

# Klassifikation af vaskulære anomalier

Anne Kristine Larsen<sup>1</sup>, Tine Engberg Damsgaard<sup>1</sup> & Lene Hedelund<sup>2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Bryst- og  
Plastikkirurgi, Aarhus  
Universitetshospital  
2) Hud- og  
Kønssygdomme,  
Aarhus  
Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2018;180:V11170857

De vaskulære anomalier (VA) klassificeres på baggrund af kriterier, der er opstillet af The International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA). VA kan differentieres ud fra anamnesen, den kliniske præsentation, anomaliens udvikling, resultater af immunhistokemiske undersøgelser og billeddiagnostiske fund [1, 2]. ISSVA-klassifikationen (først præsenteret i 1996 og senest revideret i 2014) er baseret på en opdeling af anomalierne i: 1) vaskulære tumorer og 2) vaskulære malformationer. Senest er der sket en yderligere differentiering for at inddrage ny viden om genetiske forhold ved tilføjelse af en tredje gruppe: *provisionally unclassified vascular anomalies* [3-6].

Forfatterne ønsker at udbrede kendskabet til ISSVA-klassifikationen og tydeliggøre, hvordan en grundig anamnese og objektiv undersøgelse af patienterne kan skabe grundlag for en korrekt klassifikation og dermed diagnose og behandling. I artiklen præsenteres de hyppigste VA, resten vises i oversigtsform (Tabel 1).

## VASKULÆRE TUMORER

De vaskulære tumorer opstår som følge af en patologisk øget endotelial celleproliferation. De underinddeles i de benigne, intermediære/borderline og maligne tumorer (Tabel 1). I artiklen beskrives de infantile hæmangiomer (IH) og de kongenitte hæmangiomer (KH) i nærmere detaljer.

### Infantilt hæmangiom

IH er en benign, vaskulær tumor og den hyppigst forekommende hos spædbørn med en prævalens på 4-10%. IH opstår sporadisk med en øget forekomst hos piger, præmature og kaukasider [2, 6-9]. IH opstår i ugerne efter fødslen og er kendetegnet ved, at de gennemgår en hurtig prolifération efterfulgt af en langsom, spontan

regression. 60% opstår i hoved-hals-regionen, men hele hudorganet og de indre organer kan involveres [8, 9].

IH opdeles i superficielle, dybe og kombinerede. De superficielle IH ses som et blegt, rødt eller teleangiektatisk område, som i folkemunde kaldes et »jordbærmærke« [6]. Dybe IH kan vise sig som en fast, farveløs eller blålig tumor [7]. Morfologisk skelnes der mellem fokale, segmentale og multifokale IH [10]. Store, segmentale IH i ansigtet og over lænden kan være associeret med henholdsvis *posterior fossa malformations, haemangiomas, arterial anomalies, cardiac defects and coarctatio of the aorta, and eye anomalies* (PHACE)- og *lower body infantile hemangioma, urogenital anomalies or ulceration, myelopathy, bony deformities, anorectal malformations or arterial anomalies, and renal anomalies* (LUMBAR)-syndrom [7, 9, 10]. Multifokale IH (defineret som over fem lokalisationer) er associeret med viscerale IH. Forekomst i f.eks. leveren kan medføre abdominalt kompartmentsyndrom eller leversvigt [6]. IH i ansigtet kan vokse, så de dækker for øjne, ører, næse og mund. De kan trykke på vitale strukturer og kompliseres af blødning og sår [2, 7-9].

10-20% af IH er behandlingskrævende og oralt givet propranolol er i dag førstevalg [2, 6, 8, 11]. Slutstadiet er variabelt, og korrektion med laser eller kirurgi kan blive nødvendig, når hæmangiomet er fuldt regredieret [2, 6, 8, 9] (Figur 1).

Immunhistokemisk adskiller IH sig fra andre VA ved at være *glucose transport protein 1* (GLUT1)-positivt [8].

### Kongenit hæmangiom

KH er benigne, vaskulære tumorer, som til forskel fra IH er fuldt udviklede ved fødslen [2, 8]. KH er ofte lokaliseret i hoved-hals-regionen eller på ekstremiteterne, men kan også forekomme i leveren [6]. KH viser sig som en solitær, plaquelignende eller rund/oval tumor af varierende størrelse fra få til over 10 cm. Patienternes kønsfordeling er ligelig [7].

