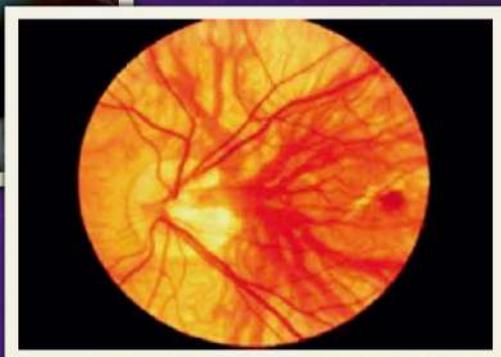
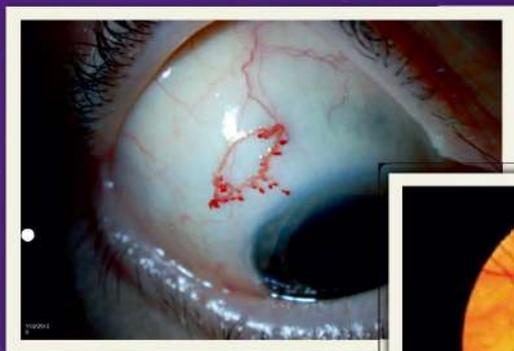




Hendrian D. Soebagjo

ANOMALI VASKULAR MATA TERKINI



Editor :

- Nurwasis**
- Evelyn Komaratih**
- Susy Fatmariyanti**

**ANOMALI VASKULAR
MATA TERKINI**

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

ANOMALI VASKULAR MATA TERKINI

PENULIS

Dr. HENDRIAN D. SOEBAGJO, dr., Sp.M(K)

*Departemen Ilmu Kesehatan Mata
Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga*

EDITOR

Dr. NURWASIS, dr., Sp.M(K)

Dr. EVELYN KOMARATIH, dr., Sp.M(K)

SUSY FATMARIYANTI, dr., Sp.M(K)



Airlangga
University
Press

■ Pusat Penerbitan dan Percetakan
Universitas Airlangga

ANOMALI VASKULER MATA TERKINI

Hendrian D. Soebagjo

©2019 **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur

AUP 882 _ 11/10.19-0C479/09.19/B1E

Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248

E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Layout (Achmad Tohir)

Dicetak oleh:

Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari
Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Soebagjo, H.D.

Anomali Vaskuler Mata Terkini/Hendrian D. Soebagjo.

-- Surabaya: Airlangga University Press, 2019.

xvi, 115 hlm. ; 23 cm

ISBN 978-602-473-311-7

1. Tumor Mata.

I. Judul.

616.994 84

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah Swt. atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga buku referensi dengan judul *Anomali Vaskular Mata Terkini* ini dapat diselesaikan.

Buku ini disusun sebagai pengembangan Ilmu Mata yang dimiliki oleh penulis dan merupakan kelanjutan dari buku-buku referensi yang telah ditulis sebelumnya, dan diharapkan dapat menambah pemahaman bagi para praktisi kesehatan, khususnya sejawat dokter umum, dokter spesialis, serta dokter spesialis mata yang minat dalam bidang orbita dan onkologi.

Semoga dengan adanya buku referensi ini dapat menunjang peningkatan kualitas pelayanan dalam bidang medis khususnya pelayanan dan perawatan serta pengobatan kepada pasien penyakit mata.

Buku ini berhasil disusun berkat dukungan, motivasi, dan bantuan dari berbagai pihak. Untuk itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan memberikan apresiasi setinggi-tingginya kepada semua pihak yang telah banyak membantu hingga dapat terselesaikannya buku ini.

Tak lupa, ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada istri dan anak-anak tercinta atas pengertian, dukungan, dan semangat serta doa untuk menyelesaikan buku ini. Semoga buku ini menjadi kenang-kenangan terindah dan motivasi untuk terus belajar.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat kekurangan maupun mungkin kesalahan dalam penyusunan buku ini sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Semoga tulisan ini bermanfaat bagi sejawat dan umat manusia.

Penulis

**SAMBUTAN
DIREKTUR UTAMA
RSUD DR. SOETOMO**

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah, segala puji syukur kita panjatkan ke hadirat Allah Swt. Atas limpahan rahmat dan karunia-Nya, penulis Dr. Hendrian Dwikoloso Soebagjo, dr., Sp.M(K) telah berhasil menerbitkan buku dengan judul *Anomali Vaskular Mata Terkini*.

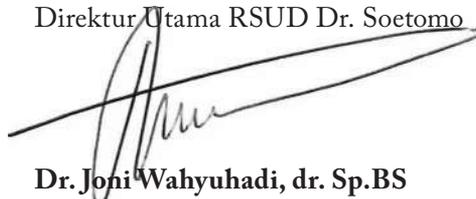
Atas nama pimpinan dan seluruh karyawan RSUD Dr. Soetomo, saya menyampaikan ucapan selamat kepada penulis atas segala ide dan upaya yang telah dilakukan hingga berhasil mewujudkan penerbitan buku ini.

Semoga dengan diterbitkannya buku referensi ini dapat menambah wawasan para praktisi kesehatan, khususnya dokter dan dokter spesialis mata sebagai referensi terutama bidang mata guna meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan dan pengobatan untuk pasien di bidang mata.

Demikian kiranya sambutan tertulis ini kami buat. Semoga buku ini dapat memberikan manfaat yang besar bagi masyarakat.

Wassalaamu'alaikum Wr. Wb.

Surabaya, September 2019
Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo



Dr. Joni Wahyuhadi, dr. Sp.BS
NIP. 19640620 199003 1 007

SAMBUTAN

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Maha Besar Allah atas segala karunia-Nya sehingga buku ini telah selesai disusun dengan baik oleh Penulis, Dr. Hendrian Dwikoloso Soebagjo, dr., Sp.M(K), dengan judul Anomali Vaskular Mata Terkini.

Buku ini hadir sebagai Buku Referensi untuk menambah pemahaman bagi para praktisi kesehatan khususnya dokter. dan dokter spesialis mata sebagai referensi yang berguna bagi masyarakat umum sebagai pengembangan dalam Ilmu Kesehatan Mata.

Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada penulis serta para pihak yang telah membantu mencurahkan tenaga. waktu. dan pikiran dalam penyusunan buku referensi ini.

Atas nama Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, kami menyampaikan penghargaan kepada penulis. Dr. Hendrian Dwikoloso Soebagjo. dr., Sp.M(K), yang telah membuat karya dalam bentuk buku referensi yang sangat bermanfaat ini, semoga buku ini dapat merupakan ladang amal jariyah bagi beliau. Aamiin YRA.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Surabaya, September 2019
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga

Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K)

DAFTAR ISI

Prakata	v
Sambutan Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo.....	vii
Sambutan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.....	viii
Daftar Gambar.....	xi
Daftar Tabel.....	xiv
Daftar Singkatan.....	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
BAB 2 KLASIFIKASI ANOMALI VASKULAR	3
Patogenesis Anomali Vaskular	5
BAB 3 TUMOR VASKULAR.....	11
Klasifikasi Tumor Vaskular	12
Tumor Vaskular Jinak.....	15
Hemangioma Infantil.....	15
Hemangioma Kongenital	23
Angioma Tufted	29
Hemangioma Sel Spindel	32
Hemangioma Epiteloid	34
Granuloma Piogenik	37
Tumor Vaskular Lokal/Batas Agresif.....	39
Sarkoma Kaposi	39
Tumor Vaskular Ganas.....	43
Angiosarkoma.....	43

BAB 4	MALFORMASI VASKULAR	47
	Malformasi Kapiler	51
	Malformasi Limfatik.....	52
	Malformasi Vena	56
	Sindrom <i>Blue Rubber Bleb Nevus</i>	58
	Malformasi Vena <i>Distensible</i>	61
	Malformasi Vena <i>Non-Distensible</i>	66
	Malformasi Vaskular Sederhana	73
	Malformasi Arteri Vena	73
	Malformasi Vaskular Asosiasi dengan Kelainan Lain	83
	Sindrom Klippel Trenaunay	83
	Sindrom Parkes Weber	88
	Sindrom Sturge-Weber	90
	Sindrom Maffucci.....	93
	Malformasi Lain-Lain	96
	Sindrom Kassabach-Merritt.....	96
BAB 5	DIAGNOSIS BANDING	101
	Glioma	101
	Meningioma.....	102
	Thyroid Associated Orbitopathy	103
BAB 6	PENUTUP	105
	Daftar Pustaka	107

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Klasifikasi Anomali Vaskular International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) 2018..	4
Gambar 2.2	Mekanisme Seluler Hemangioma	8
Gambar 3.1	Hemangioma Kapiler	16
Gambar 3.2	Histologi Hemangioma Kapiler	17
Gambar 3.3	Perjalanan Fase Pertumbuhan Hemangioma	19
Gambar 3.4	Gambaran Anatomi Lokasi Intrakonal dan Ekstrakonal <i>Space</i>	24
Gambar 3.5	Gambaran USG <i>Doppler</i> warna pada kehamilan usia 29 minggu menunjukkan lesi heterogen ukuran 65 × 67 × 43mm yang dilakukan pada kepala janin..	25
Gambar 3.6	Perbandingan Fase Pertumbuhan Hemangioma RICH, NICH, dan Hemangioma Infantil	26
Gambar 3.7	Gambaran mikroskopik hemangioma kongenital menunjukkan kapiler dan <i>feeder vessel</i> pada sel endotel dengan pewarnaan HE	27
Gambar 3.8	Karakteristik Angioma Tufted di Area Kepala dan Daggu	30
Gambar 3.9	Gambaran Histopatologis Tufted Angioma seperti Bola Meriam (<i>Cannon-Ball</i>)	31
Gambar 3.10	Pembengkakan Mata yang Terbatas di Orbita Inferolateral pada hemangioma Sel Spindel	33
Gambar 3.11	Karakteristik Hemangioma Epiteloid	36
Gambar 3.12	Granuloma Piogenik pada Konjungtiva Bulbi Pasca Operasi Strabismus	39

Gambar 3.13	Karakteristik Sarkoma Kaposi.....	41
Gambar 3.14	Gambaran CT <i>scan</i> massa angiosarkoma pada superior orbital yang menembus Tulang orbita dan otak.....	44
Gambar 4.1	Karakteristik malformasi vaskular orbita.....	48
Gambar 4.2	Gejala Klinis <i>Port Wine Stain</i>	51
Gambar 4.3	Gambaran Keterlibatan Konjungtiva pada Malformasi Limfatik Orbita	54
Gambar 4.4	Ultrasonografi mode-B menunjukkan lesi kistik retrobulbar	55
Gambar 4.5	Karakteristik Malformasi limfatik.....	56
Gambar 4.6	Drainase Vena Orbita	57
Gambar 4.7	Manifestasi Klinis Malformasi Wajah Sindrom <i>Blue Rubber Bleb Nevus</i>	59
Gambar 4.8	Gambaran Malformasi Vena <i>distensible</i> pada Orbita dan Fasial.	62
Gambar 4.9	Gambaran Malformasi Vena <i>distensible</i> pada Kutaneus dan Mukosa.	63
Gambar 4.10	USG <i>transverse (cross-sectional) scan</i> pancaran ke inferior, menunjukkan pola relatif normal pada jaringan lunak orbita saat pasien tegak (<i>supine</i>)	64
Gambar 4.11	Bentukan Phlebolith pada malformasi vaskular	64
Gambar 4.12	Potongan aksial CT <i>angiografi (CTA)</i> kavitas malformasi vena sebelum.....	65
Gambar 4.13	Malformasi vena pada MRI	65
Gambar 4.14	Malformasi vena kavernosa gambaran CT aksial dengan kontras menunjukkan massa intrakonal peningkatan kontras (titik) dan berbatasan langsung dengan muskulus rektus lateralis (panah hitam).....	69
Gambar 4.15	(A) dan (B) Ekogram <i>B-scan</i> pada gambaran aksial, horizontal, dan vertikal menunjukkan massa lesi intrakonal berbatas tegas (panah)	69
Gambar 4.16	Karakteristik Malformasi Vena Kavernosa.....	70
Gambar 4.17	Anatomi Lokasi Ekstra dan Intrakonal	71
Gambar 4.18	Gambaran Makula Retina Malformasi Vena kavernosa	72

Gambar 4.19	Suplai Arteri ke Orbita dan Bola Mata	73
Gambar 4.20	Skematik malformasi arterivena.	74
Gambar 4.21	Manifestasi Klinis Malformasi Arteri Vena	75
Gambar 4.22	Gambaran hemodinamik malformasi arterivena....	77
Gambar 4.23	Angiogram Malformasi Arteri Vena Palpebra	78
Gambar 4.24	Gambaran MR (T1, dengan kontras) dari Orbita...	79
Gambar 4.25	Potongan histologi dengan vena dan arteri ukuran sedang. Sesuai dengan gambaran malformasi arteri vena (<i>hematoxylin-eosin</i> perbesaran 20x)	80
Gambar 4.26	Jenis Fistula Karotis Kavernosa	81
Gambar 4.27	Bentuk fistula karotis kavernosa dengan proptosis yang disebabkan arterilisasi episklera dan konjungtiva pada mata kiri.	82
Gambar 4.28	Gambaran fistula arteri vena dengan MRI dan CT angiogram	83
Gambar 4.29	<i>Port Wine Stain</i> Wajah Bilateral dan Galukoma Mata Kiri pada Pasien dengan sindrom Klippel-Trenaunay.....	87
Gambar 4.30	Karakteristik sindroma Parkes Weber	89
Gambar 4.31	Lokalisasi Distribusi Nervus Trigeminal (V1, V2, V3) pada Wajah.	90
Gambar 5.1	Gambaran <i>Café au lait spot</i>	102



DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Klasifikasi Hemangioma.....	12
Tabel 3.2	Klasifikasi Hemangioma.....	13
Tabel 3.3	Klasifikasi Anomali Vaskular ISSVA 2018.....	15
Tabel 3.4	Perbedaan antara Hemangioma Kongenital dan Hemangioma Infantil	26
Tabel 4.1	Klasifikasi Malformasi Vaskular ISSVA 2018	49
Tabel 4.2.	Klasifikasi Sindrom Klippel-Trenaunay	84

DAFTAR SINGKATAN

AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ALHE	<i>Angiolymphoid Hyperplasia with Eosinophilia</i>
aPTT	<i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>
BDMC	<i>Bone Marrow-derived Inflammatory Cells</i>
bFGF	<i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>
CBC	<i>A complete Blood Count</i>
cc	<i>Cubic Centimetre</i>
CD	<i>Cluster Differentiation</i>
CLAVM	<i>Capillary Lymphatic Arteriovenous Malformation</i>
CT	<i>Computer Topography</i>
CTA	<i>CT Angiografi</i>
DIC	<i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
EH	<i>Epitheloid Hemangioma</i>
EHE	<i>Epithel Hemangioendothelium</i>
Fc γ RII	<i>Fc Gamma Receptor II</i>
FLT	<i>Fms-like Tyrosine Kinase</i>
GLUT-1	<i>Glucose Transport Protein</i>
H&E	<i>Hematoxylin & Eosin</i>
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HHV-8	<i>Human Herpes Virus-8</i>
HIF	<i>Hypoxia-inducible Factor</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IFN- α	<i>Interferon Alfa</i>
IL-6	<i>Interleukin 6</i>
IOID	<i>Idiopathic Orbital Inflammatory Disease</i>
ISSVA	<i>The International Society for Study of Vascular Anomalies</i>
KDR	<i>Kinase Domain Region</i>

KHSV	<i>Kaposi Sarcoma- Herpes Virus</i>
KMS	<i>Kasabach Meritt Syndrome</i>
LeY	<i>Lewis Y</i>
MAV	<i>Malformasi Arteri Vena</i>
mg	<i>Miligram</i>
MLT	<i>Multifocal Lymphoendotheliomatosis with Trombositopenia</i>
mm	<i>Milimeter</i>
MMP	<i>Matrix Metalloproteinase</i>
MR	<i>Magnetic Resonance</i>
MRA	<i>Magnetic Resonance Angiogram</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
mTOR	<i>The Mammalian Target of Rapamycin</i>
MV	<i>Malformasi Vena</i>
MVC	<i>Malformasi Vena Caverosa</i>
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
Nd:YAG	<i>neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet</i>
NICH	<i>Noninvoluting Congenital Haemangioma</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PDGF	<i>Platelet Derived Growth Factor</i>
PECAM	<i>Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule</i>
PHACE	<i>Posterior fossa malformations, Hemangiomas, Arterial anomalies, Coarctation of the Aorta and Cardiac Defects, and Eye Abnormalities</i>
PI3K	<i>phosphoinositide-3-Kinase</i>
RICH	<i>Rapid Involuting Congenital Hemangioma</i>
SCH	<i>Spindle Cell Hemangioma</i>
SKT	<i>Sindrom Klippel-Trenaunay</i>
SPEP	<i>Serum Protein Electrophoresis</i>
TAO	<i>Thyroid Associated Orbitopathy</i>
TIO	<i>Tekanan Intraokular</i>
UEA-1	<i>Ulex Europaeus Agglutinin 1</i>
USG	<i>Ultrasonografi</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

PENDAHULUAN

Anomali vaskular adalah suatu kelainan perkembangan pembuluh darah yang disebabkan efek lokal pada pembuluh darah yang dapat mempengaruhi bagian-bagian pembuluh darah. Tumor vaskular merupakan kelompok tumor yang kompleks dan luas. Untuk menentukan diagnosis, penatalaksanaan masih mengalami kesulitan. Mulliken dan Glowacki memublikasikan pertama kali pada tahun 1982 mengenai klasifikasi tumor vaskular kongenital dan malformasi vaskular dan juga melaporkan tumor vaskular disebut sebagai hemangioma. Tumor vaskular adalah neoplasma sel endotel merupakan aktivitas mitosis spesifik dan berakhir pada proses involusi. Inilah ciri yang membedakan dengan malformasi vaskular yang merupakan defek lokal morfogenesis vaskular disebabkan vaskulogenesis dan disfungsi embriogenesis. Tumor vaskular terdiri dari hemangioma infantil yang merupakan tumor paling sering, hemangioma kongenital yang muncul saat lahir cepat yaitu *rapidly involution congenital hemangioma* (RICH) dan noninvolusi atau *noninvolution congenital hemangioma* (NICH), serta tumor yang lebih

agresif, seperti *angioma Tufted*, angiosarkoma, dan hemangioendotelioma kaposiform.

Malformasi vaskular biasa disebabkan dari kapiler, arterivena, vena, limfatik, fistula, kombinasi malformasi vaskular, dan hubungan dengan kelainan lain. Tidak seperti pada keganasan, malformasi vaskular terjadi secara kongenital, tidak proliferasi atau berinvolusi, dan membesarnya secara perlahan melalui hipertopi dan ektasia, tidak melalui hiperplasia sel. Pada keadaan tertentu, dapat ekspansi cepat tergantung rangsangan trauma, fluktuasi hormonal, dan adanya infeksi.

Anomali vaskular dapat menyebabkan ambliopia, perubahan posisi bola mata, deformitas orbita, ulserasi, kebutaan, dan morbiditas yang berat. Terjadi hilangnya penglihatan juga bervariasi dari kronis hingga akut. Oleh karena itu, banyak ahli bedah masih tidak puas dengan hasil dari penatalaksanaan pembedahan pada kelainan anomali vaskular.

Para dokter bedah, dokter patologi dan dokter radiologi secara umum masih mengalami kendala dalam menegakkan diagnosis anomali vaskular. Diagnosis yang tepat dari kelainan ini masih membingungkan sejumlah besar tenaga medis. Di studi data PubMed, publikasi yang membahas tumor vaskular “hemangioma” menyatakan bahwa dari 320 artikel yang ditemukan salah penggunaan istilah hemangioma pada 228 (71%) artikel. Dalam artikel yang mereferensikan penatalaksanaan, ada 13 dari 63 (21%) artikel yang menggunakan terminologi tidak tepat pada penatalaksanaan pasien tumor vaskular, sedangkan 42 artikel yang tepat.

Mengingat masih banyaknya kesalahan penggunaan terminologi dan istilah oleh tenaga kesehatan pada anomali vaskular, penatalaksanaan, dan klasifikasi maka penulis merasa perlu membahas anomali vaskular menggunakan referensi terkini baik mengenai klasifikasi, patofisiologi, epidemiologi, dan penatalaksanaannya.

Penulis berharap buku ini dapat sebagai referensi para tenaga medis, khususnya dokter umum, dokter spesialis, dan lebih spesifik lagi, dokter spesialis mata untuk dapat mengenali, memahami, mendiagnosis, dan melakukan penatalaksanaan anomali vaskular mata dengan benar.

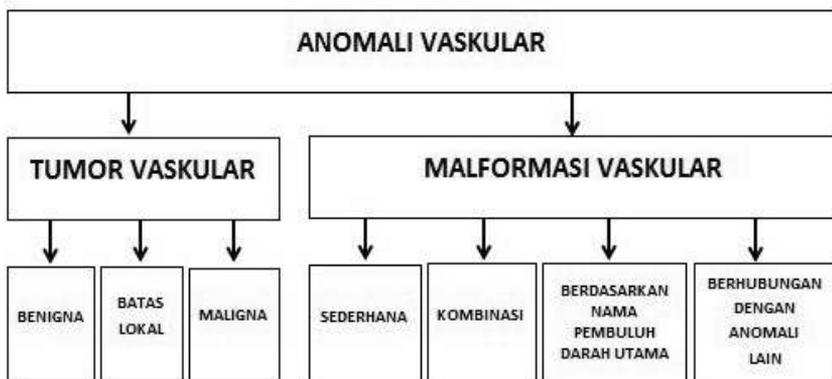
KLASIFIKASI ANOMALI VASKULAR

Anomali vaskular dibagi menjadi dua klasifikasi utama, yaitu **tumor vaskular** dan **malformasi vaskular**. Berbagai macam istilah yang kurang tepat digunakan dalam anomali vaskular. Hooper pada tahun 1828 memublikasikan istilah melanoma dan mengusulkan akhiran “oma” digunakan untuk tumor atau lesi padat. Tumor adalah sebutan neoplasma akibat pertumbuhan biologis di mana terjadi pergantian sel yang tidak semestinya (*cell turnover pathology*) dan ini tidak terjadi pada malformasi vaskular. Meskipun demikian, banyak jurnal sebelumnya menggunakan kata “tumor” pada hemangioma kavernosa, limfangioma, dan malformasi vaskular lainnya. Perbedaan yang jelas antara tumor vaskular dan malformasi vaskular ini tidak hanya memiliki relevansi akademis atau intelektual, tetapi juga merupakan interpretasi suatu diagnosis suatu penyakit yang salah sehingga sering mengarah pada pendekatan penatalaksanaan yang salah dan merugikan pasien.

Tumor vaskular adalah neoplasma endotelial yang ditandai dengan meningkatnya pergantian endotel. Istilah “hemangioma” yang digunakan

untuk menggambarkan morfologi, etiologi, dan perjalanan penyakit tumor vaskular. Pada tahun 1982, Glowacki dan Mulliken memulai riset modern, yakni anomali vaskular dengan skema membagi klasifikasi secara biologis serta mendefinisikan hemangioma infantil berdasarkan gambaran klinis dan gambaran mikroskop cahaya. Studi North dan Mihm pada tahun 2000 melaporkan bahwa sel endotelial dari hemangioma infantil mengekspresikan protein transport glukosa *Glucose transport protein* (GLUT-1) di dalam plasenta dan jaringan sawar darah otak. Protein GLUT-1 ini dapat dijadikan marker untuk diagnosis hemangioma *juvenile*.

