



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DÜŞÜK AKIMLI VASKÜLER MALFORMASYONU
OLAN HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Dr. Berna UZUNOĞLU

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2021



T.C.

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DÜŞÜK AKIMLI VASKÜLER MALFORMASYONU
OLAN HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

**Dr. Berna UZUNOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nilgün KURUCU**

ANKARA

2021

ÖZET

Giriş ve Amaç

Vasküler malformasyonlar embriyonik dönemde vaskülogenez ve anjiyogenez aşamalarındaki anormallikler sonucu oluşan lokalize veya generalize konjenital vasküler lezyonlardır. Bu lezyonların doğru sınıflandırılması uygun ve doğru tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından oldukça önem taşır. Vasküler malformasyonların tedavisinde medikal tedavi, lazer, cerrahi rezeksiyon, endovasküler tedavi veya bunların kombinasyonu uygulanabilir. Bu çalışmada amaç, düşük akımlı vasküler malformasyonu olan hastaların demografik bilgilerini, klinik özelliklerini, uygulanan tedavileri ve bu tedavilere yanıtlarını değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem

Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı'na 01.01.1999-31.06.2020 tarihleri arasında başvuran 236 hasta dahil edildi. Hastaların kayıtları incelenerek yakınmaları, muayene bulguları, radyolojik bulguları kaydedildi, kronolojik sıra ile fotoğrafları incelendi. Hastalara uygulanan medikal tedaviler, skleroterapi ve cerrahi tedavilerin etkinlikleri radyolojik/klinik ve semptomatik cevap olarak değerlendirildi.

Bulgular

120'si kız (%50.8), 116'sı (%49.2) erkekti (Kız/erkek: 1.03). Hastaların ortalama tanı alma yaşı 54.2 ± 55.1 (0-216) ay idi. Hastaların %1.7'sinde (n:4) kapiller, %24.6'sında (n:58) venöz, %33.9'unda (n:80) lenfatik, %39.8'inde (n:94) hastada kombine tipte vasküler malformasyon saptandı. Hastaların yakınma ve belirtilerinin ilk başladığı veya ailelerinin ilk fark edildiği yaş ortalama 16.7 ± 36.9 (0-200) ay idi. Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortalama

36.6±46.3 (0-200) ay olarak hesaplandı. Yirmi dokuz hastada vasküler malformasyon Klippel-Trenaunay (n:10), Gorham-Stout (n:9), Blue Rubber Bleb (n:5) gibi bir sendromun komponenti olarak bulunmaktaydı. Hastaların %22.8'i (n:54) tedavisiz izlendi, bu hastaların ikisinde kapiller 19'unda venöz, 20'sinde kombine, 13'ünde lenfatik malformasyon vardı. Hastaların 69'una sadece medikal tedavi, 32'sine sadece skleroterapi, 17'sine sadece cerrahi, 27'sine skleroterapiye ek olarak medikal tedavi, 22'sine medikal tedaviye ek olarak cerrahi işlem, birine skleroterapiye ek olarak cerrahi işlem, 14'üne medikal tedaviye ek olarak skleroterapi ve cerrahi uygulanmıştı. Tek başına ve diğer tedaviler ile birlikte cerrahi uygulanan hastaların %79.6'sının lezyonunda küçülme %61.1'inin semptomlarında iyileşme tespit edildi. Skleroterapi uygulanan hastaların %67.5'inde radyolojik/klinik yanıt, %79.7'sinde semptomatik yanıt alındı. Medikal tedavide 120 hastada sirolimus, 43 hastada propranolol ve 11 hastada interferon kullanılmış olup 48 hastada birden fazla ilaç uygulanmıştı. Cerrahi uygulanan hastaların% 79.6'sında lezyon boyutunda küçülme tespit edilmiş ve % 61.1'inde semptomlarda iyileşme tespit edilmiştir. Skleroterapi uygulanan hastaların radyolojik / klinik yanıtı ve semptomatik yanıtı sırasıyla % 67.5 ve % 79.7 idi. Sirolimus alan hastaların %54.2'sinde radyolojik/klinik olarak boyut küçülmesi, %74.2'sinde klinik olarak semptomlarda düzelme gözlemlendi.

Sonuç

Vasküler malformasyonlarda medikal tedavi, cerrahi ve skleroterapi; doğru sınıflandırma yapıldığı, uygun yöntem seçildiği sürece güvenilir ve etkin tedavi seçenekleridir.

Anahtar kelimeler: Vasküler malformasyon, ISSVA sınıflandırması, skleroterapi, cerrahi tedavi, sirolimus

ABSTRACT

Introduction

Vascular malformations are localized or generalized (focal or diffuse) congenital vascular lesions that occur as a result of abnormalities in stages of vasculogenesis and angiogenesis in the embryonic period. Correct classification of these lesions is very important in determining the appropriate treatment. Medical therapy, laser, surgical resection, endovascular therapy, or their combinations can be used in the treatment of vascular malformations. The aim of this study is to evaluate the demographic and clinical characteristics and treatment outcomes of patients with low-flow vascular malformation.

Materials and Methods

236 patients who applied to the Department of Pediatrics, Division of Pediatric Oncology at Hacettepe University Faculty of Medicine between 01.01.1999-31.06.2020 were included in this study. The records of the patients were reviewed retrospectively. Patient's complaints, clinical examinations, and radiological findings were recorded, and their photographs were evaluated in chronological order. The efficacy of medical treatments, sclerotherapy, and surgical treatments applied to the patients were recorded as radiological/clinical and symptomatic response.

Results

Of the patients, 120 (50.8%) were girls, 116 (49.2%) were boys (Girl /Boy: 1.03). The mean age of diagnosis was 54.2 ± 55.1 (0-216) months. Capillary malformation was found in 1.7% (n = 4), venous in 24.6% (n = 58), lymphatic in 33.9% (n: 80) and combined type vascular malformation in 39.8% (n = 94) of patients. The mean age at which symptoms were noticed by the family or the

onset of complaints was 16.7 ± 36.9 (0-200) months. The mean duration between the onset of symptoms and diagnosis was 36.6 ± 46.3 (0-200) months. Vascular malformation was found in 29 patients as a component of syndromes such as Klippel-Trenaunay (n: 10), Gorham-Stout (n: 9), Blue Rubber Bleb (n: 5). Fifty-four (22.8%) patients were followed up without treatment, of these cases, 2 had capillary malformation 19 had venous malformation, 20 had combined and 13 had lymphatic malformation. Treatments applied to the patients were determined as 69 medical treatment, 32 sclerotherapy, 17 surgical treatment, 27 sclerotherapy and medical treatment, 22 medical treatment, and surgery, 1 sclerotherapy and surgery, 14 combinations of medical treatment, sclerotherapy, and surgery. In medical treatment, sirolimus was used in 120 patients, propranolol in 43 patients and interferon in 11 patients, and more than one drug was used in 48 patients. In 79.6% of the patients who underwent surgery alone or in combination with other treatments, a reduction in the size of the lesion was detected and in 61.1% of these cases improvement in the symptoms were detected. Radiological/clinical response and the symptomatic response of patients who underwent sclerotherapy were 67.5% and 79.7%, respectively. It was observed that 54.2% of the patients who received sirolimus have a decrease in the size of lesion radiologically or clinically and 74.2% of these cases had a clinical improvement in symptoms.

Conclusion

Medical treatment, surgery, and sclerotherapy could be applied to patients with vascular malformations as safe and effective treatment options with the correct classification and selection of the appropriate technique.

Keywords: Vascular malformation, sclerotherapy, surgery, sirolimus

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	III
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
RESİMLER DİZİNİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. TANIM VE SINIFLANDIRMA.....	2
2.1 Vasküler Malformasyonlar.....	3
2.2 Epidemiyoloji.....	6
2.3 Genetik	6
2.4 Patogenez	7
2.5 Klinik	10
2.6. Vasküler Malformasyon Alt Tipleri.....	11
2.6.1 Kapiller Malformasyon	11
2.6.2 Venöz Malformasyonlar.....	14
2.6.3. Lenfatik malformasyonlar	21
2.6.4. Düşük Akımlı Kombine Vasküler Malformasyonlar.....	28
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	33
4. BULGULAR.....	35
4.1. Kapiller Malformasyonlar	41
4.2. Venöz Malformasyonlar.....	42
4.3. Lenfatik Malformasyonlar	44
4.4. Kombine Vasküler Malformasyonlar.....	45
4.5. Sendromlar	47
4.6. Takip ve Tedavi.....	47
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	69
KAYNAKÇA.....	71

KISALTMALAR

VM	Vasküler malformasyonlar
ISSVA	Uluslararası Vasküler Anomaliler Çalışma Derneği (International Society for the Study of Vascular Anomalies)
EphB2	Ephrin-B2
EphB4	Ephrin-B4
Angpt	Anjiyopöietin
PDL	Pulsed dye lazer
VeM	Venöz malformasyonlar
LM	Lenfatik malformasyonlar
KM	Kapiller malformasyonlar
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
USG	Ultrasonografi
EKO	Ekokardiyografi
M-TOR	Mammalian Target of Rapamycin
STS köpük	Sodyum Tetradasil Sülfat Köpük
STW	Sturge Weber sendromu
GSS	Gorham-Stout sendromu
KTS	Klippel Trénaunay sendromu
BRBN	Blue Rubber Bleb Nevus sendromu
IFN alfa	İnterferon alfa
DİK	Dissemine İntravasküler Koagülopati

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Vasküler sistemin gelişimi.....	8
Şekil 2. Ligandlar, reseptörler ve endotelyal etkileri	9

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Vasküler Anomalilerin Sınıflaması	3
Tablo 2. Vasküler Malformasyonların sınıflandırılması	5
Tablo 3: Vasküler Malformasyonların Alt Tiplerine Göre Özellikleri	35
Tablo 4. 236 Hastada Vasküler Malformasyonların Anatomik Lokalizasyonu... 37	
Tablo 5. Vasküler Malformasyonların Anatomik Lokalizasyonu.....	38
Tablo 6. Vaküler Malformasyonların Görüldüğü Dokulara göre Dağılımı	39
Tablo 7: Vasküler Malformasyonların Alt Tiplerine Göre Anatomik Lokalizasyonları.....	40
Tablo 8: Vasküler Malformasyonların Alt Tiplerine Göre Yerleştiği Dokular	41
Tablo 9. Kombine Vasküler Malformasyonların Alt Tiplerine Göre Dağılımı	45
Tablo 10. Sirolimus Yanıtlarının Alt Tiplere Göre Dağılımı.....	50
Tablo 11. Cerrahi Yanıtlarının Alt Tiplere Göre Dağılımı	52
Tablo 12. Skleroterapi Yanıtlarının Alt Tiplere Göre Dağılımı.....	53
Tablo 13. Vasküler Malformasyon Hastalarının Son Durum Kliniklerinin Alt Tiplere Göre Dağılımı	59

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Yanak ve boyun bölgesinde venöz malformasyonu olan bir hasta.....	15
Resim 2: Blue Rubber Bleb sendromu olan bir hastanın cilt lezyonları	17
Resim 3: Boyunda lenfatik malformasyonu olan bir hasta	22
Resim 4: Gorham-Staut Sendromu olan hastanın servikal ve torakal vertebralarındaki kistik litik lezyonlar	26
Resim 5: Klippel Trénaunay sendromu olan bir hastanın cilt lezyonları.....	31
Resim 6: Blue Rubber Bleb Nevus sendromu olan bir hastanın mide antrumundaki vasküler lezyonunun endoskopik görüntüsü.....	43
Resim 7: Solunum yetmezliğine bağlı kaybedilen Gorham-Staut hastasının posteroanterior akciğer grafisi.....	60

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vasküler malformasyonlar (VM), vasküler sistemin morfolojik gelişimi sırasındaki hatalar nedeniyle ortaya çıkan anomalilerdir. Endotel döngüsü normal olan konjenital dismorfik damarlardan oluşurlar. Vasküler malformasyonlar sık görülen bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Çocukluk çağında daha sık görülmekle beraber tüm yaş gruplarında karşımıza çıkmaktadırlar. Vasküler malformasyonların terminolojisi ve sınıflandırılmasındaki karmaşa uzun yıllar devam etmiştir. Günümüzde ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) tarafından önerilen ve 2018'de güncellenmiş olan sınıflama kullanılmaktadır. Vasküler malformasyonlar bileşenlerindeki baskın damar tipine göre kapiller, venöz, arteriyel, lenfatik ve bunların birlikte görülmesiyle oluşan kombine tipler olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamaya ek olarak lezyon içindeki kan akımının hızına göre de yüksek ve düşük akımlı lezyonlar olarak ayrılabilirler. Vücudun hemen her bölgesinde görülebilen bu lezyonlar asemptomatik olabilmekle beraber ağrı, nöropati, kozmetik sorunlar, fonksiyonel problemler, kanama ve kalp yetmezliği gibi klinik durumlara sebep olabilmektedir.

Vasküler malformasyonların tedavisinde medikal tedavi, cerrahi rezeksiyon ve skleroterapi tek başlarına veya kombine olarak uygulanabilir. Bu yöntemlerin hepsinde benzer tedavi etkinliği mevcut olup seçilecek tedaviyi lezyonun özellikleri, hekimin deneyimi ve hastanın tercihi belirlemektedir.

Bu çalışmada 1999-2020 yılları arasında tanı alan, takip ve tedavisi yapılan düşük akımlı vasküler malformasyonların demografik ve klinik özelliklerinin, uygulanan tedavilerin ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. TANIM VE SINIFLANDIRMA

Vasküler anomaliler (VA) damarların gelişimsel bozukluklarından vasküler tümörlere kadar değişen, her biri farklı klinik özellikler gösterebilen, geniş ve kompleks bir hastalık grubunu kapsar (1). Vasküler anomaliler genellikle çocuk ve adolesan yaşta bulgu verir. “Hemanjiyom” terimi yıllarca pek çok farklı vasküler anomalinin genel adı olarak kullanılmıştır. Bu hastalıkların doğru tanımlanması, isimlendirmeleri ve sınıflandırmaları yıllarca problem oluşturmuştur. Doğru sınıflandırmaları ise uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından oldukça önem taşır. Embriyogenez sırasında vaskülogenez ve anjiyogenez süreçlerinin anlaşılması, fizyolojik ve patolojik neovaskülerizasyon mekanizmalarının ortaya konulması bu gruptaki hastalıkların patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Buna dayanarak farklı hastalık grupları tanımlanmış ve terminoloji düzenlenmiştir. Bu araştırmaların ışığında 1982'de Mulliken ve Glowacki tarafından önerilen vasküler anomaliler sınıflandırması geniş çapta kabul görmüştür. 1996 yılında ISSVA nispeten eksiksiz bir sınıflandırma sistemi geliştirmiş ve 2014 ISSVA Genel Kurulu tarafından onaylanan revize edilmiş versiyon klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra bu sınıflandırma, tümör biyolojisi ve genetiğine ilişkin verilerin artması sebebiyle, Mayıs 2018'de Amsterdam'da düzenlenen 21. ISSVA seminerinde genişletilip güncellenmiştir (1-3). Bu sınıflandırmaya göre VA'ler, vasküler tümörler ve vasküler malformasyonlar (VM) olarak ikiye ayrılmıştır (Tablo 1).

Vasküler malformasyonlar farklı damar tiplerinin gelişimsel bozukluğu ile ortaya çıkan konjenital anomalilerdir. Hemanjiyomlar ise kapiller endotelin proliferasyonu ile oluşan benign tümörlerin genel adıdır. Bebeklerde görülen

doğumsal vasküler lekelerin büyük çoğunluğunu hemanjiyomlar oluşturmaktadır (4).

Tablo 1. Vasküler Anomalilerin Sınıflaması

A. Vasküler Tümörler (Neoplastik)	
Benign	İnfantil Hemanjiyomlar
	Konjenital Hemanjiyomlar
	“Tufted” Anjiyom
	İğsi Hücreli Hemanjiyom (Hemanjiyoendotelyoma)
	Epiteloid Hemanjiyom
Lokal Agresif Veya Borderline	Kaposiform Hemanjiyoendotelyoma
	Retiform Hemanjiyoendotelyoma
	Kaposi Sarkomu
Malign	Anjiyosarkom
	Epiteloid Hemanjiyoendotelyoma
B. Vasküler Malformasyonlar (Neoplastik Olmayan)	
Basit	Venöz
	Lenfatik
	Kapiller
Kombine	
Majör Damar Malformasyonları	
Diğer Anomalilerle İlişkili Olanlar	
C. Sınıflandırılmayan Anomaliler (Tümör veya Malformasyon Olduğu Açıkça Belli Olmayanlar)	

ISSVA sınıflandırması referans alınmıştır (3).

Farklı klinik ve patolojik özelliklere sahip alt tipler mevcuttur. İnfantil tip en sık görülen hemanjiyom tipi olup, karakteristik olarak doğumdan birkaç hafta sonra ortaya çıkar. Hızlı büyüme, duraklama ve yavaş gerileme evreleri izlenir. Diğer bir hemanjiyom tipi olan konjenital hemanjiyomlar genellikle doğumdan itibaren mevcut olan bir yumuşak doku kitlesi şeklinde görülür. Hızlı büyüme evresi göstermezler, hızla gerileyen ve gerilemeyen tipleri vardır (5).

2.1 Vasküler Malformasyonlar

Vasküler malformasyonlar, vasküler sistemin morfolojik gelişimi sırasında ortaya çıkan anomalilerdir. Endotel döngüsü normal olan konjenital dismorfik damarlardan oluşurlar. Bu lezyonlar doğumda her zaman mevcuttur. Genellikle

çocukla orantılı olarak büyür. Uzun süre herhangi bir bulgu vermeksizin sessiz kalabilecekleri gibi mekanik veya hormonal bir uyarı ile semptomatik hale gelebilirler (6). VM'lerin kendi kendilerine involüsyonu söz konusu olmadığından ömür boyu mevcudiyet gösterir, kaybolmazlar. VM'ler bileşenindeki baskın damar tipine göre kapiller, venöz, arteriyel, lenfatik ve bunların birlikte görülmesiyle oluşan kombine tipler olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamaya ek olarak VM'ler akış özelliklerine göre (reolojik olarak) yüksek ve düşük akımlı lezyonlar olarak ayrılabilirler (Tablo 2) (3, 7). Çoğu VM düşük akım özelliklerine sahiptir. Düşük akımlı malformasyonlar büyük ölçekli malforme damarlar içerse de içindeki kan ve lenf akım hızı ve basıncı düşüktür.

Arteriyovenöz malformasyonlar ve arteriyovenöz fistül gibi VM'ler ise yüksek akımlı malformasyonlardır. Bu tip malformasyonlarda kan akım hızı yüksektir. Klinik olarak lezyonlarda ısı artışı, "thrill" ve üfürüm saptanır. Hemodinamik dengesizliğe, kalp yetmezliğine neden olabilir (8).

Hem düşük akımlı hem de yüksek akımlı VM'ler sendromlara eşlik edebilir. Sturge-Weber, Blue Rubber Bleb Nevus, Klippel-Trenaunay sendromlarında düşük akımlı VM'ler; Parkers Weber, Cobb sendromlarında ise yüksek akımlı VM'ler görülür(9, 10) .

Geçtiğimiz on yılda bu lezyonların yönetimi, zorunlu olarak, multidisipliner hale gelmiştir. Bazı büyük merkezlerde vasküler anomali ekipleri oluşturulmuş ve bu merkezler doğru teşhis, uygun tedaviye ek olarak klinik ve temel araştırmalar için bir odak noktası görevi görmüştür(2, 11).

Tablo 2. Vasküler Malformasyonların sınıflandırılması

Vasküler Malformasyonlar		
A. Basit	Kapiller Malformasyon	Nevus Simpleks/Somon Lekesi
		Kutanöz ve/veya Mukozal KM ("Porto Şarabı Lekesi")
		Ağsı Kapiller Malformasyon
		KM-AVM'nin Kapiller Malformasyonu
		Kutis Marmorata Telenjektazika Konjenita
		Telenjektazi: Herediter Hemorajik Telenjektazi
	Venöz Malformasyonlar (VM)	Yaygın Venöz Malformasyon
		Blue Rubber Bleb Nevus Sendromu
		Familyal VM Kutano-Mukozal
		Glomuvenöz Malformasyon (Glomanjiyom)
		Serebral Kavernoöz Malformasyon
		Ailesel İntraosseöz Vasküler Malformasyon
		Verrüköz Venöz Malformasyon
	Lenfatik Malformasyon (LM)	Yaygın (Kistik) Lenfatik Malformasyon
		Yaygın Lenfatik Anomali; <ul style="list-style-type: none">Kaposiform Lenfanjiyomatozis
Gorham-Stout Hastalığında Lenfatik Malformasyon		
Edinilmiş Progresif Lenfatik Anomali		
Primer Lenfödem <ul style="list-style-type: none">Nonne-Milroy HastalığıPrimer Herediter LenfödemLenfödem-DistikiyazisHipotrikozis-Lenfödem-TelenjektaziMiyelodisplazi ile Görülen Primer LenfödemPrimer Jeneralize Lenfatik Anomali (Hennekam Lenfanjektazi-Lenfödem Sendromu)Koriyoretinopati ile Birlikte Olan veya Olmayan Mikrosefali, Lenfödem, veya Entelektüel YetersizlikLenfödem-Koanal Atrezi		
Arteriyovenöz Malformasyon		
Arteriyovenöz Fistül		
B. Kombine	KM + VM (KVM)	
	LM + VM (LVM)	
	KM + LM + VM (KLVM)	
	KM + AVM + VM (KAVM)	
	KM + LM + AVM + VM (KLAVM)	
C. Majör Damar Malformasyonları ("Channel Type" Veya "Trunkal" Vasküler Malformasyonlar)		
D. Vasküler Malformasyon İçeren Sendromlar	Klippel-Trenaunay Sendromu	
	Parkes-Weber Sendromu	
	Servelle-Martorell Sendromu	
	Sturge-Weber Sendromu	
	Ekstremitte Kapiller Malformasyonu + Ekstremitenin Konjenital Progresif Olmayan Aşırı Büyümesi	
	Maffucci Sendromu	
	Makrosefali - Kapiller Malformasyon	
	Mikrosefali - Kapiller Malformasyon	
	CLOVES Sendromu	
	Proteus Sendromu	
	Bannayan-Riley-Ruvalcaba Sendromu	
	CLAPO Sendromu (Alt Dudak KM + Yüz & Boyun LM + Asimetri ve Parsiyel/Jeneralize Aşırı Büyüme)	
E. Geçici Olarak Sınıflandırılmamış Vasküler Anomaliler	İntramusküler Hemanjiyom (İnfanil Hemanjiyomdan Farklı, Yaygın Venöz Malformasyon)	
	Angiyokeratom	
	Sinüzoidal Hemanjiyoma	
	Akral Arteriyovenöz "Tümör"	
	Trombositopeni ile Lenfanjiyoendotelomatozis / Trombositopeni ile Kutenöviseral Anjiyomatozis (MLT/CAT)	
	PTEN Hamartomu/ Yumuşak Dokunun "Anjiyomatozis"İ (PTEN)	
	Fibroadiipoz Vasküler Anomali (FAVA)	

ISSVA sınıflandırmasından referans alınmıştır (3).

