

Kapilläre Malformationen und Molekulargenetik im Jahre 2006: Viel Lärm um nichts?

Rudolf Happle

Klinik für Dermatologie
und Allergologie
Philipps-Universität Marburg

Zusammenfassung

Die bisher publizierten molekularen Analysen bei Patienten mit kapillären Malformationen werden hier kritisch beleuchtet. Solche Studien werden durch eine mißverständliche klinische Terminologie behindert. Die Bezeichnung „kapilläre Malformation“ wird in undefinierbarer Weise verwendet. So berichteten Eerola et al. (2003) über RASA1-Mutationen bei einer zuvor unbekanntem, autosomal dominant vererbten Krankheit, die sie „kapilläre Malformation-arteriovenöse Malformation (CM-AVM)“ nannten. Die Autoren verwendeten für „kapilläre Malformation“ auch den Begriff „port-wine stain“. In Wirklichkeit hat die „CM-AVM“ jedoch mit Naevi flammei oder dem Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay-Syndrom nichts zu tun. Die unklare Definition des Phänotyps „CM-AVM“ mag erklären, warum bislang keine andere Gruppe den Zusammenhang mit RASA1-Mutationen bestätigen konnte. – Andererseits haben Tian et al. (2004) in einem Nature-Artikel eine aktivierende Mutation E133K im VG5Q-Gen als eine Ursache des Klippel-Trenaunay-Syndroms bezeichnet. Bisher hat keine andere Gruppe diese ätiologische Beziehung bestätigt. Hinzu kommt, daß Barker et al. (2006) das E133K-Allel bei gesunden Personen in einer ähnlichen Häufigkeit fanden, wie von Tian et al. für die untersuchten Klippel-Trenaunay-Patienten angegeben. Das E133K-Allel scheint somit eher ein harmloser Polymorphismus zu sein. – In zukünftigen Studien sollten die Untersucher zu Beginn genau festlegen, welchen Typ der kapillären Malformation sie auf molekularer Ebene analysieren wollen.

Schlüsselwörter

Kapilläre Malformationen, unklare Terminologie, RASA1-Mutationen, VG5Q-Mutationen

Summary

A critical evaluation of molecular findings so far reported in patients with capillary malformations is presented. Today such research is blurred by an ambiguous clinical terminology. In particular, the term capillary malformation is applied in an indiscriminating way. In 2003, Eerola et al. found RASA1 mutations linked to a previously unknown disorder named “capillary malformation-arteriovenous malformation (CM-AVM)” and being inherited as an autosomal dominant trait. The authors used the term “capillary malformation” as a synonym for “port-wine stain”. It is important, however, to realize that “CM-AVM” has nothing to do with nevi flammei or the Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay complex. “CM-AVM” appears to be a rather ill-defined phenotype, and this may explain why no other group has so far confirmed its molecular basis in the form of RASA1 mutations. – On the other hand, Tian et al. (2004) have claimed in a Nature article that Klippel-Trenaunay syndrome can be caused by an activating E133K mutation in the VG5Q gene. So far, no other group was able to confirm this causal relationship. Besides, Barker et al (2006) found the E133K allele to be present in healthy individuals with a frequency similar to that reported by

Tian et al. in their group of Klippel-Trenaunay patients. Hence, the E133K allele may rather represent an innocuous polymorphism. – In future studies, investigators should exactly determine beforehand which type of capillary malformation they want to analyze at the molecular level.

Key Words

Capillary malformations, ambiguous terminology, RASA1 mutations, VG5Q mutations

Wenn man die bislang vorliegenden Berichte über molekulare Ursachen kapillärer Malformationen studiert, könnte man zunächst den Eindruck gewinnen, als sei vieles bereits kausal aufgeklärt. Beim genaueren Hinsehen zeigt sich aber, daß dem leider nicht so ist. Aus der Sicht des Kliniklers möchte ich im folgenden einige Zweifel und Kritikpunkte darlegen.

Was ist eine „kapilläre Malformation“?

Noch gar nicht so lange ist es her, da gab es eine Hautanomalie, die wir „Naevus flammeus“ nannten. Mit diesem Terminus haben wir angeborene teleangiektatische, hell- oder dunkelrote Flecken bezeichnet, die gewöhnlich lateralisiert auftreten. Bei systematisiertem Auftreten erinnert deren Anordnung von ferne an ein Schachbrettmuster.

