

Kapilläre Malformation – Arterio-venöse-Malformation – Syndrom (CM-AVM): Bedeutung der frühzeitigen Diagnosestellung

Anna Zott, Sarah Russegger, Christine Wagger

Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie,
Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen
Privatuniversität Salzburg

Korrespondenzautorin:

Dr. Christine Wagger
Müllner Hauptstrasse 48
5020 Salzburg
c.waggers@salk.at

Informationen zum Manuskript:

Wörter: 879
Abbildung: 1

Für alle Autoren gilt: Kein Funding, kein Interessenkonflikt.

Fallbericht

Eine 4-jährige Patientin wurde zur Abklärung multipler erythematöser Makulae in unserer Kinderdermatologie-Ambulanz vorgestellt. Seit dem ersten Lebensjahr bestanden progrediente, unterschiedlich große, disseminierte rosarot bis erythematöse Makulae am gesamten Integument inklusive Gesicht, teilweise mit periläsionalem blassem Halo, klinisch vereinbar mit kapillären Malformationen. (Abb. 1) An den distalen oberen und unteren Extremitäten zeigten sich zudem Bier-Spots (anämische Makulae) und Teleangiectasien.

Abgesehen von den kutanen Befunden war die Patientin klinisch asymptomatisch und in gutem Allgemeinzustand. Neurologische, kardiale oder gastrointestinale Beschwerden bestanden nicht. Insbesondere ergaben sich anamnestisch keine Hinweise auf Epistaxis, Epilepsie, Kopfschmerzen, fokalneurologische Defizite, Blutungen, Schmerzen oder Zeichen einer Herzinsuffizienz. Die psychomotorische Entwicklung verlief altersentsprechend.

Familienanamnestisch fanden sich vergleichbare kutane Läsionen beim Vater, bei der jüngeren Schwester sowie beim Großvater väterlicherseits, allerdings in deutlich milderer Ausprägung. Dies entsprach einem autosomal-dominanten Vererbungsmuster mit variabler Expressivität.

Im Rahmen der molekulargenetischen Diagnostik konnte eine pathogene heterozygote Variante im *RASA1*-Gen (NM_002890.3:c.1332+5G>T) sowohl aus Blut als auch aus läsionalem nachgewiesen werden und damit die Diagnose eines *RASA1*-assoziierten Kapilläre-Malformation–Arterio-

Capillary Malformation-Arterio-venous Malformation Syndrome (CM-AVM): The importance of early diagnosis

Department of Dermatology and Allergology,
University Hospital of the Paracelsus Medical Private
University, Salzburg

Corresponding Author:

Dr. Christine Wagger
Müllner Hauptstrasse 48
5020 Salzburg
c.waggers@salk.at

Manuscript information:

Words: 879
Figure: 1

All authors: No funding; No conflict of interest.

Case Report

Progressive, variably sized, disseminated pink to erythematous macules had been present since the first year of life, involving the entire integument including the face. Some lesions exhibited a pale perilesional halo and were clinically consistent with capillary malformations (Fig. 1). Bier spots (anemic macules) and telangiectasias were also present on the distal upper and lower extremities.

Apart from the cutaneous findings, the patient was clinically asymptomatic and in good general health. There were no neurological, cardiac, or gastrointestinal symptoms. In particular, the medical history revealed no evidence of epistaxis, seizures, headaches, focal neurological deficits, bleeding, pain, or signs of heart failure. Psychomotor development was age-appropriate.

Similar cutaneous lesions were present in the father, younger sister, and paternal grandfather, although they were considerably milder. This was consistent with an autosomal dominant inheritance pattern with variable expressivity.

Molecular genetic testing identified a pathogenic heterozygous variant in the *RASA1* gene (NM_002890.3:1332+5G>T) in both blood and lesional tissue, thereby confirming the diagnosis of *RASA1*-associated capillary malformation–arteriovenous malformation syndrome (CM-AVM). To the best of our knowledge, this pathogenic splice-site variant has not been reported previously. Further systematic evaluation, including cranial magnetic resonance imaging

nöse-Malformation-Syndroms (CM-AVM) gesichert werden. Die nachgewiesene pathogene Spleißstellenvariante ist nach unserem Kenntnisstand bislang nicht publiziert. Die weiterführende systematische Abklärung mittels kranielem Magnetresonanztomogramm (MRT), transthorakaler Echokardiographie sowie abdominaler Sonographie ergab keinen Hinweis auf weitere arterio-venöse Malformationen (AVMs), arterio-venöse Fisteln (AVFs) oder andere viszerale vaskuläre Beteiligungen.

Diskussion

Das *Kapilläre Malformation–Arteriovenöse-Malformation-Syndrom (CM-AVM)* ist ein seltenes autosomal-dominant vererbtes vaskuläres Syndrom, das überwiegend durch pathogene Varianten im *RASA1*-Gen verursacht wird. *RASA1* kodiert für p120-RasGAP, einen negativen Regulator des Ras/MAPK-Signalwegs, der eine zentrale Rolle in der vaskulären Entwicklung und Angiogenese spielt.

