



**HAL**  
open science

## Les angiomes plans de membres

A. Maruani, M. Samimi, G. Lorette

► **To cite this version:**

A. Maruani, M. Samimi, G. Lorette. Les angiomes plans de membres. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2011, 138 (10), pp.700 - 705. 10.1016/j.annder.2011.06.006 . hal-02647415

**HAL Id: hal-02647415**

**<https://hal.inrae.fr/hal-02647415v1>**

Submitted on 13 Feb 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## Mise au point

### Angiomes plans

#### Flat angiomas

Olivia Boccara

Service de dermatologie et centre de référence maladies rares dermatologiques MAGEC (MAGEC); Université Paris, Paris-centre, Institut Imagine, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, APHP, Paris, France

Adresse e-mail : [olivia.boccara@aphp.fr](mailto:olivia.boccara@aphp.fr)

## Résumé

L'identification des gènes responsables des principaux syndromes hypertrophiques avec atteinte vasculaire a permis de distinguer plusieurs types d'AP aux caractéristiques sémiologiques stéréotypées :

-l'angiome plan géographique (mutations du gène *PIK3CA*) est associé à une malformation lymphatique, un syndrome hypertrophique et des anomalies des extrémités ;

-l'angiomatose plane réticulée associée soit à une macrocéphalie et des anomalies des extrémités (mutations du gène *PIK3CA*), soit à une composante pigmentaire sans anomalie des extrémités (mutation de gène *GNA11*) ;

-l'angiome plan « tache de vin » associé à des malformations veineuses et un syndrome hypertrophique (mutations du gène *GNAQ*) ;

- les MC multiples associés aux MAV (mutations des gènes *RASA1* et *EPHB4*).

Mots clés : Angiome plan ; malformation capillaire ; hypertrophie tissulaire ; *PIK3CA* ; *GNA11* ; *GNAQ* ; *RASA1*

## Abstract

Identification of the genes responsible for major hypertrophic/overgrowth syndromes with vascular impairment (j'aurais plutôt dit: involving vascular malformations), allows several types of capillary malformations with stereotypical semiological characteristics to be distinguished:

- Geographic capillary malformations (*PIK3CA gene mutations*) is associated with lymphatic malformation, hypertrophic syndrome and abnormalities on the limbs;

- reticulated flat angiomas associated with either macrocephaly and abnormalities on the limbs (*PIK3CA* gene mutations) or a pigment component without abnormalities on the limbs (*GNA11* gene mutations);
- multiple capillary malformations (CM) associated with arteriovenous malformations (AVM) (*RASA1* and *EPHB4* gene mutations).
- “port-wine stain type” capillary malformation (PWS) associated with venous malformations and hypertrophic syndrome (*GNAQ* gene mutations);

Key words: Port-wine stain; capillary malformation; overgrowth; PIK3CA; GNA11; GNAQ; RASA1

Introduction :

L'angiome plan (AP) est une malformation vasculaire congénitale, constituée de vaisseaux capillaires ectasiques dans le derme. Sa prévalence est de 0,3 à 0,5 % des nouveaux nés, avec un sexe-ratio de 1. Le terme d'AP tend à être remplacé par celui de malformation capillaire (MC), notamment dans la classification des anomalies vasculaires de l'ISSVA (international society of study of vascular anomalies) [1]. Cependant, il reste encore courant d'utiliser le terme d'AP, c'est pourquoi les deux seront employés dans cet article.

Le diagnostic d'AP est clinique. Il se présente comme une macule érythémateuse qui pâlit durant le premier mois, et grandit avec l'enfant. Les particularités sémiologiques sont très variées : les AP peuvent être très foncés, violacés, ou au contraire très pâles, parfois réticulés. Leurs contours sont plus ou moins nets. Ils peuvent être localisés, segmentaires ou très diffus, pouvant occuper la quasi-totalité du tégument.

Par ailleurs ils peuvent être isolés ou associés à d'autres anomalies malformatives, vasculaires ou tissulaires, souvent avec hypertrophie. Qu'ils soient isolés ou bien associés à d'autres anomalies, les AP résultent d'une variation génétique somatique, post-zygotique, en mosaïque. Le caractère isolé, ou au contraire complexe de l'anomalie vasculaire qui en résulte, dépend du stade de développement et du type de cellule concerné par la variation. Schématiquement, plus la mutation survient précocement dans le développement, plus l'anomalie risque d'être complexe et de concerner plusieurs contingents tissulaires ; plus la mutation survient tardivement, plus l'anomalie sera simple ou isolée [2]. Les progrès de la génétique, notamment la caractérisation moléculaire d'un certain nombre de syndromes hypertrophiques, ont permis de distinguer différents types d'AP. Leurs caractéristiques sémiologiques spécifiques permettent de cibler les anomalies associées à chercher, orientant de manière précise, en fonction de l'examen clinique et de l'âge du patient, les modalités de la prise en charge, de la surveillance, et du diagnostic moléculaire.

