Diagnostik af vaskulære processer

Dette er et forsøg på en vejledning, mens vi venter på en international konsensus. Nomenklaturen er forvirrende, dels fordi den aldrig har været konsistent og derfor indeholder mange eponymer (især i ældre litteratur), dels fordi der er to klassifikationer: WHO og ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies). Sidstnævnte er oprindelig et klinisk initiativ, men da den har mere klinisk relevans end WHO, vinder den efterhånden større udbredelse. Herunder følger hovedpunkterne, de efterfølgende sider indeholder en skematisk (og ikke komplet) oversigt.

Børn:

Den primære patologiske problemstilling er at inddele forandringerne i én af tre klinisk betydende, forskellige grupper:

1. spontant regredierende (*fx* infantilt kapillært hæmangiom)
2. nonregredierende/let progredierende (især de vaskulære malformationer)
3. aggressive/svært progredierende (*fx* Kaposiformt hæmangioendoteliom)

For rent morfologisk at skelne dem kræves læsning af relevante lærebogskapitler og erfaring, men man kan finde væsentlig støtte i, at 1. er positiv for GLUT-1 i modsætning til 2. og 3., samt at 2. oftest er negativ for WT-1.

Voksne:

Den primære patologiske problemstilling er at inddele forandringerne i én af fire klinisk betydende, forskellige grupper:

1. benigne, som ikke skal behandles eller som kan kureres med chirurgia minor (diverse hæmangiomer, reaktive tilstande)
2. benigne, som kræver karkirurgisk/radiologisk intervention (vaskulære malformationer, navngivet efter deres komponenter).
3. borderline/intermediære (som diverse hæmangioendoteliomer - fraset epiteloidt hæmangioendoteliom, der er reelt malign).
4. maligne (som epiteloidt hæmangioendoteliom [grad 1] og angiosarkom [grad 2-3]).

Igen kræver præcis skelnen lærebogsopslag og konsultation, men de vaskulære malformationer kan groft skelnes fra de øvrige ved deres indhold af flere slags karkomponenter og evt. andre mesenkymale elementer som fedt, nerver, tilstedeværelse af pericytter, mangel på solid vækst, mangel på dissekerende vækst, mangel på atypiske mitoser og fravær af nukleær atypi.

Det skal understreges, at flere enheder er usikkert klassificerede, og at der er diskrepans mellem de forskellige lærebøger med hensyn til nomenklaturen. For eksempel har verrukøst hæmangiom flere navne og har træk af både hæmangiom og vaskulær malformation (kan således være delvis GLUT-1 positiv, men er tilstede ved fødslen), så der er ikke enighed om, hvor det skal placeres.

I. Vaskulære anomalier hos børn

Hæmangiomer er som hovedregel ikke er til stede ved fødslen, men udvikler sig i tidlig barnealder. Når der ses vækst af en vaskulær anomali kort tid efter fødslen, er det et stærkt indicium for at der er tale om hæmangiom.

Vaskulære malformationer (VM) er derimod kongenitte (incidens ca. 1,5%) og vokser proportionalt med barnet, men ekspanderer ofte ved hormonelle ændringer og traumer. De dybt beliggende opdages dog ikke sjældent først i voksenalderen.

1) HÆMANGIOMER

Betegnelse og synonymer:	**Nøgleord:**
Infantilt hæmangiom (juvenilt hæmangiom)	GLUT-1 positiv, WT-1 positiv Regredierer spontant
Kongenit hæmangiom (RICH, NICH og PICH)*	GLUT-1 negativ, WT-1 positiv
Verrukøst hæmangiom	Medfødt (er muligt en VM), bliver hyperkeratotisk med alderen. WT-1 neg.
Pyogent granulom (lobulært kapillært hæmangiom)	Se nedenfor, under voksne WT-1 pos.
Tufted angioma (beslægtet med det kaposiforme)	”Cannonballs” af prolifererende kapillærer
Kaposiformt hæmangioendoteliom (borderline, lokalt aggressiv)	Tenceller, kan være multifokal og forårsage Kasabach-Merrit fænomen, især hvis dyb. WT-1 pos. HHV-8 neg.
Hæmangiopericytom (borderline, sjældent metastaserende)	Obsolet betegnelse, svarer i de fleste tilfælde til Solitær Fibrøs Tumor

*RICH: rapidly involuting congenital haemangioma, NICH: non-involuting congenital haemangioma, PICH: partly involuting congenital haemangioma

2) VASKULÆRE MALFORMATIONER (GLUT-1 og WT-1 negative)

