

Çocukluk Çağı Hemanjiomlarının Klinik Özellikleri Ve Tedavi Yöntemleri

Clinical Characteristics And Treatment Modalities Of Childhood Hemangiomas

Uzm.Dr. Elvan Çağlar ÇITAK
Prof.Dr. Aynur OĞUZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı

Gaziantep Tıp Dergisi 2009;15(1):71-79.

Özet

Hemanjiomlar çocukluk çağında en sık görülen konjenital anomalidir. Hemanjiomlar genellikle sorun yaratmaz. Küçük bir bölüm hemanjiom ise doku harabiyetine yol açması, boyutu, yeri ya da agresif büyümesi nedeniyle süt çocuğunda sorun yaratabilir. Hemanjiomların patogenezi çok iyi anlaşılamamıştır, fakat son bulgular vasküler homeostazisteki regülasyon bozukluğu ile vasküler fenotipin ortaya çıktığını desteklemektedir. Bu derlemede bu tümörlerin patogenezi ile ilgili yeni bilgiler, probleme neden olan sindromik hemanjiomları da içeren kaygı verici prezantasyonları sunulmuştur. Ayrıca tedavi stratejileri ve tedavi seçenekleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hemanjiom, Klinik bulgular, Tedavi, Çocukluk çağı.

Abstract

Hemangiomas are the most common type of congenital anomaly in childhood. Fortunately, most hemangiomas only grow to small size and do not cause problems. However, there is a small subset of hemangiomas that destroy tissue or endanger the infant's life, either because of tumor's size, location or aggressive growth. The pathogenesis of hemangiomas is not well understood, but recent findings suggest a unique vascular phenotype with dysregulated vascular homeostasis. This article reviews new information regarding the pathogenesis of these tumors and highlights the more worrisome presentations, including syndromic hemangiomas, that are likely to be problematic. In addition, management strategies and treatment options are discussed.

Key Words: Hemangioma, Clinical findings, Therapy, Childhood

GİRİŞ

Vasküler anomaliler ve hemanjiomlar çocuk doktorları, dermatologlar, pratisyen hekimler, çocuk cerrahları, plastik cerrahlar, göz doktorları tarafından takip edilen çocukluk yaş grubunda en sık gözlenen beniyen tümörlerdir. Sık görülmelerine karşılık günlük pratikte farklı klinik ve biyolojik özellikler gösteren vasküler anomalilerde hemanjiom olarak anılmakta ve bu nedenle tanı ve kavram karmaşası süre gelmektedir. Vasküler anomalilerin anlaşılması ve sınıflandırılmasında Mulliken ve arkadaşlarının büyük katkıları olmuştur (1).

Bu sınıflama hemanjiomların klinik bulguları, biyolojik davranışları ve hemodinamik karakteristikleri göz önüne alınarak yapılmıştır. Mulliken'in yaptığı bu sınıflama Uluslar arası vasküler anomaliler çalışma grubu (ISSVA) tarafından 1996 yılında düzenlenmiştir (2). Vasküler anomaliler hemanjiomlar ve vasküler anomaliler olarak iki ana gruba ayrılır. Bu sınıflama Tablo 1'de gösterilmiştir.

Epidemiyoloji

Hemanjiomlar zamanında doğmuş bebeklerde %1.1-2.6 oranında görülürken; bu oran bir yaşında %10-12 olarak bildirilmektedir (3,4). Prematür bebeklerde ise sıklık zamanında doğan bebeklere göre daha fazladır. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kızlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülür.

Patoloji ve Patogenez

Hemanjiomları patolojik olarak incelediğimizde hızlı büyüme ve gerileme döneminde farklı histolojik özellikler gösterdikleri dikkati çekmektedir. Hızlı büyüme döneminde hemanjiomlarda lümen oluşturan ya da lümen oluşumu olmaksızın hızlı bir şekilde bölünen endotel hücreleri dikkati çekmektedir.

Uzm.Dr. Elvan Çağlar ÇITAK, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı
Adres: Hüseyin Onat Sok. No:15/13 Aşağıyayracı/ANKARA
Tel: 0312 202 60 19 **E-mail:** caglarcitak@yahoo.com



Tablo 1. Vasküler Anomaliler için ISSVA'nın Yenilenmiş Sınıflaması.

Vasküler Tümörler	Vasküler Malformasyonlar
İnfanıl Hemanjiomlar Konjenital Hemanjiomlar Küme Şeklinde Hemanjiom (Kasabach-Merriit Sendromu ile birlikte yada birlikte olmadan)	Yavaş Akımlı Vasküler Malformasyonlar Kapiller malformasyon Kırmızı şarap lekesi (port-wine stain) Telenjektazi Anjiokeratoma
Kaposiform Hemanjiomendotelyoma (Kasabach-Merriit Sendromu ile birlikte yada birlikte olmadan)	Venöz Malformasyonlar Yaygın sporadik VM Bean sendromu
İğsi Hücreli Hemanjiomendotelyoma	Ailesel kutanöz ve mukozal VM (VMCM) Glomuvenöz Malformasyon (GVM) Mafucci sendromu
Diğer, nadir hemanjiomendotelyomalar (epiteloid, karışık, retiform, polimorfik, Dabska tümör, lenfanjiomendotelyomatozis vb)	Lenfatik Malformasyon
Dermatolojik akkiz vasküler tümörler (piyojenik granülom, targetoid hemanjiom, glomeruloid hemanjiom, mikroveneruler hemanjiom vb)	Hızlı Akımlı Vasküler Malformasyonlar Arteriyel Malformasyon (AM) Arteriovenöz Fistül (AVF) Arteriovenöz Malformasyon (AVM) Kompleks Kombine Malformasyon KMV, KLM, LVM, KLVM, AVM-LM, KM-AVM