Angiome plan géographique

L'AP géographique est caractérisé par des contours très nets, dits « en carte de géographie ». Il a une teinte mauve violacé, siège sur les membres, le tronc ou parfois le visage. Il avait été individualisé par ses caractéristiques cliniques très stéréotypées bien avant l'identification des mutations responsables des syndromes hypertrophiques. Plus particulièrement, avait été observée l'association quasiment systématique à une malformation lymphatique sous-jacente, le plus souvent micro-kystique, évoluant volontiers vers un angiokératome (Fig. 1) [3]. Quelques années plus tard une variation pathogène en mosaïque du gène *PIK3CA* a été mise en évidence pour expliquer le syndrome CLOVES (Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular, Epidermal, Squeletal) puis le syndrome de Klippel-Trenaunay (SKT) et les malformations lymphatiques isolées, réalisant le *PIK3CA* related overgrowth spectrum (PROS) [4-6]. Les anomalies vasculaires observées dans le syndrome CLOVES et le syndrome de Klippel-Trenaunay sont l'AP géographique, les malformations veineuses et lymphatiques. Les malformations lymphatiques sont donc un marqueur clinique spécifique du spectre des anomalies résultant des mutations *PIK3CA*, étroitement associées aux AP géographiques. Les anomalies des extrémités du syndrome CLOVES à type de macrodactylie et de « sandal gap toe » sont elles aussi un marqueur clinique spécifique des PROS (Fig. 2) [7].

### Angiomatose plane réticulée

Les anomalies squelettiques décrites précédemment sont aussi observées chez des patients ayant un AP d'aspect très différent : il s'agit d'une MC étendue sur une grande partie du tégument (on parle alors d'angiomatose, suggérant le caractère diffus de l'atteinte), souvent réticulée, à contours mal limités. Cet angiomatose plane pâlit beaucoup avec le temps, et peut devenir presque imperceptible chez les grands enfants et les adultes (Fig. 3). En plus des anomalies des extrémités, on observe souvent une macrocéphalie et une dysmorphie caractéristique ; l'hypertrophie d'un hémicorps est possible aussi. L'ensemble caractérise le syndrome M-CAP (Megalencephaly-capillary malformation, polymicrogyria), en rapport avec des mutations de *PIK3CA* à nouveau, mais distinctes de celles du syndrome CLOVES [7].

Cette angiomatose plane réticulée associée à un syndrome hypertrophique, autrefois appelée DCMO (diffuse capillary malformation and overgrowth) peut être observée dans un autre cadre syndromique, celui des phacomatoses pigmento-vasculaires, détaillé plus bas. Ce sont les anomalies associées qui permettent de distinguer les deux cadres [8].

### Angiome plan « tache de vin » et apparentés

Certains AP sont compacts, violacés mais sans contours géographiques, bien que nettement délimités. Ils ont tendance à s'épaissir en vieillissant ; ils correspondent bien sémiologiquement au terme imagé de « tache de vin ». Cet AP est celui habituellement observé sur le visage dans le syndrome de Sturge-Weber, caractérisé par l'existence d'une malformation vasculaire veineuse ophtalmologique pouvant être responsable d'un glaucome, et cérébrale, responsable d'une épilepsie sévère. Une hypertrophie tissulaire (parties molles, osseuse) du territoire concerné est possible. Un variant pathogène du gène *GNAQ* est maintenant identifié [9]. Il n'est pas rare d'observer, avec ou sans atteinte faciale, une atteinte de disposition segmentaire des membres et du tronc (Fig. 4). Le membre atteint peut aussi être hypertrophique et éventuellement siège d'une malformation veineuse tronculaire. Il n'y a pas de malformation lymphatique associée en revanche, ni d'anomalie des extrémités à type de « sandal gap » ou de macrodactylie. Une composante pigmentaire bleutée, même discrète, peut être observée, correspondant à une mélanocytose dermique. Ces anomalies réalisent le spectre des phacomatoses pigmento-vasculaires en rapport avec des mutations de gènes codant pour les sous-unités de la protéine G dont *GNAQ* [10]. La présence d'une mélanocytose dermique est un élément discriminant fort, quand elle est observée chez des enfants ne présentant pas d'angiome « tache de vin », mais une angiomatose plane réticulée extensive très voisine de celle observée dans le syndrome MCAP des PROS ; des lésions de type naevus anémique peuvent aussi être associées (Fig. 5). Chez ces patients, des mutations de *GNA11* ont été identifiées [11].

### Angiomes plans multiples

Les AP ou MC multiples, congénitaux ou apparaissant progressivement pendant l'enfance, non systématisés sont des lésions de petites taille, arrondies, rose beige, le plus souvent cernées par un halo anémique (Fig. 6). Ils peuvent accompagner une lésion du même type sémiologique mais de plus grande taille et volontiers segmentaire, qui est alors congénitale (Fig. 7). Ils sont souvent un peu chauds, car potentiellement associés à une malformation artério-veineuse (MAV) des parties molles sous-jacentes, caractérisée par de nombreuses micro-fistules. Ce type de MC caractérise le syndrome CM-AVM (capillary malformation-arteriovenous malformation) qui se distingue par un risque accru de MAV du système nerveux central ou des parties molles, comprenant le syndrome de Parkes-Weber. Celui-ci correspond à l'association d'un AP segmentaire d'un membre hypertrophique, avec des micro-fistules superficielles de l'ensemble du membre. Le syndrome CM-AVM est une maladie autosomique dominante, en rapport avec des variants pathogènes de *RASA1* ou *EPHB4* [12, 13].