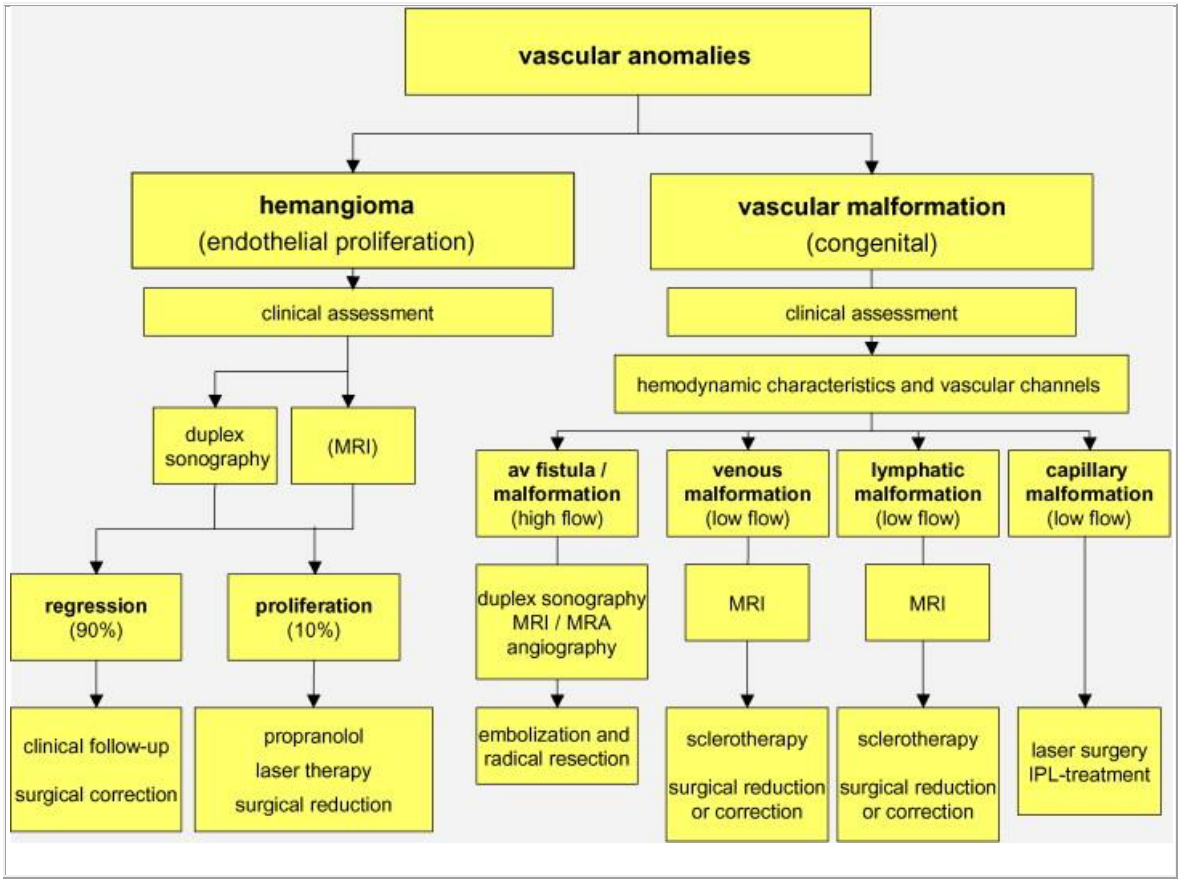
Simple:	**Kombinerede**
Kapillære Venøse	Kapillær-venøs Kapillær-lymfatisk-venøs

Lymfatiske (mikrocystiske/makrocystiske/blandede) Arteriovenøse Arteriovenøs fistel	Kapillær-arterio-venøs Kapillær-lymfatisk-arterio-venøs Lymfatisk-venøs

.

Diagnostik af vaskulære anomalier hos børn kræver immunfarvninger for GLUT1, WT1 og D2-40 (= podoplanin, farver lymfatisk endotel) for at kunne skelne henholdsvis mellem regressive infantile hæmangiomer og vaskulære malformationer, og til at identificere lymfatiske komponenter i de vaskulære malformationer.

Diagnostisk og terapeutisk algoritme for vaskulære anomalier



MRI: magnetic resonance imaging. MRA: magnetic resonance angiography. IPL: intense pulsed light

(Ernemann et al., Eur J Radiol, 2010, 75:2-11)

VM opdeles klinisk i high-flow og low-flow ved hjælp af Doppler ultralydsundersøgelse og/eller MR med kontrast (MR-angio). Disse kan også vise om der er større hulrum i processen. Tilstedeværelsen af forkalkninger (flebolitter) tyder på venøs komponent.

