

# Hemanjiomlar

## HEMANGIOMAS

**Bahri ERMİŞ\***, **Atilla ÖKTEN\***, **Bülent ZÜLFİKAR\*\***,  
**Kutluhan YILMAZ\***, **Mehmet İLTER\***, **Ayhan SÖĞÜT\***

\* Dr.İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,

\*\* Doç.Dr.İstanbul Büyükşehir Belediyesi Sağlık Daire Başkanı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uz, Pediatrik Hematolog, İSTANBUL

### ÖZET

*Hemanjiomlar, proliferatif ve hiperplastik vasküler endotelden oluşan selim tümörlerdir. Kapiller, kavernöz ve karışık olmak üzere üç tipe ayrılırlar. Bu yazıda hemanjiomların patogenezi, sınıflama, tanı, komplikasyonlar, tedavi ve prognozu kısaca gözden geçirilmiştir.*

**Anahtar Kelimeler:** Hemanjiom, Tanı, Tedavi, Prognoz

T Klin Tıp Bilimleri 1996, 16:423-426

### SUMMARY

*Hemangiomas are defined as benign neoplasms composed of proliferative and hyperplastic vascular endothelium. They are subdivided into three types: Capillary, cavernous and mixed. In this report the pathogenesis, classifications, diagnosis, complications, treatment and the prognosis of hemangiomas are shortly reviewed.*

**Key Words:** Hemangiom, Diagnosis, Treatment, Prognosis

T Klin J Med Sci 1996, 16:423-426

**Tanım:** Hemanjiomlar, doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıkabilen, proliferatif ve hiperplastik vasküler endotelden oluşan, derma ve hipoderma damarlarının hiperplazisi ile oluşan koyu-kırmızı, düz veya deriden kabarıklık lezyonlarıdır (1,2). Klinik olarak düz, deriden kabarıklık veya derin olabilirler (2). Histolojik olarak kapiller, kavernöz ve karışık olmak üzere üç tipe ayrılırlar (1,2). Kapiller hemanjiomlar üst dermiste, subkutan lezyonlar olan kavernöz hemanjiomlar ise alt dermiste, yağ dokusu ve kasta bulunurlar (2). Kapiller hemanjiomların histolojik olarak kavernöz hemanjiomlardan farklı olup olmadığı tartışmalıdır. Kapiller hemanjiomların küçük damarlardan, kavernöz hemanjiomların ise daha geniş ve ektazik damarlardan oluştuğu öne sürülmüştür (3). Mulliken'e göre ise tüm hemanjiomlar uniform kapiller morfolojisi gösterir, involusyon ile yoğun olarak paket yapmış vasküler kanallar genişler ve bunlar fibröz doku ile ayrılarak lezyona kavernöz görünüm verirler (4,5).

**Epidemiyoloji:** Hemanjiomlar süt çocukluğunda en sık görülen tümör olup genelde doğumda bulunmazlar ve %80 civarında yaşamın ilk ayında ortaya çıkarlar. Bu nedenle yeni doğan bir çocukta varolan vasküler bir lezyon muhtemelen vasküler malformasyondur (4). Mulliken ve Glowacki vasküler lezyonları hemanjiomlar ve vasküler malformasyonlar olmak üzere iki gruba ayırırlar (5) (Tablo 1).

**Geliş Tarihi:** 03.10.1996

**Yazışma Adresi:** Dr.Bahri ERMİŞ  
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,  
İSTANBUL

Hemanjiomlarda genetik geçiş olmamasına rağmen, %10 olguda aile öyküsü saptanır. Etkilenen olguların %80'inde bir hemanjiom, %20'sinde iki hemanjiom, %5'in altında ise üç veya daha fazla hemanjiom vardır (1,3). Hemanjiomların %60'ı baş ve boyun bölgesinde, %25'i gövde, %15'i ise ekstremitelerde bulunurlar. Etkilenen çocukların %50'sinde kapiller, %15'inde kavernöz, %35'inde karışık tip hemanjiom gözlenir (1,3).

