

ANOMALIES VASCULAIRES SUPERFICIELLES QUAND RECHERCHER UNE PATHOLOGIE SOUS-JACENTE ?

Guibaud L

*Consultation multidisciplinaire lyonnaise des Anomalies Vasculaires Superficielles
Imagerie pédiatrique et fœtale
Hôpital Femme Mère Enfant, Université Claude-Bernard Lyon1
laurent.guibaud@chu-lyon.fr*

La classification de l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA), utilisée par l'ensemble des consultations multidisciplinaires spécialisées, divise les anomalies vasculaires superficielles, appelées communément «angiomes» en tumeurs vasculaires avec prolifération cellulaire et malformations vasculaires, correspondant à des anomalies embryologiques des vaisseaux sans prolifération cellulaire.

Les tumeurs vasculaires sont subdivisées en hémangiome infantile, tumeur la plus fréquemment rencontrée chez le nourrisson se développant après la naissance, et des tumeurs plus rares, congénitales ou de développement infantile au sein desquelles on distingue les hémangiomes congénitaux, les angiomes en touffes et hémangioendothéliomes kaposiformes, et d'autres entités tumorales exceptionnelles comme la lymphangioendothéliomatose multifocale avec thrombocytopénie.

Les malformations vasculaires sont subdivisées en fonction de leur composante vasculaire en malformations veineuses, lymphatiques, capillaires ou artérioveineuses. Les malformations dites complexes associent plusieurs composantes vasculaires (ex malformation capillaro-lymphatico-veineuse - MCLV).

Sur des données purement hémodynamiques, les anomalies vasculaires superficielles peuvent être subdivisées en lésions à bas débit (malformations capillaires, malformations veineuses, lymphatiques) et à haut débit (hémangiome en phase proliférative, malformation et fistule artério-veineuse).

Cette classification permet aujourd'hui un diagnostic précis grâce aux données cliniques et d'imagerie, permettant parfois la recherche d'associations lésionnelles sous-jacentes (anomalies vasculaires profondes ou pathologies malformatives non vasculaires) ou la recherche d'entités syndromiques, à substratum génétique parfois individualisé.

L'objectif de notre exposé est de décrire, à partir d'une porte d'entrée représentée par une pathologie vasculaire superficielle, les pathologies ou les entités syndromiques sous-jacentes à rechercher.

Il faut souligner que l'expansion récente de la notion de mosaïcisme et l'individualisation de gènes impliqués dans ces mosaïsmes à expression dermatologique vasculaire a récemment conduit à décrire de nouvelles entités (PIK3CA related overgrowth spectrum) ou de nouvelles associations syndromiques (CM-AVM et gène RASA1, lésions vasculaires et gène PTEN) ou à redéfinir des entités connues (Sturge Weber et gène GNAQ)...

1-TUMEURS VASCULAIRES

Quand rechercher une pathologie sous-jacente à un hémangiome infantile ?

Les hémangiomes infantiles sont des lésions tumorales fréquentes retrouvés chez 3-5% des nourrissons. Leur présentation clinique est le plus souvent une lésion nodulaire plus ou moins étendue, dermique et/ou hypodermique, de distribution non aléatoire, surtout les zones de proéminences, dont la taille maximale est atteinte dans 80% des cas dès 3 mois. Une autre présentation clinique, plus rare, est la forme segmentaire, à présentation initiale souvent télangiectasique et à phase proliférative souvent plus prolongée (->12 mois). Ce sont ces hémangiomes segmentaires qui s'accompagnent d'un risque de malformations associées, en particulier de malformations artérielles, comme décrit dans les entités syndromiques PHACE ou SACRAL (LUMBAR ou PELVIS). L'origine génétique de ces entités syndromiques est pour le moment inconnue, même si une pathologie de la crête neurale rendant compte d'une atteinte ectodermique à expression vasculaire est très probable.

