

# RETIFORMNÝ HEMANGIOENDOTELIÓM U 8-ROČNÉHO DIEVČAŤA – KAZUISTIKA

<sup>1,2</sup>Kajo K., <sup>1,2</sup>Machálek K., <sup>3</sup>Pauer M.

<sup>1</sup>Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty a Martinskej fakultnej nemocnice, Martin

<sup>2</sup>Martinské bioptické centrum, s. r. o., Martin

<sup>3</sup>Medicyt, s. r. o., Bratislava

## Súhrn

Retiformný hemangioendotelióm (RHE) je zriedkavá vaskulárna tumoriformná lézia, ktorá je charakterizovaná nálezom cievnych štruktúr napodobňujúcich rete testis. RHE je zaradený medzi vaskulárne nádory s hraničnou malignitou a spolu s Dabskej nádorom tvorí skupinu tzv. „hobnail“ hemangioendoteliómov.

Autori prezentujú prípad 8-ročného dievčata s RHE lokalizovaným na pravom predkolení veľkosti 12 × 8 mm. Histologicky bol tumor tvorený spleťou cievnych štruktúr s retiformným vzhľadom a s endotéliami s výraznými jadrami. V niektorých cievnych kanáloch sa nachádzali intraluminálne výbežky.

V diferenciálnej diagnostike je potrebné vylúčiť ostatné benigne aj malígne vaskulárne lézie, ktoré sa môžu prezentovať bunkami s „hobnail“ črtami (najmä „hobnail“ hemangióm alebo angiosarkóm).

**Kľúčové slová:** hemangioendotelióm – retiformný – hobnail

## Summary

### Retiform Hemangioendothelioma in a 8-Year-Old Girl – Case Report

Retiform hemangioendothelioma (RHE) is a rare vascular tumoriform lesion characterized by rete testis – like vascular structures. RHE belongs to a group of vascular tumors of intermediate malignancy and together with Dabska tumor form a category of so-called hobnail hemangioendotheliomas.

Authors present a case of a 8-year-old girl with RHE which was located in right calf and measured 12 × 8 mm. Histologically, the tumor consisted of a net of vessel formations with retiform appearance and prominent endothelial nuclei. Some of vascular channels had intraluminal projections.

Other benign and malignant vascular lesions with hobnail cells (hemangioma, angiosarcoma) have to be considered in differential diagnosis.

**Key words:** hemangioendothelioma – retiform – hobnail

*Čes.-slov. Patol., 45, 2009, No. 3, p. 72–74*

Retiformný hemangioendotelióm (RHE) je zriedkavý vaskulárny nádor, ktorý je tvorený sieťou cievnych štruktúr pripomínajúcich histologickú skladbu rete testis. RHE sa vo väčšine prípadov prejavuje pozvoľným klinickým priebehom, ale možná je tiež rekurencia a nízke riziko metastázovania (2). Tento nádor sa vyskytuje prevažne u mladých dospelých pacientov a len veľmi ojedinele sa nájde v detskom veku, či u starších ľudí (19). Vzhľadom na to, že RHE sa vyznačuje určitými podobnosťami s Dabskej nádorom (4, 15), sú tieto dve jednotky niektorými autormi označované spoločným termínom „hobnail“ hemangioendotelióm (19, 20). V článku prezentujeme prípad RHE u jedného z najmladších pacientov.