**Patogenezi:** Büyüyen hemanjiomda endotel hücrelerinde belirgin proliferasyon vardır. Proliferasyon fazında DNA sentezi radyoaktif timidin uptake artışı ile gösterilebilir (5). İnvolyasyon döneminde bu durum gözükmez. Proliferatif fazdaki hemanjiomların elektron mikroskop incelemesi ile bazal membran yapıları multilaminar olarak gözükür ve bu olay hücresel proliferasyonun ultrastrüktürel işaretidir (5). Proliferatif fazdaki hemanjiomlar involusyon fazına göre daha fazla mast hücresi içerirler (6). Heparin, mast hücrelerinden salınan güçlü bir kapiller endotel migrasyon uyarıcısıdır ve damar oluşumuna katkıda bulunan birçok faktörü düzenlediği gösterilmiştir. Polipeptid yapısındaki bu faktörler yeni damar oluşumunu indüklemektedirler (7). Heparinin, asidik fibroblast growth faktör (FGF)'ün endotelial hücreler üzerine olan proliferatif etkilerini in vitro olarak arttırdığı gösterilmiştir (8). FGF hemanjiomun büyümesinden sorumlu primer faktördür (8). Bunun dışında tümör nekrozis faktör (TNF), prostaglandin E1 (PGE1), prostaglandin E2 (PGE2), transforming büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü damar oluşumunda rol oynayan diğer faktörlerdir (1,8).

Birçok angiogenezis inhibitörü tanımlanmıştır. Örneğin protamin, spermde bulunan bir protein olup, he-

**Tablo 1.** Konjenital vasküler lezyonlar

	Hemanjiomlar	Malformasyonlar
Sıklık	%20-40 doğumda bulunur.	%99 doğumda bulunur.
Lokalizasyon	Sıklıkla yüzde lokalizedir.	Daha çok ekstremitelerde bulunur.
Görünüm	Düzgün sınırlı	Sınırları belirsiz
Seyir	Postnatal hızlı büyüme gösterir.	Boyutları değişmez.
Damar tipi	Arteriel	Kapiller, venöz, lenfatik karışım
Histoloji	Proliferatif fazda endotelial hiperplazi involüsyonda fibrozis, azalmış selülerite	Normal endotelial turnover Normal mast hücre sayısı

parinin antikoagulan etkisini inhibe eder. Lokal olarak salınan protaminin immün reaksiyonlarda, inflamasyon sonucu ortaya çıkan süreçlerde ve neoplastik büyüme-lerde yeni damar oluşumunu engellediği gösterilmiştir (9). Kortizon ile beraber verilen heparinin anjiogenezisi engellediği gösterilmiştir. Heparinin bu antianjiogenezis etkisi antikoagulan etkisinden farklıdır (10). Bazı steroidlerin heparin varlığında diğer steroidlere göre daha fazla antianjiogenezis etkisi bulunmuştur. Kortizolün bir metaboliti olan tetra hidrokortizol bunların en güçlüsü olup glukokortikoid ve mineralokortikoid aktivitesi yoktur (2).

Hemanjiomların hormonal olarak düzenlendiğine dair kanıtlar da vardır. Örneğin serum 17-beta östradiol seviyelerinin kapiller hemanjiomlarda önemli derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (2). Proliferasyon fazındaki hemanjiom dokuları çok sayıda östrojen bağlayan reseptör içermektedir (11). Kortizonun, bu dokuların östrojen bağlama kapasitelerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu hastalara sistemik kortizol tedavisi ile serum östradiol seviyeleri düşmektedir.

**Klinik:** Hemanjiomun ilk belirtisi eritematöz maküler bir leke, soluk bir alan veya soluk bir hale ile çevrili telenjektazik bir alandır. Soluk bölgelerin damarlanmanın olmadığı veya az olduğu alanları gösterdiği düşünülmektedir (3). Proliferasyon gösteren hemanjiomun rengi primer olarak derideki lokalizasyonuna göre değişir. Kapiller hemanjiomlar yüzeysel olduklarından genelde kırmızıdır. Kavernoöz hemanjiomlar ise daha derinde yerleştikleri için mavi-mor veya normal renkte olabilirler (1,3). Hemanjiomların çoğu yaşamın ilk ayında ortaya çıkarlar. Daha sonra büyüme, plato ve gerileme dönemleri birbirini takip eder (5). Hemanjiomlar yaşamın ilk 6-8 ayına kadar büyür, daha sonra 6-12 aylar arasında değişen bir plato dönemi gelir ve genelde 18 ay civarında involüsyon başlar. İnvolüsyonun habercisi santral solukluk veya parlak kırmızı rengin mavi-gri renk almasıdır. Bu soluk alanlar daha sonra opaklaşarak yüzeyleri gri-mat bir görüntü alır ve yumuşayarak küçülürler (3). Proliferasyon ve involüsyon farklı fazlar değildir. Eş zamanlı olarak bulunurlar ve involüsyonel değişiklikler proliferatif faza baskın olursa hemanjiom küçülmeye başlar (3). Tüm hemanjiomlar zamanla spontan olarak involüsyona uğrar. Olguların yaklaşık olarak %90-95'i dokuz yaş, %70-80'i yedi yaş, %50-60 arası beş yaş civarında spontan olarak involüsyona uğrarlar (1,3). Olguların çok az bir kısmında dokuz yaşından sonra parsiyel involüsyon olur veya hiç değişme olmaz. Hangi hemanjiomun in-