2.2 Epidemiyoloji

Vasküler malformasyonlar çoğunlukla çocukluk çağında ortaya çıkmakla birlikte tüm yaş gruplarında görülebilmektedirler. Görülme sıklığı yenidoğanda %0.45 iken üç yaşta %1.2 olarak bildirilmiştir (12, 13). Prevalansının 45-120/10000 kabul edilmektedir. Bu prevalans ile konjenital kalp anomalileri (%0.88) ve spina bifidaya (%0.2) göre daha sık karşılaşılan bir konjenital anomali grubudur (14).

Venöz malformasyonlar 1-5/10000 insidans ve %1 prevalans ile en sık karşılaşılan VM alt tipidir (15-17). Lenfatik malformasyonların görülme sıklığı 1-4/10.000 olarak bildirilmiştir (18). Kapiller malformasyonların prevalansı %0.3'tür. (19). Genel olarak tüm vasküler malformasyonlar kız ve erkeklerde benzer oranlarda görülür.

2.3 Genetik

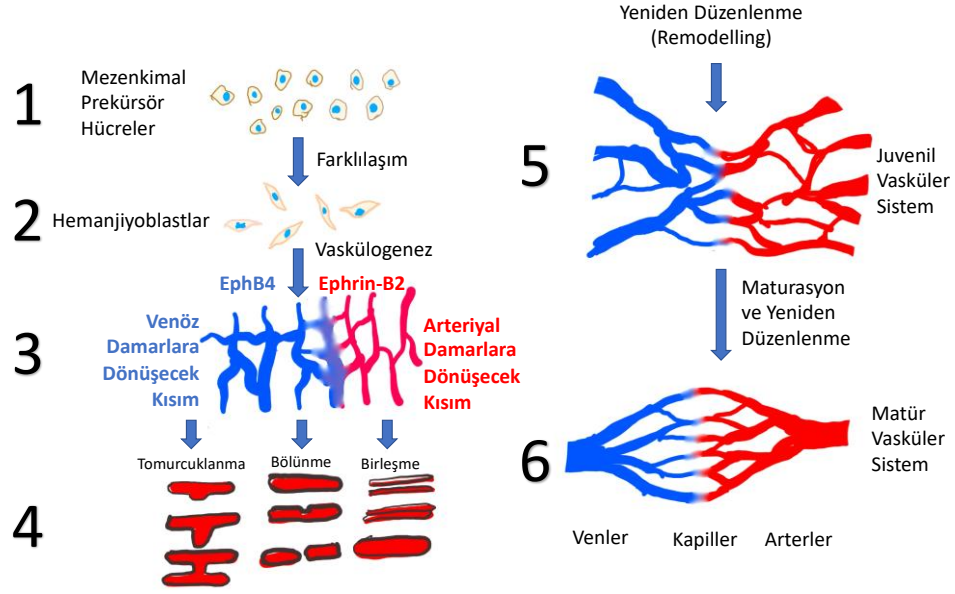
Vasküler malformasyonların gelişimi çoğunlukla sporadik olmakla beraber vaskülogenezle ilgili genlerdeki kalıtsal mutasyonlara da bağlı olabilir. Vasküler malformasyonlarda tanımlanan majör mutasyonlar iki anahtar intraselüler sinyal yolağı ile ilgilidir. Bunlardan ilki RAS/MAPK yolağı, diğeri ise PI3K/AKT/mTOR yolağıdır.

Venöz malformasyonların %95'i sporadik olmakla birlikte, glomuvenöz malformasyonlarda *TIE2* mutasyonu sorumludur (20). Lenfanjiyogenezin düzenlenmesinde görevli *VEGFR3*, *VEGFC* and *Ang2*, *Lyve1*, *Nrp2*, *podoplanin* gen mutasyonları lenfatik malformasyon patogenezinde yer almaktadır (21). Yakın dönem çalışmalar lenfatik malformasyonların %70'ten fazlasında *PIK3CA* mutasyonu olduğunu göstermiştir (22). Kapiller malformasyon vakaları büyük çoğunlukla sporadiktir ancak vakaların bir kısmı *RASA1* geni ilişkili ailesel

vakalardır (23). Sturge Weber sendromu *GNAQ* geninde somatik aktive edici mutasyon ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda kapiller malformasyon sıklığının arttığı bildirilmiştir (10).

2.4 Patogenez

Vücudumuzdaki damarlar vaskülogenez ve anjiyogenez ile oluşmaktadır (24). Vaskülogenez, primitif damar oluşumudur. Gebeliğin 17. gününde başlayan bu süreçte, ekstraembriyonik mezodermden gelişen mezenşimal hücre topluluğundan endotel hücre prekürsörleri olan anjiyoblastlar farklılaşmaktadır. Anjiyoblastlar çoğalıp birleşerek öncül damar yapıları olan primer kapiller pleksusu oluştururlar. Vaskülogenez, yalnızca embriyonik gelişim sırasında meydana gelir ve primer kapiller pleksus oluşumunu sağlar. Anjiyogenezde ise bu primer kapiller pleksustan yeni kapillerler meydana gelir. Bu kapillerler tomurcuklanma, bölünme ve birleşme yoluyla oluşturulur ve remodeling ile juvenil vasküler sistem, ardından maturasyonla olgun bir vasküler sistem oluşturulur (25-27).



Şekil 1: Vasküler sistemin gelişimi

(Şekil 35 numaralı referanstaki görselden uyarlanarak çizilmiştir.)

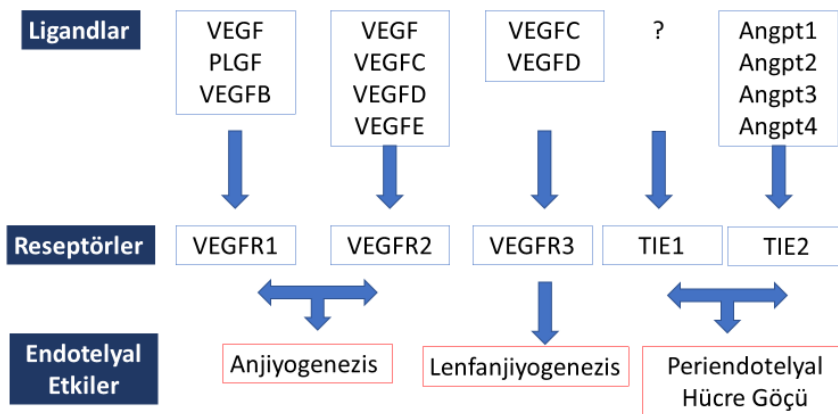
Anjiyogenez çoğu zaman doku ve organların oluşumu için embriyonik gelişim sürecinde meydana gelmektedir ancak postembriyonik süreçteki büyüme, gelişme ve yara iyileşmesi gibi durumlarda da yeni damar oluşumu gerçekleşir. Arteriyel ve venöz endotel hücreleri, vaskülojeniz ve anjiyogenezin erken aşamalarında farklı moleküller ekspres ederler. Arteriyel damarları oluşturacak hücreler, 13q33 lokalizasyonunda yer alan ephrin-B2 (EphB2) olarak bilinen bir transmembran ligandı ekspres ederler (28, 29). Venöz damarları oluşturacak hücrelerden ise 7. kromozomda yer alan transmembran reseptörü ephrin-B4 (EphB4) ekspres edilir (30). Ephrin-B2 ve ephrin-B4'ün etkileşim bölgesinde, arteriyel ve venöz endotel hücrelerinin bağlantı yerleri meydana gelir (31) (Şekil 1).

Kan ve lenfatik damarların gelişimi moleküler genetik mekanizmaların kontrolü altında gerçekleşir ve ligandları ile birlikte bir dizi reseptör tirozin kinaz ve büyüme faktörünü içerir (Şekil 2). Vasküler endotelial büyüme faktörleri

(VEGF'ler), aralarında, plasenta büyüme faktörü (PLGF), VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD ve toplu olarak VEGFE olarak adlandırılan viral homologlar dahil olmak üzere altı ligandı içeren bir ailedir. İlişkili reseptör tirozin kinazlar, VEGFR1, VEGFR2 ve VEGFR3'ü içerir. VEGFR1 ve VEGFR2, vasküler endotel hücrelerden eksprese edilir ve liganda bağlanarak aktive olmaları anjiyogenez ile sonuçlanır. VEGFR3 ise lenfatik endotel hücrelerden eksprese edilir, aktivasyonu lenfanjiyogenez ile ilişkilidir (25, 32, 33).

Anjiopoetin reseptörü olarak bilinen TIE1 ve TIE2 endotel hücrelerinde eksprese edilir. TIE2'nin ligandları bilinmesine karşın, TIE1 için bilinen bir ligand yoktur. TIE2 için anjiyopoetin (Angpt) ligandları Angpt1, Angpt2 ve Angpt3'tür (Şekil 2). Angpt1 uyarıcı, Angpt2 ve Angpt3 ise inhibe edici ligandlardır.

TIE1 ve TIE2 vasküler gelişimde önemli rollere sahiptir. TIE1, endotelial damar duvarının yapısal bütünlüğü için gerekliken TIE2, kan damarlarının filizlenmesi, yeniden şekillenmesi ve olgunlaşması için gereklidir (27, 34). TIE reseptörleri, endotelial hücreler, perisitler ve düz kas hücreleri arasında kararlı hücresel ve biyokimyasal etkileşimlerin kurulmasında rol oynamaktadır (35).



Şekil 2. Ligandlar, reseptörler ve endotelial etkileri
(Şema 35 numaralı referanstaki görselden uyarlanarak oluşturulmuştur.)

Vasküler malformasyonlar embriyodaki bu normal vaskülogenez süreçlerindeki hatalar sonucu ortaya çıkar. VM'lerin genetik ve patofizyolojik kökenine ilişkin ileri araştırmalar, VM'lerin vasküler endotel hücrelerdeki sinyal iletim yolağındaki anormalliklerden kaynaklanan anormal bir vaskülogenez sonucu oluştuklarını göstermiştir (36).

2.5 Klinik

Vasküler malformasyonlarda dismorfik damarlar doğumdan itibaren mevcut olup buna bağlı lezyonlar yaşam boyunca mevcudiyet gösterir. Bununla birlikte semptomların görülme yaşı erişkin çağı bulabilir. Kimi zaman uzun süre herhangi bir bulgu vermeyen lezyonlar enfeksiyon, lokal travma, lezyon içine kanama ve hormonal değişikliklerle aşikâr hale gelebilir. Hormonal değişiklikler vasküler malformasyonun genişlemesine neden olabilir. Daha önce stabil olan bir vasküler malformasyon ergenlikte, gebelikte veya oral kontraseptif kullanımından sonra hormonal uyarılarla hızla büyüyebilir. Hormonal genişleme için kesin mekanizmalar bilinmemektedir (6).

Vasküler malformasyonlarda klinik bulgular malformasyonun tipine ve yerleşim yerine göre değişiklik gösterir. En sık görülen semptomlar arasında ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı, kanama, cilt renginde, yapısında ve görünümünde değişiklikler sayılabilir. Bunun yanı sıra ısı artışı ya da kaybı, hipertrikoz, hiperhidroz görülebilir. Sinir basısına bağlı olarak nöropati, yutma güçlüğü, nefes darlığı ve konjestif kalp yetmezliğine kadar giden ağır tablolar da ortaya çıkabilir. Ekstremitelerde lokalize olan malformasyonlar egzersiz ve yürüme ile artan ağırlık hissine ve deformiteye neden olabilir. Gastrointestinal yerleşimli lezyonlara bağlı kanama ve demir eksikliği anemisi görülebilir. Malforme damarlarda staza bağlı tromboz oluşumu izlenebilir. Kan akımındaki yavaşlama trombin aktivasyonu,

pıhtılaşma faktörlerinin tüketimine yol açarak lokalize intravasküler koagülopatiyeye neden olabilir (37).

2.6. Vasküler Malformasyon Alt Tipleri

Sık görülen vasküler malformasyonlar aşağıda detaylı olarak anlatılmaktadır.

2.6.1 Kapiller Malformasyon

Yaygın olarak doğum lekesi, 'Somon lekesi' ve 'Porto şarabı lekesi' olarak bilinen lezyonlar bu gruptadır. Bu lezyonlar doğumda mevcuttur ve her iki cinsten eşit sıklıkta görülmektedir. Cilt ve muköz membranları tutarlar. Histopatolojik olarak papiller ve retiküler dermiste yerleşmiş ektazik kapiller damarlardan oluşurlar (38).

'Nevus flammeus', 'Somon lekesi', 'melek öpücüğü', 'leylek ısırtığı', 'vasküler leke', 'basit nevüs' terimleri ense ve orta hatta yerleşen, soluk pembe renkli kapiller malformasyonları tanımlamak için literatürde kullanılan isimlendirmelerdir. Bu lezyonlar beyaz ırktaki yenidoğanların %40'ında ve siyah ırktaki yenidoğanların %30'unda görülürler. Genellikle geçici olup kızların %54'ünde ve erkeklerin %65'inde yaşamın ilk yılında kaybolma eğilimindedirler. "Porto şarabı lekesinin" aksine bu malformasyonlar çok nadir olarak hipertrofiye uğrayıp "kaldırım taşı görünümü" ortaya çıkarırlar. Yüz bölgesi tutulduğunda özellikle 'supratrochlear' ve supraorbital sinirlerin innerve ettiği alanlar, alın ve glabella etkilenir. Burun kanatları ve üst dudak sıklıkla tutulan yerlerdir (38, 39).

Porto şarabı lekesi, ciltte pembe makül ya da yama şeklinde görülür. Herhangi bir lokalizasyonda görülebilmekle birlikte sıklıkla baş ve boyun bölgesine yerleşir. Yüzde trigeminal sinirin dalları tarafından belirlenen bir ya da birden fazla dermatomda yerleşim gösterir. Maksiller (V2) dermatom en sık

etkilenen dermatom olup bunu mandibuler (V3) ve oftalmik (V1) dermatomları izler. Maksiller dermatomu etkinlendiğinde deri lezyonu komşuluğundaki mukoza da etkilenebilir. Bu olgularda labial mukoza, maksiller ve jingival mukaza da tutulabilir. Basit nevüslerin (melek öpücüğü) aksine bu kapiller malformasyonlar daha morumsu bir tondadır, yaş ilerledikçe kaldırım taşı görünümünü kazanarak koyulaşır ve kalınlaşırlar (40).

Bazı kapiller malformasyonlar spesifik bir bölgeyi tuttuklarında sendromlarla ilişkili olabilirler. **Sturge-Weber sendromu** sporadik mutasyonlarla ortaya çıkan, prevalansı 2/100.000 olan kapiller malformasyonlarla ilişkili bir sendromdur. Leptomenengial ve gözde koroid tabaka yerleşimli vasküler malformasyonların eşlik ettiği yüz yerleşimli kapiller malformasyon ile tanınır (41). Leptomeningial VM'ler kapiller malformasyonlar olmadan da ortaya çıkabilirler (42). Oftalmik ve maksiller dermatomda yerleşim gösteren "Porto şarabı lekesi" akla Sturge-Weber sendromunu getirmelidir. Bu sendromda lezyon genellikle tek taraflı olsa da yüzün her iki tarafını etkileyerek yüzün alt kısımlarına ve gövdeye yayılabilir. Yumuşak doku ve kemik yapılarıdaki büyümeden kaynaklı olarak bu malformasyonlar dudak, diş eti ve yüzdeki hiperplazi ile sıklıkla ilişkilidir. Geniş "Porto şarabı lekesi" lezyonlarında daha fazla hiperplazi izlenir (43). Göz ile ilgili en önemli klinik bulgu koroidal anormal vaskülarizasyona bağlı glokom olup tedavisinin erkenden yapılması gerekir. Bu lezyonlar çocuklukta genellikle asemptomatik olmakla birlikte yetişkinlikte retina dekolmanına neden olabilirler (44, 45). Leptomenengial anjiomatozis genellikle kapiller malformasyonun olduğu tarafta görülür ve yaşamın ilk yılında başlayan nöbetlerle bulgu verir. Tedaviye yanıt değişken olup çoğu nöbet antiepiletik ilaçlara dirençlidir. Bu durum yavaş ve ilerleyici hemipareziye neden olur.

Uzamış epileptik nöbetlerin neden olduğu lokal hipoksi, ilerleyici beyin atrofi ve antepileptik ilaçların uzun süreli kullanımı nedeniyle çocukların yarısı mental olarak geri kalır (46). Leptomenengial anormallik ya da beyin atrofi olup olmadığını göstermek için MRG önerilir. Bunun yanısıra olgularda zaman içerisinde gelişen ve "tren rayı" olarak adlandırılan serebral kalsifikasyonun saptanmasında da MRG yararlıdır. Sturge-Weber sendromlu çocuklarda nöbetlerin erken tanısı ve tedavisi anoksi ve nörolojik hasarı sınırlamaya yardımcı olabilir. "Porto şarabı lekesi" lezyonları spontan kaybolmazlar ve özellikle baş boyunda yerleşenler kozmetik ve buna bağlı psikolojik sorunlara neden olabilirler. Yüzdeki şekil bozukluğu ve kozmetik sorunlar tedavinin esas gerekçesini oluşturur. Kapiller malformasyonların eşlik ettiği diğer bir sendrom **Megalensefali-kapiller malformasyon sendromudur**. Bu sendrom hücresel büyüme, çoğalma, metabolizma, sağkalım, apoptozis, anjiogenez ve beyin gelişimi gibi pek çok hücresel fonksiyonu düzenleyen PIK3CA yolağındaki somatik mutasyondan kaynaklanıp klinik olarak erken beyin gelişiminde aşırı büyümeye ve vücut morfogenezinde anomalilerle seyrederek (47).

2.6.1.1 Tedavi

İlk değerlendirmeden sonra, kapiller malformasyon kozmetik olarak önemsiz bir yerde küçük bir lezyon ise, çocuğu periyodik aralıklarla tedavisiz izlemek ideal yaklaşımdır. Kapiller lezyonlarında lazer tedavisi en yaygın tedavi yöntemidir ve oldukça başarılıdır. Selektif olarak oksihemoglobini hedefleyen dalga boylarında (585-595 nanometre) kullanılan 'Pulsed dye lazer' (PDL) ile intravasküler koagülasyon oluşturularak lezyonu yok etmeyi hedeflenmektedir. PDL ile tedavi edilen kapiller vakalarının %80'inde lezyon renginin belirgin açıldığı, kozmetik açıdan başarılı sonuçlar rapor edilmiştir (48). Lazer tedavisi

erken çocukluk döneminde başlayabilir. Küçük çocuklarda lazer tedavisine yanıt genellikle yetişkinlere göre daha iyidir. Sirolimusun topikal ve oral kullanımının da kapiller malformasyonlarda etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (49-52).

2.6.2 Venöz Malformasyonlar

Genel olarak bu konjenital lezyonların insidansı 10.000 doğumda 1–2 olup erkekleri ve kızları eşit şekilde etkilemektedir (16).

Venöz malformasyonlar (VeM) doğumda mevcuttur, ancak her zaman klinik olarak belirgin değildir. Venöz malformasyonlar çocuğun somatik büyümesiyle orantılı olarak büyüme eğilimindedir.

Venöz malformasyonlar vücudun herhangi bir yerinde olabilir. En sık baş boyun (%40), ekstremiteler (%40) ve gövdede (%20) görülür. VeM'ler genellikle soliter lezyon olarak bulunur. Küçük, iyi sınırlı, mavi renkli, yüzeysel lezyonlardan; yumuşak dokunun bir çok katmanını içeren, büyük, infiltratif lezyonlara kadar olan geniş bir spektrumları vardır(53).



Resim 1: Yanak ve boyun bölgesinde venöz malformasyonu olan bir hasta

(Tüm resimler Hacettepe Hastanesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı Arşivinden alınmıştır.)

Lezyonlar arteriyovenöz malformasyonların aksine pulsatil değildirler. Kitle, açık mavi veya koyu mor renkte olabilir ve üzerinde telenjektazi, varis veya ekimoz görülebilir. Lezyonlar aktivite, valsalva (çocuklarda ağlama), turnike veya postüre bağlı olarak büyüyüp küçülebilir (54).

