

Behandeling van infantiele hemangiomen

Valérie Dekeuleneer¹, Laurence Boon^{1,2}

1. Centrum voor aangeboren vasculaire misvormingen, dienst plastische chirurgie, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL, Brussel

2. Moleculaire menselijke genetica, Institut de Duve, UCL, Brussel

Infantiele hemangiomen zijn goedaardige vaattumoren die voorkomen bij 5-10% van de zuigelingen. De diagnose wordt meestal klinisch gesteld. Meestal is geen behandeling vereist. Enkel gecompliceerde infantiele hemangiomen die levensbedreigend zijn of functionele of esthetische restletsels kunnen nalaten, worden behandeld. Sinds meerdere jaren is propranolol *per os* de eerstelijns therapie. Dat moet zo snel mogelijk worden toegediend, idealiter tussen de leeftijd van 5 weken en 5 maanden, om de kans op latere restletsels zoveel mogelijk verkleinen.

Inleiding

Infantiele hemangiomen zijn goedaardige vaattumoren die zeer frequent zijn bij zuigelingen (5-10%) en vaker voorkomen bij meisjes dan bij jongens (3/1). De frequentie is ook hoger bij zuigelingen die veel te vroeg geboren zijn, bij zuigelingen met een laag geboortegewicht, bij een meerlingzwangerschap, als de moeder ouder is, en bij afwijkingen van de placenta (1-3).

De meeste infantiele hemangiomen zijn klein en vergen geen behandeling. Enkel gecompliceerde infantiele hemangiomen die levensbedreigend zijn of functionele of esthetische restletsels dreigen te veroorzaken, worden behandeld. Wij bespreken de klinische, diagnostische en therapeutische aspecten van de behandeling van infantiele hemangiomen.

Ontstaan en kliniek

Infantiele hemangiomen zijn klassiek niet te zien bij de geboorte, verschijnen na enkele dagen of weken (vrij interval, zeer nuttig voor de diagnose) en evolueren dan in 3 fasen: proliferatiefase (snelle groei tijdens de eerste 3 maanden, maar mogelijk tot 9-12 maanden), fase van stabilisering tot 18-20 maanden en daarna trage regressie over verloop van jaren (**Figuur 1**).

Bij de geboorte zien we soms voorloperletsels: een anemische zoom (witte macula), erytheem of teleangiëctasieën (niet te verwarren met een misvorming van de haarvaten).

Een infantiël hemangioom kan zich in 3 klinische vormen uiten:

- oppervlakkige of tubereuze vorm: felrode zwelling met duidelijke rand en onregelmatig bobbelig oppervlak (doet wat denken aan een aardbei) (**Figuur 2**);
- diepe of onderhuidse vorm: ronde, warme, uitpuilende zwelling onder een normaal gekleurde of licht blauwe huid of teleangiëctasieën (**Figuur 3**);
- gemengde of gecombineerde vorm (**Figuur 4**).

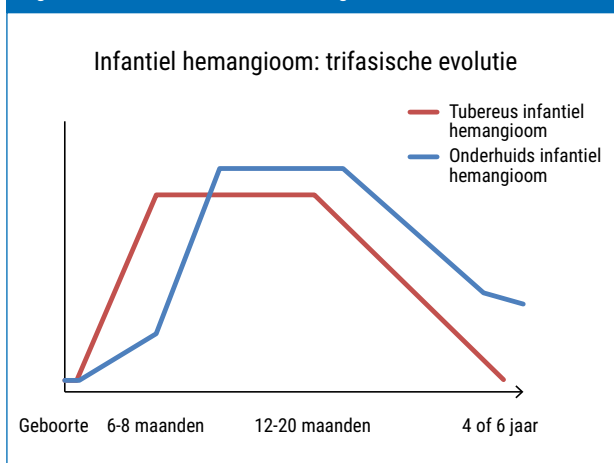
De hemangiomen hebben typisch een stevige consistentie, zijn wat warm en niet pulsatiel en doen geen pijn (behalve in geval van een ulceratie), ongeacht het klinische aspect.

