

Kontrowersje na temat klasyfikacji histopatologicznej anomalii naczyniowych u dzieci

Aneta Wnęk, Józef Kobos, Przemysław Przewratil

Głównym problemem diagnostyki i leczenia guzów naczyniowych oraz wad układu naczyniowego jest brak jednolitej klasyfikacji, usystematyzowanej dla wszystkich specjalistów zajmujących się tym zagadnieniem. Istniejące do tej pory klasyfikacje histopatologiczne i kliniczne są rozbieżne, często nadużywają określenia „naczyniak”, który jest guzem okresu niemowlęcego. Prowadzi to do nieprawidłowych rozpoznań, wpływając niekorzystnie na dalszy przebieg choroby i podjęte leczenie. W pracy przedstawiono i opisano polecaną przez autorów klasyfikację Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Anomaliami Naczyniowymi (ISSVA) i porównano ją z klasyfikacją histopatologiczną guzów naczyniowych wg WHO oraz klasyfikacją nowotworów tkanek miękkich wg Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Ponadto omówiono nowoczesne metody rozpoznawania naczynek i malformacji naczyniowych, ze szczególnym uwzględnieniem obrazu histologicznego.

Controversies on the histopathological classification of vascular anomalies in children

The main problem of diagnosis and treatment of haemangiomas and of vascular system defects is the lack of unified classification, systemised for all the specialists dealing with this issue. Existing histopathological and clinical classifications are inconsistent, often overusing the term haemangioma which is an infancy tumour. This can lead to an incorrect diagnosis which affects the course of the illness and the treatment. In this paper the authors describe the recommended classification of the International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA), and compare it with histopathological classification of vascular tumours by WHO, and soft tissue tumour classification by the Association of Clinical Oncology. Furthermore, current methods of diagnosing vascular tumours and malformations are also discussed, with specific consideration of histopathological imaging.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2015; 65, 3: 214–220

Słowa kluczowe: naczyńki, malformacje naczyniowe, guzy naczyniowe klasyfikacja histopatologiczna, klasyfikacja onkologiczna

Key words: haemangioma, vascular malformations, vascular tumour histopathological classification, oncology classification

Wstęp

Problem diagnostyki i leczenia anomalii naczyniowych u dzieci wydaje się być często marginalizowany, ograniczony do wąskiej grupy specjalistów zajmujących się tym

zagadnieniem. W odczuciu autorów wymaga on jednak szerszego omówienia ze względu na istotną liczbę leczonych pacjentów oraz znaczne rozbieżności obowiązujących klasyfikacji histopatologicznych oraz klinicznych, prowadzące do

Pracownia Leczenia Anomalii Naczyniowych

Klinika Chirurgii i Onkologii Dziecięcej

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Powyższa publikacja jest finansowana z funduszu z grantu
MNiSzW Nr 507/1-123-01/507-10-005

Numer rejestracyjny projektu badawczego: N N407 691340

wątpliwych lub nieprawidłowych rozpoznań. Problemy rodzi również stosowanie odmiennych lub wręcz nieaktualnych klasyfikacji anomalii naczyniowych przez różnych specjalistów, np. onkologów, laryngologów, chirurgów plastycznych i naczyniowych, neurochirurgów i radiologów. W pracy tej omówione zostaną następujące klasyfikacje:

- klasyfikacja Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Anomaliami Naczyniowymi (ISSVA),
- klasyfikacja histopatologiczna guzów naczyniowych wg WHO,
- klasyfikacja nowotworów tkanek miękkich wg Towarzystwa Onkologii Klinicznej.

Klasyfikacja ISSVA i przebieg kliniczny naczyniaków oraz malformacji naczyniowych

Naczyniaki stanowią najczęstsze guzy u dzieci; dotyczą od 5 do 10% wszystkich niemowląt, z przewagą dziewczynek w stosunku 3–9:1. Lokalizują się głównie w powłokach ciała, z najczęstszym umiejscowieniem na głowie oraz tułowiu. Przy urodzeniu może być widoczne żywoczerwone znamię lub teleangiektazja, które ulegają gwałtownemu wzrostowi w ciągu kilku tygodni. Od 10–12 miesiąca życia rozpoczyna się spontaniczne zanikanie, trwające od 3 do 10 lat. W przebiegu naczyniaków wyróżnia się zatem fazę proliferacji, inwolucji i fazę poinwolucyjną, które to różnią się między sobą obrazem histologicznym. W 40–50% przypadków naczyniak pozostawia bliznę lub zniekształcenie po zaniku. W wybranych przypadkach konieczne jest leczenie miejscowe lub ogólne [1–5].

