

Kapilläre, venöse und glomuvenöse Malformationen

Ute Felbor

Institut für Humangenetik,
Universität Würzburg

Zusammenfassung

„Kapilläre Malformationen-arteriovenöse Malformationen“ (CM-AVM) wurde 2003 ein autosomal dominant vererbtes Krankheitsbild genannt, das in bislang sechs Familien mit Mutationen im RASA1-Gen assoziiert ist. Das klinische Spektrum reicht von harmlosen, blassroten Hautverfärbungen bis hin zu arteriovenösen Malformationen mit Hypertrophie einer Extremität, dem Parkes-Weber-Syndrom. Neben kosmetischen und psychosozialen Problemen sowie schmerzhaften Gelenkveränderungen bergen die angeborenen arteriovenösen Anastomosen beim Parkes-Weber-Syndrom die Gefahr der mangelnden peripheren Durchblutung und der Herzinsuffizienz.

Venöse und glomuvenöse Malformationen sind zwei verschiedene Krankheitsbilder. Von klinischer Relevanz ist, dass venöse Malformationen auch gastrointestinale Blutungen verursachen können und als Blue-Rubber-Bleb-Naevus- oder Bean-Syndrom bekannt sind. Seit der Erstbeschreibung 1996 wurden TIE2-Mutationen weltweit nur in wenigen Familien mit autosomal dominantem Erbgang gefunden.

Glomuvenöse Hautmalformationen, auch als Glomangiome bekannt, folgen hingegen häufig einem autosomal dominanten Erbgang. Glomulin-Mutationen wurden in allen untersuchten Familien gefunden. Die nodulären Läsionen sind druckempfindlich, können aber wegen ihrer oberflächlichen Lage häufig reseziert werden. Proble-

matisch ist die Therapie der kongenitalen, segmentalen Manifestationsform.

Schlüsselwörter

Kapilläre und arteriovenöse Malformationen, Parkes-Weber-Syndrom, RASA1, venöse Malformationen, TIE2, glomuvenöse Malformationen, Glomangiome, Glomulin

Capillary, venous and glomuvenous malformations

Summary

Capillary malformations-arteriovenous malformations (CM-AVM) is an autosomal dominantly inherited disease described in 2003. CM-AVM is associated with mutations in the RASA1 gene in thus far six families and presents with multiple lesions ranging from inconspicuous pink-red maculae to arteriovenous malformations associated with hypertrophy, the Parkes Weber syndrome. Common complaints include pain and tiredness. The prognosis in Parkes Weber syndrome is problematic since it includes peripheral ischemia and heart failure.

Venous and glomuvenous malformations are two different entities. Clinical complications of venous malformations include gastrointestinal bleeding, a phenotype also known as blue rubber bleb naevus syndrome or Bean syndrome. Only a few families with inherited venous malformations could be associated with mutations in the TIE2 gene.

Glomuvenous malformations, also known as glomangiomas, frequently follow an autosomal dominant mode of inheritance and glomulin mutations have been identified in all families tested. The nodular, cobblestone-like lesions are painful upon external compression. Due to their superficial location, small glomuvenous malformations can be resected. Treatment of the congenital plaque-type form which is also caused by mutations in the glomulin gene is difficult.

Key words

Capillary and arteriovenous malformations, Parkes Weber syndrome, RASA1, venous malformations, TIE2, glomuvenous malformations, glomangioma, Glomulin

1. Kapilläre Malformationen-Arteriovenöse Malformationen (CM-AVM)

Klinik

Multiple „kapilläre“⁴¹ Maculae der Haut und assoziierte arteriovenöse Malformationen oder Fisteln bei zumindest einem weiteren Familienmitglied wurden von der Arbeitsgruppe um Miiikka Vikkula 2003 als essentielle Kombination für Erfolgsaussichten bei der RASA1-Mutationsanalyse beschrieben (Tab. 1). Die hellroten, planen Farbveränderungen sind rund bis oval, scharf begrenzt und durchschnittlich 1-2 cm groß, können aber

