

Přínos radiologických metod v diagnostice kaposiformního hemangioendoteliomu

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.^{1,2}, MUDr. Lenka Bakaj-Zbrožková, Ph.D.³, MUDr. Tomáš Tichý, Ph.D.⁴,
MUDr. Daniel Stehlík⁵, MUDr. Kamila Michálková³

¹Ústav molekulární a translační medicíny LF UP Olomouc

²Dětská klinika LF UP a FN v Olomouci

³Radiologická klinika LF UP a FN v Olomouci

⁴Ústav patologie LF UP a FN v Olomouci

⁵Oddělení plastické chirurgie LF UP a FN v Olomouci

Kaposiformní hemangioendoteliom (KHE) je vzácný, agresivní cévní nádor, který se obvykle vyskytuje v kojeneckém věku nebo raném dětství. KHE mohou růst na různých místech a obecně vykazují značně heterogenní parametry. Jsou charakterizovány vysoce infiltrativními a lokálně invazivními vlastnostmi se špatně definovanými okraji. Zobrazovací metody, které jsme použili v naší případové studii, potvrdily svůj přínos v procesu obtížné diagnostiky.

Klíčová slova: kaposiformní hemangioendoteliom, cévní nádory, dítě.

Benefit of the imaging methods in a diagnosis of kaposiform hemangioendothelioma

Kaposiform hemangioendothelioma (KHE) is a rare, aggressive vascular tumor that typically occurs during infancy or early childhood. KHEs grow in various locations and generally exhibit extensive heterogeneity. They are characterized by highly infiltrative and locally invasive clinical properties with ill-defined margins. The imaging methods used in our case-report demonstrated their benefit in a difficult diagnostic process.

Key words: Kaposiform hemangioendothelioma, vascular tumors, child.

Úvod

Kaposiformní hemangioendoteliom (KHE) je vzácný, agresivní, lokálně invazivní vaskulární nádor (bez vzdálených metastáz), který se obvykle vyskytuje během kojeneckého věku a v raném dětství. Postihuje téměř stejný poměr pohlaví. Jeho roční výskyt se odhaduje na 0,071 na 100 000 dětí. Termín „kaposiformní hemangioendoteliom“ byl zaveden v roce 1993 Zukerbergem a spol. (1). Vyvíjí se z buněk tvořících cévní stěnu, a proto může být omylem považován za infantilní nebo kongenitální hemangiom, které se u dětí vyskytují ve srovnatelném věkovém období (2,3). Nicméně KHE je spojený s horší prognózou a u některých typů vyžaduje agre-

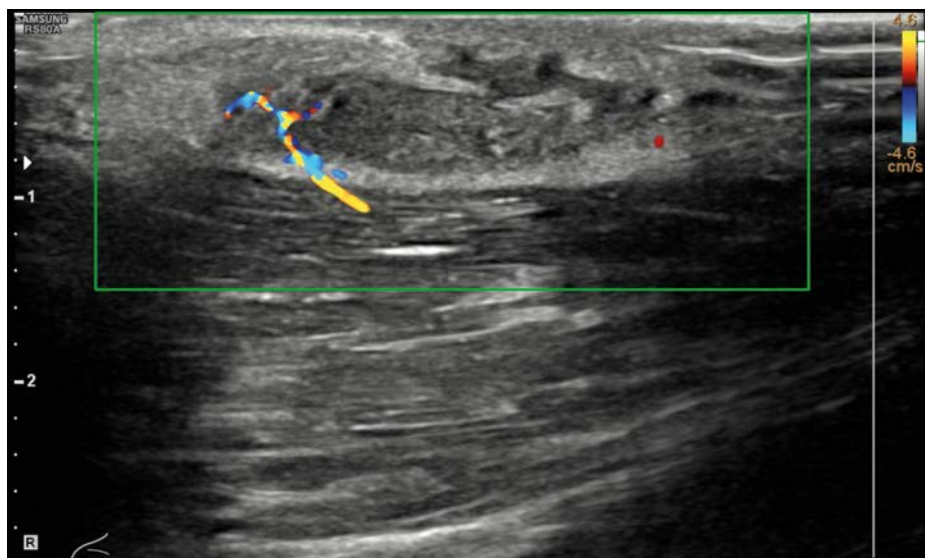
Obr. 1. Na pravém předloktí je tuhá, nejasně ohraničená rezistence velikosti 35 × 40 mm s mírně prosvítajícím namodralým zbarvením