Podstawy klinicznej klasyfikacji naczyniaków oparte na ich biologii i budowie histologicznej podał w 1981 roku Mulliken i Glowacki, oddzielając je od malformacji naczyniowych [4]. Modyfikacja tej klasyfikacji z 1996 roku włączyła naczyniaki do szerszej grupy guzów naczyniowych [6, 7]. Uznano wówczas, że dobrze znany zespół Kassabacha-Merritta mógł być związany z guzami *angioblastoma* lub *Kaposiform hemangioendothelioma*, nie zaś z *infantile hemangioma*. W kwietniu tego roku w Melbourne w Australii odbyło się 20 posiedzenie The International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA), na którym została opracowana i uaktualniona nowa klasyfikacja wad naczyniowych, dzieląca się na dwie główne grupy: guzy naczyniowe i malformacje naczyniowe (tab. I).

Dla odróżnienia malformacje naczyniowe dotyczą 1–2% dzieci i stanowią absolutnie odrębną grupę wad wrodzonych naczyń, chociaż pierwotnie swoim wyglądem mogą niekiedy przypominać naczyniaki. Podstawą ich podziału jest typ tworzących je naczyń (włosowate, tętnicze, żyłne, limfatyczne, mieszane) oraz charakter przepływu naczyniowego. Są one obecne przy urodzeniu, rosną proporcjonalnie do masy ciała i nigdy nie zanikają. Wymagają zupełnie innego postępowania niż naczyniaki [5, 6, 8]. Warto wspomnieć, iż istnieje również klasyfikacja hamburska, wywodząca się

ze środowiska chirurgów naczyniowych, która pozostaje w zgodzie z ww., a ponadto uwzględnia szczegóły kliniczne i embriologiczne, warunkujące podjęcie właściwego leczenia.

W praktyce klinicznej różni specjaliści posługują się różnymi klasyfikacjami odnoszącymi się do guzów naczyniowych i malformacji. Wynikają one ze szczególnych lokalizacji (mózg, twarzoczaszka, skóra) oraz utrwalonych tradycji, które nie zawsze nadążają za aktualnym stanem wiedzy. Przedstawiony powyżej podział ISSVA zyskuje coraz większe uznanie większości klinicystów, głównie chirurgów dziecięcych, pediatrów, onkologów i dermatologów leczących pacjentów z anomaliami naczyniowymi. Różnią się one jednak znacznie od przyjętej przez WHO klasyfikacji guzów naczyniowych, którą posługują się patolodzy (tab. II).

Obraz histologiczny naczyniaków (ryc. 1 i 2)

Naczyniaki w obrazie histologicznym są mieszaniną komórek śródbłonka (CD31+), pericytów (SMA+), komórek dendrytycznych (czynnik XII+) i mastocytów, które w fazie proliferacji tworzą zbitą sieć naczyń kapilarnych, często z wirtualnym światłem. Mastocyty, jak i komórki śródbłonka wykazują wówczas silną ekspresję polipeptydów angiogennych, jak E-selektyna, urokinaza, kolagenaza IV, naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF — *vascular endothelial growth factor*) i fibroblastyczny czynnik wzrostu (bFGF — *basic fibroblastic growth factor*) [9–11]. W fazie inwolucji zanikają komórki śródbłonka i podścieliska, ustępując miejsca tkance włóknisto-tłuszczowej. Komórki śródbłonka przechodzą w formę dojrzałą, światło naczyń włosowatych staje się bardziej widoczne, a ich liczba zmniejsza się. Błona podstawna tych naczyń ulega pogrubieniu i laminacji. Przemiany te mają związek z aktywacją granulocytów zasadochłonnych i nasilającym się procesem apoptozy. Wykazano również, iż komórki śródbłonka naczyniaka w fazie inwolucji wykazują ekspresję szeregu markerów obecnych również w komórkach łożyska, takich jak GLUT-1 (*erythrocyte type glucose transporter*), antygen Lewis Y, FcγRII i merozynę. Markery te są unikalne dla naczyniaków i nie występują w malformacjach naczyniowych. GLUT-1 jest natomiast wykorzystywany do diagnostyki różnicowej naczyniaków (pozytywny w 100%) i innych guzów naczyniowych, włączając naczyniaki wrodzone, śródbłoniaki czy „tufted angioma” (negatywny). Należy również pamiętać, że proliferacja i inwolucja nie wykluczają się wzajemnie i mogą występować w tym samym naczyniaku jednocześnie [12].

