

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V03210220

Kutane kapillære malformationer med cerebral involvering

Anna Trier Heiberg Brix¹, Pernille Mathiesen Tørring², Anette Drøhse Kjeldsen³, Anette Bygum^{1, 2}, Annette Schuster⁴ & Troels Halfeld Nielsen⁵

1) Klinisk Institut, Syddansk Universitet, 2) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 3) Øre-, Næse- og Halskirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 4) Hudafdeling og Allergicentret, Odense Universitetshospital, 5) Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V03210220

HOVEDBUDSKABER

- Kapillære malformationer (CM)-arteriovenøse malformationer (AVM), arvet hæmorrhagisk telangiectasi og Sturge-Webers syndrom er tre sjældne sygdomme med kutane karmalformationer og øget risiko for cerebral involvering.
- Når kutane CM og telangiectasier er en del af genetisk sygdom, er der øget risiko for AVM.
- Screening og behandling for cerebrale AVM/AVF bør foregå i et multidisciplinært tværfagligt team.

Vaskulære anomalier inddeles via The International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)-klassifikationen i vaskulære tumorer og vaskulære malformationer [1]. Fokus i denne artikel er følgende: kutane kapillære malformationer (CM), CM-arteriovenøse malformationer (CM-AVM), arvet hæmorrhagisk telangiectasi (HHT) og Sturge-Webers syndrom (SWS). De kan alle have cerebrale manifestationer i form af blødninger, epilepsi og migrænoid hovedpine, men ofte er de klinisk stumme. Tilstedeværelsen af cerebrale vaskulære malformationer er ofte hos såvel behandler som patient forbundet med en bekymring og utryghed pga. den potentielle risiko for hjerneblødning. Med denne artikel ønsker vi at udbrede kendskabet til CM associeret med cerebrale læsioner samt orientere om risikoen ved disse.

AVM og arteriovenøse fistler (AVF) er karakteriseret ved high-flow misdannelser, i modsætning til CM. Såvel AVM som AVF kan ses sammen med CM. Dette er væsentligt, idet det langt overvejende er AVM og AVF, som kan give blødning.

VÆSENTLIGSTE SYNDROMER OG KLINISK PRÆSENTATION

Kapillær malformation-arteriovenøs malformation

Prævalensen af CM-AVM i Nordeuropa er estimeret til 1:100.000, men er formentlig kraftigt underdiagnosticeret pga. manglende kendskab til diagnosen [2].

Den kliniske præsentation spænder fra multiple små multifokale CM til affektion af en hel ekstremitet. CM ved CM-AVM er karakteriseret ved at være lyst røde til rødviolette, makulære, multifokale og ofte med et blegt vasokonstriktorisk halofænomen (Figur 1) [2-5]. De kutane CM er ofte 1-3 cm i diameter, plakøse eller punktate. De ses særligt i ansigt, på thorax og ekstremiteter og vil ofte være til stede fra fødslen, men nye kan dog udvikles

over tid [6]. CM-AVM type 2 er yderligere karakteriseret ved epistaxis og telangiektasier. Der kan ses »bier spots« – et ukarakteristisk fænomen med hvidpletlet hud sekundært til lokal anæmi (Figur 1) [7]. Parkes Webers syndrom er en særlig fænotypisk præsentation af CM-AVM, hvor der findes en større ekstremitetslokaliseret vaskulær malformation med hypertrofi af knogle og væv i det afficerede område [2, 8].

FIGUR 1 A. Patient med arvelig hæmorrhagisk telangiektasi (HHT) og udbredte telangiektasier på fingre. **B.** Patient med HHT med mundhuleforandringer. **C 1 + 2.** Skanningsbilleder af patient med HHT. T2-vægtet MR-skanning af cerebrum viser arteriovenøs malformation (AVM) i højre parietallap (C1). Samme AVM fremstillet ved digital substraktionsangiografi med kontrastinjektion i højre a. carotis interna (C2). AVM ses at blive forsynet fra højre a. cerebri media og a. cerebri anterior og drænerer til sinus sagittalis superior. **D.** Patient med kapillær malformation –

arteriovenøs malformation (CM-AVM) type 2 og klassisk kapillær malformation ved højre øjenbryn. **E.** Barn med CM-AVM type 2 og multiple periorale kapillære malformationer. **F.** Punktate telangiektasier med anæmiske halofænomener og »bier spots« hos patient med CV-AVM type 2. **G.** Telangiektasier på underlæbe hos patient med CM-AVM type 2. **H 1 + 2.** Patient med Sturge-Webers syndrom og karakteristisk kapillær malformation i ansigtet med udbredelse i 1. og 2. trigeminusgren. Billeder gengivet med tilladelse.



