

Classificatie van vaatlaesies, de ISSVA-classificatie

J.H. Sillevius Smitt¹, M.A. Middelkamp Hup¹, mede namens het AVA-team van het AMC²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam

² AVA-team (aangeboren vaatafwijkingen) van het AMC bestaat uit: prof. Dr. C.M.A.M. van der Horst (plastisch chirurg), prof. dr. J.A. Reekers (interventieradioloog), dr. M.J.W. Koelemay (vaatchirurg), dr. J.H. Sillevius Smitt en dr. M.A. Middelkamp Hup (beiden dermatoloog)

Correspondentieadres:

J. Henk Sillevius Smitt

E-mail: j.h.sillevismitt@amc.uva.nl

Veel vaattumoren en vaatmalformaties kunnen op basis van hun klinisch beeld (anamnese en lichamelijk onderzoek) herkend en gediagnosticeerd worden. Bij onzekerheid, of in het kader van een therapeutische interventie, is aanvullend onderzoek in de vorm van histopathologie of MRI noodzakelijk, dit laatste met name voorafgaand aan een eventuele therapeutische interventie bij een vasculaire malformatie. Als er echter zekerheid is over de diagnose 'vaatmalformatie' en er geen verdere invasieve behandeling is geïndiceerd, is ook verdere diagnostiek niet noodzakelijk. Veel patiënten zijn al geholpen met alleen meer duidelijkheid over hun probleem. Preventieve invasieve behandeling van vaatmalformaties, zonder klachten, is over het algemeen zinloos.

Heel lang is er verwarring geweest over de nomenclatuur en classificatie van vaatlaesies. Gelukkig is hier verandering in gekomen. Hierbij speelden Mulliken en Glowacki een belangrijke rol.¹ Door de gemeenschappelijke multidisciplinaire inspanningen binnen de ISSVA (*International Society for the Study of Vascular Anomalies*), zijn hun voorstellen meegenomen in de eerste internationale ISSVA-consensusbijeenkomst om tot een wereldwijde over-

eenstemming te komen betreffende de indeling en nomenclatuur van vasculaire laesies. De activiteiten van de ISSVA hebben geleid tot het maken van een onderscheid in vasculaire tumoren en vasculaire malformaties in 1996.² In 2014 is, mede vanwege de toename van kennis over deze afwijkingen, deze indeling uitgebreid aangepast, leidend tot een hernieuwde versie van de ISSVA-classificatie, waarbij het onderscheid tussen vaattumoren en vaatmalformaties is blijven bestaan en waarbij deze twee subgroepen verder zijn uitgewerkt dan in de oorspronkelijke indeling (zie figuur 1).^{3,4} De classificatie uit 2014 onderscheidt qua tumoren en vasculaire malformaties nadere subtypen en geeft ook veel details over in de afgelopen tijd gevonden genen, die verband houden met de verschillende typen afwijkingen. De classificatie is in de dagelijkse praktijk klinisch van belang daar het type vaatafwijking mede de prognose bepaalt en ook van invloed is op de mogelijkheden die er zijn met betrekking tot interventies. In dit overzicht wordt de nieuwe ISSVA-classificatie in meer algemene termen besproken, waarbij voor nadere details wordt verwezen naar de site van de ISSVA (issva.org/classification) en ook naar enkele waardevolle overzichten van de indeling, waarbij extra details aan bod komen.^{5,7}

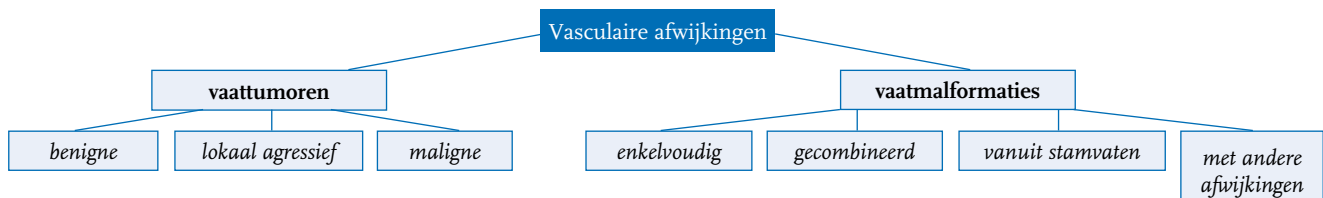
NADERE UITLEG VAN DE NIEUWE CLASSIFICATIE (ZIE FIGUUR 1)

Vaattumoren

Deze worden onderverdeeld in benigne, lokaal agressieve en maligne vaattumoren.