Venöz malformasyonlar en sık görülen semptomatik vasküler malformasyon tipidir. Vasküler anomali merkezlerine başvuran hastaların %50'den fazlasını oluşturmaktadır. Hastalarda tipik olarak, genişlemiş damarlardaki aşırı yavaş akış nedeniyle lezyonun bir kısmının trombozuna ikincil olarak şişlik ve ağrı ortaya çıkar. Ağrı, venöz malformasyonu olan hastalarda yaygın bir şikayettir. Sabah uyandıktan sonra ortaya çıkan ağrı çoğunlukla venöz malformasyonlarda görülür. Laminer olmayan akışa sahip dismorfik kanallarda kanın durması, tromboz veya mikrotromboza yatkınlık yaratır ve bu da ağrılı olabilir. Hastanın semptomlarının ciddiyeti lezyon büyüklüğüne, konumuna ve hayati yapılara yakınlığına bağlıdır (55).

Yüksek D-dimer'in venöz malformasyonlar için oldukça spesifik olduğu ve VeM'leri LM'lerden; düşük akımlı Klippel Trenaunay sendromunu yüksek akımlı Parkes-Weber sendromundan ayırt etmede yardımcı olabileceği belirlenmiştir (56).

Venöz malformasyonlar genellikle izole olarak görülürler; ancak bazen Klippel Trenaunay (KT) sendromu, Blue Rubber Bleb Nevus sendromu (BRBN) gibi sendromların komponenti olarak bulunabilir.

Blue Rubber Bleb sendromu, ciltte, yumuşak dokuda ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere iç organlarda venöz malformasyonlar ile karakterize nadir bir hastalıktır. Ciltte papüler, nodüler veya saplı ve kırmızı veya koyu mavi renkli olabilen çok sayıda vasküler lezyon görülür. Steroidler, interferon ve

oktreotid ile tıbbi tedavi bir miktar başarı bildirilmiştir, ancak bildirilen hastaların çoğunda lezyonlar yeniden büyür (57).



Resim 2: Blue Rubber Bleb sendromu olan bir hastanın cilt lezyonları

2.6.2.1. Radyolojik Özellikler

Bir vasküler malformasyonun teşhisi genellikle ayrıntılı bir öykü alınarak ve kapsamlı bir fizik muayene yapılarak konulur. Radyografik çalışmalar ile neredeyse tüm şüpheli lezyonlarda tanı koyabilmektedir. Görüntüleme, vasküler malformasyonların değerlendirilmesinde önemli bir rol üstlenmiştir. Tanı, öykü ve fizik muayene ile net bir şekilde konulmuş olsa bile, lezyonun anatomik kapsamını belirlemek ve tedaviyi planlamak için görüntüleme yöntemleri kullanılır (58).

Venöz malformasyonlar, ultrasonografide anekoik yapılarla birlikte hipoekoik veya heterojen lezyonlar olarak görünebilir (59). Ek olarak, Doppler USG'de genellikle monofazik düşük hızlı akış izlenir ve bazı durumlarda akış yalnızca lezyonun sıkıştırılıp serbest bırakılmasıyla fark edilebilir.

Kontrastlı olmayan BT'de lezyon içinde distrofik kalsifikasyonların varlığı ve kemik yapıların tutulumu iyi karakterize edilebilir (60). Lezyonların kas grupları, fasyal düzlemler, tendonlar ve nörovasküler yapılarla ilişkisi MRG ile daha doğru tanımlanabilir. Venöz malformasyonlar tipik olarak T1 ağırlıklı görüntülerde izointens veya hipointens lezyonlar olarak görünür, ancak intralezyonel yağ varlığına bağlı olarak hiperintens de görünebilirler. Heterojen görünüm, kanama ve tromboz bölgeleri arasındaki farklı sinyal yoğunluğunun bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Flebolitlerin varlığında düşük sinyal boşluklarının noktalı alanları görülür. T2 ağırlıklı veya inversiyon geri kazanım sekanslarında, VM'ler yüksek sinyal yoğunluğu gösterir. Bu sekans, lezyonun tüm kapsamını ve komşu hayati yapılarla ilişkisini belirlemede en uygun sekanstır. Gradyan eko sekansları, tromboza karşılık gelen düşük sinyal alanlarını ortaya çıkarır (61, 62).

MR görüntüleme, skleroterapi sonrası komplikasyon olasılığını tahmin etmek için de yararlı olabilir. Fayad ve arkadaşları skleroterapi sonrası komplikasyon riski ile lezyonun cilt tutulumunun uzunluğu ve daha derin venöz yapılarla bağlantısının olması doku arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (63).

Tanısal venografi, venöz malformasyonların anatomik karakterizasyonunu, boyutunu ve akış ilişkisi olan venlerin varlığını tanımlamada yardımcı bir araçtır. Özellikle alt ekstremitelerde derin venöz sistemin normal olduğunu göstermek,

venöz malformasyonun ve drene eden venöz kanalların boyutunu tam olarak değerlendirmek ve tedavi planlaması yapmak için tercih edilebilir.

Puig ve arkadaşları 2003 yılında, tedavi planlamasının daha doğru bir şekilde yapılması amacıyla venöz drenaj kanallarının paternine, tedaviye yanıtlarına ve komplikasyon oranlarına dayanarak VeM'leri dört gruba ayırmıştır: (64, 65)

- Tip I: Periferik venöz drenajı olmayan izole malformasyon
- Tip II: Normal venler ile drene olan malformasyon
- Tip II: Genişlemiş venler ile drene olan malformasyon
- Tip IV: Displazik venöz ektazi

Tip 1 ve 2 lezyonlarda skleroterapinin etkinliği yüksek olup komplikasyon oranı düşükken, tip 3 ve 4 lezyonlarda skleroterapinin etkinliği düşmekte ve komplikasyon oranı artmaktadır.

2.6.2.2. Tedavi

Steroidler, vinkristin, interferon ve sildenafil VeM'ları tedavi etmek için geçmişte kullanılmıştır. M-TOR yolağının inhibisyon tedavisinin etkili bir tedavi olarak keşfi, vasküler malformasyonları olan hastaların tedavi paradigmasını değiştirmiştir (66, 67).

M-TOR ('Mammalian Target of Rapamycin'), Fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) ilişkili protein kinaz ailesine ait bir serin/treonin kinazdır. M-TOR/ AKT sinyal yolağı hücre büyümesi, metabolizması ve proliferasyon olmak üzere birçok hücresel sürecin düzenlenmesinde ve anjiyogenezde rol oynar (68).

Fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)/ mTOR sinyal yolağının VM'lerin patogeneğinde de anahtar bir rol oynadığı belirlenmiştir (69, 70). VM'lerde PI3K-AKT yolunun patogenezdaki rolü anlaşılınca mTOR sinyal yolağını hedefleyen

ilaçların tedavide kullanımını gündeme gelmiştir. Sirolimus, mTOR'un etkisini inhibe eden immüsupresif bir ajandır. (71) Geleneksel tedaviye yanıt vermeyen bazı karmaşık VM'ler için sirolimusun yararlı etkisi gösterilmiştir (72-74). Şu anda Avrupa'da vasküler malformasyonların tedavisinde sirolimusun etkinliği ve güvenliği hakkında yayınlanan verileri sistematik olarak değerlendirmek ve sirolimus'un farklı VM türleri için etkinlik oranlarını karşılaştırması amacıyla başlanan çok merkezli bir faz III klinik araştırması (VASE, EudraCT Numarası: 2015-001703-32) devam etmektedir.

Literatürde sirolimusun venöz malformasyonların tedavisindeki etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda lezyon boyutunda anlamlı küçülmeler gözlenmiştir (75-77).

Venöz malformasyonlar perkütan olarak sklerozan ajanların enjeksiyonu ile etkili bir şekilde tedavi edilebilirler. Skleroterapi genellikle USG veya floroskopi rehberliğinde perkütan yaklaşımla yapılır. Floroskopi, sklerozan maddenin derin damarlara ekstrevasiyon riskini azaltmak ve böylece komplikasyonları kontrol etmek için sklerozan madde enjeksiyonunu izlemede kullanılır. Literatürde en sık kullanılan sklerozan ajanlar arasında etanol, sodyum tetradesil sülfat köpük (%3 STS köpük), ethibloc, polidokanol ve bleomisin bulunmaktadır (65). Etanol, venöz malformasyonlarda skleroterapi için en yaygın kullanılan ajanlardan biri olmakla beraber en toksik olanıdır. Etanol ile skleroterapi yapılan hastaların 18 aylık takiplerinde % 98'e varan yanıt oranları ve minimal nüks saptanmıştır (78). Orta büyüklükteki VeM hastalarında perkütan yaklaşımla kullanılan bleomisin ile ciddi yan etkiler olmaksızın, hastaların %32'sinde tam rezolüsyon ve %52 hastada anlamlı iyileşme gösterilmiştir (79). Koil veya doku yapıştırıcısı kullanılarak yapılan embolizasyon veya lazer ablasyonu gibi yardımcı teknikler, Klippel

Trenaunay sendromunda görülenler gibi büyük varisleri veya persistan malforme venleri olan vakalarda yardımcı olabilir. Ek olarak, normal derin venler ile olan anastomozlar, skleroterapi ajanının enjeksiyonundan önce koiller veya embolizan maddeler ile kapatılabilir (80).

2.6.3. Lenfatik malformasyonlar

Lenfatik sistemin gelişimsel anomalileri yaygın kistik LM, primer lenfödem ve Gorham-Staut sendromu dahil bir grup malformatif hastalığı içerir. Lenfödem lenfatik sistemin fonksiyonel bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Kistik lenfatik malformasyonlar ise primordiyal lenfatik kanalların kusurlu embriyolojik gelişiminden kaynaklanan genişlemiş lenfatik kanallardan oluşan konjenital anomalilerdir. Kistik lenfatik malformasyonlar eski terminolojide lenfanjiyom ve kistik higroma olarak adlandırılmaktaydı (81).

Malforme yapılar protein ağırlıklı sıvı ile dolu kistlerden oluşurlar ve genellikle normal lenfatik sistemle bağlantıları yoktur. Lezyonlar makrokistik, mikrokistik veya karışık tipte olabilir.

Lenfatik malformasyonlar, doğumda veya erken çocuklukta mevcut olan normal deri tabakası ile örtülü yumuşak, pulsatil olmayan kitleler olarak görünür. Yaklaşık üçte ikisi doğumda, %80'i bebeklik döneminde ve %90'ı yaşamın ikinci yılında tespit edilmiş olur (82). Prenatal ultrasonografi ile makrokistik lezyonlar ilk trimesterin sonlarında büyük oranda tespit edebilir (83).

Doğum öncesi teşhis edilmeyen LM'ler genellikle doğumda veya 2 yaşından önce belirgin hale gelir. Oldukça istisnai olarak, erken çocuklukta, ergenlikte ve hatta erişkin yaşta ortaya çıkabilirler (84).

Lenfatik malformasyonlar cilt ve derin yumuşak dokuların yanı sıra bazı organlarda da görülebilir. En sık görüldüğü bölgeler baş boyunda (%48), gövde ve

ekstremitelerde (%42) ve intratorasik veya intraabdominal iç organlardır (%10). Makrokistik LM'ler kist boşlukları 2 cm'den büyük ve mikrokistik LM'ler ise kist boşlukları 2 cm'den küçük olan lezyonlar olarak tanımlanır. LM'ler genellikle yavaş büyürler. Ani büyümeleri genellikle travma, hormonal düzensizlikler veya enfeksiyonla bağlantılıdır (82).



Resim 3: Boyunda lenfatik malformasyonu olan bir hasta

Kist içine kanama ve enfeksiyonlar en yaygın komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlara sıklıkla ödem ve ağrı eşlik eder (85). Solunum yolu veya orbita gibi bölgelerde yerleşim gösteren makrokistik lezyonlar bası etkisiyle solunum sıkıntısı, ambliyopi gibi sorunlara neden olabilir. Bu gibi durumlarda, lezyonu küçültüp sorunu hızlıca gidermek için acil tedavi gerekir (53, 84). Venöz malformasyonlara benzer şekilde, lenfatik lezyonlar yumuşak doku ve kemik gibi yapıların hipertrofisine neden olabilir. Toraks boşluğu yerleşimli lenfatik malformasyonu olan hastalarda perikard, plevra veya viseral boşluklar içinde lenfatik sıvı birikimi görülebilir. Daha nadir olmakla birlikte, bazı hastalarda lenfatik malformasyonlar cilt ve cilt altı dokunun yanı sıra bir veya birden fazla organı ve kemikleri (lenfanjiyomatozis) tutabilir. En sık görüldüğü organlar arasında dalak, akciğer/plevra ve ince barsaklar sayılabilir. İnce barsak duvarı boyunca yerleşen yaygın çok sayıda kistin görüldüğü tablo intestinal lenfanjektazi olarak adlandırılmaktadır. Gorham-Stout Sendromu'nda ise iskelet sisteminde yaygın çok sayıda kistik lezyonlarla birlikte akciğer ve plevra tutulumu söz konusudur(86).

Gorham-Stout sendromu (GSS) lokalize lenfatik damarların endotelial proliferasyonuna bağlı kemikte absorpsiyon ve destrüksiyonuna neden olan, nedeni tam olarak bilinmeyen nadir bir sendromdur. 1955'te Gorham ve Stout bu ender hastalığın esas patolojik özelliğini masif osteolizise neden olan lenfatik damar dokusunun non-malign intraosseöz proliferasyonu olarak tanımlamışlardır. Kemikte lenfatik dokunun proliferasyonunu indükleyen nedenin ne olduğu bilinmemektedir. İskelet sisteminin herhangi bir yerinde görülebilir. Bazen kaslarda atrofiye neden olan yumuşak doku tutulumu, bazen de akciğer, plevra, perikard, dalak gibi organ tutulumları da tabloya eşlik edebilir. Akciğer ve plevra

tutulumu olan hastalarda masif şilotoraks yaşamı tehdit edici sorunlara yol açabilir. Hastalık her yaş grubunda tanımlanmış olup her iki cinsten eşit sıklıkta görülmektedir. Konvansiyonel radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve sintigrafi GSS tanısı koymada yardımcı olacak görüntüleme yöntemleridir. Tedavide interferon alfa, octreotid infüzyonu, sirolimus hastalığın ilerlemesini durdurabilen medikal tedaviler arasında olup, gelişen komplikasyonlara göre vertebral kifoplasti, torasentez gibi palyatif tedavi seçenekleri uygulanır (87, 88).

Primer Lenfödem, 20 yaşın altında 1.2/100.000 oranında görülen nadir bir hastalıktır. Pedyatrik popülasyonda başlangıç çoğunlukla bebeklik döneminde olmak üzere yetişkinlerde nadiren görülür. Kadınlar ve erkekler eşit şekilde etkilenir. Hastaların %92'sinde alt ekstremitelerde tutulur, bunu üst ekstremiteler ve genital bölge izler. Vakaların %50'sinde tek taraflı, %50'sinde iki taraflı tutulum vardır. Nadiren birden fazla bölge etkilenebilir. Hastaların %12'sinde Milroy, Noonan, Turner gibi kalıtsal/sendromik lenfödem mevcuttur. Primer lenfödem genellikle ağrısızdır. Nabızlar her zaman normaldir. Lenfödematöz alt ekstremitelerde ayak parmaklarının sırtındaki derinin elle tutulup çekilmesinin mümkün olmaması tipik olup "Stemmer işareti" olarak adlandırılır. Çift sıra kirpik ve lenfödem birlikteliği *FOXC2*'deki mutasyona bağlı otozomal dominant bir bozukluk olan Lenfödem-Distikiyazis sendromunda görülür. Primer lenfödem psikososyal sorunlar, ayakkabı veya kıyafet giymede zorluk, cilt değişiklikleri, ekstremitelerde fonksiyonlarında azalma ve enfeksiyon gibi sorunlara yol açabilir. Pedyatrik hastaların %19'unda selülit öyküsü vardır. Hastaların %58'inde progresif hastalık görülür. Primer lenfödem hastalarının sadece %5'inde yürüme bozukluğu veya eklem hareketinin kısıtlanması gibi ortopedik problemler vardır.

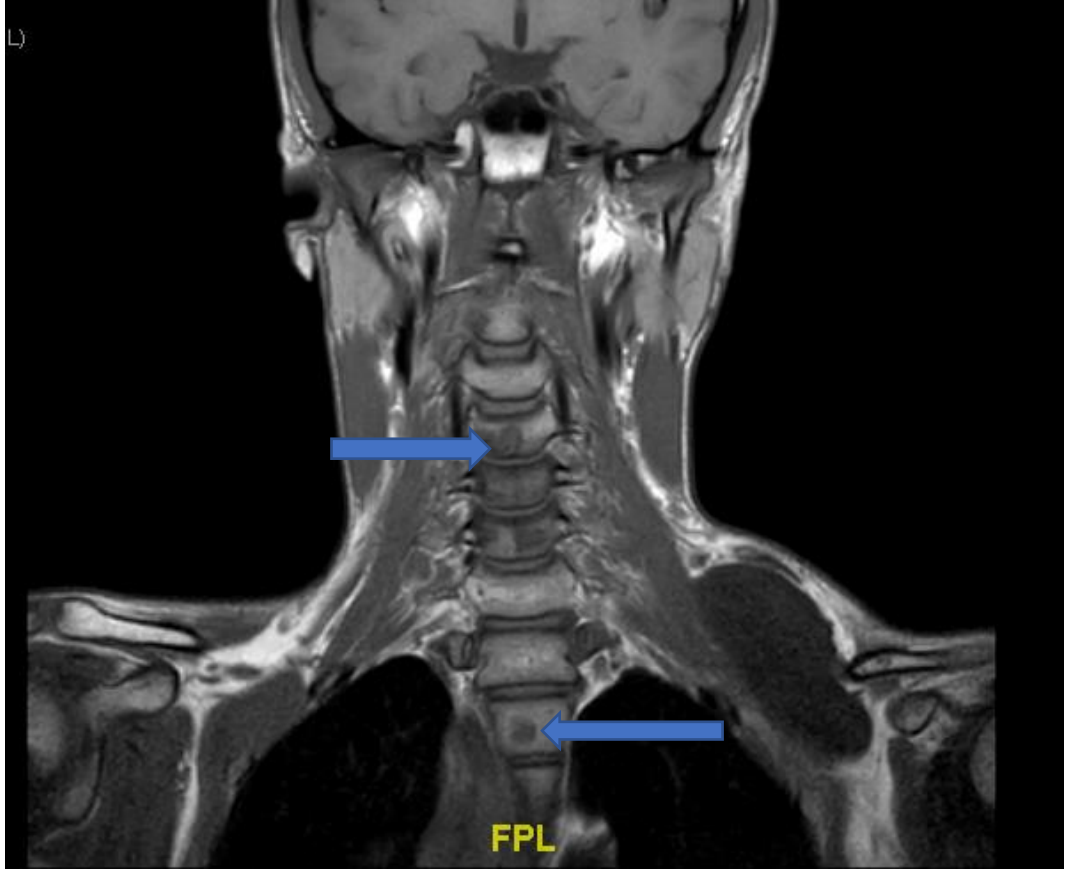
Tedavide hastanın eğitimi önemlidir, fizik tedavi, kompresyon giysileri ve cerrahi tedaviler kullanılır (6, 89) .

2.6.3.1. Radyolojik Özellikler

Ultrasonografide makrokistik LM'ler, olası internal septa ve debrisler içeren anekoik lezyonlar olarak gri tonda görünür. Mikrokistik lezyonlar, lezyona daha solid bir görünüm veren çok sayıda hiperekoik küçük boşluklara sahiptir (90). Ultrasonografi, yüzeysel lezyonların değerlendirilmesinde tedavi öncesi hazırlık ve tedavi sonrası boyut takibinde başarılı bir görüntüleme yöntemidir. Lezyonun hava yolu ve kemik ile ilişkisini değerlendirmede USG'nin rolü sınırlıdır.

Bilgisayarlı tomografi ile kistik kitleler, lezyon içine akut veya subakut kanamayı temsil eden sıvı seviyelenmeleri görüntülenebilir. Lezyon duvarlarında periferik kontrast artışı izlenebilir (91). İnternal septalar genellikle iyi görülmez.

Manyetik rezonans görüntülemesinde lenfatik malformasyonlar, doku tabakaları arasında yayılan multikistik kitleler olarak görünür(92). Kistik boşluklar içinde kanama olması görüntü imajını biraz değiştirebilir. Minimal kontrastlanma görülür ve bu genellikle belirgin septa oluşumu olan alanlarda dikkat çeker. Makrokistik ve mikrokistik bileşenler, BT görüntülemekten farklı olarak MRG'de kolaylıkla ayırt edilebilir. Mikrokistik lezyonlar, T1 ve T2 sekanslarda orta sinyal yoğunluğunda görülür (21). MRG lezyonun kapsamını, doku düzlemlerinde yayılımını, hava yolu kompresyonunu, mediastinal uzanım ve potansiyel solid organ ve kemik tutulumunu değerlendirmek açısından mükemmel bir yöntemdir. Aynı zamanda orbital lezyonlar ve optik sinir değerlendirmesi için tercih edilen yöntemdir.



Resim 4: Gorham-Staut Sendromu olan hastanın servikal ve torakal vertebralardaki kistik litik lezyonlar

2.6.3.2. Tedavi

Lenfatik malformasyonların tedavisinde cerrahi, skleroterapi, günümüzde sirolimus tedavisi etkin bir tedavi olarak kullanılmaktadır.