AVM/AVF hos patienter med CM-AVM kan være lokaliseret kutant, subkutant, intramuskulært, intraossøst, intracerebralt eller intraspinalt. Ca. 30% af patienterne med CM-AVM type 1 har AVM/AVF, hvoraf omkring en tredjedel vil være lokaliseret i centralnervesystemet [2, 3, 5, 8]. Hos CM-AVM type 2 er disse tal hhv. 18% og 3% [4]. De cerebrale manifestationer kan være symptomatiske tidligt i livet og vise sig i form af epilepsi, hovedpine, hydrocefalus eller hjertesvigt. Blødningsrisiko fra AVM/AVF ved CM-AVM er ikke beskrevet i litteraturen, og noget kunne således tyde på, at denne risiko ikke overstiger den generelle blødningsrisiko på ca. 1,3% [9]. Dette hænger formentlig sammen med, at mange AVM er v. Galeni-malformationer, der har lav blødningsrisiko, men i stedet præsenterer sig med hjertesvigt, hydrocefalus og udviklingshæmning [2]. Der findes endnu ingen retningslinjer vedrørende screening for cerebrale læsioner ved CM-AVM, men det kan være indikeret ved symptomatiske patienter.

Hereditær hæmoragisk telangiectasi

Den estimerede prævalens af HHT er 1:6.400 [10].

Klinisk præsentation af HHT er aldersafhængig og med stor fænotypisk variation. Debutsymptomet er ofte recidiverende og spontane episoder med epistaxis, som ses hos 95% af patienterne, mens telangiectasier i hud og slimhinder optræder med stigende alder [11, 12]. CM viser sig her som telangiectasier, der er små udposninger på kapillæerne, som kan være punktate eller forgrenede blodkar lige under huden. De varierer i lokalisation, antal og størrelse og bleger ved tryk. Hyppigt er de lokaliseret i ansigtet, på læberne, i mundhulen samt på hænderne i håndfladerne og på fingrene. De er typisk under 5 mm i diameter og varierer i farven fra bleggrøde til højrrøde og violette. Der vil ofte komme flere over tid. Typiske telangiectasier ses sjældnere hos børn og unge med HHT, hvilket udfordrer den kliniske diagnostik i en ung alder. HHT kan inddeles i undertyper på baggrund af involveret gen.

Patienterne med HHT har risiko for AVM, primært lokaliseret pulmonalt, hepatisk og cerebralt. Pulmonale AVM (PAVM) ses i gennemsnit hos 30% af patienterne med HHT [11, 12]. Ubehandlet PAVM kan give dyspnø, cyanose og clubbing af fingre som kliniske fund samt medføre risiko for cerebrale abscesser og emboli. Hepatiske AVM er ofte asymptomatiske og ses hos op til 80% af patienter med HHT, afhængig af undertype [11, 12]. Anæmi grundet epistaxis eller gastrointestinal blødning kan være transfusionskrævende og ses typisk hos patienter over 60 år [11]. Cerebrale AVM ses hos ca. 10% af patienterne. Studier tyder på, at cerebrale AVM hos patienter med HHT har en lavere blødningsrisiko end spontane cerebrale AVM [13]. Af denne årsag anbefaler en række europæiske centre ikke rutinemæssig cerebral screening hos neurologisk asymptomatiske patienter med HHT [14], men anbefaler, at screening kun foretages efter grundig information, mens flere amerikanske centre foretager screening rutinemæssigt.

Sturge-Webers syndrom

SWS er et sjældent neurokutant syndrom med udbredt CM i ansigtet og cerebral angiomatose. Incidensen er opgivet til 1:20.000-50.000 pr. levendefødte, svarende til at der fødes 1-3 børn med dette syndrom om året i Danmark [15].

SWS er karakteriseret ved triaden: CM i ansigtet på innervationsområdet af første trigeminusgren (V1), glaukom som følge af vaskulære malformationer i retina og leptomeningeal angiomatose, der giver risiko for cerebrale komplikationer, primært epilepsi, allerede fra tidlig barnealder [15-17]. Det formodes, at SWS kan være underdiagnosticeret, da der kan være stor varians i symptomernes sværhedsgrad, ligesom sygdomsbilledet kan være inkomplet.