## VLASTNÉ POZOROVANIE

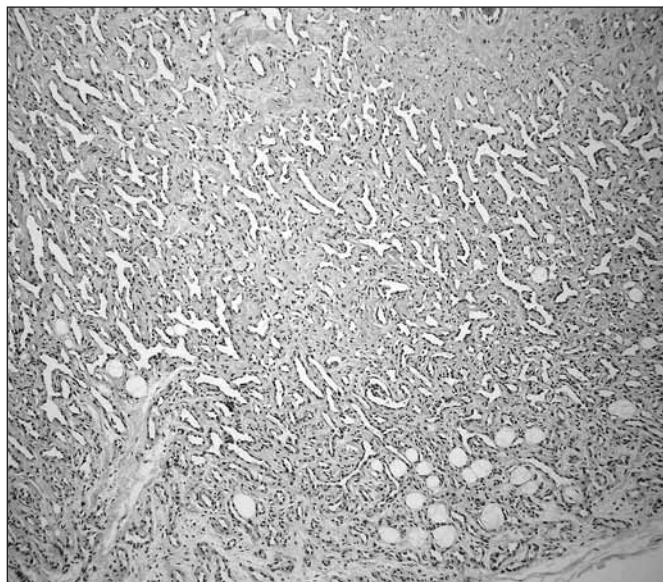
Ľšlo o 8-ročné dievča s nálezom mierne prominujúcej nádorovej lézie na pravom predkolení. Ložisko bolo lokalizované v podkoží a bolo kompletne extirpované. Anamnesticky bolo dieťa bez radiačnej alebo familiárnej záťaže. Regionálne lymfatické uzliny neboli zväčšené. Dievčatko je v dispensarizácii detského onkológa, sedem mesiacov je bez subjektívnych a objektívnych obtiaží a lokálny nález je primeraný dobe hojenia od operácie.

## Makroskopický nález

K bioptickému vyšetreniu bola zaslaná excízia tukového tkaniva s centrálnou lokalizovaným nádorom veľkosti 12 × 8 mm, ktorý bol kompletne spracovaný vo dvoch histologických bločkoch. Makroskopicky bola excízia bez kožného krytu a bez možnosti topografickej orientácie.

## Histologický nález

Tumor predstavoval vazoformatívnu léziu nepravidelného tvaru, lokalizovanú v tukovom tkanive, od ktorého bol nejasne ohraničený. Pri malom zväčšení bolo naznačené zonálne usporiadanie s centrálnymi partiami, ktoré boli tvorené zahusteným, málo bunečným, kolagénym väzivom spolu s minimálnym zastúpením cievnych štruktúr. Naproti tomu periférna zóna sa vyznačovala početnými vaskulárnymi štruktúrami (obr. 1). Tieto pozostávali jednak z dobre diferencovaných ciev, ako aj nepravidelne vetvených a miestami navzájom anastomozujúcich kanálov pripomínajúcich rete testis, ktoré boli najvýraznejšou črtou lézie (obr. 2). Endotelová výstelka bola zreteľná, prominujúca, s „hobnail“ charakterom a v niektorých štrbinách aj polypoidne vyčnievajúca do lúmenu (obr. 3). Na niekoľkých miestach bol nález intraluminálnej trombotizácie s následnou organizáciou. Bunky sa nevyznačovali zvýšenou mitotickou aktivitou a index proliferácie hodnotený pomocou Ki-67 nepresahoval 5 %. Imunohistochemicky boli



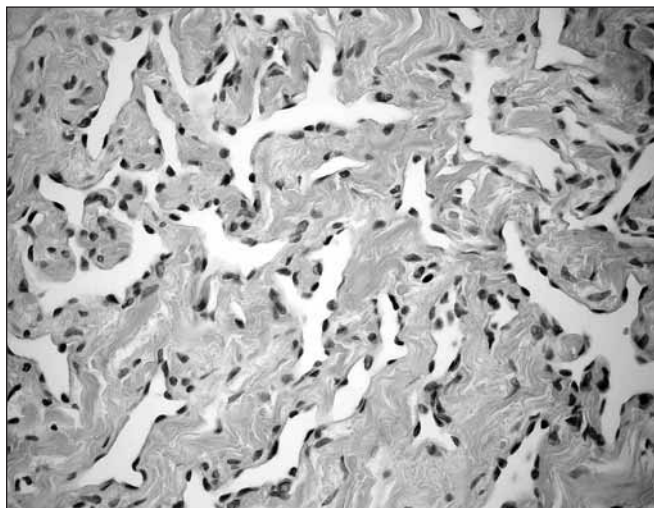
Obr. 1. Nádor tvorený početnými vaskulárnymi štruktúrami (H&E; zväčšenie 40x)

nádorové elementy pozitívne pri dôkaze CD31 (DAKO, klon JC/70A, 1:50) aj CD34 (DAKO, klon QBEND, 1:50).