Obraz histologiczny malformacji naczyniowych **Malformacje żyłne**

Malformacje te stanowią konglomerat naczyń żylnych, które zapadają się w czasie operacji. Ich światło jest nieregularne, a ściany znacznie ścięćczałe, z ubytkami warstwy

Tabela 1. Aktualna międzynarodowa klasyfikacja anomalii naczyniowych według ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) dotycząca naczynek i malformacji naczyniowych (niektóre nazwy guzów naczyniowych nie mają polskich odpowiedników)

Anomalie naczyniowe (vascular anomalies)	
Guzy naczyniowe (vascular tumors)	Malformacje naczyniowe (vascular malformations — VM)
Guzy łagodne	Proste
— Naczyniak wczesnodziecięcy/niemowlęcy (<i>Infantile hemangioma</i>)	Włosowate (CM)
— Naczyniak wrodzony	Limfatyczne (LM)
Szybko znikający naczyniak wrodzony (RICH)	Żylne (VM)
Niezanikający naczyniak wrodzony (NICH)	Tętnicze (AM)
— Wrodzony endokrynnny potworniak naczyniowy	Tętniczo-żylne (AVM)
— <i>Tufted angioma</i>	Tętniczo-żylne przetoki (AVF)
— Naczyniakośródbłoniak wrzecionowatokomórkowy (<i>spindle cell hemangioendothelioma</i>)	
— Inne rzadkie naczyniakośródbłoniaki (<i>epithelioid, composite, retiform, polymorphous etc.</i>)	
Pozostałe	
Lokalnie złośliwe guzy	Mieszane
— Naczyniakośródbłoniak o typie mięsaka Kaposiego (<i>Kaposiform hemangioendothelioma</i>)	CVM, CLM, LVM,
— Siatkowaty <i>hemangioendothelioma</i>	CLVM,
— Brodawkowaty wewnątrzlimfatyczny	AVM-LM
— Angioendothelioma	CM-AVM
— Mieszany <i>hemangioendothelioma</i>	CLVAVm
— Pozostałe	Malformacje dużych naczyń
	Związane z pozostałymi anomaliami
Guzy złośliwe	
— <i>Angiosarcoma</i>	
— <i>Epithelioid hemangioendothelioma</i>	
— Pozostałe	

CVM — Zespół Klippela-Trenaunaya, CLM — Sturge'a-Webera, LVM — Parkesa-Webera, CLVM — Rendu-Oslera-Webera, Maffuciego, Hippla-Lindaua, *blue rubber bleb nevus syndrome*, ataksja teleangiektazja

mięśniowej. W niektórych z nich mogą pozostawać wcześniejsze zakrzepy lub kamienie żylne. Badanie immunohistochemiczne z anty-alfa SMA ujawnia uszkodzoną strukturę ściany z ubytkami mięśni gładkich. Anomalie te mogą obejmować prawie wszystkie narządy (ryc. 3, 4).

Malformacje tętniczo-żylne

Zmiany tego typu tworzą naczynia różnego kalibru, luźno rozmieszczone w tkance z relatywnie grubymi ścianami. Wśród naczyń znajdują się tętnice, żyły oraz liczne naczynia o pośrednim lub nieokreślonym charakterze. Naczynia kapilarne występują równie często, tworząc zrazikowe skupiska lub pozostając luźno rozrzucone w polu widzenia (ryc. 5).

Malformacje limfatyczne

Struktura histologiczna tych anomalii jest podobna do malformacji żylnych. Naczynia są cienkościenne, nieco bar-

dziej okrągłe, z niewielką liczbą połączeń. Światło zawiera surowiczy płyn z dużą liczbą limfocytów, które naciekają również przylegające do malformacji tkanki (ryc. 6, 7).

Malformacje kapilarne

U pacjentów pediatrycznych malformacje te tworzą poszerzone kapilary w powierzchniowej warstwie siateczkowej skóry, przy czym ich liczba jest prawidłowa. U dorosłych liczba przekrojów naczyniowych w preparacie zwiększa się, a poszerzone kapilary o pogrubiałych ścianach znajdują się w głębszej warstwie siateczkowej skóry. W zmianach hipertroficznycy kapilary są liczniejsze i większe, wypełniając całą skórę (ryc. 8).

