

·述评·



脉管异常类疾病的分类及相关临床问题

刘文英

【摘要】 脉管异常类疾病是一组以血管和淋巴管病变为主的疾病,多发生于儿童。不同类型脉管异常类疾病具有各自的病理生理及临床特征。准确合适的分类有利于临床决策和预后的改善。目前对脉管异常类疾病的发病机制尚不十分清楚,新的分类越来越细,治疗理念和技术也不断更新,而临床诊疗上仍然存在治疗时机、指征、治疗方法等不明确或有争议的现象,亟待进一步完善与规范。本文旨在阐述脉管异常类疾病的分类及相关临床问题。

【关键词】 血管瘤;血管畸形;淋巴管畸形;儿童

【中图分类号】 R732.2

Classifications and clinical managements of vascular abnormalities. Liu Wenying. Department of Pediatric Surgery, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China. Corresponding author: Liu Wenying, Email: wenyin@126.com

【Abstract】 Vascular abnormalities are a diverse group of vascular and lymphatic diseases occurring frequently in children. Different clinical types have their unique pathophysiological characteristics so that classifying accurately and treating properly are essential. Considering that the etiology and mechanism of these diseases have not been fully elucidated and new methods and technologies are emerging continuously, the standardization of vascular abnormalities has become more imperative. This paper summarizes the classifications, growth characteristics, diagnostics, treatment options and current dilemmas of vascular anomalies.

【Key words】 Hemangioma; Vascular Malformations; Lymphatic Malformations; Child

脉管异常类疾病是一组以血管和淋巴管病变为主的疾病,多发生于儿童。其分类方法几经变迁,新分类方法为临床诊治提供了重要指导,其基本意义在于明确了不同类型有不同的病理特征和完全不同的临床表现,处理原则与治疗方案也大相径庭。准确合适的分类有利于治疗决策和预后的改善。目前关于脉管异常类疾病的发病机制尚不十分清楚,以致在临床诊疗理念与技术不断更新的同时,临床上仍然存在很多诊疗不规范的问题。不断更新的脉管异常类疾病分类方法虽然为临床决策提供了重要帮助,但更新后更加细化的分类也给临床带来新的困惑,如何使分类更加准确和实用目前尚有一定的距离。本文旨在阐述脉管异常类疾病的分类及相关临床问题。

一、脉管异常类疾病的分类与变迁

脉管异常类疾病(vascular abnormalities)是指包括血管瘤(hemangiomas)、血管畸形(vascular malformations)、淋巴管畸形(lymphatic malformations)在内的一大类疾病,是儿童常见疾病之一^[1]。传统上对于这类疾病主要根据病变外观颜色及形态特征,采用描述性分类,如分为草莓状血管瘤、蔓状血管瘤、葡萄酒色斑等;后来人们又根据其解剖学及胚胎学特点分为毛细血管瘤、海绵状血管瘤、囊状血管瘤、内皮瘤等。

1982年, Mulliken和Gloweki从细胞生物学及病理学角度提出的分类方法,主要根据有无血管内皮细胞异常增殖,将传统分类的脉管异常类疾病从本质上分为血管瘤(也有作者翻译为血管肿瘤—vascular tumors)和脉管畸形(vascular malformations)两类^[2]。血管瘤(hemangiomas)具有血管内皮细胞异常增殖的主要病理

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.001

基金项目:国家自然科学基金(编号:81401606);四川大学优秀青年学者基金(编号:2015SU04A15)

作者单位:四川省医学科学院;四川省人民医院;电子科技大学医学院;儿童医学中心小儿外科(四川省成都市,610072), Email: wenyin@126.com

特征,包括婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma)、先天性血管瘤、簇(丛)状血管瘤、卡波西血管内皮瘤、梭状细胞血管内皮瘤等;其中最常见是婴幼儿血管瘤,临床表现呈现典型的增生期-静止期(或消退前期)-消退期过程。脉管畸形(vascular malformation)包括血管畸形与淋巴管畸形,系胚胎发育过程中血管、淋巴管发育异常,血管、淋巴管过度发育或分化异常所致,没有血管内皮细胞的异常增殖,临床上也无上述增生期-静止期-消退期的表现^[3]。由于血管瘤及脉管畸形在少数患者中可同时存在,或者血管瘤还可与淋巴管畸形、脂肪瘤、纤维瘤共同存在。因此,临床上将这一大类疾病都归类于脉管异常类疾病。