Pada anomali vaskular misalnya hemangioma infantil menggambarkan suatu neoplasma vaskular spesifik yang menunjukkan perilaku perubahan biologis yang khas dan mempunyai kecenderungan muncul di kepala dan leher. Di daerah kelopak mata dan orbita, hemangioma infantil dapat memengaruhi perkembangan penglihatan khususnya pada kelopak mata bila tumor menghalangi visual akan menyebabkan gangguan penglihatan atau ambliopia. Secara radiologis, tumor vaskular tampak gambaran berbatas tegas dengan massa lobular yang hiperdens dengan pemberian kontras, sedangkan pada malformasi vaskular memiliki batas yang kurang tegas, *patchy hyperintense* dengan kontras, dan tampak gambaran kalsifikasi di dalam tumor.



Gambar 2.1

Klasifikasi Anomali Vaskular International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) 2018

(Sumber: IISVA Classification of vascular Anomalies, 2018)

Pada tahun 2018, The International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) mengklasifikasi anomali vaskular yang digunakan untuk mendiagnosis dan menentukan cara penatalaksanaan terkini. Anomali vaskular terdiri dari tumor vaskular (proliferatif) yang selanjutnya disubklasifikasikan berdasarkan potensi keganasan dan malformasi vaskular (non-proliferatif) yang disubklasifikasikan berdasarkan saluran vaskular yang terlibat.

Lesi vaskular yang belum diketahui penyebabnya, belum dapat diklasifikasikan kedalam klasifikasi ISSVA saat ini. Lesi ini termasuk hemangioma *verrucous*, multifokal limfangioendoteliomatosis dengan trombositopeni (MLT), limfangiomatosis kaposiform, dan tipe PTEN hemartoma dari jaringan lunak.

PATOGENESIS ANOMALI VASKULAR

Pengetahuan tentang patofisiologi dan genetik dari tumor vaskular dan malformasi terus berkembang. Meskipun faktor pertumbuhan, hormonal, dan pengaruh mekanik diperkirakan menjadi penyebab proliferasi abnormal pada terjadinya hemangioma, tetapi penyebab utama timbulnya defek pada hemangiogenesis masih belum jelas. Faktor genetik diketahui baru tahap penelitian, melaporkan bahwa hemangioma berhubungan dengan gen autosom-dominan pada kromosom 5q.

Penelitian mencari faktor genetik penyebab terjadinya lesi ini terus berlangsung dan hasilnya diharapkan dapat memasukkan dasar modifikasi pada sistem klasifikasi anomali vaskular. Mutasi germinal terjadi pada lebih dari 10 gen, meliputi RASA1, CCM 1/2/3, GLMN, TEK, VEGFR3, FOXC2, SOX18, Endoglin, ACVRLK1, dan MADH4 yang teridentifikasi pada tumor vaskular dan malformasi. Beberapa studi juga menemukan mutasi somatik pada gen VEGFR2/3 berhubungan dengan infantil sementara TEK (*endotelial sel tyrosine kinase reseptor Tie-2*) berhubungan dengan hemangioma intramuskular pada hemangioma kapiler dan kavernosa. TEK sangat diperlukan untuk pertumbuhan pembuluh darah selama proses angiogenesis dan integritas vaskular pada pembuluh darah yang matur. Tie-2 hanya diekspresikan oleh sel endotel vaskular dan monosit. Tumor vaskular ditandai dengan hiperproliferasi sel endotel

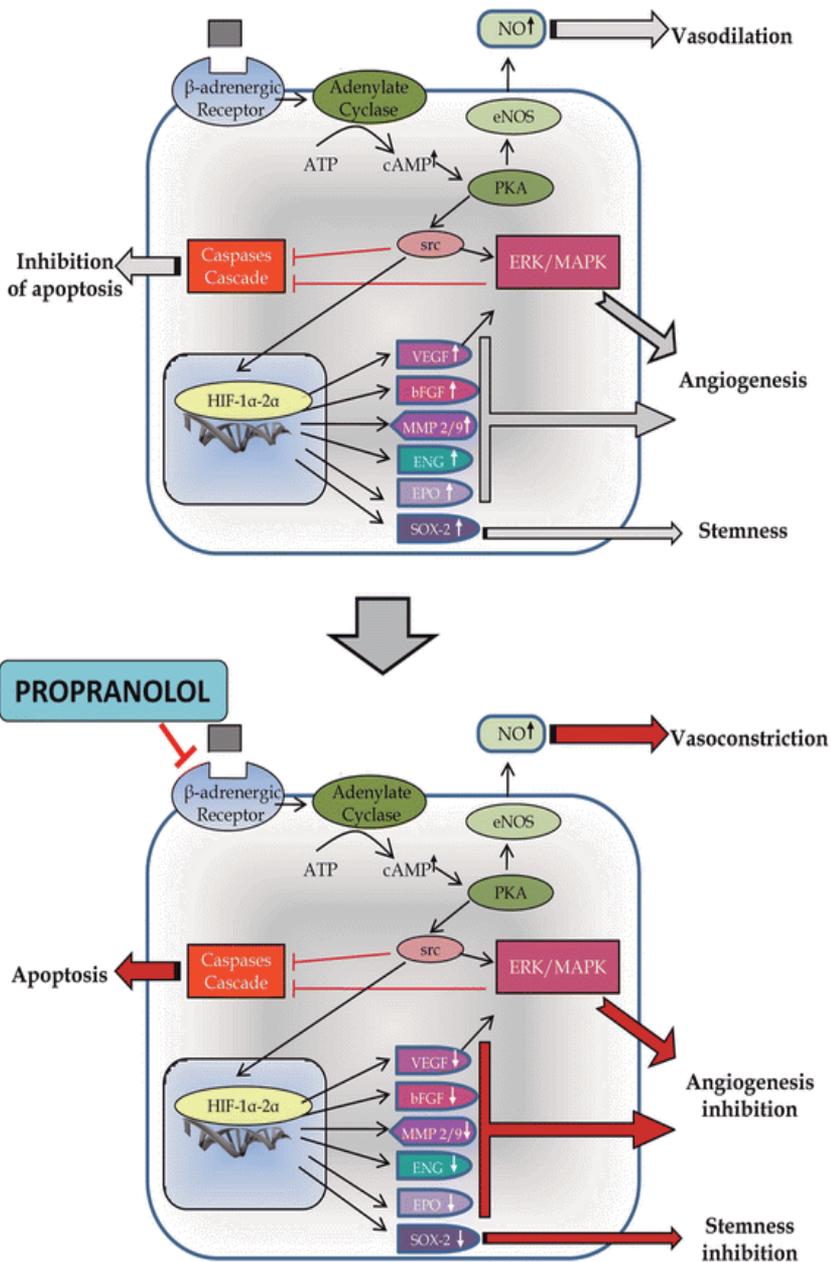
pembuluh darah. Lesi umumnya tumbuh secara cepat. Tumor vaskular ini dikategorikan menjadi tumor jinak, agresif atau *borderline*, dan ganas berdasarkan pola seluler. Hemangioma adalah tumor vaskular yang paling sering ditemukan, pada infantil hemangioma, sel endotel mencetuskan GLUT-1 sebagai suatu penanda imunohistokimia yang digunakan untuk membedakan lesi ini dengan anomali vaskular lain. Berbeda halnya dengan hemangioma kongenital yang tidak mencetuskan GLUT-1 pada imunohistokimia. Ekspresi GLUT-1 pada sel endotel normal relatif terbatas dan akan meningkat pada pembuluh darah dengan gangguan fungsi *blood-tissue barrier* hal ini berdampak pada mekanisme patogenik dari hemangioma.

Hemangioma infantil secara perkembangannya terbagi menjadi 3 fase, fase pertama adalah fase proliferasi, diikuti regresi spontan/involusi dan fase ke-3 fase akhir ekuilibrium. Pada fase proliferasi, tumor berbentuk padat dan menunjukkan peningkatan suhu dan dipastikan menunjukkan peningkatan aliran darah. Secara histopatologi terjadi proliferasi sel endotel membentuk massa dan pembuluh darah yang padat dan disertai pembentukan pembuluh darah baru. Sel-sel ini kemudian bergabung membentuk lobus-lobus yang dipisahkan oleh jaringan ikat. Kadang-kadang disertai thrombosis dan deposit hemosiderin yang terbatas pada area inflamasi atau ulserasi. Perisites, fibroblast, dan sel mast meningkat di akhir proliferasi. Pada fase involusi ditandai dengan diferensiasi sel-sel mesenkimal menuju sel adiposit dan sel endotel yang mengelilingi lumen pembuluh darah lalu menginduksi terjadinya apoptosis ditandai dengan terjadinya perubahan warna dan resolusi dari lesi. Pada fase akhir, terjadi atrofi kutis, jaringan parut, teleangiectasia dan batas yang *ireguler*. Pada fase proliferasi, jaringan hemangioma diinfiltrasi oleh makrofag dan sel mast, sedangkan pada fase involusi terjadi infiltrasi monosit. Diperkirakan infiltrasi makrofag dipengaruhi oleh *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1/CCL2), suatu glikoprotein yang berperan sebagai mediator kemotaksis. Zat ini dihasilkan oleh sel otot polos pembuluh darah pada fase proliferasi, tetapi tidak dihasilkan oleh hemangioma pada fase involusi. Keberadaan MCP-1 dapat di *down-regulasi* oleh deksametason dan IFN- α . IFN- α terbukti menghambat migrasi endotel yang disebabkan oleh stimulus kemotaksis. Hal ini memberikan efek tambahan IFN- α

dalam menurunkan jumlah dan aktivitas makrofag. Bukti-bukti di atas menjelaskan efek deksametason dan IFN- α pada hemangioma pada fase proliferasi. Selama aktivitas proliferasi endotelium terjadi influks sejumlah sel mast dan *tissue inhibitors of metalloproteinase* (TIMP atau inhibitor pertumbuhan jaringan). Proliferasi endotelium kembali normal setelah fase proliferasi berhenti/invulusi. Selain itu, makrofag juga melepaskan heparin yang berperan menstimuli migrasi sel endotel dan pertumbuhan kapiler. Di samping heparin sendiri berperan sebagai agen angiogenesis. Efek angiogenesis ini dihambat oleh adanya protamin, kartilago, dan beberapa jenis kortikosteroid. Konsep inhibisi kortikosteroid ini diterapkan untuk terapi pada beberapa jenis hemangioma pada fase proliferasi. Angioplastin, salah fragmen internal dari plasminogen merupakan inhibitor poten dan spesifik untuk proliferasi endotel.

Abnormalitas molekular terakhir yang ditemukan pada tumor vaskular ganas melibatkan fusi gen WWTR-1- CAMTA1 pada hemangioendotelioma epitel (EHE) dan amplifikasi gen MYC pada kasus angiosarkoma. EHE memiliki pertumbuhan angiosentrik, melebar ke dinding pembuluh darah, berobliterasi kedalam lumen dan menyebar secara sentrifugal ke jaringan di sekelilingnya dan menginduksi respons sklerotik. Pada kasus angiosarkoma dijumpai massa multinodular hemoragik yang disertai degenerasi kistik dan nekrosis. Pada pemeriksaan histopatologi dijumpai morfologi sel yang variatif dimulai dari sel utuh, anastomosom pembuluh darah menuju lapisan padat dari sel-sel spindel atau epiteloid tingkat rendah (*high grade*) tanpa vasoformasi.

Beberapa antigen seluler terdeteksi pada kasus anomali vaskular, seperti CD31, CD 34, faktor VIII berelasi antigen v,w,f, CV 141 (endotelium, mesotelium dan sel skuamosa) dan VEGFR-3. Tidak ada sel penanda yang benar benar spesifik pada terapannya. CD31 adalah penanda endotel yang paling sering ditemukan dengan 90% *staining pattern* pada hemangioma kapiler, hemangioma kavernosa, dan angiosarkoma. CD34 hanya diekspresikan 50% pada endotel sel tumor. Limfangioma tidak menunjukkan nilai positif pada CD31 dan CD34 namun menunjukkan nilai positif pada VEGFR-3. VEGF adalah elemen utama angiogenesis dan permeabilitas melalui reseptor VEGFR2, di mana sinyal limfangiogenesis



Gambar 2.2

Mekanisme Seluler Hemangioma

(Sumber: Albiñana *et al.*, 2015)

ditransduksi oleh VEGFC/D melalui VEGFR3. VEGFR3 mereguasi percepatan angiogenesis dan pertumbuhan pembuluh darah.

Angiogenesis menghasilkan pembentukan pembuluh darah baru, dan dipicu oleh pertumbuhan tumor, luka pada jaringan, dan inflamasi. Ketiga hal ini dapat merangsang makrofag dan *bone marrow-derived inflammatory cells* (BDMC) untuk merangsang suatu jenis protein yang dapat memicu terjadinya angiogenesis. Pertumbuhan tumor yang cepat dapat mengakibatkan hipoksia intrasel.

Hypoxia-inducible factor (HIF) merupakan faktor transkripsi yang berespons perubahan konsentrasi oksigen intrasel. Selama hipoksia, HIF terakumulasi dan bergerak menuju nukleus serta memicu produksi target gen yang banyak. Sekresi faktor pertumbuhan (seperti VEGF, FGF, dan TGF) memicu jalur sinyal yang menyebabkan proliferasi sel endotel melalui jalur kinase (ERK/MAPK), meningkatnya permeabilitas pembuluh darah, dan migrasi sel.

Hemangioma kavernosa orbita menurut Henderson & Reese, berasal dari elemen yang dibentuk pada tahap perkembangan dari lapisan vaskular yang gagal berhubungan dengan sirkulasi umum yang kemudian menetap, terisolasi, tidak berfungsi, dan berkembang menjadi massa pembuluh darah. Hemangioma kavernosa menurut Harris & Jacobiec merupakan hasil lesi proliferasi dari hemangioma kapilaris yang dibuktikan dengan adanya 2–3 lapis otot polos yang mengelilingi ruang kavernosa yang diyakini berasal dari diferensiasi sel perisit yang mengelilingi kapiler. Selain itu, ditemukan pula kapiler yang meluas ke arah stroma dari rongga kavernosa. Pertumbuhan tumor ini cenderung berjalan lambat karena adanya kanalisasi dan aliran darah merangsang terjadinya malformasi pembuluh darah sekunder dan gangguan hemodinamik. Tumor jenis ini juga tidak mengalami metastasis, tetapi tumbuh secara ekspansif mendesak jaringan normal di sekitarnya. Sel-sel jaringan di sekitarnya menjadi pipih dan membentuk kapsul yang membungkus tumor sehingga batas antara tumor dengan jaringan sekitar tampak jelas. Secara seluler, hal ini karena peran sitokin VEGF-A yang menginduksi sel endotel untuk menyekresi integrin dan HIF-2 α yang menyekresi VE-*cadherin*. Integrin dan *cadherin* ini menyebabkan sel-sel endotel hemangioma berproliferasi dan saling melekat menumpuk satu

sama lain. Selain itu, VEGF-A juga berperan menghambat MMP pada matriks ekstraseluler sehingga proses metastasis sel tumor tidak berjalan.

Malformasi vena terbentuk dari rangsangan abnormal pada tahap akhir fase pleksus *retiform*. Fase ini merupakan fase kedua pembentukan vaskular yang menghasilkan bentuk kapiler. Malformasi vena orbita diperkirakan merupakan hasil dari kelemahan kongenital pada dinding vena post kapiler lalu terjadi proliferasi dan komponen vena dan dilatasi masif vena orbita.

TUMOR VASKULAR

Tumor vaskular pertama kali dilaporkan oleh Mulliken & Glowacki pada tahun 1982 yang kemudian disebut sebagai hemangioma. Tumor vaskular adalah neoplasma sel endotel yang menunjukkan aktivitas mitosis spesifik dan berakhir pada proses involusi, gambaran ini membedakan dengan malformasi vaskular yang merupakan defek lokal morfogenesis. Tumor vaskular antara lain hemangioma infantil, hemangioma kongenital, granuloma piogenik, hemangioendotelioma, serta tumor yang agresif, seperti hemangioendotelioma kaposiform, angioma Tufted, kaposiform, dan angiosarkoma. Kasus yang jarang muncul di antaranya tumor glomus, angiosarkoma, dan angioblastoma. Tumor vaskular ini paling sering terdapat pada anak yang dapat mengalami involusi dan noninvolusi.

Sebelumnya masih menjadi perdebatan mengenai klasifikasi anomali vaskular. Hemangioma, dahulu, diklasifikasikan menjadi kelompok malformasi vaskular, tumor vaskular, atau hamartoma. Hemangioma merupakan suatu bentuk proliferasi abnormal dari pembuluh darah yang dapat terjadi pada setiap jaringan yang mengandung pembuluh darah, yaitu pada mata,

kutis, subkutis, otot, hepar, traktus gastrointestinal, otak, paru-paru, dan tulang. Hemangioma yang berada di bagian mata bisa mulai daerah kelopak mata, intraokular sampai ke rongga orbita. Perjalanan alamiah hemangioma ini bisa timbul dengan cepat setelah bayi lahir, menetap, atau menghilang hingga usia balita, yang berkembangnya melalui 2 fase, yaitu fase proliferasi dan fase involusi.

KLASIFIKASI TUMOR VASKULAR

Hemangioma pada awalnya diklasifikasikan menurut umur dalam 2 (dua) kelompok, yaitu hemangioma infantil dan hemangioma kongenital. Hemangioma infantil kasusnya lebih sering dan biasanya sudah muncul sejak lahir, tumbuh dengan cepat dalam beberapa bulan kemudian, serta rata-rata berhenti tumbuh setelah usia satu tahun hingga akhirnya tumor mengalami involusi. Hemangioma kongenital tumbuh secara lengkap setelah lahir dan bisa terjadi involusi atau non-involusi (menetap). Menurut Bruckner & Frieden (2006), hemangioma infantil terbagi atas klasifikasi yang disajikan dalam Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Klasifikasi Hemangioma

Tipe	Jenis
Tipe 1	Neonatal staining
Tipe 2	Hemangioma kapiler intradermal <ul style="list-style-type: none"> A. Salmon patch B. Port wine stain C. Spider angiomas
Tipe 3	Hemangioma juvenile <ul style="list-style-type: none"> A. Strawberry mark B. Hemangioma kapiler strawberry C. Hemangioma kavernosa kapiler
Tipe 4	Fistula arterivena <ul style="list-style-type: none"> A. Hemangioma arteri B. Hemangiomas giantism
Tipe 5	Angioma Cirroid (racemose aneurysm)

(Sumber: Bruckner & Frieden, 2006)

Tabel 3.2 Klasifikasi Hemangioma

No.	Tipe Hemangioma	Macam Jenisnya
1.	Hemangioma kapiler (Hemangioma superfisial)	a. Hemangioma kapiler pada anak (<i>nevus vasculosus, strawberry nevus</i>), b. Granuloma piogenik, c. <i>Cherry-spot</i> .
2.	Hemangioma kavernosa (Hemangioma profundus)	a. Hemangioma kavernosa (hemangioma matang), b. Hemangioma keratotik, c. Hamartoma vaskular
3.	Hemangioma campuran	

(Sumber: Dimodifikasi dari Mulliken, 1988)

Henderson membagi tumor vaskular menjadi 3 menurut gambaran klinis, histopatologis, dan patogenesis sebagai berikut.

1. Hemangioma kapilaris.
2. Hemangioma kavernosa.
3. Hemangioendotelioma.
4. Hemangioperisitoma.
5. Limfangioma.
6. Malformasi pembuluh darah.

Berdasarkan morfologinya, hemangioma dibagi menjadi hemangioma terlokalisir, segmental, dan multipel. Hemangioma terlokalisir atau lokal merupakan jenis yang sering terjadi, tumor yang berbatas tegas, tumbuh tunggal, serta tidak dijumpai tipe pertumbuhan geometris atau linier. Hemangioma tipe segmental tumbuh menyerupai plak, tumbuh geometris atau linier pada daerah kulit yang spesifik, sering mengalami ulserasi, kadang bersamaan dengan hemangioma viseral, disertai gangguan tumbuh kembang, dan prognosis lebih jelek. Hemangioma multipel tumbuh di kulit dengan ukuran kecil-kecil (2 mm–2 cm), biasanya pada kasus neonatal hemangiomatosis dan sering disertai hemangioma pada hepar, otak, gastrointestinal, dan paru-paru.

Mulliken membagi hemangioma menjadi 2 tipe, yaitu tipe kapiler dan tipe kavernosa. Penyempurnaan klasifikasi hemangioma berdasarkan lokasinya tersebut menjadi tiga jenis yang disajikan dalam Tabel 3.2.

Berdasarkan morfologinya, hemangioma dibagi menjadi hemangioma terlokalisir, segmental, dan multipel. Sedangkan menurut pembagian usia menjadi 2 (dua) kelompok, yaitu hemangioma infantil dan hemangioma kongenital. Hemangioma infantil dibagi ke dalam beberapa fase, yaitu fase proliferasi (0–1 tahun), fase involusi (1–5 tahun), dan fase sembuh (5–10 tahun). Sebagian besar hemangioma akan mengalami involusi spontan pada usia 5–7 tahun atau sampai usia 10–12 tahun. Sedangkan hemangioma infantil diklasifikasikan oleh Warner dan Suen berdasarkan kedalaman lesi menjadi hemangioma infantil kapilaris (hemangioma kapiler atau superfisial), hemangioma infantil dalam atau hemangioma kavernosa, dan hemangioma campuran.

Beberapa gambaran klinis hemangioma di antaranya sebagai berikut.

1. **Neonatal stain** dapat timbul pada leher, dahi, dan sakrum. Jenis ini biasanya mengalami involusi spontan.
2. **Salmon patch**, biasanya merupakan gambaran hemangioma intradermal yang berwarna merah muda sampai merah tua dengan batas yang tidak jelas dan tidak mengalami involusi selama bertahun-tahun.
3. **Port wine stain**, berwarna gelap. Ukuran hemangioma jenis ini tidak mengalami pembesaran yang berarti, akan tetapi sering kali timbul hiperkeratosis pada permukaannya. Perubahan ini mungkin disebabkan oleh adanya abnormalitas ujung-ujung saraf kulit.
4. **Strawberry mark** dikenali dengan adanya sebuah gambaran tanda halo berwarna pucat dikelilingi telengiektasis.

Hemangioma pada mata merupakan suatu hamartoma yaitu malformasi tumor jinak kongenital yang berisikan campuran sel-sel abnormal dan jaringan sekitarnya berupa pembuluh darah di daerah kelopak mata, intraokuler, dan rongga orbita. Hemangioma biasanya berkembang secara progresif lambat dan dapat meregresi sendiri. Pada kasus tertentu, tumor ini bisa menyebabkan penonjolan bola mata, ambliopia, juling, dan glaukoma yang mengganggu estetika sehingga menyebabkan hilangnya

Tabel 3.3 Klasifikasi Anomali Vaskular ISSVA 2018

Tumor Vaskular

Jinak

- Hemangioma infantil
- Hemangioma kongenital
 - Involusi
 - Tanpa involusi
 - Involusi parsial
- Angioma Tufted
- Hemangioma sel spindel
- Hemangioma epiteloid
- Granuloma piogenik
- dan lain-lain.