CM i ansigtet ses fra fødslen, hvor de dog kan være diskrete og forveksles med andre typer af medfødte vaskulære malformationer, f.eks. storkebid. Læsionen kan ændre karakter gennem barnealderen. Hvis den er til stede i hele V1, involverer øvre øjenlåg eller breder sig ind i anden og tredje trigeminusgrens innervationsområde, er der øget risiko for cerebral affektion [15].

Den cerebrale manifestation er angiomer i pia mater, hvilket kan føre til venøs stase og lokal kortikal iskæmi grundet vaskulært »stealfænomen«. Ofte opstår der tidlige neurologiske symptomer med epileptiske anfald, hovedpine, kramper, hemiparese og apoplektiforme episoder. Ca. halvdelen af patienterne udvikler kognitiv svækkelse med adfærdsproblemer og mental retardering [15]. SWS har ofte et progressivt forløb. Bilateral cerebral involvering, tidlig debut af kramper og høj krampefrekvens er forbundet med dårlig prognose [15]. Cerebral blødning fra SWS-associerede angiomer er ikke beskrevet. De cerebrale manifestationer, primært epilepsi, behandles symptomatisk.

DIAGNOSTIK OG DIFFERENTIALDIAGNOSTISKE OVERVEJELSER

CM-AVM og HHT kan være vanskelige at adskille klinisk. Hos 5-10% af patienterne med klinisk HHT påvises der ingen sygdomsforårsagende variant. Disse patienter bør klinisk og molekylærgenetisk undersøges for CM-AVM [18, 19]. Begge diagnoser er kliniske (Tabel 1), mens genetisk testning bruges til at validere diagnosen [6, 20]. Klinisk rejser mistanken på baggrund af kutane CM, telangiektasier, familiehistorik og hyppige epistaxisepisoder. Mistanken bør også opstå ved fund af AVM/AVF cerebralt, pulmonalt, hepatisk, muskulært eller kutant. Blandt de 10% af patienterne, som har HHT med cerebral AVM/AVF, vil 44% have multiple cerebrale AVM/AVF. Ved fund af ≥ 2 cerebrale AVM/AVF bør man derfor altid få mistanke om, at det drejer sig om HHT [13, 21].

TABEL 1 Kliniske og diagnostiske kriterier for kapillære malformationer-arteriovenøse malformationer, hereditær hæmorrhagisk telangiektasi og Sturge-Weber syndrom.

	CM-AVM	HHT	SWS
Debutalder	Medfødt	Ofte i teenageårene	Medfødt
Hyppighed	Ca. 1/100.000 (underdiagnosticeret)	Ca. 1/6.400	1-2/50.000 (underdiagnosticeret)
Genetik	<i>RASA1/EPHB4</i> (germ line) Autosomal dominant, men 20-30% er de novo	<i>ENG/ACVRL1/SMAD4</i> (germ line) Autosomal dominant, få de novo	<i>GNAQ</i> (somatisk)
Screening for cerebral AVM/AVF	Ved asymptomatiske patienter kun efter grundig information og risikovurdering	Ved asymptomatiske patienter kun efter grundig information og risikovurdering	Ja, tidlig undersøgelse for cerebral angiomatose er prognostisk
Kliniske karakteristika	Karakteristiske CM Ofte 1-3 cm i diameter, runde, ovale, lyst røde/rødlige makulære punktate eller plakøse ± anæmisk hvid halo ± verificeret arterielt flow med Doppler ± epistaxis Atypisk præsentation af CM Op til 15 cm i diameter, brune/grålige i farven Andet AVM/AVF Positiv familieanamnese	Aldersafhængig præsentation Multiple telangiektasier Ansigt, læber, mundhule, tunge, thorax og hænder og fødsåler Typisk under 5 mm i diameter Spontan og hyppig epistaxis Andet Positiv familieanamnese AVM/AVF: ofte lunge/lever/cerebralt GI-blødning: melæna, kronisk anæmi, evt. transfusionskrævende Dyspnø, paradoks emboli Pulmonal hypertension Juvenil polypose Lungeemboli, dyb venetrombose	CM i ansigtet med typisk udbredelse i n. trigeminus' innervationsområde, 1. gren Makulært Kan dække området helt eller delvist ± involvering af øjenlåg ± bilateral præsentation Andet Leptomeningeal angiomatose Glaukom Ingen familieanamnese Tidlige neurologiske symptomer: hovedpine, kramper
Neurologisk præsentation	Op til 10 % har cerebral AVM/AVF. Symptomer afhænger af placering De hyppigste symptomer er hovedpine, kramper og blødning	10% af har cerebral AVM/AVF Af disse har 44% ≥ 2 50% er asymptomatiske på diagnosetidspunktet Hyppigste symptomer er hovedpine, epilepsi, blødning	Høj forekomst af epileptiske anfald 50% udvikler mental retardering Progressivt forløb Tidlig debut giver dårlig prognose
Diagnostiske kriterier	Foreslået af [6] > 3 karakteristiske CM Eller Karakteristiske CM med AVM Eller Karakteristiske CM med familieanamnese med CM \pm AVM/AVF	Internationale kriterier [20] Recidiverende epistaxis: spontane, gentagne blødninger Telangiektasier, talrige, på karakteristiske lokalisationer: læber, mundhule, fingre, næse Arteriovenøse malformationer i indre organer: lunger, mave-tarm, lever, hjerne Familære tilfælde af sygdommen: en 1.-gradsslægtning med HHT Diagnosen stilles ved ≥ 3 opfyldte kriterier Diagnosen sandsynlig ved 2 kriterier	Der findes endnu ikke internationale anerkendte kriterier

