

· 综述 ·

血管瘤分类及特殊血管瘤的研究进展

姚 伟 综述 李 凯 审校

血管瘤是小儿常见的良性肿瘤之一,发病率为 2.5%~12%^[1]。种类繁多,临床表现多样,不同血管瘤需要不同的治疗方法。以往血管瘤的分类方法不能反映血管瘤的生物学特征及临床特点,对临床治疗的指导意义有限,也不利于各种治疗方法效果的比较。新的分类存在多年,但一直未被普遍使用。现就血管瘤的分类方法及其中划归为特殊类型血管瘤的研究进展做一综述。

一、分类

血管瘤传统上分为毛细血管瘤、海绵状血管瘤、蔓状血管瘤和混合型血管瘤。但这一分类方法命名复杂,且与血管瘤的自然病程及临床特征无直接关联,在指导临床治疗及进行疗效的比较中难以发挥作用。1982 年 Mulliken 和 Glowacki 提出了生物学分类方法,它依据血管内皮细胞生物学特性、病理组织学特点及临床表现将血管瘤分为血管瘤(Hemangiomas)及血管畸形(Vascular malformations)两大类^[2]。血管瘤常于出生后 1 个月内出现,以血管内皮细胞的异常增生为特征,常伴有肥大细胞数量的增加,需经历增生期、稳定期和消退期,最终一部分血管瘤可以完全消退。血管畸形于出生时即已存在,但无血管内皮细胞的异常增生,以血管的形态发育异常为特征,生长速度与患儿发育同步,且从不消退。这种分类方法对血管病变的诊断、鉴别诊断、治疗方法的选择以及预后判断等,有更实际的指导作用。目前此分类方法逐渐被国内外学者采用,且已被国际血管异常研究协会(International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA)所采纳^[3]。

1996 年 Enjolras O 等根据血管瘤的生物学特性,提出了血管性肿瘤(Vascular tumor)的概念。它扩展了血管瘤的范围,包括了常见的婴儿型血管瘤、先天性血管瘤、复杂性血管瘤及综合症,同时还包括了 Kaposiform 血管内皮瘤、丛状血管瘤(tufted angioma, TA)、纺锤型细胞血管内皮瘤(spindle-cell hemangioendothelioma)、脓性肉芽肿(pyogenic gran-

uloma)等少见类型的血管瘤类型^[4]。Jackson 等^[5]认为按照血管造影、多普勒超声、磁共振显像结果所提示的血流动力学特点可以将血管畸形进一步分为高流量型血管畸形和低流量型血管畸形。这一分类方法为临床医师认识、区别两种不同类型血管发育异常(Vascular anomalies)的生物学行为、自然病程、组织学特征及愈后提供了依据。

二、先天性血管瘤

先天性血管瘤于患儿出生时即出现并已充分生长,无明显增生期,一般快速进入消退期或稳定不变^[6]。以往这类血管瘤归类为婴儿型血管瘤的一种临床亚型。近年来,有学者在组织学及免疫表型方面将先天性血管瘤与婴儿型血管瘤比较,发现两者存在明显的差异^[7]。先天性血管瘤好发于头面部及四肢近关节处,外观突起呈圆顶型,紫罗兰色,外围有一圈苍白晕。以毛细血管增生为主,由致密纤维组织分割成小叶状,周围有含铁血黄素沉积,局部有硬化和小叶性血栓,伴有壁薄的小叶中心引流血管形成。先天性血管瘤病变部位内皮细胞并不像婴儿型血管瘤那样高表达胎盘内皮细胞标志物,如 GLUT-1、LeY 抗原等,相反它不表达这些抗原。

先天性血管瘤是胎儿在宫内出现的,部分病例可于妊娠 4 个月时行产前超声检查发现^[8]。依据自然病程的不同,又分为两种亚型:快速消退型(Rapidly involuting, RICH)和非消退型(Noninvoluting, NICH)。两者最主要的区别在于 RICH 于生后快速进入消退阶段,且消退速度快于常见的婴儿型血管瘤,NICH 往往无自发消退,能保持肿瘤稳定不变。RICH 比 NICH 更向外生长,表面有毛细血管扩张,中央凹陷,或形成溃疡、瘢痕,偶尔有动静脉瘘^[9-10]。

