

Groot infantiel hemangioom in het gelaat

E. Burkink¹, L. van Delft², C.J.M. van de Vleuten³, I.F. Nagtzaam⁴

- ¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht
- ² Anios dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc/Hecovan, Nijmegen
- ⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:
E. Burkink
E-mail: esther.burkink@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese en dermatologisch onderzoek

Een gezonde à terme geboren jongen met geboortegewicht van 2915 gram presenteerde zich met vanaf de geboorte een livide macula met diffuus teleangiëctastieën op de rechterzijde van het gelaat (figuur 1a). Oraal waren er geen afwijkingen, op de rest van het lichaam waren er geen cutane afwijkingen en er was klinisch geen asymmetrie van spieren of botten.



Figuur 1a. Bij geboorte.

De verkleuring verergerde bij huilen. Er waren verder geen complicaties tijdens zwangerschap of geboorte, moeder was 36 jaar bij de geboorte van de patiënt. Er was een negatieve familieanamnese voor hemangiomen en congenitale vaatmalformaties. De macula veranderde in de dagen hierna, werd donkerder en vuriger.

Diagnose

We diagnosticeerden de huidafwijking klinisch als een segmentaal infantiel hemangioom.

Aanvullend onderzoek

Vanwege de uitgebreidheid hebben wij collega's van het Radboudumc expertisecentrum voor hemangiomen en congenitale vaatmalformaties HECOVAN gecontacteerd. Patiënt werd daar eenmalig gezien en vanwege de grootte en locatie in het gezicht moest gedacht worden aan een PHACE-syndroom; dit werd uitgesloten middels aanvullende onderzoek. MRI/MRA door de kinderneuroloog liet normale anatomie van het brein zien en normale vascularisatie, echografie liet geen coarctatie van de aorta of andere deformiteiten zien, en oogheelkundige evaluatie liet eveneens geen afwijkingen zien. De kno-arts zag aan de neus- en mond mucosa geen bijzonderheden.

Beleid en beloop

Op de leeftijd van zeven dagen ontstond ulceratie van de bovenlip en het hemangioom werd dikker ter plaatse van de periorbitale regio. Om verdere progressie en misvorming te voorkomen werd tijdens ziekenhuisopname gestart met behandeling van propranolol. Voorafgaand werd patiënt gezien door de kinderartsen waar bloeddruk, pols, saturatie en glucosemetingen werden gedaan. Er werd gestart op de leeftijd van elf dagen (figuur 1b) met propranolol in de dosis van 2,25 mg per dag (0,75 mg/kg/dag) verdeeld over drie doses tijdens voedingen. Daarnaast werd systemisch amoxicilline/clavulaanzuur gegeven om secundaire infectie van de ulceratie te voorkomen en lokaal vaseline-zinkoxidecrème ter bescherming van de huid. In vijf dagen werd de dosis propranolol langzaam opgehoogd naar 3 mg/kg/dag in drie doseringen zonder bijwerkingen waarop patiënt uit het ziekenhuis ontslagen kon worden. De ulceratie verbeterde binnen enkele weken. Bij poliklinische controle vier maanden later was het hemangioom duidelijk lichter van kleur.



Figuur 1b. 7 dagen na starten met propranolol en figuur 1c. op leeftijd van 11 maanden.

Ouders bemerkten geen bijwerkingen bij de propranolol. De dosering werd tussendoor aangepast bij stijgend lichaamsgewicht. Momenteel op leeftijd van 11 maanden (figuur 1c) zijn vooral teleangiëctastieën aanwezig en boven de bovenlip nog actief hemangioom waardoor we momenteel nog continueren met de propranolol.

BESPREKING

Infantiele hemangiomen (IH) zijn de meest voorkomende benigne tumoren bij kinderen. Deze vasculaire tumoren komen bij gemiddeld 5-10% van de kinderen voor. De meeste zijn niet zichtbaar bij de geboorte maar ontwikkelen zich in de eerste paar dagen tot maanden na de geboorte.^{1,2} Precursorleasies van IH worden bij zo'n 65% van de kinderen met IH gezien.³ Risicofactoren voor het ontwikkelen van een IH zijn laag geboortegewicht, prematuriteit, vrouwelijk geslacht, tweelingen en oudere maternale leeftijd.⁴

Het natuurlijk beloop van een IH is een snelle groeifase van vier maanden gevolgd door een langzamere groeifase tot twaalf maanden. 80% van alle IH bereikt hun maximale grootte op een leeftijd van vier maanden. Na afronden van de groeifase, na 9-12 maanden, gaan de IH in regressie of involutie. Volledige involutie is bij zo'n 80% bereikt na vier jaar.⁵ Hierbij is het belangrijk op te merken dat volledige involutie niet een 'normale' huid betekent; bij de helft van deze patiënten zijn er littekens, atrofie, teleangiëctastieën of zogenaamde fibrofatty-weefsel zichtbaar; dit is zachte weke huid.²

