



Vaatanomalieën: classificatie, genetica en semantiek

C.J.M. van der Vleuten

Aangeboren vaatafwijkingen zijn in de neonatale fase, maar soms ook later, soms lastig te duiden, terwijl de juiste diagnose essentieel is voor verder beleid. Wereldwijd wordt er gewerkt aan adequate classificatie met nieuwe kennis over genetica, die enerzijds helderheid schept, maar anderzijds nieuwe vragen (en uitdagingen) oproept.

Congenitale vaatanomalieën kunnen zich op vele manieren presenteren: rood- of blauw-verkleuringen, al dan niet met zwellingen; progressief, regressief of juist stabiel. In het begin kan het onderscheid tussen vaattumoren (waaronder infantiele hemangiomen) en vaatmalformaties en het stellen van de juiste diagnose lastig zijn.

Vroeger... werden veel vaatanomalieën 'hemangioom' genoemd; dat gaf onjuiste informatie over beloop en prognose en maakt ook dat oude literatuur lastig te interpreteren is. Zelfs in de huidige tijd leidt het onjuist benoemen van vaatanomalieën tot bijzondere misverstanden. Een voorbeeld hiervan is het geven van orale bètablokkers bij volwassenen met een lever-hemangioom (vaak een veneuze vaatmalformatie). Classificatie is daarom essentieel. Pas bij een juiste diagnose is er zicht op prognose en kan een juiste aanpak worden gekozen.

In 1982 is door Mulliken en Glowacki een start gemaakt met classificatie van vaatanomalieën gebaseerd op endotheliale karakteristieken. [1] Later is deze classificatie verder ontwikkeld door de wereldwijde organisatie voor congenitale vaatanomalieën (ISSVA) die deze blijft ontwikkelen op basis van voortschrijdende kennis over klinische, biologische en genetische eigenschappen van vaatanomalieën. [2]

Het bleek dat vaattumoren, zoals de veel voorkomende infantiele hemangiomen, andere klinische en histologische karakteristieken (proliferatief endotheel) hebben dan vaatmalformaties (inactief endotheel). Naast infantiele hemangiomen worden ook andere benigne en maligne vaattumoren onderscheiden; aangezien de ISSVA-classificatie met name door pathologen is vormgegeven is het onderscheid in de verschillende (zeldzame) vasculaire tumoren zeer gedetailleerd. Verder omvat de ISSVA-classificatie vaatmalformaties. Over het algemeen wordt de diagnose vaatmalformatie gesteld op basis van kliniek en beeldvorming; niet zozeer op basis van het histopathologisch beeld. Het onderzoek op weefsel sluit zo nodig wel maligniteiten uit en kan met behulp van celtype en immuunhistochemie info geven over de origine van de vaatmalformatie. [2-4]

Sinds 1982 is kennis over de klinische en moleculaire pathogenese gegroeid en is het duidelijk geworden dat vaattumoren en -malformaties significante elementen in hun pathogenese delen. In de in 2025 herziene ISSVA-classificatie bleek het echter (nog steeds) niet mogelijk een adequate definitie van vaattumor te genereren die vaatmalformatie volledig uitsluit (en vice versa).

Anderzijds: het onderscheid tussen tumor en malformatie is cruciaal geweest voor het groeiend begrip van vaatanomalieën en blijft een nuttig klinisch onderscheid, ook in de recent vernieuwde ISSVA-classificatie.

Het is overigens nu algemeen erkend dat veel vaatmalformaties een proliferatief potentieel hebben/ behouden; toename in grootte van vaatmalformaties met progressie van klachten in de loop van het leven is bekend en beschreven. [5]

De ISSVA-classificatie blijft ook in een herziene vorm een levend document dat updates en revisies nodig zal blijven hebben. Het doel is niet om nú de classificatie 'perfect' te maken, maar om deze continu te verbeteren, op basis van de huidige kennis.

Belangrijk is méér aandacht voor genetische oorzaken van vaatanomalieën. Veelal betreft de origine een pathogene somatische mozaïekmutatie, maar er zijn ook kiembaanmutaties beschreven bij vaatanomalieën. [6,7] Ondanks deze nieuwe inzichten wordt een puur genetische classificatie niet ideaal gevonden, aangezien er steeds meer bewijs is dat uiteenlopende fenotypes moleculaire en cellulaire pathways delen en vice versa.