三、Kaposi 样血管内皮瘤

Kaposi 样血管内皮瘤(Kaposiform hemangioendothelioma, KHE)是一种少见的具有侵袭性的血管性肿瘤,由 Zukerberg 等^[11]首先提出。目前 KHE 被认为是一种交界性肿瘤,具有侵袭性生长特性及低度恶性的组织学特征,但不表现远处转移^[12]。

KHE 好发于婴幼儿及儿童,大多于出生后 1 岁内发病,女性发病率略高于男性^[13]。以往观点认为该肿瘤好发于后腹膜,但事实上,75% 以上累及躯干、四肢皮肤和皮下的肿瘤,仅 18% 位于腹膜后^[14]。KHE 临床表现多样,皮肤病变为紫罗兰色或青紫色斑块,可向真皮下层、软组织快速浸润性生长。同时肿瘤也可呈多发病灶或侵犯内脏器官,产生压迫症状、发生出血、感染,有报道侵犯内脏器官的巨大肿瘤可导致 40%~50% 的死亡率^[15]。KHE 常伴发淋巴管瘤病,它是平滑肌细胞异常增殖紊乱的表现,呈弥漫性浸润或多发病灶,通常伴有块状硬化^[11]。

KHE 瘤细胞多为梭形血管内皮细胞,部分可为圆形、上皮样,瘤细胞之间形成细长的或新月体形血管间隙。肾小球样结构是本病的病理特点,它由圆形、梭形瘤细胞或部分上皮样细胞组成,内可含有含铁血黄素细颗粒和透明小球。瘤组织常呈多结节状,向四周浸润性生长,部份瘤内可见明显纤维化。免疫组化显示血管内皮细胞及部份梭形细胞常表达 CD34、CD31。最近报道 KHE 表达 VEGFA23,而不表达 GLUT1^[16]。丛状血管瘤(tufted angioma, TA)与 KHE 已明确区分为两种不同的疾病,但有学者^[17]发现 TA 与 KHE 存在动态转换,怀疑两者是同一疾病的不同阶段。有人认为 TA 梭形细胞及出血少见,以结节状排列为主。也有人提出 TA 可能是 KHE 的较小型形态^[18]。最近, Arai 等使用 D2-40 单克隆抗体作为淋巴内皮的标记物,鉴别不同的毛细血管瘤,认为 D2-40 是一种鉴别 KHE 和 TA 的实用免疫组化抗体,同时两者可能均来源于具有淋巴和血管内皮细胞分化特征的干细胞^[19]。

Kasabach-Merritt phenomenon (KMP) 最早于 1940 年被报道,它是指巨大毛细血管瘤同时伴有血小板减少的一类疾病,故当时称这一现象为 Kasabach-Merritt syndrom(KMS)。之后,凡是具有血管瘤或血管性病变出现血小板减少或凝血功能异常,无论症状轻重或者何种原因引起,都被认为是 KMS,导致这一术语使用范围扩大,因而存在一定的争议。1997 年 Sarkar^[20]将 KMS 改名为 KMP,它特指快速增大的血管性肿瘤伴有明显血小板减少(一般 $<100 \times 10^3/\mu\text{L}$)及消耗性凝血功能异常的一类现象。这类肿瘤病理往往是 KHE 或 TA,以前者多见。一般认为后腹膜 KHE 常伴有 KMP,但事实上,文献报道所有部位的病例中除个别病例外,大部分婴幼儿及儿童病例临床上均有血小板减少及低纤维

蛋白原症。Mulliken 等^[21]曾把 KHE 病变 $>5 \text{ cm}$ 作为是否出现 KMP 的临界值,但有学者发现病变 $<5 \text{ cm}$ 也可出现 KMP,因而肿瘤病变的大小或浸润范围并不能完全解释 KMP 出现的原因。

