

Αγγειακές εκ γενετής βλάβες: Αγγειακές δυσπλασίες και αιμαγγειώματα

X.-H. Gao και G.W. Cherry

Ορισμός, ταξινόμηση και επιδημιολογία

Οι αγγειακές εκ γενετής βλάβες (επιφανειακές αγγειακές ανωμαλίες, αγγειακοί σπύλοι) είναι δερματικές βλάβες που παρατηρούνται κυρίως για πρώτη φορά τη στιγμή της γέννησης ή κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της ζωής και έχουν τη μορφή ερυθρών, μπλε ή πορφυρών κηλίδων. Η σύγχρονη ενρέως αποδεκτή ταξινόμηση αυτής της ομάδας των νόσων εγκαινιάστηκε από τη Διεθνή Κοινότητα Έρευνας των Αγγειακών Ανωμαλιών (ISSVA) το 1992 και τροποποιήθηκε ελαφρώς το 1996. Αυτές κατατάσσονται βάσει των κλινικών και ιστοπαθολογικών τους εκδηλώσεων και της βιολογικής τους συμπεριφοράς, είτε ως αγγειακοί όγκοι (οι περισσότεροι εκ των οποίων είναι αιμαγγειώματα) είτε ως αγγειακές δυσπλασίες.

Τα αιμαγγειώματα της βρεφικής ηλικίας είναι καλοήθεις αγγειακοί όγκοι των οποίων ακολουθεί ο κυνταρικός πολλαπλασιασμός με τυπικό τρόπο ανάπτυξης: μια περίοδος ενεργούς ανάπτυξης ακολουθείται από μια περίοδο αδράνειας και επακόλουθης υποστροφής. Βάσει της κλινικής εικόνας και των ιστολογικών στοιχείων, τα αιμαγγειώματα της βρεφικής ηλικίας μπορούν να ταξινομηθούν σε επιφανειακά (γνωστά ως “φραουλοειδή αιμαγγειώματα” που αποτελούν το 50-60% περίπου), εν τω βάθει (παλαιότερα αναφέρονται ως “σηραγγώδη αιμαγγειώματα”, που αποτελούν το 15%) ή μικτά (που απο-

τελούν το 25-36% περίπου). Όλα υφίστανται την ίδια διαδικασία ωρίμανσης. Είναι οι πιο συχνοί καλοήθεις όγκοι της βρεφικής ηλικίας και είναι παρόντες στο 1,0% και 2,6% των νεογέννητων. Η επιπτώση στην ηλικία του ενός έτους είναι περίπου 10-12% ανάμεσα στους λευκούς. Είναι ιδιαίτερα συνηθισμένοι στα βρέφη που γεννιούνται πρόωρα. Φαίνεται ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση της επιπτώσης με το βάρος γεννήσεως (περίπου 1 στα 4 νεογέννητα που ζυγίζει λιγότερο από 1.000gr θα εμφανίσει αιμαγγειώματα), αν και δεν μπορεί να αποκλειστεί μια πιθανή συσχέτιση με την ηλικία κύησης. Η εμφάνιση των αιμαγγειωμάτων είναι 4-6 φορές περίπου υψηλότερη στις γυναίκες απ' ό,τι στους άντρες.

Οι αγγειακές δυσπλασίες, από την άλλη μεριά, είναι δομικές ανωμαλίες του αγγειακού συστήματος και αποτελούνται από τριχοειδή, φλέβες, λεμφαγγεία, αρτηρίες ή και συνδυασμούς αυτών. Οι βλάβες αυτές δεν εμφανίζουν πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και τις περισσότερες φορές δεν παρουσιάζουν τάση υποστροφής. Διακρίνονται σε γρήγορης-ροής αγγειακές δυσπλασίες και αργής-ροής αγγειακές δυσπλασίες, βάσει της θεολογίας και της μορφολογίας των καναλιών. Οι πρώτες μπορεί να είναι είτε αρτηριακές είτε αρτηριοφλεβικές - αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες, αρτηριοφλεβικό συρίγγιο ή αρτηριοφλεβική δυσπλασία. Οι τελευταίες μπορεί να είναι φλεβικές, λεμφικές και τριχοειδικές δυσπλασίες. Υπάρχουν επίσης περιτλοκοί συνδυασμοί αγγειακών δυσπλασιών ανάμεσα σε αρτηριακές, φλεβικές, τριχοειδικές και λεμφικές δομές, που περιλαμβάνουν τριχοειδικές λεμφικές δυσπλασίες, τριχοειδικές φλεβικές δυσπλασίες, λεμφικές φλεβικές δυσπλασίες, αρτηριακές τριχοειδικές δυσπλασίες, τριχοειδικές αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες και τριχοειδικές αρτηριοφλεβικές λεμφικές δυσπλασίες. Επιπλέον, οι δερματικές αγγειακές δυσπλασίες μπορεί να αποτελούν μέρος πολυνοργανικής προ-

