




Εισαγωγή: Ταξινόμηση ISSVA



Ο Διεθνής Οργανισμός για τη Μελέτη των Αγγειακών Ανωμαλιών (International Society for the Study of Vascular Anomalies–ISSVA) δημιουργήθηκε το 1992 μετά από 16 έτη διεθνών συνεδρίων που ελάμβαναν χώρα ανά διετία. Η διεπιστημονική και διεθνής συνεργασία είναι η κατευθυντήρια αρχή του ISSVA με κύριο στόχο τη βελτίωση της κατανόησης και της αντιμετώπισης αυτών των βλαβών. Αυτό το επαναλαμβανόμενο κλινικό φροντιστήριο πραγματοποιείται ανά διετία σε διάφορες χώρες σε όλο τον κόσμο.

Οι πολλαπλές ονομασίες για τα «αγγειώματα» ή τα «εκ γενετής αγγειακά σημάδια» ή «στίγματα» συνιστούν εδώ και καιρό ένα σημαντικό εμπόδιο στην επικοινωνία μεταξύ των ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων (παιδιάτρους, δερματολόγους, ακτινολόγους, αγγειολόγους, οφθαλμιάτρους, ωτορινολαρυγγολόγους χειρουργούς, παθολόγους, κ.λπ.) που εμπλέκονται στην αντιμετώπιση αυτών των ασθενών (13).

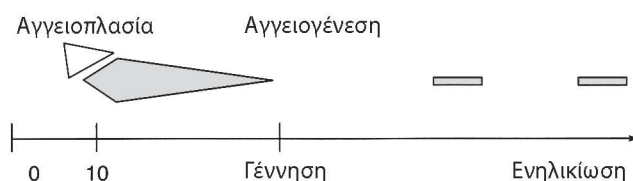
Κατά τη διάρκεια συζητήσεων μεταξύ των μελών του φροντιστηρίου αποφασίστηκε η απόρριψη των παλαιών όρων «αγγείωμα» και «εκ γενετής σημάδι». Ένα πολύ βασικό σύστημα ταξινόμησης υιοθετήθηκε από τον ISSVA κατά το φροντιστήριο του 1996, ώστε να μας δώσει μια κοινή ονοματολογία.

Σήμερα διακρίνονται δύο κύριες ομάδες αγγειακών ανωμαλιών: αγγειακοί όγκοι (ο πιο κοινός τύπος είναι το βρεφικό αιμαγγείωμα, αλλά και άλλοι σπάνιοι όγκοι που εμφανίζονται στα παιδιά καθώς και στους ενήλικες) και αγγειακές δυσπλασίες (10).

Το σύστημα αυτό βασίζεται στη θεμελιώδη βιολογική έρευνα των Mulliken και Glowacki που δημοσιεύθηκε το 1982, η οποία παρείχε το υπόβαθρο για μία σωστή αναγνώριση των εκ γενετής αγγειακών στιγμάτων. (16). Οι αγγειακοί όγκοι έχουν διαχωριστεί από τις αγγειακές δυσπλασίες με βάση την κλινική τους εμφάνιση, τα ακτινογραφικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά (21) και τη βιολογική τους συμπεριφορά. Η κατάληξη «-ώμα» (που χρησιμοποιείται στον όρο «αγγείωμα») υποδηλώνει εξάπλωση ενός όγκου και επομένως οι όροι «αγγείωμα», «αιμαγγείωμα» και «λεμφαγγείωμα» είναι λανθασμένοι όταν χρησιμοποιούνται για αγγειακές δυσπλασίες (10, 16).

Οι αγγειακοί όγκοι αυξάνουν λόγω κυτταρικής (κυρίως ενδοθηλιακής) υπερπλασίας: το πολύ σύνηθες παιδικό αιμαγγείωμα είναι στην πραγματικότητα ένας καλοήθης αγγειακός όγκος. Σε αντίθεση, οι αγγειακές δυσπλασίες έχουν ένα αδρανές ενδοθήλιο και θεωρούνται ως τοπικές ατέλειες της αγγειακής μορφογένεσης, που πιθανόν οφείλονται σε δυσλειτουργία των μηχανισμών ρύθμισης της εμβρυογένεσης και της αγγειογένεσης (Πίνακας. 1). Οι αγγειακοί όγκοι μπορεί