Met nieuwe inzichten in pathogenese van congenitale vaatanomalieën zou ook een nieuwe nomenclatuur kunnen worden voorgesteld. Door toenemende genetische kennis kan eenvoudiger een juiste diagnose worden gesteld waarbij het gebruik van eponiemen (zoals het eponiem Klippel-Trenaunay syndroom) steeds minder waarde krijgt. [8,9] Echter, het veranderen van de naam van een aandoening zou over het

Dermatoloog, Radboudumc, Nijmegen en voorzitter Radboudumc Expertisecentrum Hecovan



Figuur 1. Casus 1: Jongen van 5 jaar oud met ter hoogte van de linker oksel: een handpalm-groot gebied met livide-erythemateuze teleangiëctasieën met pijnklachten ter hoogte van de oksel, zich uitbreidend naar de elleboog. Opvallend: grote schedelomtrek (macrocefalie) van 55,7cm (+2.3SD).

ECHO: ter hoogte van de oksel en in mindere mate de elleboog: licht verdikt en echorijk aspect van de subcutis, asymmetrisch t.o.v. rechts. Hierin geen aantoonbare verhoogde flow. Mogelijk signaal van een onderliggende veneuze malformatie. Advies MRI.

MRI: geen aanwijzingen voor een onderliggende vaatmalformatie.

De combinatie van macrocefalie en vaatmalformatie was reden voor consult klinisch geneticus. Bij bloedonderzoek werd een kiembaanmutatie in het PTEN-gen gevonden (c.1003C>T p.(Arg335*). Dit past bij de diagnose PTEN Hamartoma Tumor Syndroom (PHTS).

algemeen vermeden moeten worden omdat het mogelijk verwarring geeft en discontinuïteit in de literatuur creëert. Om deze reden worden sommige namen van aandoeningen (en eponiemen) die niet langer nauwkeurig de huidige kennis weerspiegelen, tóch behouden.

In de toekomst kunnen namen van specifieke genen worden gebruikt als aanpassing of toevoeging van conditienamen om hun aard nauwkeuriger te definiëren, maar tot nu toe lijkt het begrip nog niet voldoende om hiertoe helemaal over te gaan.

Enkele voorbeelden om bovenstaande te illustreren:

Nieuwe inzichten in vaatmalformaties door genetica: PTEN Hamartoma Tumor Syndroom (PHTS)

Met de definitie van hamartoom: 'goedaardige mengtumor, afkomstig van mesenchymaal weefsel, bestaande uit normale orgaanbestanddelen; één element overheerst hierbij veelal; stopt vaak met groeien wanneer het lichaam volgroeid is' [10] in gedachte zouden vaatmalformaties als hamartoom kunnen worden gezien. Dit lijkt een semantische kwestie, echter met de toenemende kennis over genetica bij vaatmalformaties blijkt dat een deel van de vaatmalformaties veroorzaakt wordt door een PTEN-mutatie en de vaatmalformatie een vroege of eerste uiting kan zijn van het PTEN Hamartoma Tumor Syndroom (PHTS), ofwel Cowden syndroom, een aandoening met verhoogde kans op maligniteiten op latere leeftijd. Vanuit het perspectief van vaatmalformaties: deze PTEN-gerelateerde vaatmalformaties hebben een atypisch en therapieresistent karakter. De combinatie van een (atypische) vaatmalformatie met macrocefalie zou hiervoor een aanwijzing kunnen zijn. (casus 1; figuur 1)

Onderscheid tumor versus malformatie

Infantiele hemangiomen komen veel voor en zijn bij de geboorte nog niet of nauwelijks aanwezig. Dit in tegenstelling tot congenitale hemangiomen, onmiskenbaar tumoren, die op het moment van de geboorte al volgroeid zijn. [11] Van de congenitale hemangiomen kan het klinische traject variëren van zwellingen die spontaan en vlot involueren (snel ('Rapidly') Involuerend Congenitaal Hemangioom; 'RICH') (casus 2; figuur 2), niet involueren (Niet Involuerend Congenitaal Hemangioom; 'NICH') of gedeeltelijke involutie vertonen (gedeeltelijk ('Partially') Involuerend Congenitaal Hemangioom; 'PICH'). RICH, NICH en PICH worden gezien als spectrum.

