

Mucocutaneous Presentation of Vascular Malformations

大阪市立総合医療センター

脳神経センター、脳血管内治療科、脳神経外科

小宮山雅樹、寺田愛子、石黒友也、池田英敏

Keywords: classification, hemangioma, inspection, vascular malformation, and vascular tumor

はじめに

画像診断は、1895年にRöntgenによって発見されたx-rayに始まる[14]。CTやMRIも画像診断学の中で、革命的な役割を果たしてきた。しかし、ここで取り上げる疾患は、難しい診断機器は必要としない、問診、視診、聴診、触診など古典的な診断方法と知識があれば診断可能な疾患、または診断に役立つ疾患で、主たる担当科が定まらず、かつ皮膚病変があり中枢神経系にも病変がある疾患を主体に選んでみた。古典的な診断方法とはいえ、発生学や血管解剖学の知識があれば、更にそれらの疾患の理解が深まり、興味深く診察に当たることが可能である。Seeing is believing的な疾患・病態を取り上げ、一緒に考えてみたい。

1. 血管腫と血管奇形

表在性血管病変vascular anomalyは、血管性腫瘍 vascular tumorと血管奇形vascular malformationを含めた多様な血管病変birthmarkを指す。しかし、これらが、すべて「血管腫」hemangiomaと呼ばれてきたために混乱を来してきた。つまり「血管腫」という用語は使う人により異なる病変を指し、共通の言葉がなかった。1982年にMullikenとGlowackiが「血管腫」と呼ばれてきた病変を、臨床症状、病理所見、自然経過により（乳児）血管腫 (infantile) hemangiomaと血管奇形vascular malformationの2グループに分類した [10]。ここで言う血管腫は、内皮細胞の急速な増殖期があり、これに続く緩徐な退縮期、さらに瘢痕期があることが特徴である。これとは対照的に、血管奇形は、内皮細胞の増殖を伴わない血管構造を特徴とし、決して退縮することはない。増殖性のない血管奇形の外見や大きさが変化するのは、血行動態の変化による。顔面の血管性病変を理解するためには、ISSVAの分類（表1）が重要である[4]。血管腫・血管奇形の分類が、提唱されてから30年以上経過しても、この分類が定着しないのは残念であり、安易にどの疾患も「血管腫」と呼ぶべきではない。

表 1. The International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)の分類（一部改変）.

| Vascular anomalies | | | | |
|--|--|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Vascular tumors | Vascular malformations | | | |
| | Simple | Combined ° | of major named vessels | associated with other anomalies |
| Benign | Capillary malformations | CVM, CLM | See details | See list |
| Locally aggressive or borderline | Lymphatic malformations | LVM, CLVM | | |
| | Venous malformations | CAVM* | | |
| | Arteriovenous malformations* | CLAVM* | | |
| Malignant | Arteriovenous fistula* | others | | |

2. フェイス症候群 Phaces syndrome

1996年に、UCSFの皮膚科医 Friedenらによって提唱されたPHACES症候群は、以下の病態の頭文字をとって名付けられており、PHACE症候群と言う場合もある [5,9]. 神経皮膚症候群 neurocutaneous syndromeの一つと考えられる.

P: posterior fossa anomaly: 後頭蓋窩の先天奇形、特にDandy-Walker 症候群（第4脳室の拡大、小脳虫部の無形成や低形成、後頭蓋窩嚢胞を特徴とし、水頭症を合併することが多い）、小脳の低形成、小脳皮質形成不全、くも膜のう胞など.

H: hemangioma of the face and neck: 顔面の血管腫、眼窩への進展、気道に関連した部位、特にsubglottic hemangioma、頭蓋内のくも膜下腔に出来ることもある。組織学的にも予後も、通常の乳児血管腫と同じであるが、その形態や分布は異なる.

A: arterial anomaly: 脳血管のdysplastic changeやdolichoectasia、動脈の起始異常、遺残動脈、動脈低形成・無形成、脳血管の狭窄・閉塞、もやもや現象. 後述のするように脳血管の狭窄・閉塞性病変を別項にする考えもある.

C: coarctation of the aorta: 大動脈縮窄症、大動脈離断、動脈管開存、cardiac anomaly : ファローの4徴、心室中隔欠損、右側大動脈、三尖弁閉鎖、三房心.