Bu dönemde bazal membranda da multilaminasyon da gözlenmektedir (1). Gerileme döneminde ise vasküler lümende genişleme, endotel hücrelerinde düzleşme ve fibröz doku depolanması ile hemanjiomların lobüler bir yapı oluşturduğu gözlemlenir. Tam gerileme döneminde ise az sayıda kapiller benzeri yapılar ve bunu drene eden düzleşmiş endotel hücreleri, perisit, fibroblast, interstisyel hücreler ve mast hücrelerinin olduğu gözlemlenmektedir (6). Olağan patolojik incelemeler dışında hemanjiomların yapısını daha iyi anlayabilmek için yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda hemanjiomların tüm aşamalarında endotel hücrelerinde CD31, von Willebrand faktör ve ürokinaz belirlendiği saptanmıştır (7,8). Büyüme fazında endotel hücreleri ve perisitlerde proliferen olan hücre nükleer antijeni belirlenmektedir ve bu belirlenmesinde hücre döngüsü ile orantılı olduğu dikkati çekmektedir. Damar gelişiminde önemli etkileri olan Tip IV kollajenaz ve matriks metalloproteinazlar da benzer şekilde hemanjiomlarda belirlenmektedir (7).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) proliferen olan hemanjiomlarda belirgin olarak gözlemlenirken, temel fibroblast büyüme faktörü büyüme ve gerileme fazında saptanmaktadır (7,8). Çoğalmakta olan endotel hücrelerinde aynı zamanda E-selektin ve düz kas hücresi ve makrofajlarda monosit kemoatraktan protein-1'de belirlendiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (9,10). Anjiogenez inhibitörü olan doku metalloproteinaz inhibitörlerinin ise gerileme fazında belirlendiği saptanmıştır (7).

Beyin, retina, plasenta ve endonörium gibi kan-doku bariyerinde olan mikrovasküler endotelde belirlenen bir glukoz taşıyıcısı olan GLUT1'in hemanjiomlarda saptanmasına karşın, vasküler anomaliler, piyojenik granülom, granülasyon dokusu ve birçok tip hemanjiomendotelyomada belirlenmediği; hemanjiomun her evresinde saptanan özgül bir belirteç olduğu bildirilmektedir (11).

Ayrıca hemanjiomlarda plasenta ilişkili vasküler antijenin, FcR2'nin ve merozinin immünohistokimyasal olarak belirlendiği bildirilmektedir (12).

Hemanjiom gelişimi ile ilgili olarak farklı görüşler mevcuttur. North ve arkadaşları (12) hipotez olarak hemanjiomların plasentayı oluşturan ya da plasenta hücrelerinden embolize olan anjioblastlardan geliştiğini öne sürmüşler ve bu ilginç iddalarını koryonik villus örnekleme yapılan bebeklerde hemanjiomların daha sık görülmesi üzerine oturtmuşlardır. Günümüzde hemanjiomların intrauterin dönemde özellikle gestasyonun 6-10. haftasındaki bir gelişimsel bozukluk sonucu olduğu düşünülmektedir. Fetal vasküler gelişim ve anjiogenez kompleks ve tam olarak anlaşılammış bir durumdur (13,14). Anjiopoetin ve VEGF tirozin kinaz reseptör ligand modülatörleri olarak bilinmektedir. Bu sistem ile ilgili moleküler ya da kromozomal düzeyde değişiklikler sonucu kontrol edilemeyen bir çoğalmaya neden olduğu ve hemanjiomların geliştiği düşünülmektedir (15).

Hemanjiom gelişiminde diğer bir açıklama ise damar gelişimini kontrol eden genlerde oluşan somatik mutasyonlardır. Son dönemlerde bildirilen ailesel olgularda otozomal dominant kalıtım gösterilmiş ve ilgili genin 5. kromozomun uzun kolunda (5q31-33) olduğu belirlenmiştir (16). Bu bölgede kan damar gelişiminden sorumlu olan fibroblast büyüme faktörü reseptörü-4, trombosit kökenli büyüme faktörü reseptörü- ve fms-ilişkili tirozin kinaz-4 yer almaktadır. Ayrıca sporadik olgularda kromozom 5q'da heterozigozite kaybı olduğu, 8 kız olguda non-random X kromozom inaktivasyonu olduğu bildirilmiştir.

Hemanjiomlardaki gen değişimleri incelendiğinde ise; integrin v3 ve 51'in büyüme alan hemanjiomlarda arttığı, mitojen etkisi olan ve aynı zamanda programlanmış hücre ölümünü baskılayan insülin bezeri büyüme faktörü-2'nin azaldığı, mitokondriyal sitokrom b geninin spontan ya da steroidle indüklenmiş involusyon fazında arttığı gösterilmiştir.

Tüm bu çalışmalar bize hemanjiomların patogenezi hakkında halen öğrenecek çok şeyimiz olduğunu göstermektedir.