De meeste IH zijn solitair aanwezig en kunnen in drie subtypes worden onderverdeeld: superficiael, diep subcutaan of een combinatie van deze twee. Een superficiael IH, of aardbeivlek, is een vurige rode licht verheven papel, plaque of nodus. Diepere IH zijn huidkleurige of livide noduli, soms met centraal teleangiëctastieën. De combinatievari-

ant heeft karakteristieken van beide subtypes.² Voorkeursplaatsen zijn het hoofd-halsgebied (60%), romp (25%) en de extremiteiten (15%).¹

In de meeste gevallen is een klinische diagnosestelling voldoende. Soms is een IH een cutaan stigma van uitgebreidere problematiek en moet een onderliggend syndroom worden uitgesloten. Hieraan moet gedacht worden bij grotere en/of segmentale IH in het gelaat of luiergebied. Een belangrijk en niet ongewoon spectrum van anomalieën is het PHACE-syndroom, dit is een neuro-cutane aandoening. PHACE is het acroniem voor: posterior fossa and other brain malformations; hemangioma; arterial anomalies of cervical and cerebral vessels; cardiac defects (such as aortic coarctation); and eye anomalies. In sommige gevallen wordt een 'S' toegevoegd die staat voor 'sternal defects' of 'supra-umbilical raphe'. Patiënten met een groot IH in het gelaat of scalp moeten beeldvormend onderzoek ondergaan van het hoofd, nek en borst, daarnaast moest oogheelkundige onderzoek verricht worden, om het PHACE uit te sluiten.⁶⁻⁹

Snelle groeiende IH in de proliferatiefase worden eerder ulceratief. Deze complicatie kan leiden tot pijn, bloedingen, littekenvorming, secundaire infectie en zelfs tot permanente functionele beschadiging. Andere complicaties die kunnen voorkomen zijn gerelateerd aan de locatie van het IH zoals periorbitaal gelokaliseerde IH-oogproblemen als amblyopie, ptosis en strabismus kan geven.^{10,11} De meeste IH zijn ongecompliceerd en behoeven geen therapie vanwege hun self-limiting natuurlijk beloop. Behandeling wordt aanbevolen voor IH die door snelle groei en ulceratie, in het gelaat mogelijk misvorming en/of functionele schade zullen.^{1,2}

De huidige gouden standaardbehandeling voor IH met (mogelijke) complicaties is systemische behandeling middels de bètablokker propranolol. Sinds

de toevallige ontdekking van de effectiviteit van propranolol in 2008 zijn er meerdere onderzoeken verricht naar deze non-selectieve bètablokker.^{10,12,13} Sinds 2014 is propranolol FDA goedgekeurd voor de behandeling van gecompliceerde IH en is sindsdien ook eerstekeuzebehandeling in Nederland. Vóór 2008 waren de behandelingen intralesionale of systemische corticosteroïden, imiquimod, chemotherapeutische agents zoals vincristine en α -interferon, lasertherapie, chirurgie of een combinatie van bovenstaande.¹

Propranolol heeft een effect op zowel β_1 - als β_2 -receptoren, maar het werkingsmechanisme is nog niet volledig opgehelderd. Mogelijk is het een combinatie van: 1. vasoconstrictie, 2. afgenomen expressie van angiogenetische factoren zoals basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) en Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), 3. apoptose van endotheliale cellen veroorzaakt bij hypoxie en suppressie van Glucose Transporter Type 1 (GLUT1), die een belangrijke marker is voor IH, en 4. inhibitie van het renine-angiotensine aldosteron-systeem (RAAS) die verdere proliferatie voorkomt.^{1,2,10} Bijwerkingen als hypotensie, bradycardie, hyperkaliëmie, bronchospasme en hypoglycemie blijken weinig voor te komen. Nachtelijke onrust, gastro-intestinale problemen en koude extremiteiten komen vaker voor.^{1,2,13} Eerder werd propranolol klinisch opgesteld, echter verschuift dit nu steeds meer naar een poliklinische initiatie.^{2,14} Momenteel wordt de laatste hand gelegd aan een consensusdocument voor de behandeling van IH, opgesteld door de vier erkende expertisecentra in Nederland, als update van de richtlijn uit 2013 (<http://hevas.eu/wp-content/uploads/2015/04/Richtlijnen-voor-de-behandeling-van-hemangiomen-2013.pdf>).^{14,15}