E: eye anomaly: 眼球の奇形、脈絡膜の血管腫、視神経の低形成、小眼症、白内障、眼球欠損、潜在眼球症. 緑内障は少ないともされる.

S: sternal cleft: 胸骨の分離やcleft. 他に、supraumbilical midline rapheや正中構造の欠損 (midline defect) なども知られている. 頭文字 Sに関しては、sternal cleft等の頻度は低く、脳動脈の狭窄性変化 stenotic or steno-occlusive changes of cerebral arteriesをこのSに

当てるべきだとの意見もある。従って、Phace, Phaces syndromeではなく、Phacess syndromeと呼ばれる場合もある。

これらの症状が、すべてが揃うとは限らず、いくつかの症状が認められることがあり、あってもその程度もまちまちで、疾患概念をして重要である。つまり70%の症例で、皮膚所見以外 extra-cutaneous manifestationの所見は一つである。男女比は、通常の血管腫（男:女=1:3）よりも女性に多く、男:女=1:9とされ、圧倒的に女性に多いのが特徴である。遺伝的な要素はあまりないとされている。

3. Sturge-Weber syndrome

encephalotrigeminal angiomasiaやSturge-Weber-Dimitri syndromeとも呼ばれる。Sturge-Weber syndrome (SWS) は、脳髄膜の血管病変 (leptomeningeal angioma) と顔面の皮膚の毛細血管奇形と特徴とする疾患である。その診断は、皮膚所見と神経学的な所見のみで行われることも多い。顔面の皮膚は、三叉神経の第1, 2枝の領域の皮膚に分布することが多い。皮膚病変のないSturge-Weber syndromeを除き、通常Port-wine stainが、三叉神経の第1枝の領域に認められるときにのみにSWSが認められる。逆に、三叉神経の第2枝や第3枝領域のみのport-wine stainでは、SWSを合併しない。また脳症状や眼症状のあるSWSの患者は、眼瞼にport-wine stainがあるといわれる。脳のleptomeningeal angiomaは、両側に認められることもあるが、一側の方が多く、発生に男女差にはない。

スタージ・ウェーバー症候群と毛細血管奇形の原因となる遺伝子変異が第9染色体の長腕の9Q21に発見され、病変におけるGNAQ遺伝子の単一ヌクレオチドのモザイク変異 (c.548G→A, p.Arg183Gln)が報告されている [11,15].

脳病変の部位は、頭頂部と後頭部が多い。神経所見は、その病変部位によるが、痙攣、片麻痺や半盲などの局所症状、頭痛、精神発達の遅滞などがあり、片麻痺と半盲は、一過性でstroke-like episodeと呼ばれる。また、緑内障や牛眼などの眼症状を呈する。緑内障は30-70%の患者に認められる。病変の好発部位である頭頂葉・後頭葉、三叉神経第1枝領域、眼球の関係はmetamericな分布と考えることができる。痙攣は、SWSの75-90%の患者に認められ、難治性であることが多く、生後平均6ヶ月頃から始まる。多くは、focal seizureである。時に、痙攣重積になることもある。痙攣が早期に（1歳以下）始まるほど、難治性の痙攣であるほど、精神発達の遅れが認められる。早期に始まる痙攣ほどコントロールが難しく、神経脱落症状を伴いやすいとされる。

4. Kasabach-Merritt syndrome

1940年に放射線科医のKasabach MMと小児科医のMerritt KKによって初めて報告された症候群（現象）で、小児の血管腫（capillary hemangiomaと報告された）に血小板減少、溶血性貧血、凝固異常などが合併するのが特徴で、出血や感染、多臓器不全などで、12-24%の患者が死亡するとされた [6]。Kasabach-Merritt現象は、血小板減少が主体であり、静脈性血管奇形やblue rubber bleb syndromeなどに合併する凝固異常（PT/APTTの延長、fibrinogenの減少、D-dimer高値）と区別して考えるべきである。多くの小児期の血管腫が、自然に消退する良性の臨床経過をたどる中で、この症候群は、非常に治療が難しく予後不良である。Kasabach-Merritt現象を呈する病変は、通常の血管腫とは病理学的に異なりkaposiform hemangioendothelioma（またはtufted angioma）である。血管腫が1歳を超えて活動性であることは通常ないが、このKasabach-Merritt現象を呈する病変は、1歳を超えても活動性である場合があり、病理組織が異なるのも理解できる。血管腫が、生後1ヶ月頃から半年までの増殖期に大きさが最大になるのに比べ、それよりも遅く、場合によっては1歳を超えてからにKasabach-Merritt現象を呈する。逆に、出生前から腫瘤が超音波検査で観察され、出生後に腫瘤の拡大とKasabach-Merritt現象が認められた症例もある。kaposiform hemangioendotheliomaは、病理学的に悪性と良性の中間的な存在とされる。しかし、臨床的、血液学的にcriticalな時期を過ぎたKasabach-Merritt現象を呈する腫瘤は、次第に消退して、最終的には分からないほどの脂肪組織になっていく。Kasabach-Merritt現象は、側頸部、腋窩、鼠径部、四肢、体幹が好発部位であり、通常、孤発性であるが、多発性の場合もある。性差はなく、人種の差もない。家族発生の報告はなく、遺伝的な背景もないとされる [3]。

