

İnfanıl hepatik hemanjiyoendotelyoma ile ilişkili Kasabach-Merritt sendromu: Bir vaka takdimi

Hurşit Apa¹, Özgür Olukman¹, Ayşe Erbay², Canan Vergin³

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatrik Onkoloji Uzmanı,

³Pediyatri Doçenti

SUMMARY: Apa H, Olukman Ö, Erbay A, Vergin C. (Department of Pediatrics, Dr. Behçet Uz Children's Hospital, İzmir, Turkey). Kasabach-Merritt syndrome associated with infantile hepatic hemangioendothelioma: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 291-294.

Infantile hepatic hemangioendothelioma (İHH) is a type of capillary hemangioma, which is the most common symptomatic vascular tumor, with 85% of cases presenting in the first six months of life. Clinically, the condition manifests by a classic triad consisting of hepatomegaly, high-output heart failure and giant hemangioma. Similar to other giant hemangiomas, IHH can lead to Kasabach-Merritt syndrome, which is characterized by consumption coagulopathy and thrombocytopenia. In this article a newborn with giant hepatic vascular tumor, local consumption coagulopathy and congestive heart failure is presented.

Key words: giant hemangioma, infantile hepatic hemangioendothelioma, local consumptive coagulopathy, Kasabach-Merritt syndrome.

ÖZET: İnfantil hepatik hemanjiyoendotelyoma %85 sıklıkla yaşamın ilk altı ayı içerisinde görülen ve en sık semptomatik vasküler tümör olma niteliğini taşıyan bir tür kapiller hemanjiyomdur. Klinik olarak hepatomegali, yüksek debili kalp yetmezliği ve dev hemanjiyom triadı ile belirir. Diğer dev hemanjiyomlar gibi trombositopeni ve tüketim koagülopatisiyle karakterize Kasabach-Merritt sendromu oluşturabilir. Bu makalede karaciğerde dev vasküler tümör, lokal tüketim koagülopatisi ve konjestif kalp yetmezliği bulguları ile başvuran bir yenidoğan vakası sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: dev hemanjiyom, infanıl hepatik hemanjiyoendotelyoma, tüketim koagülopatisi, Kasabach-Merritt sendromu.

İnfanıl hepatik hemanjiyoendotelyoma, bebeklik döneminin en sık görülen benign hepatik vasküler tümörüdür. Kızlarda erkeklere oranla üç kat daha fazla görülür¹. Klinik bulgular ortalama 47 günlükken ortaya çıkar (1-365 gün arasında değişir) ve vakaların %80'inden fazlası yaşamın ilk üç ayında tanı alır². Klinik olarak hepatomegali, yüksek debili kalp yetmezliği ve dev hemanjiyom triadı ile belirir. Trombositopeni, mikroanjyopatik hemolitik anemi ve tüketim koagülopatisiyle karakterize Kasabach-Merritt sendromuna neden olabilir³. Patogenezinde maternal hormonların etkisi, anjiyogenik stimülatörler ve inhibitörler sorumlu tutulmaktadır⁴. Kromozom delesyonları ve multipl konjenital anomalilerle de birlikteliği gösterilmiştir⁵.

Vaka Takdimi

Prenatal dönemde özelliği olmayan iki günlük kız hastanın öyküsünden zamanında, normal spontan vajinal yolla doğduğu, doğum merkezinde fark edilen karın şişliği nedeniyle hastanemize sevk edildiği öğrenildi.