Daarom hebben wij nu de huidige richtlijn van de Hecovan-werkgroep gevolgd. Geadviseerd wordt om te starten met propranolol voor de leeftijd van 2-4 maanden omdat het IH dan nog in de proliferatieve fase is en zo het beste misvormingen kunnen worden voorkomen. Daarom wordt ook aanbevolen tot de leeftijd van 9-18 maanden te continueren, met gemiddelde behandelingsduur van 12 maand. Voorafgaand aan behandeling worden mogelijke pulmonale en cardiale aandoeningen uitgesloten. Aangezien jonge kinderen vatbaarder zijn voor hypoglycemieën is het controleren van serum glucose voorafgaand geïncorporeerd in onze richtlijn, hoewel hier wereldwijd geen consensus over is.^{15,16} Daarnaast adviseren wij bij patiënten zoals deze casus (gecompliceerde IH en leeftijd jonger dan één maand) voor minimaal drie dagen op te nemen in samenwerking van dermatoloog en kinderarts. Propranololstartdoserings is 0,75-1,0 mg/kg/dag verspreid over drie doseringen met reguliere intervallen tussen 5-6 uur. Bijvoorbeeld 7 uur, 13 uur en 17 uur tegelijkertijd met voedingen. Indien dit niet goed verdragen wordt kan afgeweken worden en langzamer ophogen in 5-7 dagen. Vlak voorafgaand en 30 minuten na toediening moeten vitale functies (bloeddruk en pols) gemoni-

tord worden middels telemetrie.¹⁵ Tijdens behandeling moet regelmatig gecontroleerd worden voor symptomen van hypoglycemieën (zoals tachycardien, honger, zweten, trillen of ernstige symptomen van hersenglucozetekort zoals lethargie, stupor, aanvallen, apneu, hypothermie en bewustzijnsverlies).¹⁵

Idealiter vindt follow-up plaats één maand na start van de behandeling en hierna elke 6 weken. Op geleide van het stijgende lichaamsgewicht, klinische verbetering en bijwerkingen wordt tot de leeftijd van negen maanden de dosis opgehoogd. Poliklinische controle houdt in inspectie van het hemangioom voor tekenen van progressie of involutie; hierbij wordt fotografische documentatie aanbevolen.² Daarnaast moeten ouders geïnstrueerd worden over mogelijke bijwerkingen of complicaties zoals eerder beschreven en/of allergische reacties op propranolol. Hierbij moet ook dosisaanpassing overwogen worden.¹⁵⁻¹⁸

CONCLUSIE

Overweeg bij gecompliceerde IH vroege start met propranolol. Vaak is er meer doctors- dan patients-delay: vanwege het over het algemeen gunstige beloop van IH worden ouders soms ten onrechte gerustgesteld, zelfs bij ernstige symptomen zoals ulceratie of (dreigende) functionele problematiek. Zoals in de gepresenteerde casus werd gestart op de leeftijd van elf dagen vanwege ulceratie bij de lip met hierbij het risico op korte termijn van voedingsproblemen en op lange termijn verdere deformaties. Het hemangioom werd vlakker en lichter, hoewel littekenvorming niet voorkomen kon worden. Teleangiëctasieën zullen niet geheel wegtrekken met propranolol maar kunnen in de toekomst eventueel behandeld worden met lasertherapie indien ouders of patiënt dit wensen.¹⁷ Binnenkort zal een Nederlands consensusdocument voor IH-behandeling, opgesteld door de vier Nederlandse expertisecentra in samenwerking met patiëntenvereniging HEVAS (www.hevas.eu), worden gepresenteerd.

LITERATUUR

1. Starkey E, Shahidullah H. Propranolol for infantile haemangiomas: a review. *Arch Dis Child* 2011;96(9):890-3.
2. Hermans DJ et al. [Treatment of haemangiomas of infancy with propranolol; good results, few side effects]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155(40):A3482.
3. Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics* 2012;130(2):e314-20.
4. Munden A et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol* 2014;170(4):907-13.
5. Leaute-Labreze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet* 2017.
6. Metry D et al. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. *Pediatrics* 2009;124(5):1447-56.
7. Doesburg MH van et al. Segmental facial hemangio-