5. 毛細血管拡張 telangiectasia

毛細血管奇形-動静脈奇形: Capillary malformation-arteriovenous malformation (CM-AVM)

毛細血管奇形 CMは、portwine stainとも呼ばれ、平坦な、赤から紫色の皮膚病変で、頭部・頸部に好発する。Salmon patch, Angel's kiss, Nevus flammeus neonatorumと呼ばれるbirthmarkは次第に消退していく。常染色体優性遺伝をするCMにおいて、5q13-22にあるRASA1の変異が発見され、CM-AVMの疾患概念が生まれた。CM-AVMは、RASA1遺伝子のmutationが原因の常染色体優性遺伝をする新しい疾患概念で、脳・脊髄、顔面、四肢に動静脈奇形・動静脈瘻 AVM/AVFを合併する。特徴的な皮膚病変のcapillary malformation (portwine stain) は、slow-flowの病変であり、円形・楕円形で、ピンク色を呈し、疾患を示唆するred flagである。小さな病変から数cmのものが多数認められ、新生児期から認められ、小児期を通じ増え続ける。皮膚病変は左右の別なく、複数個あることが多く、その大きさは、上述のごとくであるが、10 cm

を超える非常に大きな場合もある。このslow-flowの皮膚病変は、fast-flowのAVM/AVFを合併し、皮膚、皮下、筋肉、骨に病変に認められ、脳ではAVM/AVF、ガレン大静脈瘤を、脊髄でもAVF/AVMを合併し、1歳までに症状を出すことが多い [13,17]。皮膚のportwine stainは暗い場所では観察は困難で、明るい場所で行う。通常の毛細血管奇形と同様に、風呂上がり等では血流増加により、病変が顕著になる。RASA1 mutationには、他にParkes Weber syndromeやガレン大静脈瘤の合併の報告がある。

遺伝性出血性毛細血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)

鼻血と顔面のtelangiectasiaがあれば遺伝性出血性毛細血管拡張症HHTとの関連が示唆される。HHTでは、頭皮、舌、口唇、眼球結膜、指、爪床にtelangiectasiaが認められる。HHTは、Rendu-Osler-Weber syndrome、オスラー病とも呼ばれる常染色体優性遺伝の疾患である [7]。

HHTはmucocutaneous telangiectasiaとvisceral AVMが特徴で、前者により鼻出血や消化管出血が起こる。特に、鼻出血は特徴的である。動静脈瘻は、肺、脳、肝臓に多いとされる。脳の血管病変には、1. 動静脈瘻arteriovenous fistula、2. nidus typeの動静脈奇形 (nidus type AVM)、3. 動静脈シャントのない毛細血管奇形 (capillary malformation)の3タイプがある [8]。変異した遺伝子によりHHT1とHHT2が分かっている。HHT1はendoglin遺伝子で第9染色体 (9q3) に、HHT2はactivin receptor-like kinase遺伝子 (ALK-1)で第12染色体に変異した遺伝子がある。多くの患者が、HHT1またはHHT2であるが、10-15%の患者がどちらにも属さない。HHT1はHHT2よりも臨床的に重症で、鼻出血や毛細血管拡張はより早期に顕在化する。若年性ポリポリポーシスを伴うHHT-juvenile polyposis overlap syndromeが報告され、第18染色体のSmad4遺伝子の変異よるとされる。また第5染色体にlocusがあるHHT3や鼻血や毛細血管拡張の症状があまりない第7染色体の異常とされるHHT4、第10染色体にlocusがあるBMP9の変異によるHHT5も近年報告された[18]。従って、現在まで、第5,7,9,10,12,18染色体に異常があるHHTまたはその関連疾患が見つかったことになる。これらの遺伝子は血管形成やremodelingに関与することが知られている。