Soy geçmişinde özellik olmayan hastanın yapılan fizik muayenesinde, ağırlığı 3200 gr (25. persentil), boyu 51 cm (25. persentil) ve baş çevresi 31.5 cm (üçüncü persentilin altında) idi. Genel durumu kötü olup belirgin solukluğu ve santral siyanozu vardı. Kalp tepe atımı dakikada 200 olup ritmikti. En iyi mezokardiyak odakta duyulabilen ikinci dereceden sistolodiyastolik üfürümü vardı. Solunum sayısı dakikada 42 olup her iki akciğer eşit havalanıyordu. Karın gergin,

sol üst kadrardan sağ alt kadrana kadar uzanan, yaklaşık 10 cm boyutunda, düzgün konturlu sert bir kitle ele geliyordu. Kitle üzerinde üfürüm duyulmuyordu. Diğer sistemlerin muayene bulguları normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 12.8 gr/dl, hematokrit %36, retikülosit %5, trombosit 51000/ml, lökosit 17300/ml (%63 nötrofil, %27 lenfosit, %10 monosit) idi. Periferik kan yaymasında belirgin fragmente eritrositler ve nadir "burr cell" vardı. Normoblast oranı %20 bulundu. Kan şekeri, elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Hemostaz testlerinden protrombin zamanı 23.2 sn (normali 10.1-15.9 sn), aktive parsiyel tromboplastin zamanı 55 sn (normali 31.3-54.5 sn), trombin zamanı 17.3 sn (normali 19-29 sn), fibrinojen 132 mg/dl (normali 167-399 mg/dl), D-dimer 2366 µg/dl (normali < 500 µg/dl), fibrin yıkım ürünleri 246 mg/dl (normali < 10 mg/dl), kanama zamanı 2 dk (normali 5-7 dk Ivy yöntemi ile) idi. Tümör belirleyicilerinden laktat dehidrogenaz 642 U/L (normali 170-580 U/L), alfa-fetoprotein 35256 ng/ml (normali 48406 ± 34.718), beta-human koryonik gonadotropin 3 µmol/ml (normali < 5 µmol/ml), ferritin 589 mg/dl (normali 25-200 mg/dl), nöron spesifik enolaz 10 µmol/L (µmol/L < 16) bulundu.

Karın ultrasonografisinde orta hatta sola doğru uzanan, karaciğer sol lobundan kaynaklanan, yaklaşık 86x62x80 mm boyutlarında, düzgün ve belirgin sınırlı kitle lezyonu saptandı. Doppler ultrasonografide karaciğer sol lobda ekojenitesi ve vaskülarizasyonu artmış kitle görüldü. Bilgisayarlı karın tomografisinde karaciğer sol lobun tamamını tutan, 7x10x9 cm boyutunda, psödokapsüllü, ortası hipodens, kalsifikasyon içermeyen, miks kitle lezyonu benign nitelikli karaciğer tümörü olarak yorumlandı (Şekil 1). Karın manyetik rezonans görüntülemesinde tanımlanan kitlenin T2 ağırlıklı kesitlerde parlak sinyal özellikleri göstermesi ve iç yapısında daha farklı dansitede özellikleri olması vasküler bir tümörü desteklemekteydi (Şekil 2). Bozulmuş hemostaz testleri ve yüksek kanama riski nedeniyle histopatolojik tanıya gidilemedi. Ekokardiyografide patent foramen ovale, patent duktus arteriosus, hafif pulmoner ve trikuspid yetmezlik saptandı. Kromozom analizi 46 XX olarak belirlendi.

Hastaya dev hepatik hemanjiyomuna eşlik eden trombositopenisi, mikroanjiyopatik hemolitik



Şekil 1. Bilgisayarlı karın tomografisinde karaciğer sol lobunda 7x10x9 cm boyutunda, psödokapsüllü, ortası hipodens, kalsifikasyon içermeyen miks kitle lezyonu.



