

Igor Letovanec – ICH Sion / HUG / CHUV
Symposium Chirurgie Vasculaire 7 Septembre 2023

Pathologie des / et maladies vasculaire rares

- **Définition :**

- Une **maladie rare** est une maladie dont la prévalence est inférieure à 0,05 % (5 personnes sur 10 000 ou 1 sur 2000), selon la définition réglementaire européenne.
- Population Valaisanne en 2023 : 353'209 habitants
- Moins de 176 cas (de la maladie) pour le canton du Valais



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

Maladies vasculaires «non tumorales»

Maladies vasculaires rares - ORPHANET

- **Maladies vasculaires inflammatoires – vascularites**
- **Vasculopathies non inflammatoires**

orphanet

Maladies vasculaires rares - ORPHANET

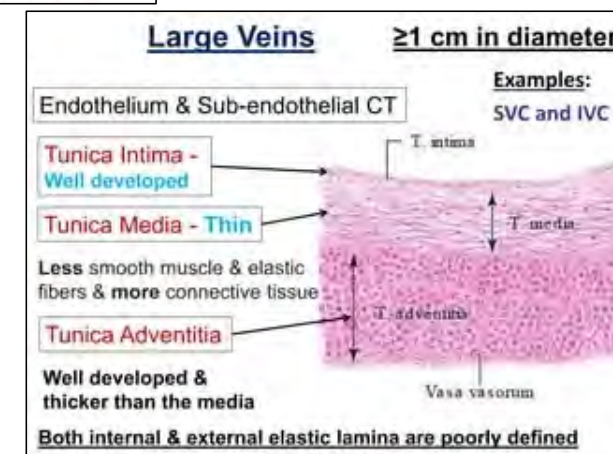
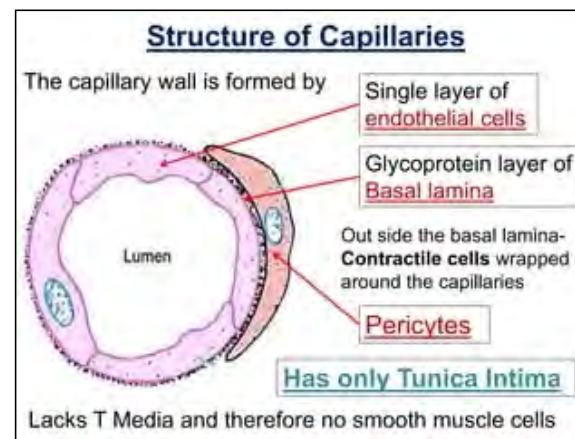
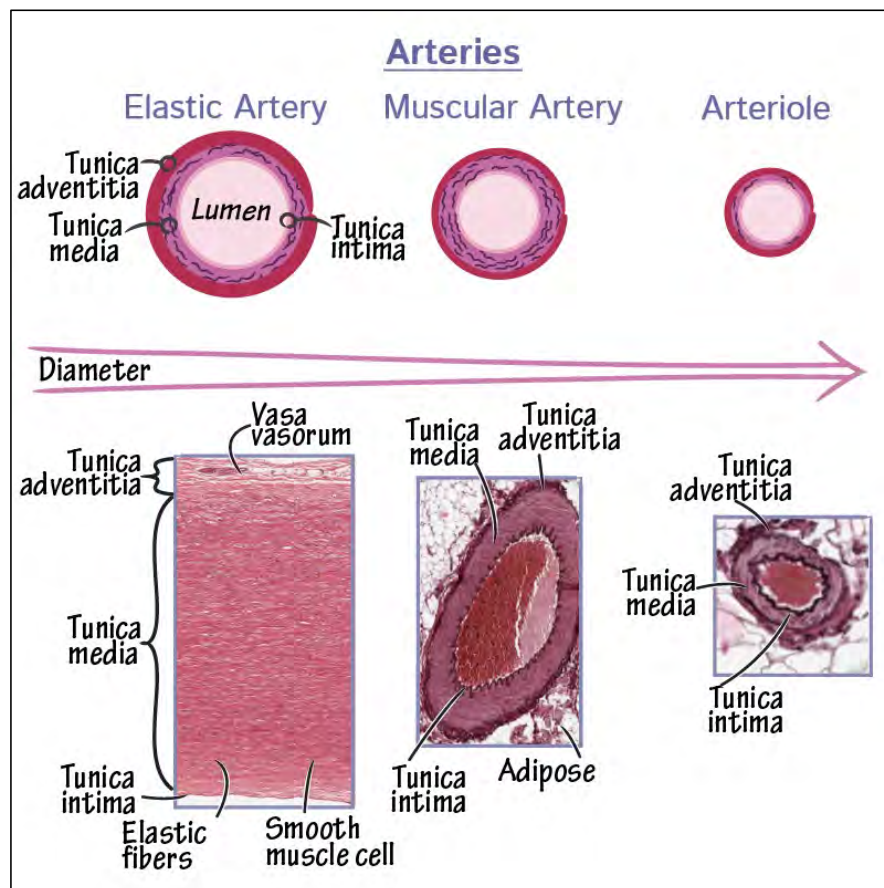
- **Maladies vasculaires inflammatoires – vascularites**

- Vaisseaux de gros calibre
- Vaisseaux de moyen calibre
- Vaisseaux de petit calibre
- Vascularites non classifiées
- Vascularites secondaires

- **Vasculopathies non inflammatoires**

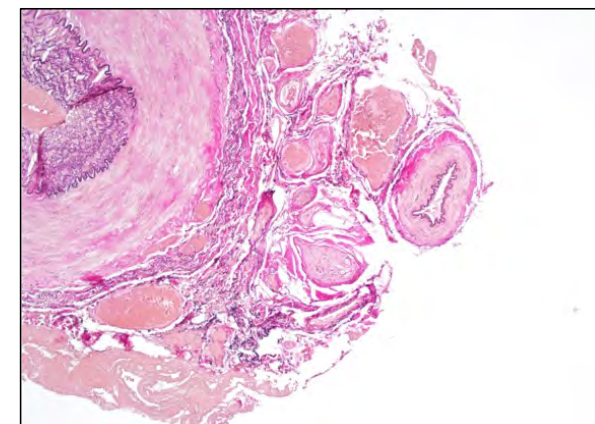
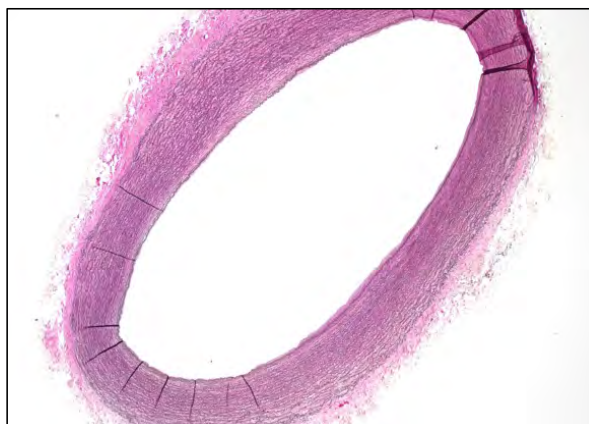
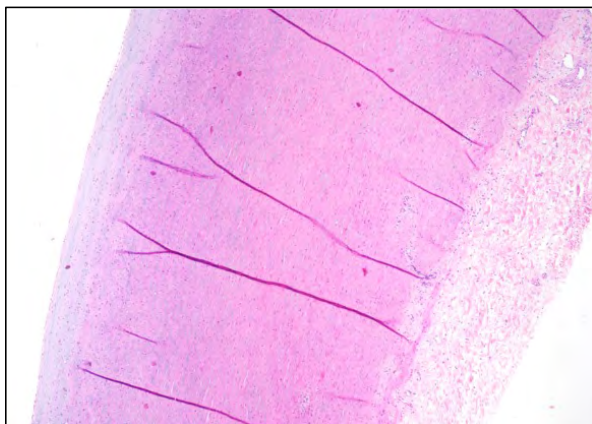
- AVC ischémique de l'enfant
- Calciphylaxie
- Dissection spontanée de l'artère coronaire
- Médiolyse artérielle segmentaire
- Occlusion artérielle périphérique aiguë
- Syndrome de dissection artérielle-lentiginose
- Syndrome des loges néonatal
- Syndrome de Sneddon
- Syndrome de Susac
- Vasculopathie livédoïde
- Maladie vasculaire génétique rare

Rappel histologique





Rappel histologique – Artères



- **Approche diagnostique des maladies non oncologiques :**
 - Pneumopathies interstitielles
 - Hépatites
 - Maladies rénales...

Domaine clinique
(y.c. imagerie)

Domaine
Sérologique &
génétique

Domaine
pathologique

Maladies vasculaires inflammatoires rares

- **Maladies vasculaires inflammatoires – vascularites**

- Vaisseaux de gros calibre
 - Artérite à cellules géantes
 - Artérite de Takayasu
 - Artérite temporale juvénile
 - Maladie de Behçet
 - Syndrome de Cogan
 - Syndrome de Huges-Stovin

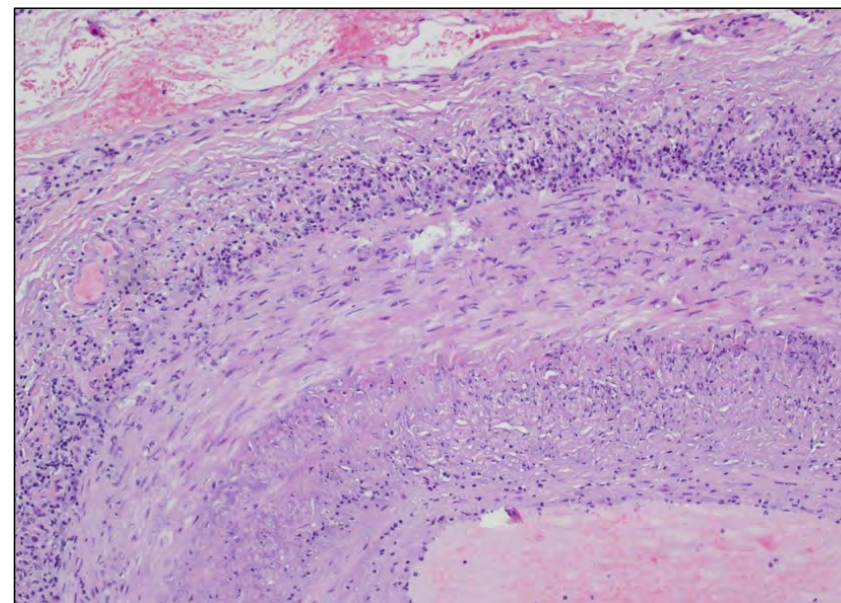
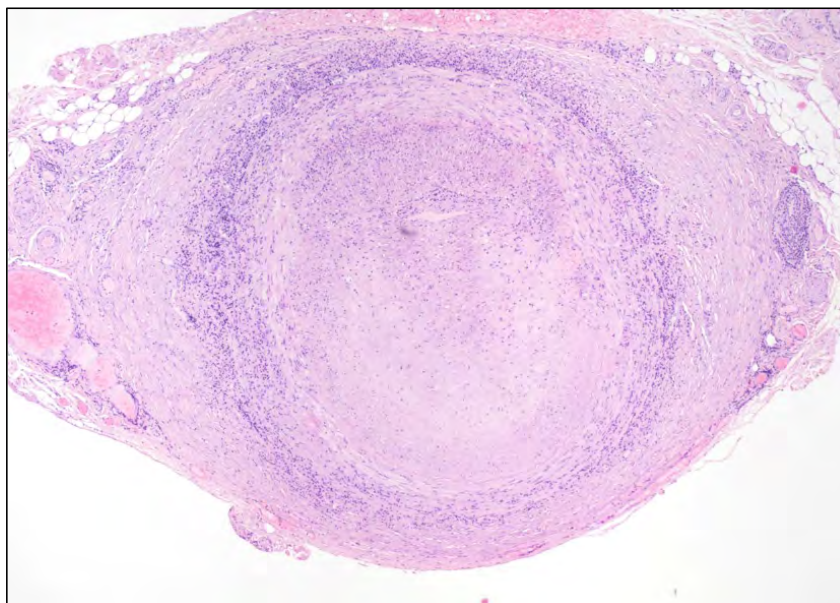
Pathologie de l'artérite à cellules géantes