Benigne

Het **infantiele hemangioom** (ontstaan in de eerste dagen tot weken na de geboorte) is een goedaardige vasculaire tumor die met name de eerste drie levensmaanden snel groeit, maar tot het einde



Figuur 1. ISSVA-classificatie anno 2014.

van het eerste levensjaar in grootte kan toenemen en daarna involueert. Deze kan verder worden onderverdeeld naar lokalisatiepatroon in focaal, multifocaal en segmentaal. Ten overvloede is er een vage, verder niet gedefinieerde restgroep aan toegevoegd. Op basis van met name de ligging in de huid spreekt men van een oppervlakkig, diep, of gemengd beeld. Ook worden onder de ligging de wat meer uitzonderlijke hemangiomen gerekend zoals een reticulair verlopend hemangioom, een onrijp hemangioom (een laesie die zich in de loop der tijd tot een klassiek hemangioom kan ontwikkelen) en een minimaal groeiend hemangioom. Een aparte subgroep wordt gevormd door hemangiomen samengaan met andere pathologie, zoals het PHACE-syndroom (*Posterior fossa malformations, Hemangioma, Arterial anomalies, Cardiovascular anomalies, Eye anomalies, sternal clefting and / or supraumbilical raphe*) en het LUMBAR-syndroom (*Lower body hemangioma, Urogenital anomalies, Ulceration, Myelopathy, Bony deformities, Anorectal malformations, Arterial anomalies, and Renal anomalies*).

Een minder frequent voorkomende vaattumor is het **congenitale hemangioom**. Deze tumor is al direct bij de geboorte aanwezig en kan op basis van het beloop in drie subtypen worden onderscheiden, namelijk in een RICH (*rapidly involuting congenital haemangioma*), een PICH (*partially involuting congenital haemangioma*) en een NICH (*non involuting congenital haemangioma*). Het klinische onderscheid met het infantiele hemangioom is dus mede op basis van het moment van ontstaan. Histologisch onderzoek toont bovendien aan dat de endotheelcellen van het congenitale hemangioom Glut-1-negatief zijn terwijl die van het infantiele hemangioom Glut-1-positief kleuren.

Het **granuloma pyogenicum**, een benigne vasculaire huidtumor, wordt bij kinderen regelmatig gezien. Van de kleine huidtumoren bij kinderen is 0,5% een pyogeen granuloom. Het is een vaak bolvormige, snel groeiende tumor die meestal ontstaat na een klein huidtrauma. Uiteindelijk ontwikkelt het zich tot een gemakkelijk bloedende tumor op een steeltje, die mede herkenbaar is aan een collerette schilfering aan de basis. Spontane regressie wordt wel gezien, maar vaak is excisie nodig vanwege de bloedingen.

Het **tufted angioom** is te herkennen aan dof-rood tot livide noduli of plaques op de huid die opgebouwd zijn uit trosjes capillairen die vroeg in het leven ontstaan maar meestal niet bij de geboorte aanwezig zijn. Ook hier zijn de endotheelcellen bij kleuren met Glut-1 negatief. Deze tumor kan door trombocyten af te vangen leiden tot een kasabach-merrittsyndroom, waarbij gebruikskoagulopathie en hemorragieën kunnen optreden (zie tabel 1). Overigens kan een *tufted* angioom, met name bij congenitale aanwezigheid, ook zonder deze verschijnselen voorkomen en binnen een viertal jaren spontaan in regressie gaan.⁸