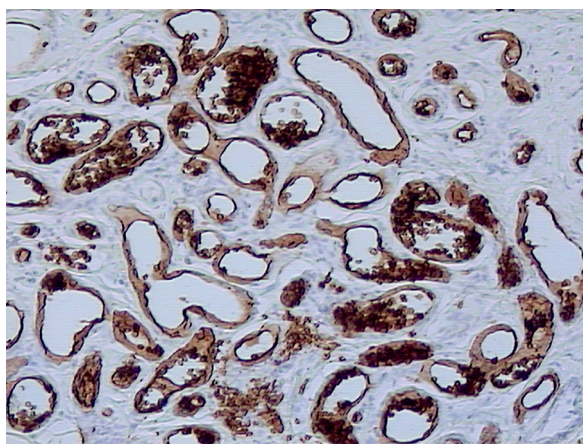
Obraz poszczególnych malformacji naczyniowych jest dość charakterystyczny, jednak w świetle różnorodnej manifestacji klinicznej i klasyfikacji WHO rozpoznanie patologa rozmija się niekiedy z diagnozą kliniczną.

Tabela II. Klasyfikacja WHO guzów naczyniowych

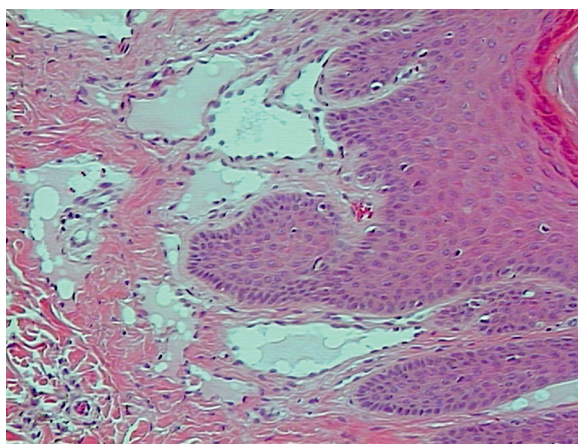
<i>Vascular tumours</i>	
Benign	<i>Hemangiomas of subcut/deep soft tissues:</i> — capillary — cavernous — arteriovenous — venous — intramuscular — synovial <i>Epithelioid haemangioma</i> <i>Angiomatosis</i> <i>Lymphangioma</i>
Intermediate (locally aggressive)	<i>Kaposiform haemangioendothelioma</i>
Intermediate (rarely metastasizing)	<i>Retiform haemangioendothelioma</i> <i>Papillary intralymphatic angioendothelioma</i> <i>Composite haemangioendothelioma</i> <i>Kaposiform sarcoma</i>
Malignant	<i>Epithelioid haemangioendothelioma</i> <i>Angiosarcoma of soft tissues</i>



Rycina 2. Naczyniak wczesnodziecięcy u 5-miesięcznego chłopca



Rycina 1. Naczyniak wczesnodziecięcy — obraz histologiczny



Rycina 3. Malformacja żylna — obraz histologiczny

Klasyfikacja guzów naczyniowych wg WHO

Klasyfikacja ta wydaje się wewnętrznie spójna i uzasadniona rokowniczo. Dzieli ona guzy naczyniowe na łagodne, pośrednie (lokalnie agresywne i rzadko przerzutujące) oraz złośliwe (tab. II). Stoi jednak w dużej sprzeczności z klasyfikacją ISSVA, bowiem nie rozdziela naczynek od malformacji naczyniowych, a wręcz łączy je czy stosuje te rozpoznania wymiennie (np. *venous hemangioma* czy *arteriovenous hemangioma*) [13].

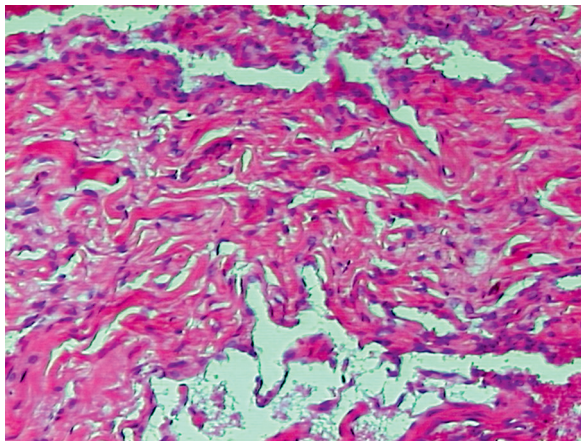
W praktyce klinicznej autorów zdarzało się, że malformację limfatyczną rozpoznawano jako naczyniak wewnątrzmięśniowy (*intramuscular hemangioma*), a malformację żylną jako naczyniak jamisty. Ziarniniak krwionośny (*pyogenic granuloma*), który jest częstym nabytym guzem naczyniowym, rozpoznawano jako naczyniak wczesnodziecięcy (*juvenile hemangioma*) lub kapilarny (*capillary hemangioma*). Nieścisłości te, wynikające z klasyfikacji, a nie niekompetencji patologa, mogą sugerować, że naczyniak, który powinien