此后,Jackson(1993年)^[4]和Suen(1995年)^[5]在Mulliken等的基础上进行了补充和完善,更新了上述分类标准。1996年国际脉管异常疾病研究协会(International Society for the Study of Vascular Anomalies,ISSVA)正式采用了血管瘤和脉管畸形的分类方法^[6]。此后虽又进行了更新,但其基本特点及原则未变^[7]。

2018年ISSVA在阿姆斯特丹对血管瘤和脉管畸形的分类系统进行了最新修订,增加了一些新病种的分类,包括一些相对少见的特殊类型血管瘤及动静脉畸形,如卡波西样血管内皮瘤、CLOVES综合征(CLOVES syndrome)和PWS综合征(Parks Weber syndrome,PWS)等复杂血管瘤、血管畸形、淋巴管畸形等。但分类框架、原则仍然没有太大变化^[8]。另外,也有一些少见特殊类型的脉管异常类疾病目前尚无法准确分类,有学者认为可期待将来基因等新技术的发展,根据基因表达情况来分类^[9]。

上述分类方法给脉管异常类疾病的临床诊治带来了重大影响,有利于临床医生对于不同种类疾病做出正确判断和选择合适的治疗时机及相应治疗方案,且在处理相应并发症以及预后评估上也颇具实际意义。

二、新分类的脉管异常类疾病

(一)血管瘤

血管瘤又分为良性、局部侵蚀性/交界性以及恶性三大类。良性血管瘤主要包括婴幼儿血管瘤、先天性血管瘤(快速消退型、非消退型、部分消退型)、簇(丛)状血管瘤、梭状细胞血管瘤、上皮样血管瘤、肉芽肿样血管瘤等;局部侵蚀性/交界性血管瘤主要包括卡波西样血管内皮瘤、网状血管内皮瘤等;恶性血管瘤主要包括上皮样血管内皮瘤、血管肉瘤等^[7]。婴幼儿血管瘤是临床最常见、最具代表性的类型,多于婴儿出生时或出生后不久(1月龄之内)出现,发病率约4.5%,以女性多见,约80%为单发病变,20%为多发。发病率与出生体重有关,在出生体重<1 000 g的早产儿中,发病率可高达22%^[10]。婴幼儿血管瘤具有血管内皮细胞增殖和增殖后自然消退的生物学特性,增殖期表现为毛细血管扩张,周围呈晕状白色区域,迅速变为红斑并高出皮肤。随婴儿生长发育,约在4周以后快速生长,此时常是家长最迫切寻求治疗的时期。一般至患儿4至5月龄时,快速增殖期结束,6月龄左右进入静止期,此后再进入消退期。通常消退较缓慢,病损由鲜红色变为暗紫色、棕色,皮肤可呈花斑状。50%~60%的婴幼儿血管瘤可在5年内完全消退;75%在7年内消退;10%~30%可持续至10岁左右消退,但也有的不完全消退^[11]。因此血管瘤的整个消退完成期最迟可以至10~12岁。较大面积的血管瘤消退后可能遗留局部色素沉着、浅瘢痕、皮肤萎缩下垂等。

一些特殊部位(如面部、关节、眼眶周围等处)的血管瘤,不但可导致畸形、毁容,还可影响运动功能,如闭眼不全、张口运动受限等,甚至更为严重的后果,如失明、呼吸道梗阻等;部分患者还可能发生血管瘤破溃、继发感染,特别是在皮下脂肪丰富及皮肤皱褶多、容易摩擦的部位,如会阴部等,严重者可能出现全身感染^[9,11,12]。

就发生部位而言,口腔颌面部血管瘤约占60%,其中大多数发生于面颈部皮肤、皮下组织,极少数见于口腔黏膜。部分血管瘤也可以发生于皮下组织、肌肉内,少数可发生于内脏。皮下血管瘤可使局部轻微隆起,皮肤色泽正常或呈青紫色,肿块质地软而边界清楚。

另外,还有一些少见类型的血管瘤,临床表现不具上述典型性,治疗方面会有一定的特殊性。

(二)脉管畸形

最新分类的脉管畸形主要包括毛细血管畸形、静脉畸形、动静脉畸形、动静脉瘘及淋巴管畸形等,是由血管、淋巴管过度发育或分化异常所致,没有血管内皮细胞的异常增殖,临床表现也无上述增生期-静止期-消退期的表现,不予干预通常不会自然消退。

目前对复杂、特殊类型的脉管畸形倾向于通过各类脉管畸形组成成分的英文首字母来命名这些疾病。这些组成成分包括:毛细血管(capillary,C)、静脉(vein,V)、淋巴管(lymphatic,L)、动脉(artery,A)。如传统