Lokaal agressieve of 'borderline' vaattumoren

Onder de groep lokaal agressieve vaattumoren of

borderline vaattumoren vallen tumoren die in hun gedrag sterk kunnen variëren. Het beloop is vaak agressief en de complicaties zijn soms dodelijk, maar het kan ook om een lokaal aanwezige laesie gaan die spontaan involueert. Bijvoorbeeld het kaposiform hemangio-endothelioom leidt vaak tot het ontstaan van een gebruikskoagulopathie in de vorm van een kasabach-merrittsyndroom. Ook het tufted angioom kan dit beeld veroorzaken, maar kent ook een spontane regressie (zie boven).⁷ Het kaposisarcroom en ook nog een aantal zeer zeldzame tumoren kunnen een maligne beloop hebben. Van het kaposisarcroom, in het kader van hiv-infecties, is bekend dat het beloop levensbedreigend kan zijn, maar na herstel van de immuniteit kan het ook 'spontaan' verdwijnen.

Het **kaposiform hemangio-endothelioom** is een zeldzame tumor die histologisch veel gelijkenis vertoont met het kaposisarcroom. Het komt met name op de kindereleeftijd voor en veroorzaakt paars tot purperen infiltraten en nodi. Behalve in de huid komt het ook voor in spieren, botten en zelden in lymfklieren.

Het **kaposisarcroom** zal hier niet nader besproken worden.

Maligne vaattumoren

Onder de maligne tumoren vallen onder andere het angiosarcroom en het epitheloïd hemangio-endothelioom. Mede omdat soms gelijkenis kan bestaan met andere maligne tumoren is histopathologisch onderzoek aangewezen.

Vaatmalformaties

Vaatmalformaties worden ingedeeld op basis van de vaattypen die erbij betrokken zijn. Naast enkelvoudige malformaties en gecombineerde malformaties (bestaande uit respectievelijk één of meerdere vaattypen tegelijk) is er ook een groep waarin afwijkingen in stamvaten worden ondergebracht en ten vierde een speciale groep die bestaat uit ziekten met naast vaatafwijkingen ook andere afwijkingen (zie figuur 1). Ook bij de vaatmalformaties zijn er ziekten die tot op heden nog niet goed kunnen worden ingedeeld, dit wordt de groep 'niet goed te classificeren beelden' genoemd

Enkelvoudig

Hiermee wordt bedoeld dat slechts één vaatype bij de malformatie (M) is betrokken. De high flow-malformatie vormt hierop een uitzondering, omdat door de druk van een afwijkende arterie ook de veneuze kant verandert.

Capillaire (C) malformaties zijn bijvoorbeeld de wijnvlek en cutis marmorata et teleangiectatica congenita. Ook hereditaire hemorragische teleangiëctastieën (HHT), (rendu-osler-webersyndroom), kan men in deze groep indelen. De HHT kan echter, vanwege de combinatie van capillairen met ook arterioveneuze malformaties (AVM's) in met name organen, ook bij de high flow-malformaties worden ingedeeld.

Tabel 1. Vasculaire anomalieën die gepaard kunnen gaan met trombopenie of stollingsstoornissen (naar ref 3).

Anomalie	Hematologische afwijking
Tufted angioom en Kaposiform hemangio-endothelioom	Ernstige langdurige trombopenie met hypofibrinogenemie, consumptieve coagulopathie en D-dimerenverhoging (kasabach-merrittfenomeen)
RICH	Tijdelijke trombopenie met of zonder consumptiecoagulopathie en verhoogde D-dimeren
V- of LV-malformaties	Chronische plaatselijke coagulopathie met verhoogde D-dimeren en soms hypofibrinogenemie of trombopenie
L- of LV-malformaties	idem
MLET/ CAT	Voortdurende, wisselende trombopenie met maag-darm- en longbloedingen
Kaposiform lymphangiomatosis	Matig ernstige trombopenie al of niet in combinatie met hypofibrinogenemie en D-dimerenverhoging

Legenda:

RICH= rapid involuting congenital haemangioma; V= veneus; L=lymfatisch; MLET/CAT= multifocale lymphangioendotheliomatosis met trombopenie ook wel bekend als cutaneo-viscerale angiomatosis met trombopenie

Tabel 2. Voorbeelden van vaatmalformaties in associatie met andere afwijkingen (vrij naar ref 3).