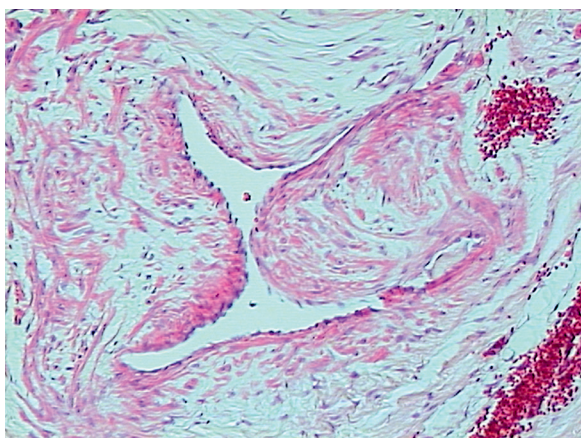
Rycina 4. Malformacja żylna połowy ciała u 16-letniej dziewczynki



Rycina 7. Malformacja limfatyczna twarzoczaszki u 6-miesięcznego niemowlęcia



Rycina 5. Malformacja tętniczo — żylna obraz histologiczny



Rycina 6. Malformacja limfatyczna — obraz histologiczny



Rycina 8. Malformacja kapilarna twarzy i szyi u 4-letniego chłopca

ulegać samoistnej regresji, niepotrzebnie został zoperowany. Doniesienia takie, weryfikujące poprzednie rozpoznania, pojawiły się również w czasopismach patologicznych [14].

W niektórych przypadkach właściwe rozpoznanie histopatologiczne wymaga dodatkowych informacji, takich jak:

Tabela III. Najczęściej spotykane nowotwory tkanek miękkich (W. Ruka 2001)

Typ tkanki	Nowotwory złośliwe	Nowotwory łagodne
Naczynia krwionośne	Mięsak n. krwionośnych śródbłonna Mięsak n. krwionośnych z pericytów Mięsak n. krwionośnych	Śródbłoniak n. krwionośnych Mięśniak n. krwionośnych z pericytów Naczyniak krwionośny — włósniczkowy — jamisty — żylny — groniasty — syn. rozgałęziony — śródmięśniowy — uogólniony Naczyniakowatość Kłębczak Naczyniakomięśniak Ziarniniak ropny
Naczynia chłonne	Naczyniakomięsak limfatyczny	Naczyniak limfatyczny Naczyniakomięśniak limfatyczny Mięśniakowatość n. limfatycznych

czas pojawienia się zmiany, dynamika wzrostu, topografia, kolor, obraz śródoperacyjny. Jeśli takich danych brakuje, patolog może wydać wynik wstępny do czasu przedyskutowania danego przypadku z chirurgiem. Badaniem pomocniczym z pewnością będą markery tkankowe dla anomalii naczyniowych, wśród których należy wymienić GLUT-1. Jest to glikoproteina błonowa, stanowiąca uznany marker dla naczyniaków wczesnodziecięcych, stosowana już rutynowo w ośrodku autorów pracy [15]. Warto również wspomnieć o wysoce specyficznych markerach dla śródbłonna limfatycznego, jak D2-40 czy LYVE-1, służących do różnicowania malformacji limfatycznych, od innych malformacji naczyniowych [16].

Klasyfikacja nowotworów tkanek miękkich wg Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Przykładem innej klasyfikacji jest podział, który funkcjonuje w onkologii klinicznej pacjentów dorosłych, gdzie anomalie naczyniowe traktowane są jako łagodne nowotwory tkanek miękkich, a malformacje naczyniowe nazywane są naczyniakami [17]. Gdyby nawet uznać, że naczyniak jest formą łagodnego guza o unikalnym przebiegu, to większość malformacji naczyniowych żadnego kryterium nowotworu nie spełnia (np. CM czy VM), ponieważ stanowią one wady wrodzone obwodowego układu naczyniowego. Tabela III przedstawia fragment klasyfikacji nowotworów dotyczącej naczyń krwionośnych i limfatycznych. Warto wspomnieć, iż różni się ona nie tylko od klasyfikacji ISSVA, ale również klasyfikacji WHO guzów tkanek miękkich i kości. Pojawiają

się w niej rozpoznania zupełnie nieznanne dla ww. klasyfikacji, co powoduje tym większy chaos w nomenklaturze.