Klinik Bulgular ve Doğal Öykü

Hemanjiomlar heterojen bir kliniğe sahiptir, yerleşim yerlerine, büyüklüklerine, yüzeysel ya da derinde oluşlarına, hücre çoğalması açısından evrelerine göre farklı özellikler sergilemektedirler. Hemanjiomların yaklaşık %50-60'ı baş boyun bölgesinde, %25'i gövde de (Resim 1), %15'i ekstremitelerde yerleşmektedir (17). Hemanjiomların yaklaşık %55'i doğumda mevcuttur (4). Bununla birlikte çoğu kez yaşamın ilk haftaları içinde belirginleşir. Başlangıç döneminde eritem, telenjektazi, soluk plaklar şeklinde öncül lezyonlar halinde belirlenirken ilerleyen dönemde tipik hemanjiom görüntüsü oluşabilir (4,18). Bu erken bulgular pigment anomalileri, vasküler malformasyonlar ve travmatik ekimozlar ile karışabilmektedir. Hemanjiomlar yüzeysel, derin ve karma tipte olabilir. Yüzeysel hemanjiomlar canlı kırmızı renkte, keskin sınırlı plak ya da nodül şeklindedir. Derin hemanjiomlar ise normal cilt renginde veya hafif mavi-mor renkte, sınırları tam belirgin olmayan lezyonlardır (18-20). Bu lezyonu besleyen ya da drene eden damarlar görülebilir. Bu tip hemanjiomlarda bebek ağladığında renk koyulaşması ve çap artışı görülebilir. Bu tip görünümde olan hemanjiomlar "kavernöz hemanjiomlar" olarak isimlendirilmişlerdir (18-20).



Resim 1. Karın bölgesinde hemanjiom görüntüsü.

İlk kez 1938 yılında Lister tarafından hemanjiomlarda büyüme ve bunu izleyen bir gerileme dönemi olduğu tanımlanmıştır. Yüzeysel hemanjiomlarda genellikle hızlı büyüme 6-8 ay kadar sürerken derin yerleşimli olan hemanjiomlarda bu süre 12-14 aya kadar hatta bazı olgularda 24 aya kadar uzama gösterebilmektedir (4). Böylece gergin, kabarık ve parlak kırmızı görüntü oluşur. Gerileme aşamasının ne zaman başlayacağını baştan kestirebilmek güç olmakla birlikte ortalama olarak ikinci yaşta başlar. Ancak daha erken ya da geç görülebilir. Gerileme döneminde ilk bulgu olarak parlak kırmızı renk kaybolur, mat ve morumsu bir renk dikkati çekmeye başlar.

Lezyonun merkezinden başlayan renk solması, basıklaşması, yumuşaması ilerleyen dönemlerde çevreye doğru yayılır. Bu süreç oldukça uzun sürer ve 5-7 yıl kadar devam edebilir (4). Yaklaşık olguların %20-40'ında ciltte rezidüel değişiklikler kalır. Burun ucu, dudak ve parotis bölgesinde yerleşim gösteren hemanjiomlarda involusyon daha yavaş olmaktadır (18-20).

Konjenital hemanjiomlar doğumda en büyük boyutuna ulaşmış, hızlı büyüme fazını göstermeyen vasküler tümörleri ifade etmektedir ve infantil hemanjiomlardan farklı davranış sergilemektedir. Bu tip hemanjiomlar baş ve dudak köşesinde görülürler. Daha morumsu renktedirler. Konjenital hemanjiomların hızlı gerileme gösteren, gerileme göstermeyen olmak üzere iki farklı alt grubu tanımlanmıştır. Mulliken ve Enjolras'a göre infantil hemanjiomlarda glukoz taşıyıcı 1 proteini pozitifken, konjenital hemanjiomlarda bu protein saptanamamaktadır (21).

Hemanjiomlar çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir. Yerleşim yerleri oluşabilecek komplikasyonları önceden tahmin edilmesini sağlar. Yerleşim yerleri dikkate alınarak hastaların gelişebilecek komplikasyonlar açısından dikkatle izlenmesi gereklidir. Çünkü yaşamsal öneme sahip yapılarda basılıra neden olabilirler. Hemanjiomların bulunduğu bölgeler ve bunlara bağlı oluşabilecek komplikasyonlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Hemanjiomlarda yerleşim yerlerine göre oluşabilecek komplikasyonlara bakacak olursak; orbita komşuluğunda gelişen hemanjiomlar görüşü engelleyerek ya da göz küresinde itilmelere neden olarak çeşitli görme problemlerine neden olur (22). Kalıcı görme kayıpları 2 hafta kadar kısa sürede gelişebileceğinden riskli bebeklerin ilk gören hekim tarafından tanımlanması oldukça önemlidir (4,18). Perioküler hemanjiomların çoğu kozmetik problemlere neden olurken önemli bir yüzdesinde de görmeyi etkileyen oftalmik komplikasyonlar tanımlanmaktadır. Göz kapağında çekilme, kapanma ve şaşılığa neden olan ambliyopi, ptozis, gözün kitle nedeniyle itilerek yer değiştirmesi, astigmatizm, ve optik sinire baskı orbital yerleşimli hemanjiomlarda gözlenen başlıca komplikasyonlardır (22,23).

Hemanjiomlar dış kulak yolunu tıkayarak sık otit gelişimine neden olabilmektedir (Resim 3)(18). Ayrıca oluşan iletim kaybı nedeniyle konuşma bozuklukları görülmektedir (4,18). Lumbosakral hemanjiomlarla spinal anomaliler birlikte görülebilmektedir (4). Bu bebeklerde medulla spinaliste gerilme, kalıcı nörolojik hasarlar, lipomeningomyelose rapor edilmiştir (4,18). Lumbosakral hemanjiomlarda imperfore anüs, rektal fistül, renal anomali, anormal genitalya ve diğer spinal kord anomalileride gözlenebilmektedir (24,25). Sakral yerleşimli hemanjiomlarla birlikte sakral kemik anomalileri, ve cilt parçası (skin tag) da rapor edilmiştir. Lumbosakral yerleşimli hemanjiomlarda başlangıçta nörolojik kayıp olmasa da nörolojik bulgular yakından izlenmeli ve kalıcı sekel oluşmadan cerrahi girişim planlanmalıdır.