Tab 1 Diagnostische Kriterien für CM-AVM**Obligate Kriterien**

Arteriovenöse Anastomosen und Roséweinflecken bei einem Familienmitglied

Multiple hellrote kutane Farbveränderungen bei weiteren Familienmitgliedern

Unterstützende Kriterien

Parkes-Weber-Syndrom
Faziale Hemihypertrophie

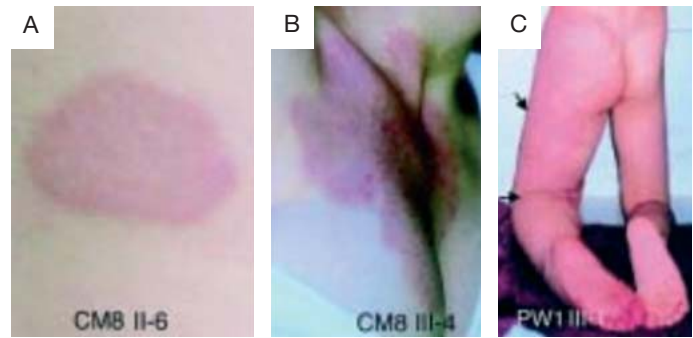


Abb 1A und B Vaskuläre Hautverfärbungen bei *RASA1*-Mutationsträgern

Abb C Parkes-Weber-Syndrom bei einem *RASA1*-Mutationsträger

Aus: Eerola et al. (2003) *Am J Hum Genet* 73:1240-1249 (Abdruck mit Genehmigung der University of Chicago press, grant number 100052).

auch segmental größere Körperpartien bedecken (Abb. 1A, B). Sie kommen ubiquitär vor, bleiben lebenslang bestehen und nehmen mit steigendem Alter langsam an Größe zu (Boon et al., 2005; Eerola et al., 2003). Histologisch setzen sie sich aus im Zeitverlauf zunehmend dilatierten Kapillaren und Venolen innerhalb der oberen Dermis zusammen. Pathogenetisch wird sowohl eine defekte endotheliale Signaltransduktion als auch eine verminderte perikapilläre Innervation als Ursache der Gefäßerweiterung diskutiert (Übersicht in Breugem et al., 2005). Es ist denkbar, dass es sich bei den „runden bis ovalen Flecken von rosa Farbe“ um den Naevus roseus bzw. Roséweinfleck handeln könnte (Happle, 2005 sowie Happle, 2006a, b und Abbildung 2a in Happle, 2006a, in diesem Themenband). Beide Autoren grenzen die hellroten Flecken vom dunkelroten Naevus flammeus ab (Eerola et al., 2003; Happle, 2005), obwohl Eerola und Kollegen irreführenderweise nach wie vor den Begriff „Portweinfleck“ verwenden.

In der Erstbeschreibung wurden sechs Familien mit 39 Mutationsträgern vorgestellt (Eerola et al., 2003). Vier Mutationsträger waren klinisch unauffällig, so dass die Penetranz derzeit mit 90% beziffert wird. 25 Mutationsträger hatten „kapilläre“ Hautflecken und zehn arteriovenöse Malformationen (AVM) zusätzlich zu den oben beschriebenen Hautflecken. Die AVMs waren bei zwei Patienten im Gehirn lokalisiert und verursachten Krampfanfälle bzw. eine Hemiparese.

Ein weiterer Patient hatte eine Fistel zwischen A. carotis und V. jugularis interna mit Herzversagen und hemifazialer Hypertrophie. Ferner wurde von großen, hemifazialen AVMs mit knöcherner Beteiligung sowie von subkutanen und intramuskulären AVMs mit ipsilateraler Weichteilhypertrophie berichtet. Ein Patient hatte ein Parkes-Weber-Syndrom (Abb. 1C).

Parkes-Weber-Syndrom

Das Auftreten von mindestens einem einseitig großen, vaskulären Naevus in Kombination mit angeborenen, multiplen, diffus verteilten arteriovenösen Anastomosen und einer Hypertrophie der betroffenen Extremität wird als Parkes-Weber-Syndrom bezeichnet (Weber, 1918). Frederick Parkes Weber war als österreichischer Dermatologe am German Hospital in London tätig und hatte dem englischen Sprachraum eine ausführliche Darstellung der „congenital or developmental phlebarteriectasis“ präsentiert, die zuvor in zahlreichen, vorwiegend deutschsprachigen Kasuistiken thematisiert worden war. Von differenzialdiagnostischer Bedeutung ist, dass die Hypertrophie einer Extremität vorwiegend auf einer exzessiven vaskulären Hypertrophie basiert. Die betroffene Extremität ist wärmer und arteriovenöse Kurzschlüsse rufen palpable Pulsationen hervor. Die arteriovenösen Fisteln sowie die im Gegensatz zu blaurötlichen zwar variablen, aber häufiger blassroten Farbveränderungen der Haut unterscheiden das Parkes-Weber-Syndrom vom klassischen Klippel-Trenaunay-Syndrom, welches mit einer ausgeprägten Vari-