AVF = arteriovenøse fistler; AVM = arteriovenøse malformationer; CM = kapillære malformationer; HHT = hereditær hæmorrhagisk telangiektasi; SWS = Sturge-Webers syndrom.

SWS er en klinisk diagnose, hvor MR-skanning af cerebrum med eller uden kontrast er prognostisk og bruges diagnostisk i forhold til at klassificere graden af cerebral angiomatose. De kutane CM ved SWS ligner overvejende CM-AVM [22], men den karakteristiske udbredelse i ansigtet samt de neurologiske symptomer og eventuelle øjenproblemer fra tidlig barnealder er væsentlige kliniske differentialdiagnostiske parametre. Ved tvivl om læsionen kan UL-Doppler forsøges differentialdiagnostisk, idet der ofte kan registreres Dopplerpulsation grundet arteriovenøs shunting i huden ved CM-AVM.

Ved spontan neonatal eller pædiatrisk cerebral blødning, især hvis der påvises multiple cerebrale AVM/AVF, bør HHT og CM-AVM indgå i de diagnostiske overvejelser [23]. SWS er associeret med infantile spasmer og bør overvejes ved fund af CM i ansigtet og neurologiske symptomer hos spæd- og småbørn. Mistanke bør føre til MR-skanning af cerebrum. CT af cerebrum (CTC) kan visualisere de leptomeningeale forkalkninger mere klart, men idet mange patienter diagnosticeres i barnealderen, bør CTC undgås pga. stråledosis, når diagnosen kan stilles ud fra klinik og MR-skanning.

Differentialdiagnoser er andre sygdomme med kutane karforandringer, der kan ligne CM eller AVM. Her kan nævnes glomuvenøse malformationer, Klippel-Trénaunays syndrom og blue rubber bleb naevus syndrome (BRBNS) (Tabel 2).

TABEL 2 Differentialdiagnoser.

	Glomuvenøse malformationer	Klippel-Trénaunays syndrom	Blue rubber bleb naevus syndrome
Debutalder	Medfødt	Medfødt	Medfødt eller udvikles tidligt
Hyppighed	Ukendt	2-5/100.000.	Ukendt
Vaskulær type	Venøs	Kombineret kapillær/venøs	Venøs
Kliniske fund, hud og slimhinder	Blålige, violette hudlæsioner Kan ses med brostensrelief	CM og hypertrofi af underliggende knogler og væv	Venøse hudlæsioner i variabel størrelse Føles som gummi ved berøring Kan have > 100 læsioner visceralt
Lokalisation	Ekstremiteter og thorax	Ofte lokaliseret til en ekstremitet. 95% på underekstremitet	Ansigt, slimhinder, håndflader, fodsåler, visceralt
Symptomer	Smerter fra elementer ved kompression	Benlængdeforskel, ulcerationer, tromboembolier	Kronisk blødningsanæmi, melæna Smerter i elementer Cerebrale punktate blødninger
AVM/AVF	Nej	Nej	Nej
Genetik	GLMN (germ line)	PIK3CA (somatisk*)	TIE2 (TEK) (somatisk*)

AVF = arteriovenøse fistler; AVM = arteriovenøse malformationer.

a) Genetisk testning kan foretages på afficeret væv, men er ikke altid relevant.

