

*Medicinska edukacija/
Medical education*

SAVREMENI KONCEPT KLASIFIKACIJE
VASKULARNIH ANOMALIJA GLAVE I
VRATA

Correspondence to:

Prof. dr sci med. **Srboljub Stošić**,
Klinika za maksilofacijalnu hirurgiju,
Vojnomedicinska akademija, Beograd
Crnotravska 17, Beograd
+381-36-08-731
Mob.tel. 063/273 210

E-mails:
srbastotic@gmail.com
gordana.andjelic13@gmail.com

CONTEMPORARY CONCEPT
IN CLASSIFICATION OF VASCULAR
ANOMALIES OF HEAD AND NECK

Srboljub Stošić¹, Gordana Anđelić² i Ljiljana Tomić³

¹Klinika za maksilofacijalnu hirurgiju, ²Institut za medicinska istraživanja, ³Institut za patologiju i sudsku medicinu, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Key words

ISSVA classification, vascular anomalies, head and neck

Ključne reči

ISSVA klasifikacija, vaskularne anomalije, glava i vrat

Apstrakt

Prikazali smo savremenu klasifikaciju vaskularnih anomalija zasnovanu na njihovoj biološkoj prirodi kao i preporuku upotrebe ISSVA sistema klasifikacije u kliničkoj praksi. Data klasifikacija pravi jasnu razliku između vaskularnih tumora i vaskularnih malformacija, što je veoma bitno za njihovo pravilno lečenje. Budućnost precizne dijagnostike i poboljšanja lečenja nalazi se u kompletnom razumevanju molekularnih mehanizama i izmena genetske osnove koji uzrokuju nastanak vaskularnih anomalija. Time će biti omogućeno pronalaženje specifičnih, „usmerenih” lekova koji će sprečiti nastanak i razvoj ili ubrzati nestanak ovih lezija.

UVOD

Vaskularne anomalije (VA) su najčešće prisutne na rođenju ili se javljaju rano u detinjstvu, a u 60% slučajeva su lokalizovane u kraniofacijalnoj regiji. U pedijatriji se VA mogu podeliti na dve velike grupe: vaskularne tumore i vaskularne malformacije. Ova biološka podela se zasniva na ćelijskoj kinetici, histološkim osobinama i prirodnom toku bolesti.

Za uspešno lečenje vaskularnih anomalija neophodno je dobro poznavanje kliničkih manifestacija ovih bolesti i njihove klasifikacije, jer ona podrazumeva uputstva (algoritme) za validnu dijagnostiku, prognozu i lečenje u meri u kojoj je to moguće danas poznatim metodama. U nekim slučajevima nije jednostavno prepoznati o kojoj VA se radi, ili zbog atipičnih karakteristika (na primer mekotkivna masa ispod kože normalnog izgleda) ili zbog teškoće da se VA klasifikuje.

Ako dobro prouče „uputstva“ iz ovog rada, kliničari će moći da:

- definišu razlike između vaskularnih tumora i vaskularnih malformacija;
- razlikuju etiologiju i mehanizme nastanka tumora i malformacija;
- identifikuju različite vrste hemangioma i malformacija

i naprave procenu toka bolesti, izaberu metodu lečenja i budu spremni u slučaju eventualnih komplikacija.

Za klasifikaciju VA i postavljanje tačne dijagnoze, u slučajevima kada je teško postaviti dijagnozu samo na osnovu kliničkog pregleda, od najveće pomoći su Dopler ultrazvuk i magnetna rezonanca. U ovim slučajevima je najbolje konsultovati stručnjake različitih profila uključujući pedijatre, hematologe, hirurge i radiologe, ne samo zbog postavljanja tačne dijagnoze, već i zbog izbora najoptimalnije metode lečenja.

Istorijat

Pogrešna nomenklatura je dugo unosila zabunu i otežavala postavljanje tačne dijagnoze. I danas se u literaturi i kliničkoj praksi koristi pogrešna terminologija kojom se opisuju vaskularni tumori i vaskularne malformacije, zaneamarujući njihovu biološku prirodu i patofiziološke osobine. Na ovaj način moguće je pogrešno dijagnostikovati a posledica toga je pogrešna, neadekvatna terapija.