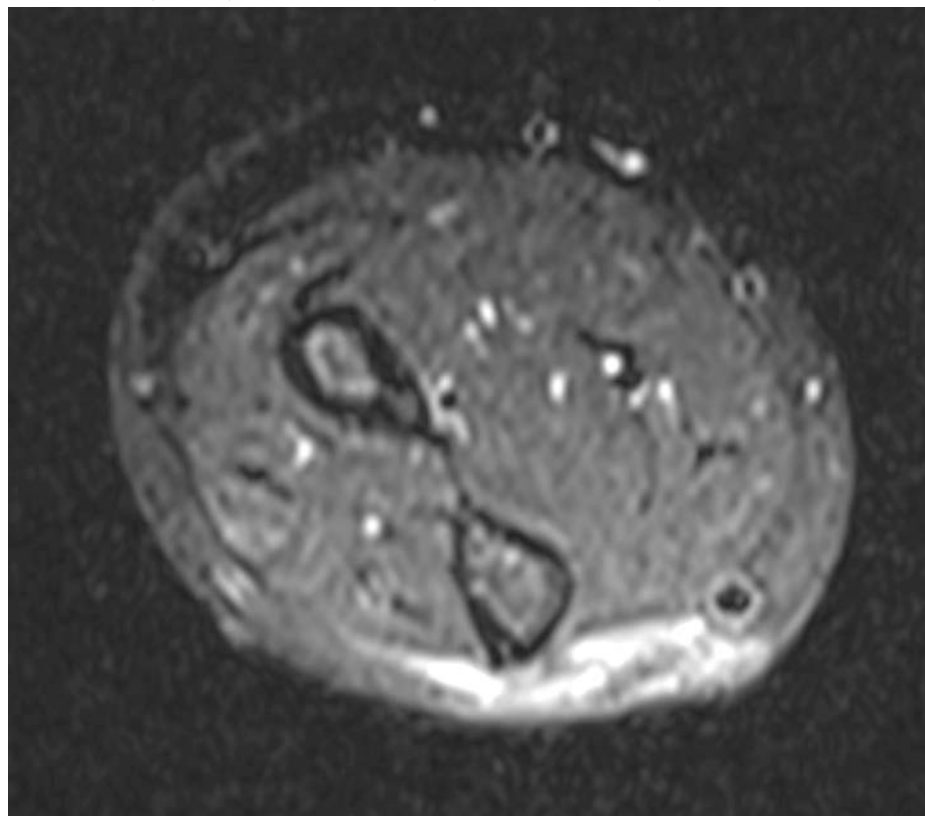
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., vladimir.mihal@fnol.cz
Dětská klinika LF UP a FN Olomouc
Puškinova 5, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2018; 19(4): 226–231
Článek přijat redakcí: 30. 7. 2018
Článek přijat k publikaci: 3. 8. 2018

Obr. 2. UZ vyšetření, v podkoží v měkkých tkáních pravého předloktí je zachycen oválný, od okolí špatně ohraničitelný útvar, smíšené echogenity, při dopplerovském mapování je patrné prokrvení jen při dolním a horním okraji útvaru



Obr. 3. MR vyšetření, T2 sekvence transversálně. V podkoží dorzální strany předloktí pravé horní končetiny je přítomen T2 výrazně hypersignální útvar, který nezasahuje do svaloviny



sivnější léčbu než hemangiomy. Jeden z faktorů přispívající ke špatné prognóze dětí s KHE, který často tento typ cévních nádorů doprovází, je označován jako Kasabachův-Merrittův fenomén (KMP). Je charakterizován trombocytopenií, hemolytickou anémií a koagulačními abnormalitami (konzumpční koagulopatií), což vede ke zvýšenému riziku úmrtí (12–30 %) (5).

V průběhu diagnózy by proto každá odlišnost, která pro infantilní hemangiomy není charakteristická, měla soustředit naši pozornost na jiné cévní nádory, které se v tomto věku mohou vyskytnout.

Prezentujeme 6letého chlapce, u kterého si rodiče všimli rychle rostoucí rezistence na pravém předloktí, která měla být odstraněna při plánované urologické operaci v celkové narkó-

ze. Výsledky předoperačního ultrazvukového vyšetření však přinesly diagnostickou nejistotu, která byla potencovaná nálezem na magnetické rezonanci, a proto se původní plán změnil.