Şekil 2. Karın manyetik rezonans görüntülemesinde (T₂ ağırlıklı kesit) karaciğer sol lobunda, heterojen, parlak, yüksek sinyal özellikli, yer yer nekrotik, ancak solid karakterde, 8 cm çaplı, iç yapısı farklı dansitede vasküler tümör ile uyumlu kitle.

anemisi ve lokal tüketim koagülopatisi bulguları ile Kasabach-Merritt sendromu tanısı konuldu. Asemptomatik dissemine intravasküler koagülasyonu (DİK) olan hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin, taze donmuş plazma, eritrosit ve trombosit transfüzyonları uygulandı. Yüksek debili kalp yetmezliği için dijitalizasyon ve diüretik tedavi verildi. Konjestif kalp yetmezliği ve DİK bulguları nedeniyle cerrahi tedavi düşünülmeyen hastaya hemanjiyomun gerilemesi için bir ay metil prednizolon tedavisi uygulandı. Steroid tedavisinden sonra DİK bulguları düzeldi, ancak kitle boyutu değişmedi. Bu nedenle anjiyogenik inhibitör etkisinden yararlanmak amacıyla interferon-α tedavisi başlatıldı. Bir buçuk aylık tedavinin ardından tümör boyutlarında %20 küçülme saptandı. Ancak tedavinin üçüncü ayında hasta aspirasyon pnömonisi nedeniyle kaybedildi.

Tartışma

Hepatik tümörler çocukluk çağında oldukça seyrek görülür. Karaciğerin primer tümörleri bütün çocukluk çağı malignansileri içinde %1 gibi düşük bir orandadır. Çocuklardaki hepatik tümörlerin %50-60'ı malign, %40-50'si benigndir⁶. Benign hepatik kitle nedenleri arasında en sık vasküler tümörler gözlenir. Bunlar kavernoöz hemanjiyomlar ya da hemanjiyoendotelyomlar şeklinde karşımıza çıkar³. Hangi tip olursa olsun hemanjiyomlar bebeklik döneminin en sık görülen benign tümörleridir ve yenidoğanlarda sıklığı %1.1-2.6 arasında değişir. Bir yaşında bu oran %10' a kadar yükselir. Büyük bir bölümü tedavi gerektirmeyen hemanjiyomların doğal gidişinde yaşamın ilk yılı içinde hızlı büyüme, beş yıl içinde büyüme hızında azalma ve 10-15 yaşlarında involüsyon yer alır⁷.

Kavernoöz hemanjiyom sıklıkla asemptomatiktir. Kütanöz hemanjiyomlarla ilişkili soliter veya multipl karaciğer kitlesi şeklinde klinik verir. Hepatomegali ve konjestif kalp yetmezliği oluşturabilir. Malign potansiyel taşımaz³. İnfanıl hepatik hemanjiyoendotelyoma ise %85 sıklıkla yaşamın ilk altı ayı içerisinde görülen ve en sık semptomatik vasküler tümör olma niteliği taşıyan bir tür kapiller hemanjiyomdur. Kızlarda üç kat daha fazla görülür. Sıklıkla soliter nitelik taşır ve dev kitle şeklinde belirir. Hepatomegali, arteriyovenöz şanta bağlı yüksek debili kalp yetmezliği ve rüptür gibi komplikasyonlara yol açabilir. Kitle içinde trombosit sekestrasyonuna bağlı trombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve lokal tüketim koagülopatisi ile karakterize Kasabach-Merritt sendromuna neden olabilir. İki yaşından sonra anjiyosarkoma malign transformasyon gösterebilir³. Bozulmuş hemostaz testleri ve artmış kanama riski nedeniyle histopatolojik tanıya gidilemese de hastamızın yaşı, kız olması, kitlesinin soliter nitelik taşıması ve konjenital dönemde gelişmesi, tipik manyetik rezonans görüntülemeleri, klinik izlemi ve oluşturduğu Kasabach-Merritt sendromu bulgularına dayanarak hemanjiyoendotelyoma olasılığı ön planda düşünüldü. Von Schweinitz ve arkadaşlarının⁸ 1995 yılında yayınladıkları bir makalede üç ayın altında hepatik kitle nedeniyle izlenen 26 hastanın 17'sinde infanıl hemanjiyoendotelyoma, yedisinde hepatoblastoma, birinde mezenkimal hamartoma ve birinde nöroblastoma saptanmıştır. Bu sonuçlar infanıl

dönemin en sık görülen hepatik tümörünün infanıl hepatik hemanjiyoendotelyoma olduğunu doğrulamaktadır.