Tablo 2. Çocukluk Çağı Hemanjiomlarında Lokalizasyonlarına Göre Eşlik Eden Riskler.

Anatomik Lokalizasyon, Morfoloji	Eşlik Eden Risk
Büyük Segmental fasiyal Nazal, kulak, büyük fasiyal (özellikle belirgin dermal komponenti varsa) Periorbital ve retrobulber	PHACE Sendromu Kalıcı skar ve şekil bozukluğu Oküler aks oklüzyonu Astigmatizm Ambliyopi, göz yaşı kanalında tıkanıklık
Sakal bölgesinde segmental ve çenenin merkezinde Perioral, dudak Lumbosakral bölge Perianal, aksilla, boyun, perioral Multipl hemanjiomlar	Hava yolu tıkanıklığı Ülserasyon, şekil bozukluğu Tethered kord, genitoüriner anomali Ülserasyon Organ tutulumu (yüksek oranda kalp yetmezliği riski ile özellikle karaciğer, gastrointestinal kanal tutulumu)

Ayrıca perine ve anal bölgeye yerleşen hemanjiomlar sürtünme nedeniyle ülserasyon ve infeksiyonlara yatkındır. Gaita ile bulaşan bölgelerin bakımı aileye anlatılmalıdır (4,18). Hava yoluna yerleşen hemanjiomlar proliferatif fazda obstrüksiyona neden olabilirler (4,18-20). Yine subglottik yerleşimli lezyonlar horlamaya, stridora neden olur ve bebek 6-12 haftalık olduğunda hızla büyüyerek solunum yetmezliğine neden olmaktadır. Bu bebeklerin yaklaşık yarısında kutanöz hemanjiomlar da görülmektedir (4). Bu nedenle burun solunumu yapan bir bebekte kutanöz hemanjiom da varsa mutlaka hava yolunun direkt incelenmesi önerilmektedir. Yine çene, dudak (Resim 2), mandibular ve boyun bölgesinde hemanjiomun olması hava yolu tutulumu için büyük bir risk taşımaktadır (4,18). Yüz ve boyun bölgesinde büyük hemanjiomları olan hastalar yakından izlenmelidir. Çünkü bu olguların %60'ında hava yollarında asemptomatik hemanjiomlar bulunmaktadır.

**Resim 2.** Dudak kenarında hemanjiom.

Multipl kutanöz hemanjiomlar (diffüz hemanjiomatosis) ve büyük fasiyal hemanjiomlar visseral hemanjiomlarla birlikte olabilir. Bu nedenle çok sayıda kutanöz hemanjiomu olan bebekler visseral hemanjiomun bulgu ve belirtileri açısından dikkatli bir şekilde gözlenmelidir (4,18-20).

Visseral hemanjiomlar yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olabildiklerinden dolayı bu olgularda abdominal USG, doppler ile inceleme yapılmalı ve ayırıcı tanıya gidilmelidir. Örneğin karaciğerdeki lezyonlarda yüksek akımlı kalp yetmezliği ve anemi gelişme riskinin fazla olması nedeniyle karaciğerde saptanan lezyonların vasküler malformasyonlardan farklı prognostik özellikleri nedeniyle mutlaka ayırt edilmeleri gerekmektedir. Hemanjiomlar birçok organ sistemini etkileyerek agresif yaklaşımların uygulanmasına neden olurlar.

Hemanjiomlara Eşlik Eden Sendromlar

Hemanjiomlar birçok sendroma eşlik edebilmektedir. Hemanjiomların birlikte olduğu sendromlara bakacak olursak baş ve boyundaki yaygın hemanjiomlarda (Resim 4) aort koartasyonu, ventral orta hat defektleri ve merkezi sinir sistemi anomalileri tanımlanmıştır. Frieden ve Cohen ise buna benzer anomalilerin eşlik ettiği PHACE(S) sendromunu tanımlamışlardır (26). Bu sendromda posterior fossa malformasyonları, servikofasiyal bölge hemanjiomları, arteriyel anomaliler, aort koartasyonu ve kardiyak anomaliler, göz anomalileri, orta hat sternal yarık defektleri bulunmaktadır (26,27). Olguların %90'ı kızdır (27).

Bu anomalinin gestasyonun 8 ve 10. haftalardaki gelişimsel defekt nedeniyle olduğu düşünülmektedir. PHACES sendromlu olgularda Dandy-Walker malformasyonu en sık gözlenen beyin anomalisidir. Ayrıca bu olgularda posterior fossa kisti, serebellum vermiş hipoplazisi, 4. ventrikülde kistik dilatasyon tanımlanmıştır. Arteriyel anomalilerden baş boyun bölgesinde internal karotid arter dallarında anevrizma ve anomaliler oldukça yaygındır (26,27). Merkezi sinir sistemi ve arteriyel anomaliler bağlı olarak epileptik nöbetler ve gelişme geriliği saptanmaktadır (4). Aort koartasyonu dışında ventriküler septal defekt, patent duktus arteriosus gibi kardiyak anomaliler bildirilmektedir (4,18,26,27). Göz anomalileri olarak artmış damarlanma, mikroftalmi, konjenital katarakt ve optik sinir hipoplazisi tanımlanmıştır. PHACE(S) sendromu nadir görülmele birlikte sekelleri ciddidir bu nedenle segmental fasiyal hemanjiomu olan çocuklar bu açıdan multidisipliner olarak yakın takibe alınmalıdır.