- **Artérite granulomateuse de l'aorte et des ses branches principales avec prédilection pour les branches extra-craniales de l'aorte (artère temporale).**
- **Habituellement patients de plus de 50 ans associé à polymyalgia rheumatica. (< 50 ans Takayasu)**
- **Examen histologique = Gold Standard mais non systématique**
- **Sensibilité ≠ 100%**
 - Nature segmentaire de l'atteinte
 - Biopsies < 2cm
 - Corticothérapie > 2 semaines
- **Biopsie bilatérale diminue les faux négatifs de 9 à 2 % (pas indiquée d'emblée)**

Pathologie de l'artérite à cellules géantes

- **Histologie :**

- Inflammation en partie granulomateuse / gigantocellulaire d'une artère de moyen calibre centrée sur les lames élastiques

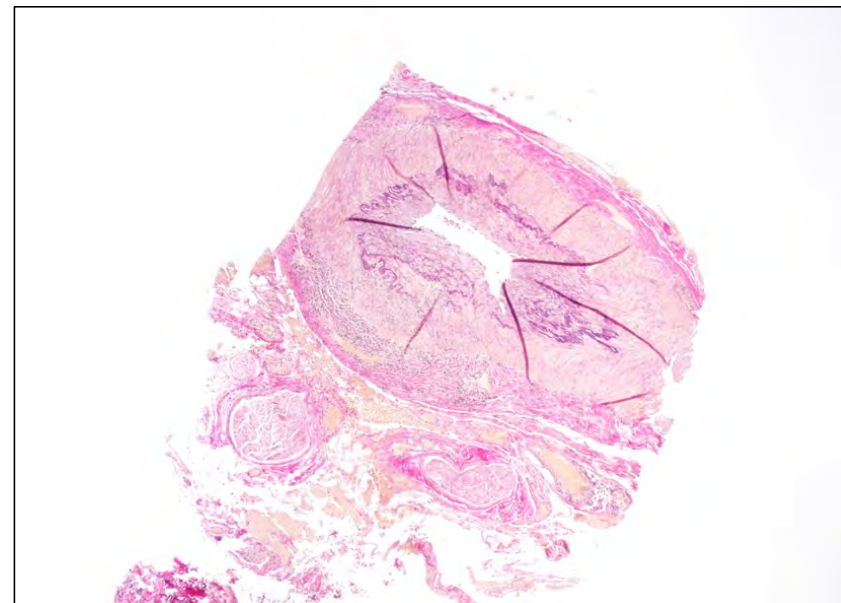
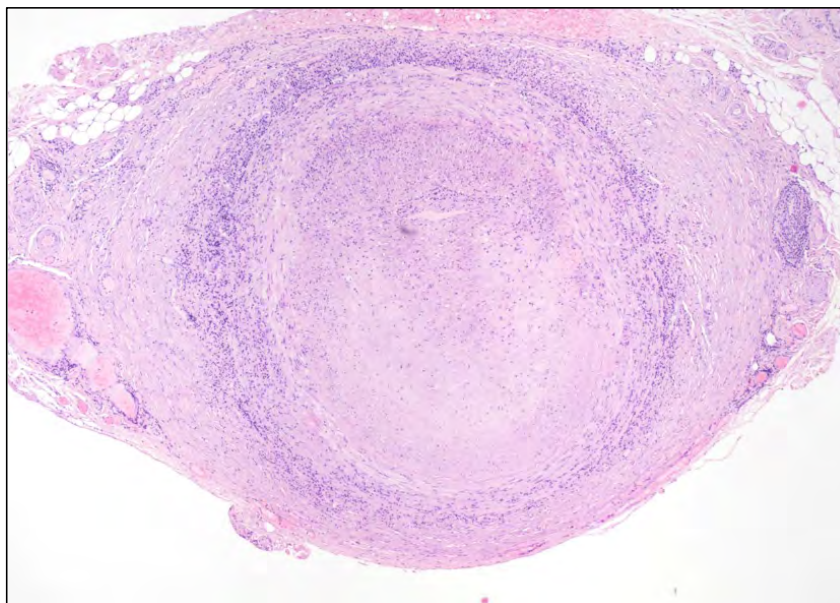


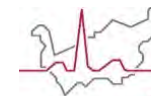


Pathologie de l'artérite à cellules géantes

- **Histologie :**

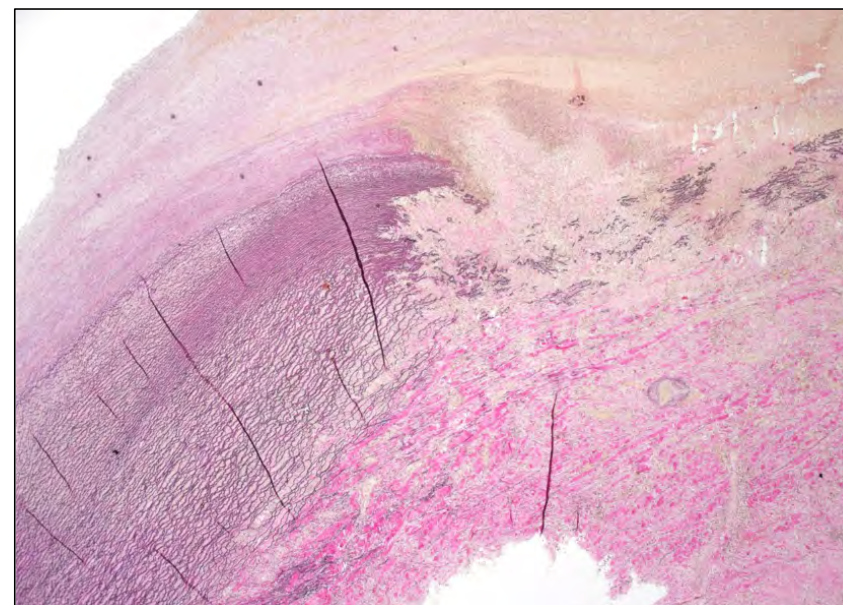
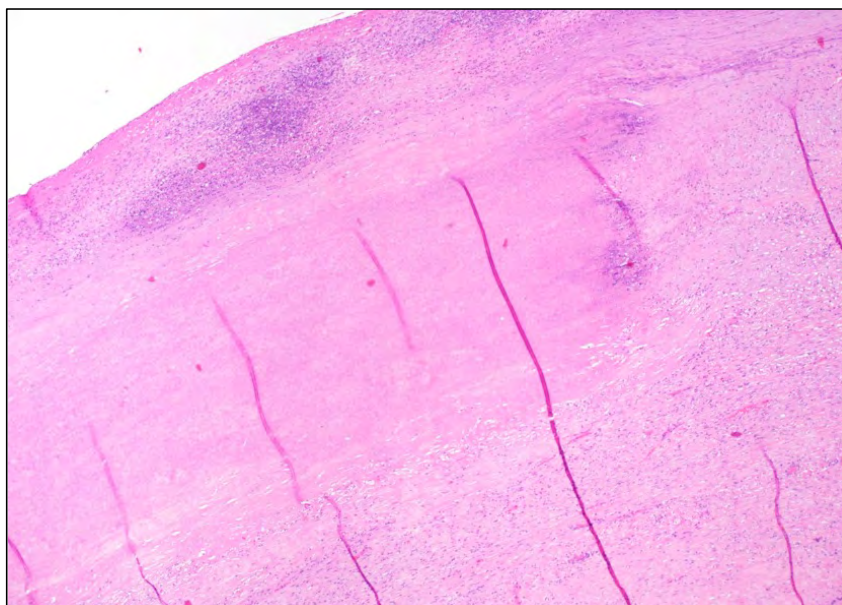
- Au stade cicatriciel (sous stéroïdes), interruption de la lame élastique et cicatrice.

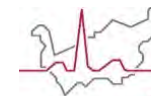




Pathologie de l'artérite à cellules géantes - Aortite

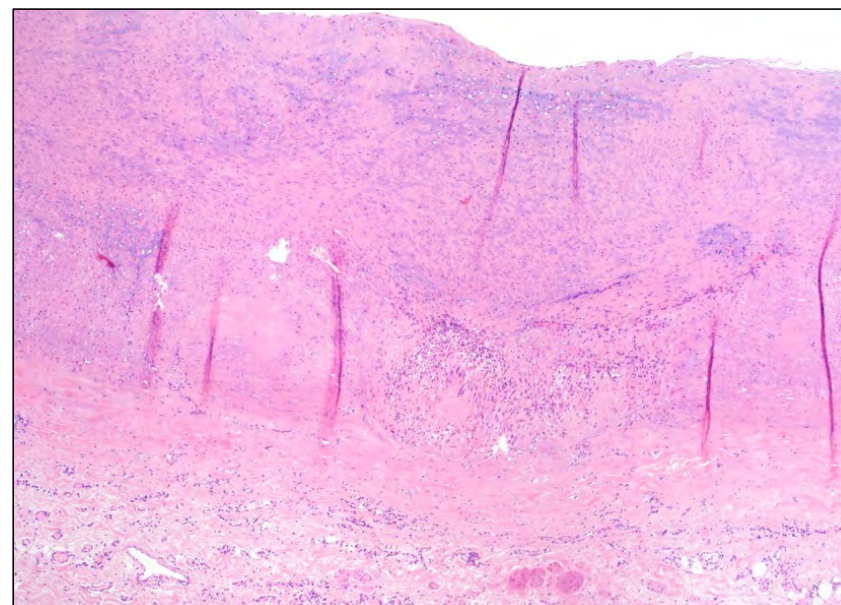
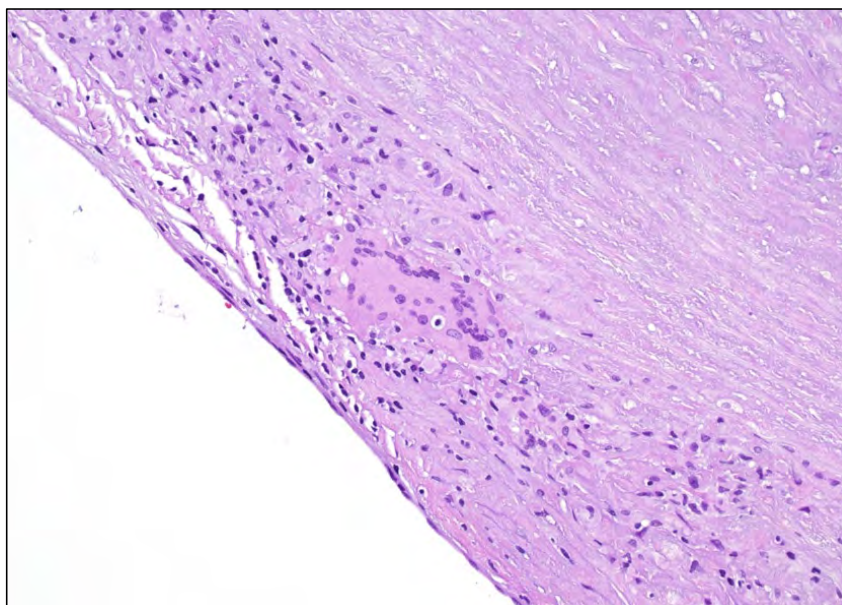
- **Atteinte de l'aorte dans environ 14% des cas**
- **Atteinte isolée est possible**
- **Destruction segmentaire de la paroi**





Pathologie de l'artérite à cellules géantes - Aortite

- Plages de nécrose
- Réaction épithélioïde en présence de cellules géantes





Patterns inflammatoires aortite et périaortite

Inflammatory pattern	Composition	Examples of specific systemic diseases
Granulomatous/ giant cell pattern	Clusters of epithelioid macrophages with or without giant cells or compact/well-formed granulomas	<i>Usually without compact/well-formed granulomas:</i> GCA, GPA, EGPA <i>Sometimes with compact/well-formed granulomas:</i> Rheumatoid arthritis, Takayasu arteritis <i>Usually with compact/well-formed granulomas:</i> Sarcoidosis, mycobacterial and fungal infections
Lymphoplasmacytic pattern	Lymphocytes and plasma cells without a granulomatous component	IgG4-RD, lupus, AS, syphilitic aortitis, an undersampled granulomatous aortitis
Mixed inflammatory pattern	All/most inflammatory cell types without an overt granulomatous pattern	Cogan syndrome, Behçet's disease, relapsing polychondritis
Suppurative pattern	Neutrophilic abscesses with necrosis and cell debris	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Salmonella, Pseudomonas, and fungal infections</i>