kose der betroffenen Extremität einhergeht und nicht mit Mutationen im *RASA1*-Gen assoziiert ist (Mulliken and Young, 1988; Cohen, 2000; Eerola et al., 2003).

Eine Trennung der beiden Syndrome² erfolgte aus chirurgischer Sicht in der jüngeren amerikanischen Literatur. Während das Klippel-Trenaunay-Syndrom zu den venösen Niederflussläsionen gerechnet wird, sind die klinischen und therapeutischen Konsequenzen beim Parkes-Weber-Syndrom aufgrund der arteriovenösen Hochflussläsionen gravierender. Mögliche Komplikationen beim Parkes-Weber-Syndrom schließen periphere Ischämien mit Ulzerationen, Lymphödeme, durch Beinlängendifferenz bedingte Skoliosen und Herzversagen ein (Mulliken and Young, 1988; Cohen, 2000). Ein konservativer Therapieansatz mit beispielsweise adäquater Analgesie, Kompressionsstrümpfen und orthopädischem Schuhwerk wird nach wie vor einem kombinierten, operativen und interventionell radiologischen Vorgehen so lange vorgezogen, wie keine Komplikationen auftreten. Die Erfolgsrate der Lasertherapie bei kosmetisch entstellenden kutanen Läsionen hängt wegen der limitierten Eindringtiefe unter anderem von der Lage der Malformation innerhalb der Haut ab. Bei 15-20% der Behandelten wird eine komplette Remission erreicht (Übersicht in Breugem et al., 2005).

Molekulare Genetik

Unter Verwendung von Familien mit autosomal-dominantem Erbgang ge-



Abb 2 Ausgedehnte glomuvenöse Malformation der rechten unteren Extremität.

Nach Happle und König (1999) wäre die Bezeichnung „Typ-2-segmentale Glomangiomatose“ exakter.

Aus: Brouillard et al. (2002) Am J Hum Genet 70:866-874 (Abdruck mit Genehmigung der University of Chicago press, grant number 100052).

lang die Kartierung des nachträglich als CM-AVM bezeichneten Krankheitsbildes in die chromosomale Region 5q13-5q22 (Breugem et al., 2002) bzw. 5q13-5q15 (Eerola et al., 2002). Nach Identifizierung von vier Frameshift-, einer Nonsense- und einer Missense-Mutation im *RASA1*-Gen fand sich in zwei von sechs Familien eine Neumutation. Das *RASA1*-Gen besteht aus 26 Exons, die für 1047 Aminosäuren kodieren (Eerola et al., 2003). Eine *RASA1*-Mutationsanalyse für die von Breugem et al. kartierte Familie steht noch aus (persönliche Mitteilung von C. Breugem).

RASA1-Genfunktion

„Phlebarteriectasis may be associated with ordinary kinds of capillary or venous angiomas, just as in some cases of von Recklinghausen's disease (neurofibromatosis) plexiform neuromata may be associated with ordinary neurofibromata of the skin and subcutaneous tissue“ (Weber, 1918). Zu Beginn des vergangenen Jahrhunderts hatte Frederick Parkes Weber eine phänotypische Korrelation beobachtet, die sich inzwischen auf molekularer Ebene reproduzieren ließ.