Suštinski značajan pomak u razumevanju prave prirode vaskularnih anomalija su učinili Maliken i Glovacki 1982.⁽¹⁾, time što su usmerili pažnju na biološku osnovu vaskularnih abnormalnosti. Na Kongresu međunarodnog udruženja za izučavanje vaskularnih anomalija (*Inter-*

national Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA) održanom 1996. godine u Rimu usvojena je klasifikacija VA kojom su obuhvaćene kliničke, histološke i patofiziološke karakteristike vaskularnih lezija. (2)

Na osnovu biologije ćelija i kliničkog toka bolesti vaskularne anomalije dele se na:

- **vaskularne tumore** - koji nastaju kao rezultat hiperplazije, odnosno ubrzane deobe uglavnom epitelnih ćelija;

- **vaskularne malformacije** - koje su posledica poremećaja u morfogenezi krvnih sudova, čiji epitel ima normalan proliferacioni ciklus. Vaskularne malformacije nastaju kao rezultat greške u embriogenezi i karakterišu ih strukturne i morfološke promene.

U vaskularne tumore spadaju:

- infantilni hemangiomi:
 - površinski (kapilarni hemangiomi*);
 - duboki (kavernozni hemangiomi*);
 - mešoviti (kapilarno-kavernozni hemangiomi*).
- kongenitalni hemangiomi (BIKH i NIKH);
- pramenasti angiomi (sa Kazabak–Merit sindromom ili bez);
- kapošiformni hemangioendotelom (sa Kazabak–Merit sindromom ili bez);
- vretenasti hemangioendotelom;
- ostali retki hemangioendotelomi (epiteloidni, kompozitni, mrežasti, polimorfni, Dabska tumor, limfangioendotelomatoza, i drugi);
- stečeni vaskularni tumori kože (piogeni granulom, targetoidni hemangiomi, glomeruloidni hemangiomi, mikrovenularni hemangiomi, i drugi).

Vaskularni tumori uglavnom su benigne prirode i najveći broj ovih promena spontano nestane u potpunosti ili zaostane promena koja uglavnom ne zahteva dodatno lečenje. Hemangiomi retko mogu da ugroze život ili da drastično izmene izgled deteta zbog čega je neophodno lečenje. (3, 4)

Pored toga što se vaskularne malformacije (VM) razlikuju od vaskularnih tumora radiografski, histološki, klinički, biološki, hemodinamski, danas je poznato da sve vaskularne malformacije imunohistohemijski jesu seronegativne za markere hemangioma, kao što su GLUT-1, LeY, merozin, FcγRII i VEGF (5, 6). Danas je omogućeno genetsko testiranje pojedinih pacijenata ili čitavih porodica čime je poboljšano postavljanje tačnije dijagnoze i klasifikovanje VM. Zbog kompleksnosti genetske osnove ovih bolesti, još uvek nije do kraja poznata čitava paleta genetskih promena koje uzrokuju njihov nastanak i razvoj, pa je potrebno i dalje istraživati genomiku VM i identifikovati sve gene čija je ekspresija na bilo koji način izmenjena i utiče na morfogenezu/rast/razvoj krvnih sudova u VM. Pored toga treba ispitati funkcije gena koji su uključeni u patogenezu svake od ovih malformacija i načiniti korelaciju genotip/fenotip, kao i druge translacione studije koje će biti od direktne koristi za pacijente. Ove studije će revolucionarno promeniti vaskularnu medicinu poboljšanjem dijagnoze i lečenja VM.

Vaskularne malformacije se mogu podeliti na malformacije sporog i malformacije brzog protoka.

Vaskularne malformacije sporog protoka:

1) kapilarne malformacije (KM):

- „mrlja boje porto vina”;
- teleangiektazija;
- angiokeratom.