Yaygın lenfatik malformasyonlarda, tam bir cerrahi rezeksiyon yapmak genellikle imkansızdır. Skleroterapi makrokistik lenfatik malformasyonlarda etkili bir tedavi seçeneğidir ancak mikrokistik lenfatik malformasyonlarda etkinliği sınırlıdır. Sirolimus özellikle mikrokistik lenfatik malformasyonların infiltratif doğası nedeniyle zor olan cerrahi eksizyona ve homojen dağılımı mümkün olmayıp etkinliği sınırlı olan skleroterapiye iyi bir alternatiftir. Lenfatik malformasyonları olan hastalarda sirolimus kullanımına ilişkin ilk rapor 2011

yılında yayınlanmıştır. Tüm etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır ancak son çalışmalar, sirolimusun VEGF reseptörünün sentezini azaltarak lenfanjiyogenezi inhibe ettiğini göstermiştir. Lenfatik malformasyonlarda venöz malformasyonlara benzer şekilde sirolimus tedavisinin etkinliği gösterilmiştir (93, 94).

Yüksek rekürrens / rezidüel hastalık oranları (%25-52) ve % 12.5-44'lük komplikasyon oranlarına rağmen, cerrahi eksizyon tarihsel olarak lenfatik malformasyonlar için ana tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir.

Skleroterapi lenfatik malformasyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Doksisisiklin, etibloc, alkol, sodyum tetradesil sülfat, OK 432 ve bleomisin gibi farklı sklerozan ajanlar etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Bu ajanlar kullanılarak yapılan perkütan skleroterapinin, %20-64 arasında değişen yanıt oranları ile etkili bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır (95-100). Baş boyun bölgesinde bası potansiyeli taşıyan büyük lezyonları olan hastalarda işlem genellikle genel anestezi ile yapılır, tedavi süresince hasta entübe kalır ve işlem sonrası yoğun bakım ünitesinde izlenmesi gerekebilir. Daha küçük makrokistik lezyonlar, kateter drenajı olmaksızın aspirasyon ve skleroterapi ile tedavi edilebilir. Genel olarak, makrokistik lezyonlarda etanol, doksisisiklin, OK432 ve sodyum tetradesil sülfat gibi ajanlar kullanılarak yapılan skleroterapiye yanıt oranları %88-100 olup mikrokistik veya karışık lezyonlara uygulanan skleroterapiye verilen yanıtta daha iyidir (98, 101).

Mikrokistik lezyonların tedavisi zordur ve genellikle birden fazla girişim gerektirir. Sodyum tetradesil, doksisisiklin ve bleomisin gibi ajanlar bu lezyonlara doğrudan enjekte edilmiş ve yanıt oranları %55.7 ile %100 arasında bildirilmiştir (97, 100, 102). Mikrokistik hastalıkta OK432 için yanıt oranları %68 olarak

bildirilmişken, tek kist ve makrokistik hastalıkta %90-100 olduğu görülmüştür (98).

Mikrokistik hastalıkta skleroterapiyle %2-22 arasında değişen genel komplikasyon oranları bildirilmiştir. Bunlar arasında enfeksiyon, deri ülseri, kornea ülseri, görme kaybı, hava yolu tıkanıklığı ve sinir hasarı bulunmaktadır. Yüksek enfeksiyon riski nedeniyle, skleroterapi öncesinde profilaktik antibiyotikler önerilmektedir (97, 100, 103).

Bleomisin, 1972'den beri kullanımda olan anti-neoplastik bir ilaçtır (104). Acevedo ve ark. vaka raporlarını ve kohort çalışmalarını derlediği bir literatür incelemesinde, lenfatik malformasyonlarda bleomisin skleroterapisi yanıtlarının hastaların %35.2'sinde mükemmel, %37.1'sinde iyi, %18.4'ünde orta/kötü olduğu ve %11.6'sında yanıt olmadığı görülmüştür (105).

Lenfatik malformasyonlar için lazer tedavisinin rolü genellikle yüzeysel kutanöz/mukozal küçük lezyonlar ile kısıtlıdır. İntraoral mikrokistik lezyonlar karbondioksit lazer ile tedavi edilebilmektedir (106, 107).

Lenfatik malformasyonların tedavisinde kullanılan diğer bir yöntem de radyofrekans ablasyondur. Grimmer ve ark. dudak, dil, ağız tabanı veya yanak mukozasında mikrokistik lezyonları olan 11 hastada radyofrekans ablasyon kullanmış ve %62'ye varan bir yanıt oranı bildirmişlerdir. Lezyonlardaki kanama, ağrı, enfeksiyon ve vezikül oluşumunda iyileşme kaydetmişlerdir (108).

2.6.4. Düşük Akımlı Kombine Vasküler Malformasyonlar

Aynı lezyon içerisinde iki veya daha fazla vasküler malformasyon alt tipinin mevcut olduğu durumlarda kombine vasküler malformasyonlardan bahsedilir. Tek damar tipi içeren vasküler malformasyonlarda olduğu gibi birden fazla damar tipini içeren kombine vasküler malformasyonlar da reolojik olarak düşük ve

yüksek akımlı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bu malformasyonlar basit vasküler malformasyonlara göre çeşitli klinik sendromlara daha sık eşlik ederler. Tanı, kliniğe ve görüntüleme çalışmalarına dayanır.

Venolenfatik, kapillovenöz ve kapillovenolenfatik malformasyonlar düşük akımlı kombine vasküler malformasyonlardır. Klinik olarak ciltte renk değişikliği, ağrı, şişlik, enfeksiyon, aşırı büyüme, kanama, tromboz, pıhtılaşma bozuklukları sık görülen semptom ve bulgulardır. Kombine malformasyonlar Klippel-Trénaunay veya CLOVES gibi sendromların bir parçası olabilirler. Tanıda fizik muayeneye ek olarak USG, Doppler USG, MRG gibi radyolojik yöntemler kullanılır. Tedavide medikal tedavi, skleroterapi, lazer tedavisi, kompresyon giysileri, cerrahi olarak lezyonların küçültülmesi gibi alternatifler mevcuttur(109).

Kapillovenolenfatik malformasyonda venöz ve lenfatik anomalileri örten lokalize kılcak malformasyonlar mevcuttur. Variköz damarlar ve lenfatik blebler görülebilir. Klinik olarak ağrı, şişlik, aşırı büyüme, kanama, enfeksiyon ve tromboz görülebilir.

Tanıda öykü, fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır. Tedavide kompresyon giysileri, medikal tedaviler, skleroterapi, cerrahi işlemler veya lazer kullanılabilir.

Klippel Trénaunay Sendromu (KTS) venolenfatik veya kapillovenolenfatik malformasyonların eşlik ettiği, ekstremitede yumuşak doku ve kemik hipertrofisiyle karakterize variköz venlerin görüldüğü konjenital bir sendromdur. KTS vakalarının görülme sıklığı yaklaşık 1/100000'dir. Kız ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. Olguların çoğu sporadiktir. Etkilenen ekstremitede yüzeysel kapiller malformasyonlar bulunabilir. İlave olarak 'lateral mega ven' olarak

adlandırılan ekstremitenin lateralini kaplayan variköz venler veya embriyonik venöz kanallar izlenir. Tipik olarak alt ekstremitelerden biri etkilenir, ancak gövdenin üst ekstremitelerin veya her iki alt ekstremitenin etkilendiği vakalar tanımlanmıştır (110). Aşırı büyüme genellikle LM komponentinden ve/veya yağ dokusundaki artıştan kaynaklanır.



Resim 5: Klippel Trénaunay sendromu olan bir hastanın cilt lezyonları

CLOVES sendromu PIK3CA genindeki aktive mutasyonlardan kaynaklanan ve genellikle lenfatik ve venöz malformasyonları içeren bir sendromdur. Konjenital lipomatöz aşırı büyüme, vasküler malformasyonlar,

epidermal nevüsler, skolyoz veya diğer iskelet ve omurga anomalileri görülebilir. Bu sendromda görülen vasküler malformasyonlar yumuşak dokunun küçük bir kısmını etkileyebileceği gibi omurgayı veya iç organları etkileyen kompleks ve büyük de olabilir(111).

Proteus sendromu, aşırı büyüme ve vasküler malformasyonları da içeren KTS, PWS ve CLOVES sendromları ile benzerlik gösteren nadir bir sendromdur. Orantısız ve asimetrik aşırı büyüme, epidermal nevüsler, over kistadenomu, parotis monomorfik adenomu ve vasküler malformasyonlar ile karakterizedir (112).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı'na 01.01.1999-31.06.2020 tarihleri arasında damarsal sorunlar nedeniyle başvuran hastalar seçildi. Terminolojide zaman içerisinde meydana gelen değişimlerden ötürü 'vasküler anomali, vasküler patolojiler, benign vasküler tümör, hemanjiyom, lenfanjiyom, kistik higroma' tanılarıyla değerlendirilen tüm hastaların dosyaları incelendi. Bu tanılara sahip 5200 hasta kaydı içerisinde 450 düşük akımlı vasküler malformasyon hastası ayırt edildi. Klinik bilgilerine ulaşılamayan, tanı konulup tedavisine hastanemizde devam etmeyen, tedavisi planlandıktan sonra tedaviyi yarım bırakan ve/veya reddeden, 6 aydan kısa takibi olan 214 hasta değerlendirmeye alınmadı. Bu hastaların çoğu başka şehirlerden gelen, başka merkezlerde takip edilip ikinci görüş için başvuran hastalardı. Çalışmaya dahil edilen 236 hastanın klinik bilgisine hastane elektronik hasta kayıtları ve dosya kayıtları incelenerek ulaşıldı, bilgiler 'veri toplama formuna' kaydedildi. Buna ilave olarak son kontrollerden beri üç aydan fazla süre geçen 203 hasta telefonla aranarak klinik durumları, yakınmalarındaki değişiklikler not edildi. Hastaların mevcut olan fotoğrafları kronolojik sıra ile incelendi. Hastaların başvuru yaşları, yakınmaların başladığı yaş, tanı anındaki yaşları, yakınmaların başlangıcından tanıya kadar geçen süre, belirti ve bulguları, lezyonların yerleşim yerleri, ölçülebilen lezyonlarda boyut (uzun eksen), tanı için kullanılan görüntüleme yöntemleri, hastaların ek hastalıkları ve eşlik eden sendromlar kaydedildi. Vasküler malformasyon alt tipleri, ISSVA 2018 Sınıflaması kullanılarak belirlendi. Hastalara uygulanan tüm tedaviler (cerrahi, skleroterapi, medikal), tedavilerin uygulanma zamanı, sıklığı, süresi kaydedildi. Tedavilere verilen cevaplar değerlendirildi. Ayrıca varsa

tedaviye bağlı komplikasyonlar not edildi. Hastaların takip süreleri ve hastalıklarının son durumları kaydedildi.

Tedavi uygulanan hastalarda tedavi cevabı semptomlar, klinik ve radyolojik bulgular açısından dosya kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirilerek kategorize edildi. Yanıt değerlendirmesinde radyolojik veya klinik olarak lezyonda herhangi bir değişim olmaması 'stabil hastalık', lezyon boyutlarında büyüme olması 'ilerleyen hastalık', %25'ten az oranda gerileme olması durumunda 'minimal yanıt', %25-49 oranında gerileme olması durumu 'kısmı yanıt', %50-75 arası gerileme durumu olması 'iyi yanıt', %75'ten fazla oranda gerileme olması durumu 'çok iyi yanıt' olarak gruplandırıldı. Lezyonlarda radyolojik veya klinik olarak %25'ten fazla küçülmenin olduğu durumlar, minimal, kısmi ve tam yanıtların toplamı genel yanıt oranı olarak tanımlandı.

Semptom yanıtı üç grupta değerlendirildi: stabil hastalık (yakınmaların aynı kalması), kısmi yanıt (yakınmaların kısmi düzelmesi), tam/tama yakın yanıt (yakınmaların tamamen veya büyük oranda gerilemesi)

İstatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 22 ile yapıldı. Tanımlayıcı veriler birey (gözlem) sayısı (n) ve sıklık (%) olarak, sayısal değerşkenler ortalama +- standart sapmalar ve aralık (alt-üst sınırlar) olarak verildi. Farklı gruplardaki kategorik/nominal değerşkenlerin karşılaştırılmasında kıkare veya Fisher exact test, sayısal değerşkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında ise Student-t testi kullanıldı. Tüm değerlendirmeler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

İki yüz otuz altı vasküler malformasyon hastasının 120'si kız (%50.8), 116'sı (%49.2) erkekti (Kız/erkek: 1.03). Hastaların %1.7'sinde (n:4) kapiller, %24.6'sında (n:58) venöz, %33.9'unda (n:80) lenfatik, %39.8'inde (n:94) kombine tipte vasküler malformasyon saptandı. Alt tiplerde cinsiyet dağılımına bakıldığında, kapiller ve venöz malformasyonların kız ve erkeklerde eşit oranda görüldüğü belirlendi. Lenfatik malformasyonu olan hastaların %57.5'i erkek iken kombine vasküler malformasyonu olan hastaların %41.5'i erkekti (Tablo 3). Alt tiplerde cinsiyet dağılımı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0.042).

Tablo 3: Vasküler Malformasyonların Alt Tiplerine Göre Özellikleri

	Kapiller	Venöz	Lenfatik	Kombine	Toplam
n	4	58	80	94	236
%	%1.7	%24.6	%33.9	%39.8	
Cinsiyet K:	2 %50	29 %50	34 %42.5	55 %58.5	120 %50.8
E:	2 %50	29 %50	46 %57.5	39 %41.5	116 %49.2
Başlama Yaşı (Ay)	0	12,1±28,2	21.9±41.7	15.9±38	16.7±37
Tanı Yaşı (Ay)	32,3±42,7	65,4±58	50.1±55.3	51.7±52.9	54.2±55
Tanıya Kadar Geçen Süre(ay)	32,3±42,7	53,2±53,7	28.3±46	35.8±44.1	37.5±48
Prenatal Tanı	0	0	12 %15	9 %9.6	21 %8.9

Yakınmaların veya belirti ve bulguların ilk başladığı veya aile tarafından farkedildiği yaş ortalama 16.7±36.9 (0-200) ay, ortanca yaşı 0 ay idi. Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortalama 36.6±46.3 (0-200)

ay olarak hesaplandı. Hastaların ortalama tanı alma yaşı 54.2 ± 55.1 (0-216) ay, ortanca yaşı 36 ay idi. Bazı hastalar başka merkezlerde tanı alıp daha sonra hastanemize başvurmuş olup bu hastaların hastanemizde takip ve tedavisi devam etmiştir. Yüz elli bir hastada (%63.9) malformasyona ilişkin bulgular doğumda mevcut olup bunların 21'i prenatal dönemde tanı almış, 27'sine de doğar doğmaz tanı konulmuştu. Prenatal tanısı olan hastaların malformasyonu %57.1'inde (n:12) lenfatik, %42.9'unda venolenfatik tipteydi. Hastaların %36'sına 1 yaşına, %50'sine 3 yaşına kadar tanı konulmuş olup %85'i ilk 10 yaşta tanı almıştı.

Hastaların ilk başvurudaki şikayetleri değerlendirildiğinde 201'inde (%85.2) şişlik/kitle, 34'ünde (%14.4) renk değişimi, 18'inde (%7.6) ağrı, 17'sinde (%7.2) solunum sistemi ile ilgili şikayetler (horlama, dispne, hırıltılı solunum) 19'unda (%8) lezyonda kanama, yedi hastada (%2.9) gastrointestinal sistem ile ilgili yakınmalar (karın ağrısı, kilo alamama, karında dolgunluk hissi ve kanlı gaita), üç hastada (%1.3) ise ekstremitelerde boyut farkı şikayeti mevcuttu. Bazı hastalarda birden fazla şikayet aynı anda görüldü. En sık görülen şikayet boyunda şişlik (%15.7) idi.

Malformasyonların anatomik lokalizasyonu değerlendirildiğinde en sık baş-boyun bölgesinde (n:105) görüldüğü bunu ekstremitelerin (n:62) izlediği belirlendi. Otuz bir hastada ise malformasyonlar birden fazla bölgede yerleşim göstermekteydi (Tablo 4).

Tablo 4. İki Yüz Otuz Altı Hastada Vasküler Malformasyonların Anatomik Lokalizasyonu

Lokalizasyon	n	%
Baş Boyun	105	44.5
Ekstremitte	62	26.3
Gövde	14	5.9
Pelvis-Perine	13	5.5
İntraabdominal	7	3.0
İntratorasik	4	1.7
Multiple	31	13.1

Birden fazla bölgedeki 31 vasküler malformasyon da anatomik bölgelere göre dağıtıldığında 236 hastada 275 vasküler malformasyon olduğu saptandı (Tablo 5). İki yüz yetmiş beş vasküler malformasyonun lokalizasyonu değerlendirildiğinde %48.3 hastanın malformasyonu baş boyun bölgesindeydi. Baş boyunda sıklık sırasına göre lezyonlar boyun, yanak, göz kapağı, dil, çene, dudak, alın, burun, farinks ve orbitada görülmüştür (Tablo 5). Vasküler malformasyonların %37.3'ü ekstremiteydi. Ekstremitte lezyonlarına dağılım olarak bakıldığında sıklık sırasına göre kasık ve uyluk, baldır, el, önkol, kol, ayak, aksilla ve omuzda görülmekteydi. Lezyonların %10.2'si pelvisteydi. Dağılım olarak bakıldığında %6.8'i gluteada, %4.8'i perinede, %0.8'i ise intrapelvik bölgedeydi. Vasküler malformasyonların %9.3'ünün lezyonu göğüs ön duvarı, karın ön duvarı, sırt ve bel bölgelerini içerecek şekilde gövdedeydi. Vasküler malformasyonların %7.2'sinde lezyon intraabdominal ve %4.7'sinde ise intratorasik bölgedeydi. Vasküler malformasyonların yerleşim gösterdiği organlara dağılım olarak bakıldığında dokuz hastada akciğerde (ikisinde plevra, üçünde perikard tutulumu ile birlikte), 12 hastada bağırsakta, dört hastada dalakta,

bir hastada hem akciğer hem dalakta, bir hastada ise özefagus ve mezenterde tutulum saptanmıştı.

Tablo 5. Vasküler Malformasyonların Anatomik Lokalizasyonu

Lokalizasyon	Alt Bölge	n	%
Baş Boyun		114	48.3
	<i>Boyun</i>	37	15.7
	<i>Yanak</i>	33	14
	<i>Göz kapağı</i>	25	10.6
	<i>Dil</i>	18	7.6
	<i>Çene</i>	13	5.5
	<i>Dudak</i>	12	5.1
	<i>Alın</i>	10	4.2
	<i>Burun</i>	6	2.5
	<i>Farinks</i>	4	1.7
	<i>Orbita</i>	2	0.8
Ekstremitte		88	37.3
	<i>Kasık-Uyluk</i>	27	11.4
	<i>Baldır</i>	26	11
	<i>El</i>	23	9.7
	<i>Önkol</i>	22	9.3
	<i>Kol</i>	19	8.1
	<i>Ayak</i>	14	5.9
	<i>Aksilla</i>	13	5.5
	<i>Omuz</i>	1	0.4
Pelvis		24	10.2
	<i>Glutea</i>	16	6.8
	<i>Perine</i>	10	4.2
	<i>İntrapelvik</i>	2	0.8
Gövde		22	9.3
İntraabdominal		17	7.2
	<i>Bağırsak</i>	12	5.1
	<i>Dalak</i>	5	2.1
	<i>Mezenter</i>	1	0.4
İntratorasik		10	4.2
	<i>Akciğer</i>	10	4.2
	<i>Plevra</i>	5	2.1
	<i>Perikard</i>	3	1.3
	<i>Özefagus</i>	1	0.4

*Bazı hastalarda lezyon birden fazla lokalizasyonda görüldüğü için toplam sayı 275'den fazla ve yüzdelik değerlerin toplamı 100'den fazla olmaktadır.

Lezyonların yerleşim gösterdiği dokuya göre dağılımlarına bakıldığında hastaların %3.4'ünde (n:8) cilt, % 62.7'sinde (n:148) cilt altında, %4.2'sinde

(n:10) cilt ve cilt altında bir arada, %4.2'sinde (n:10) kas dokusunda, %0.4'ünde (n:1) kemikte, %0.4'ünde (n:1) solunum sisteminde, %1.2'sinde (n:3) gastrointestinal sistemde idi. Elli beş hastada (%23.3) malformasyon birden fazla dokuyu tutmaktaydı (Tablo 6).

Tablo 6. Vaküer Malformasyonların Görüldüğü Dokulara göre Dağılımı

Yerleşim Yeri	n	%
Cilt	8	3.4
Cilt Altı	148	62.7
Cilt ve Cilt Altı	10	4.2
Kas	10	4.2
Kemik	1	0.4
Solunum Sistemi	1	0.4
Gastrointestinal Sistem	3	1.3
Cilt Altı ve Kas	23	9.7
Cilt Altı ve Kemik	2	0.8
Cilt Altı ve Gastrointestinal Sistem	4	1.7
Cilt Altı ve Solunum Sistemi	1	0.4
Kas ve Kemik	3	1.3
Kemik ve Solunum sistemi	4	1.7
Cilt, Cilt Altı ve Kas	5	2.1
Cilt, Cilt Altı ve Gastrointestinal Sistem	1	0.4
Cilt Altı, Kas ve Kemik	4	1.7
Cilt Altı, Kas ve Gastrointestinal Sistem	1	0.4
Cilt Altı, Kemik ve Solunum Sistemi	2	0.8
Cilt Altı, Kemik ve Gastrointestinal Sistem	2	0.8
Kemik, Solunum Sistemi, Gastrointestinal Sistem	1	0.4
Cilt Altı, Kas, Kemik, Gastrointestinal Sistem	1	0.4
Cilt, Cilt Altı, Kemik ve Solunum Sistemi	1	0.4
TOPLAM	236	100.0

Vasküler malformasyon alt tiplerine göre lokalizasyona bakıldığında kapiller malformasyonu olan hastaların %50'sinin lezyonu baş boyun bölgesinde, %50'sinin lezyonu ekstremitededeydi. Venöz malformasyonu olan hastaların %39.7'sinin lezyonu baş boyun, %41.1'inin lezyonu ekstremitede görülürken %6.9'unun birden fazla lokalizasyonda lezyonları mevcuttu. Lenfatik malformasyonu olan hastaların lezyonları %43.8'inde baş boyun, %11.3'ünde

ekstremitelerde bulunurken %20'sinde birden fazla lokalizasyonda bulunmaktaydı. Kombine vasküler malformasyonların %47.9'u baş boyunda, %28.7'i ekstremitelerde, %11.7'si birden fazla lokalizasyonda yerleşim gösteriyordu (Tablo 7).