Nun hat sich aber in den letzten Jahren der neomodische Allerweltbegriff „kapilläre Malformation“ pandemiar-

Tab 1 Klassifikation der kapillären Malformationen

1. Vaskuläre Nävi
 - 1.1 Teleangiektatische Nävi
 - 1.1.1 Naevus flammeus
 - 1.1.2 Naevus roseus
 - 1.1.3 Cutis marmorata teleangiectatica congenita
 - 1.2 Naevus anaemicus
2. Vaskuläre Hautveränderungen, die keine Nävi sind
 - 2.1 Unna-Fleck (Storchenbiß)
 - 2.2 Teleangiektasien des Morbus Rendu-Osler

tig ausgebreitet (Enjolras et al., 2000; Grevelink und Mulliken, 2003), und auf einmal kennen wir nicht nur keinen Naevus flammeus, sondern überhaupt keine vaskulären Nävi mehr.

John Mulliken, der Erstbeschreiber der „kapillären Malformation“ (Fishman und Mulliken, 1998), ging davon aus, daß sein Terminus ein Synonym für „Portweinfleck“ sei (Eerola et al., 2002). Dies ist aber ein Irrtum. Auch in seinen eigenen Arbeiten gebraucht Mulliken jetzt die Bezeichnung „kapilläre Malformation“ für ganz andere Hautveränderungen, zum Beispiel für „kleine, runde oder ovale Flecken von rosa Farbe“, wie sie für eine neue Krankheit mit dem Namen „kapilläre Malformation-arteriovenöse Malformation“ typisch sein sollen (Eerola et al., 2003; Boon et al., 2005).

Mit Nachdruck sei hier festgehalten, daß es keine dermatologische Entität gibt, die man für sich allein genommen als „kapilläre Malformation“ definieren kann. Sinnvoll ist diese Bezeichnung nur als ein Oberbegriff, der eine große Gruppe ganz verschiedener vaskulärer Anomalien umfaßt, wobei es sich zum Teil um Nävi handelt, zum Teil aber auch nicht (Happle, 2005). Eine Übersicht über diese Hautanomalien, die mit Fug und Recht als kapilläre Malformationen bezeichnet werden müssen, bringt Tabelle 1.

Es sei betont, daß diese Tabelle mit dem derzeit herrschenden Dogma nicht in Einklang steht. Aus meiner Sicht liegt das daran, daß die Tabelle richtig und das Dogma falsch ist. Zum Beispiel taucht der Naevus anaemicus als eine eigenständige Entität in der Mulliken-Klassifikation überhaupt nicht auf, weil diese Hautanomalie offenkundig gar nicht als eine „kapilläre Malformation“ wahrgenommen wird (Enjolras et al., 2000; Enjolras et al., 2003; Grevelink und Mulliken 2003).

In der Praxis führt die schwammige Bezeichnung „kapilläre Malformation“ dazu, daß vaskuläre Entitäten beschrieben werden, die kaum zu fassen und zu begreifen sind. Als ein bedenkliches Beispiel sei hier die Beschreibung des neuen Phänotyps „kapilläre Malformation-arteriovenöse Malformation (CM-AVM)“ angeführt und diskutiert.

Kapilläre Malformationen und *RASA1*-Mutationen?

Im Jahre 2003 haben Eerola et al. einen zuvor unbekannt Phänotyp beschrieben, dem eine Mutation im *RASA1*-Gen zugrunde liegen soll. Die Autoren gaben dieser Krankheit den Namen „kapilläre Malformation-arteriovenöse Malformation (CM-AVM)“. Dieser Phänotyp sei durch „atypische kapilläre Malformationen“ in Form multipler kleiner, runder oder ovaler Flecken von rosa Farbe gekennzeichnet, und zwar in Kombination – bei wenigstens einem Familienmitglied – mit einer arteriovenösen Malformation in Form einer „arteriovenösen Fistel oder Parkes-Weber-Syndrom“. Eine genaue Durchsicht der Arbeit läßt vermuten, daß sich die Autoren nicht etwa auf die Suche nach der molekularen Ursache eines zuvor definierten Phänotyps gemacht haben, sondern daß sie für jene Familien, in denen sie eine *RASA1*-Mutation fanden, im nachhinein einen Phänotyp mit dem mißverständlichen Namen „CM-AVM“ konstruiert haben. Daß bei wenigstens einem Familienmitglied eine arteriovenöse Malformation vorhanden war, läßt sich wohl am besten mit einer Interessantheitsauslese erklären.

Diese Entstehungsgeschichte macht es verständlich, warum die neue Krankheit für den Kliniker nur schwer zu erkennen sein wird. Denn wenn in einer betroffenen Familie zufällig einmal jenes Mitglied, das eine arteriovenöse Malformation haben soll, fehlt, dann sind die diagnostischen Minimal Kriterien für eine „CM-AVM“ nicht erfüllt. Mit anderen Worten, die „CM-

AVM“ könnte zu einer Art Fliegendem Holländer unter den vaskulären Phänotypen werden.