volüsyon göstereceğine dair elimizde gösterge yoktur. Hemanjiomun büyüklüğünün, derinliğinin, doğumda varlığının ve proliferatif faz süresinin involüsyona etkisi yoktur (1,3). Hemanjiomun komplet involüsyonuna rağmen %10-20 olguda rezidüel deri değişiklikleri devam eder. Bu değişiklikler telenjektazi, solukluk, atrofi veya deride hipertrofidir (1,3).

**Tanı:** Hemanjiomun tanısı genelde hikaye ve fizik muayene ile konur. Bununla birlikte derin hemanjiomların vasküler malformasyonlarla ayırıcı tanısı lezyonun doğal seyri bilinmediği için zordur. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ve kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile hemanjiomlar karakteristik bulgular gösterir (11). Proliferasyon gösteren hemanjiomlar kontrastlı bilgisayarlı tomografide düzgün sınırlı ve homojen dansitede gözükürken, venöz malformasyonlarda heterojenite fazladır ve bazen kasifikasyon gözükülebilir. Pür lenfatik malformasyonlar ise artmış septalar ile birlikte ve multiloküle kist olarak gözükürler (12). Yapılan bir çalışmada MRI'nin kavernoöz hemanjiomlar ve gelişimsel anomalilerin tesbitinde bilgisayarlı tomografiden üstün olduğu gösterilmiştir (13). Hemanjiomlarda bitişik kemik üzerine kitle etkisi nadir iken, vasküler malformasyonlarda kemiklerde eğrilmeler ve hipertrofiye sıkça rastlanır (12).

Magnetik rezonans anjiyografi (MRA) yeni bir görüntüleme yöntemi olup, pulsasyonları ile damarları görüntülemeyi mümkün kılar; böylece geniş besleyici damarların tanınması kolaylaşır. MRA ile MRI kombine edilmesi lezyonun diğer özelliklerinin yanısıra damarlanmasını da gösterdiği için özellikle AV malformasyonlarda faydalıdır (3).

**Komplikasyonlar:** Komplikasyonlar genelde proliferatif fazda ortaya çıkarlar. Lokal komplikasyonlar ülser, infeksiyon ve kanamadır. Ülser karşılaşılan en sık komplikasyon olup (%5), özellikle basınç altındaki bölgeler ve mukozal yüzeylere lokalize olurlar. Bu lezyonlar ağrılı olup, sekonder infeksiyon riski altındadırlar. Tedavide ılık su, %1.4'lük asetik asit veya bur'ow solusyonu ve topikal antibiyotikli pomatlar kullanılır (1,3). Anal ve genital bölge ülserlerinde ise vazelin, çinko oksit içeren kremler kullanılmalı, ayrıca ülserin idrar ve feçesle kontaminasyonu engellenmelidir (1,3). Yaygın ülserasyonlarda ise sistemik antibiyotikler endikedir. Lazer tedavisinin ülser lezyonlarda iyileşmeyi sağladığı ve ağrıyı ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (14).

İnfeksiyon genelde ülsere lezyonlara sekonder oluşur. Bazen de ağız içi ve perianal bölge gibi tedavisi zor olan bölgelerin primer komplikasyonudur ve uygun topikal ve sistemik antibiyotikler verilmelidir. Kanama ise venöz sızıntı sonucu oluşur ve lezyona bası ile durdurulabilir. Bazen de cerrahi ligasyon gerekir.