RASA1 ist eines von vier bekannten homologen Proteinen, zu denen neben *RASA2* und *RASAL* (GAP1-like protein) auch Neurofibromin (NF1) gehört. *RASA1* ist das **p120-RasGTPase activating protein** (p120-RasGAP), ein Negativregulator von Ras, der aktives, GTP-gebundenes Ras in die inaktive, GDP-gebundene Form überführt. *Rasa1*-Knock-out-Mäuse versterben am 10. embryonalen Entwick-

lungstag mit desorganisiertem Gefäßsystem. Eine abnorme Zellproliferation, wie sie eine mangelnde Inaktivierung von Ras erwarten ließe, wurde in *Rasa1*^{-/-}-Mäusen jedoch nicht beobachtet. *RASA1* scheint eine von der RAS-Regulation unabhängige Funktion bei der Etablierung der Zellpolarität und der Zellmigration zu haben (Kulkarni et al., 2000). Ein verstärkter Phänotyp in *Rasa1*^{-/-}/*Nf1*^{-/-}-Doppel-Knock-out-Mäusen weist auf synergistische Effekte von *RASA1* und Neurofibromin hin (Henkemeyer et al., 1995).

Assoziation mit anderen Erkrankungen

In drei von 21 untersuchten Basalzellkarzinomgeweben wurden somatische *RASA1*-Mutationen gefunden. Es handelt sich um Nonsense-Mutationen in der C-terminalen SH2-Domäne, in der bislang keine humanen Keimbahnmutationen beschrieben worden sind. Den trunkierten Proteinen würde die RAS-GTPase-aktivierende Domäne fehlen. In 183 weiteren Geweben von verschiedenen Tumorarten, welche zum Teil mit Deletionen im langen Arm von Chromosom 5 assoziiert sind, ließen sich jedoch keine *RASA1*-Veränderungen nachweisen (Friedman et al., 1993). 18 Monate alte heterozygote *Rasa1*^{+/-}-Mäuse zeigten keine erhöhte Tumorzinzidenz (Henkemeyer et al., 1995). Ein erhöhtes Tumorrisiko wurde auch für Träger einer heterozygoten *RASA1*-Keimbahnmutation bisher nicht beschrieben (Boon et al., 2005). Allerdings fehlen für das durch *RASA1*-Mutatio-

nen bedingte Krankheitsbild CM-AVM Daten über den klinischen Verlauf.

2. Venöse Malformationen

Klinik

Venöse Malformationen sind durch Kompression oder Lageveränderung entleerbar. Eine Beteiligung von Muskulatur, Gelenken und Gastrointestinaltrakt wird bei venösen Malformationen beobachtet (Übersicht in Boon et al., 2004). Gastrointestinale Blutungen sind eine bedeutende Komplikation der venösen Malformationen, die auch als Blue-Rubber-Bleb-Nevus- oder Bean-Syndrom bekannt sind (Gallione et al., 1995).

Molekulare Genetik und Genfunktion

Venöse Malformationen sind die häufigsten vaskulären Malformationen. In der Regel treten sie jedoch sporadisch und solitär auf. Nur etwa 1% der Fälle werden autosomal dominant vererbt (Boon et al., 2004). Lokus-Heterogenität ist zudem wahrscheinlich (Calvert et al., 1999).

Seit der Identifizierung einer Missense-Mutation, R849W, in der Kinase-Domäne des Angiopoietin-Tyrosinkinase-Rezeptors TIE2 bei zwei großen, nicht verwandten Familien mit venösen Malformationen im Jahr 1996 (Vikkula et al., 1996), wurde die R849W-Mutation bei einer weiteren Familie (Calvert et al., 1999) und bei einer japanischen Patientin mit assoziiertem Lymphangiom im Pankreas bestätigt (Nobuhara et al., 2006). Nur

zwei weitere Mutationen, Y897S und G833D wurden darüber hinaus beschrieben (Calvert et al., 1999; Wang et al., 2004). R849W und Y897S führen zu einer ligandunabhängigen Hyperphosphorylierung von TIE2, so dass ein Gain-of-Function-Mechanismus für die Entstehung der venösen Malformationen angenommen wird. Die Bindung von Angiopoietin-1 an Tie2 ebenso wie die Überexpression von mutantern R849W TIE2 fördern über eine Rezeptorautophosphorylierung und Aktivierung der antiapoptotischen Serin-Threonin-Kinase Akt das Überleben von Endothelzellen (Morris et al., 2005).