Podsumowanie i wnioski

Właściwe rozpoznanie histopatologiczne w przypadku anomalii naczyniowych może określać dalszy przebieg choroby i w istotny sposób wpłynąć na podjęte leczenie, zwłaszcza gdy diagnoza kliniczna jest wątpliwa. Stanowi również potwierdzenie rozpoznania klinicznego dla lekarza prowadzącego oraz rodziców leczonego dziecka. Kluczem do tego rozpoznania jest znajomość klasyfikacji ISSVA oraz wola jej stosowania, do czego autorzy niniejszej publikacji gorąco zachęcają. Klasyfikacja ta stanowi wspólną platformę dla wielu specjalistów do leczenia i badania anomalii naczyniowych, pomimo iż jest tak mało rozpowszechniona wśród patologów.

Podziękowania

Szczególne podziękowania dla Kliniki Chirurgii i Onkologii Dziecięcej, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod kierownictwem prof. dr hab. n. med. Ewy Andrzejewskiej oraz istniejącej w Klinice Pracowni Leczenia Anomalii Naczyniowych pod kierownictwem dr. hab. n. med. Przemysława Przewratila za możliwość udostępnienia zarówno materiałów fotograficznych, jak i dydaktycznych oraz wykorzystania preparatów naczyniowych do powstania powyższej publikacji.

Serdeczne podziękowania dla pracowników Zakładu Patomorfologii Wieku Rozwojowego, UM w Łodzi oraz kie-

rownika powyższej placówki prof. dr. hab. n. med. Józefa Kobosa za wsparcie merytoryczne i chęć współtworzenia publikacji.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Mgr inż. Aneta Wnęk

ul Turowszowska 22/8, 91–025 Łódź

e-mail: aneta_wnek@wp.pl

Otrzymano: 12 listopada 2014 r.

Przyjęto do druku: 5 lutego 2015 r.

Piśmiennictwo

1. Bauland CG, van Steensel MA, Steijlen PM i wsp. The pathogenesis of hemangiomas: a review. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 29e–35e.
2. Sun ZJ, Zhao YF, Zhang WF. Immune response: A possible role in the pathophysiology of hemangioma. *Med Hypoth* 2007; 68: 353–355.
3. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 477–493.
4. Smolinski KN, Yan AC. Hemangiomas of infancy: clinical and biological characteristics. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44: 747–766.
5. Enjolras O, Wassef M, Chapot R. *Color Atlas of vascular tumors and vascular malformations*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
6. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 412–422.
7. Chang MW. Updated classification of hemangiomas and other vascular anomalies. *Lymphat Res Biol* 2003; 1: 259–265.
8. Przewratił P. Współczesne poglądy na temat skórnych anomalii naczyńowych. *Przegl Pediatr* 1999; 29: 22–27.
9. Takahasi K, Mulliken JB, Kozakewich HP i wsp. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest* 1994; 93: 2357–2364.
10. Frischer JS, Huang J, Serur A. Biomolecular markers and involution of hemangiomas. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 400–404.
11. Tan ST, Wallis RA, He Y i wsp. Mast cells and hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: 999–1011.
12. Razon MJ, Kråling BM, Mulliken JB i wsp. Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma. *Microcirculation* 1998; 5: 189–195.
13. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Edited by Fletcher ChDM, Unni KK, Mertens F. Lyon: IARC Press, 2002: 155–175.
14. Al-Adnani M, Williams S, Rampling D i wsp. Histopathological reporting of paediatric cutaneous vascular anomalies in relation to proposed multidisciplinary classification system. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1278–1282.
15. Leon-Villapalos J, Wolfe K, Kangesu L. GLUT-1: an extra diagnostic tool to differentiate between haemangiomas and vascular malformations. *Br J Plast Surg* 2005; 58: 348–352.
16. Galambos C, Nodit L. Identification of lymphatic endothelium in pediatric vascular tumors and malformations. *Pediatr Dev Pathol* 2005; 8: 181–189.
17. Ruka W. Mięśaki tkanek miękkich. W: Krzakowski M (red.). *Onkologia kliniczna*, T. II. Warszawa: Borgis Wyd. Med., 2001: 342.