Le syndrome PHACE(S)

Le syndrome PHACE est un syndrome neuro-cutané défini par un hémangiome segmentaire facial associé à une ou plusieurs malformations, incluant des malformations de la fosse cérébrale postérieure, des anomalies des artères à destinée encéphalique, des anomalies cardio-vasculaires, des anomalies oculaires et anomalies de développement ventral (fente sternale, raphé supra-ombilical). Il s'agit d'un syndrome sporadique dont la pathogénie est inconnue, à nette prédominance féminine (80% cas). Cette définition initiale du syndrome PHACE, rapportée par Frieden et al. en 1996, s'est enrichie de critères diagnostiques majeurs et mineurs, à l'issue d'une conférence de consensus en 2009, permettant de poser le diagnostic de certitude ou de probabilité de cette entité syndromique. Ainsi sont considérés comme critères majeurs une anomalie des principales artères à destinée encéphalique (dysplasie, sténose ou occlusion, absence/hypoplasie, dilatation anévrysmale sacculaire, persistance d'une artère trigéminée), une anomalie de la fosse cérébrale postérieure (anomalie kystique ou hypoplasie/dysplasie uni/bilatérale cérébelleuse), une anomalie de l'arche aortique, une anomalie oculaire intéressant la chambre postérieure, une fente sternale ou un raphé sus-ombilical. A l'issue de cette conférence de consensus, un diagnostic de certitude est posé devant un hémangiome facial segmentaire >5 cm PLUS 1 critère majeur ou 2 critères mineurs. En revanche, une probabilité de syndrome PHACE est retenue pour un hémangiome facial segmentaire >5 cm (+) un critère mineur / un hémangiome segmentaire cervicale ou thoracique haut (+) 1 critère majeur ou 2 critères mineurs / Absence d'hémangiome (+) 2 critères majeurs. D'une manière plus récente, des anomalies de l'émail dentaire, une surdité ou un risque d'hypothyroïdie ou de déficit anté-hypophysaire ont été rapportés.

Il faut souligner qu'en prénatal, un syndrome PHACE a été retrouvé dans 4 cas dans une série personnelle de 26 cas d'hypoplasie cérébelleuse unilatérale. Dans ces 4 cas, l'hypoplasie cérébelleuse était associée à une anomalie kystique en regard du petit hémisphère devant probablement être considérée comme un critère d'orientation vers le syndrome PHACE. Dans une telle situation, il convient donc de rechercher un critère supplémentaire pouvant orienter vers le syndrome PHACE en particulier en recherchant, en doppler, une anomalie à l'étage cervical ou encéphalique des carotides ou des vertébrales

mais aussi une anomalie cardio-vasculaire, qu'elle soit cardiaque ou aortique (coarctation, interruption, arcs vasculaires), voire une anomalie oculaire.

Le syndrome LUMBAR (ou SACRAL ou PELVIS)

Il s'agit d'un acronyme décrivant l'association d'un « Lower body hemangioma & other cutaneous defects, Urogenital anomalies, Ulceration, Myelopathy, Bony deformities, Anorectal malformation & Arterial anomalies, Renal anomalies, décrit par Iacobas I et al. dans une série multicentrique américaine. Ce syndrome recoupe le syndrome SACRAL (spinal dysraphism, Anorectal, Cutaneous, Renal and urologic anomalies, and Angioma in Lumbosacral area) et PELVIS (Perineal hemangioma, Ext genital malformation, Lipomyelomeningocele, Vesico-renal anomalies and Imperforate anus and Skin tag). Iacobas I et al. ont montré une association préférentielle des entités malformatives ci-dessus en fonction de la localisation de l'hémangiome segmentaire. Ainsi, le territoire lombaire médian est le plus fréquemment associé à une anomalie spinale alors que le territoire sacré et fessier apparaît à risque maximal d'anomalies rénales, urogénitales et ano-rectales. L'extension à la racine du membre, ou plus largement à un membre, doit faire rechercher des anomalies artérielles (sténose, hypoplasie, dilatation ou MAV sous-jacente), non décrites dans l'acronyme SACRAL ou PELVIS. Ces atteintes artérielles rappellent les atteintes vasculaires retrouvées dans le syndrome PHACE. Elles rendent compte de potentielle asymétrie de membre de type atrophie du membre atteint. Ainsi un hémangiome segmentaire lombo-sacré ou périnéal à extension à un membre doit inclure dans le bilan d'imagerie une angio-artérielle étendue de la bifurcation aortique jusqu'au trépied. Enfin, il faut noter l'association possible dans un même territoire d'un hémangiome superficiel et d'un hémangiome profond (par exemple, hémangiome sacré et hémangiome de la paroi vésicale, hémangiome lombaire médian et hémangiome au sein du sac dural). Ces deux atteintes peuvent être contiguës ou anatomiquement séparées.