Hemanjiomlu olgularda görülen diğer bir sendromda ilk kez 1940 yılında tanımlanan infantil vasküler tümörlere bağlı olarak trombositopeni, hemolitik anemi ve tüketim koagülopatisi ile karakterize olan Kasabach-Merritt sendromu'dur (28,29). Bu tüketim koagülopatisi hemanjiom içindeki endotel defektine bağlı trombosit aktivasyonuna, trombositlerin fibrinle tromboz oluşturmaya, koagülasyon faktörlerinin harcanmaya bağlı azalması şeklinde gelişmektedir (4,18).

Genellikle geniş retroperitoneal hemanjiomlarla birlikte rapor edilmiştir (28). Eskiden basit hemanjiomlara eşlik ettiği sanılmakta iken günümüzde bu sendromun çoğunlukla kapasiform hemanjioendotelyoma ve tufted anjioma bağlı olduğu tanımlanmıştır. İnfantil hemanjiomlara bağlı Kasabach-Merritt sendromutüm olguların yaklaşık olarak %23'ünü oluşturmaktadır (4,18-20).

Kasabach-Merritt sendromu tipik olarak küçük süt çocuklarında tanımlanmıştır, olguların %80'den fazlası bir yaşın altındadır. Hastaların yarısında doğumda vasküler cilt lezyonu fark edilmektedir. En sık üst ekstremiteler, gövde ve retroperitoneal bölgedeki vasküler lezyonlarda Kasabach-Merritt sendromu tanımlanmaktadır (18-20). Baş-boyun, karaciğer ve dalakta yerleşen lezyonlarda daha az sıklıkta görülmektedir. Kasabach-Merritt sendromuna neden olan lezyonlar genellikle tek, büyük ve hızlı büyüme özelliğindedir. Lezyonlar cilt altında ya da derin dermiste olabilir (28). Sık görülen özellikler purpura, ödem, endurasyon ve ilerleyici ekimotik sınırlardır. Bu özellikler genel hemanjiomlardan farklıdır. Kalp yetmezliği özellikle vasküler lezyonun görülmediği durumlarda ilk başvuru yakınması olabilir. Kasabach-Merritt sendromunda mortalite oranı %10-37 arasında bildirilmektedir (4,28).

Laboratuar bulgularında trombositopeni, anemi ve hipfibrinogenemi görülmektedir. Doppler ultrasonografide yüksek akımlı lezyonlar saptanır. Prognoz lezyonun invazyon derinliğine, anatomik bölgeye ve büyüklüğüne göre değişmektedir. Bu olgularda ölüm nedeni kanama, vital yapılara invazyon, kalp yetmezliği, multiorgan yetmezliği ve sepsistir (28). Yerleşim yerleri arasında retroperitoneal bölge en kötü prognaza sahiptir (18). Tedavisinde multidisipliner yaklaşım gereklidir. Tıbbi, cerrahi ve lokalize tedavilerin beraber uygulanması ağır koagülopatili hastalarda gerekli olmaktadır. Hematolojik değerler dikkatle izlenmelidir. Eritrosit, taze donmuş plazma, kriyopresipitat transfüzyonları ile ani kanamaya engel olmak veya komplikasyonları azaltmak amaçlanır. Fazla verilen trombositler olayın daha hızlı seyretmesine neden olmaktadır.

Tıbbi tedavi, yüksek doz kortikosteroidler, antifibrinolitikler ve tümör büyümesini azaltan ve veya durduran kemoterapi ilaçlarını içerir (18,28). Alfa interferon (-IFN) anjiogenik bir protein olan bFGF'yi baskılayarak anjiogenezisi inhibe eder ve yaşamsal tehlikesi olan çocuklarda Kasabach-Merritt tedavisinde kullanılmaktadır (30). -IFN kullanımına bağlı ciddi nörolojik komplikasyonlar görülmüştür. Spastik dipleji, çocuklarda bu tedaviye bağlı komplikasyonlar arasında en ağır olanıdır (31). Ayrıca ateş, lökopeni, immün sendrom, karaciğer transaminazlarda artma ve nefrotik sendrom gibi farklı yan etkiler bilinmektedir (28).

Cerrahi eksizyon ve embolizasyon hastanın izleminde yararlı olabilir. Geniş cerrahi eksizyon teorik olarak yararlıdır. Bu hastalarda multidisipliner ekibin erken dönemde tedaviyi planlaması önemlidir (28).

Tablo 3. Hemanjiomların Ayırıcı Tanısı.

Diğer Vasküler Anomaliler ve Tümörler
Kapiller malformasyon
Venöz malformasyon
Lenfatik malformasyon
Arteriyovenöz malformasyon
Konjenital hemanjiomlar
Lobüler kapiller hemanjiom (piyojenik granülom)
Küme şeklinde hemanjiom
İğsi hücreli hemanjioendotelyoma
Kaposiform hemanjioendotelyoma
Fibrosarkom
Rabdomiyosarkom
Miyofibromatozis
Nazal glioma
Ensefalosel
Lipoblastoma
Dermatofibrosarkoma protuberans ve dev hücreli fibroblastom
Nörofibrom

Ayırıcı Tanı

Fin, Mulliken ve Glowacki'nin oluşturduğu rehber göre vasküler anomalilerin %90'ına sadece öykü ve fizik inceleme ile tanı koymak mümkündür (17). Olguların küçük bir kısmında ise tanı şüphelidir. Bazı durumlar ise hemanjiomlara benzerlik gösterebilir (Tablo 3). Bazı hemanjiom öncülü lezyonlarnevüs anemikus ya da kapiller malformasyonlar gibi vasküler anomalilerle karışabilmektedir (4-18-20). Klinik gözlemler ile stabil kalan bu lezyonlarla hemanjiomların ayırd edilebilmesi mümkündür. Küme şeklinde anjiomlar (tufted anjioma), Kaposiform hemanjioendoteloma ve hemanjioperisitoma gibi diğer vasküler tümörler yaygın hemanjiomlarla karışabilmektedir.