Πίνακας 1 Αγγειοπλασία (vasculogenesis) και αγγειογένεση (angiogenesis). Με την έναρξη της αγγειοπλασίας (7η ημέρα της εμβρυϊκής ζωής του ποντικού), οι αιμαγγειοβλάστες, και εν συνεχεία οι αγγειοβλάστες, βρίσκονται σε ένα περιβάλλον πλούσιο σε αγγειογενετικούς παράγοντες (υψηλά επίπεδα VEGF) και φτωχό σε αγγειοστατικούς παράγοντες (για παράδειγμα, χαμηλά επίπεδα ιντερφερόνης, INF). Εν συνεχεία ξεκινά η αγγειογένεση, επικαλύπτοντας ελαφρώς την αγγειοπλασία. Με την πάροδο του χρόνου, οι αγγειογενετικοί παράγοντες σταδιακά ελαττώνονται ενώ ταυτόχρονα υπάρχει μια παράλληλη αύξηση σε αγγειοστατικούς παράγοντες. Αυτή η αλλαγή στο περιβάλλον οδηγεί σε μια αργή και σταδιακή μείωση του σχετικού βαθμού της αγγειογενετικής δραστηριότητας, τέτοια ώστε κατά τη γέννηση, οι άξονες αγγειογένεσης και αγγειόστασης συναντώνται και η συνολική αγγειογένεση τερματίζεται.



Αναπαραγωγή κατόπιν αδείας των: Chiller KC, Frieden IJ, Arbiser JL. Μοριακή παθογένεση αγγειακών ανωμαλιών, ταξινόμηση σε τρεις κατηγορίες με βάση κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά. *Lumph Res Biol* 2003; 1: 267-81 (Εικόνα 2).

Πίνακας 2 Η πρώτη «βιολογική» ταξινόμηση των αγγειακών ανωμαλιών.

Αγγειακοί όγκοι	Αγγειακές δυσπλασίες
Βρεφικό αιμαγγείωμα	Αγγειακές δυσπλασίες χαμηλής ροής: <ul style="list-style-type: none"> • Τριχοειδική δυσπλασία (ΤΔ) • Φλεβική δυσπλασία (ΦΔ) • Λεμφική δυσπλασία (ΛΔ)
	Αγγειακές δυσπλασίες μεγάλης ροής: <ul style="list-style-type: none"> • Αρτηριακή δυσπλασία (ΑΔ) • Αρτηριοφλεβικό συρίγγιο (ΑΦΣ) • Αρτηριοφλεβική δυσπλασία (ΑΦΔ)

να υποχωρήσουν ή να παραμείνουν ανάλογα με τον τύπο τους. Οι αγγειακές δυσπλασίες δεν υποχωρούν ποτέ, παραμένουν εφ' όρου ζωής. Οι περισσότερες από αυτές έχουν αναλογική αύξηση μεγέθους κατά την παιδική ηλικία, ενώ μερικές χειροτερεύουν με την πάροδο του χρόνου, αν δεν αντιμετωπιστούν (11, 17). Ο διαχωρισμός ανάμεσα σε αγγειακούς όγκους και αγγειακές δυσπλασίες είναι απαραίτητος, καθώς όχι μόνο τα κλινικά, ακτινολογικά και παθολογοανατομικά τους χαρακτηριστικά και η νοσηρότητά τους, αλλά και η αντιμετώπισή τους είναι αρκετά διαφορετική.

Πέραν του διαχωρισμού μεταξύ αγγειακών όγκων και αγγειακών δυσπλασιών, δημιουργήθηκε μια υποδιαίρεση των αγγειακών δυσπλασιών, με βάση την αιμοδυναμική και την ύπαρξη κύριων ανώμαλων καναλιών ροής (10, 11, 21). Οι αγγειακές δυσπλασίες διακρίνονται σε χαμηλής ροής και υψηλής ροής και υποκατηγοριοποιούνται σε τριχοειδική δυσπλασία (ΤΔ), φλεβική δυσπλασία (ΦΔ), λεμφική δυσπλασία (ΛΔ) και αρτηριοφλεβική δυσπλασία (ΑΦΔ) (Πίνακες 1-4). Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς η αντιμετώπισή τους, λαμβάνοντας υπ'

Πίνακας 3 Κύριες διαφορές μεταξύ του πολύ συνηθούς αγγειακού όγκου, του βρεφικού αιμαγγειώματος και των αγγειακών δυσπλασιών.