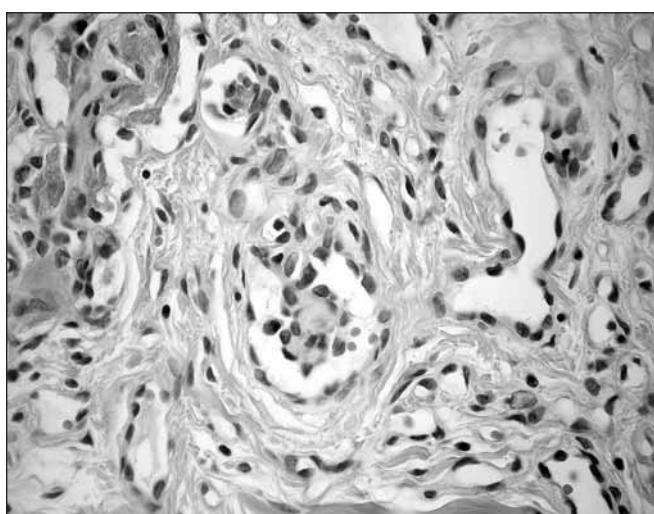
## DISKUSIA

Vaskulárne nádory predstavujú najväčšiu skupinu tumorov mäkkých tkanív. Prevažnú časť z nich tvoria benígne nádory (angiómy), ktoré sú najčastejšie lokalizované v koži. Ďalšou významnou kategóriou sú hraničné („borderline“) lézie označované aj ako hemangioendoteliómy (HE), ktorých biologické správanie je medzi benígnymi a jednoznačne malígnymi nádormi. Konceptie a názory na charakter týchto lézií boli a sú predmetom intenzívnych diskusií. Termín „hemangioendotelióm“ bol pôvodne zavedený Mallorym v roku 1908 na všeobecné označenie nádorov vznikajúcich z endotelu krvných ciev a nevyjadroval klinické správanie týchto nádorov (12). Až neskôr, Stout v roku 1943 týmto pojmom označil malígne formy vaskulárnych nádorov (17). V 80. rokoch 20. storočia sa ako HE začali pomenovávať nádory s atypickými črtami, ktoré nemohli byť exaktne zaradené do skupiny benígnych hemangiómov ani angiosarkómov, pretože boli spojené s hraničným správaním (7). Tieto lézie mali potenciál recidivovať, ale metastázy zakladali oveľa zriedkavejšie ako angiosarkómy. Do kategórie HE bolo zaradených niekoľko histologických variant, ako epitelooidný, vretenobunkový, kaposiformný, RHE, Dabskej, kompozitný a polymorfny HE. Neskôr sa ukázalo, že aj medzi samotnými HE sú rozdiely v metastatickom potenciáli, napríklad epitelooidné HE častejšie metastazujú v porovnaní s kaposiformnými (20 – 30 % verzus do 5 %). Preto bol epitelooidný HE v novej WHO klasifikácii označený ako vaskulárny nádor s metastickým potenciálom, inými slovami ako „low grade angiosarkóm“ (9). Na druhej strane vretenobunkový HE je v súčasnosti preklasifikovaný medzi benígne nádory a premenovaný na vretenobunkový hemangióm (10). Okrem toho boli v minulosti medzi HE nesprávne zaradené aj ďalšie benígne nádory (napr. juvenilný kapilárny hemangióm), ako aj nenádorové reaktívne lézie, napríklad reaktívne vaskulárne proliferácie typu Massonovho nádoru, čo spôsobuje pretrvávajúce terminologické nejasnosti.