Mißverständlich ist die Krankheitsbezeichnung auch deshalb, weil es viele Fälle von Klippel-Trenaunay-Syndrom gibt, die mit einem Parkes-Weber-Syndrom kombiniert auftreten und nach der neuen Terminologie, in der die vaskulären Nävi abgeschafft sind, ebenfalls als „CM-AVM“ bezeichnet werden müßten, ohne daß dieses komplexe „Klippel-Trenaunay-Parkes-Weber-Syndrom“ mit der von Eerola et al. beschriebenen neuen Krankheit irgendetwas zu tun hätte.

Verwirrenderweise soll nach Ansicht der Autoren sogar der Storchenbiß (Unna-Fleck) zu dieser „neuen klinischen und genetischen Krankheit“ gehören. Dieser unschuldige Fleck wird nämlich in der Legende zu Abb.1 als „gekoppelt mit *RASA1*-Mutationen“ dargestellt. Nun liegen die Dinge aber so, daß ungefähr jeder zweite erwachsene Europäer einen Unna-Fleck im Nacken oder am Hinterkopf aufweist (van Baar et al., 1989). Sollten etwa alle diese Personen Merkmalsträger im Sinne des neu entdeckten Phänotyps sein?

Jene „atypischen kapillären Malformationen“, die als kutanes Kennzeichen der „CM-AVM“ bezeichnet werden, haben mit den Naevi flammei, wie wir sie in der Praxis meistens zu Gesicht bekommen, mit Sicherheit nichts zu tun. Auf keinen Fall kann man sie als „Portweinflecken“ bezeichnen, wie Eerola et al. (2003) im Abstract und in der Einleitung suggerieren. Möglicherweise lassen sich diese Hautveränderungen als Naevi rosei (Happle, 2005) einordnen und wären somit eher als „Roséweinflecken“ zu bezeichnen, aber dies ist nur eine vage Vermutung. Darüber hinaus scheinen wohl auch laterale Naevi flammei im Rahmen der „CM-AVM“ aufzutreten, seltsamerweise aber niemals in Kombination mit extrakutanen

Anomalien, wie wir sie vom Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay-Syndrom kennen. Hingegen soll der neue Phänotyp mit dem Parkes-Weber-Syndrom assoziiert sein. Allerdings haben die Autoren diese Anomalie in ihren sechs Familien mit „CM-AVM“ nur bei einem einzigen Patienten gefunden.

Als Fazit bleibt festzuhalten, daß die „CM-AVM“ einen überaus atypischen, bislang kaum dingfest zu machenden Phänotyp darstellt. Bis heute, also nahezu drei Jahre nach der ersten Mitteilung über diese Krankheit, ist es offenbar keiner anderen Arbeitsgruppe gelungen, die beschriebenen molekularen Befunde bei Familien mit „CM-AVM“ oder auch beim Parkes-Weber-Syndrom zu reproduzieren.

Zu der Frage, welches Gen bei den lateralen Naevi flammei und beim Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay-Syndrom mutiert ist, trägt das Konzept der *RASA1*-Mutationen offenkundig nichts bei.

Klippel-Trenaunay-Syndrom und *VG5Q*-Mutationen?

In der Zeitschrift „Nature“ haben Tian et al. (2004) eine Mutation im *VG5Q*-Gen als eine molekulare Ursache des Klippel-Trenaunay-Syndroms (KTS) dargestellt. Das *VG5Q*-Gen ist für die Produktion eines angiogenen Faktors verantwortlich. Bei dem angeblich kausalen Allel E133K sollte es sich um eine überproduzierende funktionelle Mutation handeln. Allerdings haben Tian et al. das genannte Allel nur bei fünf von 130 untersuchten KTS-Patienten festgestellt. Eine photographische Dokumentation des untersuchten Phänotyps ist dem Artikel nicht zu entnehmen. Bei 200 Kontrollpersonen wurde das Allel nicht gefunden.

Bisher ist offenbar keine andere Arbeitsgruppe imstande gewesen, die von Tian et al. publizierten Befunde zu reproduzieren. Im Gegenteil, Barker et al. (2006) haben das von Tian et al. beschriebene E133K-Allel im *VG5Q*-Gen bei 3,3% der Normalbevölkerung gefunden. Diese Häufigkeit kommt jener sehr nahe, mit der Tian et al. das vermeintlich kausale Allel E133K bei ihren KTS-Patienten (4%) angetroffen

haben. Wir können deshalb Barker et al. in ihrer Schlußfolgerung nur zustimmen, daß es sich hier wohl eher um einen harmlosen Polymorphismus und nicht etwa eine kausale Mutation mit Funktionsgewinn handelt.