Lokal/Batas tumor agresif

- Sarkoma Kaposi
- Hemangioendotelioma kaposiform
- dan lain-lain

Ganas

- Angiosarkoma
 - Hemangioendotelioma epiteloid
 - dan lain-lain
-

(Sumber: IISVA, 2018)

penglihatan. Secara umum, hemangioma tidak berkapsul, memiliki struktur yang bervariasi, dan dapat hilang secara spontan. Masih terdapat perbedaan pendapat mengenai hemangioma sebagai suatu tumor jinak atau sebagai hamartoma karena bukan tumor yang sebenarnya.

Pada tahun 2018, ISSVA mengklasifikasikan anomali vaskular menjadi 2 yaitu, tumor vaskular dan malformasi vaskular; untuk tumor vaskular diklasifikasikan sesuai Tabel 3.3.

TUMOR VASKULAR JINAK

Hemangioma Infantil

Hemangioma infantil disebut juga hemangioma kapiler (hemangioma superfisial), *strawberry hemangioma* (hemangioma simpleks), atau *hemangioma strawberry nevus*. Hemangioma ini merupakan kasus tersering,

biasanya muncul pada waktu satu sampai empat minggu setelah lahir. Sering terjadi pada bayi prematur dan biasanya akan menghilang setelah usia 2 tahun sampai umur 9 tahun.

Insiden anomali vaskular meliputi hemangioma dan malformasi vaskular di Amerika Serikat terjadi 0,54 setiap 1.000 kelahiran. Prevalensi hemangioma 1–3% pada neonatus dan 4–10% pada anak usia sampai dengan umur 1 tahun. Penyakit ini lebih sering terjadi pada anak perempuan, usia ibu saat hamil lebih dari 30 tahun, dan bayi lahir prematur, terutama neonatus dengan berat badan lahir di bawah 1000 gram. Angka kejadian hemangioma meningkat menjadi 20–30%. Lokasi tersering hemangioma pada kepala dan leher (60%), dan sekitar 20%-nya merupakan lesi yang multipel. Kebanyakan hemangioma timbul *de novo* tanpa adanya riwayat keluarga (sporadis). Hemangioma infantil tumbuh progresif dalam beberapa bulan pertama, mulai regresi saat anak berusia 1 sampai 3 tahun, dan menghilang pada usia 9 tahun pada 75% sampai 90% kasus.

Hemangioma infantil ini muncul pada waktu lahir atau beberapa hari setelah lahir, umumnya pada kulit dan jarang pada organ viseral. Sering terjadi pada bayi prematur dan biasanya akan menghilang beberapa hari atau beberapa minggu kemudian.

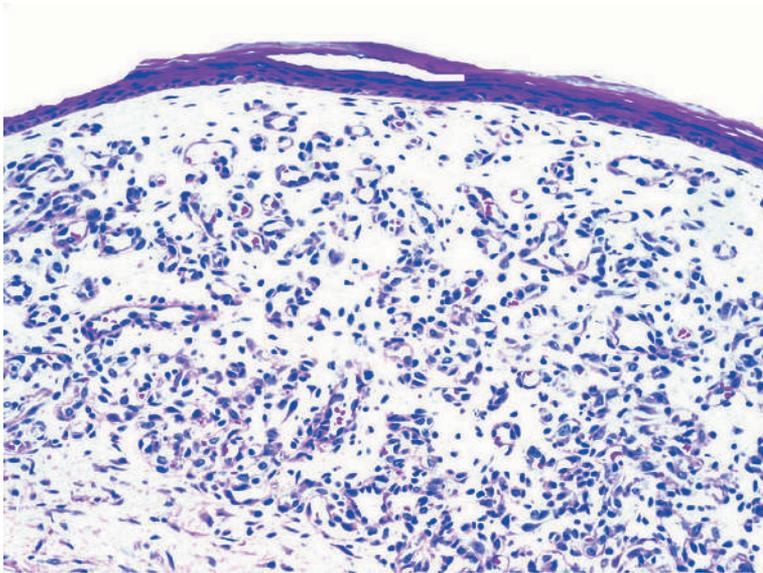


Gambar 3.1.

Hemangioma Kapiler.

- a) *Strawberry Hemangioma*;
- b) *Granuloma Piogenik*;
- c) *Cherry Spot*

(Sumber: Leaute-Labreze *et al.*, 2017)



Gambar 3.2.

Histologi Hemangioma Kapiler

(Sumber: <http://www.pathologyoutlines.com/wick/softtissue/hemangiomaobularcapillaryskinmicro3.jpg>)

Gambaran histologis hemangioma kapiler tampak proliferasi pembuluh kapiler dengan dinding yang tipis, lumennya dibatasi oleh satu lapis endotel yang gepeng atau cembung, dalam lumen pembuluh kapiler ditemukan sel eritrosit, dan stromanya terdiri jaringan ikat dengan kepadatan berbeda.

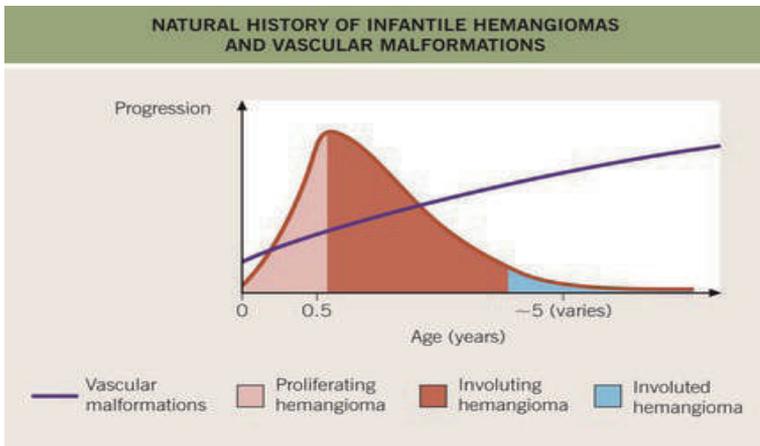
Ekspresi protein transporter glukosa (GLUT1) pada tahap maturasi hemangioma mendorong peran GLUT1 pada proses mekanisme terjadinya hemangioma infantil yang ditunjukkan melalui temuan tidak terekspresi GLUT1 pada vaskular kulit normal, tetapi ditemukan pada ekspresi vaskular plasenta. *Marker* ekspresi lain yang ditemukan pada hemangioma infantil adalah Fc γ RII, merosin, dan LeY antigen.

Gejala klinisnya bervariasi tergantung lokasi, ukuran, dan bentuknya dapat berupa nodul merah terang hingga ungu, bentuk plak, lesi terlokalisir, bercak merah yang makin lama warnanya menjadi merah menyala, makin besar, berbatas tegas, keras pada perabaan tegang dan berbentuk lobular seperti buah stroberi, serta pada bagian subkutan tanpa atau keterlibatan

penetrasi ke papila dermis yang sudah tampak sejak lahir. Gejala yang mengalami involusi spontan ditandai oleh memucatnya warna di daerah sentral, lesi menjadi kurang tegang, dan lesi lebih mendatar.

Selain berbentuk stroberi, bentuk lain hemangioma kapiler ini adalah granuloma piogenik atau disebut juga hemangioma kapiler lobular atau juga disebut granuloma teleangiektatikum. Lesi pada bentuk ini terjadi akibat proliferasi kapiler jinak pada membran mukosa atau konjungtiva dan kulit yang sering terjadi sesudah trauma dan infeksi. Bentuk lesinya biasanya soliter, dapat terjadi pada semua umur, terbanyak pada anak-anak, dan lokasi tersering pada bagian distal tubuh yang sering mengalami trauma. Mula-mula berbentuk papul eritematosa, tidak menimbulkan rasa nyeri, dan tumbuh dengan cepat beberapa hari hingga minggu. Beberapa lesi dapat mencapai ukuran 1–2 cm, dapat bertangkai, mudah berdarah, dan dapat muncul lebih dari satu lesi. Hemangioma tipe piogenik granuloma bisa muncul di daerah konjungtiva mata, termasuk di kornea, sklera, hingga retina. Selain itu, hemangioma ini juga dapat berbentuk seperti gambaran *cherry spot*, yaitu bintik merah kecil seperti buah ceri. Lokasinya hemangioma yang terletak di dalam kulit biasanya berupa lesi lunak, massa yang teraba hangat dengan warna kebiruan, dan sering kali berada di superfisial dan di dalam kulit. Hemangioma memiliki diameter beberapa milimeter sampai beberapa sentimeter. Hemangioma bersifat solid, tetapi sekitar 20% mempunyai pengaruh pada bayi dengan lesi yang multipel.

Pertumbuhan hemangioma melalui berapa fase, yaitu fase proliferasi, fase involusi, dan fase involusi. Pada fase proliferasi (0–1 tahun), lesi tumbuh dengan cepat selama 6–8 minggu pertama setelah lahir, sedangkan hemangioma yang lebih dalam mungkin berproliferasi hingga 12–14 bulan, tetapi beberapa kasus dapat mencapai 2 tahun yang mencapai puncak proliferasi pada akhir tahun pertama. Seiring dengan perkembangan proliferasi, tumor berubah menjadi berwarna merah menyala dan mulai menonjol. Pada fase involusi yang berlangsung pada usia 1–5 tahun walaupun onset dari involusi lebih susah untuk diprediksi, tetapi dapat digambarkan dengan perubahan warna lesi dari warna merah menyala menjadi ungu atau keabu-abuan. Hemangioma superfisial ini sering meninggalkan noda berupa sikatrik khususnya yang berlokasi di wajah. Pada fase involusi/menetap/sembuh (5–10 tahun), hemangioma tumbuh



Gambar 3.3

Perjalanan Fase Pertumbuhan Hemangioma

(Sumber: <https://clinicalgate.com/infantile-hemangiomas-and-vascular-malformations/>)

proporsional terhadap pertumbuhan bayi. Bila besar maksimum sudah tercapai, biasanya mencapai ukuran yang maksimal sekitar 6–8 bulan, warnanya menjadi merah gelap.

Disintegrasi epitel dan ulserasi secara spontan terjadi pada 5% kutaneus hemangioma, paling sering terjadi di daerah bibir dan anorektal dan tak jarang pada orbita dan fasial. Terapinya berupa membersihkan dan pemberian antibiotika topikal. Pada umumnya, akan terjadi re-epitelialisasi dalam dua minggu. Kadangkala diperlukan perawatan pengangkatan (*debridement*) pada lesi bila terjadi nekrosis.

Perdarahan jarang terjadi, tetapi bila terjadi perlu kiranya penjelasan kepada pasien bagaimana menangani perdarahan. Penanganan yang dapat dilakukan berupa kompresi pada *bleeding point* dengan kasa selama 10 menit. Sangat jarang diperlukan penjahitan untuk mengontrol perdarahan.

Secara medikamentosa, di antaranya adalah pemberian kortikosterid. Kriteria pengobatan dengan kortikosteroid ialah sebagai berikut.

1. Melibatkan salah satu struktur yang vital.
2. Tumbuh dengan cepat dan mengadakan destruksi kosmetik.
3. Secara mekanik mengadakan obstruksi salah satu orifisium.

4. Adanya banyak perdarahan dengan atau tanpa trombositopenia.
5. Menyebabkan dekomposisi kardiovaskular.

Kortikostroid lokal dapat diberikan dalam bentuk topikal dan intralesional. Topikal steroid seperti *clobetasol propionat cream 0,05%* efektif diberikan untuk lesi superfisial yang kecil. Cara pemberian dengan cara dioleskan pada lesi. Namun, meskipun digunakan dosis yang maksimal, efek yang ditimbulkan kurang bermakna dibanding dengan jenis terapi yang lain.

Sensitivitas endotel sel terhadap katekolamin menjadi alasan untuk diberikannya pengobatan menggunakan injeksi kortikosteroid intra lesi. Warna lesi menjadi pucat dalam 2–3 hari dan involusi terjadi dalam 2–4 minggu. Efektivitas terjadi 2 minggu sampai dengan 2 bulan setelah penyuntikan. Hemangioma pada kulit dengan batas jelas seperti yang terletak di ujung hidung, pipi, bibir, dan kelopak mata dengan ukuran lebih kecil dari 2,5 cm dapat di terapi dengan injeksi kortikosteroid intralesi. Triamsinolon (25 mg/cc) disuntikkan secara perlahan dengan tekanan rendah pada lesi (dengan *syringe 3 cc* dan *needle 25 G*).

Secara sistemik, mekanisme tepat terapi ini masih belum diketahui secara pasti. Diduga steroid memiliki efek anti-anabolik terhadap jaringan pembuluh kapiler dari hemangioma kapilaris. Pendapat lain mengungkapkan mekanisme steroid untuk efek vasokonstriksi, di mana kortikosteroid meningkatkan kepekaan pembuluh darah untuk beredarnya agen vasokonstriksi sehingga menyebabkan penyempitan yang memicu hipoksia dan regresi. Ada juga teori farmakologis tentang penghambatan angiogenesis. Dalam eksperimen, kortikosteroid telah menunjukkan efek menurunkan jumlah dan tingkat pertumbuhan endotel.

Dengan angka keberhasilan yang mencapai 85%, kortikosteroid sistemik masih merupakan *first-line* terapi untuk hemangioma yang besar, difus, destruktif, dan mengenai segmen posterior. Prednison atau prednisolon oral dosis 2–3 mg/kgBB/hari diberikan pagi hari selama 4–6 minggu. Selanjutnya dilakukan dosis tapering selama beberapa bulan. Hemangioma yang sensitif akan memperlihatkan respons terapi pada beberapa hari pemberian kortikosteroid.

Pada kondisi akut, misalnya pada sumbatan jalan napas atau gangguan visual karena hemangioma, diberikan dosis yang setara berupa injeksi intravena. Terapi ini akan memberikan respons yang cepat pada hemangioma yang sensitif. Terapi dihentikan bila dalam 2–3 minggu tidak didapatkan perubahan lesi berupa warna yang memucat, konsistensi menjadi lunak, serta besar dan luas lesi yang tidak berkurang.

Selain itu, terapi propranolol pada hemangioma dapat diberikan melalui 3 cara, yaitu efek vasokonstriksi, menurunkan ekspresi VEGF dan bFGF, serta menginduksi apoptosis pada kapiler sel endotel. Namun, pemberian efektif propranolol sampai sekarang masih menjadi perdebatan. Dosis yang digunakan adalah 2 mg/kg BB/ hari. Lamanya pengobatan propranolol ini direkomendasikan minimal selama 6 bulan dan direkomendasikan efektif selama 12 bulan. Mekanisme propranolol ini secara seluler bekerja dengan menurunkan ekspresi VEGF dan bFGF, apoptosis endotel kapiler, serta memblokir proses G-protein *coupled* reseptor kinase Leu41 dan mereduksi MMP-9.

Metode lain yang dapat dilakukan adalah terapi skleroterapi. Dalam metode ini, akan disuntikkan agen sklerotik (*sclerotic agent*) ke dalam vena pasien dengan *micro-needle sclerosing* yang bertujuan untuk menutup pembuluh darah. Setelah disuntik, *spider veins* secara bertahap memudar dan menghilang. Pembuluh darah di dekatnya nantinya akan menyerap aliran darah dari vena. Agen sklerotik yang disuntikkan akan mengakibatkan reaksi inflamasi yang akan mengakibatkan fibrosis dan obliterasi pembuluh darah. Respons yang positif dilaporkan oleh beberapa klinisi dengan menggunakan 1% dan 3% *sodium tetradecyl sulfat* (sotradecol) atau *hydroxypolyethoxydodecan* dikombinasikan dengan *trichlorisobutyl* alkohol ditambah spiritus (*sclerovein*).

Terapi diberikan pada pelayanan rawat jalan dan tanpa anestesi. Agen sklerotik diinjeksikan intraleksi dari berbagai arah. Total volume per satu kali pemberian tidak boleh melebihi 1 cc pada anak atau 2 cc pada orang dewasa. Dosis maksimal tidak diketahui secara pasti. Lebih dari 10 terapi diberikan dengan interval 3–4 minggu. Efek samping yang mungkin terjadi seperti bengkak dan nyeri umumnya terjadi setelah injeksi.

Alternatif terapi lain adalah terapi laser untuk penanganan hemangioma yang letaknya superfisial. Beberapa peneliti mengatakan

bahwa fotokoagulasi pada hemangioma bila diberikan sedini mungkin akan mencegah penyebaran, pembesaran, dan komplikasi. Penggunaan *flash lamp pulsed-dye laser* dengan sistem VBeam maksimal 8 *pulse* laser panjang gelombang 595nm pada daerah ulserasi akan mengurangi atau menghilangkan nyeri dan mempercepat penyembuhan. Sistem laser *micro pulse design* ini dapat menembus lapisan dermis dan epidermis kulit sampai ketebalan 0,75–1 cm dan diabsorpsi oleh oksihemoglobin pada pembuluh darah yang di laser. Tindakan ini akan memudahkan warna hemangioma.

Metode *flash lamp pulsed-dye laser* (585 nm) memberikan hasil yang baik untuk terapi hemangioma superfisial maupun profunda, juga hemangioma dengan ulserasi. Kemungkinan laser ini menyebabkan fototermolisis yang mengakibatkan berhentinya perkembangan hemangioma dan mempercepat regresi. Sampai saat ini, belum ada bukti pemberian laser berulang akan menghancurkan sebagian besar lesi atau mempercepat fase involusi.

Terapi selanjutnya yang bisa dilakukan terutama pada hemangioma yang besar di wajah yaitu menggunakan agen kemoterapi sukses dengan menggunakan *mustard nitrogen intra-arterial*. Keberhasilan juga dilaporkan pada empat pasien anak-anak dengan hemangioma mengancam nyawa, sukses ditangani dengan siklofosamid. Dosis yang diberikan 10 mg/kgBB/hari intravena selama 3–4 hari. Indikasi operasi eksisi dilakukan pada hemangioma yang tidak berespons terhadap terapi farmakologi, involusi inkomplet, pengaruh kosmetik pada wajah, hemangioma yang berlokasi pada regio periorbita, hidung, mulut, saluran napas bagian atas dan lubang telinga, serta hemangioma yang mengancam jiwa anak.

Alternatif terakhir yaitu melalui metode operasi atau pembedahan. Operasi dapat mengurangi ukuran tumor dengan cara mematikan pembuluh darah yang memberi makan tumor, mempersempit saluran pembuluh darah kecil, ataupun melakukan eksisi dari seluruh massa. Pernah dilakukan upaya untuk merangsang involusi alami hemangioma dengan cara merusak saluran pembuluh darah kecil dan merangsang trombosis melalui penggunaan kompresi, krioterapi, diatermi, atau injeksi agen sklerotik. Teknik ini dapat mempercepat proses involusi walaupun ada kemungkinan terjadi kerusakan kosmetik dan gangguan fungsi.

Eksisi efektif dilakukan untuk tumor kecil yang tidak responsif terhadap terapi farmakologik atau lesi yang tetap ada setelah involusi alami berlalu. Bedah eksisi primer selama fase proliferaatif atau untuk tumor besar tidak ideal karena tumor ini cenderung memiliki infiltrasi lebih besar dan mempunyai risiko komplikasi perdarahan yang lebih tinggi. Sebelum melakukan eksisi bedah, penting untuk melakukan pemeriksaan MRI, MRA, dan angiogram untuk mengidentifikasi saluran pembuluh darah tumor.

Hemangioma yang terlokalisir jelas atau hemangioma tipe pedunkular, terutama yang mengalami ulserasi dan perdarahan berulang dapat dipertimbangkan untuk dilakukan eksisi pada masa bayi. Perdarahan selama eksisi biasanya dapat dikontrol dengan kauterisasi. *Debulking* hemangioma pada kelopak mata atas diperlukan bila hemangioma menyebabkan astigmat dan tidak berespons terhadap pemberian terapi obat.

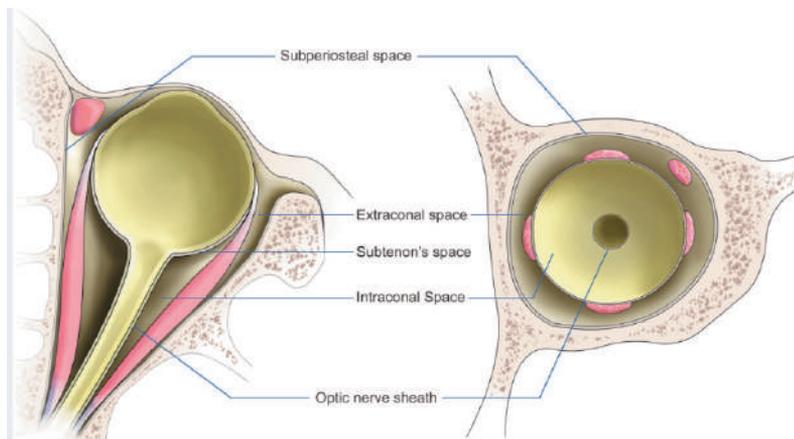
Krioterapi digunakan secara luas pada masa lalu untuk hemangioma superfisial. Prinsip kerjanya dengan cara membuat nekrosis pembuluh darah karena terjadinya trombosis yang dipicu oleh suhu rendah. Pembedahan pada hemangioma terutama pada orbita dapat dilakukan dengan pendekatan 1) orbitotomi anterior dan 2) orbitotomi lateralis.

Orbitotomi Anterior

Pembedahan metode ini dilakukan sebagai upaya mengeluarkan tumor di bagian anterior orbita yang masih dapat dipalpasi dan pada tindakan ini tidak dilakukan pengangkatan tulang orbita. Karena tidak ada pengangkatan tulang orbita maka pengambilan tumor dilakukan melalui celah retrobulbar yang sangat sempit di antara bola mata dan dinding orbita. Tindakan ini hanya berlaku pada tumor yang berada di superior ekstrakonal. Teknik operasi orbitotomi anterior dapat dilakukan melalui 1) transkonjungtival, 2) transkutaneus, dan 3) lateralis.

Hemangioma Kongenital

Hemangioma kongenital adalah lesi jinak vaskular yang ada dan tumbuh saat lahir. Lesi ini dapat didiagnosis sebagai kelainan bawaan sejak USG prenatal. Deteksi prenatal dimungkinkan karena lesi ini berkembang



Gambar 3.4

Gambaran Anatomi Lokasi Intrakonal dan Ekstrakonal Space

(Sumber: Amrith & Young, 2019)

intrauterin. Sementara penyebab hemangioma masih belum diketahui dan anak mulai menunjukkan tanda-tanda hemangioma setelah lahir. Saat janin masih dalam kandungan, beberapa di antara lesi hemangioma mulai berkembang, berproliferasi, dan menjadi matur.

Hemangioma kongenital tidak mengalami pola pertumbuhan proliferasif yang khas dalam kehidupan pasca-natal dibandingkan hemangioma infantil. Sebelum tahun 2000, lesi ini dikelompokkan sebagai hemangioma infantil. Lesi ini memang bisa menyerupai hemangioma infantil baik secara klinis maupun radiologis, tetapi keduanya berbeda secara biologis. Saat anak tumbuh, beberapa di antara lesi hemangioma kongenital bisa mengalami involusi.