Samotná skupina hraničných vaskulárnych lézií je v súčasnosti rozdelená na dve podskupiny, a to (a) lokálne agresívnych nádorov (napr. kaposiformný HE) a (b) zriedkavo metastazujúcich, medzi ktoré patrí RHE, Dabskej tumor (papilárny



Obr. 2. Vaskulárne retiformné štruktúry (H&E; zväčšenie 600x)



Obr. 3. Intraluminálne výbežky (H&E; zväčšenie 600x)

intralymfatický angioendotelióm), kompozitný a polymorfny HE (9). Keďže sa ukázalo, že RHE a Dabskej tumor majú niektoré prekrývajúce sa klinické a histologické črty (15), boli obe jednotky v novej koncepcii podľa Weissovej zaradené do kategórie tzv. „hobnail“ HE (19, 20). Podľa tejto koncepcie sú obe lézie charakterizované práve endotéliami s „hobnail“ jadrami. Bunky sa vyznačujú vysokým N/C pomerom a atypicky lokalizovaným jadrom, ktoré prominuje do lúmenu ciev. Veľkosť endotélií je rôzna, pohybuje sa od malých (podobných lymfocytu) cez väčšie kuboidálne až po vysoké cylindrické bunky. Ďalšími črtami vyznačenými v niektorých prípadoch sú výrazná extra- a intravaskulárna stromálna lymfocytárna infiltrácia a perivaskulárna stromálna hyalinizácia (19, 20). Napriek tomu, že obe jednotky majú určité spoločné črty, vyznačujú sa aj niektorými odlišnosťami. RHE je zriedkavý nádor, ktorý bol pôvodne opísaný Calonjem a spol. v roku 1994. Častejšie sa vyskytuje u mladých ľudí a v strednom veku v porovnaní s Dabskej HE, ktorý sa nachádza skôr u detí. Vek pacientov s doteraz opísanými RHE sa pohyboval od 9 do 78 rokov (1, 5, 6, 11, 15). Nedávno bol dokonca publikovaný prípad vrodeného RHE (16) a tiež 8-ročného dievčaťa s opakujúcim sa „hobnail“ (Dabskej – retiformným) HE (21).

Najčastejšími lokalitami výskytu RHE sú najmä dolné končatiny a hrudník, ojedinele bol opísaný aj na penise a v oblasti hlavy (3, 11, 15, 18). V jednom prípade išlo o viacložiskový výskyt tohto nádoru (5). Z hľadiska zastúpení pohlavia mierne prevažujú prípady u žien. Makroskopicky sa RHE môžu pre-



zentovať buď vo forme pomaly rastúcej exofytickej masy, alebo ako tuhší plošný dermálny a podkožný tumor rôznej veľkosti (6). Typický RHE je charakterizovaný početnými predĺženými cievmi, ktoré pripomínajú rete testis (20). Cievné štruktúry v léziách sú často okružené hyalínou sklerózou a lymfocytmi, avšak chýba štiepenie kolagénnych okrskov malými skupinami endotelových buniek tak, ako je to v bežných angiosarkómoch. Intraluminálne papilárne „púčiky“ endotelialných buniek, podobné ako v typickom Dabskej HE, môžu byť síce prítomné, ale sú zvyčajne zriedkavé. Endotelové bunky vykazujú imunohistochemickú expresiu faktoru VIII, CD31 a CD34, aj keď pozitivita prvých dvoch markerov je nižšia ako pri CD34 (19, 20).

Predpokladalo sa, že RHE pochádzajú z lymfatických ciev, avšak novšie poznatky založené na chýbaní VEGFR-3 v nádorových bunkách a len zriedkavej expresii markeru lymfogénnej endotelovej diferenciácie D2-40 (13) vylučujú tento predpoklad. Keďže je potvrdené, že Dabskej tumor je tvorený nádorovými štruktúrami lymfatických ciev (8), tento poznatok by negoval koncepciu Weissovej o príbuznosti oboch jednotiek.