σβολής, γνωστής ως συνδρομικής αγγειακής δυσπλασίας. Ανάμεσα σε αυτές τις διάφορες μορφές αγγειακών δυσπλαισιών, οι πιο γνωστές οντότητες για τους δερματολόγοντς είναι τα port-wine stains (ομαλό αιμαγγειώματα - "λεκές από κρασί πόρτ") και τα salmon patches (χηλίδες χρώματος σολωμού).

Τα ιστολογικά ευρήματα των port-wine stains (ομαλών αιμαγγειωμάτων) συνίστανται σε εκτασία των τριχοειδών του χορίου και τα κλινικά ευρήματα σε επίμονο χηλιδώδες ερυθήμα. Η αναφερόμενη επίπτωση στα νεογέννητα κυμαίνεται από 0,1% έως 2%. Είναι συνήθως παρόντα κατά τη γέννηση και σπανίως εξαφανίζονται στη μετέπειτα ζωή. Οι χηλίδες με χρώμα σολωμού (ωχρά ομαλά αιμαγγειώματα) έχουν παρόμοια κλινική και ιστολογική εικόνα με τα port wine stains, αλλά περισσότερα από τα μισά απ' αυτά έχουν χαρακτηριστικά διαφορετική έκβαση - τείνουν να εξαφανιστούν 1 χρόνο μετά τη γέννηση. Έχουν παρατηρηθεί στη νεογνική περίοδο στο 20-60% των παιδιών όλων των φυλών.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σχετικά με την παραπάνω ταξινόμηση, καθώς υπάρχει ένας μικρός αριθμός αισθενών που έχουν ένα συνδυασμό αγγειακών δυσπλαισιών και αιμαγγειωμάτων.

Αιτιολογία, παθογένεια και ιστοπαθολογία

Αιμαγγειώματα

Η αρριβής αιτιολογία και παθογένεια των αιμαγγειωμάτων δεν είναι σαφής, καθώς μπορεί να εμπλέκονται πολλοί κυτταρικοί και μοριακοί παράγοντες. Κάποια μόρια στα οποία περιλαμβάνονται το πυρηνικό αντιγόνο των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων, το κολλαγόνο τύπου IV, ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) και ο βασικός ιοβλαστικός αυξητικός παράγοντας (bFGF) παρουσιάζουν ισχυρή έκφραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα μόρια αυτά εν μέ-

ρει μεσολαβούν στη διαφοροποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και στη συνέχεια προκαλούν εισροή μαστοκυττάρων κατά τη διάρκεια της ταχείας φάσης ανάπτυξης των αιμαγγειωμάτων. Η μετέπειτα έκφραση ενός ισχυρού αναστολέα του σχηματισμού νέων αιμοφόρων αγγείων-ιστικός αναστολέας της μεταλλοποτεΐνάσης τύπου 1 (TIMP-1)-μπορεί να αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόκλησης της φάσης υποστροφής των αιμαγγειωμάτων.