A côté de ces entités, il faut noter les associations lésionnelles suivantes

L'hémangiome en barbe ou intéressant les régions parotidiennes d'une manière bilatérale fera systématiquement rechercher une atteinte ORL, en particulier laryngée, pouvant être à l'origine de troubles respiratoires.

La miliaire angiomateuse (bébé cocinelle) représentée par un nombre de lésions élémentaires, en général nodulaire et de petit volume, supérieure à 10 fera rechercher systématiquement une ou des lésion hépatiques pouvant exposer à l'insuffisance cardiaque à haut débit et éventuellement à une insuffisance hépato-cellulaire.

L'hémangiome lombo-sacré médian ou en aile de papillon : en dehors d'une suspicion d'association malformatrice de type syndrome LUMBAR, ce type d'hémangiome fera rechercher en imagerie (échographie médullaire ou IRM) un dysraphisme occulte, et en particulier un spina-lipome ou un lipome du cône terminal. L'hémangiome peut être soit de forme segmentaire, soit de forme localisée nodulaire, mais il doit être en position médiane et supérieure à 2,5 cm de plus grand axe. Ainsi, dans une série de 41 cas, une anomalie spinale a été retrouvée dans 21 cas dans la série multicentrique de Drolet B et al.. En cas d'anomalie cutanée associée (marqueur tégumentaire comme lipome, dépression, sinus ou

appendice caudale), la fréquence des anomalies spinales est de 65% versus 35% en cas d'hémangiome lombo-sacré médian >2,5 cm. Il faut souligner que les auteurs insistent sur l'intérêt diagnostique de l'IRM versus l'échographie pour identifier le dysraphisme occulte, le plus souvent représenté par un spinal-lipome, mais il apparaît que l'échographie n'a pas été réalisée dans tous les cas par un radio-pédiatre.

En revanche, la présence d'un hémangiome infantile nodulaire sur le scalp, ou sur la ligne médiane à l'étage céphalique, quelle que soit son volume ou sa position (par exemple en regard d'une fontanelle) n'est associée à aucun risque de pathologie cérébrale, contrairement aux malformations capillaires planes.

Une entité toute récente, la lymphangioendothéliomatose multifocale avec thrombocytopénie ou angiomatose cutané-viscérale avec thrombocytopénie

Cette entité regroupe des lésions cutanées multiples ne devant pas être confondues sur le plan dermatologique avec une miliaire angiomateuse (faite de petits hémangiomes infantiles nodulaires) ou un syndrome de Bean (voir ci-dessous, chapitre Malformations veineuses). Cette entité est caractérisée par des lésions vasculaires multiples cutanées et profondes, en particulier digestives, associées à thrombopénie modérée. Les lésions cutanées sont multiples, le plus souvent congénitales peu évolutives, faites de macules/papules rouges sombres ou bleutées, infracentimétriques, volontiers en plaques, avec une atteinte préférentielle du tronc et des extrémités. Les lésions digestives sont soit éparées, soit diffuses sur l'ensemble du tube digestif, à l'origine d'une symptomatologie quasi-constante faite d'hématémèse ou de mélena. Il existe fréquemment d'autres lésions profondes, parfois apparition retardée, pouvant atteindre le poumon, l'os, le foie/rate, les reins, l'œil, les muscles. Au vu du caractère récent de cette entité, le spectre phénotypique est probablement plus large que les descriptions initiales. Nous avons ainsi rencontré deux cas, similaires à un cas de la littérature, répondant aux critères cliniques, radiologiques et histologiques de cette entité mais non associés à une thrombopénie ou à une atteinte digestive... Dans notre expérience, les lésions profondes (rénales et surrenaliennes) se présentaient comme des lésions arrondies échogènes peu vasculaires.

2- MALFORMATIONS VASCULAIRES

Malformations veineuses

La très grande majorité des malformations veineuses sont sporadiques. Souvent isolées (liées à une mutation somatique du gène TIE2 dans 50% des cas), les malformations veineuses peuvent être multiples, diffusément réparties ou coexister sur une même région anatomique (en particulier membre ou face). Il faut connaître l'existence de 3 entités au sein des malformations veineuses multiples : les malformations veineuses cutané-muqueuses héréditaires, le syndrome de Bean et les malformations glomu-veineuses (dominantes autosomiques, sous la dépendance d'une perte de fonction du gène « glomuline »).