Popis klinického případu

Chlapec přichází k exstirpaci patologického útvaru v podkoží pravého předloktí nejasné etiologie. Dítě je z I. fyziologické gravidity, porod byl vyvolávaný (přenášení) spontánně záhlavím, PD: 46 cm, PH: 2820 g, kříšený nebyl, poporodní adaptace byla v normě. Novorozenecký skrínink byl bez patologie, doporučeno širší balení, kojení pouze 2 týdny, očkování dle řádného očkovacího kalendáře. Nemocnost: v prvních dvou letech častější bronchitidy, dispenzarizován v alergologické ordinaci (asthma bronchiale) a kardiologické ordinaci pro funkční šelest. Pro podezření na poruchu autistického spektra byl dispenzarizován v psychologické ordinaci. Od věku šesti měsíců je dispenzarizován rovněž v naší nefrologické ordinaci pro vrozenou oboustrannou hydronefrózu II-III. stupně a balanickou hypospadii. Operační plastika penisu podle Mathieua proběhla v listopadu 2016, ale byla komplikovaná vytvořením drobné uretrokutanní píštěle. Matka se léčí pro hypofunkci štítné žlázy, otec a sourozenci zdraví. Urologem byla naplánovaná plastická operace píštěle, praktický dětský lékař doporučil při celkové narkóze odstranit i rezistenci na pravém předloktí. Krevní obraz i hemokoagulační poměry byly v mezích normy pro jeho věk: leukocyty $8,6 \times 10^9/l$, erytrocyty $5,15 \times 10^{12}/l$, trombocyty: $396 \times 10^9/l$, hemoglobin: 138 g/l, protrombinový čas: 0,91, aPTT: 27,30 s.

Status localis: na pravém předloktí ve střední etáži více dorso-laterálně byla tuhá, nejasně ohraničená rezistence velikosti 35 × 38 mm. Pod kůží prosvítající mírně namodralým zbarvením (Obr. 1). Palpačně byla rezistence nebolestivá a nepohyblivá, bez indurace, spíše připomínající resorbující se reziduální hemat. Bylo doporučeno doplňující vyšetření dopplerovskou ultrasonografií, která v místě hmatné rezistence potvrdila v podkoží oválný, od okolí špatně ohraničitelný útvar, se smíšenou echogenitou a vnitřními hypoechogenými okrsky, velikosti 30 × 8 × 36 mm, při dopplerovském mapování bylo patrné prokrvení jen při horním a dolním okraji útvaru, toky byly žilní i tepenné (Obr. 2). **Závěr:** útvar nejasné

etiologie, resorbující se hemangiom? Proto bylo doporučeno vyšetření pomocí magnetické rezonance.

MR předloktí (nativní a postkontrastní vyšetření, standardní sekvence): v podkoží dorzální strany předloktí PHK se zobrazoval T2 výrazně hypersignální útvar s nepravidelnými konturami, který byl na T1 sekvenci hyposignální a po aplikaci k.l. iv se výrazně nasýtil, byl asi 40 × 30 × 5 mm velký. Byly v něm patrné cévní struktury. Do svalové vrstvy útvar nezasahoval (obr. 3, 4, 5, 6). **Závěr:** patologický útvar v podkoží předloktí PHK nejasné etiologie.

Vzhledem k nálezům na ultrasonografickém a MR vyšetření byla indikována kompletní extirpace cévního nádoru plastickým chirurgem a histologické a histochemické vyšetření nádoru.

Operace: byla provedena jemná preparace s bipolární koagulací nejasně ohraničeného tumoru (Obr. 7), který na spodině zasahuje k ulně a fascii svalů, bez známek prorůstání, preparát ad histologiam (Obr. 8). V další fázi byl proveden proplach, hemostáza a bandáž. Výkon proběhl bez komplikací, pacient se budí na sále. Byl doporučený šetřící režim, končetina na zívěs, analgetika dle potřeby. Další kontroly na oddělení plastické a estetické chirurgie.

