

Glomuvenøse malformationer

Anna Trier Heiberg Brix^{1,2}, Pernille Mathiesen Tørring³, Shailajah Kamaleswaran², Anette Drøhse Kjeldsen⁴, Mette Wanscher Kjærskov⁵ & Anette Bygum²

STATUSARTIKEL

- 1) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet
- 2) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital
- 3) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 4) Øre-, næse-, halskirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 5) Plastikkirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2019;181:V10180740

Vaskulære anomalier er en heterogen gruppe af sygdomme, der er opdelt i vaskulære tumorer og vaskulære malformationer på baggrund af klassifikationen udarbejdet af the International Society for the Study of Vascular Anomalies [1]. De vaskulære tumorer er opdelt i benigne (f.eks. infantile hæmangiomer), lokalt aggressive/*borderline* (f.eks. kaposisarkomer) og maligne (f.eks. angiosarkomer), mens de vaskulære malformationer inddeles i simple (kapillær, venøs, arteriel og lymfatisk malformation), kombinerede (arteriovenøse og kapillær-venøse-lymfatiske malformationer), storkarsformer (arterier, vener og lymfe) og syndromale former (f.eks. Klippel-Trénaunays syndrom (KTS) og Maffucci syndrom) [1, 2]. Vaskulære malformationer afviger klinisk fra infantile hæmangiomer ved at være medfødte og ofte, men ikke altid, synlige ved fødslen. Desuden udviser vaskulære malformationer proportional vækst med patienten og persisterer gennem livet [3].

Venøse malformationer ses hyppigst [3, 4] og er en vaskulær anomali med langsomt flow. Det kliniske spektrum spænder bredt fra sporadisk forekommende, små, unifokale læsioner til potentielt livstruende, sjældne tilstande såsom *blue rubber bleb naevus*-syndrom (BRBNS).

Glomuvenøs malformation (GVM) er en sjælden, arvelig, simpel venøs malformation, der udgør 5% af alle venøse malformationer og stort set altid er nedarvet [4, 5]. I litteraturen blev GVM første gang beskrevet som et glomangioma multifokale i 1982 [6, 7]. Termen GVM har dog været anbefalet siden 2002.

GENETIK

GVM skyldes heterozygote patogene varianter i glomulingenet (*GLMN*). Arvegangen er autosomal dominant

med en aldersafhængig penetrans på 93% ved 20-årsalderen [5].

Den heterozygote *GLMN*-patogene variant på den ene allel nedarves (såkaldt første hit), og de glomuvenøse malformationer formodes at opstå, når en somatisk patogen variant eller *loss of heterozygosity* rammer den raske allel (såkaldt andet hit) og medfører et lokaliseret komplet tab af glomulin [8]. Dette tænkes at forklare sygdommens multifokale manifestationer tillige med den store variation i lokalisation og udbredelse blandt patienter med GVM.

Der påvises en patogen variant i *GLMN* hos 85% af familierne med klinisk diagnosticeret GVM [5].

KLINISK PRÆSENTATION

GVM ses som oftest i form af medfødte blålige, nodulære og multifokale hud-elementer lokaliseret på ekstremiteter eller truncus [5]. Nye læsioner kan opstå over tid. De afficerede områder kan være små og punktvis eller større og plakøse (Figur 1), og antallet af hud-elementer hos patienterne er meget varierende. Huden kan være fortykket hen over de vaskulære læsioner, således at der er et eleveret, knudret brystensrelief, hvorunder de slyngede karstrukturer kan ses og palperes. GVM er ikke fuldt kompressible, ligesom undersøgelse med palpation ofte vil udløse smerte hos patienten. Der er meget sjældent involvering af slimhinder, og der er ikke beskrevet affektion af muskulatur eller indre organer. GVM medfører ikke koagulopati, og således vil måling af D-dimerniveau som udgangspunkt vise normalt resultat [4, 5, 9].