3. Glomuvenöse Malformationen (Glomangiome)

Klinik

Die bläulichen, erhabenen, an Kopfsteinpflaster erinnernden glomuvenösen Papeln können sich rapid progredient entwickeln und sind deswegen auch als Glomangiome bekannt. Die Arbeitsgruppen um John Mulliken und Miikka Vakkula haben erst kürzlich den nicht unumstrittenen Begriff glomuvenöse Malformationen eingeführt. Glomangiome sind druckschmerzhaft und lassen sich nicht durch Kompression oder Lageveränderung entleeren. Lokalisierte solitäre sowie multiple disseminierte Glomangiome des gewöhnlichen, nichtsegmentalen Phänotyps erfordern häufig kein therapeutisches Vorgehen oder können wegen ihrer oberflächlichen, ausschließlich kutanen Lage in der Regel reseziert werden. Problematisch ist die Therapie der schweren, kongenitalen, plaqueförmigen Variante (Abb. 2) (Mallory et al., 2006), die oft nur bei einem Familienmitglied auftritt und bei der eine segmentale Typ-2-Manifestation der autosomal dominant vererbten Glomangiomatose vorliegt (Happle und König, 1999).

Molekulare Genetik

Da in allen bislang untersuchten Familien Mutationen im *Glomulin*-Gen gefunden wurden, ist Lokus-Homogenität wahrscheinlich. Das *Glomulin*-Gen auf Chromosom 1p21-22 setzt sich aus 18 kodierenden Exons zusammen. In fast der Hälfte der 43

untersuchten Familien haben Betroffene eine 5 Basenpaar-Deletion im zweiten kodierenden Exon. Haplotypanalysen lassen auf eine ancestrale Mutation in diesen europäischen, US-amerikanischen und australischen Familien schließen. Weil es drei weitere häufige Mutationen gibt, lässt sich durch die Sequenzierung von nur drei Exons bei 70% der Patienten eine Mutation nachweisen. Bei nur 30% der Patienten ist die Sequenzierung der restlichen kodierenden Exons erforderlich. Eine 8.4 kb große genomische Deletion von Exons 8-13 wurde beschrieben, so dass sich in einigen Fällen ein Deletionsscreening an die Sequenzanalyse anschließt. Bis auf eine *in-frame*-Deletion von nur drei Basenpaaren, die eine besondere Bedeutung des Asparagins an Position 394 vermuten lässt, handelt es sich bei *Glomulin*-Mutationen um Loss-of-Function-Mutationen (Brouillard et al., 2005).

Die Typ-2-segmentale Glomangiomatose

Für das *Glomulin*-Gen ist eine altersabhängige Penetranz von 92,7% mit 20 Jahren und eine inter- und intrafamiliär variable Expressivität beschrieben, die sich durch Knudsons Zweischritt-Inaktivierung erklären ließe. Zusätzlich zur Keimbahnmutation würde eine frühe postzygotische somatische Mutation den selteneren segmentalen Befall, multiple spätere somatische Mutationen die gewöhnliche nichtsegmentale Manifestationsform verursachen (Brouillard et al., 2005). Die Identifizierung einer zweiten somatischen Mutation in einer von sieben untersuchten Läsionen (Brouillard et al., 2002) bestätigte den von Happle und König bereits 1999 antizipierten Verlust der Heterozygotie als Pathomechanismus. Bemerkenswert ist, dass Happle und König zwei Typen der Mosaikmanifestation unterschieden. Dem segmentalen Typ-1-Befall liegt eine frühe postzygotische Neumutation zugrunde. Die kutanen Läsionen in betroffenen Segmenten entlang der Blaschkoschen Linien zeigen einen ähnlichen Ausprägungsgrad wie die der nichtsegmentalen Form von heterozygoten Keimbahnmutationsträgern. Die Typ-2-Glomangiomatose entsteht durch

eine frühe postzygotische Neumutation in Trägern einer ererbten heterozygoten Keimbahnmutation. Hier überlagern sich die segmentale und die nichtsegmentale Manifestationsform. Es kommt zur unilateralen, bandförmig ausgedehnten, schweren Glomangiomatose, die im Gegensatz zu den später zusätzlich hinzukommenden disseminierten Glomangiomen bei ein und demselben Patienten zumeist bereits im Kindesalter auftritt. Dieses Konzept wurde für den Morbus Hailey-Hailey molekular bestätigt (Poblete-Gutiérrez et al., 2004).

