



# Sturge-Weber- & Klippel-Trenaunaysyndroom - eponiemen versus genetica

C. van der Vleuten

Aandoeningen als Sturge-Weber Syndroom (SWS) en Klippel-Trenaunaysyndroom (KTS) komen regelmatig ter sprake in de spreekkamer van de dermatoloog. Meer specifiek, bij een uitgebreide wijnvlek in het gelaat: betreft het mogelijk SWS? Bij een uitgebreide wijnvlek op een ledemaat: is er sprake van KTS? Bij een combinatie van een wijnvlek op zowel gelaat als arm of been: zijn dit twee (zeldzame) aandoeningen, of één... en welke dan? Het stellen van de juiste diagnose is niet altijd makkelijk, maar wel essentieel. Dit artikel laat zien hoe, in de huidige tijd, kennis over genetica ons helpt in deze soms semantische kwestie.

## CASUS

Het betreft een 57-jarige man (figuur 1) met een uitgebreide wijnvlek in het gelaat, glaucoom en aura-migraine, maar geen epilepsie. [1] Daarnaast is er een uitgebreide wijnvlek van het rechterbeen dat korter en dunner is dan het linkerbeen en zijn er spataderen aan het rechterbeen. De vraag van deze man was: heb ik SWS én KTS? Deze vraag wordt aan het einde van dit artikel beantwoord.

## VAATANOMALIEËN BIJ DE PASGEBORENE

Veel (vasculaire) geboortevlekken zijn met (de 20 weken-)echo niet zichtbaar, maar pas bij de geboorte. Na een waarschijnlijke eerste schrik van de ouders en zorgverleners is er in het begin vaak veel onzekerheid. Is het een ooievaarsbeet, die vanzelf minder wordt? Is dit een (voorloper van) een infantiel hemangioom dat ook vaak spontaan verbetert? Of is het een wijnvlek? [2] Bij wijnvlekken zijn er in het begin veel zorgen over zichtbaarheid, en rijst de vraag of er toch méér aan de hand is en het een indicator is voor onderliggende problemen? Zoals een syndroom als SWS of KTS misschien? [3] Als de ouders van de patiënt met de zoektermen SWS of KTS het internet op gaan, kan dat duidelijkheid geven, maar ook veel onrust veroorzaken.

## GESCHIEDENIS VAN HET STURGE-WEBERSYNDROOM

In 1860 beschreef R. Schirmer de combinatie van angioom (wijnvlek) van het gelaat en groter oog (buphthalmos; glaucoom). In 1879 herkende W.A. Sturge de combinatie van een wijnvlek aan één kant van het gelaat in combinatie met neurologische problemen contralateraal. In 1922 beschreef F. Parkes Weber radiologische afwijkingen met verkalkingen in de hersenen aan de ene kant van een patiënt die ipsilateraal ook een wijnvlek en glaucoom had, maar verlamming con-



Figuur 1. Casus. Boven panel: Uitgebreide wijnvlek in het gelaat. Onder panel: Wijnvlek, varices en hypotrofie van het rechterbeen.

tralateraal. In 1935 bedacht K.J. Hilding Bergstrand de term 'Sturge-Webersyndroom' om zowel W.A. Sturge als F. Weber te erkennen. [4]

Dermatoloog, voorzitter Expertisecentrum Hecovan, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

## KLINIEK VAN HET STURGE-WEBERSYNDROOM

SWS omvat klassiek een wijnvlek van het voorhoofd, gelegen op het innervatiegebied van de 1e tak van de nervus trigeminus. Daarnaast is er glaucoom met vaatafwijkingen van het oog en angiomatose van hersenvliezen in het pariëto-occipitale gebied, met verkalkingen en het risico van epilepsie ipsilateraal en het risico van contralaterale verlamming. De combinatie van een wijnvlek op het voorhoofd, glaucoom en epilepsie is de klassieke trias van SWS. [4]

## GESCHIEDENIS VAN HET KLIPPEL-TRENAUNAYSYNDROOM

KTS werd in 1900 voor het eerst beschreven door de Franse artsen M. Klippel en P. Trenaunay als de aangeboren, sporadische (niet-erfelijke) aandoening met een trias (meestal in één ledemaat of kwadrant) van:

- Wijnvlek van de huid,
- spataderen op abnormale plaatsen, vooral aan de laterale zijde van het been en/of veneuze of lymfatische vaatmalformaties, en
- overgroei van botten en weke delen ledemaat. [5]

Rond 1900 waren er geen mogelijkheden voor echografie, MRI of genetische analyse. Het betreft dus klinische beschrijvingen en dat maakt ook de vraag 'wat is KTS precies en wat niet' moeilijk te beantwoorden, ook in de huidige tijd. Want in sommige casus is de klassieke trias niet altijd compleet en ontbreekt er een van de symptomen. Bij andere casus is er sprake van ondergroei in plaats van overgroei of zijn er afwijkingen buiten het kwadrant. Hierbij werd in het verleden dan de term 'forme fruste' van KTS gebruikt of Proteus syndroom bij zeer uitgebreide symptomatologie.