KH opdeles i to hovedtyper: 1) *rapidly involuting congenital haemangioma* (RICH), som hurtigt regredierer, og 2) *noninvoluting congenital haemangioma* (NICH), som persisterer [9].

RICH starter regression fra få dage til uger efter fødslen og er i de fleste tilfælde afsluttet inden for 6-12 måneder. I sjældne tilfælde sker regressionen i fosterstadiet eller kun partielt [9].

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Til trods for at flere forfattere har forsøgt at skabe overblik, er terminologi, nomenklatur og ikke mindst klassifikation af de vaskulære anomalier fortsat uklare for mange klinikere.
- ▶ »Hæmangiom«-betegnelsen anvendes af mange klinikere i bred forstand, hvilket skaber uklarhed, når studier sammenlignes, når patienter og forældre skal rådgives, og når der skal henvises til videre varetagelse.
- ▶ ISSVA-klassifikationen skaber overblik og mulighed for korrekt underinddeling – også for den mindre erfarne kliniker.

NICH regredierer ikke, men vokser med barnet. Både RICH og NICH kan kompliceres af ulceration, ar og atrofi. RICH kan, afhængig af størrelsen, i sjældne tilfælde kompliceres af trombocytopeni og koagulopati [6]. Behandling af RICH er i ukomplicerede tilfælde ikke nødvendig, da tumoren regredierer af sig selv. NICH kan ved behov behandles kirurgisk [6].

95% af KH diagnosticeres ud fra anamnesen og den objektive undersøgelse. Ultralyd- og MR-skanning kan være indiceret evt. kombineret med biopsi [6]. Ved immunhistokemiske undersøgelser er de GLUT1-negative [6, 7].

### VASKULÆRE MALFORMATIONER

Vaskulære malformationer (VM) opstår som følge af genetiske mutationer, der medfører »fejlk« i den vaskulære morfogenese [6, 12]. De omfatter et bredt spektrum af tilstande fra simple til mere komplekse misdannelser, som kan være skæmmende, smertefulde, funktionsindskrænkende og eventuelt livstruende [7].

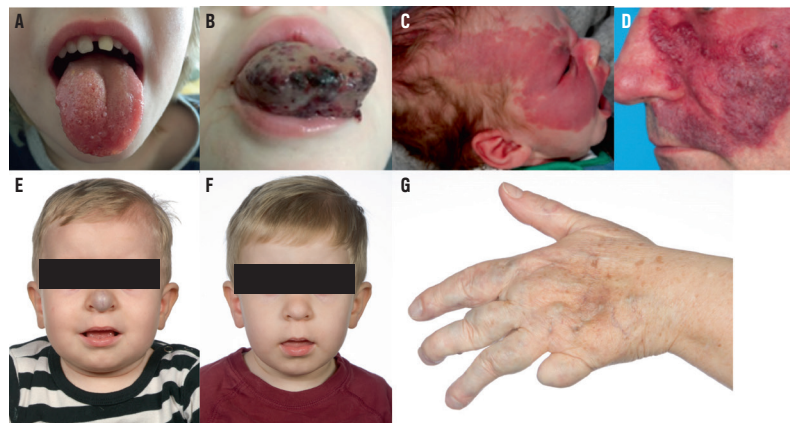
VM er medfødte, om end ikke altid synlige ved fødslen, de regredierer ikke, men følger patientens vækst. Hormonelle forandringer og traumer kan medføre pludselig progression. I modsætning til de vaskulære tumorer udviser VM ikke celleproliferation [6]. De underinddeles i: 1) De simple VM, som er baseret på flowforhold og typen af kar, som er malformeret. Lavt flow: kapillære, lymfatiske og venøse malformationer (VEM). Højt flow: arteriovenøse (AV) malformationer (AVM) og AV-fistler. 2) De kombinerede, hvor der indgår to eller flere simple læsioner. 3) VM, der er relaterede til de centrale kar. 4) VM, som er associeret til et syndrom [4, 7] (Tabel 1).

