trial).

Genetic research of tissue may reveal activating mutations in a somatic mosaic that provide new insights into the etiology and classification of vascular anomalies. Mutations found offer new and rational therapeutic options.

KEYWORDS

Klippel-Trenaunay syndrome – somatic mosaicism – PIK3CA – sirolimus – thrombosis – anticoagulation

CORRESPONDENTIEADRES

Carine van der Vleuten

E-mail: carine.vandervleuten@radboudumc.nl