的 Klippel-Trenaunay 综合征(KTS)按照上述方法可被称为 CLVM, Parkes Weber 综合征(PWS)可以 CAVM 表示。这种按首字母组合而成的命名法准确、简洁,更方便于数据储存和跨学科讨论^[7]。

此外,脉管异常类疾病还可以根据病灶内血流速度分为慢流速型或快流速型;根据病灶的分布情况又可分为局灶性、多灶性、节段性以及不确定性;根据病灶深度则可分为表浅、深部、混合、网状以及其他等^[7]。

三、目前脉管异常类疾病诊治现状及存在的问题

(一)治疗方法不断更新

随着对脉管异常类疾病病理和临床特征认识的深入,其治疗理念以及药物、手术或者其他治疗手段也在不断更新。目前脉管异常类疾病的治疗方法大致包括:口服药物(如对婴幼儿血管瘤可口服普萘洛尔、西罗莫司、西地那非等)、激光治疗、光动力、手术切除、硬化剂注射疗法以及多种方法综合治疗等^[13-22]。

尤其要提及的是, Léauté-Labrèze 等^[14]于2008年在《新英格兰医学》上发表普萘洛尔治疗血管瘤的临床效果,一些新的硬化剂(如聚多卡醇等)在治疗血管畸形与淋巴管畸形方面应用日益广泛,而其他一些处理脉管异常类疾病的方法,如口服西罗莫司(雷帕霉素)、西地那非等,也逐渐应用于治疗淋巴管畸形及复杂脉管畸形疾病^[18]。这使过去部分治疗困难或治疗风险较高、治疗代价非常大的脉管异常也能获得适宜的治疗和较为满意的疗效^[15]。

临床上,普萘洛尔治疗血管瘤的疗效已得到广泛认可,近期有研究发现噻吗洛尔眼药水外敷治疗较为表浅的血管瘤,也显示出其有效性,且不良反应发生率较低,因此大家认为普萘洛尔与噻吗洛尔治疗血管瘤是安全有效的,且不良反应少^[19,20]。激素治疗对大多数婴幼儿血管瘤有效,对生长迅速的婴幼儿血管瘤,根据具体情况可选择口服或瘤体注射的方法,使血管瘤明显缩小及停止生长,尤其对一些特殊部位(如眼眶周围、会阴部、关节等部位)的血管瘤,选用瘤体注射激素的方法可以避免更严重的并发症。而硬化剂注射治疗,尤其是近年来较广泛使用的新型泡沫硬化剂聚多卡醇(聚桂醇)以及抗肿瘤药物平阳霉素(博来霉素)等,对血管畸形、淋巴管畸形及部分难治性血管瘤均适用,局部注射后能闭塞管腔,使局部形成纤维组织,最终使病灶退化、萎缩^[21]。而介入治疗用于较为深部的内脏血管瘤、血管畸形(如动静脉畸形)和复杂的脉管畸形等,也有其特殊的适应证。

自2010年以来,不断有文献报道口服西罗莫司成功治疗多种复杂脉管异常类疾病,如血管瘤 PHACE 综合征、卡波西样血管内皮瘤伴 KM 现象、簇(丛)状血管瘤、复杂淋巴管畸形、毛细血管淋巴管静脉畸形、蓝色橡胶水疱痣综合征以及 Maffucci 综合征等^[9]。此外,近年来也有不少口服西地那非成功治疗复杂淋巴管畸形的报道^[18]。虽然目前尚不清楚该治疗复杂脉管异常类疾病的机理,适应证也存在争议,但当传统的首选治疗方案无效的情况下,其也不失为一种备选的治疗方案。手术治疗虽然日益减少,但仍然是部分血管瘤、血管畸形和恶性血管瘤(非常少见,如恶性血管内皮瘤)主要的选择方法之一,对于某些独立且较小、非头面部的病灶也仍然存在明确使用指征^[22]。

(二)治疗方法不断更新后面临的新问题

新概念、新技术、新方法的应用确实给临床医生和病人带来了诸多益处。但与此同时也带来了疗程不确定,剂量不明确,治疗时机和适应证不明确等问题。另外,对于有很大概率自然消退的血管瘤,临床上具体到某一病人,如何判断其自然消退的可能性或具体时间(几乎每个患儿家长都会询问),对于每一个具体病例,目前是否需要干预?如何干预治疗?最佳治疗时机是什么?面对各种不同类型脉管异常类疾病的多种治疗方法,临床上如何针对具体病例选择适当的治疗方法及指征等,仍然不十分清楚。