İnfanıl hepatik hemanjiyoendotelyomanın patogeneğinde maternal hormonların etkisi, anjiyogenik stimülatörler (vasküler endotelial büyüme faktörü ve temel fibroblast büyüme faktörü) ve anjiyogenik inhibitörler (interferon- β) sorumlu tutulmaktadır. Literatürde 12. gebelik haftası kadar erken dönemde yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi ile tanı alan vakalar bildirilmiştir⁴. Ayrıca kromozom delesyonları ve multipl konjenital anomalilerle de birlikteliği gösterilmiştir. Ito ve arkadaşları⁵ 1989'da infanıl hemanjiyoendotelyoma tanısı alan altı aylık bir erkek hastada mikrosefali, hipertelorizm, düşük kulak, kubitus valgus, kriptorşidizm, mikropenis, atrial septal defekt ve timik atrofi saptamışlar ve bunun kromozom 6q' nun interstisyel delesyonu ile ilgili olduğunu göstermişlerdir. Dev hemanjiyomu, konjenital kardiyopatisi ve mikrosefalisi olan vakamızın kromozom analizinde patolojik bulguya rastlanmadı.

İnfanıl hepatik hemanjiyoendotelyomanın yol açtığı en önemli komplikasyon Kasabach-Merritt sendromudur. Lezyon içinde trombosit sekestrasyonu ve artmış yıkıma bağlı olarak gelişen trombositopeni, yaygın peteşi ve ekimozlara neden olur. Lezyon içine kanama ile kitlenin boyutlarında büyüme saptanır. Bu kanamaya bağlı gelişen anemiyi mikroanjiyopatik hemoliz daha da ağırlaştırır. Kemik iliğinde normal ve immatür megakaryosit sayısı artar. Yerel pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile gelişen süreçte fibrinojen ve diğer faktörler tüketilirken fibrin yıkım ürünleri artar. Buna bağlı olarak protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve D-dimer testlerinde yükseklik saptanır. Hafiften ağır dereceye varan DİK bulguları görülür⁹. Hastamızda bulunan trombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve hemostaz testlerinde bozulmayla giden tüketim koagülopatisi dev hemanjiyom ile açıklanan tipik bir Kasabach-Merritt sendromu tablosunu desteklemekteydi. Bozulmuş hemostaz testlerine rağmen aktif kanama veya tromboz bulgularının olmaması ise asemptomatik DİK yönünde düşünüldü.

Kasabach-Merritt sendromunun üç temel tedavi ilkesi vardır. Hemanjiyomun gerilemesi için steroidler, interferon- α 2a, kemoterapi, emboлизasyon, radyoterapi veya cerrahi rezeksiyon

uygulanabilir. Steroid tedavisi çoğu kez başarılıdır; ancak büyüme gelişme geriliği, su ve tuz retansiyonu, hipertansiyon, gastro-intestinal yakınmalar, PDA'da erken kapanma, glukoz ve lipid metabolizması bozuklukları gibi birçok yan etkileri vardır². Cerrahi rezeksiyon ile başarılı sonuçlar elde edilebilir ancak çoğu kez artmış kanama riski nedeni ile kitlenin çıkarılması mümkün olmaz¹⁰⁻¹². Radyoterapinin büyüme geriliği, sekonder malignensi gelişimi ve gonad disfonksiyonu gibi birçok yan etkisi vardır⁹. Tek bir major besleyici damarı olan lezyonlarda ise embolizasyon ve ligasyonun etkinliği yüksektir²⁻¹⁰. Siklofosfamid, vinkristin ve aktinomisin-D gibi kemoterapötiklerle tedavi ise önemli yan etkilerinden dolayı yalnızca ameliyat edilemeyen ve steroide dirençli malign transformasyon gösteren kitlelerde önerilmektedir¹¹. Son yıllarda interferon- α 2a gibi anti-anjiyogenik faktörlerin kullanımı gündeme gelmiştir^{1,2,4,7,9,10}. Hastamızda konjestif kalp yetmezliği ve DİK bulguları olması nedeniyle cerrahi tedavi düşünülmeyi ve bir ay metil prednizolon tedavisi uygulandı. Ancak bu tedavi ile hastanın DİK bulguları düzeldiği halde kitle boyutunda küçülme olmadı. Bu nedenle yaklaşık bir buçuk ay interferon- α tedavisi uygulandı ve tümör boyutunda %20 küçülme saptandı. Diğer tedavi yöntemleri ciddi yan etkileri nedeniyle uygulanmadı.