Review Article

Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory diseases

James R. Stone ^{a,*}, Patrick Bruneval ^{b,**}, Annalisa Angelini ^c, Giovanni Bartoloni ^d, Cristina Basso ^e, Lubov Batoroeva ^f, L. Maximilian Buja ^g, Jagdish Butany ^h, Giulia d'Amati ⁱ, John T. Fallon ^j, Adriana C. Gittenberger-de Groot ^k, Rosa H. Gouveia ^l, Marc K. Halushka ^m, Karen L. Kelly ⁿⁿ, Ivana Kholova ^{oo}, Ornella Leone ^{pp}, Silvio H. Litovsky ^{qq}, Joseph J. Maleszewski ^{rr}, Dylan V. Miller ^{ss}, Richard N. Mitchell ^{tt}, Stephen D. Preston ^{uu}, Angela Pucci ^{vv}, Stanley J. Radio ^{ww}, E. Rene Rodriguez ^{xx}, Mary N. Sheppard ^{yy}, S. Kim Suvarna ^{zz}, Carmela D. Tan ^{aa}, Gaetano Thiene ^{bb}, Allard C. van der Wal ^{cc}, John P. Veinot ^{dd}

Maladies vasculaires inflammatoires rares

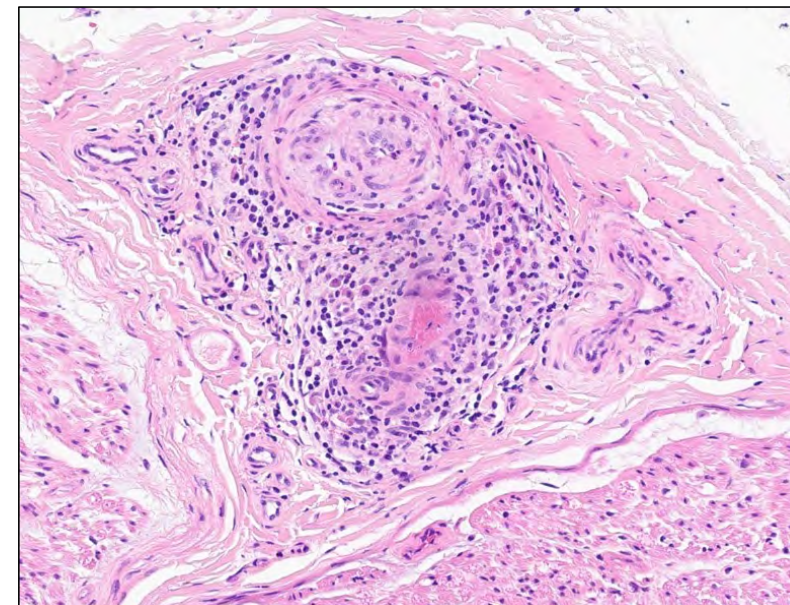
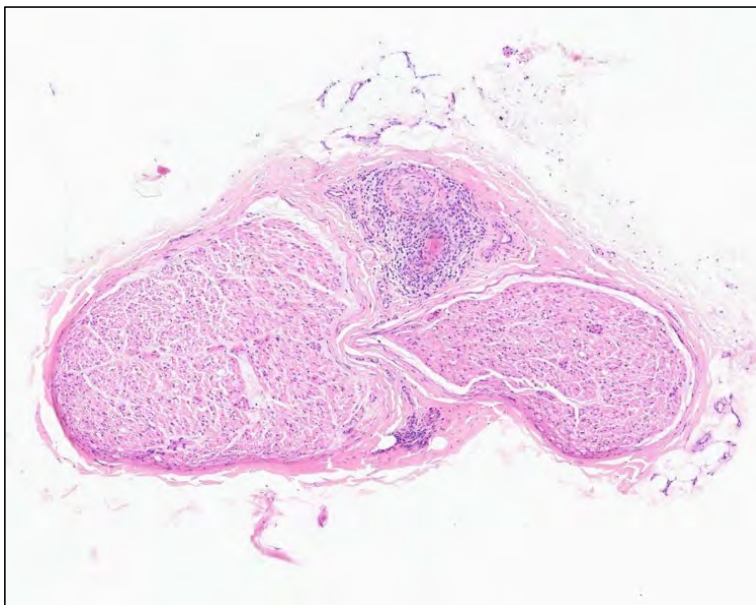
- **Maladies vasculaires inflammatoires – vascularites**

- Vaisseaux de gros calibre
- Vaisseaux de moyen calibre
 - Angéite primaire du SNC
 - Maladie de Buerger
 - Maladie de Kawasaki
 - Périartérite noueuse
 - Syndrome Vexas
 - Vascularite par déficit en ADA2

Biopsie si nécessaire selon l'atteinte clinique

Biopsie nerveuse – PAN vs microPAN

- Inflammation nécrosante des artères de moyen et petit calibre (sans glomerulonephrite ou vasculite dans les arterioles, capillaires ou venules)
- Polyneuropathie axonale et sensitivo-motrice d'aspect non spécifique. CRP 60, ANCA type MPO augmentés



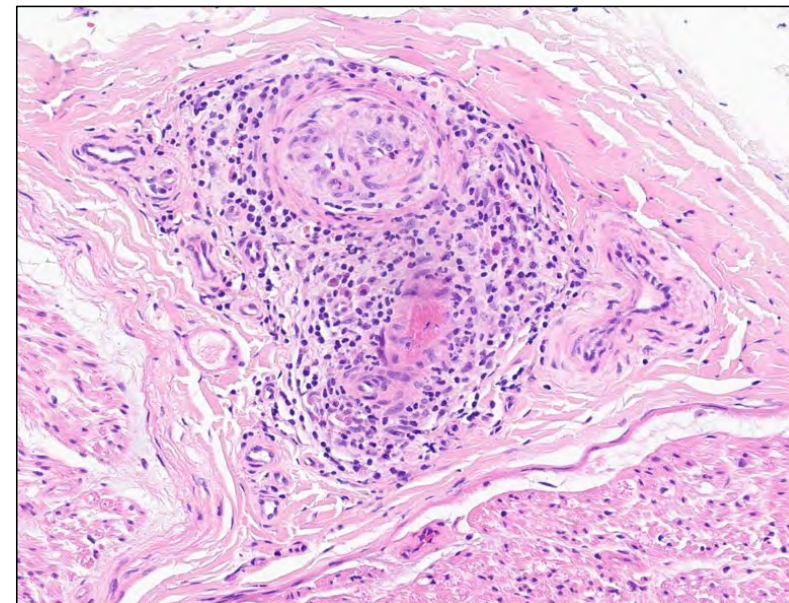
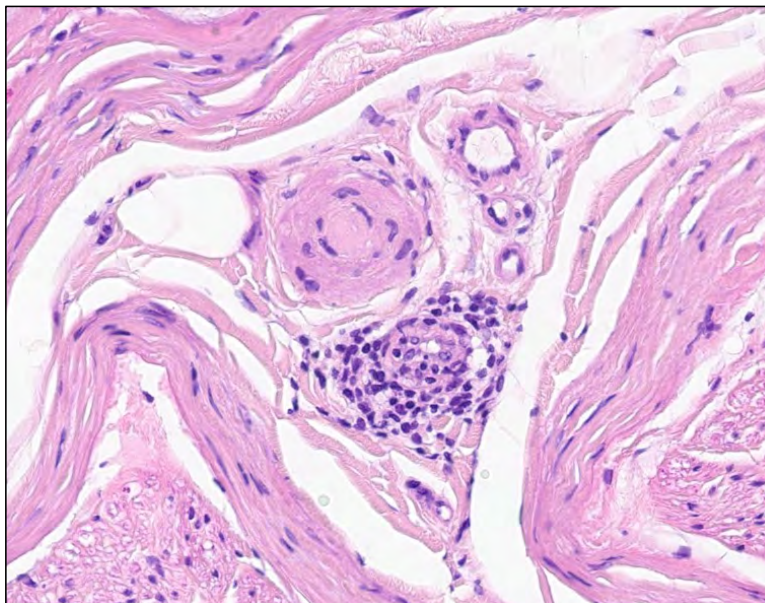
Maladies vasculaires inflammatoires rares

- **Maladies vasculaires inflammatoires – vascularites**

- Vaisseaux de gros calibre
- Vaisseaux de moyen calibre
- Vaisseaux de petit calibre
 - Angéite primaire du SNC
 - Maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire
 - Vascularite à complexes immuns
 - Erythema elevatum diutinum
 - Vascularite à immunoglobulines A
 - Vascularite cryoglobulinémique
 - **Vascularite des petits vaisseaux cutanés**
 - Vascularite urticarienne hypocomplémentémique
 - Vascularite associée aux anticorps antineutrophiles cytoplasmiques :
 - **Granulomatose avec polyangéite**
 - Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
 - **Polyangéite microscopique**
 - Vascularite de l'enfant associée à STING

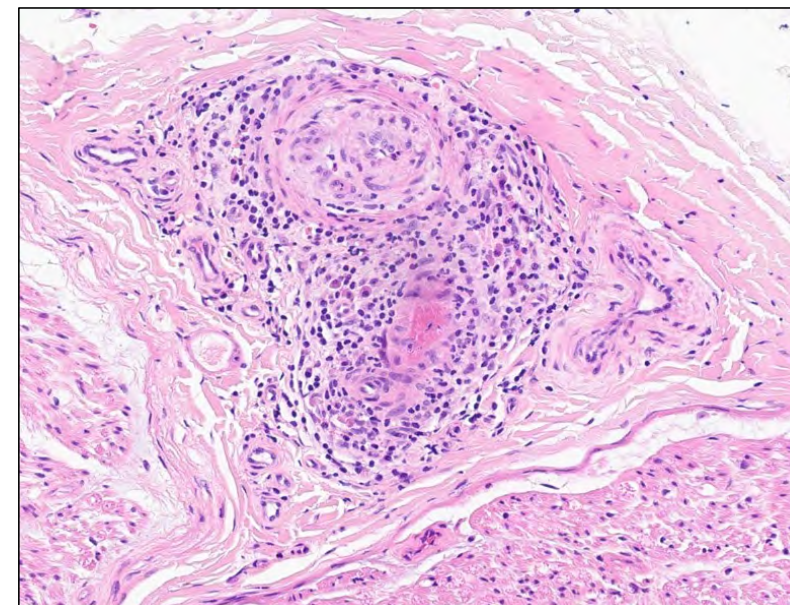
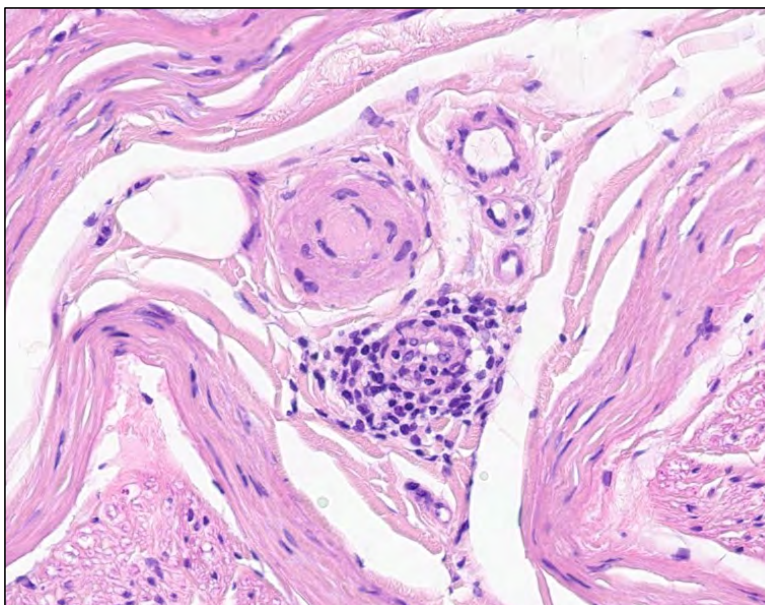
Biopsie nerveuse – PAN vs microPAN