2) venske malformacije (VM):

- obična sporadična VM;
 - Bin sindrom;
 - familijarna kutana i mukozna venska malformacija (VMCM);
 - glomuvenska malformacija (GVM) — glomangiomi;
 - Mafuči sindrom (MAF).
- 3) limfatične malformacije (LM)

Vaskularne malformacije brzog protoka:

- arterijska malformacija (AM);
- arteriovenska fistula (AVF);
- arteriovenska malformacija (AVM).

Molekularna i genetska osnova

Vaskularne anomalije nastaju zbog grešaka i nepravilnosti u razvoju krvnih sudova: arterija, vena, limfnih sudova i kapilara, koji nastaju u procesima vaskulogeneze i angiogeneze. Vaskulogeneza se odnosi na formiranje krvnih sudova de novo, od prekursorskih ćelija, a nasuprot tome, angiogeneza se odnosi na iznicanje (izrastanje) i pupljenje novih krvnih sudova iz već postojećih što predstavlja više proces doterivanja i remodelovanja, nego stvaranja krvnih sudova *de novo*. Proces angiogeneze se može odvijati iznicanjem (izrastanjem), fuzijom (rast umetanjem) i cepanjem (intususcepcijom). (7, 8) Daskoro je vladalo mišljenje da se vaskulogeneza dešava samo u periodu embrionalnog razvoja, a da kod odraslih EĆ proliferišu i stvaraju nove krvne sudove samo procesom angiogeneze. (9) Otkriće progenitorskih EĆ u koštanoj srži i perifernoj cirkulaciji kod odraslih ukazalo je na postojanje drugih mehanizama, osim angiogeneze, koji dovode do nastanka krvnih sudova kod odraslih, a u koje su uključeni signalni molekuli: faktori rasta i proteini matriksa.

U molekularni mehanizam vaskulogeneze uključeni su mnogi faktori rasta i njihovi tirozin-kinazni receptori. Najvažnije faktore rasta luče nerve ćelije, i to su vaskularni endotelni faktori rasta VEGF (*vascular endothelial growth factor* — VEGF), koji pravilno navode glavne krvne sudove u predviđenu poziciju. Nekoliko funkcija endotelnih ćelija regulišu VEGF uključujući proliferaciju, diferencijaciju, permeabilnost, vaskularni tonus i produkciju vazoaktivnih molekula. Drugi faktori, kao što su inhibitori proteina koštane morfogeneze BMP (*bone morphogenetic protein* - BMP) sprečavaju formiranje krvnih sudova na nepredviđenom mestu, i na taj način sprečavaju stvaranje nepravilnosti u mreži krvnih sudova. U suštini, vaskulogena funkcija VEGF i korektivni mehanizmi inhibitora BMP skladnim, izbalansiranim delovanjem omogućavaju formiranje novih krvnih sudova na pravilnim pozicijama. (10, 11) U indukciji iznicanja krvnih sudova angiogenezom takođe učestvuje VEGF, a inhibicioni faktor u ovom slučaju jeste transformišući faktor rasta beta TGFβ (*transforming growth factor β* — TGFβ), čija je uloga da sprečava angiogenezu.

Ravnoteža između vaskularne stabilizacije i vaskularne angiogeneze održava krvne sudove odraslih. Angiogenezu regulišu i kontrolišu ravnoteža pro - i antiangiogenih faktora, odnosno aktivatora i inhibitora angiogeneze.

* stari nazivi koji se još koriste i unose zabunu

Analiza genetske osnove pokazala je da su različiti tipovi genetske varijabilnosti odgovorni za nastanak hemangioma i nekih vaskularnih malformacija, a to su mutacije i translokacije gena za faktore angiogeneze. Nedavno je otkriveno da epigenetske promene, kao što su aberantna metilacija (hipermetilacija) DNK i acetilacija histona, takođe regulišu angiogenezu u procesu posttranskripcione regulacije sinteze inhibitora angiogeneze.