Infantiele hemangiomen komen vaker voor op het gezicht en de hals. In 2/3 van de gevallen betreft het één enkel hemangioom (1, 4).

Gecompliceerde infantiele hemangiomen

Ongeveer 10% van de infantiele hemangiomen (in sommige reeksen tot 20%) ontwikkelt ernstige complicaties, vaak volgens de ligging, en moet dan snel worden behandeld.

Figuur 1: Evolutie van infantiël hemangioom.



P1620N

Figuur 2: Tubereus of oppervlakkig infantiel hemangioom. Rode zwelling met duidelijke rand en onregelmatig bobbelig oppervlak.



Figuur 3: Onderhuids of diep infantiel hemangioom. Ronde, uitpuilende zwelling onder een normaal gekleurde of licht blauwe huid of teleangiëctasieën.



Figuur 4: Gemengd infantiel hemangioom met een oppervlakkige en een onderhuidse component.



Figuur 5: Geïlcereerd, bloedend infantiel hemangioom op het zitvlak.



Figuur 6: Onderhuids infantiel hemangioom op het bovenste ooglid met risico op amblyopie.



De klassieke complicaties zijn ulceraties. Sommige infantiele hemangiomen hebben invloed op de functionele prognose, zijn levensbedreigend of kunnen esthetische restletsels nalaten (5, 6).

De frequentste complicatie is het optreden van een spontane ulceratie tijdens de fase van snelle groei (15%) (Figuur 5). Die ulceraties doen zeer veel pijn, kunnen worden geïnfecteerd, kunnen bloeden en de necrose laat een litteken na. Ulceraties treden vaker op de onderlip, in de hals en rond de aars en de geslachtsdelen op (7).

Hemangiomen rond een opening kunnen functionele gevolgen hebben: oogleden (risico op amblyopie en astigmatisme) (8) (Figuur 6), neusgaten (risico op neusverstopping en necrose met vernietiging van kraakbeen), uitwendige gehoorgang (risico op obstructie en infectie), lippen (risico op last bij het eten en necrose met ernstige esthetische gevolgen), perineum (risico op ulceratie) en rond de borst (risico op esthetische restletsels bij meisjes).

Kinderen met meer dan 5 infantiele hemangiomen in de huid ontwikkelen vaker leverhemangiomen (9).

Zeer zelden is de situatie levensbedreigend: een infantiel hemangioom onder de glottis (risico op ademnood). In geval van een infantiel hemangioom op de onderlip, de onderkaak of de hals ('baardgebied') moet dringend worden gezocht naar een infantiel hemangioom onder de glottis (10).

Bij diffuse leverhemangiomen en zeer uitgebreide infantiele hemangiomen bestaat er een risico op congestief hartfalen met een hoog hartdebiet (11).

Infantiele hemangiomen kunnen ook deel uitmaken van een syndroom, vooral in geval van een segmentaal infantiel hemangioom groter dan 5cm op het gezicht (PHACES-syndroom: misvorming van de fossa

Figuur 7: Residuele teleangiëctasieën na een tubereus infantiel hemangioom bij een kind van 10 jaar.



posterior, infantiel hemangioom, afwijkingen van de intra- en de extracraniale arteriën, cardiale afwijkingen, oogafwijkingen [eye], afwijkingen van het sternum (Figuur 10) (12) of een infantiel hemangioom op de lumbosacrale middellijn ('SACRAL/PELVIS/LUMBAR'-syndroom: dysrafie, urogenitale en anale afwijkingen).

Er kunnen invaliderende esthetische sequelae optreden, vooral in geval van een hemangioom in het midden van het gezicht, een zeer groot hemangioom of een geïlcereerd hemangioom.

De fase van spontane evolutie van infantiele hemangiomen is traag en progressief en duurt meerdere jaren. De regressie is maximaal tegen de leeftijd van 4-6 jaar.

Zonder behandeling veroorzaakt meer dan 50% van de infantiele hemangiomen significante littekens (13).

Sequelae zijn residuele teleangiëctasieën (frequentste sequela, 84%) (Figuur 7), fibroadipeuze resten (Figuur 8) en een dunne huid met anetodermie (Figuur 9).