#### Kapillære malformationer

De simple kapillære malformationer omfatter naevus flammeus (også betegnet portvinsmærker) og de hereditære teleangiektaseier. Naevus flammeus afficerer kapillærer og venoler i midt og øvre dermis. De forekommer hyppigst i hoved-hals-regionen (ca. 85%) og viser sig primært som flade, lyse/mørkerøde forandringer [3, 6, 13] (Figur 1). I ansigtet følger udbredelsen nervus trigeminus, og ved involvering af første trigeminusgren er der en øget risiko for glaukom og det neurokutane syndrom Sturge-Weber [6, 7]. Ca. to tredjedele af patienterne med naevus flammeus får hypertrofi og/eller nodulære forandringer med alderen. Farvestoflaser er den bedst dokumenterede behandling, og ved naevus flammeus i ansigtet tilbydes behandling fra en tidlig alder, hvor der er bedst mulighed for at opnå et godt resultat. I kombination med andre VM kan naevus flammeus indgå i overvækstsyndromer herunder Klippel-Trenaunays, Parkes-Webers og CLOVES syndrom [1, 6, 7].

**FIGUR 1**

Lymfatisk malformation på tunge, habituel (A) og ved infektion (B). Kapillær malformation, naevus flammeus, hos et spædbarn (C) og hos en 57-årig mand (D). Infantilt hæmangiom lokaliseret på næsetippen hos en 11 måneder gammel dreng på henvisningstidspunktet (E), og da han var to et halvt år ved kontrol seks måneder efter kombineret medicinsk behandling med propranolol og efterfølgende kirurgisk intervention (F). Venøs malformation på venstre hånd hos en 61-årig kvinde (G).



**TABEL 1**

The International Society for the Study of Vascular Anomalies' klassifikation af vaskulære anomalier [4].

#### Vaskulære tumorer

##### Benigne

Infantilt hæmangiom, kongenit hæmangiom, *tufted* hæmangiom, *spindle*-cellehæmangiom, epitelioidt hæmangiom, pyogent granulom mfl.

##### Intermediære/borderline-

Kapisoformt hæmangioendoteliom, retiformt hæmangioendoteliom, papillært intralymfatisk angioendoteliom, komposit hæmangioendoteliom, Kaposi sarkom mfl.

##### Maligne

Angiosarkom, epitelioidt hæmangioendoteliom mfl

#### Vaskulære malformationer

##### Simple

Kapillære malformationer: *port-wine stain*, teleangiektasi, naevus simplex mfl.

Lymfatiske malformationer: makrocystisk, mikrocystisk, makro-mikro-cystisk mfl.

Venøse malformationer: »almindelig« venøs malformation, familier kutan-mukos malformation, *blue rubber bleb naevus syndrome*, cerebral kavernøs malformation mfl.

##### Kombinerede

Arteriovenøse malformationer/fistler, højt flow: sporadisk, hereditær hæmoragisk teleangiektasi, venøs-arteriovenøs malformation, kapillær-venøs malformation, kapillær-lymfatisk malformation, kapillær-arteriovenøs malformation, lymfatisk-venøs malformation, kapillær-lymfatisk-arteriovenøs malformation, kapillær-venøs-arteriovenøs malformation, kapillær-lymfatisk-venøs-arteriovenøs malformation mfl.

##### Storkars-

Afficerer lymfbaner, vener og arterier

Anomali ud fra: oprindelse, årsag, antal, længde, diameter: aplasi, hypoplasi, stenose og aneurisme, klapper, kommunikation: arteriovenøs fistel, forekomst af embryonale kar

##### Associeret med flg. syndromer

CLOVES, Klippel-Trénaunays, Maffuccis, Parkes Webers, Proteus', Sturge Webers, Bannayan-Riley-Ruvalcabas

#### Foreløbigt uklassificerede vaskulære anomalier

CLOVES = *congenital, lipomatous, overgrowth, vascular malformations, epidermal naevi and spinal/skeletal anomalies and/or scoliosis.*

 FIGUR 2

MR-skanning af cerebrum fra henholdsvis 2006, 2008 og 2010 sammenholdt med kliniske fotografier af et segmentært hæmangiom i ansigtet. MR-skanningerne viser effekt af behandling med reduktion i både de indre- og de ydre dele af hæmangiomet. **A.** 2006: Patientens MR-skanning og klinisk foto to måneder efter fødslen. **B.** 2008: Patienten to år efter laserbehandling. Hæmangiomet afficerede begge orbitae og etmoidet samt forårsagede nasal deviation. **C.** 2010: Patienten fire år gammel efter 15 måneders behandling med propranolol.



### Lymfatiske malformationer

De lymfatiske malformationer (LM) er histologisk karakteriseret ved cystiske hulrum af varierende størrelse omgivet af et tyndt endotel. På baggrund af de cystiske hulrums størrelse opdeles LM i mikrocystiske, makrocystiske og kombinerede LM [2, 7].