Als Fazit ergibt sich, daß auch diese Arbeit mit hoher Wahrscheinlichkeit keinerlei Beitrag zur molekularen Aufklärung des Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay-Syndroms darstellt.

Ausblick

Wenn über molekulare Befunde bei „kapillären Malformationen“ berichtet wird, sollte der Leser bedenken, daß es sechs ganz unterschiedliche kutane Entitäten gibt, die kapilläre Malformationen darstellen, und wahrscheinlich sogar noch mehr. Deshalb sollte man sich mit der Bezeichnung „kapilläre Malformation“ keineswegs zufriedengeben, sondern immer die Frage stellen, welcher Phänotyp überhaupt untersucht worden ist.

Jene kapillären Malformationen, die für die Praxis der genetischen Beratung am wichtigsten sind, nämlich die lateralen Naevi flammei einschließlich des Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay-Syndroms, müssen in ihrer molekularen Ätiologie weiterhin als ungeklärt gelten. Für diese häufigen vaskulären Nävi sind aufgrund der bisher vorliegenden Veröffentlichungen weder *RASA1* noch *VG5Q* als aussichtsreiche Kandidaten anzusehen. Daß 5q unabhängig von dem Gen *VG5Q* als Kandidatenregion eine Rolle spielen könnte (Whelan et al., 1995), ist zur Zeit eher unwahrscheinlich (Tolland et al., 2004).

Wer weiß, vielleicht wird meine kritische Haltung schon während der Drucklegung dieser Arbeit durch die Veröffentlichung überzeugender neuer Studienergebnisse Lügen gestraft? Einstweilen sieht es aber noch nicht so aus.

Literatur

1. Baar H van, Perret C, Happle R (1989). Nuchal nevi flammei and alopecia areata. *Dermatologica* 179:52-53.
2. Barker KT, Foulkes WD, Schwartz CE, Labadie C, Monsell F, Houlston RS, Harper J (2006). Is the E133K allele of *VG5Q* associated with Klippel-Trenaunay and other overgrowth syndromes? *J Med Genet* 43:613-614.
3. Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M (2005). *RASA1*: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Op Genet Dev* 15:265-269.
4. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE, Domp Martin A, Watanabe S, Vanwijck R, Vikkula M (2003). Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by *RASA1* mutations. *Am J Hum Genet* 73:1240-1249.
5. Eerola I, Boon LM, Watanabe S, Grynberg H, Mulliken JB, Vikkula M (2002). Locus for susceptibility for familial capillary malformation ('port wine stain') maps to 5q. *Eur J Hum Genet* 10:375-380.
6. Enjolras O, Mulliken JB (2000). Vascular malformations. In: Harper J, Oranje A, Prose N, Hrsg. *Textbook of Pediatric Dermatology*. Blackwell Science, Oxford; S. 975-996.
7. Fishman SJ, Mulliken JB (1998). Vascular anomalies: a primer for pediatricians. *Pediatr Clin North Am* 45:1455-1477.
8. Grevelink SV, Mulliken JB (2003). Vascular anomalies and tumors of the skin and subcutaneous tissue. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Hrsg. *Dermatology in General Medicine*. 6. Aufl. McGraw-Hill, New York; S. 1002-1019.
9. Happle R (2005). Nevus roseus: a distinct vascular birthmark. *Eur J Dermatol* 15:231-234.
10. Tian XL, Kadaba R, You SA, Liu M, Timur AA, Yang L, Chen Q, Szafranski O, Rao S, Wu L, Housman DE, DiCorleto PE, Driscoll DJ, Borrow J, Wang Q (2004). Identification of an angiogenic factor that when mutated causes susceptibility to Klippel-Trenaunay syndrome. *Nature* 427:640-645.
11. Tolland J, Alderdice DK, O'Hagan AH, Irvine AD, Bingham EA, Handley J, Hughes AE (2004). Sporadic capillary malformations (CM, 'port wine stain') do not show linkage to susceptibility locus on 5q. *Br J Dermatol* 151:262-263.
12. Whelan AJ, Watson MS, Porter FD, Steiner RD (1995). Klippel-Trenaunay-Weber syndrome associated with a 5:11 balanced translocation. *Am J Med Genet* 59:492-494.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Rudolf Happle
Universitäts-Hautklinik
Deutschhaus-Straße 9
35033 Marburg
happle@med.uni-marburg.de