Sygdommen nedarves autosomt dominant, og familieanamnesen er således væsentlig, også ift. differentialdiagnostiske overvejelser. Man skal dog være opmærksom på den store fænotypiske variation og den nedsatte penetrans [4, 5], således kan GVM ikke udelukkes ved manglende familieanamnese. Der ses også i sjældnere tilfælde nyopståede patogene *GLMN*-varianter.

Nogle får nytillkomne elementer, både spontant opståede og muligvis opstået efter traumer [4], hvorimod spontant svind af elementer sker ekstremt sjældent [10]. Hos de fleste patienter vil det være de synlige karforandringer, som evt. generer kosmetisk, der fører til lægekontakt. Andre patienter har smerter i hud-elementerne [10, 11].

GVM inddeles i lokaliseret, dissemineret og plaque-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Det er væsentligt at adskille glomuvenøse malformationer (GVM) fra andre venøse malformationer, da behandling og monitorering er forskellig.
- ▶ Ofte kræver mindre GVM-læsioner, der ikke giver smerter, ikke behandling, mens smertende elementer med fordel kan fjernes kirurgisk eller forsøges behandlet med laserterapi. Kompressionsbehandling er kontraindiceret, da det forværrer smerterne.
- ▶ Ved atypiske vaskulære læsioner bør der henvises til en multidisciplinær teamkonference og evt. genetisk udredning og rådgivning.


FIGUR 1

Tre patienter med glomuvenøse malformationer (GVM). **A.** Patient med atypiske, flade, blålige GVM på ryggen. **B.** GVM med knudret brostensrelief ved albuen, hvor de slyngede karstrukturer ses tydeligt under huden. **C, D, E.** Patient med GVM på thorax og en fod, hvor det eleverede nodulære relief ses.



type. Plaquettype-GVM er en meget sjælden variant, som vil være til stede ved fødslen og ofte er udbredt på ryggen, abdomen eller brystregionen [12, 13]. Denne type er forbundet med væsentligt større gener for patienterne end de øvrige typer.

BEHANDLING

Behandling er fortrinsvis indiceret ved smertefulde læsioner, dog kan kosmetiske gener også give behov for behandling. Ved smertefulde, mindre elementer vil kirurgisk resektion ofte være den bedste behandling [5, 14]. Laserbehandling kan være et attraktivt alternativ, der kan reducere symptomerne væsentligt [11, 15-17]. I en caseserie med 17 patienter havde 60% effekt af *dual wavelength long-pulsed* 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet (PDL-Nd:YAG)-laserbehandling [16]. Der foreligger ligeledes på kasuistisk basis gode resultater af laserterapi, henholdsvis *long-pulsed* 1064-nm Nd:YAG-laser til behandling af et element på foden [11] og laserbehandling af plaquettype-GVM hos et seks måneder gammelt barn, dog uspecificeret laser-type [15]. Ved manglende effekt af laser, kan der suppleres med kirurgi [10]. Skleroterapi kan i udvalgte tilfælde overvejes [18, 19]. Kompressionsbehandling bør ikke anvendes til GVM, da det kan forværre smerterne [4, 14].

DIAGNOSTIK OG DIFFERENTIALDIAGNOSER

Mistanken om GVM opstår ved den kliniske præsentation med de karakteristisk udseende vaskulære hudelementer, som evt. er smertefulde, og pga. familieanamnesen. Diagnosen bekræftes med biopsi eller genetisk testning, som viser en sygdomsdisponerende variant i *GLMN*.

Histologisk er GVM karakteriseret ved ophobning af glomusceller i karvæggen. Glomusceller anses for at være ufuldstændigt eller ukorrekt differentierede vaskulære glatte muskelceller, som farver positivt for SMC- α -actin og vimentin, men negativt for desmin [8, 12].

De vigtigste og mest oplagte differentialdiagnoser

er andre simple venøse malformationer [1], særligt BRBNS, sporadisk forekommende venøs malformation og familiær kutan-mukøs malformation (**Tabel 1**) [4, 5]. Sekundært kan de kutane elementer ved hereditær hæmoragisk telangiectasi (HHT) ligne GVM, og endelig kan KTS og Maffuccis syndrom overvejes.