目前,对于 KHE 的治疗仍然是一件极具挑战性的工作,肿瘤几乎不能自发或在治疗诱导下完全消退。由于 KHE 具有侵袭性生长特性,常伴发 KMP,当出现致命性出血、侵犯脏器引发功能障碍时,往往需要高强度的治疗。手术完整切除肿瘤是首选的治疗方法,并能取得良好的治疗效果^[22]。但对于后腹膜等无法手术或颜面部等无法完整切除肿瘤的部位,往往需要多种治疗方法。但目前尚没有统一有效的标准化治疗方案。作为一线药物的皮质激素,虽然对于 KHE 的治疗效果不确定,有报道仅 10% 有确切的治疗效果^[20],但对于出现 KMP 的患儿,皮质激素可快速稳定、提高血小板数量。一般使用强的松龙 $2 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,极量可达 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,使用 3 d,4~5 周后逐渐减量^[23]。由于长春新碱(VCR)单独治疗 KHE 的疗效不确定,因而一般作为二线药物使用。但 VCR 配合皮质激素使用,可显著减少后者用量,降低长期副作用。近期有学者^[24]报道采用 VCR、更生霉素、环磷酰胺、甲氨蝶呤多种化疗药物合用的方案,治疗对激素、干扰素不敏感的患儿,能够在治疗 1 个月后使血管瘤缩小 70%,血小板恢复正常。由于干扰素可以引发永久性的神经毒副作用,而放射治疗对患儿的生长发育有长期影响,目前一般不推荐使用。

四、复杂性血管瘤

在有了较清晰的血管瘤分类的基础上,随着对血管瘤的研究深入,有学者发现一些特殊位置的血管瘤,如眶周、腰骶部、会阴部、面颈部的血管瘤,易出现溃疡、感染等并发症,且易并发其他多发畸形。对于这些特殊类型的血管瘤需引起注意,完善评估。

眼眶周围的快速增长的血管瘤通常会累及患侧视觉系统,如不及时治疗,可引起弱视、屈光不正、睑下垂等一系列后遗症^[25]。骶尾部血管瘤常伴有脊髓病变,包括脊柱裂、脊髓拴系。对于腰骶部中线部位的血管瘤,要进行详细的神经系统检查,以排除这些病变^[26]。会阴部血管瘤由于摩擦或尿、粪刺激,容易出现溃疡和感染,有些患儿也会存在泌尿生殖系统、肛门直肠畸形^[27]。

颌面部是婴儿型血管瘤最常见的发病部位,约占 60%。面颈部,尤其是胡须区域,包括下颌、颈部的血管瘤,易伴发咽部、舌下血管瘤,这些肿瘤在快

速增殖期容易侵犯呼吸道,导致咳嗽、喘鸣、声音嘶哑、呼吸困难^[28]。位于鼻尖部、外耳道的血管瘤易引起软骨变形,导致畸形发生,影响局部功能。节段性血管瘤(Segmental hemangioma, SH)较少见,但在颜面部的发生率>50%。节段性血管瘤表现为弥漫性、片状结构,节段样分布,并呈特征性解剖分布^[29]。有学者^[30]将节段性血管瘤分成4个主要的发病节段,分别为额颞区、上颌区、下颌区及额鼻区。

PHACES 综合症是一类多发畸形,包括:①后颅窝畸形(Posterior fossa malformation),包括 Dandy-Walker 畸形、脑萎缩、胼胝体发育不全等;②血管瘤(Hemangioma),主要是颜面部的节段性血管瘤;③动脉畸形(Arterial anomalies),包括动脉瘤和颈内动脉畸形;④心脏畸形和主动脉缩窄(Cardiac anomalies and coarctation of aorta);⑤眼部异常(Eye abnormalities),常见的有小眼症、先天性白内障等;⑥胸骨裂和脐上裂(Sternal cleft and supraumbilical raphe)^[31]。由于 PHACES 综合征颜面部好发于节段性血管瘤,所以对于这些患儿需进行超声机 MRI 检查,以除外相关综合症。