Glomuvenøse malformationer er kutane, arvelige venøse malformationer [24]. Smerter ved kompression, mørk kulør samt størrelse vil adskille glomuvenøse malformationer fra HHT og CM-AVM. Ved tvivl kan biopsi eller genetisk testning bidrage til korrekt diagnose.

Klippel-Trénaunays syndrom kan forveksles med Parkes Webers syndrom ved CV-AVM. Der ses ekstremitetslokaliseret kombineret malformation, der medfører hypertrofi af væv og knogle i den ramte ekstremitet. Tilstanden er ofte synlig fra fødslen, og der er risiko for tromboemboliske komplikationer [25].

BRBNS er en sjælden sporadisk lidelse med blålige, evt. smertefulde, små venøse malformationer i huden. Patienterne kan have talrige (> 100) viscerale venøse læsioner, der kan give blødning og anæmi. Der kan være cerebral involvering med venøse misdannelser [26]. Læsionerne akkumuleres i løbet af livet og kan hos ældre præsentere sig med små cerebrale blødninger og multiple, små venøse misdannelser på MR-skanning.

BEHANDLING

Behandling af både CM-AVM, HHT og SWS afhænger af individuel vurdering og sygdomssværhedsgrad.

Cerebrale AVM/AVF hos patienter med CM-AVM og HHT bør henvises til en neurokirurgisk afdeling med henblik på drøftelse af eventuel behandling. Behandling kan være kirurgi, endovaskulær behandling eller strålebehandling, eventuelt i kombination. Ofte vælges ingen behandling, da behandlingsrisikoen overstiger blødningsrisikoen. Hydrocefalus ved v. Galeni-malformationer kan behandles med ventrikulo-peritoneal shunt, mens kardielle problemstillinger varetages af kardiologer. Epilepsi hos patienter med SWS behandles i (børne)neurologisk regi, mens behandlingen af øjensymptomer (glaukom) varetages af øjnlæger.

Samlet set bør patienter med disse sygdomme følges multidisciplinært, hvor adgang til principielt samtlige specialer er til stede. Den endelige beslutning om screening og forebyggende behandling bør tages på multidisciplinære team-konferencer ved hjælp af fælles klinisk beslutningstagning [13, 14].

Genetisk rådgivning

Ved CM-AVM og HHT er familieanamnese essentiel, da begge sygdomme er autosomt dominant nedarvede, og genetisk rådgivning med udredning af relevante slægtninge bør tilbydes.

Ved glomuvenøse malformationer ses udelukkende kutane manifestationer, men genetisk rådgivning kan tilbydes ved ønske herom.

SWS, Klippel-Trénaunays syndrom og BRBNS er forårsaget af somatiske patogene varianter og nedarves typisk ikke. Genetisk testning af slægtninge er således typisk ikke indiceret. Der kan henvises til genetisk rådgivning ved behov.

PERSPEKTIV OG KONKLUSION

CM-AVM, HHT og SWS er tre forskellige sygdomme, som kan forveksles med hinanden og med andre tilstande karakteriseret af CM i huden. CM-AVM og SWS er formentlig underdiagnosticeret pga. manglende kendskab og til tider diskrete kliniske manifestationer. Ved grundig og opmærksom undersøgelse af patienter, kan kutane CM være et diagnostisk pejlemærke for interne vaskulære malformationer og underliggende syndrom. Ved klinisk mistanke om CM-AVM, HHT eller SWS anbefales henvisning til et universitetshospital med multidisciplinært team, da hurtig og korrekt diagnose fordrer et veltilrettelagt udredningsforløb hos den enkelte patient.

Korrespondance *Anette Bygum*. E-mail: anette.bygum@rsyd.dk

Antaget 10. marts 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 9. maj 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference *Ugeskr Læger* 2022;184:V03210220

SUMMARY

Cutaneous capillary malformations with cerebral implementation

Anna Trier Heiberg Brix, Pernille Mathiesen Tørring, Anette Drøhse Kjeldsen, Anette Bygum, Annette Schuster & Troels Halfeld Nielsen

Ugeskr Læger 2022;184:V03210220

Capillary malformations – arteriovenous malformation, hereditary hemorrhagic telangiectasia and Sturge-Weber syndrome – are rare diseases in which cutaneous capillary malformations (CM) may be associated with cerebral vascular malformations. The clinical presentation of each disease is described with focus on how to distinguish them in the clinic and differential diagnoses are listed. This review finds that upon thorough and careful examination of patients, cutaneous CM might be a diagnostic hallmark for underlying disease and therefore a significant clinical observation.