Behandling (skematisk, se også diagrammet ovenfor):

Venøse malformationer konservativt (kompressionsbandage), hvis de i øvrigt er symptomløse. Ved smerter, skæmmende udseende, blødning eller ledinvolvering er førstevalget skleroterapi (Sotradecol), evt. efterfulgt af resektion eller laserbehandling. Makrocystiske lymfatiske malformationer (”hygromer”) reagerer normalt godt på skleroterapi (fx alkohol el. streptokokantigenet OK-432 Picabanil), de mikrocystiske behandles konservativt eller med kirurgi. OK-432 anvendes normalt ikke på rene venøse malformationer. Førstevalget ved high-flow (arterielle) malformationer er embolisering, evt. med samtidig destruktion af ’nidus’ med alkoholinjektion, alternativt intralæsionel diodelaserterapi; men de kan være meget behandlingsresistente, umulige at operere, og være svært invaliderende. I de seneste par år er der rapporteret god effekt af mTOR-hæmmere (sirolimus, everolimus).

II. Vaskulære anomalier hos voksne

1) **Neoplasier**
2) **Vaskulære malformationer, VM (inddeles som hos børnene, se ovenfor)**
3) **Telangiektasier**
4) **Reaktive karforandringer**

Generelt:

- Med mindre der er tale om en af de specifikke tumortyper, som er nævnt nedenfor, bør diagnosen hæmangiom undgås. En del overfladiske, små, dermale eller mucosa-lokaliserede processer kan dog falde uden for skemaet, og her kan det være nødvendigt anvende betegnelsen. De dybt beliggende processer er næsten altid VM, og denne betegnelse bør anvendes frem for *fx* WHOs ”synovialt hæmangiom”, ”intramuskulært hæmangiom” eller ”angiomatose” (sidstnævnte bør reserveres reaktive karproliferationer i dermis).

- De immunhistokemiske markører nævnt i afsnit I (GLUT-1, WT-1) kan ikke anvendes hos voksne.
- Tilstedeværelsen af **nervegrene** mellem karrene taler for at det drejer sig om en vaskulær malformation (hyppige ved arterier, færre ved vener, få/ingen ved lymfekar).
- Ved **grovnålsbiopsi** er det oftest ikke muligt at subklassificere en vaskulær malformation pålideligt. Det er heller ikke nødvendigt, da billeddiagnostikken her har større betydning, og biopsien foretages for at udelukke malignitet. Hvis nødvendigt, må man anvende **orcein**farvning til påvisning af elastin i arterier, **actin** eller **glat muskel myosin (SMMS-1)** til påvisning af tunica muscularis, og **podoplanin (D2-40)** til påvisning af lymfatisk endotel. NB! større lymfekar indeholder glat muskulatur; og en enkelt mindre arteriegren kan repræsentere et "fødekar".

ad 1) NEOPLASIER m.m. HOS VOKSNE:

Betegnelse	**Nøgleord**
Papillær endotelproliferation (Masson)	Trombe i organisation Ikke neoplastisk
Granuloma pyogenicum (lobulært kapillært hæmangiom)	Næppe neoplastisk. Hud/slimhinder. Karakteristisk lobulært vækstmønster, ofte eksofytisk med collarette. +/- ulceration. Kan recidivere, med satellitter (!).
Kavernøst hæmangiom	Betegnelsen bør undgås, de fleste er VM. Se også sinusoidalt h.
Sinusoidalt hæmangiom	Tidligere: kavernøst h. Lille, velafgrænset, i dermis eller subcutis. Hyppigst hos kvinder
Senilt hæmangiom (cherry haemangioma, Campbell de Morgan spot)	Alders- og graviditetsrelateret. 1-5 mm velafgrænset gruppe af kapillærer og venoler i dermis, evt. collarette.
Arteriovenøst hæmangiom	Hud (dermis) hos ældre, ½-1 cm, især i ansigtet.
Glomeroluidt hæmangiom	Multifokalt, POEMS syndrom. CD34 neg.
Tufted angioma (progressivt kapillært hæmangiom)	Yngre voksne OG børn, især på truncus. 'Cannonballs' i dermis. Kan være associeret