HHTの診断基準には4項目あり、3項目あれば確診、2項目あれば疑診とされる[16]。1項目では、unlikelyであり、例えば、4つ目のHHTの1親等以内の家族歴だけがあっても、他の項目が無ければ、HHTである可能性は非常に低い。この診断基準は、Curacao criteriaとも呼ばれ、HHTのカンファレンスがベネズエラの北部のカリブ海のCuracao島で行なわれ、そこで決められたため、そのようにも呼ばれている。

1: 繰り返す鼻血 epistaxis (nose bleed)

- 2: 皮膚・粘膜の毛細血管拡張症 mucocutaneous telangiectasia
- 3: 脳・肺・肝・消化管の血管病変（動静脈瘻）visceral arteriovenous malformation/fistula/
(telangiectasia)
- 4: HHTの1親等以内の家族歴 family history

消化管の動静脈瘻の報告はなく、これは、GI tractのtelangiectasiaと理解すべきである。画像診断も重要であるがHHTの診断には、問診と視診が重要である。特に家族歴の中での鼻出血の有無は重要で、多くの症例で問診だけでHHTが十分疑われる。鼻出血の程度は、軽微なものから大量出血のため輸血を必要とする場合まである。鼻粘膜を観察すると、telangiectasiaが多数観察される。鼻出血が有名であるため、鼻出血が全くない症例は、HHTではないかという、必ずしもそうではなく、その時点で鼻出血はないが、脳と肺に動静脈瘻がある場合もある。殆どの症例で30歳ぐらいいまでは鼻出血は認められるが、これはその年齢より若い場合は、鼻出血が無い場合もある。子供の頃に、高頻度であった鼻出血が、年齢とともに頻度が下がることもある。女性の場合、生理との鼻出血の程度の関連は深く、生理直前に鼻出血は悪化し、閉経とともに軽減する。難治性の鼻出血がある場合に、この診断基準によらず、出血点が多数あるというだけでオスラー病と誤診されることがあるので注意を要する。もしオスラー病を疑えば、鼻出血以外に、脳や肺病変の検索などが必要である。またOsler noduleと呼ばれる顔面・口腔粘膜・口唇・舌・耳・結膜・手の指・爪床のtelangiectasiaも観察する。特に、舌の病変は特徴的で、高頻度に観察され、診断的意義は大きい。新生児でも認められることもあるが、通常は小児期では少なく、年齢とともにtelangiectasiaが増加する。鼻粘膜や消化管から出血するように、舌や皮膚のtelangiectasiaから出血することもある。皮膚病変よりも粘膜病変の方が診断的価値は高い。消化管にもtelangiectasiaが認められ、口腔から大腸までのどこにでも認められる。この消化管に認められる血管病変は、多くの場合、隆起性の病変でないためbariumによる間接検査である上部消化管検査や注腸検査では、病変を検出できない。そのため内視鏡検査での直接検査が必要であるが、明らかなtelangiectasiaであっても、胃炎として片付けられることがあり、また内視鏡で粘膜を傷つけたと誤解したりすることがあり、検査を施行する医師もHHTの病変の検査であるという認識が必要である。また、polyposisがHHTに合併することがあることも知って検査を行う。内視鏡で同じように見えるtelangiectasiaも、慢性の貧血の原因になる場合もあれば、そうでない場合もある。

6. 動静脈奇形 arteriovenous malformation (AVM)

単独でAVMが認められる以外に、そのmetameric syndromeであるWyburn-Mason syndromeが知られている。Wyburn-Mason syndromeは、cerebrofacial arteriovenous metameric syndrome : CAMSとも言われ、その顔面と脳病変の分布からCAMS-1, CAMS-2, CAMS-3に分けられ、それぞれmedial prosencephalic group: (hypothalamus and nose) 、

lateral prosencephalic group: (occipital lobe, thalamus, maxilla) 、 rhombencephalic group: (cerebellum, pons, mandibule) が対応する[1]. metameric syndromeの発生機序には、神経堤細胞neural crest cellの移動が関与している