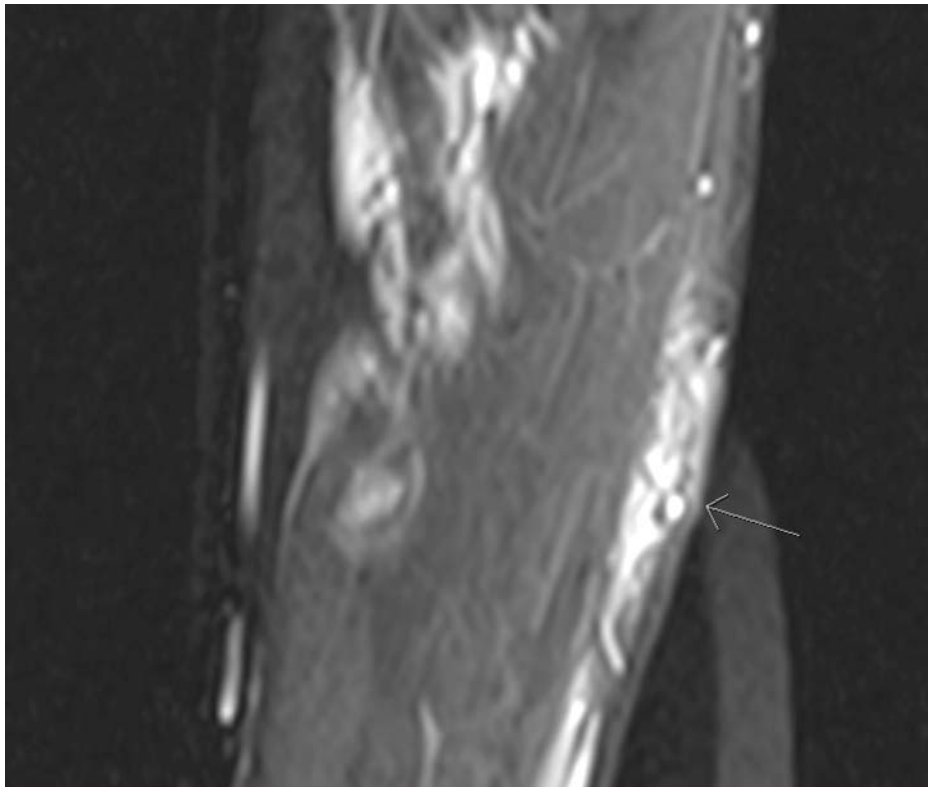
Histologické vyšetření: části kůže a podkoží s nodulárními infiltráty vaskulárního tumoru, který je tvořen zralými partiemi vzhledu kapilárního hemangiomu, dále větvenovitými partiemi se štěrbinovitými vaskulárními prostory a glomeruloidními formacemi se střední jadernou polymorfií. Na periferii i v centru nádorových uzlů byla fibrotizace (Obr. 9, 10). Ojedinele byla přítomná mitotická aktivita 1-2/10 HPF (v zorném poli). Atypické mitózy nezjištěny. Nádor dosahuje resekčního okraje na spodině některých vzorků. Imunohistochemická pozitivita CD31 a D2-40, méně CD34 (Obr. 11). Proliferační aktivita Ki67 dosahuje 10 %.

Závěr: obraz odpovídá kaposiformnímu hemangioendoteliomu. Jde o místně agresivní tumor, nemetastazující. Recidivu nádoru nelze vyloučit, bylo doporučeno sledování.

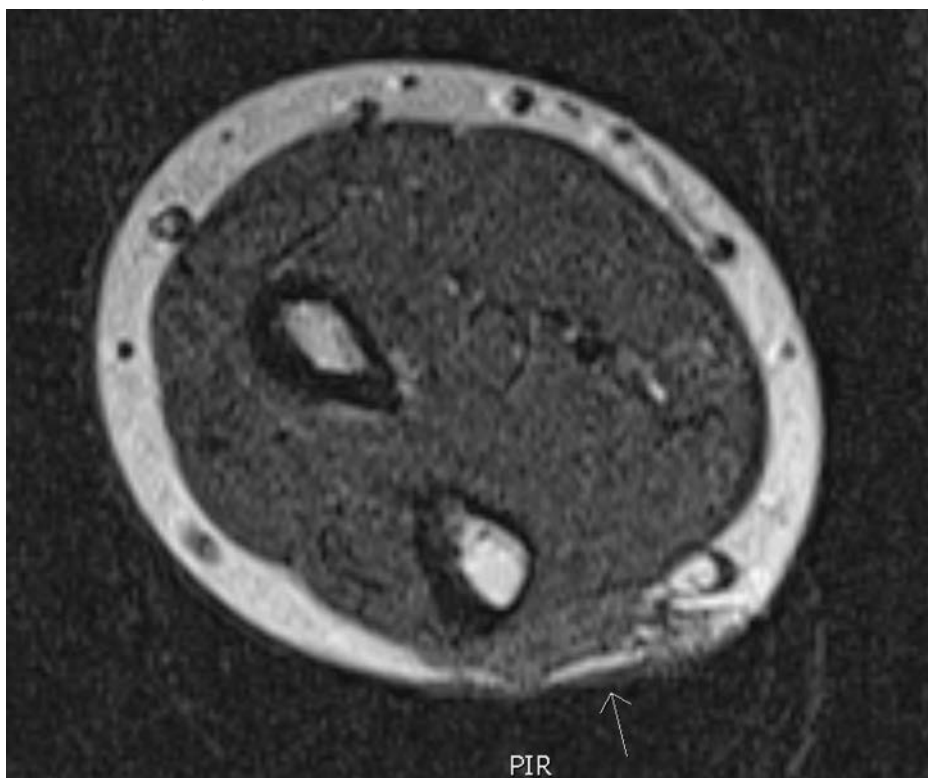
Diskuze

Infantilní hemangiomy patří k nejčastějším a nejrychleji rostoucím nádorům kojeneckého věku. Jejich rychlý růst a značná vaskularita mo-

Obr. 4. Stejně vyšetření jako na obr. 3 v koronálním zobrazení. Útvar označen šipkou