REFERENCER

1. Larsen AK, Damsgaard TE, Hedelund L. Klassifikation af vaskulære anomalier. *Ugeskr Læger*. 2018;180:V11170857.
2. Revencu N, Boon LM, Mulliken JB et al. Parkes Weber syndrome, vein of Galen aneurysmal malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by RASA1 mutations. *Hum Mutat*. 2008;29(7):959-65.
3. Revencu N, Boon LM, Mendola A et al. RASA1 mutations and associated phenotypes in 68 families with capillary malformation-arteriovenous malformation. *Hum Mutat*. 2013;34(12):1632-41.
4. Amyere M, Revencu N, Helaers R et al. Germline loss-of-function mutations in EPHB4 cause a second form of capillary

- malformation-arteriovenous malformation (CM-AVM2) deregulating RAS-MAPK signaling. *Circulation*. 2017;136(11):1037-48.
5. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Genet*. 2003;73(6):1240-9.
 6. Orme CM, Boyden LM, Choate KA et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome: review of the literature, proposed diagnostic criteria, and recommendations for management. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(4):409-15.
 7. Kluger N, Bessis D. Bier's spots. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):e78-9.
 8. Valdivielso-Ramos M, Martin-Santiago A, Azaña JM et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome: a multicentre study. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(2):300-5.
 9. Kim H, Al-Shahi Salman R, McCulloch CE et al. Untreated brain arteriovenous malformation: patient-level meta-analysis of hemorrhage predictors. *Neurology*. 2014;83(7):590-7.
 10. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med*. 1999;245(1):31-9.
 11. Kjeldsen AD, Andersen PE, Tørring PM. Udredning og behandling af morbus Osler. *Ugeskr Læger*. 2011;173(7):490495.
 12. Rimmer J, Lund VJ. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Rhinology*. 2015;53(3):195-203.
 13. Simonsen SK, Nielsen TH, Dalby RB et al. Screening for cerebrale arteriovenøse malformationer ved mb. Osler. *Ugeskr Læger*. 2021;183:V12200905.
 14. Eker OF, Boccardi E, Sure U et al. European Reference Network for Rare Vascular Diseases (VASCERN) position statement on cerebral screening in adults and children with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):165.
 15. Sudarsanam A, Ardern-Holmes SL. Sturge-Weber syndrome: from the past to the present. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(3):257-66.
 16. Shirley MD, Tang H, Gallione C et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1971-9.
 17. Thomas-Sohl KA, Vaslow DF, Maria BL. Sturge-Weber syndrome: a review. *Pediatr Neurol*. 2004;30(5):303-10.
 18. El Hajjam M, Mekki A, Palmyre A et al. RASA1 phenotype overlaps with hereditary haemorrhagic telangiectasia: two case reports. *J Med Genet*. 2021;58(9):645-7.
 19. Wooderchak-Donahue WL, Akay G, Whitehead K et al. Phenotype of CM-AVM2 caused by variants in EPHB4: how much overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)? *Genet Med*. 2019;21(9):2007-14.
 20. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000;91(1):66-7.
 21. Brinjikji W, Iyer VN, Wood CP et al. Prevalence and characteristics of brain arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2017;127(2):302-10.
 22. Cen Q, Sun Y, Zeng X et al. Unilateral and segmental distribution of facial erythema: is it a real port-wine stain? *Hereditas*. 2020;157(1):27.
 23. Chee D, Phillips R, Maixner W et al. The potential of capillary birthmarks as a significant marker for capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome in children who had nontraumatic cerebral hemorrhage. *J Pediatr Surg*. 2010;45(12):2419-22.
 24. Heiberg Brix AT, Tørring PM, Kamaleswaran S et al. Glomuvenøse malformationer. *Ugeskr Læger*. 2019;181:V10180740.
 25. DompMartin A, Vikkula M, Boon LM. Venous malformation: update on aetiopathogenesis, diagnosis & management. *Phlebology*. 2010;25(2):224-35.
 26. Soblet J, Kangas J, Nätyнки M et al. Blue rubber bleb nevus (BRBN) syndrome is caused by somatic TEK (TIE2) mutations. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):207-16.