又如上文提到的普萘洛尔、噻吗洛尔治疗血管瘤,其对患儿生长发育有无远期影响?平阳霉素/博来霉素注射治疗是否真正存在远期肺纤维化的可能性?激素治疗血管瘤效果确切,然而如何避免可能发生的感染、水钠潴留、生长发育迟缓、高血压、免疫抑制、局部病灶出现溃疡后导致的组织缺失,以及部分病例对激素不敏感后如何选择下一步治疗方法?如何避免放射核素治疗颜面部病灶导致局部组织萎缩,产生萎缩性瘢痕影响面容?(这个对病人心理影响非常负面,甚至不能排除其远期恶变的可能性)激光治疗、手术治疗后创面是否存在组织功能损害或影响美观以及如何判断与处理?关于西罗莫司治疗血管瘤,目前临床上很多情况是在一线治疗方式无效或病情反弹时采取,那么其是否是在使用一线药物的基础上发挥作用?对于较为少见的特殊类型血管瘤及动静脉畸形,如卡波西样血管内皮瘤、KTS 和 PWS 综合征等,在临床实际工作

中如何制定有效而毒副作用小的个性化处理方案?这些都是临床医生需要面对及解决的实际问题。

另外,临床工作中应如何避免过度医疗,如何防止在治疗过程中造成新的损害?有些损害甚至是比较原来血管瘤、脉管畸形更加严重的危害,应该如何规避?这一系列问题是需要引起临床重视的重要课题。

四、关于脉管异常类疾病分类与更新对临床诊治意义的思考

虽然目前脉管异常类疾病分类方法的更新以及相关诊疗共识、指南等不断在一些专业学术杂志和学术活动中得到介绍,但在临床实际工作中,仍然存在一些困惑。因此,提醒临床医生对脉管异常类疾病的治疗需要根据具体病例针对性地选择治疗时机与治疗方案,应综合考虑患儿年龄、病灶大小、部位及范围、社会环境、经治医生的经验与习惯,甚至患儿与家长的依从性等实际情况。具体而言,个性化治疗方案应包括在专科医师密切观察下的保守处理、病灶局部外敷药物、口服药物、局部注射激素、抗肿瘤药物(平阳霉素/博来霉素等)、脉冲染料激光治疗和手术切除以及一些微创、介入、硬化剂方法等^[16-18]。特别对于一些相对少见的脉管异常类疾病,更需要根据患者具体情况制定个性化治疗方案。

在新分类方法更加细化的同时,我们也应该看到实际工作中,临床医师反而难以掌握,甚至在这些更新面前无所适从,因为过细的分类方法需要更多的检查,而这些检查可能是有创的或者需要等待更长的时间(如病理检查等);在等待过程中,也可能导致处理的滞后或者延误。另外,由于脉管异常类疾病常涉及人体多个系统,诊疗方面可与多个医学专业(如小儿外科、口腔科、整形科、耳鼻喉头颈外科、皮肤科、介入科、血管外科、甚至病理科等专业)相关,各专业的医师如何真正掌握和应用这种复杂的分类方法,仍然是有待商榷的问题。

尽管现在的分类方法还在不断更新,但有无血管内皮细胞的异常增生,这是血管瘤与脉管畸形最本质的区别,也确定了其在临床表现上是否存在自然消退的可能,以及是否必须进行干预。这应该是新分类方法的最重要最基本的意义,将其分为两大类疾病以后,明确了这两大类疾病具有完全不同的转归,从而为临床制定干预原则提供了重要参考。

参考文献

- Esposito F, Ferrara D, Di Serafino MA, et al. Classification and ultrasound findings of vascular anomalies in pediatric age: the essential[J]. J Ultrasound, 2019, 22(1): 13-25. DOI: 10.1007/s40477-018-0342-1.
- Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics[J]. Plast Reconstr Surg, 1982, 69(3): 412-422.
- Taghinia AH, Upton J. Vascular anomalies[J]. J Hand Surg Am, 2018, 43(12): 1113-1121. DOI: 10.1016/j.jhsa.2018.03.046.
- Jackson IT, Carreño R, Potparic Z, et al. Hemangiomas, vascular malformations, and lymphovenous malformations: classification and methods of treatment[J]. Plast Reconstr Surg, 1993, 91(7): 1216-1230.
- Waner M, Suen JY. Management of congenital vascular lesions of the head and neck[J]. Oncology (Williston Park), 1995, 9(10): 989-994.
- Powell J. Update on hemangiomas and vascular malformations[J]. Curr Opin Pediatr, 1999, 11(5): 457-463.
- Dasgupta R, Fishman SJ. ISSVA classification[J]. Semin Pediatr Surg, 2014, 23(4): 158-161. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.016.
- International society for the study of vascular anomalies. ISSVA classification for Vascular Anomalies[EB/OL][2019-08-06]. <http://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>.
- Sandbank S, Molho-Pessach V, Farkas A, et al. Oral and topical sirolimus for vascular anomalies: a multicentre study and review[J], 2019. DOI: 10.2340/00015555-3262. [Epub ahead of print]
- Léauté-Labrèze C, Harper JJ, Hoeger PH. Infantile haemangioma[J]. Lancet, 2017, 390(10089): 85-94. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00645-0.
- Gupta A, Verma A, Dhua A, et al. Vascular anomalies: a pediatric surgeon's perspective[J]. Indian J Pediatr, 2017, 84(8): 612-617. DOI: 10.1007/s12098-017-2355-8.
- Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution[J]. J Pediatr, 1997, 131(4): 643-646.