Η ιστολογική εικόνα τόσο των επιφανειακών όσο και των εν των βάθει αιμαγγειωμάτων είναι η ίδια. Στο στάδιο πολλαπλασιασμού αποτελούνται από συγκυτιακά αθροίσματα στρογγυλών ενδοθηλιακών κυττάρων και περικυττάρων, κάποια από τα οποία σχηματίζουν διαυγείς και άλλα συμπαγείς δέσμες. Τα άφθονα περικύτταρα, οι ινοβλάστες και τα μαστοκύτταρα είναι επίσης χαρακτηριστικά. Κατά τη φάση υποστροφής τα ενδοθηλιακά κύτταρα επιπεδώνονται και τα αγγειακά κανάλια καθίστανται πιο εκτατικά δημιουργώντας μεγάλα αγγεία με λεπτά τοιχώματα. Νησίδια λιπώδους ιστού και ινώδη ημάτια σταδιακά αντικαθιστούν τα νεοπλασματικά κύτταρα. Η πολύστιβη βασική μεμβράνη παραμένει κατά τη διάρκεια ολόκληρου του κύκλου των αιμαγγειωμάτων.

Αγγειακές δυσπλασίες

Οι αγγειακές δυσπλασίες είναι συγγενείς βλάβες που έχουν ενδοθηλιακά κύτταρα με φυσιολογικό ρυθμό ανανέωσης και απονοσία υπερβολικού πολλαπλασιασμού. Αποτελούν δομικές ανωμαλίες του αγγειακού συστήματος και μπορεί να συντίθενται από τριχοειδή, φλέβες, λεμφαγγεία και αρτηρίες.

Η μη φυσιολογική ανάπτυξη κατά τη διάρκεια του σταδίου του δικτυοειδούς πλέγματος μπορεί να προκαλέσει δυσπλασίες. Τα διατεταμένα τριχοειδικά αγγεία του χορίου είναι δυνατόν να παρατηρηθούν στα port-wine stains και τις

κηλίδες χρώματος σολωμού, και μερικές φορές δεν παρατηρούνται καθόλου εμφανείς ιστολογικές ανωμαλίες, ειδικά κατά τη γέννηση.

Κλινικά χαρακτηριστικά και πορεία

Αιμαγγειώματα

Οι αρχόμενες βλάβες μπορεί να είναι κλινικά ήπιες και να μοιάζουν με αιμαγγή, μώλωπα (εκχύμωση), μικρή κηλίδα τηλεαγγειεκτασίας ή υπομελάγχωση. Τα επιφανειακά αιμαγγειώματα εξελίσσονται σε περιγεγραμμένα, ζωηρώς ερυθρά, επηρημένα, θολωτά οξίδια ή πλάκες ελαστικής σύστασης τα οποία μπορεί μερικώς να καταστούν λευκά μετά από πίεση. Τα εν τω βάθει αιμαγγειώματα έχουν το χρώμα του δέρματος ή κυανωπό και αποτελούν μια ευσυμπίεστη μάζα, της οποίας το μέγεθος μπορεί να κυμαίνεται, και η οποία σκουριάνει σε χρώμα με το κλάμα, την έντονη δραστηριότητα ή τη στήριξη στο προσβεβλημένο μέλος. Τα μικτά αιμαγγειώματα συνήθως έχουν μια εν των βάθει μάζα με ένα κεντρικό επιφανειακό στοιχείο. Η φάση υποστροφής των επιφανειακών αιμαγγειωμάτων γίνεται αισθητή όταν η βλάβη καθίσταται πιο μαλακή και εμφανίζονται αδιαφανείς, όρος γκρι περιοχές στο κέντρο της επιφάνειας. Οι εστίες αυτές προοδευτικά συρρέουν και επεκτείνονται κατά μήκος της περιφέρειας της βλάβης. Η υποχώρηση των εν τω βάθει βλαβών είναι πιο δύσκολο να γίνει ορατή. Παρ' όλα αυτά, ο συγχρονισμός και η εξέλιξη είναι ισοδύναμα. Στο 40% των ασθενών περίπου καταλείπονται υπολειμματικές μόνιμες δερματικές αλλοιώσεις μετά την ολοκλήρωση της υποστροφής, στις οποίες περιλαμβάνονται ουλοποίηση, ατροφία, πλεονάζον δέρμα, αποχρωματισμός και τηλεαγγειεκτασίες. Το 50% περίπου των βλαβών εμφανίζονται στο κεφάλι και στο λαιμό, ενώ 25% αυτών εμφανίζονται στον κορμό· η περινείκη χώρα αποτελεί επίσης μια περιοχή προτίμησης και στα δύο φύλα.