- **Vasculite nécrosante avec peu ou pas de dépôt immuns**
- **Petits vaisseaux (i.e. capillaires, veinules, or artérioles).**
- **Artérite nécrosante (artère petit et moyen calibre) peut être présent.**
- **Glomérulonéphrite très commune et capilarite pulmonaire fréquente**



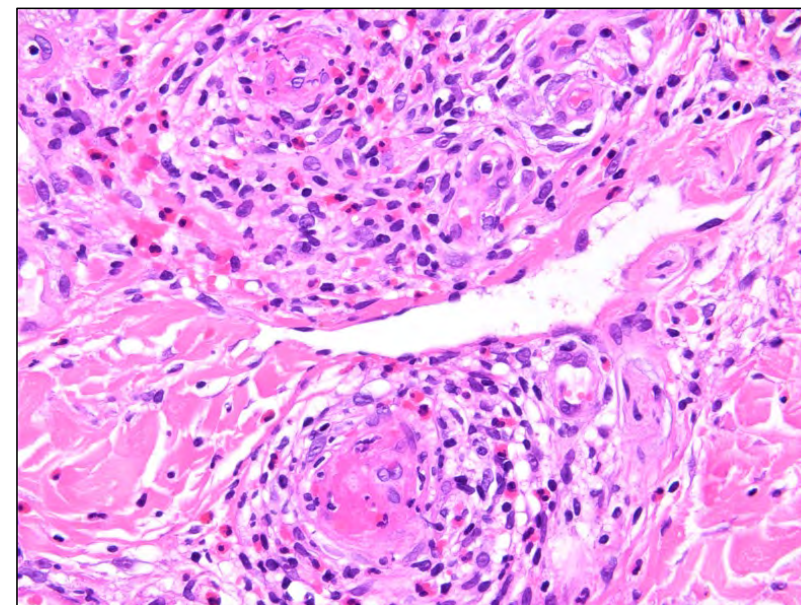
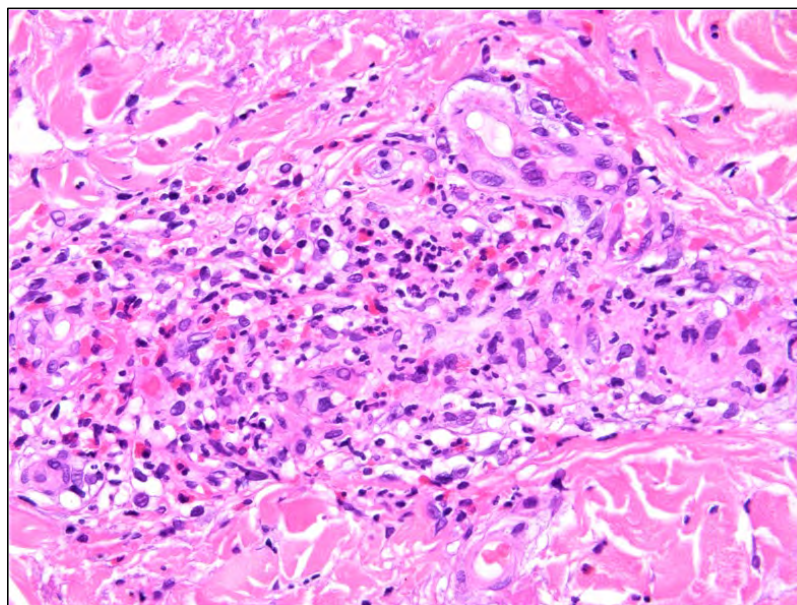
Biopsie nerveuse – PAN vs microPAN

- **Clinique : DD vasculite des vasa nervosum (bilan immunologique négatif).**
- **Vasculite microscopique isolée du nerf périphérique**
- **Atteinte nerveuse dans le cadre d'une polyangiite microscopique ne peut être exclue**



Vascularite des petits vaisseaux cutanés

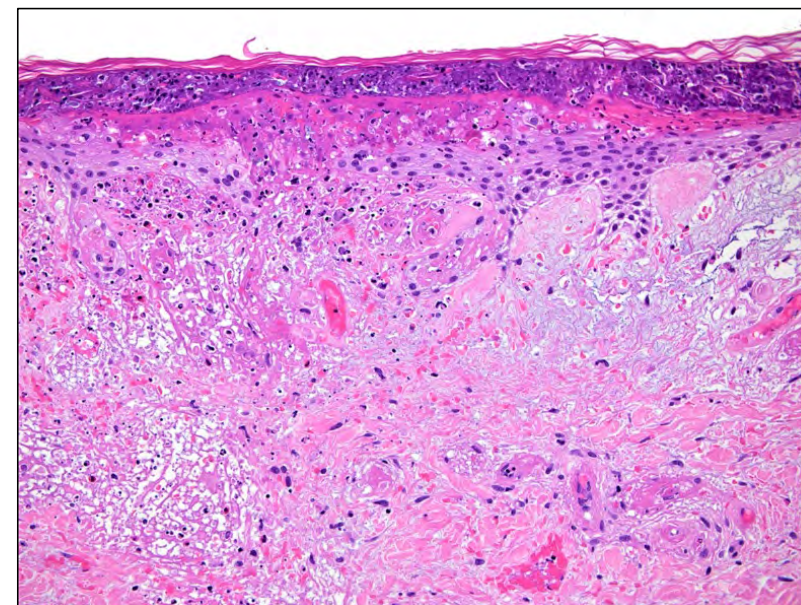
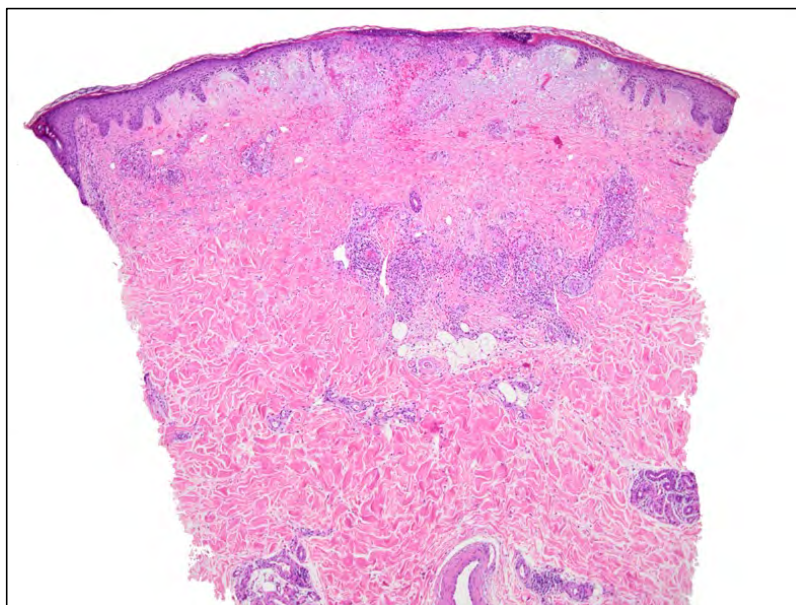
- **Classée dans les vascularites des petits vaisseaux liée aux complexes immuns**
- **Inflammation neutrophilique principalement limitée aux veinules postcapillaires cutanées superficielles,**





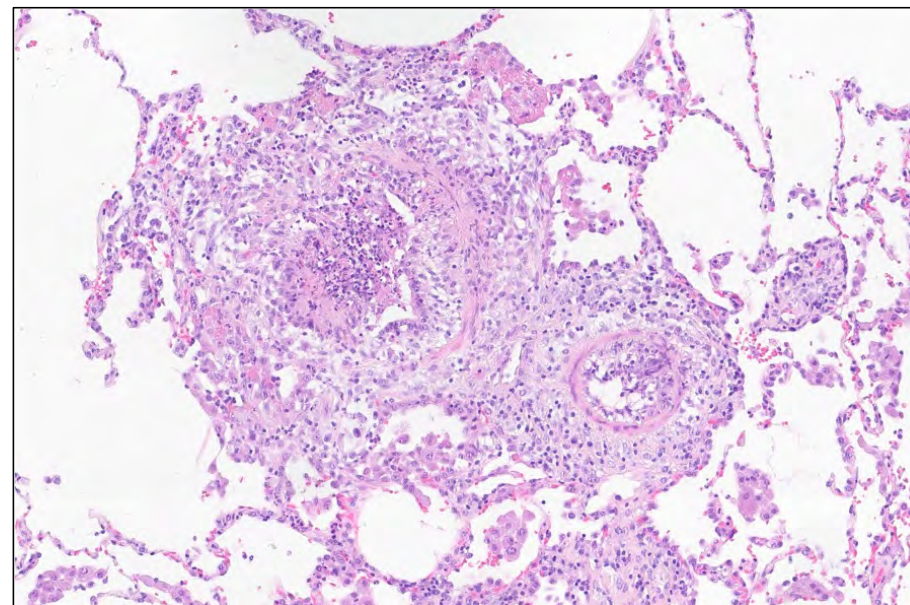
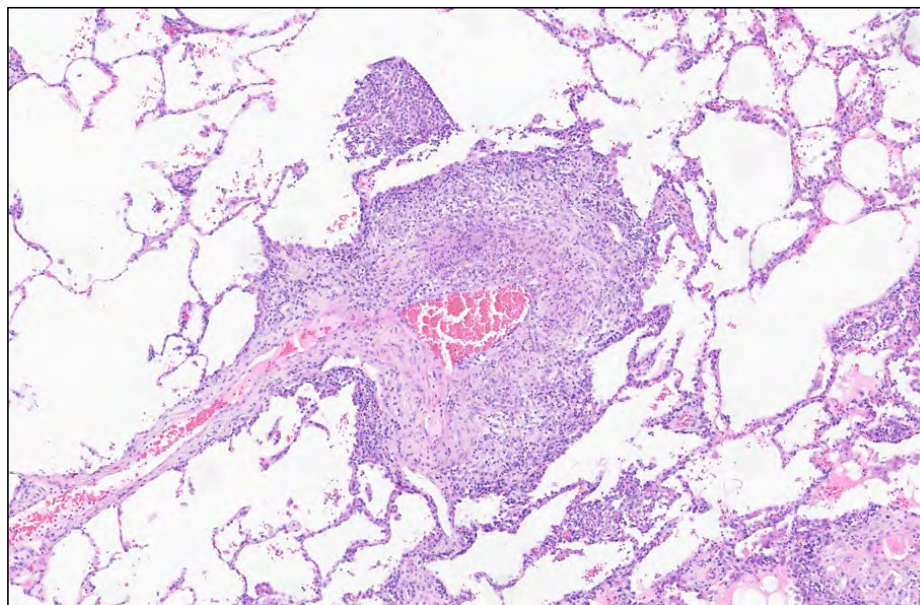
Vascularite des petits vaisseaux cutanés