Kasabach-Merritt sendromunun ikinci basamak tedavisinde lezyon içinde trombosit hapsinin engellenmesi ve lokal tüketim koagülopatisi ile mücadele gelir. Burada asetil salisilik asit, dipiridamol, tiklopidin, pentoksifilin, traneksamik asit, ϵ -aminokaproik asit, düşük molekül ağırlıklı heparin gibi antitrombosit ve fibrinolitik medikasyonlar kullanılabilir. Kanama bulgularının varlığında taze donmuş plazma verilebilir^{2,7,9}. Hastamıza bu amaçla düşük molekül ağırlıklı heparin ve taze donmuş plazma tedavisi uygulandı. Son olarak transfüzyonlarla destek olunması, anemi ve trombositopeninin akut komplikasyonları açısından önemlidir. Burada dikkatli olunması gereken nokta kanama riski olmayan hastalara yapılacak olan transfüzyonların lezyon içindeki

trombosit hapsini artırıp kitlede büyümeye neden olmasıdır⁹.

Sonuç olarak infantil benign hepatik kitle nedenleri arasında en sık görülen vasküler tümörler; Kasabach-Merritt sendromu ve yüksek debili kalp yetmezliği gibi fatal komplikasyonlara yol açabildiklerinden erken dönemde tanınmalarının önemli olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Woltering MC, Robben S, Egeler RM. Hepatic hemangioendothelioma of infancy: treatment with interferon alpha. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 348-351.
2. Meyers RL, Scaife ER. Benign liver and biliary tract masses in infants and toddlers. *Semin Pediatr Surg* 2000; 9: 146-155.
3. Stringer MD. Liver tumors. *Semin Pediatr Surg* 2000; 9: 196-208.
4. Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution. *J Pediatr* 1996; 128: 329-335.
5. Ito H, Yamasaki T, Okamoto O, Tahara E. Infantile hemangioendothelioma of the liver in a patient with deletion of chromosome 6q: report of an autopsy case. *Am J Med Genet* 1989; 34: 325-329.
6. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. San Diego: Academic Press, 2000: 632-633.
7. Vin-Christianson K, McCalmont TH, Frieden IJ. Kaposiform hemangioendothelioma. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1573-1578.
8. Von Schweinitz D, Gluer S, Mildnerberger H. Liver tumors in neonates and very young infants: diagnostic pitfalls and therapeutic problems. *Eur J Pediatr Surg* 1995; 5: 72-76.
9. Beardsley DS. Platelet abnormalities in infancy and childhood. In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of Infancy and Childhood* (4th ed) Vol 2. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 1585-1586.
10. Samuel M, Spitz L. Infantile hepatic hemangioendothelioma: the role of surgery. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 1425-1429.
11. Hu B, Lachman R, Phillips J, Peng SK, Sieger L. Kasabach-Merritt syndrome-associated kaposiform hemangioendothelioma successfully treated with cyclophosphamide, vincristine and actinomycin D. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 567-569.
12. Davenport M, Hansen L, Heaton ND, Howard ER. Hemangioendothelioma of the liver in infants. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 44-48.