Tablo 7: Vasküler Malformasyonların Alt Tiplerine Göre Anatomik Lokalizasyonları

	Baş Boyun	Ekstremiteler	Pelvis	Gövde	İntra torasik	İntra abdominal	Multipl	Toplam
Kapiller	2 %50	2 %50	-	-	-	-	-	4 %100
Venöz	23 %39.7	24 %41.4	3 %5.2	3 %5.2	-	1 %1.7	4 %6.9	58 %100
Lenfatik	35 %43.8	9 %11.3	5 %6.3	6 %7.5	4 %5	5 %6.3	16 %20	80 %100
Kombine	45 %47.9	27 %28.7	5 %5.3	5 %5.3	-	1 %1.1	11 %11.7	94 %100
Toplam	105 %44.5	62 %26.3	13 %5.5	14 %5.9	4 %1.7	7 %3.0	31 %13.1	236 %100

Vasküler malformasyon alt tiplerine göre yerleşim gösterdiği dokulara bakıldığında kapiller malformasyonu olan hastaların %50'sinde cilt, %50'sinde cilt ve cilt altı tutulumu bir arada mevcuttu. Venöz malformasyonların %63.8'si, lenfatik malformasyonu olan hastaların %65'i, kombine malformasyonların %62.8'i cilt altında lokalize idi. Venöz, lenfatik ve kombine vasküler malformasyonu olan hastaların sırasıyla %22.4, %26.2 ve %22.3'ünde birden fazla doku ve organda tutulumu saptanmıştı. (Tablo 8).

Tablo 8: Vasküler Malformasyonların Alt Tiplerine Göre Yerleştiği Dokular

	Cilt	Cilt Altı	Cilt Ciltaltı	Kas	Kemik	SS	GIS	Multiple	Toplam
Kapiller	2 %50	0	2 %50	0	0	0	0	0	4 %100
Venöz	0	37 %63.8	3 %5.2	3 %5.2	0	0	2 %3.4	13 %22.4	58 %100
Lenfatik	0	52 %65	2 %2.5	2 %2.5	1 %1.2	1 %1.2	1 %1.2	21 %26.2	80 %100
Kombine	6 %6.4	59 %62.8	3 %3.2	5 %5.3	0	0	0	21 %22.3	94 %100
Toplam	8	148	10	10	1	1	3	55	

4.1. Kapiller Malformasyonlar

Çalışmamız kapsamında kliniğimize başvuran hastaların sadece dördünde kapiller malformasyon tespit edildi. Yüzün sağ yarısında alın, burun kökü ve yanağı kapsayan ‘Porto şarabı lekesi’, santral sinir sistemi gelişimsel vasküler anomalisi ve klinik olarak dirençli nöbetleri olan bir hastaya Sturge-Weber sendromu tanısı konuldu. Bir diğer hastada ise Megalensefali-Kapiller Malformasyon sendromu vardı. Hastaların tümünde ciltte renk değişimi, Megalensefali-Kapiller Malformasyon sendromu olan hastada kalçadan ayağa kadar bir alt ekstremitenin tamamında aşırı büyüme şikâyeti vardı. Hastaların ikisinde lezyonlar ekstremitede, ikisinde baş boyun bölgesindeydi. Başvuran hastaların hepsinde lezyonlarının en büyük çapı 10 cm’den büyük ölçüldü. Hastaların fizik muayenelerinde ciltte kırmızı-mor renk değişimi ve bir hastada bir ekstremitede diffüz şişlik şikâyeti mevcuttu. Tanıda tüm hastalar USG ile değerlendirilmişti. Sendromu olan hastalarda MRG ile beyin görüntülemesi yapılmıştı.

4.2. Venöz Malformasyonlar

Hastaların 58'inde (%25) venöz malformasyon mevcuttu. Başvuru yakınması hastaların %93'ünde (n:54) şişlik, %17'sinde (n:10) renk değişimi, %14'ünde (n:8) lezyon üzerinden kanama, %3.4'ünde (n:2) ağrı, %3.4'ünde (n:2) solunum sıkıntısı idi. Ek olarak Blue Rubber Bleb sendromu olan beş hastada gastrointestinal kanama mevcuttu. Venöz malformasyonların en sık görüldüğü lokalizasyonlar %39.7 oranında baş boyun ve %41.4 oranında ekstremiteler olmakla birlikte nadiren pelvis (%5.2), gövde (%5.2), intraabdominal bölge (%1.7) veya birden fazla lokalizasyonda (%6.9) görülmüşlerdi. Venöz malformasyonların genellikle (%55) vücudun sağ tarafını tuttuğu belirlendi. Hastaların %63.8'inde malforme damarlar cilt altı dokuda yerleşim göstermekteydi.

Fizik muayenelerinde hastaların %95'inde (n:55) diffüz şişlik, %28'inde (n:16) renk değişikliği, %7'sinde (n:4) venektazi veya variköz venler saptandı. Gastrointestinal sistem tutulumu olan hastalarda gaitada makroskopik veya mikroskopik kan saptanmıştı. Hastaların %5'inde boyut belirtilmemişti, lezyon boyutları hastaların %47'sinde 5 cm'den küçük, %36'sında 5-10 cm arasında, %12'inde 10 cm'den büyüktü. Venöz malformasyon hastalarının tümünde tanıda klinik öyküye ek olarak görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmıştı. Hastaların %48'inde tek başına MRG, %17'sinde tek başına USG, %30'unda MRG ve USG birlikte, %2'sinde BT ve USG birlikte, %2'sinde MRG, BT ve EKO birlikte kullanılmıştı. Ciltte multiple mavi-mor renkli nodüler lezyonları olan Blue Rubber Bleb sendromu düşünülen beş hastada ek olarak tanısal endoskopi ve kolonoskopi yapıp özefagus, ince bağırsak ve kolon olmak üzere gastrointestinal sistemin çeşitli lokalizasyonlarında birden fazla sayıda, üzerinde telenjiektazik damarlar

izlenen mavi-mor renkli vasküler lezyonlar görüldü. İzlem sürecinde hastaların %53'ünde ek bulgular ve komplikasyonlar tespit edilmişti. En sık görülen komplikasyonlar hareket kısıtlılığı (%15), kanama (%6), enfeksiyon (%5), flebit (%5) ve tromboz (%5) idi. Nadir görülen komplikasyon olarak üç hastada lezyonun bulunduğu ekstremitelerde uyuşma karıncalanma, orbital yerleşimli malformasyonu olan hastalardan birinde görme kaybı ve bir diğerinde ise çift görme, intraoral yerleşimli malformasyonu olan bir hastada konuşma güçlüğü görülmüştü. Blue Rubber Bleb sendromu olan üç hastada gastrointestinal sistem kanamasına bağlı olarak demir eksikliği anemisi mevcuttu.



Resim 6: Blue Rubber Bleb Nevus sendromu olan bir hastanın mide antrumundaki vasküler lezyonunun endoskopik görüntüsü

4.3. Lenfatik Malformasyonlar

Hastaların 80'ine (%34) lenfatik malformasyon tanısı konulmuştu. Başvuru yakınması hastaların %78'inde (n:62) şişlik, %10'unda (n:8) ağrı, %15'inde (n:12) solunum sıkıntısı idi. Bunun yanı sıra iki hastada ciltte renk değişimi ve bir hastada beslenme intoleransı, gastrointestinal sistemde LM'si olan bir hastada hazımsızlık, şişkinlik ve kabızlık yakınmaları mevcuttu. Lenfatik malformasyonu olan dokuz hastada Gorham sendromu, bir hastada Cloves sendromu, bir hastada Proteus sendromu saptandı. Gorham sendromu olan dokuz hasta solunum sıkıntısı ile başvurmuştu. Lenfatik malformasyonların en sık görüldüğü lokalizasyonlar baş boyun (%43.8) ve ekstremiteler (%11.3) olmakla birlikte hastaların %20'sinde eş zamanlı birden fazla lokalizasyonda görülmekteydi. Lenfatik malformasyonların vücudun sol tarafını tutma eğiliminde olduğu görülmüştür. Hastaların %90'ında cilt-ciltaltı doku, %11.3'ünde kas, %15'inde kemik, %12.5'inde solunum sistemi, %11.3'ünde ise gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttu.

Fizik muayenelerinde hastaların %81'inde (n:65) diffüz şişlik, %15'inde ral, ronküs, solunum seslerinde azalma gibi solunum sistemi bulguları, %11'inde karında şişlik mevcuttu. Hastaların yedisinde (%9) kist içine kanama saptanmıştı.

Lezyon boyutları hastaların %22'sinde 5 cm'den küçük, %42'sinde 5-10 cm arasında, %17'sinde 10 cm'den büyük idi, hastaların %19'unda boyut belirtilmemişti. Tanıda klinik öyküye ek olarak iki hasta dışında tüm lenfatik malformasyon hastalarında görüntüleme yöntemlerinden faydalanıldığı görüldü. Tanı aşamasında hastaların %36'sında tek başına MRG, %9'unda tek başına USG, %32'sinde MRG ve USG birlikte, %2'sinde BT ve USG birlikte, %8'inde USG, MRG ve BT birlikte, %2'sinde BT ve MRG birlikte, %2'sinde MRG, BT ve EKO birlikte, %1'inde USG; BT, MRG ve EKO birlikte %1'inde MRG, BT ve

anjyografi birlikte kullanılmıştır. Hastalık seyri boyunca hastaların %56'sında en az bir komplikasyon tespit edildi. Hastalarda görülen komplikasyonlar enfeksiyon (%10), hareket kısıtlılığı (%8), kanama (%5) ve patolojik kırık (%5) idi. Ek olarak bir hastada flebit, bir hastada patolojik kırık, akciğer enfeksiyonu ve pnömotoraks bir arada, malformasyonu orbitada olan bir hastada görme kaybı ve bir diğerinde retina dekolmanı, bir hastada akciğer enfeksiyonu ve pnömotoraks, bir hastada ekstremitte lezyonunda selülit ve Gorham-Staut sendromu olan bir hastada dissemine intravasküler koagülasyon görülmüştü.

4.4. Kombine Vasküler Malformasyonlar

Çalışmamız dahilinde incelenen düşük akımlı kombine vasküler malformasyonlar içerisinde büyük çoğunluk venolenfatik olmak üzere kapillovenöz ve kapillovenolenfatik tipte vasküler malformasyonlar bulunmaktaydı (Tablo 9).

Tablo 9. Kombine Vasküler Malformasyonların Alt Tiplerine Göre Dağılımı

Kombine Vasküler Malformasyonlar	n	%
Venolenfatik	79	84
Kapillovenöz	3	3.2
Kapillovenolenfatik	12	12.8
Toplam	94	100

Hastaların altısında Klippel Trenaunay sendromu, birinde Cloves sendromu tespit edildi.

Başvuru yakınması hastaların %90'ında (n:85) şişlik, %20'sinde (n:19) renk değişikliği, %12'sinde cilt veya gastrointestinal sistem kanaması (n:11), %9'unda (n:8) ağrı, %3'ünde (n:3) solunum sıkıntısı ve %2'sinde (n:2) bir ekstremitede olmak üzere aşırı büyüme idi. Kombine malformasyonların en sık görüldüğü lokalizasyonlar %47.9 oranında baş boyun ve %28.7 oranında ekstremiteler olmakla birlikte nadiren pelvis (%5.3), gövde (%5.3),

intraabdominal bölge (%1.1) veya bu lokalizasyonlardan birden fazlasında (%11.7) görülmüşlerdir. Kombine vasküler malformasyonların vücudun sağ tarafını (%55) tutma eğiliminde olduğu görülmüştür. Hastaların %92'sinde cilt-cilt altı doku, %25.5'inde kas, %3.2'sinde kemik, %1.1'inde gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttur.

Fizik muayenelerinde hastaların %71'inde (n:67) diffüz şişlik, %13'ünde(n:13) diffüz şişliğe ek olarak renk değişikliği, %4'ünde (n:4) diffüz şişliğe ek olarak venektazi ve/veya variköz venler görüldü. Diffüz şişlik ve horlama (n:2), renk değişikliği(n:2), solunum sıkıntısı(n:1) ve gözde hareket kısıtlılığı (n:1) hastalarda nadir görülen fizik muayene bulguları olarak kaydedildi. Hastaların 83'ünde boyut ölçümü yapılabilmemiş olup lezyon boyutları hastaların %38'inde 5 cm'den küçük, %28'inde 5-10 cm arasında, %23'ünde 10 cm'den büyük idi. Dört hasta dışında kombine vasküler malformasyonların tümünde tanıda klinik öyküye ek olarak görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmıştı. Hastaların %42'sinde tanıda tek başına MRG, %7'sinde tek başına USG, %40'ında MRG ve USG birlikte, %2'sinde MRG, BT ve USG birlikte kullanılmıştır. Takip süresinde hastaların %48'inde en az bir komplikasyon tespit edildi. En sık görülen komplikasyonlar enfeksiyon (%10), hareket kısıtlılığı (%10), kanama (%5), flebit ve tromboz (%8) ve malformasyonu orbitada bulunan hastalarda görme kaybı (%2) idi. Bir hastada lezyon üzerinde uyuşma karıncalanma, bir hastada propitozis, bir hastada çift görme ve fotofobi, ekstremitte yerleşimli malformasyonu olan bir hastada lezyonun bası yapması nedeniyle peroneal sinir hasarına bağlı düşük ayak görülmesi nadir komplikasyonlardan sayıldı.

4.5. Sendromlar

Toplamda 29 hastada VM bir sendroma eşlik ediyordu. Bu hastaların 10'unda Klippel Trenaunay sendromu, dokuzunda Gorham Stout sendromu, beşinde Blue Rubber Bleb Nevus sendromu, ikisinde Cloves sendromu, birinde Sturge-Weber sendromu, birinde Makrosefali-Kapiller Malformasyon sendromu ve birinde Proteus sendromu görüldü.

Sendromu olan hastaların %6.9'unda (n:2) kapiller malformasyon, %17.2'sinde (n:5) venöz malformasyon, %37.9'unda (n:11) lenfatik malformasyon, %37.9'unda (n:11) kombine tipte vasküler malformasyon görülmüştür. Sendromlara en sık lenfatik malformasyonların eşlik ettiği belirlenmiş olup, arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Tüm hastaların %12.3'ü (n:29), kapiller malformasyonu olan hastaların %50'si (n:2), venöz malformasyonu olan hastaların %8.6'sı (n:5), lenfatik komponenti olan hastaların %13.7'si (n:11), kombine vasküler malformasyonu olan hastaların %11.7'si (n:11) bir sendromun komponentiydi.

4.6. Takip ve Tedavi

Hastaların %22.8'i (n:54) tedavisiz izlendi, bu hastaların ikisinde kapiller, 19'unda venöz, 13'ünde lenfatik, 20'sinde kombine malformasyon vardı. Diğer hastalarda medikal tedavi, skleroterapi ve lezyonun cerrahi olarak çıkarılması ve/veya küçültülmesi gibi tedavi yöntemlerinden uygun olanlarından bir veya bir kaçını uygulanmıştı.

Hastaların 69'una sadece medikal tedavi, 32'sine sadece skleroterapi, 17'sine sadece cerrahi, 27'sine skleroterapiye ek olarak medikal tedavi, 22'sine medikal tedaviye ek olarak cerrahi işlem, birine skleroterapiye ek olarak cerrahi işlem, 14'üne medikal tedaviye ek olarak skleroterapi ve cerrahi uygulanmıştı.

Medikal tedavi uygulanan 132 hastadan 48'ine birden fazla ilaç uygulandığı belirlendi. Medikal tedavide 120 hastada sirolimus, 43 hastada propranolol, 11 hastada IFN alfa, üç hastada sildenafil, iki hastada oktreotid ve bir hastada vinkristin kullanılmıştı.

Toplam 120 hastada (%51) sirolimus tedavisi uygulandı. Sirolimus tedavisi 0.8 mg/m²/dozda günde iki doz olacak şekilde başlanarak, hedef kan düzeyi 10-15 ng/dl arasında tutulacak şekilde titre edilerek verilmişti. Hastalar ortama 15.6±12.2 (1.2-84) ay (1.2-84) sirolimus kullandı. Sirolimus alan hastaların %54.2'sinde radyolojik/klinik olarak boyut küçülmesi, %52.5'inde klinik olarak semptomlarda tam/tama yakın düzelme, %21.6'sında kısmi düzelme görüldü (Tablo 10). Alt tiplere göre değerlendirildiğinde iki kapiller, 25 venöz, 38 lenfatik ve 55 kombine malformasyonda sirolimus kullanılmıştı. Venöz malformasyonda radyolojik/klinik genel yanıt oranı %48, lenfatik malformasyonlarda %52.6, kombine malformasyonlarda ise %60 bulundu. Yakınma ve bulgulardaki iyileşme oranı venöz, lenfatik ve kombine malformasyonlarda sırasıyla %64, %84.2, %74.5 idi. Lezyon boyutunda küçülme ve semptomatik düzelme olarak değerlendirildiğinde en çok faydayı lezyonları baş boyun lokalizasyonunda olan hastalar gördü, ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Lezyon boyutu 5 cm'den küçük olan hastaların %58.3'ünde, 5-10 cm arasında olan hastaların %48.8'inde, 10 cm'den büyük olan hastaların ise %56.7'sinde sirolimusa radyolojik/klinik yanıt görülmüştü. Lezyon boyutu 5 cm'den küçük olan hastaların %70.8'inde, 5-10 cm arasında olan hastaların %67.4'ünde, 10 cm'den büyük olan hastaların ise %80'inde sirolimusa semptomatik olarak yanıt görülmüştü. Lezyonların lokalizasyonu ve boyutuna göre semptomatik ve radyolojik/klinik yanıt oranları arasındaki fark istatistiksel

olarak anlamlı bulunmadı. Vasküler malformasyonu sendromla birlikte olan hastaların radyolojik/klinik %55'i, sendromu olmayan hastaların %54'ü sirolimus tedavisinden fayda görmüştü. Sekiz Gorham sendromu, altı KT sendromu, dört BRBN sendromu, bir Sturge-Weber ve bir Cloves sendromu hastasına sirolimus verildi. Üç Gorham sendromu, bir BRBN sendromu, altı KT sendromu ve bir Cloves sendromu hastası sirolimusa radyolojik/klinik olarak yanıt verirken; bu hastalara ek olarak üç Gorham sendromu hastasının daha semptomlarında iyileşme gözlemlendi. Blue Rubber Bleb Nevus sendromu olan hastaların gastrointestinal sistem kanamaları ve transfüzyon ihtiyaçlarının sirolimus tedavisinden sonra azaldığı gözlemlendi.

Yüz yirmi hastanın 19'unda (%15.8) sirolimus tedavisi kesildikten sonra ortalama altıncı ayda (1-24. ay) radyolojik/klinik olarak ilerleme veya semptomlarda tekrarlama görüldü. Bu hastalardan 15'ine yeniden sirolimus tedavisi başlandı. Sirolimus kullanan hastaların %62'sinde (n:75) çeşitli yan etkiler görüldü. Hastaların %36'sında (n:43) trigliserit artışı, %26.6'sında (n:32) mukozit, %12.5'inde (n:15) sık üst solunum yolu enfeksiyonu, %5'inde (n:6) LDL kolesterol artışı, %3'ünde (n:4) ciltte kızarıklık, soyulma ve prurigo nodularis gibi cilt bulguları, %2.5'inde (n:3) bulantı-kusma, %2.5'inde (n:3) iştahsızlık, %1.6'sında (n:2) adet düzensizliği görüldü. Nadir görülen yan etkiler bir hastada trombosit düşüklüğü, bir hastada oral kandidiazis, bir hastada baş ağrısı, bir hastada çarpıntı, bir hastada halsizlik, bir hastada ishal, bir hastada hipokalsemi ve bir hastada Ig G düzeyinde düşüklük idi.