Glomulin-Genfunktion

Während bei venösen Malformationen glatte Muskelzellen fehlen, soll es sich bei den Glomuszellen der Glomangiome um undifferenzierte Gefäßmuskelzellen handeln, die die dilatierten Gefäße mitunter mehrreihig umrahmen. Ferner zeigten in situ-Hybridisierungsexperimente eine *Glomulin*expression in murinen embryonalen und adulten Gefäßmuskelzellen. *Glomulin* kodiert ein aus 594 Aminosäuren bestehendes, 68 kDa großes Protein ohne Paralogue. Zeitgleich mit der Identifizierung der ersten *Glomulin*-Mutationen wurde *Glomulin* in einem Yeast Two-Hybrid Screen als Interaktionspartner der intrazellulären Domäne einer inaktiven Form des *Hepatocyte Growth Factor* identifiziert und FAP68 benannt. Zuvor war eine 48 kDa große Spleissvariante von FAP68, FAP48 (*FKBP-associated protein*) als Interaktionspartner von FKBP12 beschrieben worden, einem Inhibitor der ligandunabhängigen TGF β -Rezeptoraktivierung. Derzeit sind die zellulären Funktionen von *Glomulin*/FAP68 unbekannt. Das Fehlen von glatten Muskelzellen in venösen Malformationen sowie das vermehrte Vorkommen von Glomuszellen in glomuvenösen Malformationen hat auch zu der Hypothese Anlass gegeben, dass es sich bei den dilatativen Gefäßveränderungen um Sekundäreffekte bei fehlender Ausdifferenzierung der stützenden Gefäßwand handeln könnte (Referenzen in Brouillard et al., 2005).

Fazit

Im Gegensatz zu Glomangiomen und venösen Malformationen steht für CM-AVM eine Präzisierung des

Krankheitsbildes und Charakterisierung der klinischen Verlaufsformen aus. Haben beispielsweise Patienten mit multiplen Roséweinflecken und positiver Familienanamnese, aber fehlender AVM Mutationen im *RASA1*-Gen? Wie viele Patienten mit z.B. zerebraler AVM weisen Roséweinflecken der Haut und Mutationen im *RASA1*-Gen auf? Ist das Parkes-Weber-Syndrom grundsätzlich mit Mutationen im *RASA1*-Gen assoziiert?

Anmerkungen

- 1) Dieser Begriff wurde wörtlich aus der englischsprachigen Originalarbeit übersetzt. Zur Terminologie vgl. die Beiträge von Rudolf Happle, 2006 a, b, in diesem Themenband.
- 2) Hierzu vgl. beide Beiträge von Rudolf Happle in diesem Themenband.

Danksagung

Die Autorin dankt dem Bayerischen Genomforschungsnetzwerk für die Unterstützung dieser Projekte.

Literatur

Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Vikkula M (2004) Glomuvenous malformation (glomangioma) and venous malformation: distinct clinicopathologic and genetic entities. *Arch Dermatol* 140:971-976.

Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M (2005) *RASA1*: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Opin Genet Dev* 15: 265-269.

Breugem CC, Alders M, Salieb-Beugelaar GB, Mannens MM, van der Horst CM, Hennekam RC (2002) A locus for hereditary capillary malformations mapped on chromosome 5q. *Hum Genet* 110:343-347.

Breugem CC, Hennekam RC, van Gemert MJ, van der Horst CM (2005) Are capillary malformations neurovenular or purely neural? *Plast Reconstr Surg* 115:578-587.

Brouillard P, Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Ghassibe M, Warman ML, Tan OT, Olsen BR, Vikkula M (2002) Mutations in a novel factor, *glomulin*, are responsible for glomuvenous malformations („glomangiomas“). *Am J Hum Genet* 70:866-874.

Brouillard P, Ghassibe M, Penington A, Boon LM, Domp Martin A, Temple IK, Cordisco M, Adams D, Piette F, Harper JL, et al. (2005) Four common *glomulin* mutations cause two thirds of glomuvenous malformations („familial glomangiomas“): evidence for a founder effect. *J Med Genet* 42:e13.

Calvert JT, Riney TJ, Kontos CD, Cha EH, Prieto VG, Shea CR, Berg JN, Nevin NC, Simpson SA, Pasyk KA, et al. (1999) Allelic and locus heterogeneity in inherited venous malformations. *Hum Mol Genet* 8:1279-1289.