De afgelopen jaren is er veel geschreven over wat nu precies wel of niet KTS is en welke criteria gehanteerd moeten worden, nu we echo en MRI hebben. In 2008 bleek het stellen van de precieze diagnose nog steeds een moeilijke opgave. Op dat moment was er nog onvoldoende kennis van genetica. De diagnostische criteria voor KTS werden vervolgens beschreven in het artikel van Oduer et al. [6] Wat opvalt is dat er

veel woorden nodig zijn om de precieze criteria van KTS te omschrijven.

## DIFFERENTIËLE DIAGNOSE VAN HET KLIPPEL-TRENAUNAYSYNDROOM (KTS)

De differentiële diagnose van KTS is uitgewerkt in Tabel 1. [7]

## SWS & KTS... EPONIEMEN

Binnen de wereldwijde classificatie van de International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) [7] worden nog steeds eponiemen gebruikt zoals KTS, SWS en Parkes-Weber-syndroom. Het gebruik van de eponiemen zoals het KTS heeft verschillende voordelen; het geeft duidelijkheid aan de patiënt en beschrijft een klinisch risicoprofiel zoals het verhoogde risico op trombose bij KTS. Eponiemen hebben echter ook nadelen. Ze beschrijven bijvoorbeeld nooit de ernst van de aandoening bij een individuele patiënt en weerspiegelen niet het spectrum van een aandoening. In de dagelijkse praktijk blijkt dat de diagnose KTS regelmatig wordt gesteld of overwogen, soms ten onrechte, hetgeen voor veel onrust zorgt.

## GENETICA VAN VAATANOMALIEËN

In de huidige tijd geeft kennis over genetica wel meer inzicht in oorzaken van deze vasculaire afwijkingen zoals SWS [8] en KTS [9]. Dit heeft de exacte diagnosestelling vereenvoudigd. We weten dat veel vaatanomalieën worden veroorzaakt door DNA-mozaïcisme, alleen gelokaliseerd in de aangetaste weefsels en niet in alle cellen van het organisme. Dit verklaart dat aandoeningen niet erfelijk zijn en sporadisch voorkomen. De DNA-afwijkingen zijn activerende mutaties die aanzetten tot celdeling en weefsel- en bloedvatengroei. [10]

Sinds 2011 is er steeds meer bekendheid gekomen over welke genen verband houden met vaatanomalieën. [11] In 2013 bleek SWS geassocieerd te zijn met een GNAQ-mutatie. [8] Maar ook 'gewone' wijnvlekken bleken dezelfde GNAQ-mutatie te hebben als SWS-patiënten. Het artikel uit 2013 schreef: 'Deze bevinding bevestigt een al lang bestaande hypothese'. De timing (en het celtype) van de GNAQ-mutatie tijdens de embryonale ontwikkeling heeft waarschijnlijk implicaties

Tabel 1: Differentiële diagnose van KTS.

Aandoening	Karakteristieken	DNA-afwijking
Grote wijnvlek	Wijnvlek zonder bijkomende problemen	GNAQ - GNA11 - PIK3CA - KRAS - NRAS
DCMO	Diffuse wijnvlek met overgroei	? - PIK3CA
Proteus syndroom	Progressieve overgroei van ossaal weefsel, huid en andere weefsels	AKT1
Parkes Weber syndroom	Overgroei in combinatie met capillaire malformaties en arterioveneuze fistels	RASA1 - EBHP4
CMTc	Congenitale, marmerachtige, in de tijd afnemende teleangiëctasieën met atrofie van subcutis en soms hypo/hypertrofie van ledemaat	GNA11 - ?
CLOVES	Congenitale Lipomateuze Overgroei, Vaatanomalieën, Epidermale naevi, en Skelet-afwijkingen/ Scoliose	PIK3CA
FAVA	Intramusculaire lipomateuze, low-flow vaatmalformatie	PIK3CA
M-CM/ MCAP	Megalencefalie en capillaire malformatie	PIK3CA