Lenfatik ve venöz malformasyonlar bazen derin hemanjiomlarla karışabilir. Derin hemanjiomların ayırıcı tanısında infantil myofibromatozis, fibrosarkom, rabdomyosarkom, nöroblastom, nazal gliom ve lipoblastoma gibi daha az görülen yumuşak doku tümörleri ile karışabilmektedir (4). İnvaziv olmayan görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanıda yardımcı olmakla birlikte ayırıcı tanının yapılamadığı durumlarda kitlenin eksizyonu gerekebilir.

Görüntüleme Çalışmaları

Hemanjiomlu olgularda zaman zaman radyolojik incelemelerin yapılmasına gerek duyulmaktadır. Bu olguların belirlenmesi gereksiz radyolojik incelemelerden kaçınılmasını sağlayacaktır. Tipik cilt hemanjiomları için radyolojik incelemeye gereksinim duyulmamaktadır. Radyolojik tetkikler hemanjiom, vasküler malformasyon ve diğer yumuşak doku tümörlerinin ayırımında yardımcıdır (32-34). USG derin hemanjiomların diğer yumuşak doku kitlelerinden ayrılmasını sağlar (32-34). Doppler USG ayırıcı tanıda tercih edilecek yöntem olup hemanjiomlarda yüksek damar dansitesi, değişken ekojenite, yüksek akım ve düşük direnç beklendiği bildirilmektedir (4). Çok sayıda cilt hemanjiomu olan çocuklarda abdominal USG önerilmektedir. Dörtten fazla hemanjiom varsa beyin dokusu taranmalıdır. BT ve MRI lezyonun yaygınlık derecesini gösterir. Geniş baş-boyun hemanjiomlarında solunum yoluna bası düşünülüyorsa, spinal ya da perianal bölgeye komşu hemanjiomlarda ayrıntılı görüntüleme gereklidir. Anjiografi embolizasyon planlanıyorsa yapılmalıdır (4).

Tedavi Prensipleri

Çok farklı klinik seyir göstermeleri nedeniyle hemanjiomların tedavisi tartışmalıdır (35). Bazı hekimler tarafından hemanjiomların tedavisinde agresif yaklaşımlar tercih edilirken bazılarınca da involusyona uğramaları nedeniyle takip etmeyi ya da daha az agresif tedavi yöntemleri tercih edilmektedir. Buda tedavide sıkıntılara yol açmaktadır.

1997'de Amerikan Dermatoloji Akademisinin belirlediği rehber doğrultusunda hemanjiomların tedavisinde (1) hayatı tehdit edici komplikasyonları en aza indirmek (2) kalıcı kozmetik problemlere yol açacak lezyonları tedavi etmek, (3) ailenin ve hastanın psikolojik stresini azaltmak, (4) skar dokusu oluşturabilecek agresif yöntemlerden kaçınmak, (5)ülser gelişimini önlemek, ülser geliştirse skar oluşumunu, enfeksiyonu ve ağrıyı en aza indirmek önerilmektedir.

Ülser Tedavisi

Ülserasyon en sık görülen komplikasyon olup, ağrılıdır ve enfeksiyon, kanama ve skar dokusu gelişmesi gibi riskleri beraberinde taşır ve görülme oranı %5-13 arasında değişmektedir (35). Ülserasyon nekroz sonucu oluşur ve tipik olarak derin, hızlı büyüyen hemanjiomlarda görülür. Sıklıkla kronik olarak iritasyona maruz kalan dudak, perioral bölge ve perirektal bölgede görülür. Ülsere lezyonlarda süperenfeksiyonların gelişme riski artar. Selülit, osteomyelit, ve bazı olgularda ölümcül sonuçlara neden olabilen septisemi gelişebilir. Ayrıca yüzeysel bütünlüğün bozulması ve hafif travmayı izleyen kanamalar genel olarak kolay kontrol edilebilir (35). Lokal bakım pratikte ilk uygulanabilecek tedavi yöntemidir. Kompresler aracılığı ile ülser yüzeyi kibarca debride edilir. Topikal antibiyotikler ikincil enfeksiyonların önlenmesi amacıyla uygulanır. Ülsere yüzeyi kaplayan malzemeler ile çevre ile olan etkileşim kesilir. Yara bakımı dışında diğer bir hedefte ülserasyonun tedavisidir (35). Ülserasyonun tedavisinde lazer önerilen bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sistemik Kortikosteroid

Hemanjiom tedavisinde sıklıkla kullanılan bir ajandır. Kutanöz hemanjiomlarda tedavi etme oranı %84 olarak bildirilmektedir. Önerilen doz 2-5 mg/kg prednisolon (sabahları tek dozda) 3-6 haftadır (4). Yüksek dozlar hava yolu obstrüksiyonu yapan hemanjiom gibi ciddi olgularda tercih edilmektedir. Eğer cevap varsa büyümenin durması ya da gerilemenin başlaması 2 hafta içinde olmaktadır. Etki mekanizması olarak, vazokonstrüksiyon, hormonal etkiler ve anjiogenezisin inhibisyonu üzerinde durulmaktadır. Yan etkileri arasında kuşingoid görünüm, hipertansiyon, gastrointestinal rahatsızlık yer alır.