LM kan forekomme overalt på kroppen, men ses hyppigst i hoved-hals-regionen samt i aksillerne. De består af funktionelt lymfatisk væv, og i forbindelse med infektion kan der forekomme hævelse. Overfladiske LM kan have et vortelignende udseende eller ses som små vesikler, som kan kompliceres af lymforé og infektion. Dybereliggende LM fremstår ofte som en hudfarvet, blød udfyldning, men kan blive forstørret og fremstå blålig ved intern blødning eller infektion [12] (Figur 1).

Ved MR-skanning kan man afsløre, hvilken form for arkitektur der er tale om, og bidrage til klassifikationen af LM [3].

Makrocystiske LM kan behandles med skleroterapi, mens skleroterapi af de mikrocystiske LM ofte er vanskeligt, da hulrummene er små og multiple [6, 10].

Laserbehandling kan anvendes til overfladiske, kutane LM og LM på slimhinder [7]. Kirurgisk behandling kan tilbydes til lokaliserede læsioner, hvis det er muligt at foretage. Medicinsk behandling med rapamycin, som hæmmer *mammalian target of rapamycin* (mTOR) og dermed *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI3K)/*v-akt murine thymoma viral oncogene-homologue 1* (AKT)/mTOR-signalvejen, har vist lovende resultater ved komplicerede LM, hvilket er i tråd med, at en stor procentdel af LM er relateret til PI3K-mutationer [3, 14, 15].

Primært lymfødeme er en undergruppe af LM med aplasi eller hypoplasi af lymfebanerne [6, 12].

### Venøse malformationer

VEM er den hyppigste VM, og de simple sporadiske former udgør langt størstedelen. VEM består af abnorme, tyndvæggede vener med et tyndt tunica muscularis og stort lumen, hvilket medfører et meget lavt flow med deraf øget risiko for lokale tromber og tromboflebitis [2, 3, 12, 14]. VM er ofte blå, bløde og kompressible, men kan pga. kalcificerede flebolitter være hårde ved palpation (Figur 1). VEM kan forekomme fokalt, multifokalt eller have en diffus udbredelse [6, 12]. Hud og slimhinder er afficeret i de superficielle VEM, mens de dybe VEM kan afficere muskulatur, led og/eller knogler. Dybe VEM kan være associeret til koagulopati og øget risiko for lungeemboli [13, 16].

*Blue rubber bleb naevus syndrome* (BRBNS) er en undertype af multifokal VEM. BRBNS ses som kutane eller gastrointestinale forandringer. Ofte findes der multiple (op til hundreder) af små forandringer. Tilstanden kan kompliceres af tromber og kalcifikationer. Blødning fra gastrointestinalen kan medføre kronisk anæmi. De kutane elementer kan behandles med skleroterapi, og ved gastrointestinale blødningsepisoder kan resektion eller liggering komme på tale [6, 7, 14].

Behandlingen af VEM er primært kompressionsbåndage, skleroterapi eller excision. Store, diffuse VEM er sjældne kurable. Medicinsk behandling med rapamycin har vist lovende resultater, men der mangler fortsat studier på dette område. Patienter med koagulopati behandles med non-K-vitamin-antikoagulantia eller lavmolekylært heparin. Behandlingsindikationen er skærpet i risikosituationer [6, 13-16, 17].

### Arteriovenøse malformationer

AVM opstår som følge af manglende udvikling af den »kapillære seng«, så blodet i stedet shuntes direkte fra den arterielle til den venøse cirkulation gennem en nidus, hvilket medfører en højflow VM [2, 7, 9]. AVM er hyppigst lokaliseret i hoved-hals-regionen, men kan afficere ethvert kutant eller visceralt område af kroppen. Ofte ses der progression i løbet af barndommen og ungdomsårene. Hormonelle forandringer og traumer kan

føre til en pludselig progression. AVM kan føre til hypoksi, vævsdestruktion og obstruktion af vitale strukturer. Behandlingen er embolisering, sklerosering og kirurgi, men recidivfrekvensen er stor [6, 7, 9].

## UDREDELSE OG HÅNDTERING

90% af VA klassificeres ud fra anamnesen og den objektive undersøgelse [2, 3, 14]. Anamnestisk spørges der til, om anomalien var til stede ved fødslen (familiefotos kan være en hjælp), hvordan anomalien har udviklet sig (progression/regression), og om der er familieopbobning [7].