	<i>Βρεφικό αιμαγγείωμα</i>	<i>Αγγειακές δυσπλασίες</i>
Ηλικία εμφάνισης και εξέλιξη Εξέλιξη	Βρεφική και παιδική ηλικία Τρία στάδια: πολλαπλασιασμός, υποστροφή, εξαφάνιση	Εφ' όρου ζωής αν δεν θεραπευθεί Αναλογική ανάπτυξη ή αργή επιδείνωση
Αναλογία φύλων Κυτταρικό επίπεδο	3-9 κορίτσια/1 αγόρι Αυξημένη ενδοθηλιακή κυτταρική ανακύκλωση. Αυξημένα μαστοκύτταρα. Πεπαχυσμένη βασική μεμβράνη	1 κορίτσι/1 αγόρι Φυσιολογική κυτταρική ανακύκλωση. Φυσιολογικός αριθμός μαστοκυττάρων. Βασική μεμβράνη φυσιολογικού πάχους.
Ανοσοϊστοχημική έκφραση	Πολλαπλασιαζόμενο αιμαγγείωμα: PCNA+++ , VEGF+++ , bFGF+++ , κολλαγενάση IV +++ , ουροκινάση ++, TIMP-1 -, μαστοκύτταρα -, LYVE-1/ CD31+++ , PROX1 - Αιμαγγείωμα σε υποστροφή: PCNA-, VEGF+, bFGF++, κολλαγενάση IV-, ουροκινάση ++, TIMP-1 +++ , μαστοκύτταρα +++ , LYVE-1/CD31- , PROX1 -	Μόλις ανιχνευόμενα: PCNA, VEGF, bFGF, ουροκινάση Μη ανιχνευόμενα: κολλαγενάση IV Ποικίλα αποτελέσματα χρώσης για TIMP 1
Παράγοντες που προκαλούν έξαρση	Κανένας (ή άγνωστοι)	Τραύμα, ορμονικές αλλαγές
Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά	Διακριτά γνωρίσματα των τριών φάσεων του όγκου. GLUT1 +	ΤΔ, ΦΔ, ΛΔ, ΑΦΔ, ανάλογα με τον τύπο. GLUT1 -
Ακτινολογικά χαρακτηριστικά σε MRI	Καλά αφοριζόμενος όγκος με ελλείμματα ροής	Αυξημένο σήμα σε T2 ακολουθίες στη ΦΔ ή ΛΔ. Ελλείμματα ροής χωρίς παρεγχυματική χρώση σε ΑΦΔ
Αντιμετώπιση	Αυτόματη υποστροφή ή φαρμακευτική αγωγή ή χειρουργείο laser	Laser ή χειρουργείο ή/και εμβολισμός/ σκληροθεραπεία ανάλογα με τον τύπο

VEGF=αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, bFGF= βασικός αυξητικός ινοβλαστικός παράγοντας, TIMP= ιστικός αναστολέας πρωτεΐνωσης θεμέλιας ουσίας, GLUT1= μεταφορέας γλυκόζης 1, CM= τριχοειδική δυσπλασία, VM= φλεβική δυσπλασία, LM= λεμφική δυσπλασία, AVM= αρτηριοφλεβική δυσπλασία, MRI= μαγνητική τομογραφία.

όψιν τόσο τη διάγνωση (Πίνακας 5) όσο και την αγωγή (Πίνακας 6), θα είναι επίσης αρκετά διαφορετική ανάλογα από την υποκατηγορία τους (5-9, 17, 21). Μερικοί ασθενείς έχουν σύνθετες-συνδυασμένες αγγειακές δυσπλασίες, που ορίζονται ως τριχοειδική φλεβική δυσπλασία (ΤΦΔ), τριχοειδική λεμφική δυσπλασία (ΤΛΔ) τριχοειδική λεμφική φλεβική δυσπλασία (ΤΛΦΔ), λεμφική φλεβική δυσπλασία (ΛΦΔ), τριχοειδική αρτηριοφλεβική δυσπλασία (Τ-ΑΦΔ), ή λεμφική αρτηριοφλεβική δυσπλασία (Λ-ΑΦΔ). Πολλά από αυτά τα σύνδρομα ακόμα ονομάζονται με τη χρήση ορολογίας επωνύμων (Πίνακας 7).

Από το 1982, ένας αριθμός βιολογικών ερευνών επιβεβαίωσε εμφανείς διαφορές ανάμεσα στους αγγειακούς όγκους και δυσπλασίες. Δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού, όπως το αντιγόνο κυτταρικού πυρήνα, η κολλαγενάση τύπου IV, ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (vascular endothelial growth factor-VEGF) και ο αυξητικός παράγοντας βασικού ινοβλάστη (basic fibroblast growth factor-FGF), είναι αυξημένοι σε αναπτυσσόμενα αιμαγγειώματα και όχι σε αγγειακές δυσπλασίες (19). Τα επίπεδα του VEGF στον ορό είναι σημαντικά υψηλότερα σε αναπτυσσόμενα αιμαγγειώματα απ' ό,τι σε εκφυλιζόμενα αιμαγγειώματα, σε φλεβικές δυσπλασίες και στην ομάδα ελέγχου (23).