BRBNS er en meget sjælden, sporadisk forekommende sygdom med multiple gastrointestinale og kutane venøse malformationer, som ofte involverer håndflader og fodsåler. Patienterne kan have hundredvis af læsioner, som kan øges i både størrelse og antal med alderen, og der er beskrevet somatisk forekommende *TEK (TIE2)*-mutationer. Patienterne har oftest forhøjet D-dimerniveau og anæmi, da blødning fra de gastrointestinale læsioner kan medføre kronisk jernmangelanæmi [9, 21].

Sporadisk venøs malformation og familiær kutan-mukøs malformation ligner hinanden klinisk, men kan ofte adskilles på familieanamnesen [14]. Familiær kutan-mukøs malformation er som oftest multifokal, mens den sporadiske form er unifokal. Begge tilstande er medfødte, men ikke altid synlige ved fødslen. Disse vaskulære læsioner har en lysere blålig nuance end andre GVM, malformationen ligger dybere og der kan være involvering af underliggende skeletmuskulatur, slimhinder og led. Nogle patienter har smerter, ofte i forbindelse med fysisk aktivitet, hormonelle udsving eller komplicerende trombose. Den arvelige form er associeret med heterozygote *germ line*-mutationer i *TEK (TIE2)* og nedarves autosomt dominant [22], mens de sporadiske venøse malformationer er associeret med heterozygote somatisk forekommende patogene varianter i *TEK (TIE2)* eller *PIK3CA*. Ca. halvdelen af patienterne har forhøjet D-dimerniveau og øget risiko for tromboemboli [9].

HHT er en autosomal dominant arvelig sygdom, der er karakteriseret ved telangiectasier i hud og slimhinder samt arteriovenøse (AV) malformationer i lunger, hjerne og lever. Patienterne har ofte epistaxis og er i risiko for at få cerebrale embolier og abscesser ved ubehandlede pulmonale AV-malformationer [23, 24].

TABEL 1

Kliniske forskelle mellem fire simple venøse malformationer [2, 4, 5, 9, 14, 20, 22].

	Malformation			
	glomovenøs	blue rubber bleb naevus-syndrom	familiær kutan-mukøs	sporadisk venøs
Farve	Rødlig-mørk blålilla	Blå-lilla	Blålig	Blålig
Udseende	Nodulær, multifokal, hyperkeratotisk, eleveret, brostensrelief	Få mm-cm Typisk mange elementer og 1 større læsion	Ikke hyperkeratotisk Kan involvere et større område Ofte multifokal	Ofte unifokal Ikke hyperkeratotisk
Lokalisation	Ofte på ekstremiteterne Plaquetype: ryg, abdomen, bryst	Overalt på kroppen Dog typisk ansigt, slimhinder, håndflader, fodsåler og tarmgebet	Cervikofacial placering: 50% Ekstremiteter: 37%	Ofte ekstremiteter
Dybde	Involverer hud og sjældent slimhinder Ej involvering af muskulatur eller organer	Ses i hud og slimhinder Hyppigt læsioner visceralt, ofte tyndtarm	Hud, slimhinder, muskler og led kan være involveret	
Medfødthed	Ofte medfødte læsioner Kan også udvikles senere i barne- eller voksenalder	Til stede ved fødslen eller udvikles i tidlig barndom Øges i størrelse og antal over tid	Til stede ved fødslen, men ikke altid synlig Kan udvikle nye gennem livet	
Kompression	Oftest ikke fuldt kompressible	Let kompressible, med langsom genfyldning	Tømmes ofte nemt ved kompression	Tømmes ofte nemt ved kompression Ved kalcifikation: hård, øm og ikkekompressibel
Biokemi	D-dimerkoncentration normal	Kan have forhøjet D-dimerkoncentration, anæmi	Kan have forhøjet D-dimerkoncentration	
Smerte	Palpation og kompression udløser smerter	Ingen smerte ved palpation Der kan ses generel smerte i elementerne	Ingen smerte ved palpation Smerte ved aktivitet, hormonale ændringer og udvikling af trombe Elastisk kompression letter smerten	
Genetik	<i>Germ line-GLMN</i> -mutation	Somatisk <i>TEK (TIE2)</i> -mutation	<i>Germ line-TEK (TIE2)</i> -mutation	Somatisk <i>PIK3CA TEK (TIE2)</i> -mutation
Andel af venøse malformationer, %	5	< 1	≈ 1	> 90