Belirli bölgelerdeki hemanjiomlarda özel tedavi gerekmektedir. Perioküler bölgedeki hemanjiomlarda %50-80 oranında ambliopi, optik atrofi, strabismus, proptozis, ptozis, astigmatizma gibi komplikasyonlar gözükür ve acil tedavi gerekir (1,3). Subglottik hemanjiomlar hayatı tehdit edicidir ve %50 mortaliteye neden olurlar. Tüm hastalarda doğumda veya doğumdan hemen sonra beliren stridor vardır. Bazı yazarlar bu hastaların tedavisinde: 1-Küçük lezyonlarda lezyonun izlenmesi; 2-Orta büyüklükteki lezyonlarda (Lümenin %20-60) önce sistemik steroid, başarısız olursa CO<sub>2</sub> ile lazer eksizyon; 3-Büyük lezyonlarda ise önce trakeostomi, daha sonra ise CO<sub>2</sub> ile lazer eksizyon tedavisi önermektedirler (15). Subglottik hemanjiomlu olguların %50'sinde servikofasial bölgede hemanjiom bulunur. Lumbo-sakral hemanjiomlar genelde "tethered" spinal cord ile birlikte bulunur (16). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada yüzde büyük hemanjiomu olan olguların, Dandy-Walker sendromu ve posterior fossa anomalileri ile birlikte olabileceği gösterilmiştir (17).

Kasabach-Merritt sendromu, hemanjiomun ani büyümesi, belirgin trombositopeni ve mikroanjiopatik anemi ile seyredir. Ayrıca tüketim koagülopatisi görülebilir. Bu sendromda trombositopeninin nedeni hemanjiomatoz dokuda trombosit sekestrasyonudur. Özellikle erken postnatal dönemde solukluk, peteşiler ve kanama ile prezente olurlar. Mortalite %20-30 arasında değişir (3,18).

**Tedavi:** Olguların %90'ı spontan iyileştiği için dikkatli bir gözlem esastır. Plastik cerrahi, krioterapi, radyasyon terapisi ve sklerozan ajanların skar dokusuna neden olduğu, oysa spontan iyileşmede böyle bir tehlikenin olmadığı ailelere anlatılmalıdır. Aşağıdaki durumlarda steroid tedavisi endikedir: 1-Normal fizyolojik fonksiyonların (yemek yeme, iştme, görme, nefes alıp verme) engellenmesi; 2-Tekrarlayan kanama, ülser ve infeksiyonlar; 3-Kasabach-Merritt Sendromu. 4-Hızlı büyüyerek yüzde şekil bozukluğu yapan durumlar (3). Prednizolon 2-4 mg/kg/gün olarak başlanır. Tedavinin 7-10. günleri arasında hemanjiomun büyümesinde duraklama başlar ve lezyonun büyümesi stabilize olana kadar bu dozda devam edilir. Daha sonra prednizolon 1 mg/kg/gün olacak şekilde doz azaltılır veya ilk doz alterne şekilde verilir. Bu şekilde tedaviye 4-6 hafta devam edilir. Tedavi kesildikten sonra "rebound" ortaya çıkarsa tedaviye tekrar başlanır. Steroid tedavisine yanıt değişkendir (%30-90). Steroidler yalnızca proliferatif dönemdeki hemanjiomlara etkilidir (3).

Intralezyonel steroid tedavisi özellikle periorbital lezyonlara uygulanmaktadır. Uzun etkili triamsinolon aasetat (40 mg) ile kısa etkili betamethazon (6 mg) kombinasyonu önerilmektedir (1,19). Yapılan bir çalışmada to-

pikal klobetazol krem ile perioküler hemanjiomun küçüldüğü ve intralezyonel steroid gereksiniminin azaldığı bildirilmiştir (20). Diğer taraftan görmeyi tehdit edici orbital kapiller hemanjiomlarda alfa interferonun yararlı olduğu gösterilmiştir (21). Intralezyonel steroid kullanımının çeşitli riskleri vardır. Steroidin tüm hemanjiom içine dağılması için lezyon içine multipl enjeksiyon gerektiğinden retrobulber yüzeyde hemoraji, hematoma, retinal arter ve optik sinir zedelenmesi oluşabilmektedir (1,3).

Steroid tedavisine yanıtız olgularda siklofosfamid tedavisi hayatı tehdit edici, özellikle kalp yetmezliği ile birlikte olan yaygın hemanjiomatozis olgularında başarılı şekilde kullanılmıştır (1,3).

İnterferon alfa-2a son yayınlarda siklofosfamid yeri alan bir tedavi ajanıdır. Özellikle pulmoner hemanjiomatozis, Kasabach-Merritt Sendromu ve vital organlardaki hemanjiomlarda etkili olduğu bildirilmektedir (22). Son bir yayında tüketim koagülopatisi gelişmiş Kasabach-Merritt Sendromlu bir olguda interferon alfa-2a'nın subkutan olarak yedi gün süreyle kullanımı sonucu tüketim koagülopatisinin düzeldiği bildirilmiştir (23). Ayrıca yaygın perianal hemanjiomlu bir olgu, interferon alfa-2a ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (24). İnterferon alfa-2a'nın ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, yorgunluk, halsizlik, saç dökülmesi, anemi, nötropeni ve depresyon gibi yan etkileri vardır. İnterferon alfa-2a'nın endotel hücre motilitesini bloke ederek anjiogenezisi inhibe ettiği düşünülmektedir.