U novije vreme moguće je genetsko testiranje pacijenata i/ili celih porodica, čime je omogućena preciznija dijagnostika i klasifikacija vaskularnih malformacija. Ipak mnogi geni uključeni u nastanak vaskularnih anomalija tek treba da budu identifikovani. (12, 13)

Dijagnostika vaskularnih anomalija

Za postavljanje tačne dijagnoze vaskularnih anomalija (VA) glave i vrata obično su dovoljni anamnestički podaci i klinički pregled. U slučajevima kada dijagnoza ne može da se postavi na osnovu anamneze i kliničkog pregleda neophodna su dopunska radiološka ispitivanja, koja se koriste i za planiranje terapije, praćenje efekata lečenja, kao i praćenje u slučajevima kada nisu preduzimani terapijski postupci.(14)

Klasična radiografska ispitivanja danas se ređe koriste. Ultrazvučni pregled naročito je značajan u proliferativnoj fazi hemangioma, a u kombinaciji sa kolor dopler tehnikom u diferencijalnoj dijagnostici između hemangioma i vaskularnih malformacija.(15, 16, 17) Kompjuterizovana tomografija (KT) i magnetna rezonanca (MR) predstavljaju najpreciznije dijagnostičke procedure.(18) Iako je manje precizna u određivanju karakteristika tkiva i protoka krvi kao i granica tumora, KT sa kontrastom može da zameni MR.(19) Arteriografija, venografija i limfografija magnetnom rezonancom novije su dijagnostičke metode.(20) Klasična angiografija primenjuje se kada se posumnja da je reč o arteriovenskim malformacijama (AVM) i pre terapijske embolizacije. Punkcija i biopsija, takođe se koriste u dijagnostici i diferencijalnoj dijagnostici.(20)



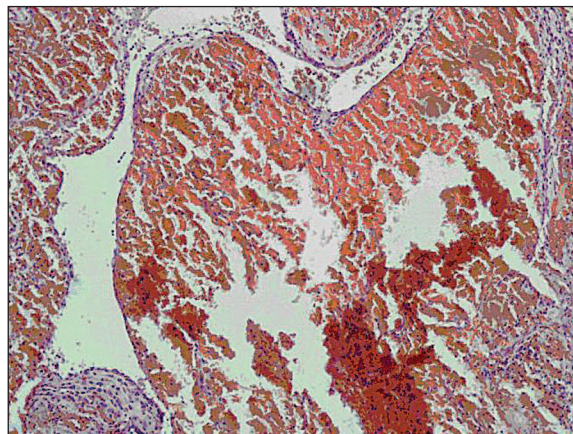
Slika 1.A
Venska malformacija — MR glave



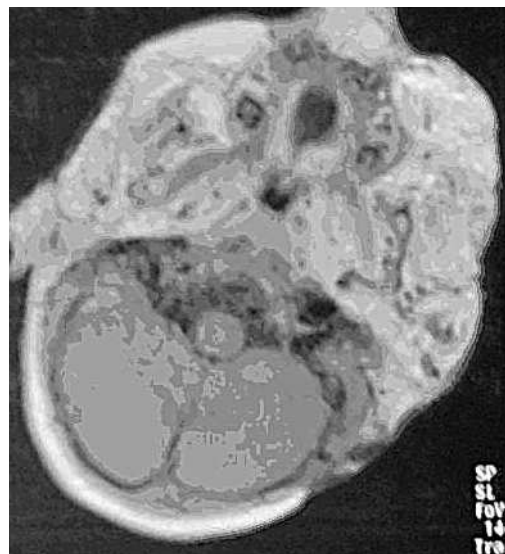
Slika 1.B
Venska malformacija - angiografija magnetnom rezonancom

Lečenje vaskularnih anomalija

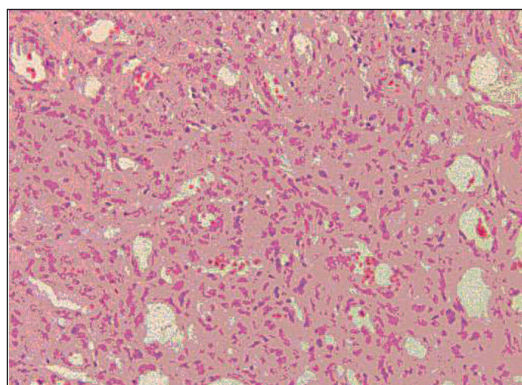
Lečenje vaskularnih anomalija zavisi od tipa, veličine i lokalizacije. Nakon postavljanja tačne dijagnoze lekar se opredeljuje za jednu od metoda konzervativnog ili hirurškog lečenja procenjujući mogućnost što boljeg, trajnog rešenja koje pritom neće imati negativne nus – efekte i koje će ostaviti minimalne ili nikakve ožiljke (21, 22, 23) (tabela 1).