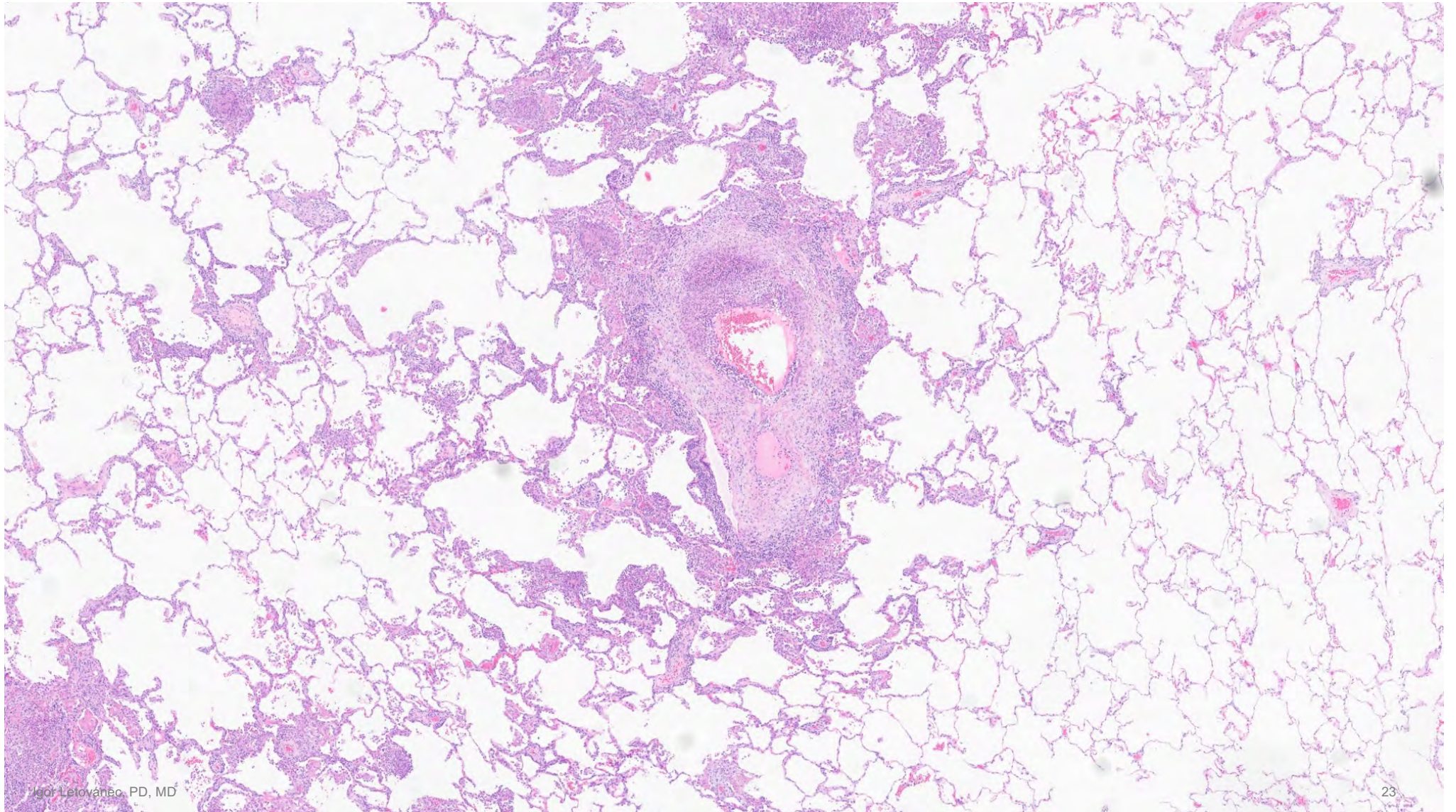
- **Absence de vascularite systémique ou glomérulonéphrite.**
- **Se traduit typiquement par un purpura palpable, isolé ou diffus, siégeant sur les membres inférieurs.**

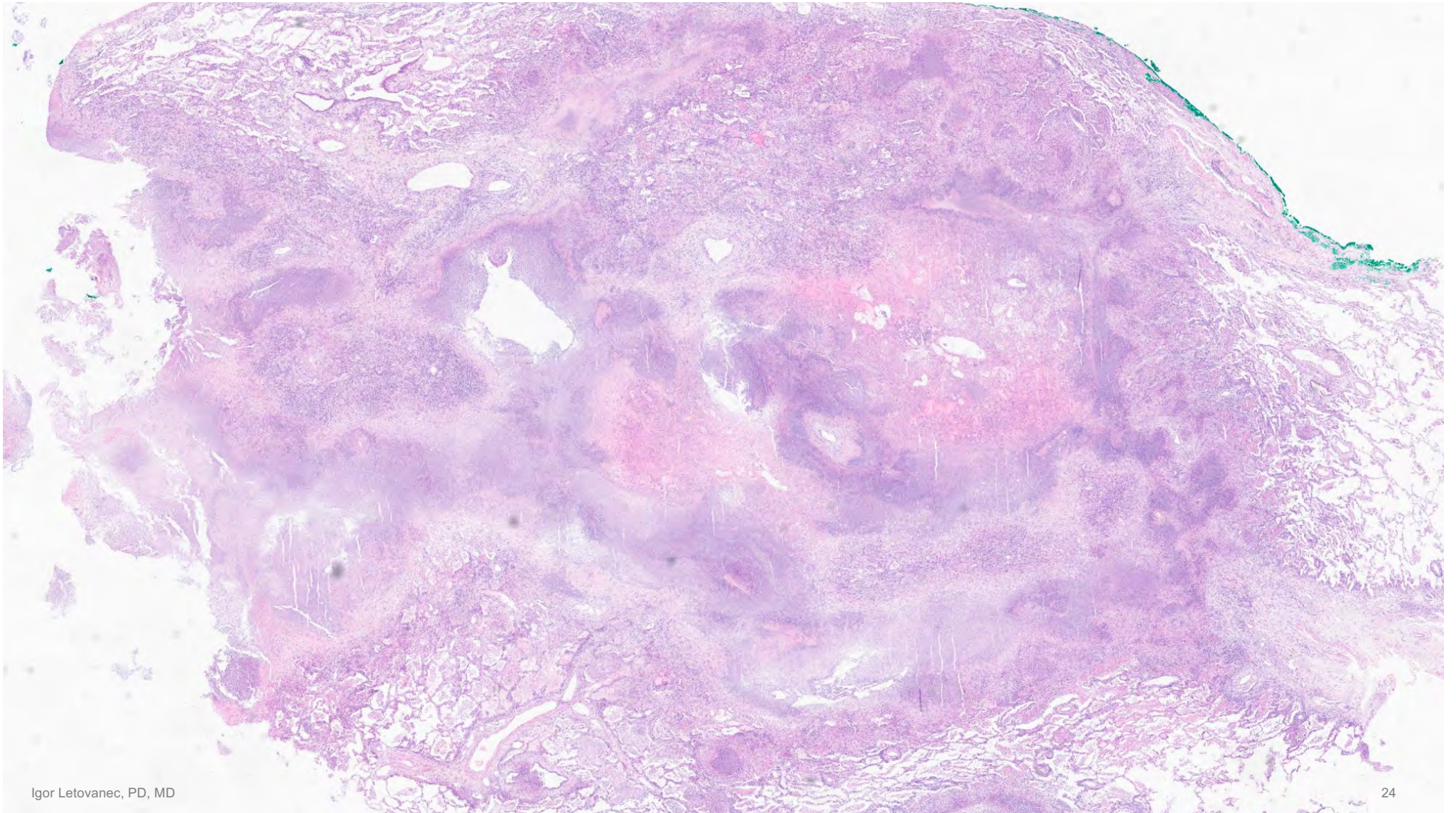


Wegener – Granulomatose avec polyangéite

- Vascularite systémique associée à des ANCA.
- Nécrose inflammatoire des vaisseaux de petit et moyen calibre (capillaires, veinules et artérioles), qui entraîne une ischémie tissulaire.
- Inflammation granulomateuse
- ORL – Poumon - Rein

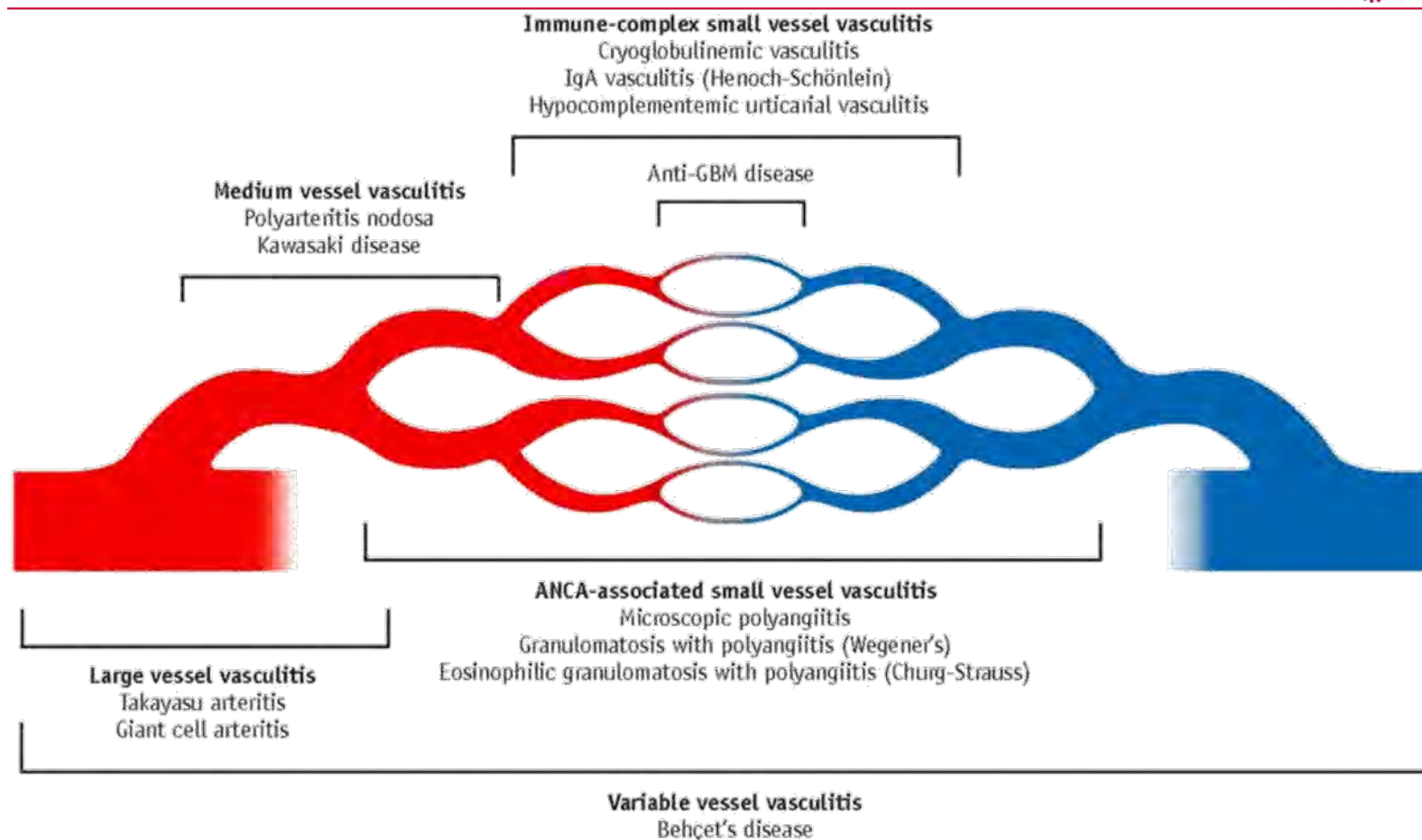








Vascularites - résumé



Maladies vasculaires rares

- **Vasculopathies non inflammatoires**

- AVC ischémique de l'enfant
- Calciphylaxie
- Dissection spontanée de l'artère coronaire
- Médiolyse artérielle segmentaire
- Occlusion artérielle périphérique aiguë
- Syndrome de dissection artérielle-lentiginose
- Syndrome des loges néonatal
- Syndrome de Sneddon
- Syndrome de Susac
- Vasculopathie livédoïde
- Maladie vasculaire génétique rare
 - Anévrisme familial de l'aorte abdominale
 - Calcification artérielle généralisée infantile
 - Cutis laxa autosimique récessive type 1
 - **Maladie rare avec anévrisme et dissection de l'aorte thoracique**
 - Syndrome d'artériopathie létale par déficit en fibuline-4
 - Syndrome héréditaire de calcification artérielle et articulaire

Maladies vasculaires rares

- **Vasculopathies non inflammatoires**

- Maladie vasculaire génétique rare
 - Maladie rare avec anévrisme et dissection de l'aorte thoracique
 - Anévrisme de l'aorte thoracique et dissection aortique, forme syndromique sévère liée à l'X
 - Anévrisme familial de l'aorte thoracique et dissection aortique
 - Bicuspidie aortique familiale
 - Dissection aortique familiale
 - Syndrome d'arthrose-anévrisme
 - Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire
 - Syndrome de Loeys-Dietz
 - **Syndrome de Marfan (+ néonatal)**
 - Syndrome de la tortuosité artérielle
 - Syndrome multisystémique de dysfonctionnement des muscles lisses