KTS er en kombineret kapillær, venøs og lymfatisk malformation, som ofte rammer en ekstremitet, typisk et ben (95%), [14] og er beskrevet at være associeret med heterozygot somatiske patogener *PIK3CA*-varianter [25]. Der ses hypertrofi af den afficerede ekstremitet, hvilket ofte er synligt fra fødslen. Patienter med KTS bør følges og behandles ved risiko for ulceration, blødning og tromboemboliske fænomener [14]. Desuden er det væsentligt at være opmærksom på en evt. længdeforskel på underekstremiteterne.

Maffuccis syndrom er en sjælden, venøs malformation med et karakteristisk sygdomsbillede, hvor enkon-dromer udvikles i finger- og tåknogler. Omkring puberteten udvikles der subkutane hæmangioendoteliomer distalt i ekstremiteterne. Patienter med denne lidelse har en høj forekomst af malignitet, hovedsageligt kondrosarkomer [14].

DISKUSSION

GVM er en sjældent forekommende, men formentlig underdiagnosticeret tilstand med omtrent 200 beskrevne tilfælde i litteraturen [5]. Vi har på vore af-

delinger i samarbejde diagnosticeret fem patienter og afficerede familiemedlemmer inden for det seneste år. Dette indikerer, at tilstanden er hyppigere end tidligere antaget. Når patienter med GVM søger læge pga. enten smerter, utryghed eller kosmetiske gener, er det væsentligt at være bevidst om sygdomsgrupperne og viderhenvise til nærmere udredning på et hospital, gerne til en multidisciplinær teamkonference på et universitetshospital. Biopsi er et vigtigt diagnostisk redskab, og diagnosen vil ligeledes ofte kunne bekræftes ved mutationsdiagnostik.

KONKLUSION

Det er væsentligt at skelne GVM fra andre vaskulære malformationer, da behandlingen er forskellig. Ved atypiske vaskulære læsioner bør der henvises til et ekspertcenter med henblik på diagnostik, behandling samt evt. genetisk udredning og rådgivning.

SUMMARY

Anna Trier Heiberg Brix, Pernille Mathiesen Tørring, Shailajah Kamaleswaran, Anette Drøhse Kjeldsen, Mette Wanscher Kjærskov & Anette Bygum:

Glomuvenous malformations
Ugeskr Læger 2019;181:V10180740

In this review, the importance of correct diagnosis of glomuvenous malformations (GVM) is emphasised, and different treatment modalities are discussed. GVM are simple venous malformations located in the skin and subcutis, and GVM has a characteristic blue to reddish cobblestone-like appearance with not fully compressible elements, which can be associated with pain on palpation. Clinically, GVM differ from blue rubber bleb naevus syndrome and common/familial cutaneo-mucosal venous malformations in appearance, compressibility and in having a normal D-dimer concentration.

KORRESPONDANCE: Anna Trier Heiberg Brix.