Obr. 5. T1 sekvence, transverzální průřez, nativně. Popisovaný útvar (šipka) má nízkou intenzitu signálů a je neostře ohraničený

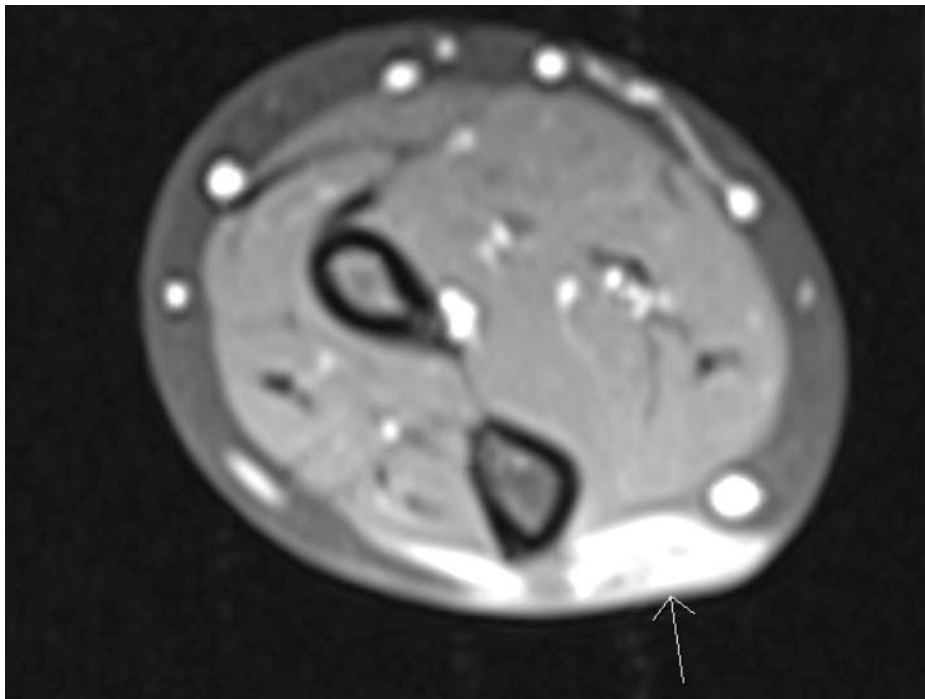


hou snadno způsobit diagnostické rozpaky při vylučování jiných, méně častých, ale také rychle proliferujících nádorů.

Kaposiformní hemoangioendoteliom je klasifikován jako vzácný vaskulární tumor s lokálně

agresivním, ale obvykle benigním růstovým potenciálem v rámci klasifikačního schématu navrženého Mezinárodní společností pro studium vaskulárních anomálií (3). Prognosticky méně příznivým rysem těchto vaskulárních nádorů je

Obr. 6. T1 sekvence s potlačením tuku, transverzální průřez, aplikace k.l. iv. Útvar (šipka) v podkoží se výrazně nasytil kontrastní látkou



Obr. 7. Po čílnkové incizi kůže se v podkoží dorzální strany předloktí PHK zobrazuje tumorózní útvar s nepravidelnými konturami a smíšenou strukturou



riziko výskytu fenoménu Kasabacha-Merrittové (KMP), závažné trombocytopenie s mírnou až středně závažnou koagulopatií, která se vyvíjí v důsledku intralezionálního vychytávání krevních destiček (5, 7). Je nejasné, proč se KMP vyvíjí výhradně v trsovitých angiomech („tufted angioma“)(8). Riziko KMP je nejvyšší u velkých lézí KHE umístěných v retroperitoneu nebo mediastinu. Jedna hypotéza uvádí, že abnormální endotel a spletitá architektura cévního zásobení nádoru podporují adhezi a zachycení destiček (4). Z histologického hlediska se KHE se od ostatních vaskulárních novotvarů odlišují na základě infiltrujícího i růstového charakteru vřetenovitých endoteliálních buněk, přítomností mikrotrombů, hemosiderinových depozitů, lymfatických abnormalit, fokální imunopozitivity pro lymfatické endoteliální znaky (D2-40) a PROX1, zatímco GLUT-1, znak pro infantilní hemangiomy, je vždy negativní (2, 5).

Ve většině případů postihuje KHE končetiny; méně časté lokality jsou hrudník a cervikofaciální oblast. Přibližně 10 % KHE se vyskytuje extrakutánně, často v oblasti retroperitonea nebo ve svalech, kostech a hrudní dutině. Modro-purpurový odstín kůže může být zaměněn za problém s krvácením.