Syndroom	Betrokken vaten	Afwijkingen	Gendefect indien bekend
Klippel-Trenaunay	CM+ VM +/-LM	Ledemaat overgroei	PICK3CA ⁹
Parkes-Weber	CM+AVF	Idem	RASA-1
Servelle-Martorell	VM	Kleiner ledemaat	
Sturge-Weber	CM in gelaat en meningeaal	Oogafwijkingen +/- bot en wekedelenovergroei en neurologische problemen	GNAQ
Vergrote ledemaat	CM	Congenitaal niet progressieve vergroting van een ledemaat	
Maffuci	VM	+/- Spoelcelhemangioom + enchondroom	
Macrocefalie	CM (M-CM/MCAP)	Oogafwijkingen, epilepsie, overgroei van andere lichaamsdelen	PICK3CA
Microcefalie	CM (MICCAP)	Slechte groei, ernstige epilepsie, mentale retardatie	STAMPB
CLOVES	LM+VM+CM+/- AVM	Lipomateuze overgroei, skeletafwijkingen en epidermale naevi	PICK3CA
Proteus	CM, VM and/or LM	Asymmetrische lichaamsovergroei	AKT1
Bannayan-Riley-Ruvalcaba	AVM+VM	Macrocefalie en lipomateuze overgroei	PTEN

Legenda:

C = Capillair; V= Veneus; L= Lymfatisch; A= Arterieel; M= Malformatie; F=Fistel; M-CM= macrocephalie-capillaire malformatie; MCAP=megalo-encephalie-capillaire malformatie polymicrogyrie; MICCAP=microcephalie-capillaire malformatie; +/- = met of zonder

Veneuze (V) malformaties betreffen in aanleg aanwezige afwijkingen van de venen, bijvoorbeeld focaal afwijkende convoluten van venen, maar ook wel minder bekende ziekten als het blue-rubber-bleb-syndroom. Focaal veneuze afwijkingen zijn vaak herkenbaar aan het feit dat ze gemakkelijk zijn leeg te drukken en dat bij palpatie vaak kleine vaste tot harde noduli in de laesies palpabel zijn wijzend op verkalkingen als restafwijking van eerdere trombose van vaatjes door de trage bloedstroom. Ook glomangiomen bestaande uit glomuloveneuze afwij-

kingen vallen onder de VM's, deze kunnen pijnlijk zijn en worden solitair, maar ook uitgebreider verspreid over het lichaam gezien en zijn dan een uiting van een gendefect in het glomulinegen.

High flow-malformaties betreffen meestal arterioveneuze (AV)-afwijkingen. Ze komen voor als sporadische aangeboren AV-laesies, maar ook in het kader van syndromen zoals bij hereditaire hemorragische teleangiëctastieën (zie ook onder capillaire malformaties). Bij een AVM is er sprake van een directe verbinding tussen een arterie en een vene. Vaak zijn

pulsaties voelbaar. In eerste instantie kan men wijnvlekachtige rode maculae zien die in tegenstelling tot de rode maculae bij een capillaire malformatie warmer dan de omgeving aanvoelen. Een bekend voorbeeld is het parkes-webersyndroom waarbij men naast warme rode maculae op de huid multipole AV-fistels vindt in combinatie met toename van groei in het aangedane lichaamsdeel, vaak een extremitet. Dit syndroom berust op een afwijkend RASAr-gen. Ook minder specifieke beelden met AV-fistels en capillaire malformaties worden veroorzaakt door dit gen, waarbij in de familie arterioveneuze malformaties al of niet in combinatie met capillaire malformaties kunnen voorkomen.⁸

Lymfatische (L) malformaties (LM) zijn cysteuze (onderverdeeld in micro-, macrocysteuze en mixed-type) lymfevaatafwijkingen. De macrocysteuze LM's komen met name in de hoofd-halsregio voor. Een voorbeeld van de microcysteuze LM is lymphan-gioma circumscriptum (op de huid herkenbaar aan glazige vast aanvoelende vesikels gevuld met vaak een mengsel van lymfevocht en bloed). Ook congenitaal lymfoedeem (waarvan ook weer diverse typen beschreven worden) behoort tot de lymfatische malformaties veroorzaakt door dysgenese van lymfevaten.