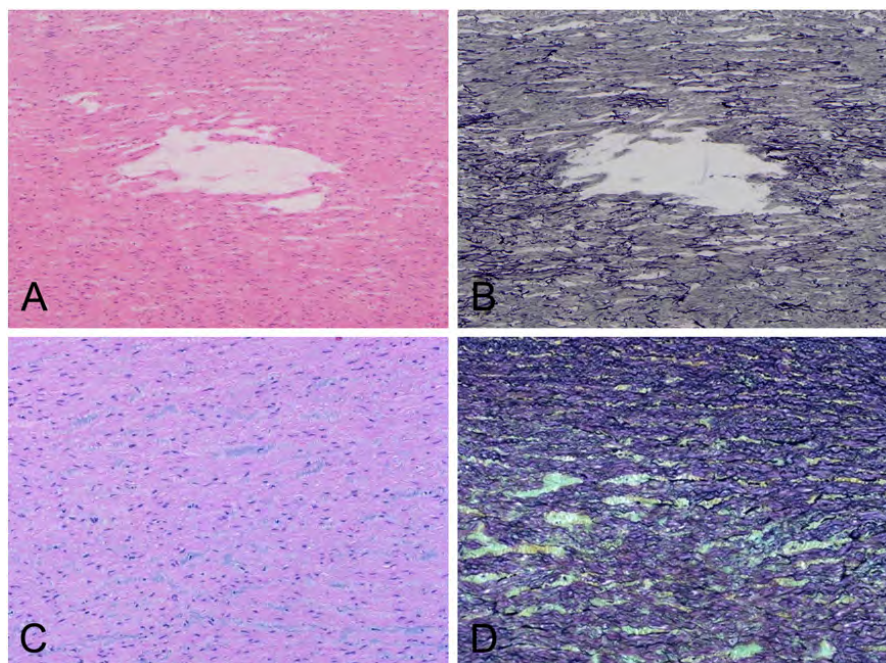


Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

Maladies vasculaires rares – non inflammatoire



Médianécrose kystique



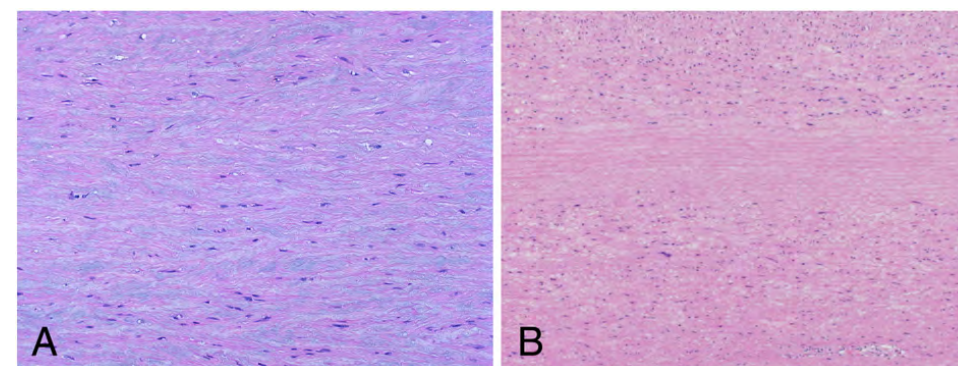
Contents lists available at ScienceDirect

Cardiovascular Pathology

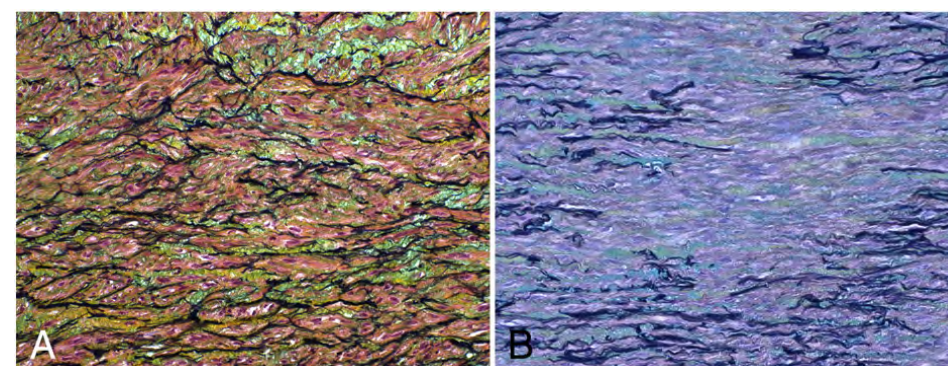


Review Article

Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association For European Cardiovascular Pathology: II. Noninflammatory degenerative diseases – nomenclature and diagnostic criteria



Perte de musculature lisse



Perte et fragmentation des fibres élastiques

Maladies vasculaires rares – non inflammatoire

Table 4

Syndromic forms of ascending aortic aneurysm

Syndrome or disorder	Mutated gene	Associated phenotype	Associated histologic findings**
MFS	<i>FBN1</i>	Pectus excavatum, arachnodactyly, tall stature, lens ectopia, mitral valve prolapse	MD + + +, MEMA-T + + +, SMCL +, EFF + + +
Vascular Ehlers-Danlos (vEDS/EDS-IV)	<i>COL3A1</i>	Thin skin with visible veins, easy bruising, visceral rupture, thin pinched nose, thin lips, prominent ears	MD +, MEMA-T +
LDS	<i>TGFBR1</i> <i>TGFBR2</i> <i>SMAD3</i>	Hypertelorism, wide/bifid uvula, cleft palate, craniosynostosis, visceral rupture, easy bruising	MD + + +, MEMA-I + + +, MEMA-T +, EFF + + +, EFD +
Turner syndrome (TS)	Monosomy X	Female sex, webbed-neck, short stature, lymphedema	MD + +, MEMA-T + + +
Arterial tortuosity syndrome (ATS)	<i>SLC2A10</i>	Extreme vascular tortuosity, dolicocephaly, malar hypoplasia, joint laxity	MD + +, EFF + + +
Shprintzen-Goldberg (SG)	<i>SKI</i>	Features of MFS, LDS + mental retardation, severe hypotonia	
Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)	<i>PKD1</i>	Renal cysts, renal failure, saccular intracranial aneurysms	MEMA +
FTAAD	<i>MYH11</i> † <i>ACTA2</i> †	Patent ductus arteriosus Moyamoya, livido reticularis	MD + +, EFF + +

Key: **: “+” to “+ + +” represents frequency of description in the literature. FBN1: Fibrillin 1; COL3A1: Collagen 3A1; TGFBR1: Transforming growth factor beta receptor 1; TGFBR2: Transforming growth factor beta receptor 2; TGFBR2: Transforming growth factor beta 2; SMAD3: Mothers against DPP homolog 3; SLC2A10: Glucose transporter 10; SKI: SKI protooncogene; PKD1: Polycystic kidney disease 1; MYH11: Myosin heavy chain 11; ACTA2: Actin, alpha 2, smooth muscle; MD: Medial degeneration; T: translamellar, I: intralamellar; EFF: Elastic fiber fragmentation and/or loss; EFD: Elastic fiber disorganization; SMCL: Smooth muscle cell nuclei loss; LMC: Laminar medial collapse; “†” represents a minority of involved individuals.

• microscopie électronique ?

• Sensibilité et spécificité histologie ☹️ diminue avec l'âge du patient

«Sénescence» vs maladie vraie

Table 3

Risk factors and histologic changes seen in ascending aortic aneurysms in the aged

Process	Associated risk factors	Associated histologic findings*
Aging	Smoking, hypertension, hypercholesterolemia, history of other aneurysms	MD + +, MEMA-T +, SMCL + + +, LMC + +, EFF +, EFD +

Key: *: “+” denotes frequency of description in the literature. MD: Medial degeneration; MEMA-T: Translamellar MEMA; SMCL: Smooth muscle cell nuclei loss; LMC: Laminar medial collapse; EFF: Elastic fiber fragmentation and loss; EFD: Elastic fiber disorganization.



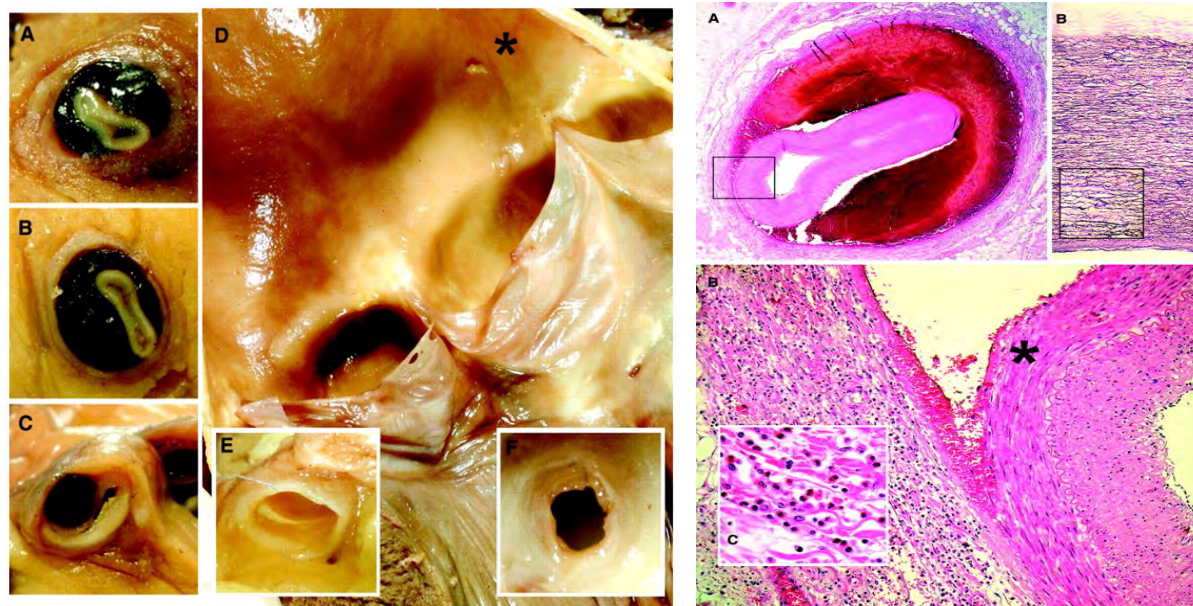
Review Article

Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association For European Cardiovascular Pathology: II. Noninflammatory degenerative diseases – nomenclature and diagnostic criteria



Dissection artérielle

- Femme de 55 ans, malaise et décès après un session de nation avec douleurs précordiales intermittentes depuis une semaine.
- Autopsie



Rôle de l'autopsie
médicale

Circulation
Volume 117, Issue 15, 15 April 2008; Pages 2038-2040
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729228>



IMAGES IN CARDIOVASCULAR MEDICINE

Sudden Cardiac Death Due to Triple Vessel Coronary Dissection

A. Lunebourg, MD, I. Letovanec, MD, P. Eggenberger, MD, and H.A. Lehr, MD, PhD

Ce qu'il faut retenir

- **Prélèvement pour examen pathologique dépend de la clinique et de l'atteinte d'organe (peau, rein, poumon, muscle, nerf...)**
- **En cas de nécrose liée à une atteinte vasculaire/infectieuse, images de «vasculite» non spécifiques possibles. c/o athérosclérose aussi.**
- **Artérite à cellules géantes :**
 - Timing du prélèvement – mise sous stéroïdes
 - Qualité du prélèvement
 - Atteinte aortique isolée possible avec découverte lors d'intervention pour anévrisme
- **Maladies «anévrismales» :**
 - «Sénescence» vs maladie vraie
 - Rôle de l'autopsie médicale
- **En cas de nécessité de détermination de la présence de dépôts immuns, matériel à adresser à l'état frais**



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

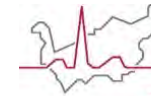
Anomalies vasculaires et tumeurs



ISSVA classification for vascular anomalies ©

(Approved at the 20th ISSVA Workshop, Melbourne, April 2014, last revision May 2018)

This classification is intended to evolve as our understanding of the biology and genetics of vascular malformations and tumors continues to grow



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentrallinstitut der Spitäler

Overview table

Vascular anomalies				
Vascular tumors	Vascular malformations			
	Simple	Combined °	of major named vessels	associated with other anomalies
Benign Locally aggressive or borderline Malignant	Capillary malformations Lymphatic malformations Venous malformations Arteriovenous malformations* Arteriovenous fistula*	CVM, CLM LVM, CLVM CAVM* CLAVM* others	See details	See list

° defined as two or more vascular malformations found in one lesion

* high-flow lesions

A list of causal genes and related vascular anomalies is available in [Appendix 2](#)

The tumor or malformation nature or precise classification of some lesions is still unclear. These lesions appear in a [separate provisional list](#).