Hemangioma kongenital sangat jarang terjadi. Namun, angka prevalensi yang pasti tidak diketahui. Tidak ada perbedaan angka kejadian lesi ini antara laki-laki dan perempuan (tidak ada bias gender). Secara klinis, hemangioma ini diketahui setelah lahir dan bisa tumbuh secara proporsional mengikuti tumbuh kembang anak. Lesi ini sering ditemukan di kulit dan biasanya superfisial. Sebagian besar lesi bersifat soliter, bentuknya bulat atau oval, dan saat diraba terasa lebih hangat dibandingkan bagian sekitarnya. Hemangioma kongenital sering memberi gambaran kebiru-



Gambar 3.5

Gambaran USG *Doppler* warna pada kehamilan usia 29 minggu menunjukkan lesi heterogen ukuran $65 \times 67 \times 43\text{mm}$ yang dilakukan pada kepala janin.

(Sumber: Uehara, 2013)

biruan dengan tepi yang kurang jelas dan pucat yang diakibatkan karena perfusi yang kurang baik. Hemangioma kongenital sepenuhnya berkembang saat lahir dan bisa tidak berkembang lagi sesudahnya. Pada pewarnaan imunohistokimia, lesi ini bersifat negatif terhadap GLUT-1.

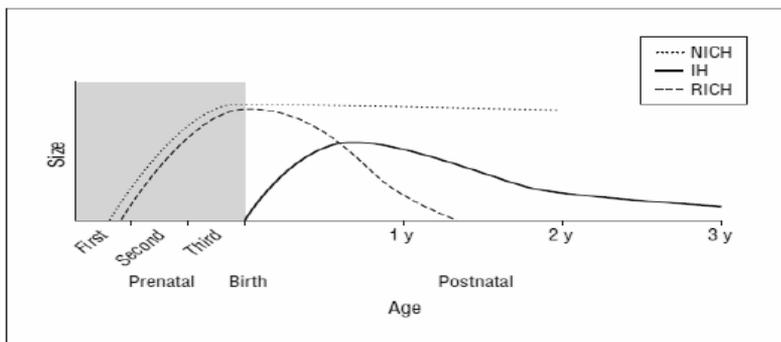
Hemangioma kongenital dapat dibagi menjadi tiga sub tipe, yaitu 1) hemangioma kongenital involusi cepat (*rapidly involuting congenital hemangioma/RICH*); 2) hemangioma kongenital non involusi (*non-involuting congenital hemangioma/NICH*); dan 3) hemangioma kongenital involusi sebagian (*partially involuting congenital hemangioma/PICH*). RICH berkembang pada batas maksimum saat lahir dan regresi dengan cepat pada bulan-bulan sesudahnya. Sifat regresi bisa sempurna pada tahun pertama kehidupan. NICH dapat bertahan tanpa tanda-tanda regresi. PICH dalam jangka waktu sementara bisa berinvolusi cepat, tetapi juga dapat berhenti kapan saja sehingga mengubah PICH menjadi NICH.

Hemangioma kongenital khususnya non-involusional (NICH) dan hemangioma infantil (IH) tidak dapat dibedakan secara radiografi. RICH dan NICH dapat dievaluasi melalui pemeriksaan Doppler. RICH menunjukkan rongga aliran besar di permukaan. Pada pemeriksaan MRI, didapatkan gambaran area hiperintens yang tidak homogen, sementara aneurisma arteri dan fistula arteriovenosa langsung dapat dilihat pada angiografi. Diagnosis banding dari hemangioma kongenital salah satunya adalah fibrosarkoma infantil. Biopsi harus dilakukan untuk menegakkan diagnosis. Saat melakukan biopsi, tepi lesi harus

Tabel 3.4 Perbedaan antara Hemangioma Kongenital dan Hemangioma Infantil

Hemangioma Kongenital	Hemangioma Infantil
Muncul sejak lahir dan bias didiagnosis melalui USG	Terlihat pada usia antara 2 minggu dan 4 bulan
Pertumbuhan lesi lengkap saat lahir, atau tumbuh secara proporsional mengikuti pertumbuhan anak	Lesi tumbuh dengan cepat pada usia 6 hingga 12 bulan (rata-rata 8 bulan)
Tidak ada bias gender (Ratio laki-laki : perempuan sama).	Ratio antara perempuan dan laki-laki adalah 5:1
Angka kejadiannya lebih sedikit dibandingkan hemangioma infantil	Sering terjadi (insiden 4-5% dari angka kelahiran)
Involusi cepat atau tidak sama sekali	Involusi lambat (berbulan-bulan atau bertahun-tahun)
Negatif terhadap GLUT-1	Positif terhadap GLUT-1

(Sumber: George A *et al.*, 2014)



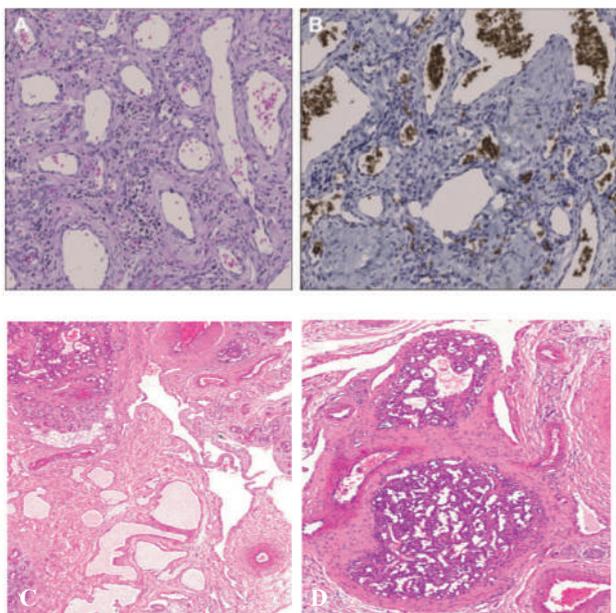
Gambar 3.6

Perbandingan Fase Pertumbuhan Hemangioma RICH, NICH, dan Hemangioma Infantil

(Sumber: Mulliken & Enjolras, 2004)

diikutsertakan dalam spesimen biopsi karena susunan arsitektur lobular khas ada dalam hemangioma kongenital.

Penatalaksanaan hemangioma kongenital tergantung pada ukuran, jenis, dan lokasi lesi. Observasi dilakukan jika lesi mengalami regresi.



Keterangan: (A. x200) *Immunostaining* dengan GLUT-1 yang negatif menunjukkan diagnosis hemangioma kongenital; (B. x200) proliferasi vaskular lobular yang terdiri dari kapiler dan pembuluh darah yang lebih besar dan kadang-kadang lebih tebal; (C) Tampak pembuluh darah besar dengan fitur arteri, vena, dan limfatik di antara lobulus; (D) proliferasi berbagai jenis pembuluh darah sangat mirip dengan malformasi vaskular.

Gambar 3.7

Gambaran mikroskopik hemangioma kongenital menunjukkan kapiler dan *feeder vessel* pada sel endotel dengan pewarnaan HE

(Sumber: Calonje *et al.*, 2015)

Pembedahan untuk mengangkat lesi dilakukan jika didapatkan komplikasi seperti kerusakan kulit dan perdarahan. Karena lesi ini sudah muncul saat kelahiran, dapat menyebabkan komplikasi yang berat seperti gagal jantung dengan hasil yang tinggi atau trombositopenia sehingga membutuhkan tata laksana sedini mungkin. Apabila dijumpai adanya lesi yang sangat besar dan memiliki aliran darah yang besar dan signifikan maka diharuskan berkonsultasi dengan ahli jantung sebelum dilakukan operasi. Meskipun ada beberapa pengobatan topikal dan oral yang efektif untuk hemangioma infantil, tetapi tala laksana ini tidak mampu mengobati hemangioma kongenital.

Hemangioma Kongenital Involusi Cepat (*Rapidly Involuting Congenital Hemangioma*/RICH)

RICH didapatkan saat anak lahir. Namun, lesi ini mengalami fase regresi yang cepat dan mungkin hilang sempurna pada saat anak berusia 12 hingga 18 bulan (dengan rata-rata usia 14 bulan). Meskipun RICH dapat hilang sempurna, tetapi beberapa pasien dapat mengalami komplikasi seperti atrofi kulit atau telangiektasia yang ditandai oleh *spider veins* pada bekas tempat hemangioma tumbuh sebelumnya. Pembedahan termasuk operasi plastik kadang-kadang diperlukan bahkan setelah lesi mengalami regresi tumor untuk mengurangi kulit yang longgar atau jaringan parut untuk mencapai hasil kosmetik yang dapat diterima.

Pada pemeriksaan fisik, karakteristik involusi dari RICH memiliki 3 gambaran klinis yang berbeda, yaitu (1) lesi yang meninggi berwarna keunguan (*violaceous*) dengan pembuluh darah yang tampak mendominasi, (2) tumor yang meninggi dengan dominasi teleangiektasis di puncak lesi dikelilingi oleh tepi (*halo perifer*) yang pucat, atau (3) lesi merah muda keunguan dengan nodul infiltratif yang dalam. Kadang-kadang bisa dijumpai hipertrikiosis yang berlebihan. Setelah involusi, area residu sering tampak mengempis tanpa residu lemak yang biasanya didapatkan pada hemangioma infantil.

Komplikasi RICH dapat terjadi ulserasi dan perdarahan segera setelah lahir yang dapat menimbulkan nyeri hebat dan meninggalkan bekas luka permanen di area ulserasi. Dapat juga terjadi koagulopati temporer dengan trombositopenia. Penurunan jumlah trombosit yang singkat dan tidak progresif dapat pula dijumpai pada seperti pada *Kasabach-Merritt phenomenon* (KMP). Adanya fenomena ini dapat menyebabkan misdiagnosis RICH dengan tumor yang terkait KMP seperti angioma Tufted dan hemangioendotelioma kaposiform. Biopsi sangat diperlukan untuk mengonfirmasi diagnosis tersebut

Hemangioma Bawaan Non-involusi (*Non-involuting Congenital Hemangioma* /NICH)

NICHs tampak sebagai lesi vaskular berbentuk plak atau nodul, diameter rata-rata adalah 5 cm, berwarna biru atau merah muda-ungu dengan

teleangiectasis di atasnya dengan tepi yang pucat akibat vasokonstriksi. NICH tumbuh secara proporsional mengikuti perkembangan tubuh anak tanpa regresi spontan. Beberapa diantaranya dapat terlihat lebih menonjol bahkan dapat menyebabkan nyeri.

NICH dapat diangkat dengan operasi. Jika NICH besar, diperlukan prosedur embolisasi sebelum operasi untuk membantu mengendalikan perdarahan. Embolisasi membantu mengurangi aliran darah ke lesi vaskular sehingga dapat mengurangi kehilangan darah selama operasi. NICH adalah jenis tumor vaskular yang juga muncul di dalam rahim dan hadir saat lahir. NICH merupakan tumor vaskular yang dapat menyebabkan kerusakan signifikan pada jaringan yang terlibat dan sering kali memerlukan tata laksana kombinasi skleroterapi dan pembedahan.

Hemangioma Kongenital Involusi Sebagian (*Partially Involuting Congenital Hemangioma*/PICH)

Ada sebagian kecil hemangioma kongenital yang memulai fase involusi yang berlangsung hingga 12 hingga 30 bulan kemudian involusi berhenti. Lesi vaskular residual kemudian menetap seumur hidup secara morfologis menyerupai NICH. Tidak ada komplikasi yang dilaporkan pada pasien dengan PICH. Keberadaan PICH menunjukkan bahwa semua hemangioma kongenital mungkin ada sepanjang spektrum kelainan itu sendiri.

Angioma Tufted

Angioma Tufted pertama kali dikenal dalam literatur Jepang sebagai "*Angioblastoma of Nagakawa*" adalah angioma jinak yang bersifat progresif dengan presentasi variabel klinis. Wilson-Jones dan Orkin menciptakan istilah "Angioma Tufted" untuk pola pemberian angiomatosa yang tidak biasa ini yang ditemukan memiliki beberapa kesamaan morfologis dengan stroberi nevi. Namun, seperti namanya, lesi itu terlihat seperti bola meriam, angiomatosa kecil, dan nodul di lapisan dermis dan jaringan subkutan dengan karakteristik pembuluh darah seperti limfangioma.

Angioma Tufted merupakan penyakit yang jarang ditemukan, tidak ada perbedaan angka kejadian antara laki-laki dan perempuan, dapat

bersifat bawaan atau didapat, umumnya muncul pada masa bayi atau anak usia dini, didapatkan saat lahir pada sekitar 25% kasus, dan beberapa kasus telah dilaporkan terjadi pada sebagian orang dewasa. Patogenesis dari angioma Tufted sampai sejauh ini masih belum dapat diketahui. Penanda pembuluh darah (CD31 dan CD34), reseptor-3 sel endotel pembuluh darah (VEGFR-3), dan penanda limfatik (D2-40 dan PROX1) pada sel-sel neoplastik menunjukkan bahwa keadaan ini mungkin berasal dari sel endotel pembuluh limfatik.

Angioma Tufted dapat muncul sebagai bercak berwarna merah keunguan dengan benjolan bulat hingga oval sebagai makula, papula, atau plak yang biasanya muncul pada dada bagian atas, sedangkan untuk daerah leher, bahu, wajah, kulit kepala, dan ekstremitas proksimal ditemukan lebih jarang. Pada palpasi, sering memiliki konsistensi yang kenyal, kadang didapatkan nyeri pada penekanan, dan didapatkan pula adanya hiperhidrosis kulit. Secara histologis, hiperhidrosis berhubungan dengan area kelenjar ekrin yang dapat menyebabkan terjadinya ekstensi perifer. Lesi digambarkan memiliki batas yang tebal dan tidak jelas, dengan penampilan yang mirip dengan donat.

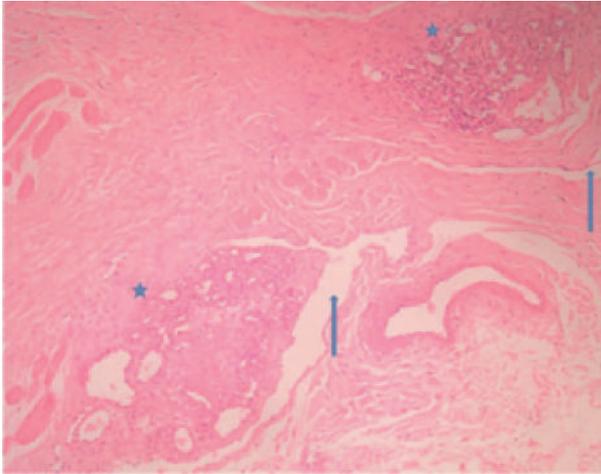
Tidak ada penelitian laboratorium khusus yang berguna dalam diagnosis atau pengobatan. Namun, setelah diagnosis, pemeriksaan laboratorium harus mencakup jumlah sel darah lengkap (CBC), fibrinogen,



Gambar 3.8

Karakteristik Angioma Tufted di Area Kepala dan Dagu

(Sumber: Ferrandiz-Pullido *et al.*, 2010)



Gambar 3.9
Gambaran
Histopatologis
Tufted Angioma
seperti Bola
Meriam (*Cannon-
Ball*)
(Sumber: Ferrandiz-
Pullido *et al.*, 2010)

D-dimer, waktu protrombin (PT), dan waktu tromboplastin parsial teraktivasi (aPTT).

Studi MRI telah terbukti bermanfaat dalam pemeriksaan pasien dengan angioma Tufted. MRI telah berhasil mengevaluasi kedalaman invasi, tingkat pertumbuhan yang meluas jauh ke dalam otot dan fascia, serta dalam mendokumentasikan respons terhadap pengobatan. Selain biopsi untuk diagnosis dan perawatan bedah dan laser yang dijelaskan, tidak ada prosedur lain yang diindikasikan untuk angioma Tufted ini.

Penatalaksanaan untuk terapi angioma Tufted cukup sulit dan sampai saat ini belum ada pedoman yang ditetapkan. Perawatan yang diberikan bisa untuk alasan kosmetik akibat komplikasi atau mengantisipasi dari komplikasi seperti penyakit sindrom Kasabach-Merritt. Untuk pasien tanpa sindrom Kasabach-Merritt yang simptomatik dan yang memilih untuk tidak melakukan eksisi bedah atau yang bukan kandidat pembedahan, manajemen farmakologis dengan aspirin 5 mg/kg/hari adalah pengobatan lini pertama.

Pada pasien dengan tumor yang tidak dapat dioperasi karena ukuran, lokasi, atau risiko pembedahan, farmakoterapi dapat digunakan untuk mengurangi ukuran tumor. Meskipun tidak ada agen tunggal atau kombinasi agen telah terbukti lebih baik dari yang lain, beberapa agen kemoterapi belum digunakan, termasuk vinkristin, sirolimus (inhibitor mTOR), IFN- α , dan kortikosteroid sistemik. Kortikosteroid sistemik

sering digunakan sebagai terapi lini pertama untuk menstabilkan jumlah trombosit dan kemudian secara perlahan diturunkan.

Vinkristin yang diberikan melalui jalur sentral biasanya diberikan bersamaan dengan kortikosteroid. Sirolimus adalah agen kemoterapi oral yang masih diteliti untuk perawatan tumor pembuluh darah infantil. Ia telah digunakan secara efektif untuk mengobati beberapa kasus agioma Tufted yang menunjukkan kemungkinan pengobatan yang menjanjikan dengan hasil awal yang baik. Menurut meta-analisis 2016 dari 15 studi klinis dari berbagai terapi yang digunakan untuk mengobati angioma ini, hasilnya menunjukkan vinkristin mungkin paling efektif dibandingkan agen lain.

Hemangioma Sel Spindel

Hemangioma sel spindel (*spindle cell hemangioma/SCH*) atau yang biasa dikenal dengan *spindle cell hemangioendothelioma* adalah suatu tumor vaskular jinak yang jarang ditemukan, lesinya berbentuk soliter atau multipel dengan karakteristik adanya pembuluh darah kavernosa yang dipisahkan oleh sel spindel dan terletak di dermis dan subkutis. Hemangioma sel spindel pertama kali dikemukakan oleh Weiss dan Enzinger pada tahun 1986 dan merupakan kategori tumor yang jarang ditemukan. Insidensi kasus ini ditemukan sekitar 21,5% dan distribusinya sama antara laki-laki dan perempuan. Beberapa penelitian menyebutkan insidensi pada wanita sedikit lebih tinggi dari laki-laki. Hemangioma ini juga dapat terjadi pada individu dalam berbagai usia.

Hemangioma sel spindel berhubungan dengan sindrom Maffucci, yaitu suatu displasia mesodermal yang jarang ditemui dengan karakteristik adanya bentuk multipel, encondroma, dan adanya peningkatan risiko terjadinya kondrosarkoma. Beberapa studi terbaru menunjukkan bahwa hemangioma sel spindel yang muncul sporadik dan tidak berhubungan dengan sindrom Maffucci. Penyakit ini disebabkan adanya mutasi somatik dari *isocitrate dehydrogenase*, biasanya *isocitrate dehydrogenase-1*, tetapi secara minoritas juga dapat terjadi akibat mutasi *isocitrate dehydrogenase-2*. Mutasi ini khas pada hemangioma ini karena beberapa studi tentang tumor vaskular yang lain tidak didapatkan adanya mutasi *isocitrate dehydrogenase*.

Hemangioma sel spindel memiliki 2 komponen, yang pertama terdiri dari pembuluh darah kavernosa yang memiliki sekat tipis dan sel endotel yang mendatar, sedangkan yang kedua terdiri dari area sel spindel yang solid. Pembuluh darah kavernosa dapat berisi phlebolit. Komponen spindel sel dapat berisi sel endotelial epiteloid dengan vakuol sitoplasmik yang disebut *blister cells*.

Secara klinis, hemangioma sel spindel terletak superfisial, subkutan, atau eritematosus dermis hingga berbentuk nodul dengan predileksi di ekstremitas distal terutama di tangan pada usia dewasa muda. Pertumbuhannya lambat hingga mencapai ukuran 1–2 cm saja. Pada beberapa kasus, lesi pada kasus ini tampak sebagai multipel nodul dengan ukuran yang lebih kecil. Lesi pada hemangioma sel spindel dapat terjadi sindromik soliter maupun multipel atau suatu lesi nonsindromik. Lesi dapat muncul pada bagian tubuh mana pun, beberapa kasus muncul di area kepala dan leher, seperti yang ditemukan pada 11 kasus di Inggris, tetapi tidak ditemukan data kemunculannya di area orbita.

Jika diagnosis telah ditegakkan, pilihan terapinya adalah eksisi konservatif dengan *follow-up* jangka panjang. Hal ini penting untuk



Gambar 3.10

Pembengkakan Mata yang Terbatas di Orbita Inferolateral pada hemangioma Sel Spindel

(Sumber: Gbolahan *et al.*, 2015)

menentukan perlu atau tidaknya tindakan radikal atau agresif terapi, terutama apabila lokasinya dekat dengan struktur vital seperti mata. Beberapa penelitian menyatakan bahwa tidak ada laporan yang lebih mendalam tentang hemangioma sel spindel yang terjadi di orbita. Pada penelitian yang dilakukan oleh Gbolahan *et al.*, disebutkan bahwa pasien dengan hemangioma ini yang muncul pada jaringan lunak yang lebih dalam di orbita anterior, dapat menyebabkan ekspansi ke dasar orbita dan perubahan posisi bola mata ke arah superior. Hemangioma sel spindel lebih sering asimtomatis pada fase awal, tetapi fase lanjut dapat menyebabkan kelainan kosmetik yang dapat merupakan indikasi untuk terapi pembedahan. Pemeriksaan klinis dapat membantu penegakan diagnosis, yaitu dengan cara melihat tempat predileksi kemunculan lesi serta gambaran khasnya. Pemeriksaan imunohistokimia dapat membantu mengidentifikasi kasus ini dengan menganalisis reaktivitas CD31 dan CD34.

Pilihan terapi yang dapat digunakan pada kasus hemangioma sel spindel adalah tindakan operatif, steroid sistemik, krioterapi, terapi laser, terapi radiasi, obat-obatan sitotoksik, embolisasi selektif, dan IL-2 rekombinan. Lesi yang berbentuk soliter yang terjadi pada orbita dapat dilakukan tata laksana secara efektif dengan eksisi konservatif. Lesi hemangioma sel spindel adalah lesi jinak yang secara umum responsif terhadap terapi eksisi konservatif tanpa kemoterapi adjuvan atau radioterapi. Setelah operasi eksisional, laporan rasio kekambuhan lokal adalah sekitar 58%. Kekambuhan biasa terjadi pada pasien dengan lesi multipel dan muncul di daerah yang dekat dengan lokasi operasi sebelumnya. Terapi radiasi tidak dianjurkan pada kasus ini karena dapat meningkatkan risiko transformasi ke arah maligna (keganasan). Hemangioma sel spindel tidak memiliki kemampuan untuk bermetastasis dan dari beberapa penelitian menyebutkan bahwa transformasi maligna dengan metastasis dilaporkan di literatur terjadi akibat *radiation-induced sarcomatous transformation*.