Een gemengd infantiel hemangioom met een oppervlakkige component met abrupte randen en een bobbelig oppervlak laat meer restletsels na.

Diagnose en evaluatie van infantiele hemangiomen

Meestal is een infantiel hemangioom gemakkelijk te diagnosticeren op grond van het klinische beeld en de evolutie.

Als er twijfel is over de diagnose, kan een duplexechografie of minder vaak een MRI worden aangevraagd.

Figuur 8: Fibroadipeus restlettsel van een gemengd infantiel hemangioom bij een kind van 7 jaar.



Figuur 9: Anetodermie, dunne huid, te veel huid, sequela van een tubereus infantiel hemangioom met een bobbelig oppervlak.



De diagnose van een zuiver onderhuids infantiel hemangioom kan worden bevestigd met een duplexechografie (de onderzoeker moet echter getraind zijn gezien de mogelijke verwarring met hemodynamische tekenen van een arterioveneuze misvorming). Een duplexechografie toont een massa met een snelle bloedstroom en een veneuze en arteriële hypervascularisatie (zonder arterioveneuze fistel).

Uitzonderlijk is een huidbiopsie nodig om de diagnose te bevestigen (GLUT 1-marker aanwezig in 100% van de gevallen).

In geval van > 5 infantiele hemangiomen is een echografie van de lever geïndiceerd om leverangiomen op te sporen. In geval van een groot infantiel hemangioom en/of meerdere leverangiomen kan een echocardiografie worden aangevraagd om hartfalen met hoog debiet op te sporen en moet worden gezocht naar hypothyreoïdie.

Bij een infantiel hemangioom van de onderlip, de onderkaak of de hals is een laryngoscopie geïndiceerd om een infantiel hemangioom onder de glottis op te sporen (**Figuur 10**).

In geval van een uitgebreid segmentaal infantiel hemangioom op het gezicht of in het perineum is verder onderzoek wenselijk om een PHACE-syndroom (**Figuur 10**) (angio-MRI van het hoofd en de hals en echocardiografie) en een PELVIS-syndroom uit te sluiten.



Figuur 10: Uitgebreid oppervlakkig infantiel hemangioom, segmentaal op het gezicht en in het gebied in de baardzone: evaluatie om een infantiel hemangioom onder de glottis en een PHACE-syndroom uit te sluiten.

De differentiaaldiagnose van infantiele hemangiomen omvat andere tumoren bij kinderen zoals sarcoom (**Figuur 11**) en bepaalde vaatmisvormingen zoals veneuze misvormingen (**Figuur 12**) (14, 15).

Congenitale hemangiomen verschillen van infantiele hemangiomen: ze zijn aanwezig bij de geboorte, evolueren anders en zijn GLUT-1-negatief bij immunofenotypering. We onderscheiden:

- RICH (*rapidly involuting congenital hemangioma*): grote aangeboren vaat tumor, die snel regresseert vanaf de eerste levensweken tot de leeftijd van 18 maanden (**Figuur 13**);

Figuur 11: Grote subcutane nodulus op de rechterwang en -slaap bij een zuigeling van 3 maanden als gevolg van een sarcoom.



- NICH (*non involuting congenital hemangioma*): vlakke vaat tumor met perifere witte zoom door vasoconstrictie die niet regresseert;
- PICH (*partially involuting congenital hemangioma*): vaat tumor die eruit ziet als een RICH, maar slechts gedeeltelijk regresseert.

In 2020 heeft een comité van internationale experts de IHRs (*Infantile Hemangioma Referral Score*) ontwikkeld om kinderartsen en huisartsen te informeren of ze een patiëntje met één of meer infantiele hemangiomen al dan niet moeten doorverwijzen (16).

Die score kan gemakkelijk en snel worden bepaald op spreekuur.