Klinik: Klinisch charakteristisch sind multiple kleine kapilläre Malformationen mit rosarot-erythematösem Erscheinungsbild und häufig umgebendem blassem Halo [1–3].

Von besonderer klinischer Relevanz ist das Risiko assoziierter High-flow Malformationen. In größeren Kohorten wurden AVMs oder AVFs bei etwa 15–45% der Patienten mit pathogenen *RASA1*-Varianten beschrieben [4]. Diese können kutan, muskulär, ossär, spinal oder intrakraniell lokalisiert sein. Insbesondere zerebrale und spinale AVMs können potenziell schwerwiegende Komplikationen wie Blutungen, epileptische Anfälle, neurologische Defizite oder Herzinsuffizienz verursachen. Darüber hinaus umfasst das phänotypische Spektrum Vena-Galen-Malformationen (vGaMs), zerebrale Aneurysmen und zerebrale kavernöse Malformationen. *RASA1* Mutationen können auch ursächlich bei segmentalen Überwuchersphänomenen, Parkes-Weber-Syndrom und lymphatischen Malformationen auftreten.

Diagnostik: Die Diagnose des CM-AVM basiert auf dem charakteristischen klinischen Erscheinungsbild, das oft sehr diskret ausgeprägt sein kann (gelegentlich nur eine kapilläre Malformation), in Kombination mit molekulargenetischer Diagnostik. De-novo-Mutationen und Mosaik-Präsentationen wurden beschrieben. Neben *RASA1* wurden auch pathogene Varianten in *EPHB4* als Ursache des CM-AVM2-Phänotyps identifiziert. Pathogene Varianten in beiden Genen werden autosomal-dominant vererbt, mit hoher, aber incompleter Penetranz (90–95%).

Differentialdiagnose: Differentialdiagnostisch muss auch die hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie (HHT) in Betracht gezogen werden, da sich kutane vaskuläre Läsionen, Epistaxis und zerebrale AVMs überschneiden können. Dennoch unterscheiden sich beide Erkrankungen genetisch und klinisch: HHT ist typischerweise mit *ENG*-, *ACVRL1*- oder *SMAD4*-Varianten sowie pulmonalen und hepatischen AVMs assoziiert, während CM-AVM vor allem durch kutane kapilläre Malformationen und zerebrale/spinale High-Flow-Läsionen geprägt ist [5].

(MRI), transthoracische echokardiographische und abdominale Ultraschalluntersuchung zeigten keine Hinweise auf weitere arteriovenöse Malformationen (AVMs), arteriovenöse Fisteln (AVFs) oder andere viszerale vaskuläre Beteiligungen.

Discussion

Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome (CM-AVM) is a rare autosomal dominant vascular disorder primarily caused by pathogenic variants in the *RASA1* gene. *RASA1* encodes p120-RasGAP, a negative regulator of the Ras/MAPK signaling pathway that plays a central role in vascular development and angiogenesis.

Clinical Presentation: The syndrome is characterized by multiple small capillary malformations with a pink to erythematous appearance and often a surrounding pale halo [1–3].

Of particular clinical relevance is the risk of associated high-flow malformations. In larger cohorts, AVMs or AVFs have been described in approximately 15–45% of patients with pathogenic *RASA1* variants [4]. These may occur in cutaneous, muscular, osseous, spinal, or intracranial locations. Cerebral and spinal AVMs, in particular, can cause potentially serious complications such as hemorrhage, seizures, neurological deficits, or heart failure. Furthermore, the phenotypic spectrum includes vein of Galen malformations (vGaMs), cerebral aneurysms, and cerebral cavernous malformations. Pathogenic *RASA1* variants can also underlie segmental overgrowth phenomena, Parkes-Weber syndrome, and lymphatic malformations.

Diagnosis: The diagnosis of CM-AVM is based on the characteristic clinical presentation, which can be very subtle (occasionally involving only a single capillary malformation), in combination with molecular genetic testing. *De novo* pathogenic variants and mosaic presentations have been described. In addition to *RASA1*, pathogenic variants in *EPHB4* have also been identified as the cause of the CM-AVM2 phenotype. Pathogenic variants in both genes are inherited in an autosomal dominant manner, with high but incomplete penetrance (90–95%).

Differential diagnosis: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) must also be considered in the differential diagnosis, as the two conditions may share clinical features such as cutaneous vascular lesions, epistaxis, and cerebral AVMs. Nevertheless, the two conditions differ genetically and phenotypically: HHT is typically associated with *ENG*, *ACVRL1*, or *SMAD4* variants, as well as pulmonary and hepatic AVMs, whereas CM-AVM is primarily characterized by cutaneous capillary malformations and cerebral/spinal high-flow lesions [5].

Management: Aufgrund des Risikos potenziell lebensbedrohlicher vaskulärer Komplikationen wird eine systematische initiale Abklärung empfohlen, insbesondere mittels kranielem MRT und neurologischer Evaluation sowie regelmäßigen klinischen und bildgebenden Verlaufskontrollen, um Progressionen (oft hormonell bedingt) oder neu auftretende Gefäßmalformationen frühzeitig zu detektieren. Einheitliche internationale Leitlinien existieren bislang nicht; viele Zentren empfehlen jedoch insbesondere im Kindesalter eine niedrige Schwelle für neuroradiologische Bildgebung sowie symptomorientierte weitere Abklärung der übrigen Organe.