	med VM. GLUT-1 neg.
Mikrovenulært hæmangiom	½-2 cm, velafgrænset, især på overekstremiteterne
Hobnail hæmangiom (targetoid haemosiderotic h.)	Hud og mundslimhinde. 'Targetoid' klinisk, prominerende endotelceller, hæmosiderin. Evt. traumeudløst. CD34-.
Tencellehæmangiom (spindle cell haemangioma)	Børn og unge, kan være associeret til VM og syndromer (Maffucci). Kan være dybe. Blanding af kaverner og tencelleområder (delvis actin+, GLUT-1-, CD34-).
Lymfangioma circumscriptum	Er en VM: "superficiel lymfatisk malformation" er en mere korrekt betegnelse
Progressivt lymfangiom (lymfangioendoteliom)	Benign, men langsomt progredierende. Ses hos ældre, især på UE. Uregelmæssige, dilaterede lymfekar i dermis.
Angiolymfoid hyperplasi med eosinofili = epiteloidt hæmangiom	Voksne, hyppigst i hud (især hoved). Eosinofile og lymfocytter, prominerende endotelceller ('cobblestones')
Hæmangioblastom	CNS, især cerebellum, sjælden udenfor. Kar med omgivende clearceller (Brachyury (T)+, NSE+, calponin+, HMB45-)
Littoral celle hæmangiom	Kun i milt. CD163+, CD68+, CD31+, CD34-, FVIII-

ØVRIGE ENDOTELNEOPLASIER, intermediære (borderline):

Kaposis sarkom	Tenceller, sprækker, extravaserede erytrocytter. HHV8 pos. (også i klassisk og endemisk type)
Retiformt hæmangioendoteliom (ekstremt sjældent)	Ligner rete testis ved lav forstørrelse. Lokalt aggressiv, recidiverer.
Papillært intralymfatisk angioendoteliom (Dabska tumor)	Papillært endotel i lymfekar (podoplanin+, CD31+)
Atypical vascular lesion	Atypiske lymfekar i strålebehandlet område
Pseudomyogent hæmangioendoteliom	Sjælden. Solid, med celler der ligner rhabdomyoblaster. AE1/AE3+, CD34-

ØVRIGE ENDOTELNEOPLASIER, maligne:

Epiteloidt hæmangioendoteliom	Tidl. klassificeret som borderline: lavmalignt, metastaserer i 20-30%. Kan være CK+ og EMA+
Angiosarkom (hæmangioendoteliosarkom, lymfangiosarkom)	Kan graderes, men graden har ringe betydning, kan opfattes som højmaligne pr. definition.

ad 3) TELANGIEKTASIER:

Hereditær hæmorrhagisk telangiektasi (Osler-Rendu-Weber)	Multiple punktate t. i hud og slimhinder. Dilaterede venoler i dermale papiller.
Generaliseret essentiel telangiektasi Heriditær/non-heriditær benign t. Unilateral nævoid telangiektasi Ataxia-telangiektasia (Louis-Bar sdr.)	Dilaterede venoler i superficielle dermis. Følger et dermatom.
Spider nævus (spider angioma)	Tykvægget central spiralformet arteriole, der ender i en tyndvægget ampul under epidermis, herfra radierer tyndvæggede kar ud i dermis.
Venous lake	Hoved/hals hos ældre. Dilateret, tyndvægget aneurysme på vene/venole, evt. m. thrombe
Angiokeratomer	Superficielle, ofte med hyperkeratose. Se hudbøger

ad 4) REAKTIVE PROCESSER:

- Cutan epiteloid angiomatøs nodulus (dermis, oftest på truncus, evt. collarette/ulceration, epiteloide celler med mitoser, men uden kerneatypi)

- Cutane reaktive angiomatoser (uregelmæssig karproliferation i dermis hos ptt. med anden lidelse, *fx* endocarditis, hepatitis, AV-shunt, kryoproteinæmi, maligne lidelser)
- Masson og pyogent granulom: se tabel ad 1)

Suppl. litteratur:

Vascular tumors of infancy and childhood: beyond capillary hemangioma (Review Article). North PE et al., *Cardiovascular Pathology* 2006, 15: 303-317.

Cutaneous vascular tumours: an update (Review). Goh SGN & Calonje E, *Histopathology* 2008, 52: 661-673.

Cutaneous reactive angiomatoses: Patterns and classification of vascular proliferations. Rongioletti F & Rebora A, *Dermatopathology* 2003, 49: 887-896.

Differentiation of vascular tumors from vascular malformations by expression of Wilms tumor 1 gene: Evaluation of 126 cases. Dhaybi RA et al., *J Am Acad Dermatol* 2009, 63: 1052-1057.

ISSVA s hjemmeside: www.issva.org - indeholder seneste klassifikation fra 2014.

Rigshospitalets hjemmeside:
http://vip.regionh.dk/VIP/Admin/GUI.nsf/Desktop.html?open&openlink=http://vip.regionh.dk/VIP/Slutbruger/Portal.nsf/Main.html?open&unid=X1A2222EE0655EF3AC1257AED007C0163&dbpath=/VIP/Redaktoer/130132.nsf/&windowwidth=1100&windowheight=600&windowtitle=S%F8g

April 2011 (rev. marts 2016)

Bodil Laub Pedersen, Roskilde

Søren Daugaard, RH

Steen Bærentzen, ÅUH