Les malformations veineuses cutané-muqueuses héréditaires

Il s'agit d'une pathologie héréditaire, dominante autosomique, avec mutation germinale de TIE2 et une mutation somatique sur le même allèle rendant donc de la variabilité d'expression. Les lésions sont préférentiellement localisées en sous-cutané ou sous-

muqueux et sont plus rarement musculaires. Il n'existe pas d'atteinte articulaire ou peri-articulaire.

A noter, la possibilité de malformations veineuses multiples, assez similaires, à la présentation ci-dessus, dans des formes sporadiques liées à une double mutation somatique dans le même allèle du gène TIE2 (avec un mosaïcisme pour la première mutation).

Le syndrome de Bean (ou Blue rubber bleb naevus syndrome, BRBNS)

Il s'agit d'une entité syndromique, sporadique (non héréditaire), liée à une double mutation somatique du gène TEK (mutation activatrice de TIE2) mais avec des mutations différentes des entités ci-dessus, avec une altération plus marquée des fonctions cellulaires, associant lésions veineuses cutanées et digestives. Sur le plan cutané, il existe très souvent une lésion prédominante, volumineuse, associée à de multiples petites lésions cutanées juxta-centimétriques, maculaires ou discrètement en relief, bleues ou violettes, compressibles, volontiers hyperkératosiques, avec une atteinte préférentielle des paumes ou de la plante des pieds. Ces lésions peuvent augmenter en nombre et en taille avec l'âge. Elles coexistent avec des lésions veineuses de la paroi digestive, surtout sur l'intestin grêle, pouvant être focales ou au contraire extensives sur le tube digestive, à l'origine d'anémie réfractaire. Parfois l'atteinte profonde peut intéresser les muscles mais aussi le cerveau, l'œil, les reins, le poumon... A noter, qu'en prénatal, la découverte d'une volumineuse malformation veineuse doit faire évoquer le syndrome de Bean comme nous l'avons rapporté dans deux observations, car la révélation d'une malformation veineuse sporadique en diagnostic anténatal est exceptionnelle.

Les malformations glomu-veineuses

Il s'agit de malformations veineuses héréditaires, autosomiques dominantes, sous la dépendance d'une perte de fonction du gène glomuline. Il s'agit de lésions superficielles dermo-hypodermiques multiples, sans atteinte profonde, atteignant préférentiellement les extrémités, avec une présentation dermatologique caractéristique en plaques (aspect pavimenteux), constituées de petits éléments élémentaires nodulaires de couleur violet-bleu. Ces lésions non compressibles sont caractérisées par une douleur caractéristique à la palpation (contrastant avec le caractère compressible et non douloureux à la palpation des malformations veineuses cavitaires sporadiques). En échographie, ces lésions sont en grande partie tissulaires, échogènes, sans phlébolite. Ces caractéristiques cliniques et échographiques, associées à la présence de lésions similaires dans la famille, permettent un diagnostic relativement aisé. Contrairement au syndrome de Bean, les malformations glomu-veineuses ne s'accompagnent d'aucune lésion profonde.

Malformations capillaires

Il s'agit d'une lésion cutanée angiomateuse plane, présente dès la naissance. Cette lésion s'efface à la vitropression, ne s'accompagne ni de chaleur locale, ni de souffle, ni de thrill. Elle est localisée préférentiellement au visage ou sur les membres. Relativement foncé à la naissance, l'angiome plan s'éclaircit souvent durant les deux premières années, avant de devenir plus tardivement "lie-de-vin", s'associant parfois à un épaissement cutané ou à des proliférations nodulaires souvent artériolisées et abusivement identifiées à des MAV. Si les lésions capillaires sont souvent sporadiques, elles peuvent s'associer soit à des hypertrophies tissulaires (de type angiome plan ostéo-hypertrophiant sans autre anomalie tissulaire ou vasculaire qu'une simple hypertrophie cylindrique ou anisomélie peu évolutive)

, soit à des malformations vasculaires sous-jacentes (MAV, FAV, MV ou ML), soit à des dysraphismes occultes du pôle céphalique ou du pôle caudal (en ce cas associés le plus souvent à un autre marqueur tégumentaire, de type tuméfaction, atrophie dermique, touffe de poils ou de cheveux, dépression ou fistule) ou à des entités syndromiques relevant de mosaïsme (*syndrome de Sturge Weber* ou *spectre PROS* –voir ci-dessous-, incluant *syndrome M-CAP* et *syndrome de CLOVES*). Il faut souligner que ces lésions capillaires retrouvées dans ces entités syndromiques doivent être différenciées du *nevus flameus simplex*, correspondant à des lésions capillaires pâles disparaissant dans les premières années de vie).