Hemangioma Epiteloid

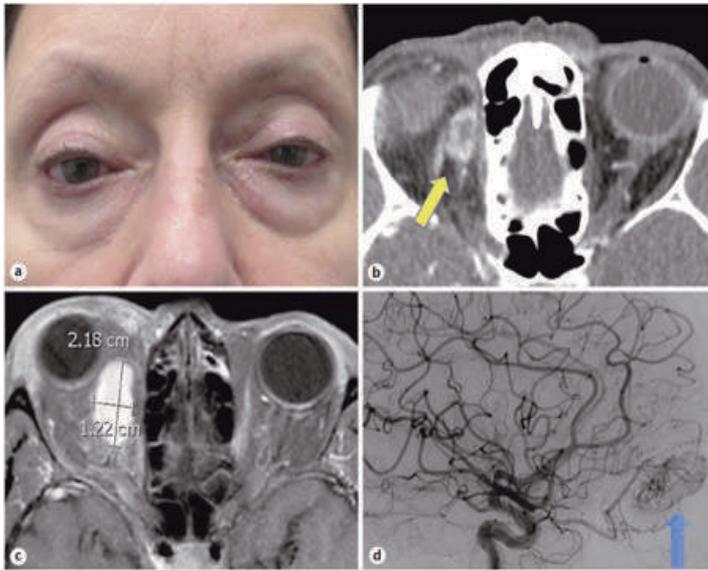
Hemangioma epiteloid/*epitheloid hemangioma* (EH) pertama kali ditemukan oleh Enzinger dan Weiss (1983) yaitu suatu kelainan vaskular yang jarang terjadi yang jinak dengan progresivitas lambat. Biasanya lesi

ini terlihat sebagai nodul subkutan di kepala dan leher tetapi juga dapat ditemukan di tulang, jantung, limpa, usus besar, penis, dan orbita. Lesi ini dikenal dengan berbagai macam istilah tetapi istilah yang paling sering digunakan adalah *angiolymploid hyperplasia with eosinophilia* (ALHE) atau *histiocytoid hemangioma*. Istilah lain yang sering digunakan adalah granuloma pseudopigmentik, granuloma piogenik atipikal, nodul angiomas inflamatori, hiperplasia nodular angioblastik dengan eosinofilia dan lipofolikulosis, serta proliferasi vaskular atipikal intravena. Hemangioma epiteloid adalah suatu jenis hemangioma yang jarang ditemukan. Kejadian hemangioma ini lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria terutama pada populasi non-Asia. Onsetnya pada dewasa usia dekade ketiga atau keempat (sekitar umur 20–40 tahun). Pada orbita dapat terjadi unilateral maupun bilateral dan dapat melibatkan superior orbit.

Patogenesis hemangioma epiteloid masih belum diketahui dengan jelas. Beberapa teori menyebutkan bahwa hemangioma ini berasal dari sel endotel hingga teori yang menyebutkan bahwa hemangioma epiteloid ini menggambarkan suatu proses sekunder terhadap adanya kerusakan pembuluh darah arteri maupun vena. Hal ini didukung oleh temuan pada histologi yang didapatkan kerusakan vaskular seperti fragmentasi lamina elastis, proliferasi fibrointimal dan kerusakan dinding vaskular.

Adanya papul atau nodul tunggal atau multipel berwarna merah muda sampai merah kecokelatan merupakan salah satu penanda yang dapat ditemukan. Lesi dapat melibatkan demis sampai subkutan. Papul dan plak biasanya terdapat di dermis dan nodul didapatkan pada lapisan subkutan. Lesi-lesi ini biasanya asimtomatis dengan predileksi di kepala dan leher terutama di area preaurikular. Lesi pada orbita lebih jarang ditemukan. Pada daerah periorbita, hemangioma ini dapat melibatkan kelenjar lakrimal, ruang intra dan orbita ekstrakonal, medial dan kantung lateral, konjungtiva, serta kelopak. Pada kebanyakan kasus dapat unilateral. Gejala yang dapat ditemukan antara lain eksoftalmus, nyeri okuli, mata berair, gatal di sekitar mata, pandangan kabur, dan penglihatan ganda.

Manifestasi klinis pada hemangioma ini hampir sama dengan *idiopathic orbital inflammatory disease* (IOID). Pada IOID dapat ditemukan adanya nyeri, proptosis, penebalan otot bola mata, pembesaran kelenjar lakrimal, dan ptosis. Adanya hiperplasia vaskular dengan sel endotel besar



Gambar 3.11

Karakteristik Hemangioma Epiteloid a) gambaran klinis proptosis mata kanan dan hipoglobus; b) CT Scan orbita dengan kontras menunjukkan massa ovoid perifer yang melebar ke arah superomedial orbita kanan (panah kuning); c) MRI orbita dengan kontras menunjukkan massa homogen di superomedial kanan orbita berukuran 2,2 x 1,4 x 1,3 cm; d) Arterial angiografi menunjukkan massa hipervaskular dari cabang arteri oftamika (panah biru).

(Sumber: Stiefel *et al.*, 2019)

di sekitar lumen merupakan penanda khas pada hemangioma epiteloid, sedangkan infiltrasi seluler pada IOID terdiri atas limfosit matur, sel plasma, makrofag, histiosit, eosinofil, dan terkadang neutrofil.

Diagnosis pasti hemangioma epiteloid ini dapat ditegakkan melalui pemeriksaan histologi. Hemangioma ini memiliki morfologi khas yang terdiri atas proliferasi vaskular (lobular) yang dilapisi oleh sel endotel abnormal, diikuti oleh infiltrasi sel inflamasi limfosit, dan eosinofilik dengan jumlah sel eosinofil lebih banyak. Sel endotel tersebut berukuran besar atau membengkak berisi vakuola yang melapisi ke arah lumen vaskular. Sel endotel ini memiliki satu vesikular nukleus, satu atau lebih nukleoli, serta sitoplasma dan histiosit berbentuk oval, bulat atau kuboid.

Pada pemeriksaan imunohistokimia, sel endotel menunjukkan hasil reaktif pada pemeriksaan dengan marker CD34, CD31, UEA-1 (*Ulex europaeus agglutinin 1*) dan faktor VIII. Secara histokimia, sel endotel tersebut positif untuk non-spesifik esterase, asam fosfatase, *succinic dehydrogenase*, *cytochrome oxidase*, dan NADPH diaphorase dan hasil negatif pada alkali fosfatase. Penatalaksanaan hemangioma epiteloid bervariasi tergantung pada persebaran lesi, lokasi, dan ukuran lesi. Penatalaksanaan yang paling efektif pada hemangioma endotel adalah eksisi atau pembedahan dengan angka rekurensi yang rendah. Pada eksisi tumor daerah orbita harus berhati-hati untuk mencegah kerusakan otot, pembuluh darah, dan nervus optik. Penatalaksanaan non pembedahan salah satunya adalah dengan pemberian injeksi intralesi isotretinoin, steroid, IFN-2 α , sitotoksik dan iradiasi, *carbon dioxide*, serta argon laser. Krioterapi dan kemoterapi dengan obat sitotoksik seperti siklofosamid dan metotreksat sangat berguna pada lesi yang difus, terutama jika ditemukan adanya resistansi atau efek samping pada steroid. Pada salah satu literatur menyebutkan hasil yang baik pada pemberian metotrksat subkutan (20mg/minggu) yang diberikan selama 2,5 tahun pada pasien orbital hemangioma endotel yang sebelumnya tidak responsif dengan pengobatan steroid oral. Sangat penting untuk memonitor fungsi ginjal selama pemberian metotreksat.

Granuloma Piogenik

Granuloma piogenik (*pyogenic granuloma*) adalah tumor vaskular jinak yang umumnya disebut dengan *lobular capillary hemangioma* yang umumnya terdapat pada bagian kulit dan membran mukosa. Pada daerah orbita paling sering ditemukan pada daerah konjungtiva, kornea ataupun sistem lakrimalis. Granuloma ini muncul dengan gambaran nodul dengan elevasi yang berwarna kemerahan pada permukaan mata, umumnya berhubungan dengan kalazion (pada konjungtiva palpebra) ataupun pada lokasi terjadinya trauma ataupun pembedahan contohnya operasi strabismus, retina ataupun enukleasi. Nama dari penyakit ini sering disalahtafsirkan karena pada lesi tidak dijumpai gambaran nekrosis ataupun granuloma yang sesungguhnya. Granuloma piogenik mengandung jaringan granulasi yang bertangkai dan

mengandung jaringan inflamasi akut dan kronik dengan poliferasi kapiler yang umumnya membentuk gambaran “*spokewheel*”.

Granuloma piogenik ini merupakan salah satu tumor vaskular jinak yang relatif jarang terjadi. Insidensi yang dilaporkan meliputi 4–10% (pada lesi kulit) dari 100.000 penduduk ras Kaukasia dan insidensi untuk laki-laki sedikit lebih banyak bila dibandingkan wanita, ras kulit gelap lebih sedikit terjadi dibandingkan ras kulit putih, dan umumnya lebih sering terjadi pada usia muda ataupun pada anak-anak di usia < 5 tahun.

Penyebab pasti dari penyakit ini belum diketahui sepenuhnya. Granuloma ini memiliki respons vaskular reaktif untuk stimulus eksternal seperti trauma dan juga peningkatan kadar hormonal, seperti kondisi kehamilan ataupun beberapa infeksi mikroorganisme tertentu. Trauma yang umum menyebabkan kondisi ini seperti operasi strabismus, terutama pada lokasi insersi dari otot, *penetrating keratoplasty*, peletakan dari *scleral buckle*, trauma kimia, kalazion, dan benda asing pada mata.

Trauma dan peningkatan hormonal dipercaya mencetuskan ekspresi faktor angiogenik seperti bFGF dan VEGF yang memicu evolusi dari pertumbuhan pembuluh darah dan berujung pada pembentukan piogenik granuloma. Secara histopatologi, dijumpai adanya lesi proliferasi lobular dari kapiler yang mengandung *feeder vessel* dikelilingi agregat dari kapiler. Lobulus tersebut dipisahkan oleh stroma *fibro-myxoid* yang apabila terjadi regresi, akan membentuk fibrosis luas.

Diagnosis untuk granuloma piogenik dapat ditegakkan secara klinis dengan menggali riwayat trauma pada mata sebelumnya, seperti benda asing, riwayat operasi pada mata, kalazion berulang dengan pertumbuhan tumor yang cepat, dan massa tumor yang berwarna pucat kemerahan akibat vaskularisasi dari konjungtiva. Untuk diagnosis pasti dari kasus ini dapat menggunakan pemeriksaan histopatologi, dijumpai lesi dengan profusi dari pembuluh darah kapiler imatur dibatasi oleh stroma *mixoid* yang mengandung limfosit, leukosit, fibroblas, dan sel plasma.

Penatalaksanaan pada kasus ini umumnya memiliki respons yang baik terhadap penggunaan topikal kortikosteroid jangka pendek/tetes mata/ injeksi kortikosteroid lokal pada lesi. Pada beberapa kasus, eksisi, krioterapi, kuretase, kauterisasi, dan bedah laser dapat digunakan untuk penanganan kasus ini. Lesi memiliki kecenderungan untuk berulang meskipun dengan



Gambar 3.12

Granuloma Piogenik pada Konjungtiva Bulbi Pasca Operasi Strabismus

(Sumber: Andrew, 2016)

eksisi bedah. Saat terjadi lesi berulang, penggunaan brakiterapi dengan plak radioaktif terbukti secara efektif. Pemantauan selama tiga hingga 6 bulan terbukti efektif untuk menjaga stabilitas pengobatan.

TUMOR VASKULAR LOKAL/BATAS AGRESIF

Sarkoma Kaposi

Sarkoma kaposi adalah suatu tumor angioproliferatif multifokal yang melibatkan kulit, mukosa, hingga organ visera yang disebabkan oleh *human herpes virus-8* (HHV-8). Pada pemeriksaan histopatologi, sarkoma kaposi merupakan suatu tumor vaskular yang berasal dari endotel dengan morfologi spindel yang banyak mengandung komponen inflamasi. Kebanyakan pasien kaposi ini terdeteksi memiliki infeksi oportunistis lain, seperti *pneumocystis carinii* dan diketahui memiliki kondisi imunodefisiensi seperti AIDS. Rata-rata 95% dari seluruh penderita yang terdeteksi sarkoma kaposi adalah laki-laki homoseksual. Secara global, insidensi dari sarkoma kaposi berkisar 481,54 per 100.000 orang (95% *confidential interval*/CI dari 342,36–677,32 per 100.000 orang per tahun) di mana laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Insidensi sarkoma kaposi 68,59 per 100.000 dengan pasien riwayat transplantasi organ, 52,94 dari 100.000 anak-anak dengan riwayat infeksi HIV, dan secara global 1,53 dari 100.000 populasi. Pada tahun 1981, terdapat 26 kasus baru dilaporkan terjadi pada laki-laki

homoseksual di New York dan California. Insidensi tertinggi terdapat pada pasien dengan HIV-seropositif.

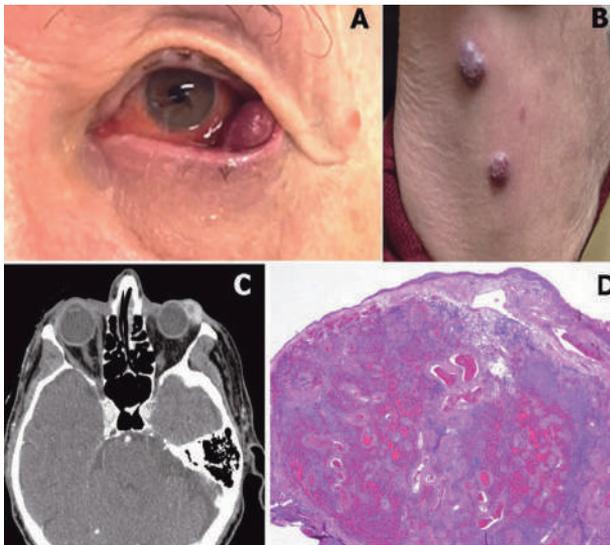
Secara umum, kaposi sarkoma dibagi menjadi 3 bentuk, yaitu bentuk klasik, endemik, dan iatrogenik. Bentuk klasik dideskripsikan pertama kali oleh Moritz Kaposi pada tahun 1872 dengan lesi terbatas pada ekstremitas atas, melibatkan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan dengan rasio 15:1 dengan populasi di Italia 2–3 kali lipat lebih banyak dari USA dan 10 kali lipat lebih banyak dibandingkan Inggris. Bentuk endemik muncul pada tahun 1950, sarkoma ini menjadi suatu keganasan yang paling sering ditemukan di Afrika melibatkan laki-laki, perempuan, dan anak-anak. Pada pasien dengan AIDS di Afrika, insidensi bekisar 6,6% dari tahun 1989–1991 dengan pasien terbanyak adalah laki-laki. Sedangkan bentuk iatrogenik muncul pada tahun 1970. Bentuk ini paling umum terjadi pada pasien dengan riwayat transplantasi organ dengan riwayat imunodefisiensi dan terjadi peningkatan kejadian pada bentuk iatrogenik seiring peningkatan riwayat transplantasi organ.

Selama beberapa tahun, penyebab sarkoma kaposi ini diketahui berasal dari penggunaan immunosupresan jangka panjang sehingga muncul dugaan bahwa keganasan ini berhubungan dengan agen transmisi. Pada tahun 1996, setiap penemuan ditelaah bahwa sarkoma kaposi berhubungan dengan infeksi herpes virus (HHV-8). Virus HHV-8 ini diketahui umumnya menyebar melalui saliva ataupun darah. Virus ini berhubungan dengan penyakit neoplastik lain, tidak hanya tumor vaskular, tetapi juga melibatkan *B-cell proliferative syndromes* seperti *primary effusion lymphoma* dan varian *plasmablastic* dari *Castleman disease*. Virus memasuki sel inang secara endositik dan mengekspresikan protein yang meningkatkan sistem imunitas dan mencetuskan tumorigenesis melalui *upregulation* dari VEGF dan PDGF dan mengaktifasi PI3K/Akt/mTOR *signalling pathway* dengan ekspresi homologus dari protein manusia seperti *viral-G-protein-coupled receptor* dan IL-6.

Patogenesis sarkoma kaposi berasal dari sel tumor berbentuk spindel dengan pertumbuhan pembuluh darah abnormal dan infiltrasi faktor inflamasi kronik. Berbagai varian histopatologis dimulai dari makula berbentuk datar menjadi lesi berbentuk plak hingga berbentuk nodular terjadi akibat adanya infiltrasi limfosit, monosit, makrofag, eritrosit, dan sel

dendritik secara prominen. Kebanyakan sarkoma kaposi bersifat poliklonal meskipun hanya sedikit yang bersifat monoklonal. Kebanyakan morfologi sel spindel mengekspresikan *marker* seperti CD-31 (yang dikenal sebagai PECAM-1 dan CD-34. Proliferasi sel dari angiogenesis melibatkan beberapa tahapan yang terdiri dari peningkatan proliferasi, pencegahan apoptosis, dan *autocrine signalling*.

Sarkoma kaposi memiliki gejala serupa dengan lesi vaskular lain, seperti hemangioma, fistula arterivena, granuloma piogenik, *malignant blue nevi*, bakterial angiomatosis, dan beberapa malformasi vaskular lainnya. Pada daerah kulit lesi umumnya ditemukan pada lokasi apapun terutama pada ekstremitas bawah, kepala, dan area leher. Lesi ditemukan dalam bentuk makula, populer, nodular, ataupun plak. Lesi dapat diraba dan tidak gatal atau nyeri, berwarna variasi mulai dari kecokelatan, merah, ataupun keunguan, tetapi lebih susah dideteksi pada jenis kulit yang lebih gelap.



Gambar 3.13

Karakteristik Sarkoma kaposi. A) Massa padat pada kantung lateral mata kiri mengakibatkan entropion dari kelopak mata bawah; B) Lesi kutan pada lengan kiri dijumpai saat diagnosis; C) CT *Scan* orbita menunjukkan invasi dari area temporal orbita kiri; D) Pada pembesaran 20x dijumpai berbatas tegas dengan dilatasi vaskular dan ekstrasvasi.

(Sumber: Jacqueline, 2018)

Pada lesi mukosa (gusi, gingiva, konjungtiva) akan dijumpai bentukan tumor yang ulseratif dan mengganggu fungsi.

Pemeriksaan yang dapat dilakukan diantaranya adalah sebagai berikut.

1. Pemeriksaan *thallium* atau *gallium scans* untuk membedakan sarkoma kaposi dengan infeksi.
2. Pemeriksaan histopatologi tumor akan dijumpai gambaran proliferasi dari sel-sel spindel, ekstrasvasi dari eritrosit, hemosiderin, fibrosis, dan *prominent slit like vascular spaces*.
3. Hitung jenis limfosit CD-4 dan plasma HIV- *viral load* dilakukan pada pasien yang sudah diketahui HIV seropositif.
4. Uji diagnostik untuk infeksi virus (KHSV).
5. Penggunaan PCR secara langsung dari spesimen tumor dapat dilakukan sebagai *gold standard*.
6. Tes imunohistokimia yang dapat dilakukan, meliputi *C-reactive protein*, KSHV/HHV-8 *viral load*, *serum protein electrophoresis* (SPEP), interleukin-6 (IL-6), ataupun interleukin 10 (IL-10). Imunohistokimia untuk CD34 dapat mengidentifikasi proliferasi dari sel-sel endotel, dan LANA-1 dapat ditemukan seragam pada nukleus dari sel-sel terinfeksi HHV-8 dapat membantu membedakan lesi tumor pada sarkoma kaposi dengan sel tumor lain.
7. Pemeriksaan foto toraks dapat dilakukan karena keterkaitan pasien sarkoma kaposi dengan infeksi dari HIV yang umumnya disertai dengan *Pneumocystis carinii*.

Tujuan utama dari penatalaksanaan sarkoma kaposi untuk mengurangi keluhan, mengecilkan tumor, dan mencegah progresivitas. Penatalaksanaan untuk sarkoma kaposi dikategorikan, menjadi 1) terapi antivirus efektivitas tinggi (HAART); 2) terapi lokal; dan 3) terapi sistemik. Penatalaksanaan saat ini tergantung pada pola penyebaran dan pertumbuhan tumor, terapi sistemik diindikasikan untuk 1) tumor dengan jumlah > 25 lesi pada kulit; 2) keterlibatan organ viseral; 3) edema ekstensif; dan 4) kegagalan pada terapi lokal.

TUMOR VASKULAR GANAS

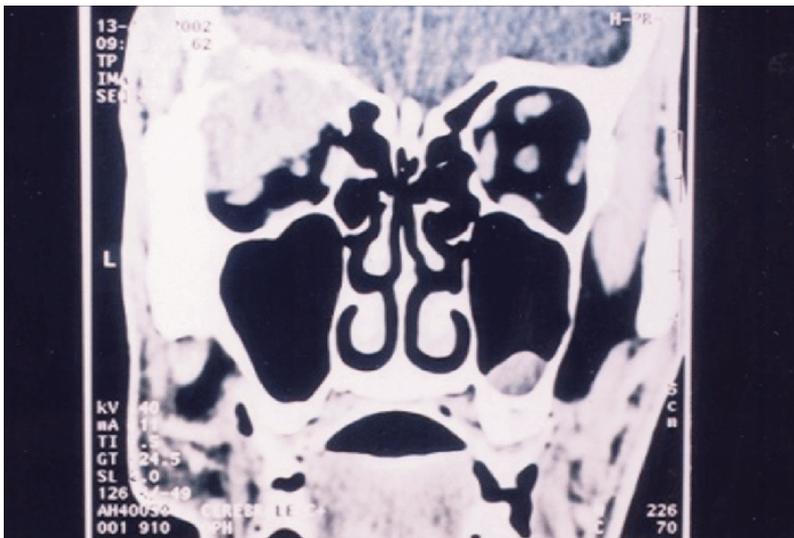
Angiosarkoma

Angiosarkoma adalah suatu neoplasma ganas yang cukup jarang yang berasal dari endotel sel pembuluh darah baik arteri maupun vena. Angiosarkoma pertama kali ditemukan oleh dr. Juan Rosai pada tahun 1976. Penyebab penyakit ini masih belum dapat diketahui, tetapi yang tersering karena paparan radiasi terapi dan yang bagian yang sering terserang adalah payudara. Penyakit ini digambarkan dengan infiltrasi yang berulang dan sangat cepat pertumbuhannya pada sel epitel pembuluh darah yang lebih sering diderita pada pria dengan persentase 2:1 bila dibandingkan wanita. Usia tersering yaitu muncul pada kisaran usia 40–75 tahun dan paling sering pada usia 70-an. Angka kejadian di Amerika Serikat diperkirakan pada 1.000.000 orang didapatkan 1–2 orang menderita. Di Indonesia, belum ada laporan data mengenai angka kejadian angiosarkoma. Kelainan pada angiosarkoma digambarkan dengan infiltrasi yang berulang dan sangat cepat pertumbuhannya pada sel epitel pembuluh darah. Angiosarkoma merupakan tumor agresif yang terlokalisir dengan kemungkinan terjadi infiltrasi kelenjar limfa dan metastasis yang tinggi.

Angiosarkoma dapat diklasifikasikan menjadi angiosarkoma primer dan angiosarkoma sekunder, tergantung pada gejala klinis dan letak anatominya. Pada angiosarkoma primer masih belum jelas etiologinya. Untuk angiosarkoma sekunder seperti pada *post radiation angiosarcoma*, biasanya didapatkan bentuk *cutaneous angiosarcoma*. Bila angiosarkoma sekunder karena *lymphedema-associated angiosarcoma*, akan muncul gejala angiosarkoma pada payudara. Bila penyebab angiosarkoma karena paparan gen yang bermutasi, biasanya didapatkan gejala pada jaringan lunak dan tulang. Melalui pemeriksaan angiosarkoma tampak adanya reseptor tirosin kinase spesifik pembuluh darah yang tidak teregulasi mengandung sitokin TIE1, KDR, TEK, dan FLT. Peningkatan regulasi gen dan ekspresi yang berlebihan dari reseptor faktor pertumbuhan endotel vaskular dapat menyebabkan ekspansi sel endotel, angiogenesis, dan juga kebocoran pembuluh darah dari dalam tubuh. Mutasi gen *kinase domain region* (KDR) sering terlihat pada penderita angiosarkoma primer pada payudara yang

terpapar oleh radiasi terapi. Sedangkan gen *fms-like tyrosine kinase* (FLT) telah terdeteksi pada 25% angiosarkoma sekunder.