Benign vascular tumors 1	
Infantile hemangioma / Hemangioma of infancy	see details
Congenital hemangioma	GNAQ / GNA11
Rapidly involuting (RICH) *	
Non-involuting (NICH)	
Partially involuting (PICH)	
Tufted angioma * °	GNA14
Spindle-cell hemangioma	IDH1 / IDH2
Epithelioid hemangioma	FOS
Pyogenic granuloma (also known as lobular capillary hemangioma)	BRAF / RAS / GNA14
Others	see details

* some lesions may be associated with thrombocytopenia and/or consumptive coagulopathy [see details](#)

° many experts believe that tufted angioma and kaposiform hemangioendothelioma are part of a spectrum rather than distinct entities

N.B. reactive proliferative vascular lesions are listed with benign tumors

Causal genes in blue

Simple vascular malformations I

Capillary malformations (CM)

Nevus simplex / salmon patch, “angel kiss”, “stork bite”

Cutaneous and/or mucosal CM (also known as “port-wine” stain)

Nonsyndromic CM

GNAQ

CM with CNS and/or ocular anomalies (Sturge-Weber syndrome)

GNAQ

CM with bone and/or soft tissues overgrowth

GNA11

Diffuse CM with overgrowth (DCMO)

GNA11

Reticulate CM

CM of MIC-CAP (microcephaly-capillary malformation)

STAMBP

CM of MCAP (megalencephaly-capillary malformation-polymicrogyria)

PIK3CA

CM of CM-AVM

RASA1 / EPHB4

Cutis marmorata telangiectatica congenita (CMTC)

Others

Telangiectasia*

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)(*HHT1* ENG, *HHT2* ACVRL1, *HHT3*, *JPHT* SMAD4)

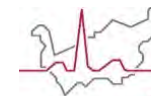
Others

* The CM nature of some subtypes of telangiectasia is debated.
Some telangiectasia may be reclassified in other sections in the future

«Malformation» vs tumeur

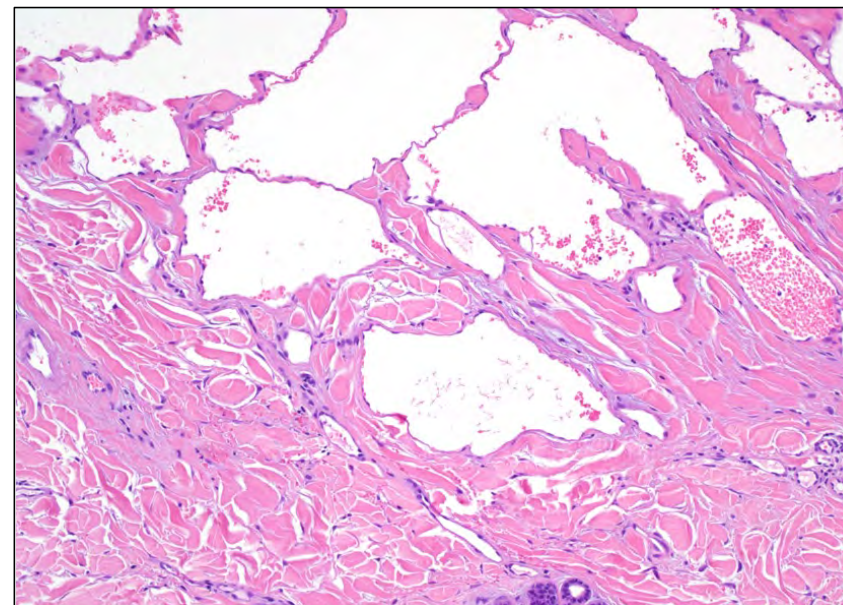
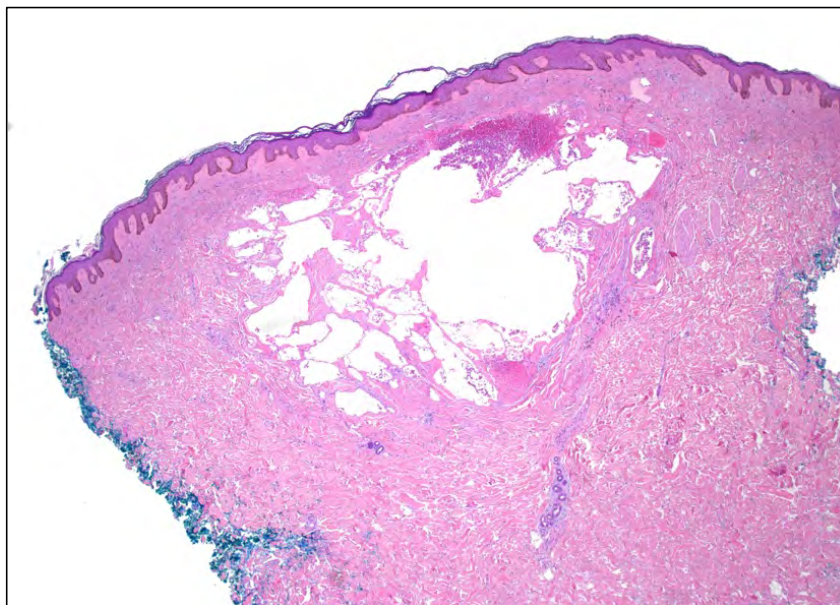
Simple vascular malformations IV	
Arteriovenous malformations (AVM)	
Sporadic	MAP2K1
In HHT	(HHT1 ENG, HHT2 ACVRL1, HHT3, JPHT SMAD4)
In CM-AVM	RASA1 / EPHB4
Others	
Arteriovenous fistula (AVF) (congenital)	
Sporadic	MAP2K1
In HHT	(HHT1 ENG, HHT2 ACVRL1, HHT3, JPHT SMAD4)
In CM-AVM	RASA1 / EPHB4
Others	

Simple vascular malformations IIa	
Lymphatic malformations (LM)	
Common (cystic) LM *	PIK3CA
Macrocystic LM	
Microcystic LM	
Mixed cystic LM	
Generalized lymphatic anomaly (GLA)	
Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)	
LM in Gorham-Stout disease	
Channel type LM	
“Acquired” progressive lymphatic anomaly (so called acquired progressive “lymphangioma”)	
Primary lymphedema (different types)	
Others	



Hémangiomes

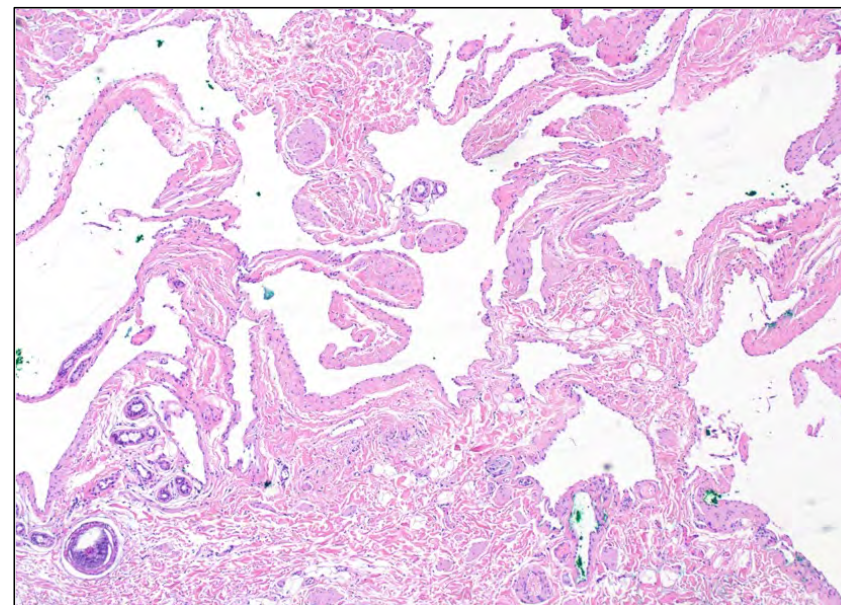
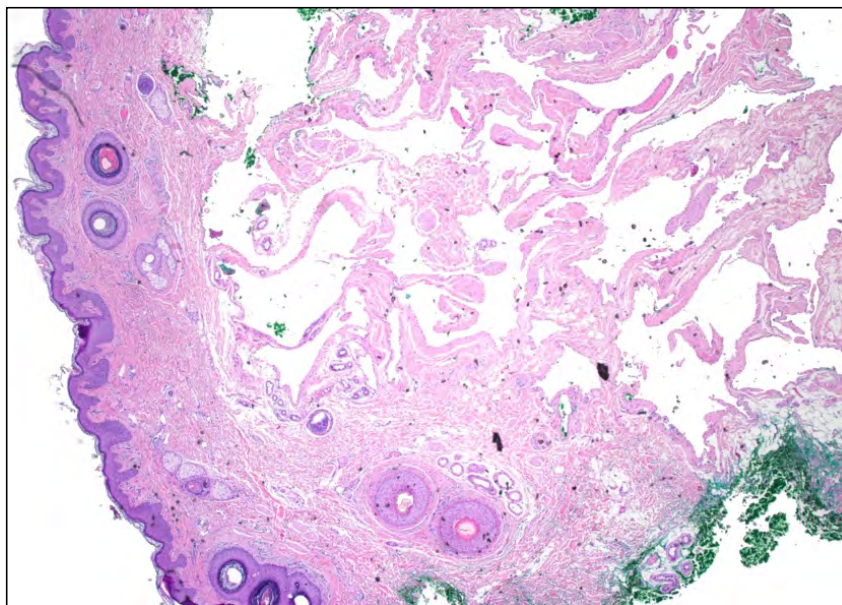
- Tumeur bénigne vasoformatrice
- Bien délimitée (non infiltrative)
- Pas d'atypies cytonucléaires





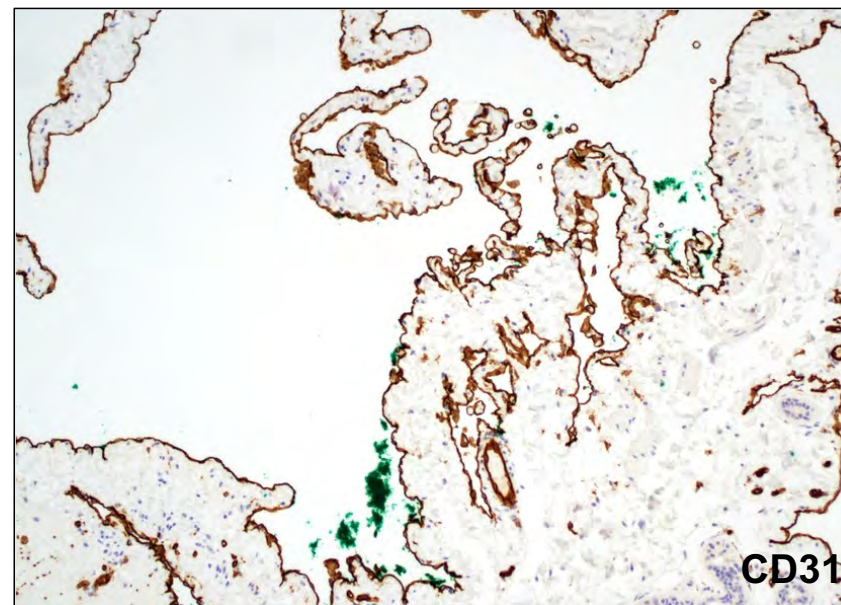
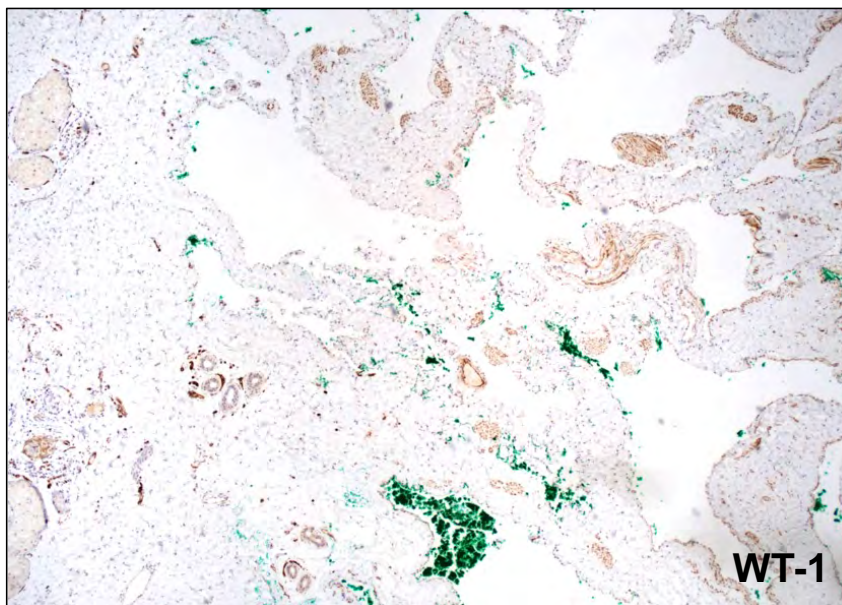
Malformations vasculaires