Η προέλευση των ενδοθηλιακών κυττάρων μέσα στα συνηθη αιμαγγειώματα τής παιδικής ηλικίας έχει γίνει αντικείμενο συζήτησης από τη στιγμή που έγινε αποδεκτό ότι εκφράζουν GLUT1, μεροσίνη, αντιγόνο Lewis Y και Fcγ υποδοχέα

Πίνακας 4 Αναθεωρημένη ταξινόμηση ISSVA των αγγειακών ανωμαλιών.

<i>Αγγειακοί όγκοι</i>	<i>Αγγειακές δυσπλασίες</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Βρεφικό αιμαγγείωμα • Συγγενή αιμαγγείωματα (ΤΕΣΑ και ΜΕΣΑ) • Θυσανοειδές αιμαγγείωμα (με ή χωρίς σύνδρομο Kasabach-Merritt) • Αιμαγγειοενδοθηλίωμα τύπου Karosi (με ή χωρίς σύνδρομο Kasabach-Merritt) • Αιμαγγειοενδοθηλίωμα ατρακτοειδών κυττάρων • Άλλα, σπάνια αιμαγγειοενδοθηλιώματα (επιθηλιοειδές, σύνθετο, δικτυωτό, πολύμορφο, όγκος Dabska, λεμφαγγειοενδοθηλιωμάτωση κτλ.) • Δερματολογικοί επίκτητοι αγγειακοί όγκοι (πυογόνο κοκκίωμα, στοχοειδές αιμαγγείωμα, σπειροματσοειδές αιμαγγείωμα, μικροφλεβικό αιμαγγείωμα κτλ.) 	<p><i>Αγγειακές δυσπλασίες χαμηλής ροής</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Τριχοειδικές δυσπλασίες (ΤΔ) Κηλίδες δικην «κρασιού Πόρτο» (port-wine stain) Τηλαγγειεκτασία Αγγειοκεράτωμα • Φλεβικές δυσπλασίες (ΦΔ) Κοινή σποραδική ΦΔ Σύνδρομο Bean Οικογενής δερματική και βλεννογονική δυσπλασία(ΦΔCM) Σπειραματο-φλεβική δυσπλασία (ΣΦΔ) (γλομαγγείωμα) Σύνδρομο Maffucci • Λεμφικές δυσπλασίες (ΛΔ) <p><i>Υψηλής ροής αγγειακές δυσπλασίες</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Αρτηριακή δυσπλασία (ΑΔ) • Αρτηριοφλεβικό συρίγγιο (ΑΦΣ) • Αρτηριοφλεβική δυσπλασία (ΑΦΔ) <p><i>Σύνθετες-συνδυασμένες αγγειακές δυσπλασίες</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ΤΦΔ, ΤΛΔ, ΛΦΔ, ΤΑΦΔ, ΑΦΔ-ΛΔ, ΤΔ-ΑΦΔ
<p>T = τριχοειδή, Φ = φλεβικό, Λ = λεμφικό, ΑΦ = αρτηριοφλεβικό, ΤΕΣΑ= ταχέως εκφυλιζόμενο συγγενές αιμαγγείωμα, ΜΕΣΑ= μη εκφυλιζόμενο συγγενές αιμαγγείωμα</p>	

Πίνακας 5 Διαγνωστικές απεικονιστικές συσκευές και διάφορες αγγειακές ανωμαλίες.

	<i>Βρεφικό αιμαγγείωμα</i>	<i>ΤΔ</i>	<i>ΦΔ</i>	<i>ΛΔ</i>	<i>ΑΦΔ</i>
Υπερηχογραφία/Doppler	+++	++	++	++	+++
Απλές ακτινογραφίες	-	-	++ φλεβόλιθοι, οστό	+/- οστό	+ οστό
MRI, MRA, MRV	++	-	+++	+++	++
CT	+	-	+	+	+
Αξονική αγγειογραφία	-	-	+	-	++
Λεμφοσπινθηρογράφημα	-	-	-	+	-
Βιοψία	+	+	+	+	+
Αγγειογραφία	-	-	+	-	+++

MRI = μαγνητική τομογραφία, MRA = μαγνητική αγγειογραφία, MRV = μαγνητική φλεβογραφία, CT = αξονική τομογραφία, ΤΔ = τριχοειδική δυσπλασία, ΦΔ = φλεβική δυσπλασία, ΛΔ = λεμφαγγειακή δυσπλασία, ΑΦΔ = αρτηριοφλεβική δυσπλασία.