- 13 Bota M, Popa G, Blag C, et al. Infantile hemangioma: a brief review[J]. Clujul medical, 2015, 88(1): 23-27. DOI:10.15386/cjmed-381.
- 14 Léauté-Labrèze C, Dumas De La Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2649-2651. DOI:10.1056/NEJMc0708819.
- 15 Nassiri N, Thomas J, Cirillo-Penn NC. Evaluation and management of peripheral venous and lymphatic malformations[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2016, 4(2): 257-265. DOI:10.1016/j.jvsv.2015.09.001.
- 16 Kennedy TL, Whitaker M, Pellitteri P, et al. Cystic hygroma/lymphangioma: A rational approach to management[J]. Laryngoscope, 2001, 111(11, pt 1): 1929-1937. DOI:10.1097/00005537-200111000-00011.
- 17 Coffin CM, Dehner LP. Vascular tumors in children and adolescents: a clinicopathologic study of 228 tumors in 222 patients[J]. Pathol Annu, 1993, 28 Pt 1: 97-120.
- 18 Swetman GL, Berk DR, Vasanawala SS, et al. Sildenafil for severe lymphatic malformations[J]. N Engl J Med, 2012, 366(4): 384-386. DOI:10.1056/NEJMc1112482.
- 19 Leaute-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma[J]. N Engl J Med, 2015, 372(8): 735-746. DOI:10.1056/NEJMoa1404710.
- 20 Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy[J]. N Engl J Med, 2008, 359(26): 2846. DOI:10.1056/NEJMc086443.
- 21 Legiehn GM, Heran MK. Venous malformations: Classification, development, diagnosis, and interventional radiologic management[J]. Radiol Clin North Am, 2008, 46(3): 545. DOI:10.1016/j.rcl.2008.02.008. DOI:10.1016/j.rcl.2008.02.008.
- 22 Richter GT, Braswell L. Management of venous malformations[J]. Facial Plast Surg, 2012, 28(6): 603-610.

(收稿日期:2019-07-19)

本文引用格式: 刘文英. 脉管异常类疾病的分类及相关临床问题[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(8): 621-625. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.001.

Citing this article as: Liu WY. Classifications and clinical managements of vascular abnormalities[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(8): 621-625. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.001.

试验性研究中的“干预”

经典的临床流行病学将临床研究从不同维度进行了分类,这些维度经过了组合就形成了我们常见的各类研究类型。对小儿外科医生来说,了解各类临床研究的特点和应用条件是合理设计临床研究的第一步。例如,临床中对接受同一类型手术的患儿使用不同的方案进行止疼,这里面是否存在所谓的“干预”呢?对患儿使用不同的方案进行止疼是否是我们所说的“干预”呢?答案是否定的,因为上面举例的研究中,研究并未影响患者的常规诊疗,而仅仅是对患者的用药情况、疗效、安全性进行观察和记录,因此属于观察性研究。从这个例子我们能看出,所谓的干预,并不是简单地指对研究对象是否采取了干预措施,而是指人为的给予研究对象某种特定的暴露,从而便于观察其结局有无差异。

真实验与类实验

实验性研究的分类并不简单。但是最基本的分类只有一个,就是是否是“真实验”。所谓的真实验,说白了就是真真正正的实验,排除了所有能看到的影响因素,只针对某一个已知因素展开后续的研究。真实验的确认方法也很简单,在临床研究中只需要看三点:第一,是否正确的进行了随机分组;第二,是否选取了合理的对照;第三,是否采用了盲法。当答案都是“是”的时候,我们基本可以认定这是一个真实验。当然,如果缺了其中的几条,但只要整体形式基本相似,我们就可以把它定义为类实验。