Bezüglich des Managements ist bei CM-AVM-Patienten ein multidisziplinärer Ansatz essenziell, unter Einbindung von Dermatologie, Genetik, Neurologie, Neurochirurgie und interventioneller Radiologie. Je nach Lokalisation, Symptomatik und Risiko der Malformationen kommen hierfür endovaskuläre Embolisation, chirurgische Verfahren, konservative Strategien oder kombinierte Therapieansätze infrage. Bei pädiatrischen Patienten ist insbesondere bei kranialen AVMs oder Vena-Galen-Malformation eine frühzeitige Diagnosestellung und Intervention essenziell, um schwerwiegende Komplikationen wie Herzinsuffizienz oder neurologische Schäden zu verhindern [6]. Darüber hinaus gewinnen zielgerichtete molekulare Therapien zunehmend an Bedeutung. Insbesondere MEK-Inhibitoren wie Trametinib stellen bei komplexen oder symptomatischen AVMs eine vielversprechende therapeutische Option dar [7].

Fazit

Der vorliegende Fall verdeutlicht die diagnostische Relevanz multipler charakteristischer kapillärer Malformationen als potenziellen Hinweis auf ein zugrundeliegendes *RASA1*-assoziiertes CM-AVM-Syndrom. Eine frühzeitige genetische Diagnosestellung sowie gezielte interdisziplinäre Abklärung sind entscheidend, um potenziell assoziierte High-flow-Malformationen frühzeitig zu erkennen und eine adäquate Langzeitbetreuung sicherzustellen.

Management: Due to the risk of potentially life-threatening vascular complications, an initial systematic evaluation, including cranial MRI and neurological assessment, is recommended, as well as regular clinical and imaging surveillance to detect progression (often hormonally influenced) or newly developing vascular malformations at an early stage. To date, no uniform international guidelines exist; however, many centers recommend a low threshold for neuroradiological imaging, particularly in children, as well as further evaluation of other organ systems as clinically indicated.

A multidisciplinary approach is essential in the management of patients with CM-AVM, involving dermatology, genetics, neurology, neurosurgery, and interventional radiology. Depending on the location, clinical manifestations, and risk associated with the malformations, endovascular embolization, surgical procedures, conservative strategies, or combined therapeutic approaches may be considered. In pediatric patients, particularly those with intracranial AVMs or vein of Galen malformations, early diagnosis and intervention are essential to prevent serious complications such as heart failure or neurological injury [6]. In addition, targeted molecular therapies are becoming increasingly important. In particular, MEK inhibitors such as trametinib represent a promising therapeutic option for selected patients with complex or symptomatic AVMs. [7].

Conclusion

This case highlights the diagnostic importance of multiple characteristic capillary malformations as a potential clue to an underlying *RASA1*-associated CM-AVM syndrome. Early genetic diagnosis and targeted interdisciplinary evaluation are crucial to detect potentially associated high-flow malformations at an early stage and to ensure appropriate long-term care.



Abbildung 1. 4-jähriges Mädchen mit multiplen, unterschiedlich großen rosarot-erythematösen kapillären Malformationen am gesamten Integument und den Extremitäten, teils mit charakteristischem perilesionalem Halo.

Figure 1. A 4-year-old girl with multiple, variably sized pink to erythematous capillary malformations distributed throughout the integument, some with a characteristic perilesional pale halo.

Literatur | References

1. Lin Y, Dong S, Zhu C, Dong L, Lin L, Xiao X. Chinese capillary malformation-arteriovenous malformation: clinical and genetic analysis of eight cases. *Front Med (Lausanne)*. 2026;13:1774495.
2. Brix ATH, Tørring PM, Bygum A. Capillary malformation-arteriovenous malformation type 2: a case report and review. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:advoo662.
3. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE, Domp Martin A, Watanabe S, et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Genet*. 2003;73:1240–9.
4. Palermo M, Olivi A, Sturiale CL. Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome (CM-AVM): a systematic review of cerebrovascular manifestations. *Childs Nerv Syst*. 2025;41:422.
5. Engel ER, Wusik K, Bright P, Vadivelu S, Taylor JM, Hammill A. Prevalence and predictors of hereditary hemorrhagic telangiectasia and capillary-malformation arteriovenous malformation syndrome among children with neurovascular malformations. *J Pediatr*. 2024;264:113761.
6. Le N, Li Y, Walker G, Nguyen BN, Bornak A, Deo SK, et al. Arteriovenous malformations (AVMs): molecular pathogenesis, clinical features, and emerging therapeutic strategies. *Biomolecules*. 2025;15:1661.
7. Baker EK, Selvam P, Monsberger R, Peterson LS, Erickson J, Taliercio V, et al. MEK inhibition improves clinical outcome in premature infants with multisystemic RASA1 disease. *Circ Genom Precis Med*. 2026;19:e005578.