Diagnostika KHE je založena na kombinaci klinických, histologických a zobrazovacích vlastností. Laboratorní hodnocení je nezbytné pro diagnostiku fenoménu KMP. Kdykoli je to možné, je třeba zvážit histologické potvrzení diagnózy angiomu nebo KHE, neboť terapie u některých forem je často potřebná po delší dobu. Nicméně přítomnost vysoce vaskulárního nádoru spolu s trombocytopenií a koagulopatií výrazně zvyšuje riziko biopsie. Pokud jsou klinické a zobrazovací nálezy vysoce sugestivní pro diagnózu KHE, biopsii můžeme pozdržet a histologické vyšetření provádíme až po kompletní extirpaci nádoru. Pokud je rozhodnuto o operaci, plán musí být projednán s chirurgem, anesteziologem, hematologem a patologem. Biopsie by měla být provedena na operačním sále; v případě přítomnosti KMP může být nezbytná podpůrná péče s transfuzí krevních destiček, čerstvou zmrazenou plazmou a dalšími přípravky před a po operaci a během postupu.

Pro diagnostiku KHE je velmi vhodné zahrnout magnetickou rezonanci, která pomáhá při diferenciaci jiných cévních nádorů, ale její

hlavní užitečností je vymezení rozsahu onemocnění a zdokumentování léčebné odpovědi, zejména v případech s extrakutánní lokalizací. Pomocí ultrazvuku můžeme pozorovat homogenní nebo heterogenní okrsky tkáně KHE, zhodnotit echogenitu ve srovnání s přilehlým svalem a jeho okraje dobře ohraničené nebo nedefinované. Na barevných dopplerovských obrazech můžeme rozlišit stupeň tkáňové vaskularity na tři kategorie: a) hypovaskulární (žádný nebo minimální vaskulární tok), b) mírně vaskulární nebo, c) hypervaskulární (výrazně zvýšený průtok) (9).

Znalost těchto vlastností by měla vést k tomu, aby radiologové zahrnuli KHE do diferenční diagnostiky pediatrických cévních nádorů. KHE nádory jsou vytvořeny z infiltrujících uzlů, svazků vřetenovitých endotelových buněk a cévních kanálků s nepravidelnými nádorovými okraji. Histologické a histochemické vyšetření nám z diferenčně-diagnostického hlediska pomůže vyloučit infantilní a kongenitální hemangiomy, venózní malformace, kaposiformní lymfangiomatózu, infantilní hemangiopericytom, infantilní fibrosarkom, angiosarkom nebo vzácný Kaposiho sarkom (8).

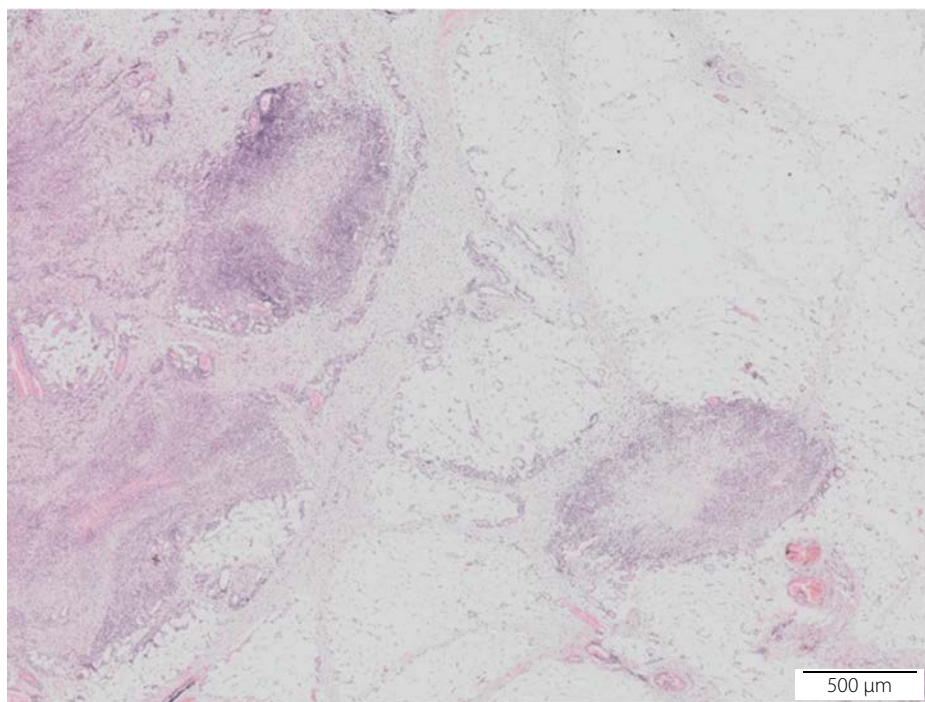
Ačkoli byla kompletní chirurgická resekce potvrzena jako léčebný zlatý standard pro menší, ohraničené formy KHE, celková resekce často není možná v důsledku vysokého rizika krvácení, rozsahu nádoru a/nebo anatomické lokalizace samotného místa léze. Farmakologická léčba první volby kortikosteroidy je úspěšná pouze u 10–27 % všech případů, léčba vinkristinem u 60–70 % pacientů (převážně u pacientů s komplikací KMP). U dětských pacientů s cévními nádory, včetně KHE, byl v posledních letech prokázán léčebný, ale nestandardní účinek sirolimu (známý jako rapamycin) nebo propranololu (6, 10).