Afkortingen: DCMO: Diffuse capillary malformation with overgrowth; CMTc: Cutis marmorata telangiectasia congenita; CLOVES: Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular anomalies, Epidermal nevi, and Skeletal deformities/ Scoliosis; FAVA: Fibro-Adipose Vascular Anomaly; M-CM/ MCAP: Megalencephaly-capillary malformation syndrome

voor de vraag of een kind alleen een wijnvlek in het gelaat heeft, of ook oog- of hersenafwijkingen heeft, waarbij men zich kan voorstellen dat hoe eerder in de embryonale fase de mutatie optreedt, des te uitgebreider de gevolgen zullen zijn. Een deel van de klinische variabiliteit kan ook worden verklaard door mutaties anders dan de mutatie in het GNAQ-gen, zoals we aan het einde van dit artikel zullen ontdekken.

In 2016 werd gerapporteerd dat KTS geassocieerd is met een PIK3CA-mutatie. [9] Deze mutatie ontstaat vroeg in de zwangerschap (week 5-8). Door de PIK3CA-mutatie worden de aangestaste cellen actiever, wat de overgroei en toegenomen (vaat) groei verklaart. Nu blijkt dat er meerdere aandoeningen zijn die dezelfde PIK3CA-mutatie hebben, waarbij ook hier het verschil wordt veroorzaakt door een verschil in timing, locatie en celtype mutatie. Alle condities met PIK3CA-mozaïcisme [12,13] zijn nu gecategoriseerd als:

- PIK3CA-gerelateerd overgroeispectrum (PROS) zoals bijv. CLOVES-syndroom, FAVA (zie tabel 1), Facial Infiltrating Lipomatosis (FIL) of KTS.
- PIK3CA-gerelateerde vaatmalformatie zoals bijv. veneuze of lymfatische malformaties.
- PIK3CA-gerelateerde niet-vasculaire afwijkingen zoals bijv. epidermale naevi of seborroïsche keratosen.

Terwijl we vroeger probeerden de verschillende aandoeningen van elkaar te onderscheiden, blijkt nu dat ze tot uiting komen door dezelfde mutatie/mechanisme, wat ook wordt geïllustreerd door de overlap van klinische kenmerken die worden gezien bij typische PROS-patiënten.

Al deze ontwikkelingen zorgen voor een nieuw perspectief in de naamgeving van aandoeningen. Kun je ook KTS hebben zonder PIK3CA? Eigenlijk niet, en ook in de ISSVA-classificatie(7) is KTS geassocieerd met PIK3CA-mozaïcisme. Het blijkt namelijk dat mensen met een 'forme fruste' van KTS veelal géén PIK3CA- mutatie hebben maar een andere, bijvoorbeeld van het GNAQ-gen, GNA11-gen of andere genen, zoals KRAS.(14) Simpelweg andere aandoeningen dus.

## TERUG NAAR DE CASUS

Weefselbiopten van de gelaatshuid en de huid van het been laten bij genetisch onderzoek exact dezelfde mutatie zien: GNA11. Het GNA11-gen is 'familie van' het GNAQ-gen; beide genen coderen voor G-eiwitten. Op basis hiervan is het begrijpelijk dat een GNA11-mutatie een SWS-achtig beeld geeft. De vraag van de patiënt of hij SWS én KTS heeft, is nu beantwoord: geen van beide. Zijn aandoening zou benoemd kunnen worden als: SWS-GNA11. [1] Vanuit de praktijk kennen we momenteel steeds meer mensen met GNA11-mozaïcisme. En een deel van deze patiënten blijkt ook een klinisch beeld te hebben vergelijkbaar met SWS, maar over het algemeen milder. En als er neurologische problemen zijn, zoals epilepsie, ontstaan die vaak pas op latere leeftijd. [1]

## AFSCHEID VAN EPONIEMEN?

Kunnen we nu afscheid nemen van eponiemen als SWS en KTS? Door zoals in het verleden ziektebeelden te beschrijven als combinaties van symptomen, met overlap, heeft het

gebruik van eponiemen (zoals beschreven omstreeks 1900) steeds minder waarde en wordt het zinnvoller om te classificeren naar de oorzakelijke mutatie. Maar misschien is het nog te vroeg om eponiemen helemaal af te schaffen en bijvoorbeeld de volgende omschrijving te gebruiken: beeld in klinisch spectrum SWS/KTS, (mogelijk) op basis van mutatie in/mozaïcisme van 'specifiek gen'.