Tablo 10. Sirolimus Yanıtların Alt Tiplere Göre Dağılımı

Sirolimus	Kapiller	Venöz	Lenfatik	Kombine	Toplam
Radyolojik/Klinik Genel Yanıt	0 %0	12 %48	20 %52.6	33 %60	65 %54.2
Semptomlarda Düzelmeye	0 %0	16 %64	32 %84.2	41 %74.5	89 %74.2
Tam/tama yakın	0 %0	12 %48	20 %52.6	31 %56.3	63 %52.5
Kısmi	0 %0	4 %16	12 %31.5	10 %18.1	26 %21.6
Hasta Sayısı	2	25	38	55	120

Propranolol tedavisi 43 hastaya verilmişti, bu hastaların 39'u merkezimize başvurmadan önce bu tedaviyi almışlar ancak tedaviden fayda görmediklerini bildirmişlerdi. Merkezimizde propranolol tedavisi alan hastalar 2mg/kg dozda(0.5 mg/kg dozda başlayıp 48 saat içerisinde 2 mg/kg/doza çıkılarak), 5-14 ay arasında tedavi almışlardı. Bu hastaların 18'inde kombine, 17'sinde venöz, 8'inde lenfatik malformasyon mevcuttu. Başka merkezlerde tedavi alan hastalardan pelvik bölgede 5 cm'den küçük venöz bir malformasyonu bir hastada radyolojik/klinik olarak lezyonda küçülme gözlemlendiği kaydedilmişti. Bu hastanın şişlik yakınmasında da düzelmeye mevcuttu. Bunun dışında göz kapağında renk değişimi şikâyeti olan ve çenede şişliğe ilaveten renk değişimi şikâyeti olan kombine vasküler lezyonu olan iki hastanın lezyonlarının rengine hafif bir açılma meydana geldiği not edilmişti. Merkezimizde tedavi edilen diğer hastalarda ise cevap tespit edilmemişti. Tedavi alan hastalarda herhangi bir yan etki kaydedilmemişti.

Toplamda 11 hastaya IFN alfa tedavisi verildi. IFN alfa 3.000.000 IU/m²/doz haftada 3 kez olacak şekilde uygulandı. Bu hastalar ortalama 9.4 ay (5-15) süre ile IFN alfa tedavisi almışlardı. Bu tedavi ile Gorham sendromu olan iki

hastada radyolojik/klinik olarak yanıt alınırken, üçü Gorham sendromu biri KTS olmak üzere dört hastanın semptomlarında iyileşme gözlemlendi. IFN alfa tedavisi alan tüm hastalarda ateş, halsizlik, kırgınlık, kas-eklem ağrısı şikayetlerinden bir veya birkaçı olmak üzere grip benzeri semptomlar kaydedilmişti. Bir hastada beşinci dozdan sonra cilt reaksiyonu gelişmesi nedeniyle tedavi kesilmişti.

Gorham-Staut sendromu nedeniyle izlenen ve dirençli plevral efüzyonu olan iki hastaya octreotid tedavisi uygulanmıştı. Octreotid, IFN alfa, sirolimus gibi medikal tedavilere yanıtız, persistan tekrarlayan plevral efüzyonu olan bir GSS hastasına steroid verilmişti. GSS olan başka bir hastaya dissemine intravasküler koagülopati (DİK) gelişmesi nedeniyle vinkristin verilmişti.

Elli dört hastaya (%23) cerrahi işlem uygulanmıştı. Cerrahi uygulanan hastaların 31'inde lenfatik, 16'sında kombine, 7'sinde venöz malformasyon mevcuttu. Bu hastaların %79.6'sının lezyonunda radyolojik/klinik küçülme %61.1'inin semptomlarında iyileşme tespit edildi. Malformasyon alt tipine göre radyolojik/klinik genel yanıt oranı %85.7-%75 arasında değişmekteydi. Semptomatik iyileşme oranının en düşük venöz malformasyonlarda (%42.6), en yüksek lenfatik malformasyonlarda (%64.5) olduğu belirlendi. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 11). Lezyon boyutu 5 cm'den küçük olan hastaların %53.3'ünde, 5-10 cm arasında olan hastaların %52.9'unda, 10 cm'den büyük olan hastaların ise %46.1'inde cerrahiye radyolojik/klinik yanıt görülmüşti. Lezyon boyutu 5 cm'den küçük olan hastaların %53.3'ünde, 5-10 cm arasında olan hastaların %70.5'inde, 10 cm'den büyük olan hastaların ise %61.5'inde cerrahiye semptomatik olarak yanıt görülmüşti. Boyuta göre cevap oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sendromu olan

hastaların %66'sı cerrahi işlemlerden fayda görürken, sendromu olmayan hastaların %86'sı cerrahi işlemlerden fayda gördü; arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Cerrahi uygulanan 10 hastada ortalama 31.2 ay (1.5 -120) içerisinde nüks görülmüştü.

Tablo 11. Cerrahi Yanıtların Alt Tiplere Göre Dağılımı

Cerrahi	Venöz	Lenfatik	Kombine	Toplam
Radyolojik Klinik Genel Yanıt	6 %85.7	25 %80.6	12 %75	43 %79.6
Semptomlarda Düzelmeye	3 %42.6	20 %64.5	10 %62.5	33 %61.1
Tam/tama yakın	2 %28.4	8 %25.8	6 %37.5	16 %29.6
Kısmi	1 %14.2	12 %38.7	4 %25	17 %31.4
Hasta Sayısı	7	31	16	54

Toplam 74 (%31) hastaya değişen sayıda seanslarda skleroterapi uygulandı. Bu 74 hastanın 17'si VeM, 27'si LM, 30'u kombine malformasyon idi. Sklerozan ajan olarak polidakonal, etanol ve OK432 kullanılmıştı. Skleroterapi uygulanan hastalarda radyolojik/klinik genel yanıt oranları %67.5, semptomatik yanıt oranı %79.7 bulundu. Alt tiplere göre değerlendirildiğinde venöz malformasyonlarda radyolojik/klinik genel yanıt oranı %64.7 bulundu, bu hastaların %29.4'ünde semptomlarda kısmi düzelme, %47'sinde tam/tama yakın gerileme izlendi. Lenfatik malformasyonlarda radyolojik/klinik genel yanıt oranı %77.7 bulundu, semptomlarda kısmi yanıt oranı %33.3, tam/tama yakın yanıt oranı ise % 55.5 bulundu. Kombine malformasyonlarda radyolojik genel yanıt oranı %60 idi, hastaların %40'ının semptomlarında kısmi, %33.3'ünde tam/tama yakın gerileme izlendi (Tablo 12). Lezyon boyutu 5 cm'den küçük olan hastaların %68.7'sinde, 5-10 cm arasında olan hastaların %72.2'sinde, 10 cm'den büyük olan hastaların ise %64.7'sinde skleroterapiye radyolojik/klinik yanıt görülmüştü. Lezyon boyutu

5 cm'den küçük olan hastaların %75'inde, 5-10 cm arasında olan hastaların %83.3'ünde, 10 cm'den büyük olan hastaların ise %76.4'ünde skleroterapiye semptomatik olarak yanıt görülmüştü. Boyuta göre cevap oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Skleroterapiden fayda gören sendromik hastaların biri Gorham sendromu, ikisi BRBN sendromu ve biri KTS sendromu idi. Blue Rubber Bleb Nevus sendromu olan hastalardan birinin boynundaki venolenfatik malformasyonuna yapılan skleroterapi de başarılı sonuç vermişti. Bir sendroma eşlik eden VM'lu hastalarda radyolojik genel yanıt oranı %75 iken, sendromu olmayan hastalarda %67 oranında yanıt görüldüğü kaydedildi; arada istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 12. Skleroterapi Yanıtlarının Alt Tiplere Göre Dağılımı

Skleroterapi	Venöz	Lenfatik	Kombine	Toplam
Radyolojik/Klinik Genel Yanıt	11 %64.7	21 %77.7	18 %60	50 %67.5
Semptomlarda Düzelmeye	13 %76.4	24 %88.8	22 %73.3	59 %79.7
Tam/tama yakın	8 %47	15 %55.5	10 %33.3	33 %44.5
Kısmi	5 %29.4	9 %33.3	12 %40	26 %35.1
Hasta Sayısı	17	27	30	74

Lokalizasyona göre uygulanan tedaviler ve cevap oranları değerlendirildi. Baş boyun lokalizasyonunda malformasyonu olan hastalardan sirolimus alanların %55'inde radyolojik/klinik genel yanıt alınırken, bu oran skleroterapi alanlarda %58.5, cerrahi uygulananlarda %81.4 olarak saptandı. En iyi cevap oranı cerrahi tedavi ile alınmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Ekstremitelerde lokalizasyonunda malformasyonu olan hastalardan sirolimus alanların %60'ında radyolojik/klinik olarak lezyon küçülürken, bu oran

skleroterapi alanlarda %75, cerrahi uygulananlarda %62.5 olarak saptandı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Gövde lokalizasyonunda malformasyonu olan hastalardan sirolimus alanların %60'ında radyolojik olarak lezyon küçülürken, bu oran skleroterapi alanlarda %75, cerrahi uygulananlarda %75 olarak saptandı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Torasik bölgede malformasyonu olan hastalardan sirolimus alanların %50'sinde radyolojik olarak lezyon küçülürken, bu oran skleroterapi alanlarda %100, cerrahi uygulananlarda %50 olarak saptandı. En iyi cevap oranı skleroterapi uygulanan hastalarda olup aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi.

Abdomende malformasyonu olan hastalardan sirolimus alanların %44.4'ünde radyolojik olarak lezyon küçülürken, bu oran skleroterapi alanlarda %83.3, cerrahi uygulananlarda %85.7 olarak saptandı. En iyi cevap oranı cerrahi tedavi ile alınmış olup aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi.

Tutulan dokulara göre uygulanan tedaviler ve cevap oranları değerlendirildi. Sadece cilt tutulumu olan sekiz hastanın %25'ine (n:2) propranolol, %50'sine (n:4) sirolimus verildi, %12.5'ine (n:1) skleroterapi uygulandı, %12.5'i (n:1) tedavisiz izlendi. Skleroterapi uygulanan bir hastada ve sirolimus verilen hastaların %25'inde radyolojik/klinik genel yanıt sağlandı. Skleroterapi uygulanan hastada semptomlarda kısmi düzelme izlendi. Propranolol alan hastaların %50'sinde, skleroterapi uygulanan bir hastada ve sirolimus verilen hastaların %50'sinin semptomlarında iyileşme görüldü. Cilt lokalizasyonundaki vasküler malformasyonlarda uygulanan tedavilere cevap oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Sadece cilt altı tutulumu olan 148 hastanın %17.6'sına (n:26) propranolol, %2'sine (n:3) IFN alfa, %47.2'sine (n:70) sirolimus verildi, %33.8'ine (n:50) skleroterapi %21.6'sına (n:32) cerrahi uygulandı. Propranolol alan hastaların %3.8'inde, sirolimus alan hastaların %54.3'ünde, cerrahi yapılan hastaların %84.4'ünde, skleroterapi uygulanan hastaların %68'inde radyolojik/klinik genel cevap alınmıştı. IFN alfa verilen hastalarda radyolojik/klinik cevap alınmadı. Propranolol alan hastaların %7.6'sında, sirolimus alan hastaların %77.1'inde, cerrahi yapılan hastaların %87.5'inde, skleroterapi uygulanan hastaların %80'inde semptomatik cevap alındığı tespit edildi. Cilt altı lokalizasyonundaki vaskuler malformasyonlarda uygulanan tedavilere cevap oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Sadece kas tutulumu olan 10 hastanın %40'ına (n:4) skleroterapi, %10'una (n:1) cerrahi uygulandı. Cerrahi uygulanan bir hastadan radyolojik/klinik yanıt alındı. Skleroterapi alan hastaların %75'inde (n:3) radyolojik/klinik cevap alınırken, %75'inin (n:3) semptomlarında düzelme tespit edildi.

Sadece kemik tutulumu olan bir hastaya sirolimus tedavisi verildi, klinik/radyolojik ve semptomatik yanıt alındı.

Sadece solunum sistemi tutulumu olan bir hastaya sirolimus tedavisi verildi, klinik/radyolojik ve semptomatik yanıt alındı.

Sadece gastrointestinal sistem tutulumu olan üç hasta vardı. Bu hastaların birine cerrahi uygulandı, ikisine sirolimus verildi. Cerrahi uygulanan hastadan klinik/radyolojik ve semptomatik yanıt alınırken sirolimus alan hastaların %50'sinde klinik/radyolojik ve semptomatik yanıt alındı.

Cilt ve cilt altı tutulumu olup da tedavi uygulanan 10 hasta vardı. Bu hastaların ikisine propranolol, dördüne sirolimus, birine skleroterapi, üçüne

cerrahi uygulandı. Propranolol tedavisi ve skleroterapi sonrası hastaların hiçbirinde radyolojik yanıt alınmadı. Sirolimus verilen hastaların %75'inde radyolojik yanıt elde edildi. Skleroterapi uygulanan hastada semptomlarda kısmi düzelme izlendi. Sirolimus uygulanan hastaların %75'inde semptomlarda iyileşme tespit edilmişti.

Cilt altı ve kas birlikte tutulumu olan 23 hastanın %21.7'ine (n:5) propranolol, %8.6'sına (n:2) interferon alfa, %65.2'sine (n:15) sirolimus verildi, %39.1'ine (n:9) skleroterapi, %34.7'sine (n:8) cerrahi uygulandı. Propranolol ve İnterferon tedavisine radyolojik yanıt alınmadı. Skleroterapi verilen hastaların %55.6'sında, cerrahi uygulanan hastaların %62.5'inde, sirolimus verilen hastaların ise %66.7'sinde radyolojik yanıt vardı. Klinik olarak semptomların düzelme oranları sirolimusta %80, skleroterapide %77.8, cerrahi işlemlerde %75, IFN'de %50 idi. Cilt altı ve kas tutulumu olan vasküler malformasyonlarda uygulanan tedavilere cevap oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Cilt altı ve kemik birlikte tutulumu olan iki hastadan birine propranolol, diğerine Sirolimus, verilmişti. Propranolol ve Sirolimus tedavilerine radyolojik yanıt alınmamakla beraber, Sirolimus alan hastada semptomlarda kısmi düzelme izlendi.

Cilt altı ve solunum sistemi birlikte tutulumu olan bir hasta vardı, bu hastaya sirolimus tedavisi verildi. Tedavi ile radyolojik yanıt elde edildi. Semptomlarda ise sirolimus ile tam düzelme meydana geldi.

Cilt altı ve gastrointestinal sistem tutulumu olan dört hasta vardı. Sadece bir hastaya skleroterapi uygulandı, bu hastada fayda görüldüğü kaydedildi.

Kas-kemik tutulumu olan üç hastadan birine skleroterapi uygulanmış, ikisine sirolimus verilmişti. Skleroterapiye radyolojik yanıt yoktu ve tedavi semptomlarda düzelme sağlamadı. Sirolimus alan hastaların yarısında radyolojik yanıt ve semptomlarda düzelme izlendi.

Solunum sistemi ve kemiğin kombine tutulumu olan dört hastadan birine propranolol, birine IFN alfa, üçüne sirolimus verilmiş, birine de cerrahi uygulanmıştı. Propranolol tedavisine yanıt alınmadı. Interferon tedavisi verilen hastada radyolojik yanıt elde edildi. Sirolimus alan hastaların %33'ünde radyolojik/klinik yanıt, %66.6'sında semptomatik yanıt alındı. IFN alan ve cerrahi uygulanan birer hastada semptomlarda kısmi düzelme izlendi.

Cilt, cilt altı ve kas dokularının her üçünde birlikte tutulumu olan beş hasta vardı. Bu hastaların birine propranolol, üçüne sirolimus verildi, birine skleroterapi, ikisine cerrahi uygulandı. Propranolol tedavisine radyolojik/klinik ve semptomatik yanıt alınmadı. Skleroterapi verilen hastada radyolojik/klinik olarak kısmi yanıt izlendi ayrıca semptomlarda da gerileme vardı. Sirolimus alan hastaların %33'ünde radyolojik yanıt ve semptomlarda düzelme vardı. Cerrahi yapılan hastaların hepsinde semptomlarda düzelme mevcuttu.

Cilt, cilt altına ek olarak gastrointestinal sistem tutulumu olan bir hasta vardı. Hastaya propranolol, interferon, skleroterapi ve sirolimus verildi. Propranolol ve interferon tedavisine yanıt alınmadı. Skleroterapi yapılan hastada radyolojik olarak yanıt alındı ayrıca semptomlarda kısmi düzelme izlendi. Sirolimus tedavisine de radyolojik yanıt vardı ve semptomlarda tam düzelme izlendi.

Cilt altı, kas ve kemik tutulumu olan dört hasta vardı. Bu hastaların ikisine propranolol, tamamına sirolimus verildi, ikisine skleroterapi, birine cerrahi

uygulandı. Propranolol tedavisine yanıt alınmadı. Skleroterapi yapılan hastaların %50'sinde radyolojik olarak tespit edilen gerileme vardı. Sirolimus verilen hastaların ise %50'sinde radyolojik yanıt izlendi. Semptomlarda düzelme görülen hasta oranları cerrahi işlemlerde %100, skleroterapide %50, sirolimusta %75 idi.

Cilt altı, kemik beraberinde solunum Sistemi tutulumu olan iki hasta vardı. Bu hastaların ikisine de sirolimus ve interferon, birine cerrahi uygulanmıştı. İnterferon ve sirolimus tedavisi radyolojik olarak etkisizdi. Sirolimus ve interferon alan birer hastada semptomlarda iyileşme gözlenmişti. Cerrahi uygulanan hastalarda düzelme saptanmadı.

Cilt altı, kemik beraberinde gastrointestinal sistem tutulumu olan iki hasta vardı. Bu hastaların birine IFN alfa, birine skleroterapi, ikisine sirolimus verilmiş, birine cerrahi uygulanmıştı. İnterferon tedavisine radyolojik ve semptomatik cevap yoktu. Skleroterapi uygulanan hastada radyolojik yanıt vardı ayrıca semptomlarda kısmi düzelme izlenmişti. Sirolimus verilen hastaların yarısında radyolojik yanıt ve semptomlarda düzelme saptandı. Cerrahi yapılan hastaların tamamında semptomlarda düzelme vardı.

Kemik, solunum sistemi ve gastrointestinal sistem tutulumu olan bir hasta vardı. Hastaya sirolimus verildi ve skleroterapi yapıldı. Skleroterapi ile semptomlarda tam düzelme elde edilirken sirolimus ile kısmi düzelme elde edildi.

Cilt, cilt altı, kemik ve ek olarak solunum sistemi tutulumu olan bir hasta vardı. Hastaya sirolimus ve interferon verildi. İnterferon tedavisine radyolojik/klinik yanıt alınmıştı. Sirolimus tedavisinde de radyolojik/klinik yanıt alınmıştı. Her iki tedavi de semptomlarda düzelme sağladı.

Cilt altı, kas, kemik ve gastrointestinal sistem tutulumu olan bir hasta vardı, bu hasta sirolimustan fayda görmemişken skleroterapiden fayda görmüştü.

Hastalar ortalama 50.2±42.2 (2.4-216) ay takip edilmişti. Bu takip süresi içerisinde iki hasta izlemiden çıkmıştı. Hastaların son kontrollerinde yapılan değerlendirmelere göre, vasküler malformasyonun radyolojik/klinik özellikleri başvurudaki durumuyla karşılaştırıldığında olarak değerlendirmesinde tüm hastaların %30.7'sinde stabil hastalık, %10.6'sında 'minimal gerileme', %15.3'ünde 'kısmi gerileme' %22.6'sında 'iyi gerileme', %19.2'sinde 'çok iyi gerileme', %1.2'sinde 'ilerlemiş hastalık' görüldü. Hastaların %1'i eksitus oldu. Hastaların %27'sinde semptomlar aynı kalırken, %23'ünün semptomlarında kısmi düzelme, %49'unun semptomlarında tam düzelme tespit edildi. Hastaların klinik/radyolojik düzelmelerinin alt tiplere göre dağılımı Tablo 13'te görülmektedir.

Tablo 13. Vasküler Malformasyon Hastalarının Son Durum Kliniklerinin Alt Tiplere Göre Dağılımı

	Kapiller	Venöz	Lenfatik	Kombine	Total
Stabil Hastalık	4 %100	24 %41.4	19 %24.1	25 %26.9	72 %30.7
Minimal Gerileme (%25'ten daha az)	-	7 %12.1	6 %7.6	12 %12.9	25 %10.6
Kısmi gerileme (%25-49)	-	9 %15.5	14 %17.7	13 %14	36 %15.3
İyi Gerileme (%50-75)	-	13 %22.4	14 %17.7	26 %28	53 %22.6
Çok İyi Gerileme (%75 ve üzeri)	-	5 %8.6	24 %30.4	16 %17.2	45 %19.2
İlerlemiş Hastalık	-	-	2 %2.5	1 %1.1	3 %1.2
Toplam	4 %100	58 %100	79 %100	93 %100	236 %100

İzlem süresince eksitus olan toplamda iki hasta tespit edildi, bu iki hasta da Gorham-Staut sendromu olup biri akciğer enfeksiyonuna diğeri ise solunum yetmezliğine bağlı kaybedilmiştir. Solunum yetmezliğine bağlı kaybedilen

hastanın skolyoz, osteoporoz, pulmoner hipertansiyon olmak üzere eşlik eden hastalıkları mevcuttu.



Resim 7: Solunum yetmezliğine bağlı kaybedilen Gorham-Staut hastasının posteroanterior akciğer grafisi

5. TARTIŞMA

Vasküler malformasyonlar (VM), vasküler sistemin morfolojik gelişimi sırasında ortaya çıkan anomalilerdir. Çoğunlukla çocukluk çağında görülmekle birlikte tüm yaş gruplarında karşımıza çıkabilmektedirler. Vasküler malformasyonların prevalansının 45-120/10000 olduğu düşünülmektedir. Bu prevalans ile sanıldığından daha sık karşılaşıldığı, konjenital kalp anomalileri (%0,88) ve spina bifidaya (%0,2) göre daha sık görülen bir konjenital anomali grubu olduğu anlaşılmaktadır (12) (13) (14).