Gejala yang biasa ditemukan secara klinis nampak pembesaran massa yang tidak nyeri. Terkadang dapat disertai nyeri jika terjadi kompresi dari jaringan neovaskular atau pembengkakan pada ekstremitas. Pada angiosarkoma primer, biasa didapatkan penebalan kulit, kemerahan, atau perubahan warna pada kulit. Pada angiosarkoma sekunder biasa didapatkan satu atau beberapa lesi kulit berbentuk makula dan papula di daerah radiasi atau di daerah yang terekspos limfadema kronis. Jenis pemeriksaan radiologi dilakukan sesuai dengan letak angiosarkoma. Pada angiosarkoma di daerah paru, akan lebih jelas dengan pemeriksaan CT *scan* dan muncul gambaran seperti invasi pembuluh darah, peninggian nodul, dan lesi multisentris. Pada angiosarkoma jenis lain, akan lebih jelas dengan pemeriksaan MRI; yang dapat ditemukan pada MRI seperti *mixed tumor* dan tanda-tanda perdarahan.



Gambar 3.14

Gambaran CT *scan* massa angiosarkoma pada superior orbital yang menembus Tulang orbita dan otak

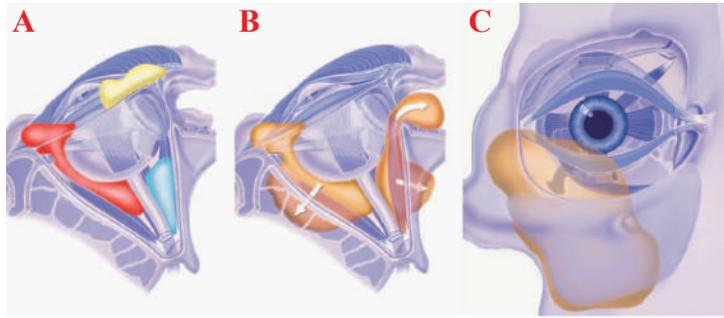
(Sumber: Souhail *et al.*, 2010)

Pada pemeriksaan biopsi, dapat ditemukan tanda-tanda angiosarkoma, seperti anastomosis pembuluh darah ireguler yang dilapisi oleh sel endotel, hiperkromatik atau inti vesikular dengan aktivitas mitotik yang cepat dan juga spot nekrosis pada sel-sel endotel, *splinded appearance*, serta badan Weibel-Palade. Pemeriksaan imunohistokimia dilakukan untuk membedakan pembuluh darah asli atau pembuluh darah dari sel tumor. Manajemen terapi pada angiosarkoma adalah pembedahan. Pembedahan yang dimaksud disesuaikan dengan ukuran dari angiosarkoma. Jika ukurannya kecil maka dapat dilakukan tindakan pembedahan yang dikombinasi dengan radioterapi. Pada ukuran angiosarkoma yang besar, tidak disarankan dilakukan pembedahan karena 80% akan terjadi rekurensi.

MALFORMASI VASKULAR

Malformasi vaskular adalah kelainan yang disebabkan karena kesalahan pada proses morfogenesis vaskular saat embriogenesis, misalnya terjadi kesalahan proses apoptosis, maturasi, dan pertumbuhan sel-sel vaskular. Malformasi vaskular pada region kepala dan orbita berasal dari pembuluh-pembuluh vaskular otak dengan demikian tidak jarang malformasi ini memiliki komponen intrakranial.

Klasifikasi malformasi vaskular berdasarkan lokasi anatomi, misalnya munculnya lesi di area superfisial, seperti pada palpebra dan konjungtiva. Sedangkan lesi bagian dalam terdapat pada rongga orbita tanpa ada komponen tumor yang tampak dari luar, dan ada tumor campuran yang memiliki komponen superfisial dan dalam. Lesi yang kompleks dapat terjadi secara multifokal pada daerah orbita, intrakranial, dan sistemik, misalnya pada sindrom- sindrom multisistemik. Pada sistem klasifikasi malformasi vaskular berdasarkan alirannya, terbagi menjadi lesi tanpa aliran (*no-flow*), lesi aliran rendah (*low-flow*) pada vena, dan lesi aliran tinggi (*high-flow*) pada arteri. Pembagian lesi berdasarkan karakteristik aliran ini sangat membantu guna mengidentifikasi



Gambar 4.1

Karakteristik malformasi vaskular orbita. A) Kiri, superfisial (kuning), dalam (biru), dan kombinasi (merah); B) Menunjukkan perluasan lesi ke arah temporal dan medial fossa kranialis dan sinus ethmoidalis; **B & C**) Malformasi vaskular kompleks dapat meluas di luar orbita sampai dengan kranial, sinus, dan wajah juga dapat menjadi multisistem.

(Sumber: Rootman *et al.*, 2014)

dan tata laksana untuk lesi ini. Gambaran klinis dan radiologis dapat digunakan untuk membedakan aliran hemodinamik dari malformasi vaskular. Gambaran klinis yaitu terdapat perubahan lesi saat posisi tubuh tertentu, adanya denyutan atau *bruits*, manuver valsava, dan penyakit lain yang menyertai.

Ada beberapa cara untuk melakukan pemeriksaan aliran lesi malformasi vaskular. Pemeriksaan radiologis DSA (*digital subtraction angiografi*) merupakan tindakan invasif yang merupakan *gold standard* untuk pemeriksaan malformasi vaskular. Pemeriksaan CTA (CT angiografi) dan MRA (MR angiografi) juga dapat dilakukan sebagai alternatif praktis diagnosis ini yang memakai metode non-invasif. Pemeriksaan manuver valsava paling sering dilakukan untuk memeriksa aliran lesi. Pada pemeriksaan manuver valsava yang paling baik dilakukan saat pasien duduk dan badan agak membungkuk dan menundukkan kepala dengan tujuan untuk meningkatkan tekanan intra abdomen. Derajat dan kecepatan perubahan proptosis atau eksoftalmus kemudian dicatat. Pada saat pengisian atau pengempisan yang lambat dari lesi vaskular menunjukkan bahwa lesi malformasi dengan aliran yang kecil dan/atau memiliki saluran keluar yang

sempit. Sedangkan pengisian dan pengempisan yang cepat menunjukkan aliran yang kuat memiliki saluran keluar yang besar.

Malformasi vaskular menurut morfologi saluran atau komponennya terbagi atas variasi dari arteri, vena, kapiler, limfatik yang mendominasi dan juga keseragaman asal dari vaskular sistemik, serta keberadaan fenotipe campurannya. Ciri-ciri klinis lesi yang muncul berdasarkan morfologi saluran umumnya ditentukan oleh saluran yang dominan dan jarang membutuhkan perawatan khusus. Klasifikasi menyeluruh lesi vaskular yang direvisi pada tahun 2014 oleh ISSVA dan direvisi kembali tahun 2018. Kebanyakan malformasi vaskular yang sederhana (*simple*) terdiri dari satu tipe kanal vaskular, dan dinamai sesuai dengan tipe vaskular yang ada, misalnya malformasi kapiler, malformasi vena, malformasi limfatik, kecuali pada malformasi arteri vena dan fistula arteri vena, di mana terdapat kombinasi antara komponen arteri, vena, dan kapiler. Karena beberapa dari

Tabel 4.1 Klasifikasi Malformasi Vaskular ISSVA 2018

Malformasi Vaskular			
Sederhana/ Simpel	Kombinasi	Berdasar nama pembuluh darah utama	Berkaitan dengan anomali lain
• Malformasi kapilari	- Malformasi vena kapilari	Pengaruh: - Limfatik	- Sindrom Klippel-Trenaunay
• Malformasi limfatik	- Malformasi limfatik kapilari	- Vena-vena - Arteri-arteri	- Sindrom Parkes-Weber
• Malformasi vena	- Malformasi venalimfatik	Kelainan:	- Sindrom Stuger-Weber
• Malformasi arterivena	- Malformasi vena limfatik kapilari	- Asal - Jalur	- Sindrom Maffucci
• Fistula arterivena	- Malformasi arterivena kapilari	- Jumlah - Panjang - Diameter	- dan lain-lain
	- Malformasi limfatik arterivena kapilari	- Katub - Fistula persisten	

(Sumber: IISVA, 2018)

malformasi ini terdiri atas beberapa tipe vaskular, saat ini mereka lebih akurat diklasifikasikan sebagai malformasi vaskular sederhana.

Malformasi vaskular kombinasi didefinisikan sebagai lesi yang mempunyai dua atau lebih tipe malformasi vaskular dalam satu lesi. Nama untuk malformasi vaskular kombinasi adalah dengan mengurutkan komponen malformasi yang ada sesuai urutan abjad, dengan pengecualian malformasi arteri vena, di mana penempatannya selalu di belakang. Sebagai contoh, malformasi yang terdiri dari komponen limfatik, arteri vena, dan kapiler akan dinamai dengan *capillary-lymphatic-arteriovenous malformation* (CLAVM).

Malformasi dapat mengenai vaskular besar dan vaskular kecil. Terminologi "*major named vessels*" adalah untuk kelainan pada vaskular besar. Arteri, vena, dan limfatik semuanya dapat terkena. Anomali ini dapat berupa abnormalitas vaskular pada asal, perjalanan, jumlah, panjang, diameter yaitu hipoplasia, ektasia, atau stenosis dan atau katup -katupnya. Salah satu contohnya adalah penyempitan dari aorta. Anomali juga dapat terlihat pada hubungan abnormal, seperti fistula arteri vena atau *persisten embrional vessels*. Gambaran subklasifikasi ini mirip dengan malformasi vaskular trunkal dan tipe *channel* yang terdeskripsikan pada klasifikasi lama. Malformasi vaskular trunkal mempunyai ciri lebih stabil dan berpotensi untuk diperbaiki tanpa ada rekurensi. Malformasi vaskular dapat berbentuk dari beberapa tipe sederhana atau kombinasi atau juga dapat berhubungan dengan anomali non-vaskular, yang tersering pada tulang, jaringan lunak, atau viseral yang tumbuh dengan cepat. Kebanyakan dari malformasi ini memiliki ciri sindrom eponim.

Pada tahun 2018, ISSVA mengklasifikasikan anomali vaskular menjadi 2, yaitu tumor vaskular dan malformasi vaskular. Untuk malformasi vaskular diklasifikasikan sesuai Tabel 4.1. Malformasi vaskular adalah kelainan yang memengaruhi sistem pembuluh darah termasuk pembuluh darah arteri, vena, limfatik, dan ada yang berasosiasi dengan kelainan lain yang berupa kelainan pembuluh darah sehingga mengganggu aliran darah dan sirkulasi oksigen. Malformasi ini biasanya bawaan dimulai pada saat anak lahir.

MALFORMASI KAPILER

Seperti namanya, kelainan malformasi kapiler tersebut terdeteksi di kapiler yang merupakan pembuluh darah terkecil dalam tubuh. Pembuluh darah ini sangat tipis yaitu seukuran helai rambut tetapi bercabang. Pembuluh darah ini terdapat di semua jaringan dalam tubuh. Bentuk malformasinya seperti noda dan muncul sebagai perubahan warna pada permukaan kulit. Oleh karena itu, sering disebut dengan bentuk *port wine stain*. Ukuran malformasinya seperti pulau-pulau kecil yang tersebar di area yang luas. Lesi malformasi ini biasanya ditemukan di area leher dan wajah.

Malformasi kapiler kadang membingungkan karena saat ini istilah tersebut digunakan untuk membedakan dengan berbagai gangguan seperti *nevus flammeus*, *salmon patch*, atau nevus vaskular kongenital. Perbedaan utama adalah bahwa malformasi ini dapat hilang pada saat anak mencapai usia satu tahun. Dengan demikian, hampir selalu tidak memerlukan pengobatan apapun.



Gambar 4.2

Gejala Klinis *Port Wine Stain*

(Sumber: Richter, Gresham, Friedman & Adva, 2012)

MALFORMASI LIMFATIK

Orbita normal tidak memiliki saluran sirkulasi limfatik sebanyak yang terdapat pada kulit, konjungtiva, kelenjar lakrimal, dan area perineural. Oleh sebab itu, lesi limfatik di orbita merupakan lokasi yang tidak normal.

Malformasi limfatik terdiri dari pembuluh limfa yang terdilatasi atau kista yang dibatasi oleh endotel limfatik. Sering kali lesi ini berkelompok menjadi makrokistik, mikrokistik, dan campuran. Lesi ini muncul dari perkembangan sistem limfatik yang abnormal selama fase awal angiogenesis. Malformasi limfatik orbita yang dahulu disebut limfangioma adalah tipe malformasi limfatik tidak ada aliran (*no-flow*) hingga aliran rendah (*low-flow*) dengan spektrum yang tergantung pada komponen murni limfatik atau kombinasi dengan malformasi vena.

Malformasi limfatik adalah malformasi vaskular jinak dengan angka kejadian sekitar 1 per 6.000 sampai 16.000 kelahiran. Enam puluh persen malformasi limfatik muncul di daerah kepala dan leher, 35% muncul di palpebra, konjungtiva, dan orbita. Malformasi limfatik 43% terdiagnosis sebelum usia 6 tahun dan 60% terdiagnosis sebelum usia 16 tahun. Malformasi ini lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pada pria. Malformasi limfatik ini terjadi pada 3% dari kasus lesi di daerah orbita dan perlu dipikirkan adanya risiko terjadinya malformasi vaskular di intrakranial. Malformasi limfatik orbita dapat juga merupakan bagian penyebaran dari malformasi limfatik hemifasial atau servikofasial.

Perkembangan sistem limfatik dibagi menjadi 3 (tiga) jenis, yaitu 1) teori perkembangan “sentrifugal”. Teori ini berhipotesis bahwa endotel limfatik berasal dari endotel vena yang mengalami perkembangan sentrifugal ke arah perifer. 2) Teori kedua adalah teori perkembangan “sentripetal”. Teori ini berpendapat bahwa sistem limfatik berasal dari sel progenitor mesenkimal atau limfangioblas dan berkembang terpisah dari sistem vena. Kemudian fusi terjadi antara sistem limfatik dan sistem vena sejalan dengan perkembangan sentripetal limfatik. Teori ini juga diperkuat dengan ditemukannya limfangioblas sebelum terbentuknya sakus limfatik jugularis aksila. 3) Teori ketiga adalah gabungan dari dua teori diatas. Teori ini berpendapat kombinasi vena mesenkimal yang membentuk sistem limfatik. Pembuluh limfa sentral muncul dari kantung limfatik yang

berawal dari sistem vena, sedangkan pembuluh limfa perifer berasal dari sel progenitor mesenkimal.

Malformasi limfatik terbentuk dari perkembangan anomali dari pembuluh limfa dalam minggu ke-6 hingga ke-7 embriogenesis. Beberapa ahli berpendapat bahwa defek primer lebih mungkin terjadi pada pembuluh limfa daripada kelenjar limfa dan menyebabkan limfaedema dengan dilatasi pembuluh limfa dan pembentukan massa yang terjadi kemudian. Teori lain yang lebih dapat diterima adalah teori yang berpendapat bahwa malformasi limfatik berasal dari kesalahan diferensiasi dari jaringan kapiler sehingga membentuk malformasi vaskular yang terisolasi secara hemodinamik.

Gejala klinis pada malformasi limfatik bisa timbul sejak lahir, tetapi biasanya muncul saat bayi atau anak-anak. Keluhan yang paling sering pada malformasi limfatik orbita, yaitu gangguan gerak bola mata, blefaroptosis, proptosis, penurunan visus, dan nyeri. Gejala nyeri sering dikaitkan dengan adanya perdarahan. Malformasi limfatik tidak berkapsul, difus, dan multi kompartemen, sering kali memiliki komponen intrakonal dan ekstrakonal yang menyusup di antara struktur orbita. Malformasi limfatik tidak terbatas oleh barier anatomi seperti septum intermuskular orbita, ataupun tulang-tulang orbita. Malformasi limfatik biasanya bersifat unilateral, berlobus-lobus dengan komponen mikrokistik (ukuran kista $<2 \text{ cm}^3$) dan makrokistik (ukuran kista $\geq 2 \text{ cm}^3$). Pemeriksaan intraoral dapat ditemukan vesikula patognomonis pada palatum molle dan palatum durum.

Malformasi limfatik dapat membesar saat adanya infeksi virus dan perubahan hormonal atau dapat membesar secara mendadak karena perdarahan intralesi atau karena trauma minor. Perdarahan ini disebut kista cokelat karena terlihat berwarna cokelat gelap saat operasi eksplorasi. Perdarahan intralesi dapat menimbulkan penarikan atau penekanan saraf optik dengan risiko kehilangan kemampuan penglihatan permanen yang merupakan salah satu kedaruratan mata. Malformasi limfatik sering kali memiliki komponen superfisial yang terlihat pada konjungtiva dan palpebra (Gambar 4.3), sedangkan pada lesi orbita yang dalam tanpa keterlibatan konjungtiva dapat tanpa gejala selama bertahun-tahun.

Pemeriksaan pencitraan orbita sangat penting dalam penentuan diagnosis yang tepat dan mengidentifikasi perluasan dari lesi. DSA,



Keterangan: A, B, D) Gambaran vesikula seperti “*Frosh egg*” pada medial konjungtiva. **C)** Perdarahan subkonjungtiva dan vesikula kecil yang menutupi konjungtiva. **E dan F)** Kista multipel bergambaran berwana ungu karena ruptur dari kapiler berulang.

Gambar 4.3

Gambaran Keterlibatan Konjungtiva pada Malformasi Limfatik Orbita

(Sumber: Wiegand *et al.*, 2013)

CT *scan*, dan MRI menampakkan gambaran sebuah gugusan lesi kistik “seperti-anggur” *non-enhancing* dengan septa-septa internal. Pada MRI dapat tergambarkan *fluid-fluid levels* di dalam kista yang menunjukkan lapisan darah dari perdarahan intralesi berulang. Hal ini merupakan tanda patognomonis dan biasanya dapat lebih jelas terlihat pada pencitraan *T2-weighted*. Malformasi limfatik menunjukkan lesi yang tak berkapsul dan sering menunjukkan pola pertumbuhan infiltratif ke arah struktur orbita sekitarnya, bahkan menembus batas-batas anatomi. *Orbital society* mengklasifikasikan malformasi limfatik murni ke dalam malformasi tidak ada aliran (*no-flow*) karena terisolasi dari sistem vaskular. Karena terisolasi, tidak menunjukkan peningkatan dengan pemberian kontras. Namun, lesi kombinasi vena dan limfatik dapat menunjukkan beberapa derajat peningkatan kontras dan gambaran *feeder vessel* yang menghubungkan lesi ke sistem vena.

USG adalah modalitas pencitraan lain yang dapat membantu proses Diagnosis dengan karakteristik lesi berbentuk ireguler dengan batas yang tidak tegas, area *high reflectivity* tanpa perubahan dengan manuver valsalva, dan tanpa koneksi vaskular. Ultrasonografi dapat mengidentifikasi



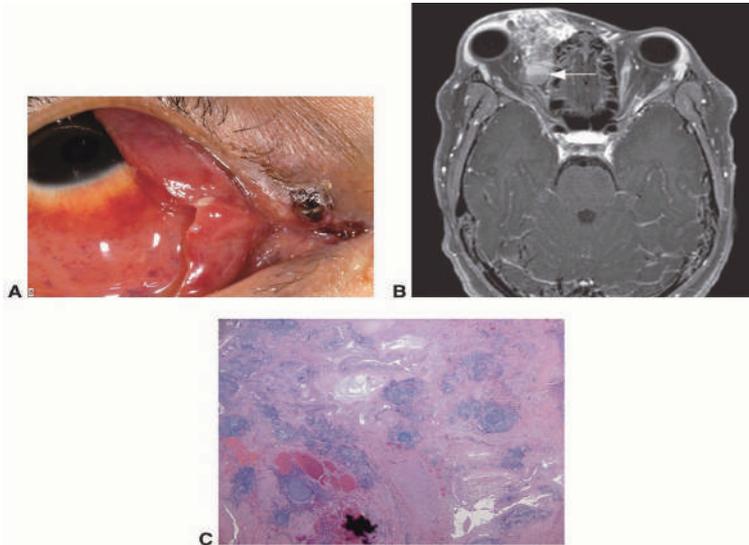
Gambar 4.4

Ultrasonografi mode-B menunjukkan lesi kistik retrobulbar

(Sumber: Mishra *et al.*, 2009)

septa-septa internal serta dapat membedakan lesi mikrokistik dan lesi makrokistik. *Echo* internal yang rendah biasanya terlihat pada komponen lesi, meskipun gumpalan intrakistik juga dapat *hyperechoic*. *CT scan* dapat mengidentifikasi perluasan ke tulang-tulang orbita tanpa kerusakan tulang, tetapi kurang baik dalam membedakan komponen jaringan lunak. Lesi-lesi ini sering terjadi pada anak-anak sehingga paparan radiasi dari *CT scan* sebaiknya dihindari.

Pemeriksaan histologi menunjukkan kondisi kista limfatik berlapis endotel tipis, halus, tidak teratur, berisi cairan limfa, dan memiliki berbagai ukuran lumen dari kapiler, kavernosa, atau sampai ke ukuran kista. Malformasi limfatik juga memiliki septa jaringan ikat antar pembuluh yang berisi limfosit dan pembuluh darah rapuh. Hal ini dipercaya sebagai sumber dari perdarahan. Sel endotel limfatik dapat diidentifikasi dengan D2-40, suatu antibodi monoklonal selektif yang bereaksi terhadap podoplanin manusia. Podoplanin adalah membran glikoprotein podosit yang diekspresikan pada endotel limfatik, tetapi tidak diekspresikan pada pembuluh darah.



Gambar 4.5

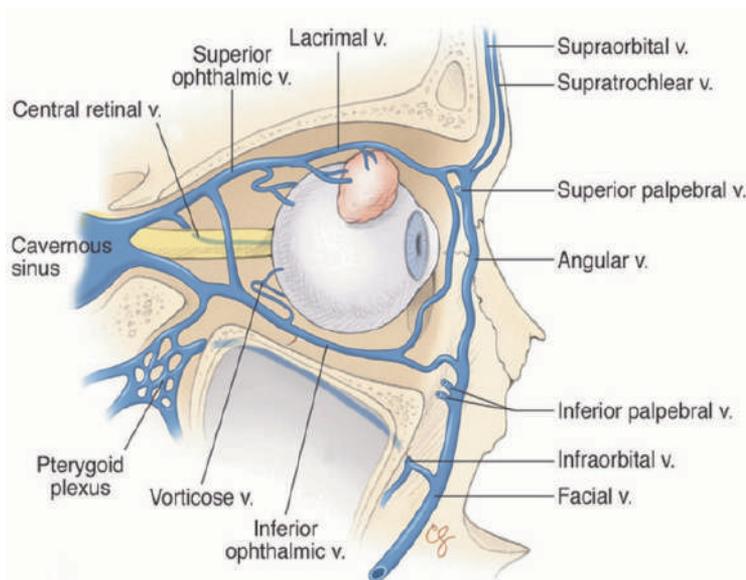
- Karakteristik Malformasi limfatik **A)** Gejala Klinis Malformasi limfatik.
B) Gambaran MRI T1-*weighted* setelah kontras dengan *fat suppression*.
 Terlihat kista dengan fluid level (panah) dan berbentuk "grape-like".
C) Pewarnaan *hematoxylin* dan *eosin* menunjukkan senter germinal dan pembuluh berisi limfa

(Sumber: Foster *et al.*, 2016).