Congenitale hemangiomen hebben zeker aspecten van 'hemangiomen' vanwege het circumscripte karakter en high flow bij ECHO. Echter de immuunhistochemie is anders dan bij infantiele hemangiomen (GLUT-1-negatief). [4] En de component van grote vaten (slagaders en aders) en lymfevaten lijkt meer op een vaatmalformatie en minder op een tumor. Verder worden de meeste laesies veroorzaakt door somatische mutaties in GNAQ of GNA11 [12]; ook dit is in analogie aan (capillaire) vaatmalformaties waarbij een vergelijkbare somatische mutatie wordt gezien. Vanaf de eerste beschrijving van congenitale hemangiomen werden deze als de 'missing link' tussen vaat tumoren en vaatmalformaties benoemd. [13]

Voor nu lijkt het er op dat classificatie van vaat anomalieën op basis van combinatie van klinische, radiologische, histopathologische en genetische informatie steeds beter inzicht geeft op wat er aan de hand is. Dit schept orde in een grote en diverse



Figuur 2. Casus 2: Typisch beloop van RICH met op dag 1 een handpalm-grote, livide, vasculaire tumor met snelle regressie tot een livide macula op de leeftijd van respectievelijk 8 dagen, 4,5 maanden en 21 maanden.

groep aandoeningen, maar wel met als perspectief dat de genetische duiding veel extra helderheid geeft én uiteindelijk een rationeel target voor therapie biedt. [6]

LEERPUNTEN

- Vaatanomalieën worden onderscheiden in vaattumoren en vaatmalformaties.
- Het stellen van de juiste diagnose is soms lastig, maar essentieel.
- Nieuwe genetische kennis geeft inzicht in de juiste diagnose en classificatie.
- Veel vaatanomalieën zijn een gevolg van somatisch mozaïcisme, maar er zijn ook vaatanomalieën op basis van kiembaanmutaties.
- Het onderscheid tussen vaattumoren en -malformaties is met de nieuwe (genetische) inzichten minder dichotoom dan tot nu toe gemeend

TREFWOORDEN

Vaatanomalieën – classificatie - somatisch mozaïcisme - PTEN Hamartoma Tumor Syndroom - Rapidly Involuting Congenitaal Hemangioom

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69(3):412-22.
2. ISSVA Classification; <https://www.issva.org/classification>.
3. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations from

the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203-14.

4. van Vugt LJ, van der Vleuten CJM, Flucke U, Blokk WAM. The utility of GLUT1 as a diagnostic marker in cutaneous vascular anomalies: A review of literature and recommendations for daily practice. *Pathol Res Pract*. 2017;213(6):591-7.
5. Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, Alomari AI, Zurakowski D, Greene AK. Venous malformation: risk of progression during childhood and adolescence. *Ann Plast Surg*. 2012;68(2):198-201.
6. Coulie J, Boon L, Vikkula M. Molecular pathways and possible therapies for head and neck vascular anomalies. *J Oral Pathol Med*. 2022.
7. Soblet J, Kangas J, Natynki M, Mendola A, Helaers R, Uebelhoer M, et al. Blue Rubber Bleb Nevus (BRBN) Syndrome is caused by somatic TEK (TIE2) mutations. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):207-16.
8. Dompmartin A, van der Vleuten CJM, Dekeuleeneer V, Duprez T, Revencu N, Desir J, et al. GNAI1-mutated Sturge-Weber syndrome has distinct neurological and dermatological features. *Eur J Neurol*. 2022;29(10):3061-70.
9. van der Vleuten CJM. Genetic understanding of vascular anomalies: better classification and risk-stratification with targeted therapeutic options - a new horizon for vascular anomaly patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(6):765-6.
10. https://pinkhof.ivdnt.org/docs/hamartoom/_6078acd9d5y.NL01.
11. Leaute-Labreze C, Harper JJ, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet*. 2017;390(10089):85-94.
12. Ayturk UM, Couto JA, Hann S, Mulliken JB, Williams KL, Huang AY, et al. Somatic activating mutations in GNAQ and GNAI1 are associated with congenital hemangioma. *Am J Hum Genet*. 2016;98(6):1271.
13. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: Missing links. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;50(6):875-82.

CORRESPONDENTIEADRES

Carine van der Vleuten

E-mail: carine.vandervleuten@radboudumc.nl