Tasnadi'nin çalışmasında VM'lu olguların %35'inin kapiller tipte, %37'sinin venöz tipte, %12'sinin lenfatik ve %12'sinin kombine tipte olduğu belirlenmiştir. Bölümümüzde yapılan bir çalışmada 1970-1990 yılları arasında izlenen 1127 vasküler anomali olgusu tespit edilmiş, bunlardan 158'inde vasküler malformasyon saptanmış olup %76'sının lenfatik, %7'sinin venöz, %6'sının kapiller, %11'inin kombine tipte olduğu belirlenmiştir (113). Literatürde venöz malformasyonların 1-5/10000 insidans ve %1 prevalans ile en sık karşılaşılan VM alt tipi olduğu bildirilmiştir (15-17). Kapiller malformasyonların popülasyondaki insidansı ise %0.3'tür (19). Bizim çalışmamızda ise kliniğimize başvuran 236 hastanın %1.7'sinde (n:4) kapiller, %24.6'sında (n:58) venöz, %33.9'unda (n:80) lenfatik, %39.8'inde (n:94) kombine tipte vasküler malformasyon görülmüştür. Kapiller malformasyonlu hastaların sıklıkla kozmetik sorunları için dermatoloji ve plastik cerrahi kliniklerine başvurmaları nedeniyle bölümümüze başvuran ve izlenen hasta sayının rölatif olarak düşük olduğu düşünülmüştür. Literatürdekine benzer şekilde çalışmamızda VM'lerin kız ve erkeklerde benzer oranda görüldüğü belirlenmiştir. Venöz malformasyonu olan hastalarda kız/erkek oranı (K/E:1), lenfatik malformasyonu olan hastalarda bu oran (K/E:0.7), kapiller

malformasyonu olan hastalarda (K/E:1), kombine vasküler malformasyonu olan hastalarda (K/E:1,4) bulunmuş olup bu oranların Matassi çalışmasıyla benzer olduğu tespit edilmiştir (114).

Marler ve arkadaşlarının 2002 yılında prenatal tanı alan 29 vasküler anomalili hastayı dahil ettikleri çalışmada hastaların 17'si prenatal tanı doğru iken, 12'sinde VA alt tipinin doğru tespit edilmediği belirlenmiştir (83). Lenfatik komponenti olan kombine malformasyonlar %67 ile en yüksek oranda doğru prenatal tanı alırken bunu %62'lik bir oranla lenfatik malformasyonlar, %59'luk bir oranla konjenital hemanjiyomlar izlemiştir. Bizim çalışmamızda da prenatal tanısı olan 21 hastanın %57.1'i lenfatik, %42,9'u venolenfatik tipte olup vasküler anomaliler içerisinde lenfatik komponenti olmayan hastalarda prenatal tanı konulamamıştır. Hastalarımızın hiçbirinin genetik taraması yapılmamıştı. Bu nedenle literatürde gösterilen TIE, VEGFR3, Ang2, Lyve1, Nr1p2, podoplanin genlerindeki mutasyonlar gibi moleküler değişikliklerin varlığı bilinmemektedir.

Vasküler malformasyonların etkin tedavisi için doğru sınıflandırma oldukça önem taşır. Ancak geçmişte terminoloji ve sınıflamada yaşanan karmaşa nedeniyle VM'lerin vasküler neoplazilerden ve alt tiplerin birbirinden ayrımı zorluk gösterebilmektedir. Bu nedenle multidisipliner olarak klinik, radyolojik gerekirse patolojik olarak tanı yaklaşımı yapılması önemlidir. Hastaların ayırıcı tanısında öncelikle öykü ve fizik muayene önem taşımaktadır. Vasküler neoplazilerden özellikle de infantil hemanjiyomlardan farklı olarak VM'ların büyük kısmında lezyonlar doğumdan itibaren mevcuttur. Bizim hastalarımızın %64'ünde lezyonlar ve buna bağlı yakınmalar doğumdan itibaren mevcuttu. Vogel ve ark. 115 venöz malformasyondan oluşan vaka serilerinde lezyonların %52'sinin ilk bir yaş içerisinde farkedildiğini belirtmişlerdir (115). McRae ve ark.

ise 126 vakalık venöz malformasyon serilerinde, vakaların %64.1'inin doğumda fark edildiğini raporlamışlardır (116). Eliasson ve ark. ise 85 vakalık lenfatik malformasyon serisinde vakaların %47'sinin doğum anında, %67'sinin ise 2 yaşına gelmeden farkedildiğini belirtmiştir (117).

Alt tiplere göre klinik bulgular değişkenlik göstermekle birlikte en sık lezyona bağlı şişlik (%85.2), ciltte renk değişiklikleri (%14.4) ve ağrı (%7.2) görülmüştü. Vogel ve ark. inceledikleri venöz malformasyon serisinde hastaların %87'sinde ağrı, %44'ünde ödem, %34'ünde kitle %33'ünde ciltte renk değişikliği olduğunu belirtmişlerdir (115). Eliasson ve ark.'ın lenfatik malformasyonlu hastaların %48'inde kitle bulgusu, %20'sinde ağrı, %13'ünde solunum güçlüğü %11'inde kanama şikâyeti vardı (117).

Radyolojik görüntüleme yöntemleri özellikle USG ve MRG tanı aşamasında önemlidir. Literatürde de VM'lerde tanı için en çok kullanılan yöntemlerin USG ve MRG olduğu bildirilmiştir (6). Bizim hastalarımızın da %50.4'ünde USG, %83.1'inde MRG, %7.6'sında BT, %1.3'ünde ekokardiyografi, %1.3'ünde anjiyografi, %1.3'ünde endoskopi ve kolonoskopi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. Beverly ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada düşük akımlı VM tanısı alan 141 hastanın detaylı ve multidisipliner değerlendirmesi sonrası %32'sinde başlangıç tanısıyla son tanının aynı olduğu, %43'ünde klinik tanı ile radyolojik tanının örtüştüğü belirlenmiştir (118).

Hastalarımızda VM'ların en sık (%70) cilt ve/veya cilt altı dokuda yerleşim gösterdiği, anatomik olarak da en sık baş boyun (%44.5) ve ekstremitelerde (%26.3) lokalize olduğu saptandı. Alt tiplere göre değerlendirildiğinde yerleşim gösterdiği doku ve anatomik lokalizasyon açısından anlamlı bir fark olmadığı belirlendi.

Literatüre bakıldığında bulgularımızla uyumlu olarak vasküler malformasyonların en sık baş boyun bölgesi ve ekstremitelerde yerleştiği görülmektedir (115-117).

Vasküler malformasyonlar diğer yapısal veya genetik anomalilerin varlığında bir sendromun parçası olarak bulunabilmektedir. En sık PIK3CA-ilişkili aşırı büyüme sendromları tanımlanmıştır. Bunlar arasında Klippel Trenaunay sendromu, Cloves sendromu ve Megalensefali-Kapiller Malformasyon sendromu sayılabilir (10). Bizim 236 hastamızdan 29'unda (%12.2) çeşitli sendromlar tanımlanmış olup bunlardan onu KT, biri Cloves ve diğeri Megalensefali-Kapiller Malformasyon sendromu idi. Bunlara ilave olarak dokuz hastamıza Gorham, beş hastamıza Blue Rubber Bleb, bir hastamıza Proteus ve bir hastamıza STW sendromu tanısı konulmuştu. Sendromu olan hastalarımızda en sık lenfatik (n:11) ve kombine (n:11) vasküler malformasyon mevcuttu.

İki yüz otuz altı hastamızdan 182'sine (%77.2) cerrahi, skleroterapi ve medikal tedavi yöntemlerinden bir veya birkaçı uygulanmış, 54'ü (%22.8) tedavisiz izlenmişti. Literatürde kapiller malformasyonlar için en yaygın ve en etkili tedavi lazer tedavisi olarak gösterilmesine rağmen pediatrik onkoloji kliniğimize başvuran dört hastadan hiçbirine lazer uygulanmamıştı. Bir hastaya sirolimus tedavisi verilmiş ancak radyolojik/klinik ve semptomatik olarak herhangi bir yanıt alınmamıştı. Skaro ve arkadaşları telenjektazik kapiller malformasyonu olan bir hastada transplant sonrası oral sirolimus kullanımı sırasında lezyonların solduğunu bildirmişti (52). Literatürde topikal sirolimus kullanımı ile de başarılı sonuçlar alınmış olup kliniğimizde henüz uygulanan hasta bulunmamaktadır (119).

Venöz malformasyon hastalarından 25'ine sirolimus verildi. Bu hastaların %48'inde radyolojik/klinik düzelme, %64'ünde semptomlarda düzelme görüldü.

Literatürde de sirolimusun venöz malformasyonların tedavisindeki etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Zhang ve ark. on hastalık serilerinde hastaların tamamında sirolimus tedavisi sonrası lezyon boyutunda küçülme tespit etmişlerdir (120). Freixo ve ark'nın yaptıkları literatür derlemesinde venöz malformasyon tedavisi için oral sirolimus kullanan hastaların % 88.9'unda lezyon boyutunda küçülme olduğunu belirtmiş öte yandan topikal sirolimusun etkinliğinin olmadığını işaret etmişlerlerdir (121). Venöz malformasyonlu hastaların 17'sine skleroterapi uygulandı, bu hastaların %64.7'sinde radyolojik/klinik yanıt alınırken, %76.4'ünün semptomlarında düzelme görüldü. Literatürde etanol ile skleroterapi uygulanan hastaların 18 aylık takibinde % 98'e varan yanıt oranları bildirilmiştir (122). Bir çalışmada yüzeysel lezyonlar için %3 polidokanol ile skleroterapinin daha uygun olduğunu öne sürmüş ve hastaların MRG takibi ile de başarılı sonuçların alındığı teyit edilmiştir (123). Başka bir çalışmada ise orta büyüklükteki VeM hastalarında perkütan yaklaşımla kullanılan bleomisin ile ciddi yan etkileri olmaksızın, olguların %32'sinde tam rezolüsyon ve %52'sinde anlamlı iyileşme gösterilmiştir (79). Çalışmamızda yedi venöz malformasyon hastasına cerrahi eksizyon uygulanmıştı, bu hastaların %85.7'sinde radyolojik/klinik yanıt alınırken, %42.6'sının semptomlarında düzelme görüldü. Zhong ve ark. 2012 yılında yüzündeki venöz malformasyonlara cerrahi uygulanan 10 hastadan oluşan retrospektif bir vaka serisinde hastaların %90'ında cerrahinin etkili olduğunu göstermişlerdir (124).

Lenfatik malformasyon hastalarının 38'ine sirolimus tedavisi verilmişti. Bu hastalardan %52.6'sında klinik/radyolojik yanıt alındığı tespit edildi. Semptomatik olarak hastaların %84.2'sinde düzelme görüldü. Strychowsky ve ark.'ın 19 lenfatik malformasyon hastasını içeren hasta serisinde sirolimus

tedavisine tüm hastaların ılımlı veya büyük oranda boyut küçülmesi olarak yanıt verdiği kaydedilmiş (74). Yeşil ve ark.'ın çalışmasında lenfatik malformasyon nedeniyle makroglossisi olan bir hastaya sirolimus tedavisi verilmiş ve dokuz aylık tedavi sonrasında lezyonda tama yakın düzelme tespit edilmiştir (125).

Lenfatik malformasyonu olan hastalardan beşine IFN tedavisi uygulanmıştı. Bu hastalardan Gorham sendromu olan iki hastada radyolojik/klinik düzelme, yine Gorham sendromu olan üç hastada ise semptomlarında iyileşme kaydedilmişti. Yirmi yedi lenfatik malformasyon hastasına skleroterapi uygulanmış, hastaların %77.7'sinde klinik/radyolojik yanıt alınmıştı. Semptomatik olarak hastaların %88.8'inde düzelme görülmüştü. Literatürde de doksisisiklin, ethibloc, alkol, sodyum tetradesil sülfat, OK 432 ve bleomisin olmak üzere farklı sklerozan ajanlar etkili bir şekilde kullanıldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (95-100). Acevedo ve ark. vaka raporlarını ve kohort çalışmalarını derlediği bir literatür incelemesinde, lenfatik malformasyonlarda bleomisin skleroterapisi ile hastaların %35.2'sinde mükemmel, %37.1'sinde iyi, %18.4'ünde orta/kötü yanıt alındığı ve %11.6'sında ise yanıt olmadığı görülmüştür (79, 105). Otuz bir lenfatik malformasyon hastasında cerrahi girişim uygulanmıştı, bu hastaların %80.6'sında radyolojik/klinik yanıt alınırken, %64.5'inde semptomlarda iyileşme sağlandığı görüldü. Literatürde lenfatik malformasyonlar için cerrahi yöntemlerin etkin bir tedavi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (126-129).

Kombine vasküler malformasyonu olan 55 hastaya sirolimus verildi, bu hastaların %60'ında klinik/radyolojik düzelme gözlenirken, %74.5'inin semptomlarında düzelme kaydedildi. Kombine malformasyonlu üç hastaya IFN tedavisi verilmişti. Bu hastaların hiçbirinde radyolojik/klinik düzelme

görülmezken yalnızca bir hastanın semptomlarında iyileşme kaydedildi. Skleroterapi 30 hastamıza uygulandı, bu hastaların %60'ında radyolojik/klinik düzelme görülürken, semptomatik olarak hastaların %73.3'ünde düzelme kaydedildi. Kombine vasküler malformasyonlu hastaların 16'sına cerrahi işlem uygulandı, bu hastaların %75'inde radyolojik/klinik düzelme görülürken, %62.5'inin semptomlarında düzelme kaydedildi. Bizim çalışmamıza benzer şekilde literatürde de kombine vasküler malformasyonların tedavisinde medikal tedavi, skleroterapi, lazer tedavisi ve cerrahi olarak lezyonların küçültülmesi gibi alternatifler gösterilmiştir (109, 130, 131).

Venöz malformasyonu olan hastalarımızın 7'sine, lenfatik malformasyonlu hastaların 8'ine ve kombine VM'li hastaların 18'ine propranolol tedavisi verilmişti. Ancak sadece bir hastada radyolojik/klinik olarak lezyonda küçülme ve üç hastanın yakınmalarında azalma not edilmişti. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Goss ve ark. yaptığı bir çalışmada propranololun infantil hemanjiyom dışındaki vasküler anomaliler için etkinliğe sahip olmadığı gösterilmiş olup infantil hemanjiyom dışındaki vasküler anomalileri tedavi ederken ilacın risklerine maruz kalmamaları için dikkatle kullanılmaları gerektiği belirtilmiştir (132).

Vasküler anomalilerin tanımlanmasında ISSVA sınıflamasının kullanımına özen gösterilmeli; tanı ve tedavinin planlanmasında multidisipliner yaklaşım yapılması sağlanmalıdır. Vasküler malformasyonlara multidisipliner yaklaşım, doğru tanı konularak uygun tedavi seçimi yapılmasını sağlayacak ve başarı oranlarını arttıracaktır. Bizim çalışmamızda, olguların çoğu pediatrik onkoloji, plastik cerrahi, radyoloji, dermatoloji, pediatrik hematoloji, genetik, patoloji gibi ilgili bölümlerin görüşleri alınarak multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilip,

tanı konulmuş ve tedavi planlanmıştır. Bu yaklaşım sayesinde hastalarımızın %57.5'unda lezyonlarda klinik/radyolojik olarak volüm azalması ve %73'ünde yakınma ve bulgularda düzelme sağlanmıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Vasküler malformasyonların etkin tedavisi için doğru sınıflandırma oldukça önem taşır. Ancak geçmişte terminoloji ve sınıflamada yaşanan karmaşa nedeniyle VM'lerin vasküler neoplazilerden ayrımı ve VM'ların alt tiplerinin birbirinden ayrımı zorluk gösterebilmektedir. Bu nedenle multidisipliner olarak klinik, radyolojik gerekirse patolojik olarak tanı yaklaşımı yapılması önemlidir. Hastaların ayırıcı tanısında öncelikle öykü ve fizik muayene önem taşımaktadır. Radyolojik görüntüleme yöntemleri özellikle USG ve MRG kesin tanıda önemli rol oynar.

Bu çalışmada tüm vasküler malformasyonların kız ve erkeklerde benzer oranda görüldüğü, %8.9' nun prenatal dönemde tanı aldığı ve %64'ünün doğumdan itibaren bulgu verdiği belirlendi.

Hastaların büyük kısmında kombine tipte vasküler malformasyon (%39.8) bulunduğu, bunu lenfatik (%33.9) ve venöz tipte (%24.6) malformasyonların izlediği saptandı.

Hastaların %12.8'inde malformasyonların başta Klippel Trenaunay, Gorham Stout gibi sendromlara eşlik ettiği görüldü.

Ellidört hasta (%22.8) tedavisiz izlenirken 182 hastaya başvuru anında mevcut olan veya izlemleri sırasında ortaya çıkan ağrı, enfeksiyon, kanama, tromboz/tromboflebit, yürüme bozukluğu, görme ile ilgili sorunlar, solunum sıkıntısı ve gastrointestinal kanama gibi problemler nedeniyle çeşitli tedaviler uygulanmıştı. En sık uygulanan tedavi yöntemleri ise sirolimus (120 hasta), skleroterapi (74 hasta) ve cerrahi eksizyon (54 hasta) idi.

Sirolimus tedavisinin tüm alt tiplerde radyolojik/klinik ve semptomatik olarak etkin bir tedavi olduğu gösterildi. Hastaların %54.2'sinin lezyonunda boyut azalması, %74.2'sinin semptomlarında düzelme kaydedildi. Skleroterapi ve cerrahi tedavilerin de kapiller malformasyon dışındaki alt tiplerde doğru lezyon sınıflandırması ve uygun yöntem seçildiği takdirde etkin tedavi biçimleri olduğu gösterildi. Cerrahi tedavinin %79.6 oranında lezyon boyutunda küçülme, %61.1 oranında semptomatik düzelme sağladığı gösterildi. Skleroterapinin ise %67.5 oranında lezyon boyutunda küçülme, %79.7 oranında semptomlarda düzelme sağladığı gösterildi.

Çalışmamızda propranolol tedavisinin vasküler malformasyonlar için etkinliğe sahip olmadığı gösterildi. Tanı konulurken doğru sınıflandırmaya dikkat edilmeli ve hastaların ilacın risklerine maruz kalmamaları için infantil hemanjiyom dışındaki vasküler anomalilerde propranololun tercih edilmemesi gerektiği görüldü.

Vasküler malformasyonlara multidisipliner yaklaşım doğru tanı ve tedavi oranlarını arttıracaktır. Bizim çalışmamızda, olguların çoğu pediatrik onkoloji, plastik cerrahi, radyoloji, dermatoloji, pediatrik hematoloji, kadın hastalıkları ve doğum, patoloji bölümlerinden vaka ile ilgili olanlar dahil edilerek hekimler arası görüşler paylaşılarak multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilip, tanı konulmuştur. Aynı multidisipliner yaklaşımla tedavi şekli belirlenmeli, oluşabilecek komplikasyonlar ve bunların tedavisi tartışılmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Fevurly RD, Fishman SJ. Vascular anomalies in pediatrics. *Surg Clin North Am.* 2012;92(3):769-800, x.
2. Adams DM, Ricci KW. Vascular Anomalies: Diagnosis of Complicated Anomalies and New Medical Treatment Options. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(3):455-70.
3. International Society for the Study of Vascular Anomalies; ISSVA Classification of Vascular Anomalies. 2018:
<https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>.
4. Taghinia AH, Upton J. Vascular Anomalies. *J Hand Surg Am.* 2018;43(12):1113-21.
5. Holland KE, Drolet BA. Infantile hemangioma. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57(5):1069-83.
6. Fishman SJ, Young AE. Clinical Assessment of Vascular Malformations. In: Mulliken JB, Burrows PE, Fishman SJ, editors. *Mulliken and Young's vascular anomalies: hemangiomas and malformations.* 2nd ed: Oxford University Press; 2013. p. 376-91.
7. Introduction: ISSVA Classification. In: Wassef M, Enjolras O, Chapot R, editors. *Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations.* Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 1-12.
8. Uller W, Alomari AI, Richter GT. Arteriovenous malformations. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23(4):203-7.
9. McCuaig CC. Update on classification and diagnosis of vascular malformations. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(4):448-54.
10. Martinez-Lopez A, Salvador-Rodriguez L, Montero-Vilchez T, Molina-Leyva A, Tercedor-Sanchez J, Arias-Santiago S. Vascular malformations syndromes: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(6):747-53.
11. Fishman SJ, Mulliken JB. VASCULAR ANOMALIES: A Primer for Pediatricians. *Pediatric Clinics of North America.* 1998;45(6):1455-77.
12. Pratt AG. Birthmarks in infants. *AMA Arch Derm Syphilol.* 1953;67(3):302-5.
13. Tasnádi G. Epidemiology and etiology of congenital vascular malformations. *Semin Vasc Surg.* 1993;6(4):200-3.