Slika 2. Venska malformacija — PH nalaz



Slika 3. Infantilni hemangiom — MR glave



Slika 4. Infantilni hemangiom u proliferativnoj fazi — PH nalaz

ZAKLJUČAK

Buduće genetske studije vaskularnih anomalija će se fokusirati na:

- 1) identifikaciju novih gena odgovornih za nastanak vaskularnih anomalija;
- 2) funkcionalnu karakterizaciju gena za vaskularne anomalije da bi se precizno utvrdili molekularni mehanizmi uključeni u vaskularnu morfogenezu i patogenezu svake od ovih bolesti;
- 3) studije odnosa genotip–fenotip i druge studije koje će omogućiti kliničku primenu.

Ova istraživanja mogu uneti revolucionarne promene, poboljšati dijagnostiku i lečenje vaskularnih anomalija. (5, 24, 25)

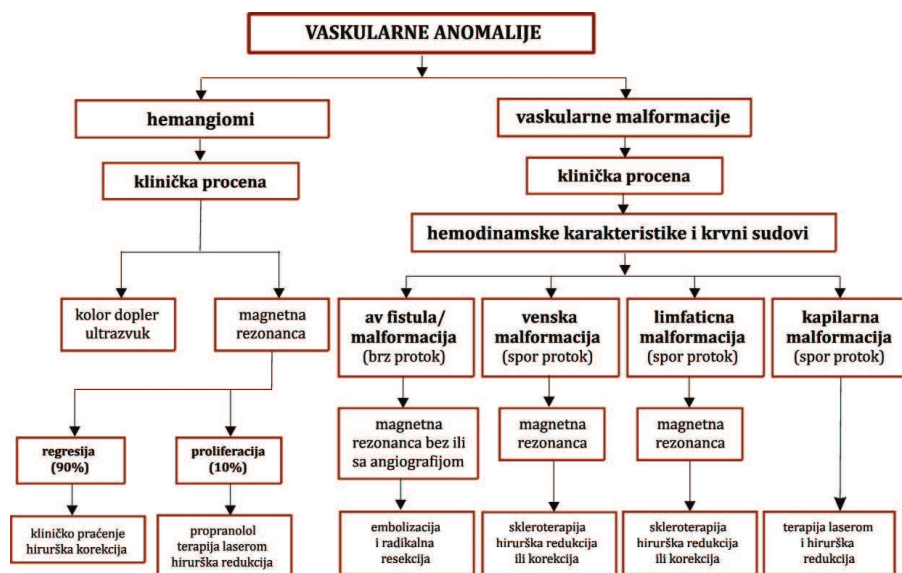


Tabela 1. Vaskularne anomalije - algoritam dijagnostičkih i terapijskih postupaka

Abstract

We presented contemporary approach to the classification of vascular anomalies of head and neck based on their biological characteristics and strongly recommended use of ISSVA classification system in clinics. This classification distinguishes vascular tumors and vascular malformations, that is crucial for proper treatment. The future of more precise diagnostic and improvement of therapeutic methods is understanding of molecular mechanisms and genetic patterns that cause vascular anomalies, thus enabling development of targeted therapies for these lesions.