E-mail: anna.trier.heiberg.brix@rsyd.dk

ANTAGET: 19. februar 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 29. april 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- ISSVA classification of vascular anomalies 2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies. <https://www.issva.org/classification> (16. aug 2018).
- Larsen AK, Damsgaard TE, Hedelund L. Klassifikation af vaskulære anomalier. *Ugeskr Læger* 2018;180:V11170857.
- Vikkula M, Boon LM, Mulliken JB et al. Molecular basis of vascular anomalies. *Trends Cardiovasc Med* 1998;8:281-92.
- Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O et al. Glomuvenous malformation (glomangioma) and venous malformation: distinct clinicopathologic and genetic entities. *Arch Dermatol* 2004;140:971-6.
- Brouillard P, Boon LM, Revencu N et al. Genotypes and phenotypes of 162 families with a glomulin mutation. *Mol Syndromol* 2013;4:157-64.
- Masson P. Le glomus neuromyo-artériel des régions tactiles et ses tumeurs. *Lyon Chir* 1924;21:257-80.
- Holck S, Bertheussen KJ. Glomangioma multifokale. *Ugeskr Læger* 1982;144:2287-8.
- Brouillard P, Boon LM, Mulliken JB et al. Mutations in novel factor, glomulin, are responsible for glomuvenous malformations ("glomangiomas"). *Am J Hum Genet* 2002;70:866-74.
- Domp Martin A, Bailieux F, Thibon P et al. Elevated D-dimer level in the differential diagnosis of venous malformations. *Arch Dermatol* 2009;145:1239-44.
- Brix AT, Tørring PM, Kamaleswaran S et al. Glomuvenøse malformationer kan være meget smertefulde og medføre diagnostiske vanskeligheder. *Ugeskr Læger* 2019;181:V10180735.
- Rivers JK, Rivers CA, Li MK et al. Laser therapy for an acquired glomuvenous malformation (glomus tumour): a nonsurgical approach. *J Cutan Med Surg* 2016;20:80-3.
- Mallory SB, Enjolras O, Boon LM et al. Congenital plaque-type glomuvenous malformations presenting in childhood. *Arch Dermatol* 2006;142:892-6.
- Carvalho VO, Taniguchi K, Giraldo S et al. Congenital plaque-like glomus tumor in a child. *Pediatr Dermatol* 2001;18:223-6.
- Domp Martin A, Vikkula M, Boon LM. Venous malformation: update on aetiopathogenesis, diagnosis & management. *Phlebology* 2010;25:224-35.
- Cavalli R, Milani GP, Chelleri C et al. Plaque-type glomuvenous malformations in a child. *Lancet* 2015;386:e61.
- Moreno-Arrones OM, Jimenez N, Alegre-Sanchez A et al. Glomuvenous malformations: dual PDL-Nd:YAG laser approach. *Lasers Med Sci* 2018;33:2007-10.
- Murthy AS, Dawson A, Gupta D et al. Utility and tolerability of the long-pulsed 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet (LP Nd:YAG) laser for treatment of symptomatic or disfiguring vascular malformations in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:473-9.
- Domp Martin A, Blaizot X, Théron J et al. Radio-opaque ethylcellulose-ethanol is a safe and efficient sclerosing agent for venous malformations. *Eur Radiol* 2011;21:2647-56.
- Jha A, Khunger N, Malarvizhi K et al. Familial disseminated cutaneous glomuvenous malformation: treatment with polidocanol sclerotherapy. *J Cutan Aesthet Surg* 2016;9:266-9.
- Soblet J, Kangas J, Nätyki M et al. Blue rubber bleb nevus (BRBN) syndrome is caused by somatic TEK (TIE2) mutations. *J Invest Dermatol* 2017;137:207-16.
- Ivars M, Martin-Santiago A, Baselga E et al. Fern-shaped patch as a hallmark of blue rubber bleb nevus syndrome in neonatal venous malformations. *Eur J Pediatr* 2018;177:1395-8.
- Vikkula M, Boon LM, Carraway KL et al. Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. *Cell* 1996;87:1181-90.
- Kjeldsen AD, Andersen PE, Tørring PM. Diagnose og behandling af morbus Osler. *Ugeskr Læger* 2011;173:490-5.
- McDonald J, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *GeneReviews*, 2000.
- Yeung KS, Ip JJ, Chow CP et al. Somatic PIK3CA mutation in seven patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Am J Med Genet A* 2017;173:978-84.