Le syndrome de Sturge Weber.

Il s'agit d'une phacomatose correspondant à une pathologie neuro-ectodermique dont l'expression cutanée est vasculaire, et dont l'expression cérébrale est en rapport avec une angiomatose lepto-méningée, responsable d'une atrophie cérébrale du territoire secondaire à une anomalie du retour veineux à l'origine d'une stase de désoxyhémoglobine dans le territoire cérébral concerné. Il s'agit d'une pathologie sporadique correspondant à un mosaïsme post-zygotique sous la dépendance d'une mutation du gène *GNAQ*, retrouvée en tissu pathologique. Il est intéressant de souligner que l'évolution de la génétique, et en particulier nos récentes connaissances des mosaïcismes, nous permet d'abandonner maintenant l'hypothèse qui prévalait jusqu' à une période récente d'une atteinte spécifique du territoire trigéminal correspondant à sa branche frontale (V1). Ainsi, une étude multicentrique récente de la société de dermato-pédiatrie a permis de préciser les territoires faciaux à risque particulier de Sturge Weber en cas de lésion capillaire faciale. Ainsi, cette étude a montré que certains Sturge Weber pouvaient être retrouvés sur un segment médio-frontal (S4), similaire au territoire du *nevus flameus* mais avec une lésion plane dont l'intensité est plus soutenue. Cette localisation permet d'abandonner l'hypothèse physiopathologie d'un territoire trigéminal spécifique (V1).

Malformations artério-veineuses

A l'exception de la très exceptionnelle association entre lésion capillaire métamérique associée à une MAV spinale sur le métamère correspondant (*syndrome de Cobb*), il faut souligner l'association entre petites lésions capillaires rondes multiples et malformations vasculaires dans le cadre du *syndrome CM-AVM* lié à une mutation du gène *RASA1*. Il s'agit d'un syndrome dominant autosomique dans lequel l'ensemble des membres de la famille porteur d'une mutation germinale présente des lésions capillaires (pénétrance complète) et un tiers présente des malformations artério-veineuse, en rapport avec une mutation somatique surajoutée. Ces malformations artério-veineuses peuvent être soit cérébrales (fistule artério-veineuse piaie ou anévrisme de l'ampoule de Gallien) ou extra-cérébrales pouvant se présenter sous forme de micro-fistule étendue d'une manière segmentaire dans le cadre d'un *syndrome de Parkes-Weber*. Il s'agit de mosaïsme avec perte d'hétérozygotie entraînant une perte de fonction. Ce même type de mosaïsme est retrouvé dans le cadre de mutation *PTEN* (*syndrome de Cowden* et apparentés, exposant à un risque carcinologique majeur en particulier de *carcinome thyroïdien*) pouvant expliquer chez certains patients l'association à des lésions vasculaires de type MAV, FAV ou angiomatose des tissus mous (entité tumorale rare pouvant être sporadique mais plus fréquemment associée à la mutation *PTEN*) et à des hypertrophies segmentaires souvent lipomateuses dans le cadre du *syndrome de SOLAMEN* (*Segmental overgrowth, lipomatosis, arterio-venous malformation, epidermal nevus*).

Pour mémoire, une découverte d'une ou de fistules artério-veineuses viscérales (pulmonaire ou hépatique) ou cérébrales doit toujours faire évoquer un syndrome de Rendu-Osler et faire rechercher des éléments d'orientation (origine géographique, épistaxis et télangiectasies des extrémités ou bucco-faciales).

Ainsi la découverte de malformation à haut débit de type MAV ou fistules artério-veineuses focales ou segmentaires doit faire prendre en considération les éléments cliniques, en particulier dermatologiques, du proposant et de sa famille pour ne pas méconnaître une entité syndromique sous-jacente. Dans notre expérience personnelle, nous comptons plusieurs cas où soit le fœtus (présentant une malformation à haut débit cérébrale ou extra-cérébrale, exceptionnelle en prénatal), soit le nourrisson (exploré pour une hémorragie cérébrale sur fistule artério-veineuse piaie) ont conduit à révéler une pathologie familiale de type syndrome CM-AVM ou un syndrome de Rendu-Osler passée inaperçu.