血管瘤一般可随随访观察,但这些复杂性血管瘤易引起并发症,导致受累器官出现畸形或功能障碍,因而需早期积极治疗。激素治疗效果较好,是一种主要手段。Bennett 报道^[32]84%的患儿口服皮质类固醇激素后,处于活跃增生性损害缩小或停止生长,所以推荐在第1个月内服强的松 $2 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,如损害有消退或缩小,剂量逐渐减少。激素、皮质类固醇激素剂量与有效率成正相关。激素也可瘤内局部注射,以减少全身使用可能发生的并发症。Kushner^[33]使用瘤内注射皮质类固醇激素治疗眶周血管瘤,85%的患儿表现为中效或显效,弱视减少到16%,眶周注射少见的并发症有视网膜动脉闭塞、眼睑坏死、皮下脂肪萎缩。由于复杂性血管瘤的位置特殊,手术根治困难,往往仅能部分切除肿瘤。

血管瘤是婴幼儿最常见的血管肿瘤,治疗方法繁多,约80%的血管瘤可自行消退,目前提出了防止对血管瘤过度治疗的概念。当然,这首先要求临床医师能够正确区分血管瘤及血管畸形、以及少见特殊类型的血管瘤,只有这样才能针对不同的血管瘤制定最佳的治疗方案,达到理想的治疗效果。

参考文献

- 1 肖现明. 临床小儿外科学——新进展、新理论、新技术[M]. 上海:复旦大学出版社,2007,442-453.
- 2 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.
- 3 Mulliken JB, Young AE. Vascular birthmarks: Hemangiomas and malformations [M]. Philadelphia: Saunders, 1988, 412-103.
- 4 Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues) [J]. Adv Dermatol, 1997, 13:375-423.
- 5 Jackson IT, Carreno 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.
- 6 Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution [J]. J Pediatr, 1996, 128:329-335.
- 7 North PE, Waner M, James CJ, et al. Congenital nonprogressive hemangioma: a distinct clinicopathological entity unlike infantile hemangioma [J]. Arch Dermatol, 2001, 137:1607-1620.
- 8 Marler JJ, Fishman SJ, Upton J, et al. Prenatal diagnosis of vascular anomalies [J]. J Pediatr Surg, 2002, 37:318-26.
- 9 Berenguer B, Mulliken JB, Enjolras O, et al. Rapidly involuting congenital hemangioma: clinical and histopathologic features [J]. Pediatr Develop Pathol, 2003, 6:495-510.
- 10 Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM, et al. Non-involuting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly [J]. Plast Reconstr Surg, 2001, 107:1647-54.
- 11 Zukerberg LR, Nickloff BJ, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood: an aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis [J]. Am J Surg Pathol, 1993, 17:321-328.
- 12 SW. Weiss, JR, Editors Goldblum. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors [M]. (4th edn), MO: Mosby, St Louis 2001: 147.
- 13 Sarkar M, Mulliken JB, Kozakewich HP, et al. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma [J]. Plast Reconstr Surg, 1997, 100:1377-1386.
- 14 Cho SH, Na KS. Haemangioendothelioma on the conjunctiva of the upper eyelid [J]. Clin Experiment Ophthalmol, 2006, 34:794-796.
- 15 Gruman A, Liang MG, Mulliken JB, et al. Kaposiform hemangioendothelioma without Kasabach-Merritt phenomenon