Wyburn-Mason syndrome

フランスを始めとするヨーロッパでは、Bonnet-Dechaume-Blanc syndromeと呼ばれ、英語文化圏ではWyburn-Mason syndromeと呼ばれるが、同じ疾患である[20]. 基本病変は、脳、網膜(他、眼球、視神経、視覚伝導路)の両者に動静脈奇形・動静脈瘻が認められ、この二つの部位以外に、顔面(上顎・下顎)にも同様な動静脈シャントが認められる。これらの病変が、同程度にすべての部位に存在するのではなく、程度も、部位も症例ごとに異なる。脳病変は、視覚伝導路に加え、視床・中脳・小脳・後頭葉にも存在することがある。症状は、病変の部位、その性状によるが、脳病変では、出血が最も多く、視覚路では、視野障害、視力低下・視覚障害が認められる。顔面の動静脈シャントから大量の鼻出血や歯肉出血が起こることがある。この出血が致命傷になる場合がある。また、皮膚病変も認められる場合もある。この病気自身、頻度は非常に低く、性差や人種差はないとされている。また、遺伝性は認められていない。中枢神経系の分化の過程で、同じ体節での神経堤や中胚葉の成分に受精後4週間以内に分化異常が起こるため、同じ体節、つまり顔面と視覚路、眼球と視床などに病変が同時に起こると考えられる。

7. 静脈性血管奇形 venous malformation

大人で血管腫と診断される多くの病変が静脈性血管奇形であり、重力や圧迫で顕在化することで診断が可能である。病変内の石灰化(静脈石)も特徴である。ISSVAの分類では、大人には血管腫はなく、大人に血管腫の診断はありえない。頭蓋内の静脈性病変と合併するmetameric syndromeが存在し、cerebrofacial venous metameric syndrome: CVMSとも呼ばれ、その分布からCVMS-1, CVMS-2, CVMS-3と分けられる。CVMSの中には次のSturge-Weber syndromeが含まれる [12]. 疾患の中には、venous malformation, capillary malformation, cavernous malformation, developmental venous anomaly, sinus pericranii, veinの形成不全などが含まれる。

8. 脊髄や四肢の疾患と血管病変

Cobb syndrome

古典的な脊髄のmetameric syndromesにCobb syndromeがある[2]。脊髄動静脈奇形と椎体・傍椎体・硬膜・筋肉・皮膚病変が、同じまたは近接する体節に認められることがある。皮膚病変は、僅かな色調の変化のみの場合や毛細血管や細静脈奇形 (port-wine stain) の場合がある。ここで皮膚・筋肉など軟部組織の病変は、血管奇形であり、血管腫ではない。cutaneomeningospinal angiomatosisとかspinal arteriovenous metameric syndrome (SAMS) ともいわれる。脳でのmetameric conceptと同じ考え方で、体節を1から31と数え、spinal arteriovenous metameric syndrome: SAMS 1-31に分類されることがある。体節では説明が困難なBean syndromeやKlippel-Trenauney syndrome、Parkes Weber syndromeなどの古典的な症候群もある。

Klippel-Trenauney syndrome

動静脈シャントを伴わない四肢の静脈性・リンパ性奇形が、同じまたは近接する体節に認められることがある。1900年にフランスの神経内科医のMaurice Klippelと彼の助手のPaul Trenauneyが報告した症候群で、(1) port-wine stain (capillary malformation)、(2) 静脈の異常 (varicose veins; 静脈瘤を含む)、(3) 一肢の骨・軟部組織の肥大 (bony and soft tissue hypertrophy or occasionally hypotrophy) の三兆候を特徴とする。KlippelとTrenauneyはnaevus vasculosus osteohypertrophicusと呼んだ。Klippel-Trenaunay syndromeで上記の三兆候が認められることは6割ぐらいで、二兆候の場合もある。port-wine stainは、多くの症例で認められる。静脈の形成異常、静脈瘤、深部静脈の形成不全・閉塞なども認められる。静脈性奇形が大きい場合には、凝固異常・出血傾向などのKasabach-Merritt現象に似た症状を呈することがあるが、別の病態であり凝固系の異常local intravascular coagulopathyである。痛みや浮腫を伴うことがあり、妊娠を契機に症状が悪化することがある。一肢の肥大は、出生時にすでに認められることもあるが、一歳までには明らかになることが多い。人種間の差や性差はないとされ、患側は右に多いとされる。脊髄の血管病変の合併は稀である。多指症や指奇形の合併が認められることがある。この疾患のpathophysiologyを深部静脈の異常と考えるか、静脈性血管奇形との関連を重視するかによって、疾患概念は異なってくると考えられる。