Malformations lymphatiques

Malformations lymphatiques/veineuses orbitaires et DVA

Il faut souligner l'association non fortuite de malformations à flux lent, soit lymphatiques soit veineuses, de l'orbite avec atteinte intra-conale, s'accompagnant d'anomalie de drainage veineux encéphalique de type DVA.

Malformations lymphatiques et spectre PROS

(voir ci-dessous)

Malformations vasculaires et spectre PROS (PIK3CA-related overgrowth spectrum)

Sous le terme de spectre PROS ou « PIK3CA-Related Overgrowth spectrum » sont regroupés des pathologies à expression clinique diverse incluant des anomalies encéphaliques, des hypertrophies segmentaires ou focales, des lésions vasculaires et des anomalies des extrémités. Toutes ces pathologies ont en commun des mutations post-zygotiques (somatiques) en mosaïques du gène PIK3CA avec des chevauchements dans leur phénotype clinique. Ces mutations dans un allèle du gène PIK3CA sont retrouvées d'une manière quasi-exclusive dans les tissus atteints. Ainsi, en pratique, la mutation ne peut donc être recherchée dans le sang circulant mais uniquement sur tissu frais pathologique.

Sont inclus dans le spectre PROS des pathologies comme le syndrome MCAP (Megalencephaly-CAPillary malformation), certaines hémimégalencéphalies, des syndromes d'hypertrophie corporelle segmentaire comme le syndrome CLOVES (Congenital Lipomatous asymmetric Overgrowth of the trunk, lymphatic, capillary, venous, and combined-type Vascular malformations, Epidermal nevi, Skeletal and Spinal anomalies) ou l'hyperplasie fibro-adipeuse. En fonction du degré de mosaïcisme, l'expression clinique peut être éminemment variable pouvant se limiter à une simple macrodactylie chez certains patients alors que d'autres présentent des anomalies multiples et diffuses (souvent étiquetées à tort syndrome de Protée, alors qu'il est maintenant reconnu que le syndrome de Protée est lié à une exceptionnelle mutation du gène AKT1, à l'origine d'une hypertrophie tissulaire évolutive –et non congénitale– et est caractérisé par une lésion dermatologique pathognomonique, le naevus conjonctif cérébriforme), ou segmentaires puisque une mutation de PIK3CA a été retrouvée chez certains patients présentant un phénotype clinique de type Klippel-Trenaunay.

Nous donnons ci-dessous une description schématique de deux principales pathologies à expression vasculaire, le syndrome MCAP et le syndrome CLOVES, en précisant qu'il s'agit effectivement d'un spectre clinique dans lequel les chevauchements phénotypiques sont importants liés au principe du mosaïcisme post-zygotique sous la dépendance du même gène PIK3CA.

PROS : Le syndrome M-CAP (Megalencephaly-CAPillary malformation)

Dans sa présentation classique, le syndrome MCAP est caractérisé par une mégalencéphalie congénitale ou d'apparition post-natale précoce avec PC supérieur à +3 DS, une hypertrophie segmentaire ou diffuse, des malformations capillaires plus ou moins étendues, souvent de topographie médio-faciale, mais pouvant prendre un aspect de cutis marmorata.

Mégalencéphalie et anomalies corticales

La mégalencéphalie peut être diagnostiquée en prénatal et s'associe ou non à une ventriculomégalie. Elle est dans la majorité des cas congénitale et progressive. Elle s'accompagne d'une dysmorphie faciale avec bombement frontal. En cas de ventriculomégalie évolutive, celle-ci peut nécessiter une dérivation ventriculo-péritonéale même si le caractère obstructif ou purement malformatif de cette ventriculomégalie est discuté. De même, l'hypertrophie parenchymateuse peut être à l'origine d'hypertrophie focale intéressant le corps calleux (corps calleux épais) ou le cervelet et/ou les amygdales cérébelleuses.

Dans plus de 50% des patients, cette mégalencéphalie s'associe à des anomalies corticales à type de polymicrogyrie, le plus souvent bilatérale et symétrique, de localisation péri-sylvienne ou frontale, plus rarement focale.