İntralezyoner ve Topikal Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidlerin istenmeyen yan etkilerinden korunmak amacıyla intralezyoner ya da topikal steroid uygulamasına geçilmiştir. İlk kez Kushner tarafından periorbital hemanjiomda intralezyoner steroidin etkinliği gösterilmiştir (36). Bazı otörler eşit oranda 40mg/ml konsantrasyonda triamsinolon asetonid ve 6 mg/ml konsantrasyonda betametazon sodyum fosfat, ya da eşit oranda betametazon sodyum fosfat ve betametazon asetat, ya da 4 mg dekzametazon sodyum fosfat kullanımını önermektedir (37). 4-8 haftada bir uygulama tekrarlanabilir.

Topikal klobetasol propionat perioküler lezyonların tedavisinde önerilmektedir. Ciltte atrofi, deri nekrozu yapabilir.

İnterferon Alfa

İlk kez 1989'da interferon ile başarılı bir şekilde tedavi edilen hemanjiom olgusu bildirildikten sonra, interferon-alfa-2a ve -2b'nin tedavide kullanımı ile ilgili olarak yayınlar çıkmaya başlamıştır (38-42). Interferon anjiogenezini inhibe ederek etki göstermektedir ve etkisi kortikosteroidlerden daha fazladır. Subkütan olarak 1-3 milyon U/m² dozda önerilmektedir. Yan etkileri arasında grip benzeri tablo, ateş, halsizliktir ve asetaminofen ile tedavi edilir. Ayrıca nötropeni, karaciğer enzimlerinde yükselme yapabilir. Nadiren spastik dipleji yapabilir ve bulgular zaman içinde gerileyebilirken kalıcı nörolojik bulgulara da yol açabilir (4).

Diğer Sistemik Ajanlar

Vinkristin, interferonun potansiyel nörolojik komplikasyonları olması ve Kasabach-Merritt sendromunda etkinliği nedeniyle tedavide kullanılmaktadır (43-45). Önerilen doz 10 kg altındaki çocuklarda 0.05 mg/kg, 10 kg üstünde çocuklarda ise 1.5 mg/m² haftada bir IV'dir. Diğer kullanılan bir ajan ise siklofosfamiddir (46). Düşük dozda kullanılan siklofosfamid ve vinkristinin hayvan modellerinde anjiogenezini inhibe ettiği gösterilmiştir.

Lazer

Vasküler malformasyonlar ya da neoplazmların içinde bulunan kan damarlarının selektif fototermodolizisi ile fotokoagülasyon prensibi ile vasküler lazer kullanılır (4,18-20). Proliferatif fazda olan, ülser olan ve involusyon olduktan sonra kalan telenjektazilerin tedavisi olmak üzere 3 farklı endikasyonda kullanılır. Pulsed dye lazer tedavisi ülserasyonda etkin bir tedavi yöntemidir. Flashlamp pulsed dye lazer yüzeysel deri vasküler lezyonlarını tedavi etmek amacıyla geliştirilmiştir. Bu tedavide dalga uzunluğu yaklaşık olarak 585-595 nm olan deride 1.2 mm derinliğe kadar etki eden lazer ışınları kullanılır. 2-6 haftada bir tekrarlanabilir (4).

Embolizasyon ve Operasyon

Erken çocukluk döneminde kalıcı değişikliklere yol açabilecek hemanjiomlarda cerrahi tedavi tercih edilebilir. İnatçı kanama ya da ülserasyon diğer bir cerrahi endikasyonu oluşturmaktadır (4). Ayrıca üst göz kapağında yer alan ve medikal tedaviye yanıt vermeyen olgularda küçültme operasyonu ya da total eksizyon yapılabilir. Okul çağında ise psikojenik sorunları önlemek için uygulanmaktadır. Geleneksel olarak embolizasyon ve rezeksiyon medikal tedavi ile düzelmeyen konjestif kalp yetmezliğine neden olan hemanjiomlarda bir tedavi seçeneğidir. Özellikle hepatik hemanjiomlarda portosistemik, arteriovenöz ya da ikisinin birlikte bulunduğu şantlarda kalp yetmezliğini önleyebilmek için embolizasyonla birlikte cerrahi girişim endikedir (4).

Diğer Tedavi Yaklaşımları

Aralıklı pnömatik ve sürekli kompresyon semptomatik hemanjiomlarda kullanılan bir tedavi yöntemidir. Bu yöntem lezyon ekstremitede yer aldığı iyi sonuç vermektedir. Sıvı nitrojen ile -32 C'ye kadar soğutarak yapılan kriyocerrahi Avrupada uygulanmaktadır ancak bu tedavi yönteminin standart tedavilerle karşılaştırılması çalışmasına rastlanılmamaktadır.

Kaynaklar

1. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*, 1982;69:412-420.
2. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues), *Adv Dermatol*, 1997;13: 375-423.
3. Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics*, 1976;58:218-222.
4. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*, 2003;48:477-493.
5. Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg*, 2000;37:519-584.
6. Gonzales-Crussi F, Reyes-Mugica M. Cellular hemangiomas ("hemangioendotheliomas") in infants: light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural observations. *Am J Surg Pathol*, 1991;15:769-778.
7. Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HPW, Rogers RA, Folkman J, Ezekowitz RAB. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest*, 1994;93:2357-2364.
8. Tan ST, Velickovic M, Ruger BM, Davis PF. Cellular and extracellular markers of hemangioma. *Plast Reconstr Surg*, 2000;106:529-538.
9. Kraling BM, Razon MJ, Boon LM, Zurakowski D, Seachord C, Darveau RP, et al. E-selectin is present in proliferating endothelial cells in humans hemangiomas. *Am J Pathol* 1996;148:1181-1191.
10. Isik FF, Rand RP, Gruss JS, Benjamin D, Alpers CE. Monocyte chemoattractant protein-1 mRNA expression in hemangiomas and vascular malformations. *J Surg Res*, 1996;61:71-76.
11. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol*. 2000;31:11-22.

12. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mrak RE, Nicholas R, Kincannon J, et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol*, 2001;137:559-570.
13. Arbiser JL. Angiogenesis and the skin: a primer. *J Am Acad Dermatol*, 1996;34:486-497.
14. Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med*, 1995;333:1757-1763.
15. Cohen MM. Vasculogenesis, angiogenesis, hemangiomas, and vascular malformations. *Am J Med Genet*, 2002;108:265-274.
16. Walter JW, Blei F, Anderson JL, Orlow SJ, Speer MC, Marchuk DA. Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangioma. *Am J Med Genet*, 1999;82:77-83.
17. Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg*, 1983;18:894-899.
18. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med*, 1999;341:173-181.
19. Higuera S, Gordley K, Metry DW, Stal S. Management of hemangiomas and pediatric vascular malformations. *J Craniofac Surg* 2006;17:783-789.
20. Gampper TJ, Morgan RF. Vascular anomalies: Hemangiomas *Plast Reconstr Surg*, 2002;110:572-585.
21. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol*, 2004;50:875-882.
22. Haik BG, Karcioğlu ZA, Gordon RA, Pechous BP. Capillary hemangioma (infantile periocular hemangioma). *Surv Ophthalmol*, 1994;38:399-426.
23. Goldberg NS, Rosanova MA. Periorbital hemangiomas. *Dermatol Clin*, 1992;10:653-661.
24. Goldberg NS, Hebert AA, Esterly NB. Sacral hemangiomas and multiple congenital abnormalities. *Arch Dermatol*, 1986;122:684-687.
25. Bouchard S, Yazbeck S, Lallier M. Perineal hemangioma, anorectal malformation, and genital anomaly: a new association? *J Pediatr Surg*, 1999;34:1133-1135.
26. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome: the association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and developmental abnormalities. *Arch Dermatol*, 1996;132:307-311.
27. Metry DW, Dowd CF, Barkovich AJ, Frieden IJ. The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr*, 2001;139:117-123.
28. Hall GW. Kasabach-Merritt Syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol*, 2001;112:851-862.
29. Kasabach HMM, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura. Report of a case. *Am J Dis Child*, 1940;59:1063-1070.
30. Ezekowitz RAB, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangioma of infancy. *N Engl J Med*, 1992;326:1456-1463.
31. Worle H, Maass E, Kohler B, Treuner J. Interferon-2a therapy in hemangioma of infancy: Spastic diplegia as a severe complaint. *Eur J Pediatr*, 1999;158:344.
32. Burrows PE, Laor T, Paltiel h, Robertson RL. Diagnostic imaging in the evaluation of vascular birthmarks. *Dermatol Clin*, 1998;16:455-488.
33. Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol*, 1999;29:879-893.
34. Donnelly LF, Adams DM, Bisset GS. Vascular malformations and hemangiomas: a practical approach in multidisciplinary clinic. *AJR Am J Roentgenol*, 2000;174:597-608.
35. Frieden IJ. Which hemangiomas to treat-and how? *Arch Dermatol*, 1997;133:1593-1595.
36. Kushner BJ. The treatment of periorbital infantile hemangioma with intralesional corticosteroid. *Plast Reconstr Surg*, 1985;76:517-526.
37. Reyes BA, Vazquez-Botet M, Capo H. Intralesional steroids in cutaneous hemangioma. *J Dermatol Surg, Oncol* 1989;15:828-832.
38. White CW, Sondheimer HM, Crouch EC, Wilson H, Fan LL. Treatment of pulmonary hemangiomatosis with recombinant interferon alfa-2a. *N Engl J Med*, 1989;320:1197-1200.
39. Orchard PJ, Smith CM, Woods WG, day DL, Dehner LP, Shapiro R. Treatment of haemangioendotheliomas with alpha interferon. *Lancet*, 1989;2:565-567.
40. Ezekowitz RAB, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*, 1992;326:1456-1463.
41. Ricketts RR, Hatley RM, Corden BJ, Sabio H, Howell CG. Interferon-alpha-2a for the treatment of complex hemangiomas of infancy and childhood. *Ann Surg*, 1994;219:605-614.

42.Chang E, Boyd A, Nelson CC, Crowley D, Law T, Keough KM, et al. Successful treatment of infantile hemangiomas with interferon-alpha-2b. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1997;19:237-244.

43.Boehm DK, Kobrinsky NL. Treatment of cavernous hemangioma with vincristine. *Ann Pharmacother*, 1993;27:981.

44.Moore J, Lee M, Garzon M, Soffer S, Kim E, Saouaf R, et al. Effective therapy of a vascular tumor of infancy with vincristine. *J Pediatr Surg*, 2001;36:1273-1276.

45.Payarols JP, Masferrer JP, Bellvert CG. Treatment of life-threatening infantile hemangiomas with vincristine. *N Engl J Med*, 1995;333:69.

46.Hurvitz SA, Hurvitz CH, Sloninsky L, Sanford MC. Successful treatment with cyclophosphamide of life-threatening diffuse hemangiomatosis involving the liver. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:527-532.