Z hľadiska biologického správania je „hobnail“ HE, či už typu Dabskej tumoru alebo RHE, low-grade lézia schopná lokálnej recidívy a šírenia do regionálnych lymfatických uzlín. Napríklad takmer 60 % pacientov s RHE malo lokálnu recidívu a u jedného zo 14 pacientov sa objavili metastázy v regionálnych lymfatických uzlinách. Zatiaľ žiadny pacient s RHE nebol opísaný so vzdialenými metastázami, resp. nezomrel na toto ochorenie, aj keď sa táto možnosť nevylučuje (2, 3).

Diferenciálno-diagnosticky je potrebné odlišiť jednak benígne vaskulárne nádory typu „hobnail“ hemangiómu, ktoré sú obvykle menšie a povrchovo uložené. Histologicky sa tieto nádory vyznačujú dilatovanými cievnymi priestormi v papilárnej dermis, ktoré sa smerom do retikulárnej dermis stávajú štrbinovité a postupne sa strácajú. Ojedinelo je možné v nich zachytiť intraluminálne papilárne „púčiky“, avšak celkovo vzhľad cievnych štruktúr a vystielajúcich endotelií je kludný (20). Na druhej strane je potrebné odlišenie od angiosarkómu, ktorý môže fokálne vykazovať low-grade črty, ale typicky sa v ňom vyskytujú aj ložiská so značnou bunkovou atypiou a pleomorfizmom a charakteristická je mitotická aktivita, prípadne stratifikácia endotelu. Okrsky RHE sú tiež súčasťou kompozitného HE, v ktorom sú navyše prítomné ložiská epiteloidného HE, low-grade angiosarkómu, ako aj vretenobunkového hemangiómu či iných benígnych lézií (10). Preto je na diagnózu čistého RHE potrebné vylúčenie týchto zložiek starostlivým vyšetrením nádorového tkaniva.

Pri voľbe liečby RHE je chirurgická excízia s voľnými okrajmi kuratívna. Rádioterapia je účinná v prípadoch s metastázami v lymfatických uzlinách a tiež pri veľkých nádoroch, resp. pri lokálnej recidíve (1, 2, 6, 14).

Nami prezentovaný prípad poukazuje na problematiku vaskulárnych lézií s hraničnou malignitou, ktoré sa môžu vyskytovať aj v detskom veku a môžu spôsobovať diferenciálno - diagnostické ťažkosti. Ich správna diagnostika a definovanie biologického správania sú veľmi dôležité pre ďalší manažment pacienta, ktorý by mal byť dispenzarizovaný najmä pre zvýšené riziko lokálnej recidívy.

## LITERATÚRA

1. Biagioli, M., Sbrano, P., Miracco, C., Fimiani, M.: Composite cutaneous haemangioendothelioma: case report and review of the literature. *Clin. Exp. Dermatol.*, 30, 2005, s. 385–387.