Cliniquement, ces anomalies encéphaliques s'associent fréquemment à un retard psychomoteur le plus souvent modéré, à une épilepsie corrélée à la présence ou non d'anomalie corticale, et parfois à un spectre autistique. Une hypotonie est fréquemment retrouvée en période néonatale.

Anomalies vasculaires

Les anomalies vasculaires sont essentiellement représentées par des lésions capillaires plus ou moins étendues, pouvant se limiter parfois à un naevus flameus, ou prenant un aspect beaucoup plus étendu de type cutis marmorata. Une proéminence du réseau veineux hypodermique est souvent retrouvée, avec parfois des malformations veineuses vraies pouvant se compliquer de phénomènes thrombotiques.

Macrosomie, hypertrophie segmentaire et anomalies des extrémités

Une macrosomie à la naissance est retrouvée dans la majorité des cas, pouvant se corriger dans l'enfance. Elle peut s'associer à une hypertrophie corporelle focale, congénitale et non évolutive, plus ou moins asymétrique, intéressant en particulier les membres et surtout les extrémités, siège de fréquentes syndactylies.

Par ailleurs, il existe une augmentation de l'incidence des pathologies malformatives cardiaques (CIA, CIV, arythmies...) et une augmentation modérée du risque tumoral par rapport à la population générale.

PROS : Le syndrome de CLOVES

Le syndrome CLOVES est un acronyme pour Congenital Lipomatous asymmetric Overgrowth of the trunk, lymphatic, capillary, venous, and combined-type Vascular malformations, Epidermal nevi, Skeletal and Spinal anomalies. Il est caractérisé principalement par une hypertrophie corporelle focale et congénitale d'origine lipomateuse, des anomalies vasculaires variées, le plus souvent à bas débit, un naevus épidermique caractéristique, des anomalies musculo-squelettiques avec scoliose fréquente et anomalies des extrémités, et d'autres anomalies plus mineures, en particulier rénales.

Une hypertrophie segmentaire lipomateuse congénitale non évolutive

Cette hypertrophie intéresse le plus souvent le tissu hypodermique du thorax et la paroi abdominale, pouvant s'étendre dans les fascias musculaires, et éventuellement en profondeur, dans le médiastin, le rétropéritoine ou les fesses. Cette hypertrophie lipomateuse est variable dans son étendue, pouvant être focale, unie ou bilatérale. Il est important de souligner le caractère congénital et non évolutif de l'hypertrophie dans le cadre du diagnostic différentiel avec l'exceptionnel syndrome de Protée (mutation AKT1).

Des anomalies vasculaires variables

Il s'agit de malformations le plus souvent à bas débit de type capillaire, veineux ou lymphatique kystique. Les malformations lymphatiques kystiques sont fréquentes et peuvent être soit de type macrokystique ou microkystique, à l'origine de vésicules translucides, retrouvées en particulier sur les zones d'hypertrophie graisseuse. Les malformations veineuses incluent des malformations cavitaires, mais le plus souvent des ectasies veineuses, de type phlebectasies avec risque thrombo-embolique, en particulier en para-rachidien. Des malformations à haut débit ont aussi été décrites dans les zones de lipomatose, et plus spécifiquement en para-rachidien et péri-médullaire.

Des anomalies musculo-squelettiques et des extrémités caractéristiques

La plus fréquente des anomalies musculo-squelettiques est la scoliose associée ou non à des anomalies des corps vertébraux. Cette scoliose est souvent progressive, pouvant aller de forme modérée à sévère.

Les anomalies des extrémités sont aussi caractéristiques de cette entité syndromique, plus marquées que dans le syndrome MCAP. Il s'agit d'aspect de mains et de pieds trapus, avec macroductylies avec un aspect caractéristique d'écart entre le premier et le deuxième rayon du pied décrit en « sandal gap ».

Quelques références

PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities.

Frieden IJ, Reese V, Cohen D.

Arch Dermatol. 1996 Mar;132(3):307-11

A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications.

Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin S, et al.

Am J Med Genet A. 2006; 140(9):975-86

PHACE Syndrome Research Conference. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome.

Metry D, Heyer G, Hess C, Garzon M, Haggstrom A, et al.

Pediatrics. 2009 Nov;124(5):1447-56

Massoud M, Cagneaux M, Garel C, Varene N, Moutard ML, et al.

Prenatal unilateral cerebellar hypoplasia in a series of 26 cases: significance and implications for prenatal diagnosis.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2014; 44(4):447-54

LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies.

Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, Liang MG, Mulliken JB, Mancini AJ, Kramer D, Paller AS, Silverman R, Wagner AM, Metry DW.

J Pediatr. 2010 Nov;157(5):795-801.e1-7

PELVIS Syndrome.

Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D.

Arch Dermatol. 2006 Jul;142(7):884-8

Prospective study of spinal anomalies in children with infantile hemangiomas of the lumbosacral skin.

Drolet BA, Chamlin SL, Garzon MC, Adams D, Baselga E, Haggstrom AN, Holland KE, Horii KA, Juern A, Lucky AW, Mancini AJ, McCuaig C, Metry DW, Morel KD, Newell BD, Nopper AJ, Powell J, Frieden IJ.

J Pediatr. 2010 Nov;157(5):789-94

Cutaneovisceral angiomas with thrombocytopenia.

Prasad V, Fishman SJ, Mulliken JB, Fox VL, Liang MG, Klement G, et al.

Pediatr Dev Pathol. 2005 Jul-Aug;8(4):407-19

Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: a newly recognized clinicopathological entity.

North PE, Kahn T, Cordisco MR, Dadras SS, Detmar M, Frieden IJ.

Arch Dermatol. 2004 May;140(5):599-606

Multifocal congenital lymphangioendotheliomatosis without gastrointestinal bleeding and/or thrombocytopenia.

Khamaysi Z, Bergman R.

Am J Dermatopathol. 2010 Dec;32(8):804-8

Venous malformation: update on aetiopathogenesis, diagnosis and management.

Domp Martin A, Vikkula M, Boon LM.

Phlebology. 2010 Oct;25(5):224-35.

Glomuvenous malformation (glomangioma) and venous malformation: distinct clinicopathologic and genetic entities.

Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Vikkula M.

Arch Dermatol. 2004 Aug;140(8):971-6

Venous malformations in blue rubber bleb nevus syndrome: variable onset of presentation.

Nahm WK, Moise S, Eichenfield LF, Paller AS, Nathanson L, Malicki DM, et al.

J Am Acad Dermatol. 2004 May;50(5 Suppl):S101-6.

Blue Rubber Bleb Nevus (BRBN) Syndrome Is Caused by Somatic TEK (TIE2) Mutations.

Soblet J, Kangas J, Nätyнки M, et al.

J Invest Dermatol. 2016 Aug 9.

Venous malformation of the soft tissue associated with blue rubber bleb nevus syndrome: prenatal imaging and impact on postnatal management.

Monrigal E, Gallot D, James I, Hameury F, Vanlieferinghen P, Guibaud L.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Dec;34(6):730-2

A prospective study of risk for Sturge-Weber syndrome in children with upper facial port-wine stain.

Dutkiewicz AS, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, Lacour JP, Barbarot S, et al.; Groupe de Recherche Clinique en Dermatologie Pédiatrique..

J Am Acad Dermatol. 2015 Mar;72(3):473-80

Parkes Weber syndrome, vein of Galen aneurysmal malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by RASA1 mutations.

Revenu N, Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Cordisco MR, Burrows PE, et al.

Hum Mutat. 2008 Jul;29(7):959-65.

Arteriovenous malformations in Cowden syndrome.

Turnbull MM, Humeniuk V, Stein B, Suthers GK.

J Med Genet. 2005 Aug;42(8):e50

The spectrum of vascular anomalies in patients with PTEN mutations: implications for diagnosis and management.

Tan WH, Baris HN, Burrows PE, Robson CD, Alomari AI, Mulliken JB, et al.

J Med Genet. 2007 Sep;44(9):594-602

Intracranial vascular anomalies in patients with periorbital lymphatic and lymphaticovenous malformations.

Bisdorff A, Mulliken JB, Carrico J, Robertson RL, Burrows PE.

AJNR Am J Neuroradiol. 2007 Feb;28(2):335-41

Clinical delineation and natural history of the PIK3CA-related overgrowth spectrum

Keppler-Noreuil KM et al.

Am J Med Genet A. 2014 Jul;164A(7):1713-33

Overgrowth syndromes with complex vascular anomalies.
Uller W et al.
Semin Pediatr Surg. 2014 Aug;23(4):208-15

PIK3CA-Related Segmental Overgrowth
Mirzaa G
In GeneReviews