Het eerste deel van de score telt 6 vragen. Als het antwoord op één van die 6 vragen positief is, moet het kind zo snel mogelijk naar een expertisecentrum worden doorverwezen:

- 1) complicaties of risico op complicatie (ulceratie, aantasting van de ogen, eetproblemen, stridor);
- 2) aantasting van het midden van het gezicht of de oren;
- 3) aantasting van de borststreek bij meisjes;
- 4) aantasting van de lumbosacrale middellijn;
- 5) grootte ≥ 4 cm (focaal of segmentaal);
- 6) 5 of meer hemangiomen

Als het antwoord op die 6 vragen negatief is, wordt een andere vragenlijst over 3 belangrijke items (ligging, grootte en groeikinetiek/leeftijd van het kind) ingevuld (score van 0, 2 of 3 naargelang van de respons). Als de score 4 of meer bedraagt, moet het kind worden doorverwezen; als de score lager is dan 4, moet het kind klinisch van dichtbij worden gevolgd en moet de score bij elke consultatie opnieuw worden berekend.

Behandeling van infantiele hemangiomen

De meeste hemangiomen bij zuigelingen hebben geen actieve behandeling nodig aangezien ze klein zijn en metertijd spontaan regresseren. Een gewone klinische follow-up volstaat.

Figuur 12: Aangeboren subcutane nodulus in de rechterwenkbrauw als gevolg van een veneuze misvorming bij een kind van 4 jaar.



Gecompliceerde infantiele hemangiomen (ongeveer 10% van de infantiele hemangiomen), die levensbedreigend zijn en functionele of esthetische problemen kunnen veroorzaken, worden wel behandeld.

De laatste 10 jaar is propranolol *per os* de eerstelijns therapie geworden. Propranolol werkt snel en wordt goed verdragen (17). Het is een bètablokker en meer bepaald een niet-selectieve antagonist van de bèta-adrenerge receptoren. Het werkingsmechanisme bij infantiele hemangiomen is nog niet volledig opgehelderd. Propranolol zou inwerken op meerdere niveaus: vasoconstrictie, remming van de angiogenese, inductie van apoptose, remming van de productie van stikstofmonoxide en afzwakking van de renine-angiotensine-as (18).

De behandeling moet zo snel mogelijk worden gestart, tijdens de proliferatiefase van het infantiel hemangioom, idealiter bij kinderen van 5 weken tot 5 maanden. De behandeling duurt gemiddeld 6 maanden. De aanbevolen dosering is 2-3 mg/kg/d in twee innames (19-21). Contra-indicaties zijn astma bij de zuigeling, recidiverende bronchiolitis en bepaalde hartgeleidingsstoornissen. Slaapstoornissen zijn een frequente bijwerking. Om het eventuele risico op hypoglykemie te verkleinen, moet propranolol altijd worden ingenomen tijdens of na de maaltijd (19-22). Andere bijwerkingen zijn diarree, koude ledematen, bronchospasme, hypotensie en bradycardie.

Atenolol is een bèta-1-selectieve antagonist met een langere halfwaardetijd dan propranolol en gaat niet door de bloed-hersenbarrière. Atenolol blijkt even effectief te zijn als propranolol en veroorzaakt minder bijwerkingen zoals bronchospasme en hypoglykemie (23).

Topische bètablokkers (vooral timolol 0,5%) kunnen eventueel worden voorgeschreven in geval van een zeer klein, weinig dik oppervlakkig infantiel hemangioom in een maximale dosering van 1 druppel 2x/d (24). In de gewone praktijk zijn ze niet aanbevelenswaardig gezien het kleine aantal gerandomiseerde studies, het risico op absorptie en systemische bijwerkingen (25, 26).

Figuur 13: RICH. Grote aangeboren subcutane nodulus.



Sinds de ontdekking dat propranolol effectief is bij de behandeling van gecompliceerde infantiele hemangiomen, worden corticosteroïden enkel nog voorgeschreven bij ernstige vormen na mislukken van propranolol of in geval van een contra-indicatie.

Als propranolol alleen niet werkt, zou toevoeging van sirolimus kunnen worden overwogen (27).

Chirurgie is vooral geïndiceerd bij de behandeling van sequelae van infantiele hemangiomen (te veel huid of residueel litteken). Een gepulseerde kleurenlaser wordt aangeraden en werkt zeer goed bij de behandeling van residuele teleangiëctasieën tijdens de kinderjaren.