- [J]. J Am Acad Dermatol, 2005, 52: 616-622.
- 16 North PE, Waner M, Mizeracki A, et al. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas [J]. Pathol, 2000, 31: 112-121.
 - 17 Chu CY, Hsiao CH, Chiu HC. Transformation between kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma [J]. Dermatology, 2003, 206: 334.
 - 18 Mac-Moune Lai F, To KF, Choi PC, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: five patients with cutaneous lesion and long follow-up [J]. Mod Pathol, 2001, 14: 10872-10921.
 - 19 Arai E, Kuramochi A, T Tsuchida, et al. Usefulness of D2-40 immunohistochemistry for differentiation between kaposiform hemangio-endothelioma and tufted angioma [J]. J Cutan Pathol, 2006, 492-497.
 - 20 Sarkar M, Mulliken JB, Kozakewich HP, et al. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma [J]. Plast Reconstr Surg, 1997, 100: 1377-1386.
 - 21 Mulliken JB, Young A. Vascular birthmarks: hemangiomas and malformations [J]. Philadelphia: WB Saunders, 1988, 54-56.
 - 22 Beaubien ER, Ball NJ, Storwick GR. Kaposiform hemangioendothelioma: a locally aggressive vascular tumor [J]. J Am Acad Dermatol, 1998, 8: 799-802.
 - 23 Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management [J]. Br J Haematol, 2001, 112: 851-862.
 - 24 Julia Hauer, Ulrike Graubner. Effective Treatment of Kaposiform hemangioendotheliomas Associated With Kasabach-Merritt Phenomenon Using Four-Drug Regimen [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 49: 852-872.
 - 25 Geisler EJ, Santos L. Periorbital hemangioma: what every physician should know [J]. J Pediatr Dermatol, 2004, 21(1): 1-9.
 - 26 Allen RM, Sandquist MA. Ultrasonographic screening in infants with isolated spinal strawberry nevi [J]. J J Neurosurg, 2003, 98(3 suppl): 247-250.
 - 27 Bouchard S, Yazbeck S. Perineal hemangioma, anorectal malformation, and genital anomaly: a new association? [J]. J Pediatr Surg, 1999, 34(7): 1133-1135.
 - 28 Sie KC, Tampakopoulou DA. Hemangiomas and vascular malformations of the airway [J]. Otolaryngol Clin North Am, 2000, 33(1): 209-220.
 - 29 Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, et al. Pattern of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development [J]. Pediatrics, 2006, 117: 698-703.
 - 30 Metry DW, Hawrot A. Association of solitary, segmental hemangioma of the skin with visceral hemangiomatosis [J]. Arch Dermatol, 2004, 140(5): 591-596.
 - 31 Metry DW, Dowd CF, Barkovich J, et al. The many faces of PHACE syndrome [J]. J Pediatr, 2001, 139: 117-123.
 - 32 Bennett ML, Fleischer A, Chamlin S, et al. Corticosteroids use in effective cutaneous hemangiomas and evidence based evaluation [J]. Arch Dermatol, 2001, 137: 1208-1213.
 - 33 Elsas FJ, Lewis AR. Topical treatment of periorbital capillary hemangioma [J]. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 1994, 31: 153-156.

• 消息 •

小儿脉管疾病(血管瘤及淋巴管瘤)诊治规范及进展培训班通知

国家级医学继续教育项目[J35-11-20(国)]——小儿脉管疾病(血管瘤及淋巴管瘤)诊治规范及进展培训班将于2011年9月14~17日在重庆市举行。重庆医科大学附属儿童医院普外科在血管瘤及淋巴管瘤的系统性及规范化诊治上已有40余年的历史,现血管瘤专科年平均门诊人次已超万人,在国内外具有一定的影响力。本次学习班将邀请在血管瘤及淋巴管瘤临床外科工作中具有丰富经验的专家授课,重点讲授对小儿脉管疾病的系统认识、国内外最新进展及规范治疗。欢迎大家踊跃参加。

开课日期:2011年9月14~17日。主办单位:重庆医科大学附属儿童医院。报名截止日期:2011年8月31日,注册费用:1000元/人。联系电话:023-63631400, 023-63638824, E-mail: etzhl@163.com, 联系地址:重庆市渝中区中山二路136号,重庆医科大学附属儿童医院科教楼620室。