## NIEUW (BEHANDEL)PERSPECTIEF!

Voor elke aandoening, en natuurlijk ook voor aangeboren vaatafwijkingen, is classificatie (en het stellen van de juiste diagnose) essentieel. Heden ten dage gaan we steeds meer van een klinische naar een genetische classificatie. Genetische screening geeft meer inzicht in de exacte classificatie en daarmee duidelijkheid voor (de ouders van) de patiënt. Bovendien zal genetische classificatie ook leiden tot een rationeel doelwit voor therapie (*targeted therapy*) [10,12,13,15] wat nieuwe perspectieven biedt. Er is steeds meer zicht op de gunstige effecten van de mTOR-remmer sirolimus bij mensen met invaliderende vaatanomalieën. Andere en meer specifieke remmers bevinden zich momenteel in de onderzoeksfase, waardoor we in de toekomst mogelijk meer te bieden hebben voor deze patiëntengroep.

Genetica en *targeted therapy* bieden een nieuw perspectief in de juiste diagnosestelling, maar ook een nieuwe behandelopties van ziektebeelden in het klinisch spectrum van SWS en KTS, termen die nog steeds worden herkend en daardoor bruikbaar blijven in de praktijk. We hoeven dus nog geen afscheid te nemen van de eponiemen, maar in de toekomst zal de klinische diagnose steeds meer gecombineerd worden met de genetische diagnose, zoals bij onze patiënt met SWS-GNA11.

## TREFWOORDEN

Sturge-Webersyndroom - Klippel-Trenaunaysyndroom - somatisch mozaïcisme - PIK3CA - targeted therapie

## BELANGENVERSTRENGELING

De auteur heeft geen (financiële) belangenverstremgeling.

## LITERATUUR

1. Domp Martin A, van der Vleuten CJM, Dekeuleener V, Duprez T, Revencu N, Desir J, et al. GNA11-mutated Sturge-Weber syndrome has distinct neurological and dermatological features. *Eur J Neurol*. 2022;29(10):3061-70.
2. Techasatian L, Sanaphay V, Paopongsawan P, Schachner LA. Neonatal Birthmarks: a prospective survey in 1000 neonates. *Glob Pediatr Health*. 2019;6:2333794X19835668.
3. Diociaiuti A, Paolantonio G, Zama M, Alaggio R, Carnevale C, Conforti A, et al. Vascular birthmarks as a clue for complex and syndromic vascular anomalies. *Front Pediatr*. 2021;9:730393.
4. Sudarsanam A, Ardern-Holmes SL. Sturge-Weber syndrome: from the past to the present. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(3):257-66.

5. Klippel MT, P. Du naevus variqueux osteohypertrophique. *Arch Genet Med Paris*. 1900;3:611–72.
6. Oduber CNEU, van der Horst CMAM, Hennekam RCM. Klippel-Trenaunay syndrome - Diagnostic criteria and hypothesis on etiology. *Ann Plas Surg*. 2008;60(2):217-23.
7. ISSVA Classification; <https://www.issva.org/classification>.
8. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, Baugher JD, Frelin LP, Cohen B, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1971-9.
9. Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Experimental Dermatology*. 2016;25(1):17-9.
10. Coulie J, Boon L, Vikkula M. Molecular pathways and possible therapies for head and neck vascular anomalies. *J Oral Pathol Med*. 2022.
11. Ten Broek RW, Eijkelenboom A, van der Vleuten CIM, Kamping EJ, Kets M, Verhoeven BH, et al. Comprehensive molecular and clinicopathological analysis of vascular malformations: A study of 319 cases. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019;58(8):541-50.
12. Dekeuleneer V, Seront E, Van Damme A, Boon LM, Vikkula M. Theranostic advances in vascular malformations. *J Invest Dermatol*. 2020;140(4):756-63.
13. Canaud G, Hammill AM, Adams D, Vikkula M, Keppler-Noreuil KM. A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):306.
14. He R, Liao S, Yao X, Huang R, Zeng J, Zhang J, et al. Klippel-Trenaunay and Sturge-Weber Overlap Syndrome with KRAS and GNAQ mutations. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(7):1258-64.
15. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, Ladraa S, Duong JP, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*. 2018;558(7711):540-6.

---

#### CORRESPONDENTIEADRES

Carine van der Vleuten

E-mail: [carine.vandervleuten@radboudumc.nl](mailto:carine.vandervleuten@radboudumc.nl)