LITERATURA

- Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 412–22.
- Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol* 1997; 24: 701–10.
- Chen H, Lin X, Jin Y, Fan X, Li W, Ma G, Hu X. "Deep Infantile Hemangiomas and Early Venous Malformations: Differential Diagnosis by 3D-CT Angiography", *Annals of Plastic Surgery Journal*, 2010. [Epub ahead of print]
- Hochman M, Adams DM, Reeves TD. Current knowledge and management of vascular anomalies: I. Hemangiomas. *Arch Facial Plast Surg*. 2011;13(3): 145-51.
- Ernemann U, Kramer U, Miller S, Bisdas S, Rebmann H, Breuninger H, Zwick C, Hoffmann J. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of vascular anomalies. *Eur J Radiol*. 2010; 75(1): 2-11.
- Zhang L, Chen Q, Li D, Li XW, Wang HG, Li GZ. Evaluation of the role of serum vascular endothelial growth factor and urinary basic fibroblast growth factor in differential diagnosis of vascular anomalies. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2011; 91(16): 1092-5.
- Levenberg S. "Engineering blood vessels from stem cells: recent advances and applications", *Current Opinion Biotechnology Journal*, 2005;16(5): 516–23.
- Semb H. "Human embryonic stem cells: origin, properties and applications", *APMIS Journal*, 2005; 113(11–12): 743–50.
- Adams RH, Alitalo K. "Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis", *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2007; 8: 464–78.
- Luttun A, Cermeliet P. "De novo vasculogenesis in the heart", *Cardiovascular Research Journal*, 2003; 58(2): 378–89.
- Rufaihah AJ, Haider HK, Heng BC, Ye L, Toh WS, Tian XF, et al. "Directing endothelial differentiation of human embryonic stem cells via transduction with an adenoviral vector expressing the VEGF165 gene", *Journal of Gene Medicine*, 2007; 9: 452–61.
- Brouillard P, Vikkula M. "Genetic causes of vascular malformations", *Human Molecular Genetics Journal*, 2007; 16 Spec No. 2: R 140–9.
- Del Pozo J, Lopez-Gutiérrez JC, Gomez-Tellado M, Nistal M, Soler R, Sacristan F, Tovar JA. Capillary-Lymphatic Malformation, Kaposiform Hemangioendothelioma and Delayed Kasabach-Merritt Phenomenon. *Pediatr Dermatol*. 2010 Apr 9. [Epub ahead of print]
- Dubois J, Alison M. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. *Pediatr Radiol*. 2010; 40(6): 895-905.
- Paltiel HJ, Burrows PE, Kozakewich HP, Zurakowski D, Mulliken JB. "Soft-tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis", *Journal of Radiology*, 2000; 214(3): 747–54.
- Dubois J, Garel L, Grignon A, David M, Laberge L, Filiatrault D, et al. "Imaging of hemangiomas and vascular malformations in children", *Academic Radiology Journal*, 1998; 5: 390–400.
- Dubois J, Garel L. "Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group", *Pediatric Radiology Journal*, 1999; 29(12): 879–93.
- Gamper TJ, Morgan RF. "Vascular Anomalies: Hemangiomas", *Plastic and Reconstructive Surgery Journal*, 2002; 110: 572–86.
- Burrows PE, Laor T, Paltiel H, Robertson RL. "Diagnostic imaging in the evaluation of vascular birthmarks", *Dermatology Clinical Journal*, 1998; 16(3): 455–88.
- Upton J, Coombs CJ, Mulliken JB, Burrows PE, Pap S. "Vascular malformations of the upper limb: a review of 270 patients", *Journal of Hand Surgery*, 1999; 24 A: 1019–35.
- Akhavan A, Zippin JH. "Current treatments for infantile hemangiomas", *Journal of Drugs in Dermatology*, 2010; 9(2): 176–80.
- Puttgen KB, Pearl M, Tekes A, Mitchell SE. Update on pediatric extracranial vascular anomalies of the head and neck. *Childs Nerv Syst*. 2010 ; 26(10): 1417-33.
- Chim H, Drolet B, Duffy K, Koshima I, Gosain AK. Vascular anomalies and lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(2): 55e-69e.
- Benoit MM, North PE, McKenna MJ, Mihm MC, Johnson MM, Cunningham MJ. Facial nerve hemangiomas: vascular tumors or malformations? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 142(1):108-14.
- Gloviczki P, Duncan A, Kalra M, Oderich G, Ricotta J, Bower T, et al. Vascular malformations: an update. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2009; 21(2): 133-48.