Ved den objektive undersøgelse vurderes udbredelse, lokalisation, farve, konsistens, temperatur- og pulsforhold, samt om der er mistanke om et ledsagende syndrom. Biopsi, ultralyd- og MR-skanning kan foretages i tilfælde, hvor diagnosen er uklar [5, 7] (Figur 2).

I Danmark varetages diagnostik og behandling af komplicerede VA af tværfaglige team på Universitets-hospitalerne i Aarhus, Odense og København.

## KONKLUSION OG PERSPEKTIV

De fleste læger vil stifte bekendtskab med patienter med VA. Sygdomsbilledet er imidlertid komplekst og varieret i sin præsentation. Klinikerne bør derfor have kendskab til ISSVA-klassifikation og kunne underindele de hyppigst forekommende. Betegnelsen »hæmangioma« anvendes ofte i bred forstand, hvilket skaber uklarhed [7, 18]. I de senere år er der identificeret et stort antal genmutationer, der er relateret til karmisdannelser og overvækstsyndromer. Der er fundet op mod 30 mutationer i genet *PI3K*, hvilket fører til en aktivering af PI3K/AKT/mTOR-signalvejen – et muligt *target* for rapamycin (mTOR-inhibitor). I den opdaterede klassifikation kobles et stigende antal genmutationer til de enkelte syndromer. Forhåbentlig vil den voksende indsigt i patogenesen øge behandlingsmulighederne for denne patientgruppe [6, 12-15].

## SUMMARY

Anne Kristine Larsen, Tine Engberg Damsgaard & Lene Hedelund:

Classification of vascular anomalies  
Ugeskr Læger 2018;180:V11170857

The classification of vascular anomalies has been revised, as physicians and researchers have recognised an increasing number of vascular anomalies. The International Society for the Study of Vascular Anomalies presents a classification distinguishing between tumours and malformations. Over the years, an inaccurate application of the term haemangioma has been used, which has led to confusion among physicians. By using the classification and combining it with a thorough history and objective examination a classification of the most common vascular anomalies should be possible.

**KORRESPONDANCE:** Anne Kristine Larsen.

E-mail: annekristinelarsendk@gmail.com

**ANTAGET:** 13. juni 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 3. september 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Colletti G, Valassina D, Bertossi D et al. Contemporary management of vascular malformations. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:510-28.
- Neligan PC. Plastic surgery. Elsevier 2013:kap 29.
- Wells SA. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg* 2000;37:519-84.
- www.ISSVA.org (6. jan 2018).
- Sierre S, Teplisky D, Lipsich J. Vascular malformations: an update on imaging and management. *Arch Argent Pediatr* 2016;114:167-76.
- Merrow AC, Gupta A, Patel MN et al. 2014 revised classification of vascular lesions from the International Society of Vascular Anomalies. *Radiographics* 2016;36:1494-516.
- Greene Arin K. Vascular anomalies: classification, diagnosis & management. Quality Medical Publishing Inc., 2013.
- North PE, Waner M, Buckmiller L et al. Vascular tumors of infancy and childhood. *Cardiovasc Pathol* 2006;15:303-17.
- Miller DD, Gupta A. Histopathology of vascular anomalies: update based on the revised 2014 ISSVA classification. *Semin Cutan Med Surg* 2016;35:137-46.
- Wassef M, Blei F, Adams D et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015;136:1.
- Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:24.
- McCuaig CC. Update on classification and diagnosis of vascular malformations. *Curr Opin Pediatr* 2017;29:448-54.
- Brouillard P, Vikkula M. Genetic causes of vascular malformations. *Hum Molecul Genet* 2007;16:R140-9.
- Clemens RK, Pfammatter T, Meier TO et al. Vascular malformations revisited. *Vasa* 2015;44:5-22.
- Adams DM, Trenor CC, Hammill A et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics* 2016;137:e20153257.
- Hedelund L, Poulsen L. Store venøse malformationer øger risikoen for tromboemboliske komplikationer. *Ugeskr Læger* 2013;175:2179-82.
- Asdahl KR, Hedelund L, Keller J. Outcome measures after sclerotherapy of venous malformations: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018;41:1141-51.
- Roche E, Lopez M. New approach of the classification of vascular anomalies. *Phlebologie* 2010;63:31-8.