Conclusie

Infantiele hemangiomen zijn de frequentste tumoren bij zuigelingen. Jarenlang hebben we gedacht dat die goedaardige tumoren meestal verdwijnen zonder restletsels na te laten. Nu weten we dat meer dan 50% van de infantiele hemangiomen esthetische restletsels nalaat.

De behandeling is grondig veranderd sinds de ontdekking dat propranolol *per os* effectief is en goed wordt verdragen. Door de jaren heen zijn de indicaties voor behandeling met propranolol toegenomen. Als een medicamenteuze behandeling nodig is, moet die zo snel mogelijk worden gestart en zuigelingen met infantiele hemangiomen die dreigen complicaties te ontwikkelen, moeten al tijdens de eerste levensweken worden doorverwezen.

Referenties

1. Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011;25:1245-60.
2. Munden A, Butschek R, Tom WL, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol* 2014;170(4):907-13.
3. Anderson KR, Schoch JJ, Lohse CM, Hand JL, Davis DM, Tollefson MM. Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: Correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(1):120-6.
4. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008;122:360-67.
5. Léauté-Labrèze C, Harper JJ, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet* 2017;390(10089):85-94.
6. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006;118(3):882-7.
7. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr* 2007;151:684-9.
8. Zhao J, Huang AH, Rainer BM, et al. Periocular infantile hemangiomas: characteristics, ocular sequelae, and outcomes. *Pediatr Dermatol* 2019;36(6):830-4.
9. Vredenburg AD, Janmohamed SR, de Laat PCJ, Maderen GC, Oranje AP. Multiple cutaneous infantile haemangiomas and the risk of internal haemangioma. *Br J Dermatol* 2013;169:188-91.
10. Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. *J Pediatr* 1997;131:643-6.
11. Puttgen KB. Multifocal infantile hepatic hemangiomas—imaging strategy and response to treatment after propranolol and steroids including review of the literature. *Eur J Pediatr* 2012;171:1023-8.
12. Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, et al. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *J Pediatr* 2016;178:24-33.
13. Baselga E, Roe E, Coulie J, et al. Risk factors for degree and type of sequelae after involution of untreated hemangiomas of infancy. *JAMA Dermatol* 2016;152(11):1239-43.
14. Hoeger PH, Colmenero I. Vascular tumours in infants. Part I: benign vascular tumours other than haemangioma. *Br J Dermatol* 2014;171:466-73.
15. Colmenero I, Hoeger PH. Vascular tumours in infants. Part II: vascular tumours of intermediate dignity and malignant tumours. *Br J Dermatol* 2014;171:474-84.
16. Leaute-Labreze C, et al. The Infantile Hemangioma Referral Score: A Validated Tool for Physicians. *Pediatrics* 2020;145(4):e20191628.
17. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358(24):2649-51.
18. Sebaratnam DF, Rodriguez Bandera AL, Wong LF, Wargon O. Infantile hemangioma. Part 2: management. *J Am Acad Dermatol* 2021;85(6):1395-404.
19. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 2015;372(8):735-46.
20. Hoeger PH, Harper JJ, Baselga E, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr* 2015;174(7):855-65.
21. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics* 2019;143(1):e20183475.
22. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol* 2013;30(2):182-91.
23. Ji Y, Chen S, Yang K, et al. Efficacy and Safety of Propranolol vs Atenolol in Infants With Problematic Infantile Hemangiomas: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;147(7):599-607.
24. Puttgen K, Lucky A, Adams D, et al. Topical timolol maleate treatment of infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2016;138(3):e20160355.
25. Muñoz-Garza FZ, Rios M, Roé-Crespo E, et al. Efficacy and Safety of Topical Timolol for the Treatment of Infantile Hemangioma in the Early Proliferative Stage: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2021;157(5):583-7.
26. Dalla Costa R, Prindaville B, Wiss K. Doing the math: a simple approach to topical timolol dosing for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2018;35(2):276-7.
27. Huang L, Nakayama H, Klagsbrun M, Mulliken JB, Bischoff J. Glucose transporter 1-positive endothelial cells in infantile hemangioma exhibit features of facultative stem cells. *Stem Cells* 2015;33(1):133-45.