Cohen MM (2000) Klippel-Trenaunay syndrome. *Am J Med Genet* 93:171-175.

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.

Eerola I, Boon LM, Watanabe S, Grynberg H, Mulliken JB, Vikkula M (2002) Locus for susceptibility for familial capillary malformation ('portwine stain') maps to 5q. *Eur J Hum Genet* 10:375-380.

Friedman E, Gejman PV, Martin GA, McCormick F (1993) Nonsense mutations in the C-terminal SH2 region of the GTPase activating protein (GAP) gene in human tumours. *Nat Genet* 5:242-247.

Gallione CJ, Pasyk KA, Boon LM, Lennon F, Johnson DW, Helmbold EA, Markel DS, Vikkula M, Mulliken JB, Warman ML, et al. (1995). A gene for familial venous malformations maps to chromosome 9p in a second large kindred. *J Med Genet* 32:197-199.

Happle R, König A (1999) Type 2 segmental manifestation of multiple glomus tumors: A review and reclassification of 5 case reports. *Dermatology* 198:270-272.

Happle R (2005) Nevus roseus: a distinct vascular birthmark. *Eur J Dermatol* 15:231-234.

Happle R (2006a) Vaskuläre Nävi: Was gibt es Neues aus klinisch-genetischer Sicht? *medgen* 18:333-338.

Happle R (2006b) Kapilläre Malformationen und Molekulargenetik im Jahre 2006: Viel Lärm um nichts? *medgen* 18:339-341.

Henkemeyer M, Rossi DJ, Holmyard DP, Puri MC, Mbamalu G, Harpal K, Shih TS, Jacks T, Pawson T (1995) Vascular system defects and neuronal apoptosis in mice lacking ras GTPase-activating protein. *Nature* 377:695-701.

Kulkarni SV, Gish G, van der Geer P, Henkemeyer M, Pawson T (2000) Role of p120 Ras-GAP in directed cell movement. *J Cell Biol* 149:457-470.

Mallory SB, Enjolras O, Boon LM, Rogers E, Berk DR, Blei F, Baselga E, Ros AM, Vikkula M (2006) Congenital plaque-type glomuvenous malformations presenting in childhood. *Arch Dermatol* 142:892-896.

Morris PN, Dunmore BJ, Tadros A, Marchuk DA, Darland DC, D'Amore PA, Brindle NP (2005) Functional analysis of a mutant form of the receptor tyrosine kinase Tie2 causing venous malformations. *J Mol Med* 83:58-63.

Mulliken JB, Young AE (1988) Vascular Birthmarks. Hemangiomas and Malformations.

Nobuhara Y, Onoda N, Fukai K, Hosomi N, Ishii M, Wakasa K, Nishihara T, Ishikawa T, Hirakawa K (2006) *TIE2* gain-of-function mutation in a patient with pancreatic lymphangioma associated with blue rubber-bleb nevus syndrome: report of a case. *Surg Today* 36:283-286.

Poblete-Gutiérrez P, Wiederholt T, König A, Jurgert FK, Marquardt Y, Rübber A, Merk HF, Happle R, Frank J (2004) Allelic loss underlies type 2 segmental Hailey-Hailey disease, providing molecular confirmation of a novel genetic concept. *J Clin Invest* 114:1467-1474.

Vikkula M, Boon LM, Carraway KL, Calvert JT, Diamonti AJ, Goumnerov B, Pasyk KA, Marchuk DA, Warman ML, Cantley LC, et al. (1996) Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase *TIE2*. *Cell* 87:1181-1190.

Wang H, Zhang Y, Toratani S, Okamoto T (2004) Transformation of vascular endothelial cells by a point mutation in the *TIE2* gene from human intramuscular haemangioma. *Oncogene* 23: 8700-8704.

Weber FP (1918) Hemangiectatic hypertrophy of limbs – congenital phlebarteriectasis and so-called congenital varicose veins. *Brit J Child Dis* 15:13-17.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Ute Felbor
Institut für Humangenetik
Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel. 0931-888 4092
Fax 0931-888 4069
felbor@biozentrum.uni-wuerzburg.de