Gecombineerd

Met gecombineerd wordt bedoeld dat ten minste twee vaattypen betrokken zijn bij de malformatie. Zo kan er sprake zijn van: CV-M, CL-M, LV-M, CLV-M, CAV-M, CLAV-M of andere combinaties. Veel van deze gecombineerde malformaties maken deel uit van een syndroom, zie tabel 2.

Vaatmalformaties vanuit stamvaten

Deze groep is zeer gemêleerd. Het gaat hier om de arteriën, venen en lymfevaten. Het betreft vaten met een abnormale origine, loop, lengte, diameter, aftakking en verbindingen, of een verdubbeling, klepgebreken en persisterende embryonale vaten.

Vaatanomalieën in combinatie met andere afwijkingen

Afhankelijk van het syndroom kunnen diverse vaten afzonderlijk of in combinatie bij bepaalde ziektebeelden betrokken zijn. Zodra men vaatmalformaties ziet, is het van belang om met dergelijke associaties rekening te houden en zo nodig nader onderzoek te verrichten om deze aandoeningen uit te sluiten. Van een belangrijk deel van deze beelden is het gen bekend (tabel 2).

Niet goed te classificeren aandoeningen

Een laatste groep bestaat uit voorlopig nog niet goed te classificeren aandoeningen waarvan de exacte plaats in de huidige indeling nog niet is vastgesteld.

Hieronder vallen bijvoorbeeld het angiokeratoom, het verruceuze haemangioma, multifocale lymphangioendotheliomatosis met thrombocytopenie ook wel bekend als cutaneo-viscerale angiomatosis met thrombocytopenie (MLT/CAT), de kaposiforme lymphangiomatosis en het PTEN (type) hamartoma van de weke delen ook wel 'angiomatosis' van de weke delen genoemd.

Met name die vasculaire malformaties die gepaard kunnen gaan met een ernstige trombopenie kunnen levensbedreigend zijn in de eerste levensmaanden.^{3,9} Zoals men in tabel 1 kan zien betreffen deze aandoeningen eigenlijk vasculaire afwijkingen die van alle vaattypen kunnen uitgaan behoudens de AVM's. Bij stollingsproblemen bij een pasgeborene moet men in het bijzonder de in deze tabel genoemde ziekten uitsluiten.

CONCLUSIE

Dankzij de ISSVA-classificatie van vaatanomalieën uit 2014 bestaat er een voor de praktijk bruikbaar overzicht. In deze onderverdeling worden zowel klinische als genetische factoren meegenomen.

LITERATUUR

1. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:412-22.
2. Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol* 1997;24:701-10.
3. ISSVA Classification of vascular anomalies ©2014 International Society for the Study of Vascular Anomalies available at "issva.org/classification".
4. Dasgupta R, Fishman SJ. ISSVA classification. *Sem Pediatric Surgery* 2014;23:158-61.
5. Wassef M, Ble F, Adams D, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the international society for the study of vascular anomalies. *Pediatrics* 2015;136:e203-14.
6. Yang B, Li L, Zhang L, Sun Y, Ma L. Clinical characteristics and treatment options of infantile vascular anomalies. *Medicine* 2015;94:1-9.
7. Browning J, Frieden I, Baselga E, Wagner A, Metry D. Congenital, self-regressing tufted angioma. *Arch Dermatol* 2006;142:749-51.
8. Weitz NA, Lauren CT, Behr GG, et al. Clinical spectrum of capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome presenting to a pediatric dermatology practice: a retrospective study. *Ped Dermatol* 2015;32:76-84.
9. Vleuten CJM van der, Verhoeven BH. Vaatafwijkingen bij de neonat, hemangiomen en vasculaire malformaties. *Ned Tijdschr Dermat Venereol* 2015;25:90-4.