MALFORMASI VENA

Secara anatomi, aliran darah keluar melalui vena okuli dimulai dari vena retina yang keluar menuju vena retina sentralis dan vena koroid, kemudian menuju sklera melalui vena-vena vorteks. Pada bagian anterior terdapat pleksus vena episklera menampung darah dari sirkulasi uvea anterior dan humor akuos dari berasal dari kanal Schlemm. Aliran vena primer ini mengalir ke vena oftalmika superior yang berjalan di superomedial orbita menuju apeks orbita. Pada bagian apeks, vena oftalmika ini menyilang ke lateral masuk ke sinus kavernosus dan menuju fisura orbita superior

Malformasi vena adalah kesalahan perkembangan dari sistem vena yang dapat terlihat pada regio ekstrimitas, badan, kepala, dan leher. Malformasi vena dapat bersifat *distensible* atau dapat dilembungkan dan *non-distensible*. Malformasi vena *distensible* biasa juga disebut dengan varises orbital.



Gambar 4.6

Drainase Vena Orbita. Potongan Sagital Sirkulasi Vena Orbita Dan Bola Mata

(Sumber: Foroozan *et al.*, 2016)

Malformasi vena kavernosa yang sebelumnya disebut hemangioma kavernosa, masuk dalam kategori malformasi vena *non-distensible* aliran rendah (*low-flow*) dalam klasifikasi ISSVA. Terdapat beberapa perbedaan profil imunohistokimia antara hemangioma infantil dan malformasi vena kavernosa, termasuk Ki-67 yang rendah dan GLUT-1 yang negatif pada malformasi vena kavernosa. Hal ini menunjukkan malformasi vena kavernosa lebih cocok dikategorikan sebagai malformasi vena dibandingkan neoplasma jinak. Menurut kejadiannya, malformasi vena dapat dibagi menjadi sporadik (94%), malformasi vena kavernosa mukosal kutaneus diwariskan secara dominan (1%), dan malformasi glomuvenus (5%) diwariskan dominan dan yang tidak diwariskan. Malformasi vena dapat terjadi di bagian tubuh mana pun, tetapi dominan terjadi di daerah kepala dan leher (40%), ekstremitas (40%) dan badan (20%) dari semua kasus.

Sindrom *Blue Rubber Bleb Nevus*

Sindrom *Blue Rubber Bleb Nevus* adalah penyakit malformasi vena herediter yang diturunkan secara autosomal dominan dan angka kejadian penyakit ini sangat jarang. Penyakit ini ditandai dengan adanya malformasi vena multipel berupa hemangioma kavernosa yang tersebar pada badan dan ekstremitas, saluran pencernaan, dan tempat viseral lain, seperti kulit, hepar, limpa, kandung kemih, sistem saraf pusat, paru-paru, dan tulang. Lesi umumnya melibatkan lapisan kulit dan sistem gastrointestinal.

Sindrom *blue rubber bleb nevus* adalah suatu kondisi yang langka dan ditemukan sekitar 200 kasus. Kasus ini terjadi pada seluruh ras di mana kulit putih umumnya lebih sering dibandingkan kulit hitam dan angka kejadian pada laki-laki seimbang dengan wanita. Sindrom *blue rubber bleb nevus* gejalanya sudah tampak sejak lahir ataupun di usia muda kemudian meningkat pada ukuran dan jumlahnya. Keterlibatan organ viseral dapat muncul di usia dewasa awal. Penyebab pastinya masih belum diketahui, tetapi umumnya terjadi secara sporadis dan beberapa kasus terjadi secara autosomal dominan dengan lokus ditemukan pada kromosom 9p.

Manifestasi kulit yang terjadi dapat ditemukan sejak lahir, sedangkan pada organ viseral ditemukan belakangan pada usia lebih dewasa. Organ interna yang terlibat adalah saluran cerna dengan manifestasi klinis paling sering ditemukan adalah perdarahan gastrointestinal. Pada pemeriksaan histopatologi, lesi menunjukkan adanya dilatasi vaskular dengan ruang yang diisi sel endotel membentuk satu lapisan yang dikelilingi jaringan ikat. Gambaran klinis sindrom ini berupa lesi multipel dengan berbagai ukuran dengan karakteristik warna biru keunguan, teraba lunak, konsistensi kenyal seperti karet (*rubbery*) yang bersifat sporadik, dan kadang-kadang terasa nyeri bila ditekan.

Lesi dari sindrom *blue rubber bleb nevus* umumnya bersifat asimtomatis, tetapi pada beberapa kasus ditemukan dalam kondisi nyeri dan teraba keras saat palpasi. Sindrom ini ditandai dengan munculnya beberapa nevus berwarna keunguan hingga biru gelap, papula lembek, dan nodul dengan konsistensi padat seperti karet saat dipalpasi. Pada lesi juga ditemukan peningkatan volume keringat.



Gambar 4.7

Manifestasi Klinis Malformasi Wajah Sindrom
Blue Rubber Bleb Nevus

(Sumber: Katherine & Bernard, 2013).

Gejala yang ditemukan bervariasi bergantung pada derajat penyakit dan keterlibatan organ, beberapa gejala yang perlu diobservasi seperti hematemesis, melena, dan perdarahan rektal. Gejala ekstra kutan yang dapat ditemukan, yaitu epistaksis, hemoptisis, hematuria, atau menoragia. Beberapa kasus ditemukan gejala lain, yaitu demensia, ataksia, koagulopati, dan beberapa ditemukan adanya kebutaan akibat kavernoma pada serebrum dan serebelum yang mengakibatkan perdarahan hingga lobus oksipitalis. Manifestasi pada kulit memunculkan lesi kulit yang umumnya berbentuk multipel, protuberan, berwarna biru kegelapan, papulnya berbentuk bleb dan dapat ditekan, serta berukuran sekitar milimeter hingga sentimeter dengan variasi morfologi yang berbeda-beda. Lesi ini memiliki karakteristik seperti karet saat dilakukan penekanan. Terdapat 3 jenis manifestasi kulit/kutan pada kasus sindrom *blue rubber bleb nevus* yang dijelaskan sebagai berikut.

1. Berwarna biru, konsistensi seperti karet dengan kantong berisi darah dengan permukaan yang halus, berkerut dan gampang ditekan lalu kembali ke bentuk awal saat dilepas.
2. Lesi yang besar, kavernosa yang berwarna kemerahan, ungu merah, dengan morfologi yang bervariasi dari datar hingga elevasi, bertangkai, dan menekan struktur vital.
3. Makula *irregular* berwarna kebiruan. Lesi kulit umumnya disertai hiperhidrosis dan sangat jarang berdarah kecuali bila dijumpai trauma.

Manifestasi klinis ekstra kutan misalnya terdapat pada traktus gastrointestinal yang merupakan organ viseral yang paling sering terlibat terutama usus kecil meskipun malformasi vaskular dapat melibatkan lokasi apapun dimulai dari oral hingga mukosa anus. Kelainan ini sering mengakibatkan ruptur spontan dari lesi yang berdampak perdarahan akut dan kematian. Namun, progresivitas lesi pada saluran cerna umumnya berlangsung lambat dan berakibat kehilangan darah yang minor dan kronik. Kasus trombositopenia, anemia defisiensi besi, dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC) pernah dilaporkan terkait dengan sindrom ini. Manifestasi lain yang pernah dijumpai adalah perdarahan pada susunan saraf pusat terutama pada lobus oksipital dan sering mengakibatkan kebutaan pada pasien. Tromboemboli berulang pada *shunt* di lesi viseral mengakibatkan perkembangan dari hipertensi pulmonal sedangkan beberapa kasus mengakibatkan stenosis pulmonal.

Beberapa pemeriksaan yang dilakukan pada prinsipnya bertujuan untuk mendeteksi kehilangan darah terutama kehilangan darah samar seperti *fecal occult bleeding test* seperti pemeriksaan darah rutin untuk skrining anemia dan defisiensi zat besi. Urinalisis juga dilakukan untuk mendeteksi lesi pada kandung kemih. Pemeriksaan radiologi dengan kontras dilakukan pada kasus yang diduga melibatkan sendi dan tulang. Deteksi lesi pada gastrointestinal menggunakan endoskopi merupakan modalitas terbaik, kolonoskopi lebih baik dibandingkan barium enema. Pemeriksaan MRI digunakan untuk deteksi lesi ekstra kutan pada kasus kasus asimtomatik.

Belum ada penanganan pasti untuk kasus sindrom *blue rubber bleb nevus* sampai saat ini. Berbagai modalitas terapi ditentukan untuk mengatasi sindrom ini meskipun dengan hasil yang terbatas. Penanganan farmakologi meliputi suplementasi besi pada kasus anemia, injeksi steroid, serta pemberian IFN-2 α dan *ocreatide* untuk menurunkan episode dan keparahan perdarahan. Modalitas terapi yang dapat digunakan untuk mengatasi masalah pada saluran cerna, seperti laser endoskopi fotokoagulasi, sklerosis, *band-ligation*, dan polipektomi. Pada kasus yang mengancam nyawa, eksisi dari lesi gastrointestinal ataupun reseksi segmental pada saluran cerna dapat dilakukan. Beberapa obat, seperti propranolol, *ocreatide*, kortikosteroid, IFN- α , talidomid, dan sikrolimus telah diteliti. Sikrolimus merupakan

salah satu obat immunosupresan yang memiliki efek antiangiogenik dan antineoplastik. Mekanisme kerjanya melalui penghambatan pada mTOR, yaitu suatu *serine/threonine* kinase yang diregulasi oleh *phosphoinositide-3-kinase* (PI3K). Terapi ini telah digunakan dan relatif sukses untuk penanganan kaposi hemangioendotelioma, angioma Tufted, dan malformasi limfatik.

Malformasi Vena *Distensible*

Malformasi vena *distensible* adalah malformasi yang terhubung dengan sistem vena melalui pembuluh normal ataupun dismorfik. Malformasi vena ini secara klinis dapat membesar dengan manuver valsalva dan mengempis dengan kecepatan yang bervariasi tergantung pada hemodinamik aliran dalam (*inflow*) dan aliran luar (*outflow*). Angka kejadian malformasi vena *distensible* adalah 2% dari semua lesi pada orbita. Lesi ini sudah ada sejak lahir, tetapi biasanya manifestasi muncul pada dekade ke-2 hingga ke-3 kehidupan. Prevalensi kejadian lesi ini sama antara pria dan wanita.

Malformasi vena terbentuk dari hasil rangsangan abnormal pada tahap akhir fase *retiform* pleksus. Fase ini adalah fase kedua pembentukan vaskular yang menghasilkan bentuk kapiler di minggu ke-7 hingga minggu ke-12. Pada orbita diperkirakan bahwa bentuk tersebut merupakan hasil dari kelemahan kongenital di dinding vena kapiler, kemudian terjadi proliferasi komponen vena dan dilatasi masif vena orbita yang tidak berkatup. Lesi ini merupakan malformasi aliran rendah (*low-flow*) yang seringkali bermuara ke sinus kavernosus.

Malformasi vena *distensible* atau varises orbital terhubung dengan sistem vena melalui pembuluh yang normal ataupun dismorfik. Secara klinis, lesi ini akan membesar saat manuver valsalva dan mengempis dengan kecepatan yang bervariasi, bergantung pada dinamika aliran dalam (*inflow*) dan terutama aliran luar (*outflow*). Lesi ini dapat menimbulkan nyeri mendadak karena trombosis spontan dan atau perdarahan atau bahkan dilatasi mendadak yang berhubungan dengan aktivitas fisik.



Gambar 4.8

Gambaran Malformasi Vena *distensible* pada orbita dan fasial. **A)** Malformasi Vena *distensible* pada orbita enoftalmos posisi tegak. **B)** Eksoftalmos yang nyeri saat peningkatan tekanan orbita. **C)** Malformasi vena kavernosa orbitofasial pada posisi tegak. **D)** Lesi membesar, perluasan dari lesi ketika pasien menunduk

(Sumber: Fay *et al.*, 2017)

Pada pemeriksaan klinis, sekitar 60% malformasi vena *distensible* dapat diketahui dengan manuver valsalva. Sisanya, 40% tidak memperlihatkan penggelembungan secara klinis, tetapi terlihat pada pencitraan radiologi. Pasien dengan malformasi vena *distensible* orbita yang sangat besar dapat menjadi enoftalmos karena perluasan secara bertahap tulang- tulang orbita dan disertai atrofi lemak orbita. Lesi ini biasanya dapat menyebabkan terjadinya proptosis atau perubahan posisi bola mata dengan manuver valsalva. Malformasi vena *distensible* juga dapat menyebabkan terjadinya



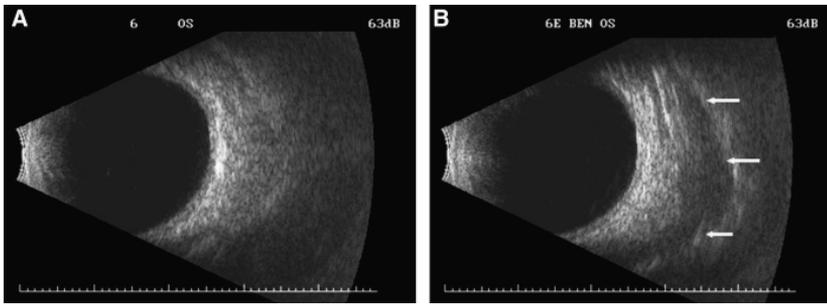
Gambar 4.9

Gambaran Malformasi Vena *distensibile* pada kutaneus dan mukosa.

- A)** Malformasi vena intraoral. **B)** Malformasi vena kutaneus fasial kelopak mata, pipi, hidung dan bibir atas. **C)** Lesi ini melibatkan mukosa dan submukosa dari bibir, pipi, lidah dan dasar mulut

(Sumber: Fay *et al.*, 2017)

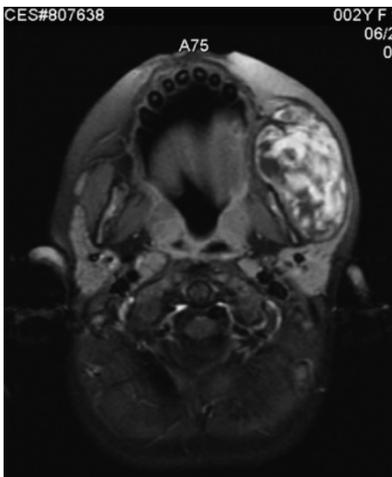
proptosis saat aktivitas fisik dan enoftalmos yang nyeri saat posisi tegak beristirahat. Enoftalmos ini sering terukur dengan perbedaan lebih dari 10 mm antar kedua sisi dengan Hertel eksoftalmometer. Pada orbita sering berhubungan dengan anomali vena intrakranial atau hemifasial pada kulit kepala, jalan napas, rongga bukal, dan maseter. Pada kasus seperti ini, penegakan diagnosis menjadi lebih mudah, hal ini ditandai dengan warna kebiruan dari kelopak mata, pipi, pelipis, kulit kepala, atau mulut yang terkena. Pada intraoral dapat menyebabkan perdarahan, gangguan pertumbuhan gigi, gangguan bicara, dan obstruksi jalan napas.



Gambar 4.10

USG *transverse (cross-sectional) scan* pancaran ke inferior, menunjukkan pola relatif normal pada jaringan lunak orbita saat pasien tegak (*supine*) **(A)** dan muncul gambaran bentuk ireguler dan lesi reflektifitas rendah (panah) saat pasien membungkuk **(B)**

(Sumber: Ko *et al.*, 2011)



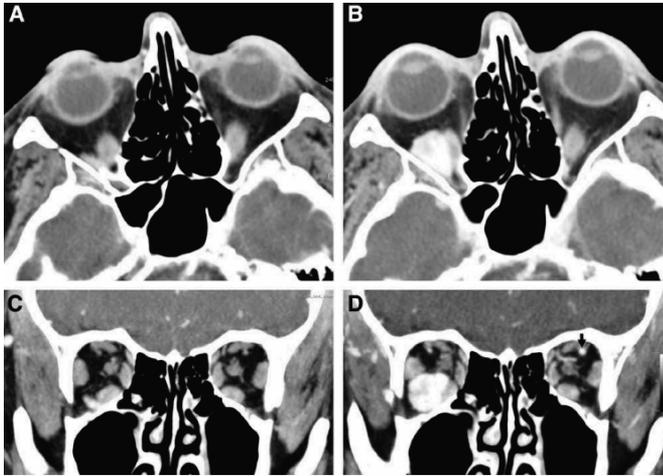
Gambar 4.11

Bentukan Phlebolith pada malformasi vaskular.

(Sumber: Rootman *et al.*, 2014)

Pemeriksaan pasien dengan kecurigaan ke arah malformasi vaskular utamanya dilakukan pemeriksaan pencitraan. Sedangkan tes serologi dilakukan pada keadaan tertentu. Tes biomarker yang baru ditemukan adalah D-dimer merupakan pemeriksaan marker bermakna jika nilainya tinggi.

Saat manuver, valsalva ultrasonografi dapat menunjukkan lesi *anechoic* intermiten dengan aliran intrinsik. Namun, modalitas pencitraan ini terbatas pada lapang pandangan, kedalaman penetrasi, dan ketergantungan



Gambar 4.12

Potongan aksial CT *angiografi* (CTA) kavitas malformasi vena sebelum **(A)** dan sesudah **(B)** manuver valsalva. Potongan koronal CTA sebelum **(C)** dan sesudah **(D)** manuver valsalva. **(D. panah)** terdilatasi selama valsalva

(Sumber: Rootman *et al.*, 2014)



Gambar 4.13

Malformasi vena pada MRI **(a)** Gambaran MR T1-*weighted* pasien tegak (*supine*) dan lesi retrobulbar berbatas tegas, segitiga, homogen, hipointens **(titik)**. **(b, c)** Gambaran *coronal* T1-*weighted fat-suppressed* dengan kontras pasien tegak **(b)** dan tengkurap **(c)** menunjukkan *enhancement* yang intens dan homogen dari lesi **(b)** dan pembesaran lesi **(c)**, temuan diagnosis malformasi vena oftalmika inferior.

(Sumber: Smoker *et al.*, 2008)

pada kemampuan operator. Pencitraan USG Doppler sangat penting untuk membedakan malformasi vaskular dari anomali vaskular yang lain, di mana pada ultrasonografi doppler dapat menunjukkan aliran balik menuju

transduser saat manuver valsalva dilakukan. Pada umumnya, USG Doppler menunjukkan monofasik, kecepatan aliran lambat pada 20% lesi. Jika tidak ditemukan maka kemungkinan terjadi trombosis.

Saat pasien berbaring (*supine*), pencitraan CT *scan* biasanya menunjukkan gambaran normal atau sedikit perbesaran vena yang terkena. Setelah injeksi kontras dilakukan, akan menunjukkan lesi heterogen dan kurang jelas (*hypoattenuating*) dan lambat terwarnai kontras. Malformasi vaskular menunjukkan gambaran kontur halus, *clublike*, segitiga, dilatasi segmental, atau suatu kumpulan pembuluh. Pada CT *scan* juga sering terlihat *Phlebolith* yang merupakan patognomonis. Kemampuan mengembang dari lebih jelas terlihat pada pencitraan MRI dibandingkan CT *scan*.

MRI adalah modalitas penunjang pilihan. Namun terlihat atau tidaknya pada MRI tergantung pada posisi pasien dan tekanan vena. Oleh karena itu, pemeriksaan MRI sebaiknya dilakukan dengan kontras dan peningkatan tekanan vena. MRI tanpa manuver valsalva dapat menghasilkan gambaran yang gagal menunjukkan lesi sama sekali. Posisi tengkurap lebih bisa menunjukkan lesi di orbita atau fasialis. Gambaran malformasi vaskular pada MRI menunjukkan lesi hipointens sampai hiperintens pada pencitraan T1-*weighted*. Pencitraan T2-*weighted* menunjukkan lesi *hyperintense* dan terwarnai kontras dengan kuat.

Malformasi Vena Non-Distensible

Malformasi vena kavernosa orbita sebelumnya dikenal sebagai hemangioma kavernosa. Dahulu lesi ini diperkirakan sebagai tumor jinak, tetapi bukti-bukti ilmiah membuktikan bahwa lebih tepat didefinisikan sebagai malformasi vena. Oleh karena itu, ISSVA menempatkan malformasi vena kavernosa sebagai malformasi vena *non-distensible* aliran rendah (*low-flow*). Pembaharuan klasifikasi ini memiliki konsekuensi terhadap pemahaman yang lebih baik terhadap sifat biologis malformasi vena kavernosa.

Malformasi vena kavernosa merupakan lesi orbita jinak tersering pada orang dewasa. Pada penelitian yang melibatkan 1.264 lesi orbita pasien dewasa, malformasi vena kavernosa merepresentasikan diagnosa ke-3 terbanyak setelah tumor limfoid dan inflamasi orbita idiopatik dan

dilaporkan terdapat pada bayi dengan bentuk hemangiomas yang difus serta lesi tetap tidak menimbulkan gejala hingga dewasa. Lesi ini paling sering dikeluhkan pada dekade ke-4 hingga ke-5. Malformasi vena kavernosa lebih sering pada wanita sekitar 60% dan terbukti malformasi vena kavernosa dipengaruhi hormon kewanitaan dalam perjalanan klinis.

Patogenesis malformasi vena kavernosa belum diketahui dengan tepat. Lesi ini berkembang membentuk percabangan endotelial dari vena kavernosa utama di interstisium. Selanjutnya, lesi ini dilapisi oleh sel-sel miofibroblastik. Pada pemeriksaan histokimia, terdapat keadaan hiperselular di sekitar area trombosis dan ditemukan pula reseptor VEGF (VEGFR2) pada daerah yang sama. Temuan ini mendukung teori bahwa rangsangan neoangiogenik disebabkan trombosis intralumen. Hal ini menjelaskan progres perkembangan lambat dari malformasi vena kavernosa, mengalami perkembangan saat pubertas dan kehamilan. Hal ini menandakan bahwa hormon dan faktor angiogenik termediasi sitokin memengaruhi perkembangan lesi. Reseptor progesteron yang terekspresikan pada sel epitel malformasi vena kavernosa dapat menjelaskan prevalensi kejadian lebih besar pada wanita, walaupun hubungannya secara langsung belum dapat dibuktikan. Efek hormonal tidak setinggi pada malformasi limfatik yang sering eksaserbasi saat pubertas. Pada wanita yang terdiagnosis setelah menopause dan tingkat hormon telah berkurang, malformasi vena kavernosa tidak berkembang dengan ukuran lesi tetap stabil atau mengecil.