Μπορεί να υπάρχουν μονήρεις ή πολλαπλές βλάβες στα αιμαγγειώματα της βρεφικής ηλικίας.

Τα μισά περίπου από τα αιμαγγειώματα είναι παρόντα κατά τη γέννηση. Τα εναπομείναντα συνήθως καθίστανται εμφανή μέσα στον πρώτο μήνα της ζωής. Μια χαρακτηριστική φάση ανάπτυξης ακολουθεί την αρχική εμφάνιση που διαρκεί 6-10 μήνες, αν και ένα εν τω βάθει αιμαγγειώμα μπορεί να συνεχίζει να μεγαλώνει αργά για μερικούς ακόμη μήνες. Το μεγαλύτερο μέγεθός του το αποκτά συνήθως στο τέλος του 1ου έτους. Τα περισσότερα απ' αυτά υπόκεινται σε αυτόματη υποστροφή, κατά μέσο δρο σε 2-6 χρόνια. Παρ' όλα αυτά, τα αιμαγγειώματα που εντοπίζονται πάνω από το χείλος, την παρωτίδα ή την περιφέρεια της φινός φαίνεται ότι παραμένουν ή υποστρέφονται μερικώς.

Αγγειακές δυσπλασίες

Μερικοί τύποι αγγειακών δυσπλασιών, ειδικά οι φλεβικές ή αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες, κλινικά μοιάζουν αρκετά με τα αιμαγγειώματα της βρεφικής ηλικίας. Είναι συνήθως παρούσες κατά τη γέννηση, αλλά δεν έχουν την τάση να υποστρέφονται αυτόματα και γενικά αναπτύσσονται σε αναλογία με το παιδί. Οι κηλιδώδεις βλάβες χρώματος σολωμού (ωχρά αιμαγγειώματα) παίρνονται συνήθως τη μορφή ανώμαλων, θαμπών, ερυθρο-ορός κηλιδωδών περιοχών, οι οποίες φέρουν λεπτές, γραμμοειδείς τηλεαγγειεκτασίες. Ο αυχένας αποτελεί την πιο συχνή περιοχή εντόπισης. Στη συνέχεια ακολουθούν οι βλάβες στην περιοχή του μεσοφρόνου, του μετώπου, των άνω βλεφάρων, της κορυφής της μύτης ή του άνω χειλούς. Οι βλάβες του προσώπου τείνουν να εξασθενούν γρήγορα μέσα σ' ένα χρόνο, αν και κάποιες απ' αυτές μπορεί να γίνουν ξανά ορατές. Οι αυχενικές βλάβες είναι περισσότερο επίμονες, και οι μισές απ' αυτές είναι εμφανείς στην ενήλικο ζωή.

Τα port-wine stains είναι σχεδόν πά-

ντα παρόντα κατά τη γέννηση. Ποικιλλούν σε χρώμα από ανοικτό ροζ έως βαθύ κόκκινο ή πορφυρό και σε μέγεθος από μερικά έως πολλά εκατοστά σε διάμετρο. Το πρόσωπο αποτελεί την πιο συχνή θέση εντόπισης, συνήθως με μια αρκετά σαφή διακοπή των ορίων τους στη μέση γραμμή. Γενικά, η περιοχή της επιφάνειάς τους παραμένει αμετάβλητη σχετικά με το μέγεθος του σώματος. Οι βλάβες του προσώπου έχουν την τάση να καθίστανται προοδευτικά πιο σκούρες κατά τη διάρκεια της ζωής, καθώς και επηρομένες και πεπαχυσμένες, ενώ οι βλάβες του κορμού και των άκρων τείνουν να εξασθενούν με τα χρόνια.

Επιτλοκές

Αιμαγγειώματα

Οι διαβρωμένοι ή τραυματισμένες βλάβες, και μάλιστα εκείνες οι οποίες έχουν μεγάλο μέγεθος τείνουν να αιμορραγούν.