2. Calonje, E., Fletcher, C., Wilson-Jones, E., Rosai, J.: Retiform hemangioendothelioma. A distinctive form of low-grade angiosarcoma delineated in a series of 15 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 18, 1994, s. 115–125.
3. Calonje, E.: Retiform hemangioendothelioma, papillary intralymphatic angioendothelioma. In: WHO Classifications of tumors. Pathology and genetics, Tumors of soft tissue and bone. Fletcher C, Unni KK, Mertens F, editors. IARC Press: Lyon, 2002. p. 165–166.
4. Dabska, M.: Malignant endovascular papillary angioendothelioma of the skin in childhood: clinicopathologic study of 6 cases. *Cancer*, 24, 1969, s. 503–510.
5. Duke, D., Dvorak, A., Harris, T.J., Cohen, L.M.: Multiple retiform hemangioendothelioma. A low-grade angiosarcoma. *Am. J. Dermatopathol.*, 18, 1996, s. 606–610.
6. El Darouti, M., Marzouk, S.A., Sobhi, R.M., Bassiouni, D.A.: Retiform hemangioendothelioma. *Int. J. Dermatol.*, 39, 2000, s. 365–368.
7. Enzinger, F.M., Weiss, S.W.: *Soft tissue tumours*, 2nd ed. 1988, s. 533–544.
8. Fanburg-Smith, J.C., Michal, M., Partanen, T.A., Alitalo, K., Miettinen, M.: Papillary intralymphatic angioendothelioma (PILA): a report of twelve cases of a distinctive vascular tumor with phenotypic feature of lymphatic vessels. *Am. J. Surg. Pathol.*, 23, 1999, s. 1004–1010.
9. Fletcher, C.D.M., Unni, K.K., Mertens, F. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. IARC Press: Lyon, 2002, s. 155–173.
10. Goh, S.G.N., Calonje, E.: Cutaneous vascular tumours: an update. *Histopathology*, 52, 2008, s. 661–673.
11. Ioannidou, D., Panayiotides, J., Krasagakis, K., Stefanidou, M., Manios, A., Tosca, A.: Retiform hemangioendothelioma presenting as bruise-like plaque in an adult woman. *Int. J. Dermatol.*, 45, 2006, s. 53–55.
12. Mallory, F.B.: The results of the application of special histological methods to the study of tumors. *J. Exp. Med.*, 10, 1908, s. 575–593.
13. Parsons, A., Sheehan, D.J., Sanguenza, O.P.: Retiform hemangioendotheliomas usually do not express D2-40 and VEGFR-3. *Am. J. Dermatopathol.*, 30, 2008, s. 31–33.
14. Reis-Filho, J.S., Paiva, M.E., Lopes, J.M.: Congenital composite hemangioendothelioma: case report and reappraisal of the hemangioendothelioma spectrum. *J. Cutan. Pathol.*, 99, 2002, s. 226–231.
15. Sanz-Trelles, A., Rodrigo Fernández, I., Ayala-Carbonero, A., Contreras-Rubio, F.: Retiform hemangioendothelioma. A new case in a child with diffuse endovascular papillary endothelial proliferation. *J. Cutan. Pathol.*, 24, 1997, s. 440–444.
16. Serel, S., Serel, B.I., Uluc, A., Heper, A.O., Gültan, M.S.: Congenital retiform hemangioendothelioma. *Indian J. Dermatol.*, 52, 2007, s. 160–162.
17. Stout, A.P.: Hemangio-endothelioma: a tumor of blood vessels featuring vascular endothelial cells. *Ann. Surg.*, 118, 1943, s. 445–464.
18. Tan, D., Kraybill, W., Cheney, R.T., Khoury, T.: Retiform hemangioendothelioma: a case report and review of the literature. *J. Cutan. Pathol.*, 32, 2005, s. 634–637.
19. Weiss, S.W., Goldblum, J.R.: Hobnail (Dabska-retiform) hemangioendothelioma. In: Enzinger and Weiss's *Soft Tissue Tumors*. 4th ed. Mosby: St. Louis, 2001, s. 906–913.
20. Weiss, S.W., Goldblum, J.R.: Hemangioendothelioma: vascular tumors of intermediate malignancy. In: Enzinger and Weiss's *Soft Tissue Tumors*. 5th ed. Mosby: St. Louis, 2008, s. 681–702.
21. Yarmel, D., Dormans, J.P., Pawel, B.R., Chang, B.: Recurrent pedal hobnail (Dabska-retiform) hemangioendothelioma with forefoot reconstructive surgery using a digital fillet flap. *J. Foot Ankle Surg.*, 47, 2008, s. 487–493.

Doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.  
ÚPA JLF UK a MFN  
Kollárova 2  
036 01 Martin  
Tel. 0421/043 4203 874