Peut-on ou doit-on encore parler de syndrome de Klippel-Trenaunay ?

IL est très difficile de donner une définition unanime ou consensuelle du SKT ; pour certains, on peut parler de SKT devant une hypertrophie segmentaire d'un membre associée à une malformation vasculaire quelle qu'elle soit ; pour d'autres il s'agit de l'association d'une hypertrophie, d'un AP quel qu'en soit le type et d'une malformation veineuse tronculaire ; pour d'autres encore une composante lymphatique doit y être associée, ce qui implique que l'AP associé est donc géographique. Ainsi, si l'on retient une définition restrictive : hypertrophie + AP géographique +malformation lymphatique + malformation veineuse, alors le SKT appartient aux PROS ; mais si la définition est AP+ hypertrophie + malformation veineuse, alors les mutations *GNAQ* et *GNAI1* peuvent en être la cause. Pour ces raisons depuis l'identification des mutations génétiques responsables, et en l'absence de définition consensuelle, le terme de SKT, bien qu'il soit encore utilisé largement, n'est plus adapté.



Références :

1. 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: e203-14.
2. Kinsler VA, Boccara O, Fraitag S, Torrelo A, Vabres P, Diociaiuti A. Mosaic abnormalities of the skin: review and guidelines from the European Reference Network for rare skin diseases *Br J Dermatol* 2020;182:552-63.
3. Maari C, Frieden IJ. Klippel-Trenaunay syndrome: the importance of “geographic stains” in identifying lymphatic disease and risk of complications. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 391-8.
4. Kurek KC, Luks VL, Ayturk UM, Alomari AI, Fishman SJ, Spencer SA et al. Somatic Mosaic Activating Mutations in PIK3CA Cause CLOVES Syndrome. *American J Hum Genet* 2012; 90: 1108-15.
5. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovée JVMG et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr* 2015; 166: 1048-54.
6. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, Simple NK, Limhurst MJ et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A* 2015; 167A: 287-95.
7. Mirzaa G, Rivière JB, Dobyns WB. Megalencephaly Syndromes and activating mutations in the PI3K-AKT Pathway: MPPH and MCAP. *American J Med Genet C Semin Med Genet* 2013;163C:122-30.
8. Lee MS, Liang MG, Mulliken JB. Diffuse capillary malformation with overgrowth: a clinical subtype of vascular anomalies with hypertrophy. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69: 589-94..

9. Shirley MD, Tang H, , Gallione CJ, Baugher JD, Frelin LP, Cohen B et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains are caused by somatic mutation in GNAQ. *New Engl J Med* 2013; 368: 1971-9.
10. Thomas AC, Zeng Z, Rivière JB, O'Shaughnessy R, Al-Olabi L, St-Onge J et al. Mosaic activating mutations in GNA11 and GNAQ are associated with phakomatosis pigmentovascularis and extensive dermal melanocytosis. *J Invest Dermatol* 2016;136:770-8.
11. Jordan M, Carmignac V, Sorlin A, Kuentz P, Albisson J, Borradori L et al. Reverse phenotyping in patients with skin capillary malformations and mosaic GNAQ or GNA11 mutations defines a clinical spectrum with genotype-phenotype correlation. *J Invest Dermatol*. 2020; 140: 1106-10.
12. Revencu N, Boon LM, Mendola A, Cordisco MR, Dubois J, Clapuyt D et al. RASA1 mutations and associated phenotypes in 68 families with capillary malformation - arteriovenous malformation. *Hum Mutat*. 2013; 34:1632-41.
13. Amyere M, Revencu N, Helaers R, Pairet E, Basolga, Cordisco M 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;136:1037-48.

Figure 1a et b : a : angiome plan géographique, lésion vasculaire plane très bien limitée à contours en carte de géographie ; b : angiome plan géographique avec aspect d'angiokératome.

Figure 2: Anomalies des extrémités caractéristiques des PROS : macrodactylie, « sandal gap toe »

Figure 3: Angiomatose plane étendue très pâle ; la flèche indique l'intervalle de peau saine, presque invisible.

Figure 4 : Angiome plan "tache de vin" segmentaire, du membre supérieur droit

Figure 5 : Mélanocytose dermique de la région lombo-sacrée, des fesses et de l'épaule, associée à un angiome plan étendu et un aspect de naevus anémique.

Figure 6 : Malformations capillaires multiples, rose beige, arrondies avec halo anémique (flèche)

Figure 7 : Malformation capillaire étendue, avec halo anémique chez une enfant atteinte d'un syndrome CM-AVM.

