Εξέλκωση μπορεί να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια του ταχέως πολλαπλασιασμού στη γεννητική χώρα ή σε θέσεις που είναι ευάλωτες σε τραυματισμό, όπως είναι τα αντιά, η μύτη ή τα χειλή.

Λοιμώξη αναπτύσσεται δευτερογενώς επί εξελκώσεως και είτε περιορίζεται στο δέρμα είτε εξαπλώνεται στους εν τω βάθει ιστούς.

Η καρδιακή ανεπάροχεια είναι μια σπάνια επιπλοκή που συνδέεται συνήθως με ευμεγέθη ή πολυνάριθμα αιματογενή ιώματα.

Τα συστηματικά αιμαγγειώματα χαρακτηρίζονται από την ανάπτυξη όγκων σε πολλά όργανα. Οι εκτεταμένες συστηματικές βλάβες προκαλούν υψηλή θνητότητα.

Το σύνδρομο Kasabach-Merritt χαρακτηρίζεται από κατανάλωση παραγόντων πήξεως, που συνδέεται με μονήρες εν τω βάθει αιμαγγειώματα μεγαλύτερου μεγέθους ή σπανίως με πολλαπλά μικρά αιμαγγειώματα ή σπλαχνικά αγγειώματα.

Διαταραχή της όρασης παρατηρείται όταν τα αιμαγγειώματα εντοπίζονται στα

βλέφαρα οδηγώντας πιθανόν σε αποφασική αιμβλυστρία ή αστιγματισμό.

Απόφραξη των αεραγωγών μπορεί να εμφανιστεί όταν υπάρχει αιμαγγείωμα υπογλωττιδικό και η κατάσταση αυτή είναι πιο πιθανή όταν η δερματική βλάβη εντοπίζεται στο λαιμό. Η προσβολή της φινός στη νεογνική περίοδο μπορεί να επηρεάσει επίσης την αναπνοή όπως επίσης και τη λήψη τροφής.

Η απόφραξη της εξωτερικής ακοντίκης οδού από αιμαγγείωμα μπορεί να διαταράξει την ακοή σε σύντομο χρονικό διάστημα.

Είναι δυνατόν να προκληθεί παραμόδωση οστών εξαιτίας της απευθείας πίεσης από τον όγκο.

Αγγειακές δυσπλασίες

Σοβιαρές επιπλοκές σημειώνονται όταν μια αγγειακή δυσπλασία ανήκει σε σύνδρομο ανωμαλιών διαφόρων οργάνων.

Οι εκδηλώσεις των επιπλοκών εξαρτώνται από τα όργανα που έχουν προσβληθεί καθώς από το είδος της βλάβης.

Τα ομαλά αιμαγγειώματα (port-wine stains) συνδέονται με οφθαλμικά προβλήματα, το πιο σοβαρό από τα οποία είναι το γλαύκωμα.

Το σύνδρομο Sturge-Weber χαρακτηρίζεται από οφθαλμικές ανωμαλίες, χοριοειδείς αγγειακές δυσπλασίες και ομόπλευρο port-wine stain στην περιοχή του προσώπου. Οι αιθενείς μπορεί να εμφανίσουν σπασμούς, νευρολογικές διαταραχές, ημιπάρεση ή ημιπληγία, γλαυκωμα, αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, ακόμη και τύφλωση.

Το υποκείμενο οίδημα των μαλακών
ιστών και/ή η οστική υπερτροφία αποτε-
λούν μερικές φορές επιπλοκές των port-
wine stains.

Διάγνωση και διαφορική διάγνωση

Αιμαγγειώματα

Στο 95% των περιπτώσεων η διάγνωση τίθεται μόνο με βάση το ιστορικό και τη

φυσική εξέταση. Η διάγνωση τεκμηριώνεται με την παρουσία αγγειακών όγκων τυπικής εμφάνισης σε συνδυασμό με το ιστορικό παρουσίας της βλάβης κατά τη γέννηση ή ανάπτυξής του σε μικρό χρονικό διάστημα μετά, καθώς και με το χαρακτηριστικό πολλαπλασιασμό κατά την πρώιμη βρεφική ηλικία και τις φάσεις υποστροφής συνήθως ένα χρόνο μετά.