V současné době postrádáme doporučený optimální terapeutický postup a nebyla doporučena ani kombinační léčba. Standardní protokoly jsou nedostatečné, protože odpověď na léčbu je variabilní a nepředvídatelná. Stejně jako u mnoha vaskulárních anomálií, přesný popis klinického průběhu, odpovědi na léčbu a dlouhodobé výsledky byly negativně ovlivněny nesprávnou identifikací léze, nepřesnou nomenklaturou a nedostatkem prospektivních, randomizovaných klinických studií s cílem posoudit terapeutickou účinnost. Doporučené

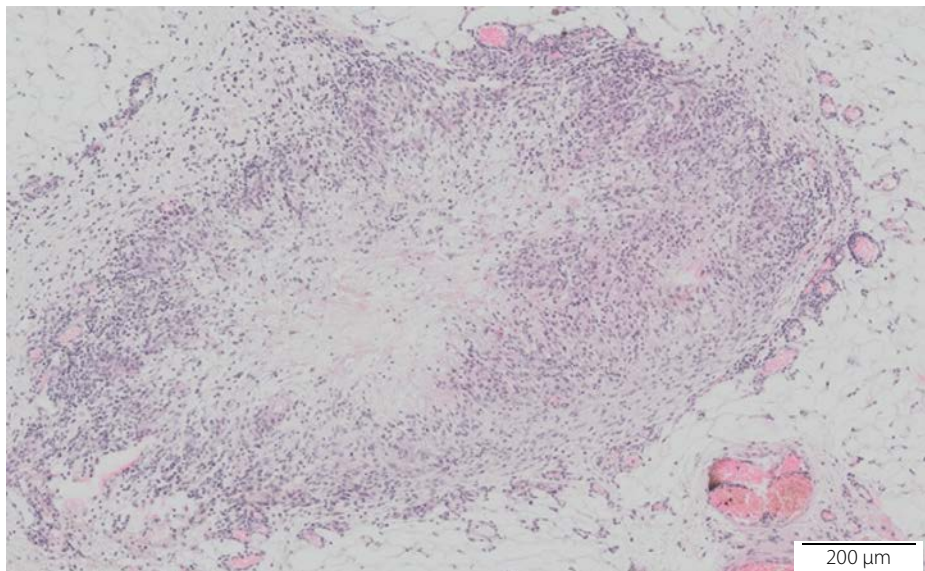
Obr. 8. Část kůže s kompletně vyoperovaným cévním nádorem s infiltrujícími uzly a nepravidelnými nádorovými okraji



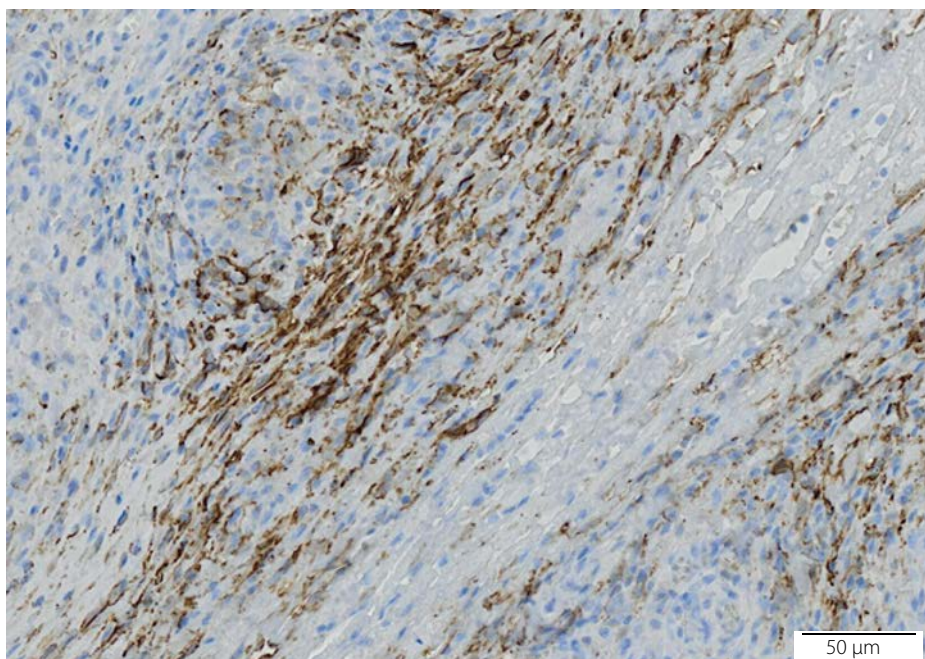
Obr. 9. Přehledný snímek podkožního infiltrátu. Nádor je tvořen cévními uzly, které upomínají na uspořádání kapilárního hemangiomu a vřetenitými neostře ohraničenými partiemi, které se podobají Kaposiho sarkomu. Na snímku zachyceny dva cévní uzly, vřetenobuněčná složka je v levé části snímku (šipka). (Barvení HE, zvětšení uvedeno na snímku)