Lazer tedavisi tek başına veya oral steroid ya da interferon alfa-2a ile birlikte kullanılabilir. Yan etkilerinin azlığı ve skar yapmaması nedeniyle özellikle yeni doğanlarda tercih edilmektedir (14,19). Yapılan çalışmalarda bunun kapiller proliferasyonunu engellediği ve hemanjiom involüsyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (14,25).

## KAYNAKLAR

1. Silverman RA. Hemangiomas and vascular malformations. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38:811-34.
2. Aydemir EH, Tüzün Y, Kotopyon A. Vasküler lezyonlar. *Dermatoloji* 1994; İstanbul: Nobel Kitabevi, 2.baskı, 623-7.
3. Wahrman JE, Honig PG. Hemangiomas. *Pediatrics in Review* 1994; 15(7):266-71.
4. Mulliken JB, Young AE. *Vascular birthmarks: Hemangiomas and Malformations*. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 310-8.
5. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infant and children: A classification based on endothelial cell characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1984; 12:41-4.
6. Glowacki J, Mulliken JB. Mast cells in hemangiomas and vascular malformations. *Pediatrics* 1982; 70:48-9.
7. Azizkhan RG, Azizkhan JC, Zetter BR, Folkman J. Mast cell heparin stimulates migration of capillary endothelial cells in vitro. *J Exp Med* 1980; 152:931-44.
8. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 235:442-7.
9. Taylor S, Folkman J. Protamine is an inhibitor of angiogenesis. *Nature* 1982; 297:307-12.

10. Folkman J, Langer R, Linhardt RJ, et al. Angiogenesis inhibition and tumor regression caused by heparin or a fragment in the presence of corticosterone. *Science* 1983; 221:719-25.
11. Sasaki GH, Pang CY, Wickliff JL. Pathogenesis and treatment of infant skin strawberry hemangioma: Clinical and in vitro studies of hormonal effects. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73:359.
12. Putman CE, Ravin CE. *Textbook of diagnostic imaging*. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 1540-41.
13. Wilms G, Bleus E, Demaerel P, Marchal G, et al. Diagnostic imaging of vascular birthmarks. *AJNR Amj Neuroradiol* 1994; 15(7):1247-54.
14. Morelli JG, Tan OT, Weston WL. Treatment of ulcerated hemangiomas with the pulsed tunable dye laser. *Am J Dis Child* 1991; 145:1062-64.
15. Seikaty H, Ruyler JP. Infantile subglottic hemangioma. *J Otolaryngol* 1994; 23(2):135-7.
16. Albright AL, Gartner JC, Wiener ES. Lumbarcutaneous hemangiomas as indicators of tethered spinal cords. *Pediatrics* 1989; 83:977-80.
17. Reese V, Frieden IJ, Paller AS. Association of facial hemangioma with Dandy-Walker and other posterior fossa malformations. *J Pediatr* 1993; 122:379-84.
18. Esterly NB. Kasabach-Merritt Syndrome in infants. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8:504.
19. Kushner BJ. The treatment of periorbital infantile hemangioma with intralesional corticosteroid. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76:517-24.
20. Elsas FJ, Lewis AR. Topical treatment of periocular capillary hemangioma. *J Pediatr Ophthalmol* 1994; 31(3):153-6.
21. Teske S, Ohlrich SJ, Gole G, et al. Treatment of orbital capillary hemangioma with interferon. *N Z J Ophthalmol* 1994; 22(1):13-7.
22. White CW, Sandheimer HM, Crouch EC, et al. Treatment of pulmonary hemangiomatosis with recombinant interferon alpha-2a. *J Pediatr* 1991; 118:59-60.
23. Ezekowitz RAB, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alpha-2a therapy for lifethreatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992; 326:1456-63.
24. Blei F, Orlov SJ, Geronemus RG. Interferon alpha-2a therapy for extensive perianal and lower extremity hemangioma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:98-9.
25. Garden JM, Bakus AD, Paller AS. Treatment of cutaneous hemangiomas by the flash lamp-pumped pulsed det laser: prospective analysis. *J Pediatr* 1992; 120:555-60.