Τα αιμαγγειώματα θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από διάφορα δερματικά νεοπλάσματα και ανωμαλίες, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται κάποιες αγγειακές δυσπλασίες, το πυογόνο κοκκίνιμα, η μυοϊνωμάτωση, οι σπιλοί αρακτοειδών και επιθηλιοειδών κυττάρων, οι δερμοειδείς κύντεις κ.λπ.

Αγγειακές δυσπλασίες

Οι αγγειακές δυσπλασίες συχνά έχουν κοινά κλινικά χαρακτηριστικά με τα αιμαγγειώματα. Τα σημεία κλειδιά για τη διάγνωση συνίστανται σε: 1) Ιστορικό παρουσίας της βλάβης κατά τη γέννηση, 2) Απονοία της τάσης για αυτόματη υποστροφή και 3) Συχνή παρουσία άλλων στοιχείων στην περιοχή της βλάβης, όπως port-wine staining, αγγειωματωδών εκκρινών σπιλων και περιγεγραμμένου λεμφαγγειώματος. Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι επιβοηθητικό το υπερηχογράφημα και η υπολογιστική τομογραφία, καθώς και η μαγνητική τομογραφία.

Τα port-wine stains θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν σαφώς από τις κηλίδες χρώματος σολωμού εξαιτίας της σημαντικής διαφοράς τους δύον αφορά στην έκβαση. Τα σημεία κλειδιά είναι οι κλινικές εκδηλώσεις και η κλινική τους πορεία.

Θεραπεία

Αιμαγγειώματα

Εξαιτίας της καλοήθους φύσης τους και της αυτοπεριοριζόμενης πορείας τους, η καλύτερη πολιτική για τα περισσότερα αιμαγγειώματα είναι η μη επεμβατική

τακτική. Οι αισθενείς θα πρέπει να καθησυχάζονται σε ότι αφορά την έκβαση και να προτρέπονται να κάνουν συγχρέσεις.

Το καλύτερο είναι να φωτογραφίζονται σε τακτά χρονικά διαστήματα για την καταγραφή της μεταβολής των βλαβών κατά τη φάση παρακολούθησης.

Θα πρέπει να παρέχεται τοπική φροντίδα για την αποφυγή εξέλκωσης και δε ντεροπαθούς λοίμωξης, ειδικά στις βλάβες της γεννητικής περιοχής.

Στις θεραπείες που εφαρμόζονται συχνότερα περιλαμβάνονται τα αντιβιοτικά, οι κρέμες φραγμού και οι βιο-περιδετικοί επίδεσμοι.

Σε ένα μικρό αριθμό αισθενών ενδεικνυται θεραπεία:

- Σε περιπτώσεις απειλητικών για τη ζωή και τις ζωτικές λειτουργίες αιμαγγειωμάτων (π.χ. εκείνων που προκαλούν διαταραχές της όρασης και της λήψης τροφής, απόφραξη αεραγωγών, σύνδρομο Kasabach-Merritt και καρδιακή ανεπάρκεια).
- Σε περιπτώσεις αιμαγγειωμάτων που εντοπίζονται σε συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις που τείνουν να καταλείπουν μόνιμες ουλές ή παραμορφώσεις (π.χ. οι βλάβες που εντοπίζονται στη μύτη, στα χελιδη, στα αυτιά και στην περιοχή του μεσοφρούν).
- Σε περιπτώσεις μεγάλων αιμαγγειωμάτων του προσώπου, ειδικά εκείνων που εμφανίζουν μια έντονη χροιακή συμμετοχή η οποία τείνει να καταλείπει μόνιμη ουλή.
- Σε περιπτώσεις μικρών αιμαγγειωμάτων που εντοπίζονται σε εκτεθειμένες περιοχές και εφόσον δεν είναι πιθανή η πρόκληση ουλοποίησης ή σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη θεραπεία.
- Στην εξέλκωση.
- Σε περιπτώσεις μισχωτών αιμαγγειωμάτων που είναι πιθανό να δημιουργήσουν σημαντικό ινωλιπώδη ιστό μετά την υποστροφή.