Obr. 10. Detail ohraničeného cévního uzlu, který má vzhled kapilárního hemangiomu. V centru uzlu živění (šipka). (Barvení HE, zvětšení uvedeno na snímku)



Obr. 11. Imunohistochemické vyšetření s endoteliálními markery (např. CD31, CD34, D2-40) zvýrazňuje šterbinovitý vzhled krevních cév ve větvenobuněčné, Kaposi-like části tumoru. Zde použita protilátka D2-40, zvětšení uvedeno na snímku.



léčebné protokoly založené na důkazech jsou proto omezené. U menších lézí KHE bylo doporučeno použití chirurgické excize a intervenčních radiologických terapií se smíšeným klinickým přínosem.

Vzácnost lézí z KHE spektra a značná heterogenita jejich klinických projevů proto vyžaduje,

racionálně navržené klinické studie s vícečetným vyšetřením k prozkoumání schémat stratifikace rizik a formálně vyhodnotit krátkodobou a dlouhodobou účinnost dostupných, ale i nových terapeutických postupů.

Diagnóza KHE u námi prezentovaného šestiletého pacienta byla potvrzena až na

základě histologického a histochemického vyšetření vzácného cévního nádoru po jeho celkové excizi.

I když podrobnou dodatečnou anamnézou byla potvrzena nestandardní růstová aktivita s vysokou proliferační aktivitou až v posledních letech života. Rodiče připouští, že celkové urychlení růstu cévního nádoru mohlo být způsobeno jeho náhodným úrazem.

Radiologická standardní diagnostika cévních nádorů s využitím dopplerovského mapování ale i použití kontrastních látek při zobrazování vaskulárních tumorózních útvarů nejasné etiologie pomocí magnetické rezonance, má i dnes svou nezastupitelnou roli.

Stojí za zapamatování:

- Kaposiformní hemoangioendoteliom je vzácný vaskulární nádor s lokálně agresivním, ale obvykle benigním růstovým potenciálem.
- Jeho diagnostika je proto vždy založena na kombinaci klinického vyšetření a výsledků vyšetření zobrazovacích a histologických.

Tato práce byla podpořena Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy České republiky (LO1304).

LITERATURA

1. Zukerberg LR, Nickoloff BJ, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood. An aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(4): 321–328.
2. Liu Q, Jiang L, Wu D, et al. Clinicopathological features of kaposiform hemangioendothelioma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Oct 1; 8(10): 13711–1378.
3. Ekfors TO, Kujari H, Herva R. Kaposi-like infantile hemangioepithelioma. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(3): 314–317.
4. Lyons LL, North PE, Mac-Moune Lai F, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: a study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(5): 559–568.
5. Mulliken JB, Anupindi S, Ezekowitz RA, Mihm MC Jr. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 13-2004. A newborn girl with a large cutaneous lesion, thrombocytopenia, and anemia. *N Engl J Med* 2004; 350(17): 1764–1775.
6. Wang Z, Li K, Yao W, et al. Successful treatment of kaposiform lymphangiomatosis with sirolimus. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62(7): 1291–1293.
7. Malhotra Y, Yang CS, McNamara J, Antaya RJ. Congenital kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon successfully treated with low-dose radiation

therapy. *Pediatr Dermatol* 2014; 31(5): 595–598.

8. Adams D, Frieden IJ, Levy ML. Tufted angioma, kaposiform hemangioendothelioma, and the Kasabach-Merritt phenomenon. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on July 27, 2018).

9. Ryu YJ, Kim WS, Choi YH, et al. Imaging findings of kaposiform hemangioendothelioma in children. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Dec; 205(6): 1315–1321.

10. Chiu YE, Drolet BA, Blei F, et al. Variable Response to Propranolol Treatment of Kaposiform Hemangioendothelioma, Tufted Angioma, and Kasabach-Merritt Phenomenon *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Nov; 59(5): 934–938.