14. Tasnádi G. Epidemiology of Vascular Malformations. In: Mattassi R, Vaghi M, Loose DA, editors. Hemangiomas and Vascular Malformations: Springer; 2009. p. 109-11.
15. Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Vikkula M. Glomuvenous malformation (glomangioma) and venous malformation: distinct clinicopathologic and genetic entities. *Arch Dermatol.* 2004;140(8):971-6.
16. Legiehn GM, Heran MK. Venous malformations: classification, development, diagnosis, and interventional radiologic management. *Radiol Clin North Am.* 2008;46(3):545-97, vi.
17. Vikkula M, Boon LM, Mulliken JB. Molecular genetics of vascular malformations. *Matrix Biol.* 2001;20(5-6):327-35.
18. Cheng J, Liu B, Farjat AE, Routh J. The Public Health Burden of Lymphatic Malformations in Children: National Estimates in the United States, 2000-2009. *Lymphat Res Biol.* 2017;15(3):241-5.
19. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations: Part I. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(3):353-70; quiz 71-4.
20. Wouters V, Limaye N, Uebelhoer M, Irrthum A, Boon LM, Mulliken JB, et al. Hereditary cutaneomucosal venous malformations are caused by TIE2 mutations with widely variable hyper-phosphorylating effects. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(4):414-20.
21. Puig S, Casati B, Staudenherz A, Paya K. Vascular low-flow malformations in children: current concepts for classification, diagnosis and therapy. *Eur J Radiol.* 2005;53(1):35-45.
22. Nathan N, Keppler-Noreuil KM, Biesecker LG, Moss J, Darling TN. Mosaic Disorders of the PI3K/PTEN/AKT/TSC/mTORC1 Signaling Pathway. *Dermatol Clin.* 2017;35(1):51-60.
23. Eerola I, Boon LM, Watanabe S, Grynberg H, Mulliken JB, Vikkula M. Locus for susceptibility for familial capillary malformation ('port-wine stain') maps to 5q. *Eur J Hum Genet.* 2002;10(6):375-80.
24. Vokes S, Krieg P. Endoderm is required for vascular endothelial tube formation, but not for angioblast specification. *Development (Cambridge, England).* 2002;129:775-85.
25. Hanahan D. Signaling vascular morphogenesis and maintenance. *Science.* 1997;277(5322):48-50.

26. Ferrara N, Alitalo K. Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. *Nat Med.* 1999;5(12):1359-64.
27. Saaristo A, Karpanen T, Alitalo K. Mechanisms of angiogenesis and their use in the inhibition of tumor growth and metastasis. *Oncogene.* 2000;19(53):6122-9.
28. Bennett BD, Wang Z, Kuang WJ, Wang A, Groopman JE, Goeddel DV, et al. Cloning and characterization of HTK, a novel transmembrane tyrosine kinase of the EPH subfamily. *J Biol Chem.* 1994;269(19):14211-8.
29. Bonaldo MF, Yu MT, Jelenc P, Brown S, Su L, Lawton L, et al. Selection of cDNAs using chromosome-specific genomic clones: application to human chromosome 13. *Hum Mol Genet.* 1994;3(9):1663-73.
30. Gerety SS, Wang HU, Chen ZF, Anderson DJ. Symmetrical mutant phenotypes of the receptor EphB4 and its specific transmembrane ligand ephrin-B2 in cardiovascular development. *Mol Cell.* 1999;4(3):403-14.
31. Wang HU, Chen ZF, Anderson DJ. Molecular distinction and angiogenic interaction between embryonic arteries and veins revealed by ephrin-B2 and its receptor Eph-B4. *Cell.* 1998;93(5):741-53.
32. Karkkainen MJ, Petrova TV. Vascular endothelial growth factor receptors in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Oncogene.* 2000;19(49):5598-605.
33. Mäkinen T, Veikkola T, Mustjoki S, Karpanen T, Catimel B, Nice EC, et al. Isolated lymphatic endothelial cells transduce growth, survival and migratory signals via the VEGF-C/D receptor VEGFR-3. *Embo j.* 2001;20(17):4762-73.
34. Vikkula M, Karkkainen M, Alitalo K. Angiopoietins, TIEs, ephrins, vascular endothelial growth factors, and vascular endothelial growth factor receptors. *OXFORD MONOGRAPHS ON MEDICAL GENETICS.* 2004;49(1):987-96.
35. Cohen MM, Jr. Vascular update: morphogenesis, tumors, malformations, and molecular dimensions. *Am J Med Genet A.* 2006;140(19):2013-38.
36. Dekeuleneer V, Seront E, Van Damme A, Boon LM, Vikkula M. Theranostic Advances in Vascular Malformations. *J Invest Dermatol.* 2020;140(4):756-63.
37. Nakano TA, Zeinati C. Venous Thromboembolism in Pediatric Vascular Anomalies. *Front Pediatr.* 2017;5:158.

38. Lee JW, Chung HY. Capillary Malformations (Portwine Stains) of the Head and Neck: Natural History, Investigations, Laser, and Surgical Management. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51(1):197-211.
39. Huang JT, Liang MG. Vascular malformations. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57(5):1091-110.
40. Happle R. Capillary malformations: a classification using specific names for specific skin disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2295-305.
41. Jagtap S, Srinivas G, Harsha KJ, Radhakrishnan N, Radhakrishnan A. Sturge-Weber syndrome: clinical spectrum, disease course, and outcome of 30 patients. *J Child Neurol.* 2013;28(6):725-31.
42. Comi AM, Hunt P, Vawter MP, Pardo CA, Becker KG, Pevsner J. Increased fibronectin expression in sturge-weber syndrome fibroblasts and brain tissue. *Pediatr Res.* 2003;53(5):762-9.
43. Tallman B, Tan OT, Morelli JG, Piepenbrink J, Stafford TJ, Trainor S, et al. Location of port-wine stains and the likelihood of ophthalmic and/or central nervous system complications. *Pediatrics.* 1991;87(3):323-7.
44. Sujansky E, Conradi S. Sturge-Weber syndrome: age of onset of seizures and glaucoma and the prognosis for affected children. *J Child Neurol.* 1995;10(1):49-58.
45. Ikeda N, Ikeda T, Nagata M, Mimura O. Ciliochoroidal effusion syndrome secondary to Sturge-Weber syndrome. *Jpn J Ophthalmol.* 2003;47(2):233; author reply -4.
46. Kramer U, Kahana E, Shorer Z, Ben-Zeev B. Outcome of infants with unilateral Sturge-Weber syndrome and early onset seizures. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(11):756-9.
47. Loughan AR, Harrell M, Perna R, Allen A, Suddarth B. Megalencephaly-capillary malformation polymicrogyria: A review and complex pediatric case report. *Appl Neuropsychol Child.* 2017;6(4):369-77.
48. Reyes BA, Geronemus R. Treatment of port-wine stains during childhood with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(6 Pt 1):1142-8.
49. Marqués L, Núñez-Córdoba JM, Aguado L, Pretel M, Boixeda P, Nagore E, et al. Topical rapamycin combined with pulsed dye laser in the treatment of

capillary vascular malformations in Sturge-Weber syndrome: phase II, randomized, double-blind, intraindividual placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(1):151-8.e1.

50. Griffin TD, Jr., Foshee JP, Finney R, Saedi N. Port wine stain treated with a combination of pulsed dye laser and topical rapamycin ointment. *Lasers Surg Med.* 2016;48(2):193-6.

51. Doh EJ, Ohn J, Kim MJ, Kim YG, Cho S. Prospective pilot study on combined use of pulsed dye laser and 1% topical rapamycin for treatment of nonfacial cutaneous capillary malformation. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(7):672-7.

52. Skaro AI, Marotta PJ, McAlister VC. Regression of cutaneous and gastrointestinal telangiectasia with sirolimus and aspirin in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):226-7.

53. Cahill AM, Nijs EL. Pediatric vascular malformations: pathophysiology, diagnosis, and the role of interventional radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011;34(4):691-704.

54. Hage AN, Chick JFB, Srinivasa RN, Bundy JJ, Chauhan NR, Acord M, et al. Treatment of Venous Malformations: The Data, Where We Are, and How It Is Done. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2018;21(2):45-54.

55. Domp Martin A, Vikkula M, Boon LM. Venous malformation: update on aetiopathogenesis, diagnosis and management. *Phlebology.* 2010;25(5):224-35.

56. Domp Martin A, Ballieux F, Thibon P, Lequerrec A, Hermans C, Clapuyt P, et al. Elevated D-dimer level in the differential diagnosis of venous malformations. *Arch Dermatol.* 2009;145(11):1239-44.

57. Baigrie D, Rice AS, An IC. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.

58. Burrows PE, Paltiel HJ. Radiological Imaging of Vascular Malformations. In: Mulliken JB, Burrows PE, Fishman SJ, editors. *Mulliken and Young's vascular anomalies: hemangiomas and malformations.* 2nd ed 2013. p. 392-479.

59. Trop I, Dubois J, Guibaud L, Grignon A, Patriquin H, McCuaig C, et al. Soft-tissue venous malformations in pediatric and young adult patients: diagnosis with Doppler US. *Radiology.* 1999;212(3):841-5.

60. Dubois J, Soulez G, Oliva VL, Berthiaume MJ, Lapierre C, Therasse E. Soft-tissue venous malformations in adult patients: imaging and therapeutic issues. *Radiographics*. 2001;21(6):1519-31.
61. Moukaddam H, Pollak J, Haims AH. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors. *Skeletal Radiol*. 2009;38(6):535-47.
62. van Rijswijk CS, van der Linden E, van der Woude HJ, van Baalen JM, Bloem JL. Value of dynamic contrast-enhanced MR imaging in diagnosing and classifying peripheral vascular malformations. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(5):1181-7.
63. Fayad LM, Hazirolan T, Bluemke D, Mitchell S. Vascular malformations in the extremities: emphasis on MR imaging features that guide treatment options. *Skeletal Radiol*. 2006;35(3):127-37.
64. Puig S, Aref H, Chigot V, Bonin B, Brunelle F. Classification of venous malformations in children and implications for sclerotherapy. *Pediatr Radiol*. 2003;33(2):99-103.
65. Dubois JM, Sebag GH, De Prost Y, Teillac D, Chretien B, Brunelle FO. Soft-tissue venous malformations in children: percutaneous sclerotherapy with Ethibloc. *Radiology*. 1991;180(1):195-8.
66. Ricci KW. Advances in the Medical Management of Vascular Anomalies. *Semin Intervent Radiol*. 2017;34(3):239-49.
67. Margolin JF, Soni HM, Pimpalwar S. Medical therapy for pediatric vascular anomalies. *Semin Plast Surg*. 2014;28(2):79-86.
68. Switon K, Kotulska K, Janusz-Kaminska A, Zmorzynska J, Jaworski J. Molecular neurobiology of mTOR. *Neuroscience*. 2017;341:112-53.
69. Castillo SD, Baselga E, Graupera M. PIK3CA mutations in vascular malformations. *Curr Opin Hematol*. 2019;26(3):170-8.
70. Nguyen HL, Boon LM, Vikkula M. Vascular Anomalies Caused by Abnormal Signaling within Endothelial Cells: Targets for Novel Therapies. *Semin Intervent Radiol*. 2017;34(3):233-8.
71. Van Damme A, Seront E, Dekeuleneer V, Boon LM, Vikkula M. New and Emerging Targeted Therapies for Vascular Malformations. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(5):657-68.

72. Goldenberg DC, Carvas M, Adams D, Giannotti M, Gemperli R. Successful Treatment of a Complex Vascular Malformation With Sirolimus and Surgical Resection. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(4):e191-e5.
73. Trenor CC, 3rd. Sirolimus for refractory vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(6):904-5.
74. Strychowsky JE, Rahbar R, O'Hare MJ, Irace AL, Padua H, Trenor CC, 3rd. Sirolimus as treatment for 19 patients with refractory cervicofacial lymphatic malformation. *Laryngoscope*. 2018;128(1):269-76.
75. Triana P, Dore M, Cerezo VN, Cervantes M, Sánchez AV, Ferrero MM, et al. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *Eur J Pediatr Surg*. 2017;27(1):86-90.
76. Yuksekkaya H, Ozbek O, Keser M, Toy H. Blue rubber bleb nevus syndrome: successful treatment with sirolimus. *Pediatrics*. 2012;129(4):e1080-4.
77. Wang KL, Ma SF, Pang LY, Zhang MN, Hu LY, Liu MJ, et al. Sirolimus alternative to blood transfusion as a life saver in blue rubber bleb nevus syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(8):e9453.
78. Hammer FD, Boon LM, Mathurin P, Vanwijck RR. Ethanol sclerotherapy of venous malformations: evaluation of systemic ethanol contamination. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12(5):595-600.
79. Muir T, Kirsten M, Fourie P, Dippenaar N, Ionescu GO. Intralesional bleomycin injection (IBI) treatment for haemangiomas and congenital vascular malformations. *Pediatr Surg Int*. 2004;19(12):766-73.
80. Lee BB. New approaches to the treatment of congenital vascular malformations (CVMs)--a single centre experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30(2):184-97.
81. Grasso DL, Pelizzo G, Zocconi E, Schleaf J. Lymphangiomas of the head and neck in children. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2008;28(1):17-20.
82. Manning SC, Perkins J. Lymphatic malformations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;21(6):571-5.
83. Marler JJ, Fishman SJ, Upton J, Burrows PE, Paltiel HJ, Jennings RW, et al. Prenatal diagnosis of vascular anomalies. *J Pediatr Surg*. 2002;37(3):318-26.
84. Wójcicki P, Wójcicka K. Epidemiology, diagnostics and treatment of vascular tumours and malformations. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23(3):475-84.

85. Padwa BL, Hayward PG, Ferraro NF, Mulliken JB. Cervicofacial lymphatic malformation: clinical course, surgical intervention, and pathogenesis of skeletal hypertrophy. *Plast Reconstr Surg*. 1995;95(6):951-60.
86. Gorham LW, Stout AP. Massive osteolysis (acute spontaneous absorption of bone, phantom bone, disappearing bone); its relation to hemangiomatosis. *J Bone Joint Surg Am*. 1955;37-a(5):985-1004.
87. Ozeki M, Fukao T. Generalized Lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Disease: Overview and Recent Insights. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2019;8(6):230-45.
88. Dellinger MT, Garg N, Olsen BR. Viewpoints on vessels and vanishing bones in Gorham-Stout disease. *Bone*. 2014;63:47-52.
89. Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema: Pathophysiology and clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1009-20.
90. Dubois J, Alison M. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. *Pediatr Radiol*. 2010;40(6):895-905.
91. Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol*. 1999;29(12):879-93.
92. Burrows PE, Laor T, Paltiel H, Robertson RL. Diagnostic imaging in the evaluation of vascular birthmarks. *Dermatol Clin*. 1998;16(3):455-88.
93. Wiegand S, Wichmann G, Dietz A. Treatment of Lymphatic Malformations with the mTOR Inhibitor Sirolimus: A Systematic Review. *Lymphat Res Biol*. 2018;16(4):330-9.
94. Bagrodia N, Defnet AM, Kandel JJ. Management of lymphatic malformations in children. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(3):356-63.
95. Mathur NN, Rana I, Bothra R, Dhawan R, Kathuria G, Pradhan T. Bleomycin sclerotherapy in congenital lymphatic and vascular malformations of head and neck. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(1):75-80.
96. Shiels WE, 2nd, Kenney BD, Caniano DA, Besner GE. Definitive percutaneous treatment of lymphatic malformations of the trunk and extremities. *J Pediatr Surg*. 2008;43(1):136-9; discussion 40.
97. Shiels WE, 2nd, Kang DR, Murakami JW, Hogan MJ, Wiet GJ. Percutaneous treatment of lymphatic malformations. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141(2):219-24.

98. Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, et al. Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases. *J Pediatr Surg.* 2007;42(2):386-9.
99. Dubois J, Garel L, Abela A, Laberge L, Yazbeck S. Lymphangiomas in children: percutaneous sclerotherapy with an alcoholic solution of zein. *Radiology.* 1997;204(3):651-4.
100. Alomari AI, Karian VE, Lord DJ, Padua HM, Burrows PE. Percutaneous sclerotherapy for lymphatic malformations: a retrospective analysis of patient-evaluated improvement. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(10):1639-48.
101. Poldervaart MT, Breugem CC, Speleman L, Pasmans S. Treatment of lymphatic malformations with OK-432 (Picibanil): review of the literature. *J Craniofac Surg.* 2009;20(4):1159-62.
102. Bai Y, Jia J, Huang XX, Alsharif MJ, Zhao JH, Zhao YF. Sclerotherapy of microcystic lymphatic malformations in oral and facial regions. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(2):251-6.
103. Burrows PE, Mitri RK, Alomari A, Padua HM, Lord DJ, Sylvia MB, et al. Percutaneous sclerotherapy of lymphatic malformations with doxycycline. *Lymphat Res Biol.* 2008;6(3-4):209-16.
104. Blum RH, Carter SK, Agre K. A clinical review of bleomycin--a new antineoplastic agent. *Cancer.* 1973;31(4):903-14.
105. Acevedo JL, Shah RK, Brietzke SE. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138(4):418-24.
106. Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, Neff A, Barth PJ, Sesterhenn AM, et al. Microcystic lymphatic malformations of the tongue: diagnosis, classification, and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(10):976-83.
107. Werner JA, Lippert BM, Gottschlich S, Folz BJ, Fleiner B, Hoeft S, et al. Ultrasound-guided interstitial Nd: YAG laser treatment of voluminous hemangiomas and vascular malformations in 92 patients. *Laryngoscope.* 1998;108(4 Pt 1):463-70.
108. Grimmer JF, Mulliken JB, Burrows PE, Rahbar R. Radiofrequency ablation of microcystic lymphatic malformation in the oral cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(11):1251-6.

109. Daigle HJ, Sakharuk IA, Hatley RM. Venolymphatic Malformation : An Uncommon Pediatric Inguinal Mass. *Am Surg*. 2020;3134820943636.
110. John PR. Klippel-Trenaunay Syndrome. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2019;22(4):100634.
111. Martinez-Lopez A, Blasco-Morente G, Perez-Lopez I, Herrera-Garcia JD, Luque-Valenzuela M, Sanchez-Cano D, et al. CLOVES syndrome: review of a PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Clin Genet*. 2017;91(1):14-21.
112. Rocha RCC, Estrella MPS, Amaral DMD, Barbosa AM, Abreu M. Proteus syndrome. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5):717-20.
113. Akyüz C, Yariş N, Kutluk MT, Büyükpamukçu M. Benign vascular tumors and vascular malformations in childhood: a retrospective analysis of 1127 cases. *Turk J Pediatr*. 1997;39(4):435-45.
114. Mattassi R. *Hemangiomas and Vascular Malformations*: Springer; 2009.
115. Vogel SA, Hess CP, Dowd CF, Hoffman WY, Kane AJ, Rajaii R, et al. Early versus later presentations of venous malformations: where and why? *Pediatr Dermatol*. 2013;30(5):534-40.
116. McRae MY, Adams S, Pereira J, Parsi K, Wargon O. Venous malformations: Clinical course and management of vascular birthmark clinic cases. *Australas J Dermatol*. 2013;54(1):22-30.
117. Eliasson JJ, Weiss I, Høgevoid HE, Oliver N, Andersen R, Try K, et al. An 8-year population description from a national treatment centre on lymphatic malformations. *J Plast Surg Hand Surg*. 2017;51(4):280-5.
118. Ng BC, San CY, Lau EY, Yu SC, Burd A. Multidisciplinary vascular malformations clinic in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2013;19(2):116-23.
119. Musalem HM, Alshaikh AA, Tuleimat LM, Alajlan S. Outcome with topical sirolimus for port wine stain malformations after unsatisfactory results with pulse dye laser treatment alone. *Ann Saudi Med*. 2018;38(5):376-80.
120. Zhang G, Chen H, Zhen Z, Chen J, Zhang S, Qin Q, et al. Sirolimus for treatment of verrucous venous malformation: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):556-8.
121. Freixo C, Ferreira V, Martins J, Almeida R, Caldeira D, Rosa M, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. *J Vasc Surg*. 2020;71(1):318-27.

122. O'Donovan JC, Donaldson JS, Morello FP, Pensler JM, Vogelzang RL, Bauer B. Symptomatic hemangiomas and venous malformations in infants, children, and young adults: treatment with percutaneous injection of sodium tetradecyl sulfate. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169(3):723-9.
123. Yun WS, Kim YW, Lee KB, Kim DI, Park KB, Kim KH, et al. Predictors of response to percutaneous ethanol sclerotherapy (PES) in patients with venous malformations: analysis of patient self-assessment and imaging. *J Vasc Surg.* 2009;50(3):581-9, 9.e1.
124. van der Vleuten C, Kater A, Wijnen M, schultze kool L, Rovers M. Effectiveness of Sclerotherapy, Surgery, and Laser Therapy in Patients With Venous Malformations: A Systematic Review. *Cardiovascular and interventional radiology.* 2013;37.
125. Yesil S, Bozkurt C, Tanyildiz HG, Tekgunduz SA, Candir MO, Toprak S, et al. Successful Treatment of Macroglossia Due to Lymphatic Malformation With Sirolimus. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015;124(10):820-3.
126. Ma J, Biao R, Lou F, Lin K, Gao YQ, Wang ML, et al. Diagnosis and surgical treatment of cervical macrocystic lymphatic malformations in infants. *Exp Ther Med.* 2017;14(2):1293-8.
127. Johnson AB, Richter GT. Surgical Considerations in Vascular Malformations. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2019;22(4):100635.
128. Bonilla-Velez J, Whitlock KB, Ganti S, Theeuwens HA, Manning SC, Bly RA, et al. Active Observation as an Alternative to Invasive Treatments for Pediatric Head and Neck Lymphatic Malformations. *Laryngoscope.* 2020:DOI: 10.1002/lary.29180.
129. Zamora AK, Barry WE, Nowicki D, Ourshalimian S, Navid F, Miller JM, et al. A multidisciplinary approach to management of abdominal lymphatic malformations. *J Pediatr Surg.* 2020:doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.10.007.
130. Kulungowski AM, Fishman SJ. Management of combined vascular malformations. *Clin Plast Surg.* 2011;38(1):107-20.
131. Carqueja IM, Sousa J, Mansilha A. Vascular malformations: classification, diagnosis and treatment. *Int Angiol.* 2018;37(2):127-42.
132. Goss JA, Konczyk DJ, Alomari MH, Maclellan RA, Greene AK. Propranolol Treatment of Vascular Anomalies Other Than Infantile Hemangioma. *The Journal of craniofacial surgery.* 2017;28(8):2001-3.