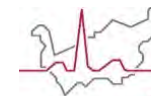
- Distinction avec hémangiomes pas toujours évidente
- Contexte clinique et radiologique important
- Domaine morphologique large
- Overlap entre les entités et avec les «tumeurs»



Malformations vasculaires

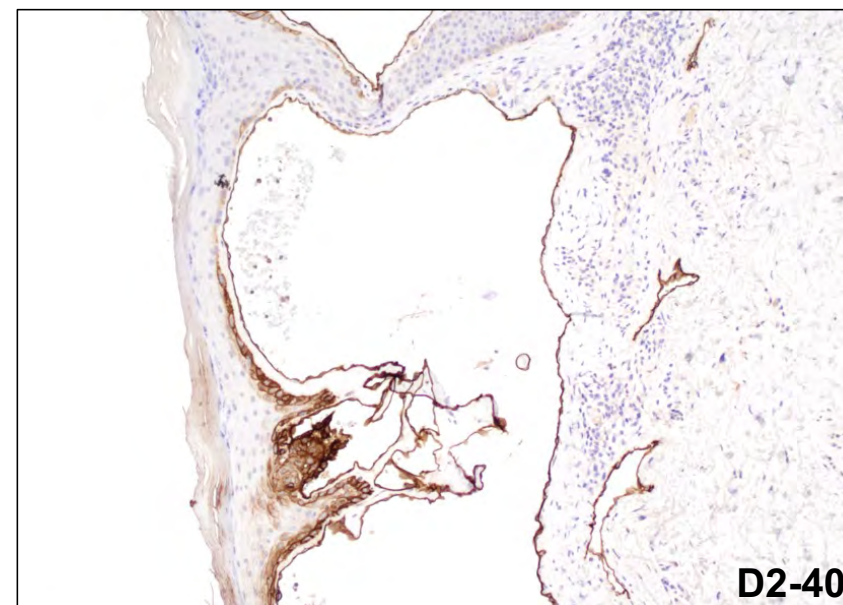
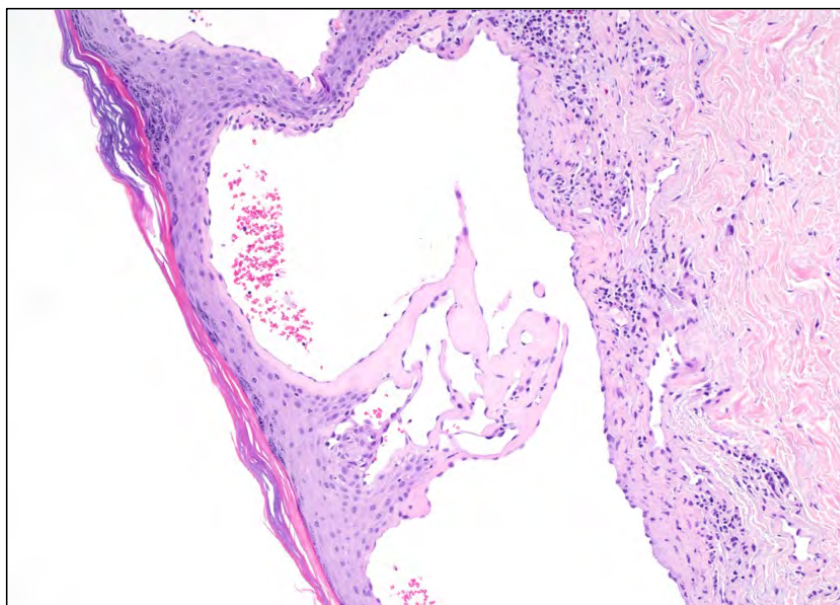
- **En immunohistochimie :**
 - Absence de marquage cytoplasmique pour WT-1





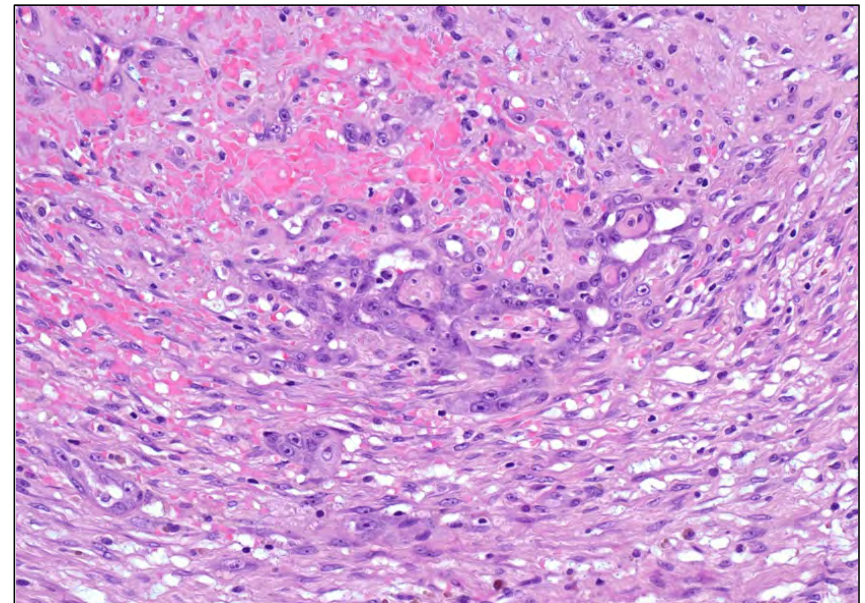
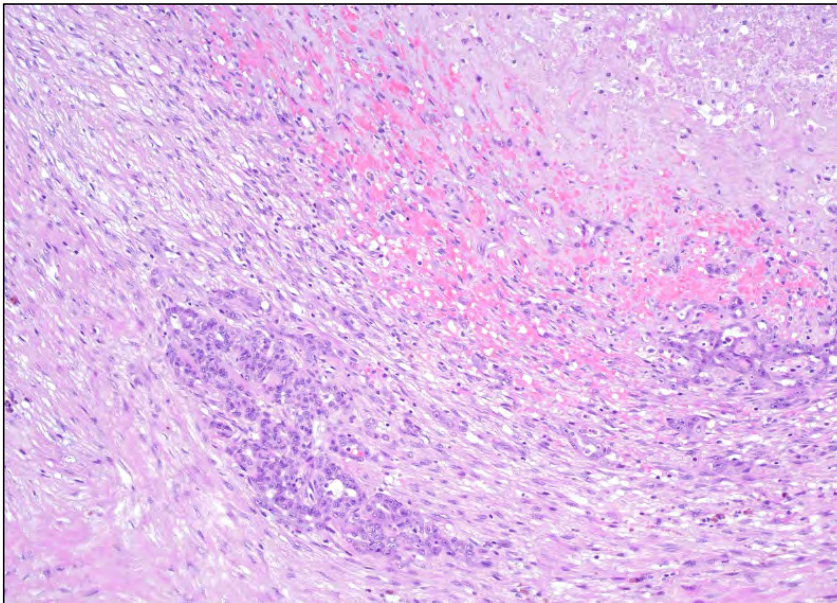
Lymphangiome / malformation lymphatique

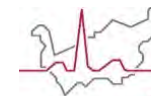
- Cavités dilatées et amas lymphoïdes possibles
- Endothélium lymphatique de phénotype D2-40 (Lyve1) + / Prox1 +



Angiosarcome

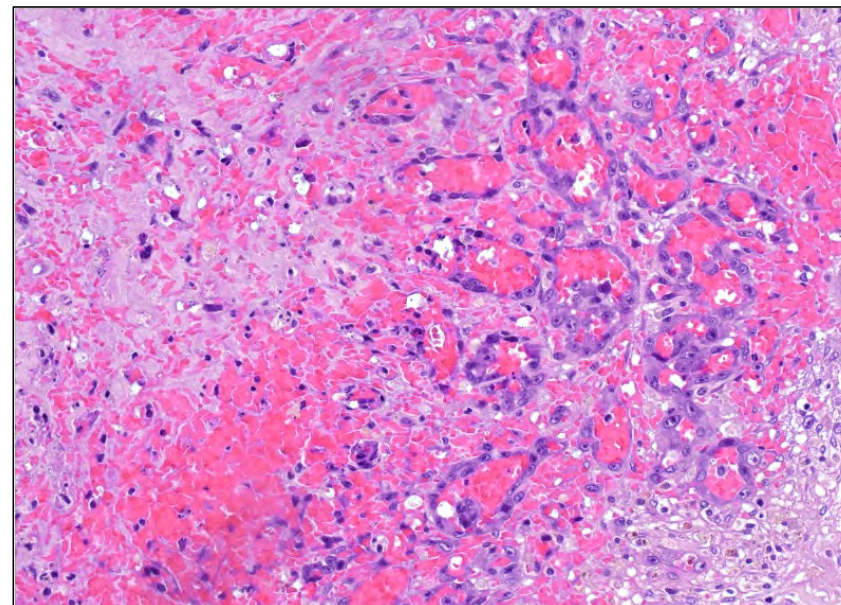
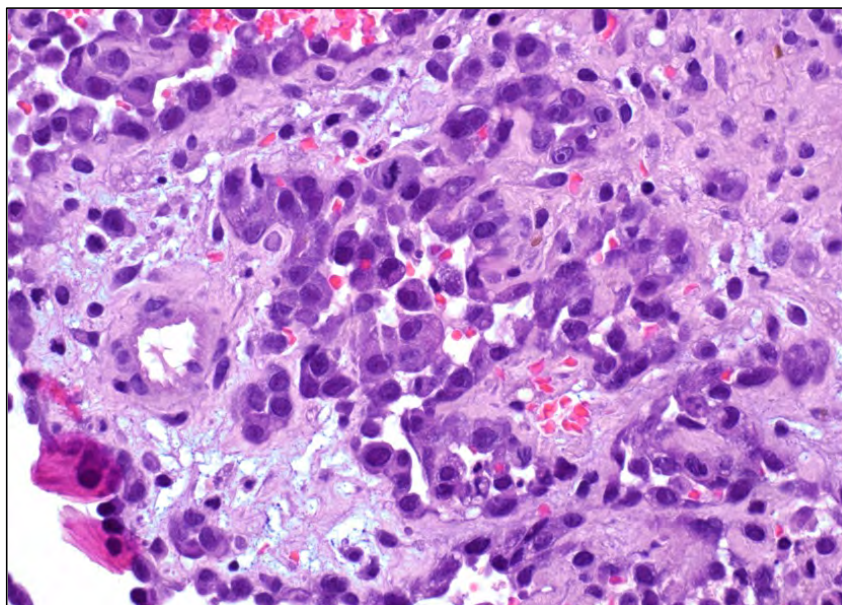
- **Tumeur maligne vasoformatrice**
- **Vaisseaux «mal formés»**





Angiosarcome

- **Cellules fortement atypiques**
- **Mitoses...**



Ce qu'il faut retenir

- **Distinction entre malformation et tumeur vasculaire peut être compliquée sur biopsies :**
 - nécessité de corrélation clinique / radiologique
- **Tumeurs vasculaires (tumeurs faisant des structures vasculaires) :**
 - Bénignes – cutanées >>>> profondes
 - Malignes
- **Tumeurs des vaisseaux rares :**
 - Sarcomes intimal (rarissime)
 - Léiomyosarcome