Parkes Weber Syndrome

Klippel-Trenauney syndromeと混同され、Klippel-Trenauney-Weber syndromeと記載されることがあるが、Klippel-Trenauney syndromeは、静脈形成不全を主体とするslow flow lesionであるが、Parkes Weber Syndromeは、AV shuntを主体とするhigh flow lesionである。

Parkes Weberが1907年に論文報告している [19]。Parkes Weberは、1肢または片側の上下肢の肥大hypertrophyがあり、その部位の血管系の腫瘍のような過形成tumor-like overgrowthに着目し、報告したが、主体はAV shuntである。病変は生後すぐから認められる病変を考えられ、成

長とともにさらにはっきりしてくる。またport-wine stain (cutaneous capillary naevus)や haemangiomatous noduleを伴う。

これらの疾患や病態を一度、みるとimpressiveであり、診断に役立つ。脳血管内治療医として、これらの疾患の知識は重要であり、その治療で重要な役割を担うと考える。

文献

1. Bhattacharya JJ, Luo CB, Suh DC, et al: Wyburn-Mason or Bonnet-Dechaume-Blanc as cerebrofacial arteriovenous metameric syndrome (CAMS). A new concept and a new classification. *Intervent Neuroradiol* 7: 5-17, 2001
2. Cobb S: Hemangioma of the spinal cord associated with skin naevi of the same metamere. *Ann Surg* 65:641-649, 1915
3. Drolet BA, Trenor CC, Brandao LR, et al: Consensus-derived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma. *J Pediatr* 163:285-290, 2013
4. Enjolras O, Mulliken JB: Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 13:375-423, 1997
5. Frieden IJ, Reese V, Cohen D: PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 132:307-311, 1996
6. Kasabach HH, Merritt KK: Capillary hemangioma with extensive purpura: report of a case. *Am J Dis Child* 59:1063-1070, 1940
7. Komiyama M: Pathogenesis of brain arteriovenous malformations. *Neurol Med Chir (Tokyo)* (in press).
8. Krings T, Kim H, Power S, et al: Neurovascular manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: imaging features and genotype-phenotype correlations. *AJNR* 36:863-870, 2015
9. Metry DW, Dowd CF, Barkovich AJ, et al: The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr* 139:117-123, 2001
10. Mulliken JB, Glowacki J: Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics. *Plas Reconstr Surg* 69:412-20, 1982
11. Nakashima M, Miyajima M, Sugano H, et al: The somatic GNAQ mutation c.548G>A (p.R183Q) is consistently found in Sturge-Weber syndrome. *J Hum Genet* 2014

12. Ramli N, Sachet M, Bao C, et al: Cerebrofacial venous metamerism syndrome (CVMS) 3: Struge-Weber syndrome with bilateral lymphatic/venous malformations of the mandible. *Neuroradiology* 45:687-690, 2003
13. Revencu N, Boon LM, Mulliken JB, et al: Parkes Weber syndrome, vein of Galen malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by RASA1 mutations. *Hum Mutat* 29:959-965, 2008
14. Röntgen WC. Ueber eine neue Art von Strahlen (Vorkäufige Mittheilung.). In: *Sitzungsberichte der physik.-med. Gesellschaft zu Würzburg* 137:132-141, 1895
15. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, et al: Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *NEJM* 368:1971-1979, 2013
16. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al: Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet* 91:66-67, 2000
17. Thiex R, Mulliken JB, Revencu N, et al: A novel association between RASA1 mutations and spinal arteriovenous anomalies. *AJNR* 31:775-779, 2010
18. Wooderchak-Donahue WL, McDonald J, et al: BMP9 mutations cause a vascular-anomaly syndrome with phenotypic overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hum Genet.*93: 530-537, 2013
19. Weber P: Angioma-formation in connection with hypertrophy of limbs and hemi-hypertrophy. *Brit J Dermatol* 19:231-235, 1907
20. Wyburn MR: Arteriovenous aneurysm of midbrain and retina, facial naevi and mental changes. *Brain* 66:163-203, 1943