- mas and associated structural defects. *J Craniofac Surg* 2009;20(4):1224-7.
8. Garzon MC et al. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *J Pediatr* 2016;178:24-33 e2.
 9. Chamlin SL et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr* 2007; 151(6):684-9, 689 e1.
 10. Hermans DJ et al. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. *Br J Dermatol* 2013;168(4):837-43.
 11. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002; 138(12):1567-76.
 12. Leaute-Labreze C et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358(24):2649-51.
 13. Solman L et al. Propranolol for infantile haemangiomas: single centre experience of 250 cases and proposed therapeutic protocol. *Arch Dis Child* 2014;99(12):1132-6.
 14. Kumar MG, Coughlin C, Bayliss SJ. Outpatient Use of Oral Propranolol and Topical Timolol for Infantile Hemangiomas: Survey Results and Comparison with Propranolol Consensus Statement Guidelines. *Pediatric Dermatology* 2015;32(2):171-9.
 15. Drolet BA et al. Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. *Pediatrics* 2013;131(1):128-40.
 16. Hoeger PH et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr* 2015;174(7):855-65
 17. Adamic M et al. Vascular lasers and IPLS: guidelines for care from the European Society for Laser Dermatology (ESLD). *J Cosmet Laser Ther* 2007;9(2):113-24.
 18. Martin K et al. Propranolol Treatment of Infantile Hemangiomas: Anticipatory Guidance for Parents and Caretakers. *Pediatric Dermatology* 2013;30(1):155-9.

SAMENVATTING

Infantiele hemangiomen (IH) zijn de meest voorkomende benige (vasculaire) tumoren bij kinderen, maar vanwege hun natuurlijke self-limiting beloop behoeven deze normaliter geen behandeling; in het geval van ulceratie, bloeding of potentiële deformiteiten is behandeling noodzakelijk. Grote segmentale hemangiomen in het gelaat kunnen associaties hebben met het PHACE-syndroom. Hier presenteren we een casus van een jongen met een groot segmentaal IH in het gelaat. Ulceratie, grootte en de locatie waren indicaties voor het starten van propranolol elf dagen na de geboorte tot de dosis van 3 mg/kg/dag in drie doses. Vanwege de locatie en distributie werd een PHACE-syndroom uitgesloten: de patiënt werd gecontroleerd voor mogelijke brein, cardiale en vasculaire malformaties en oogafwijkingen. Het hemangioom verminderde en op de leeftijd van elf maanden waren er geen bijwerkingen van propranolol of toename van het hemangioom. Propranolol is een bètablokker, effectief in behandeling van IH. Het werkingsmechanisme is nog niet compleet opgehelderd. We geven een volledige beschrijving van onze aanpak bij de vroege behandeling van propranolol bij dit grote segmentale infantiel hemangioom in het gelaat. Gecompliceerde hemangiomen zoals deze kunnen veilig en effectief behandeld worden met propranolol; vroege behandeling is aan te bevelen om het ontwikkelen van anatomische afwijkingen te voorkomen. Dit geldt vooral bij het voorkomen van afwijkingen van hoogrisicogebieden zoals in het gelaat. Verder onderzoek is noodzakelijk voor het creëren van een uniforme aanpak en een universele richtlijn van de behandeling van hemangiomen met propranolol.

TREFWOORDEN

infantiel hemangioom – vasculaire tumoren – PHACE-syndroom – propranolol

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

SUMMARY

Infantile hemangiomas (IH) are the most common benign (vascular) tumors in infancy but due to their natural self-limiting course do not necessarily need treatment. In case of ulceration, bleeding or potential deformity, treatment is necessary. Large segmental facial hemangiomas may be associated with the PHACE syndrome. We present a case of a boy with a large segmental facial IH. Ulceration, size and location of the IH were indications for starting propranolol eleven days after birth up to a dose of 3 mg/kg/day in three doses. Because of the location and distribution, PHACE syndrome was excluded. The patient was checked for possible brain, cardiac and vascular malformations and visual impairment. The IH improved and at the age of eleven months there were no adverse effects to the propranolol or IH progression. Propranolol is a beta blocker effective in treating IH. Its working mechanism has not been completely clarified. We provide a detailed description of our approach to the early propranolol treatment for this large segmental facial hemangioma. Complicated hemangiomas as described here can be treated safely and effectively with propranolol. Early treatment is recommended to prevent the development of anatomic deformities and especially to prevent future disfigurement when it is located in a high risk area like the face. Further research is needed to provide consensus and a universal guideline for the treatment of hemangioma's with propranolol. Complicated hemangiomas like the one described here can be treated safely and effectively with propranolol; very early treatment initiation is recommended to prevent the development of anatomic deformities. Especially in order to prevent future disfigurement when it is located in a high risk area like the face. Further research is needed to create a uniform approach and universal guideline for the treatment of hemangioma with propranolol.

KEYWORDS

infantile hemangioma – vascular tumors – PHACE syndrome – propranolol