Kecenderungan lokasi anatomis dari malformasi vena kavernosa adalah sepertiga tengah orbita dan muncul lebih banyak pada spasio intrakonal. Beberapa studi menyatakan bahwa insiden lesi intrakonal ini lebih tinggi pada posisi lateral dari saraf optik. Lesi intrakonal menyebabkan proptosis aksial yang merupakan gejala paling sering pada malformasi vena kavernosa pada 70% kasus. Proptosis juga dapat disertai dengan perubahan posisi bola mata, terutama ke arah bawah. Derajat perkembangan proptosis bervariasi, terhitung sekitar 2 mm per tahun. Saat pemeriksaan klinis, proptosis terukur rata-rata sekitar 5 mm.

Gangguan visus adalah tanda tersering setelah proptosis. Pada beberapa studi, gangguan visus terjadi pada 50% pasien dan biasanya tidak lebih buruk dari 20/40. Sering kali terjadi perubahan ke arah hiperopia akibat dari penekanan posterior bola mata. Gangguan gerak bola mata dan

strabismus ditemukan pada 20–30% pasien. *Choroidal fold (retinal striae)* dan perubahan diskus optikus dapat juga terjadi. Akibat efek massa malformasi vena kavernosa, terjadi perubahan diskus optikus yang bervariasi, mulai dari elevasi diskus optikus dan dilatasi vena diskus optikus sampai dengan papil atrofi. Nyeri dilaporkan dengan angka yang bervariasi mulai dari 6,5% sampai dengan lebih dari sepertiga pasien. Pasien sering mengeluhkan sensasi penekanan, terutama pada pasien pria muda. Gejala yang jarang, meliputi pandangan double, edema palpebra, dan sensasi benjolan. *Gaze-evoked amaurosis* adalah gejala yang jarang terjadi dan dihubungkan dengan keberadaan lesi orbita intrakonal dan ekstrakonal, yang menyebabkan inhibisi akson transien atau iskemik saraf optik. Remodeling tulang dan kalsifikasi intralesi dapat muncul.

Malformasi vena kavernosa tampak berbatas tegas pada pencitraan CT scan dan MRI. CT scan menjadi pilihan utama pencitraan karena lebih murah dan cepat. Pemeriksaan ini juga dapat membantu menentukan rencana tindakan operasi karena dapat menunjukkan hubungan anatomis dan penanda tulang sekitar lesi. Gambaran pada CT scan adalah lesi berbatas tegas, berbentuk bulat hingga oval, lebih terang (*hyperattenuating*), dan homogen. Lesi dapat mendorong bola mata dan struktur sekitarnya. Gambaran CT scan dengan kontras bervariasi, mulai dari pewarnaan fokal pada fase dini, hingga tampak heterogen dan *difuse* pada fase *intermediate* dan fase lanjut. Bentuk nodular dengan CT scan kontras dapat terjadi pada fase dini yang menunjukkan pembuluh kecil yang menyuplai lesi. Pemeriksaan dengan valsalva manuver tidak menunjukkan kemampuan membesar (*distensible*). Pemeriksaan *imaging* ini tidak menunjukkan perlekatan pada otot bola mata ataupun nervus optikus, meskipun mungkin dapat muncul perlekatan dengan jaringan sekitar dan tulang orbita.

Pemeriksaan *imaging* dengan USG akan memberikan gambaran lesi berbentuk bulat dan berbatas tegas karena memiliki pseudokapsul. USG juga memberikan gambaran ekoreflektifitas internal sedang sampai tinggi dan *attenuation* moderat. Penekanan bola mata dapat disebabkan oleh lesi yang besar, tetapi sulit terlihat pada USG. USG Doppler dapat menolong membedakan dengan malformasi *vena distensible*.

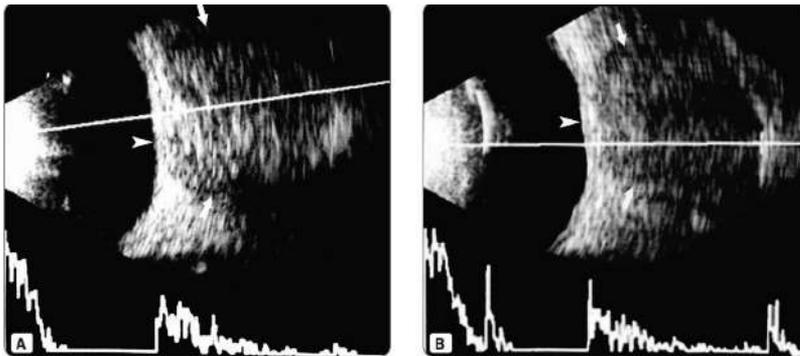
Pemeriksaan MRI pada lesi merupakan pemeriksaan tambahan untuk persiapan operasi. Pada MRI, menunjukkan lesi yang berbatas tegas,



Gambar 4.14

Malformasi vena kavernosa gambaran CT aksial dengan kontras menunjukkan massa intrakonal peningkatan kontras (titik) dan berbatasan langsung dengan muskulus rektus lateralis (panah hitam). Massa menyebabkan deviasi medial pada nervus optikus (panah putih)

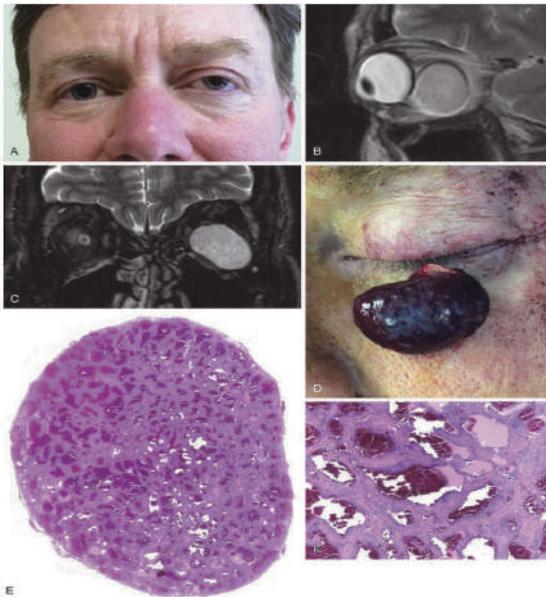
(Sumber: Smoker *et al.*, 2008)



Gambar 4.15

(A) dan (B) Ekogram *B-scan* pada gambaran aksial, horizontal, dan vertikal menunjukkan massa lesi intrakonal berbatas tegas (panah). Massa ini menyebabkan lekukan bola mata (mata panah). Vektor *A-scan* menunjukkan *spikes* lesi yang ber-reflektifitas tinggi dan *attenuation* moderat. Massa terbukti sebagai malformasi vena kavernosa secara histologi

(Sumber: Bhende *et al.*, 2013)



Keterangan: **A.** Pasien proptosis perlahan, perubahan posisi bola mata ke arah depan, pseudoptosis, dan hiperopia. **B.** Irisan sagittal MRI T2-*weighted* massa bulat, retrobulbar, perubahan posisi bola mata ke arah superior dan anterior. **C.** Irisan koronal MRI T2-*weighted* tanpa kontras, massa septa-septa halus intralesi. **D.** Makros menunjukkan pseudokapsul *fibrous* dengan nodul-nodul halus dan karakteristik warna merah hingga ungu gelap. **E** dan **F.** pewarnaan H&E pada pemeriksaan histologi.

Gambar 4.16

Karakteristik Malformasi Vena Kavernosa

(Sumber: Fay *et al.*, 2017).

homogen, isointensitas, atau sedikit hipointensitas pada pencitraan T1-*weighted* dan hiperintensitas otot pada pencitraan T2-*weighted*. Secara patologi, lesi berbatas tegas dan dilapisi oleh pseudokapsul *fibrous* dengan ketebalan yang bervariasi. Di dalam lesi dapat terlihat septa-septa dan lumen vaskularnya menunjukkan separasi sel-sel darah merah dari plasma serum sebagai hasil darah yang stagnan.

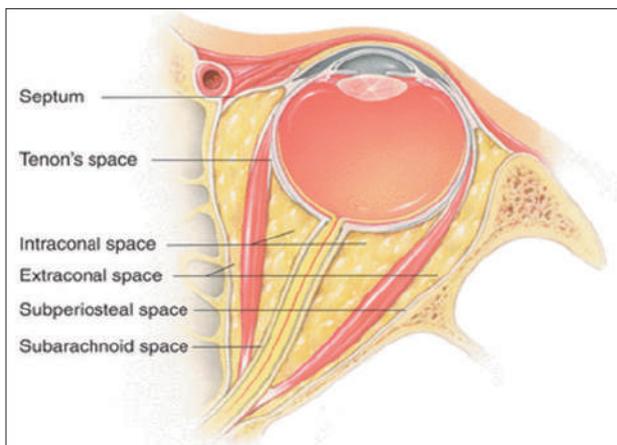
Lesi malformasi vena kavernosa tidak memiliki batas tegas, berupa benjolan nodus atau makula eritematosa yang berwarna merah keunguan. Bila lesi ditekan, akan mengempis dan menggembung kembali bila tekanan dilepas. Kelainan ini terdiri dari elemen vaskular yang matang. Malformasi vena kavernosa kadang-kadang terdapat pada lapisan jaringan yang bagian dalam, pada rongga orbita, otot, atau organ dalam lainnya. Malformasi vena kavernosa jarang mengalami involusi spontan. Malformasi vena kavernosa merupakan jenis *non-distensible* aliran rendah (*low-flow*) dan secara histologis memberi gambaran lesi tersusun saluran pembuluh darah

yang iregular, tidak terdapat jaringan parenkim dan lokasinya di profundus. Secara makroskopis berupa tumor yang berkapsul dan tumor tampak seperti bunga karang atau sarang tawon yang dilapisi oleh kapsul. Secara mikroskopis, tampak pembuluh kavernosa dan sinusoid vaskular kavernosa yang luas dipisahkan oleh septum jaringan ikat stroma yang terdiri dari 1–5 lapisan otot polos pipih, jaringan fibroblas, dan lemak yang memiliki tebal bervariasi, kadang tampak trombosis intravaskular yang disertai kalsifikasi distrofik. Gambaran klinis dari malformasi vena kavernosa di antaranya adalah sebagai berikut.

Proptosis

Proptosis merupakan gejala utama malformasi vena kavernosa yang disebabkan adanya massa tumor yang lokasinya sebagian besar pada di daerah retrobulbar biasa intrakonal atau ekstrakonal. Jika tumor muncul di daerah intrakonal, proptosisnya memiliki tipe sentrik, sedangkan jika muncul di ekstrakonal maka terjadi proptosis tipe eksentrik.

Ada perbedaan secara umum proptosis yang disebabkan oleh tumor malformasi vena kavernosa dengan proptosis yang terjadi akibat malformasi vaskular. Proptosis akibat hemangioma ini penonjolannya terjadi secara



Gambar 4.17

Anatomi Lokasi Ekstra dan Intrakonal

(Sumber: Kazim, Katowitz & Katowitz, 2018)

lambat, tidak terdapat peran dari tekanan vena, tidak disertai dengan kelainan konjungtiva (kemosis), dan tidak didapatkan adanya pulsasi atau *bruits*.

Gangguan Tajam Penglihatan

Malformasi vena kavernosa dapat menyebabkan gejala pseudohipermetropi akibat memendeknya sumbu bola mata karena tumor retrobulber mendorong bola mata ke arah depan. Hipermetropi akibat malformasi vena kavernosa ini berkisar antara -1,50 sampai +9,50 dioptri, serta dapat juga menyebabkan gambaran *striae* pada retina penderita. Penurunan tajam penglihatan ini dialami oleh hampir 50% penderita malformasi vena kavernosa karena adanya penekanan saraf optik yang mengakibatkan papiledema atau papil atrofi. Penurunan tajam penglihatan secara umum dimulai dengan munculnya gangguan pandangan sentral atau pelebaran bintik buta.



Gambar 4.18

Gambaran Makula Retina Malformasi Vena kavernosa

(Sumber: <http://retinatoday.com/2015/08/retinal-hemangiomas-understanding-clinical-features-imaging-and-therapies>)

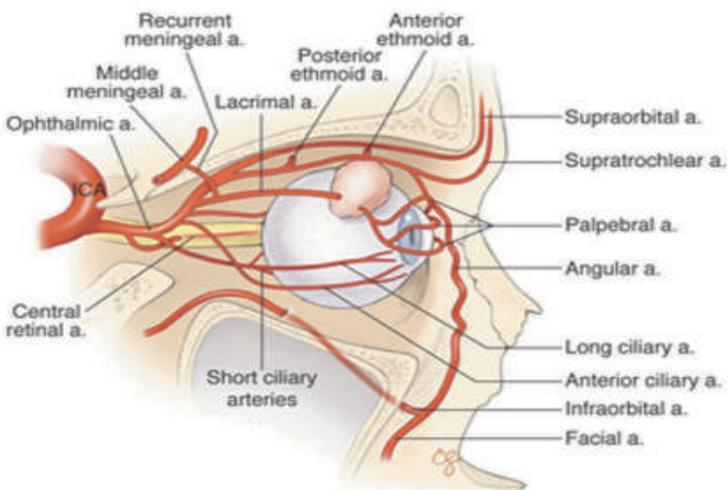
Gangguan Pergerakan Bola Mata

Gangguan pergerakan bola mata pada penderita malformasi vena kavernosa yang muncul tergantung dari besar kecilnya masa tumor. Gejala yang sering muncul di antaranya adalah diplopia dan strabismus. Gangguan gerakan bola mata akibat desakan tumor pada otot ekstraokuler.

MALFORMASI VASKULAR SEDERHANA

Malformasi Arteri Vena

Aliran darah utama yang berperan mengalir orbita adalah arteri oftalmika cabang pertama dari arteri karotis interna. Kontribusi yang lain berasal dari cabang-cabang arteri karotis eksterna, yaitu arteri fasialis dan arteri maksila interna. Arteri oftalmika berjalan di dalam nervus optikus di intrakranial menembus duramater sepanjang kanalis optikus dan memasuki rongga orbita. Cabang besar dari arteri oftalmika yaitu menuju arteri retina sentralis, cabang arteri ke otot-otot ekstraokuli, dan arteri siliaris posterior.



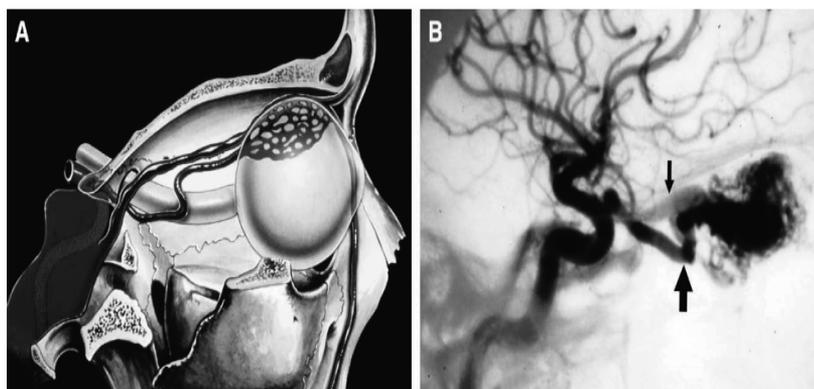
Gambar 4.19

Suplai Arteri ke Orbita dan Bola Mata

(Sumber: Foroozan *et al.*, 2016)

Malformasi arteri vena adalah lesi paling jarang di antara malformasi vaskular. Lesi ini adalah kelainan kongenital yang berasal dari sistem arteri, sistem vena atau keduanya, memiliki hemodinamik aliran tinggi (*high-flow*), memiliki hubungan dengan arteri dan vena yang secara langsung jaringan kapiler normal, serta membentuk nidus sentral dengan banyak arteri penyuplai dan aliran vena.

Malformasi arteri vena sering mengenai pasien anak-anak dan dewasa muda, dengan sebagian besar usia pasien di antara 20–40 tahun. Wanita lebih sering terkena dibandingkan pria, dengan rasio 1,5 : 1. Salah satu penelitian terbesar melibatkan 81 pasien dengan malformasi arteri vena kepala dan leher. Penelitian ini melaporkan lokasi tersering adalah pipi (31%), telinga (16%), hidung (11%), dan dahi (10%). Penelitian ini juga melaporkan 59% pasien sudah muncul saat lahir, sepuluh persen manifestasi saat anak-anak, 10 % pada usia remaja, dan 21 % lainnya pada usia dewasa. Delapan pasien menyadari pertama kali saat pubertas dan 6 pasien lain mengalami kekambuhan saat pubertas. Lima belas (15) pasien mengalami ekspansi lesi selama kehamilan. Sementara pada 22 pasien terdapat



Gambar 4.20

Skematik malformasi arterivena. **A.** aliran arteri berasal dari arteri oftalmika dan aliran vena melalui vena oftalmika superior ke sinus kavernosus dan vena angularis ke wajah. **B.** Sebuah arteriogram pasien dengan menunjukkan arteri oftalmika lebar (panah besar) dengan aliran keluar ke vena oftalmika superior (panah kecil)

(Sumber: Rootman *et al.*, 2014)

keterlibatan tulang dengan tulang maksila dan mandibula sebagai yang paling sering terlibat.

Malformasi arteri vena periokuler lebih sering terjadi pada palpebra dan jaringan lunak periorbita dibanding pada orbita, jarang melibatkan tulang dan jaringan lunak orbita. Pasien dengan aneurisma arteri vena kongenital pada retina dan otak tengah (*sindroma Wyburn-mason*) dapat menunjukkan lesi orbita ipsilateral. Malformasi arteri vena pada palpebra dan orbita dapat merupakan bagian dari lesi hemifasial masif atau berdiri sendiri.

Malformasi arteri vena merupakan lesi aliran tinggi (*high-flow*) yang membesar bukan disebabkan hiperplasia seluler, tetapi dengan mekanisme hemodinamik (penambahan aliran darah). Lesi ini dipercaya sebagai hasil kesalahan pembentukan pembuluh darah pada minggu ke-4 hingga ke-6 kehamilan. Etiologi lesi ini masih belum jelas. Salah satu teori mengemukakan bahwa lesi ini hasil dari kegagalan regresi dari pembuluh arteri vena pada pleksus *retiform* primitif. Jaringan komunikasi arteri vena tetap ada, tetapi beberapa mungkin tidak mengalirkan darah selama bertahun-tahun. Sementara itu, teori yang lain berhubungan dengan



Keterangan: (A) Malformasi arteri vena terbatas pada palpebra dan dahi. (B) Malformasi arteri vena hemifasial massif yang juga mengenai palpebra dan orbita

Gambar 4.21

Manifestasi Klinis Malformasi Arteri Vena

(Sumber: Fay *et al.*, 2017; Soebagjo, 2015)

iskemia. Teori ini didasarkan pada fakta bahwa malformasi arteri vena akan bertambah besar dengan cepat jika dilakukan ligasi di bagian proksimal. Malformasi arteri vena dorman dapat terstimulasi dengan berbagai kondisi, misalnya pada trauma, kehamilan, operasi, dan hormon.

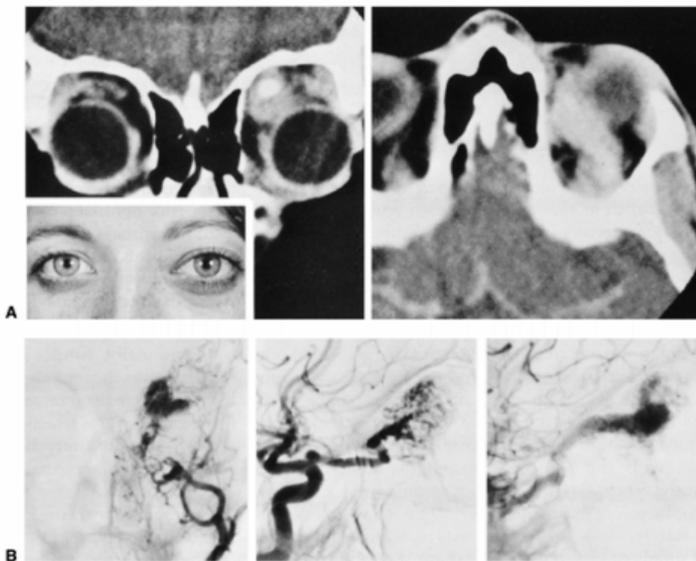
Malformasi arteri vena memiliki ciri aliran arterial cepat pada nidus sentral menuju drainase ke sirkulasi vena. Malformasi arteri vena adalah lesi vaskular paling jarang serta masih menjadi yang paling rumit dan destruktif. Biasanya bersifat laten selama usia anak-anak dan berubah menjadi lesi kulit merah muda kebiruan, hangat, dan berdenyut pada remaja. Seiring berjalannya waktu, lesi ini berkembang hingga menyebabkan perubahan distrofi kulit distrofi, perdarahan, ulserasi, dan jaringan nekrosis. Malformasi arteri vena kepala dan leher sering kali mendapat aliran dari cabang karotis interna dan eksterna.

Perjalanan penyakit dapat digolongkan menjadi beberapa tahapan menurut klasifikasi Schobinger. Tahap pertama, yaitu fase tenang, berupa lesi berwarna merah muda kebiruan, hangat, dan pintas arteri vena. Pada tahap ini menyerupai malformasi kapiler atau hemangioma involusi. Tahap kedua, fase ekspansi, yaitu kejadian fase pertama dengan tambahan perbesaran lesi, pulsasi, *bruit*, dan gambaran vena berliku atau tegang. Tahap ketiga, fase destruksi, yaitu kejadian tahap dua dengan perubahan kulit distrofi, ulserasi, perdarahan, nyeri menetap, atau jaringan nekrosis. Pada tahap ini dapat terjadi kerusakan tulang. Tahap keempat, dekompensasi, yaitu kejadian tahap tiga disertai dengan gagal jantung kongestif dan hipertrofi ventrikel kiri.

Lesi di area periokular ditandai aliran tinggi (*high-flow*). Oleh karena itu, lesi ini dapat menyebabkan pembengkakan orbita, kemosis, eksoftalmos berdenyut, *bruit*, peningkatan tekanan episklera, dan intraokuli. Apabila nidus terletak pada orbita bagian anterior, lesi ini dapat terlihat sebagai massa subkutan, berwarna biru, dan berdenyut. Gejala memburuk pada pagi hari dan membaik pada siang hari, berupa papil edema, peningkatan tekanan intraokuli, dan gangguan lapang pandangan sebagai akibat sindrom *steal* arteri oftalmika. Gejala pulsasi dan *bruit* dapat berkurang jika dilakukan penekanan pada arteri karotis komunis ipsilateral. Malformasi arteri vena orbita dapat tumbuh dengan cepat maupun lambat setelah periode tenang.

Perubahan hemodinamik berhubungan dengan trauma, kehamilan, ataupun perubahan hormon endokrin (seperti saat siklus menstruasi). Perubahan hemodinamik tersebut dapat menyebabkan nyeri, pertumbuhan lesi, dan gangguan neurologis. Semakin lama semakin membesar secara perlahan seiring dengan semakin banyaknya arteri yang memberi suplai darah.

Pemeriksaan CT *scan* kontras dapat menunjukkan peningkatan warna difus pada fase akhir saat lesi terwarnai secara homogen. Sedangkan pada pemeriksaan CT angiografi multidetektor *dual-phase* terlihat gambaran pembuluh darah bergerombol (*tangled vessels*) saat fase awal. Gambaran pemeriksaan MRI menunjukkan arteri terdilatasi yang kusut dan vena yang

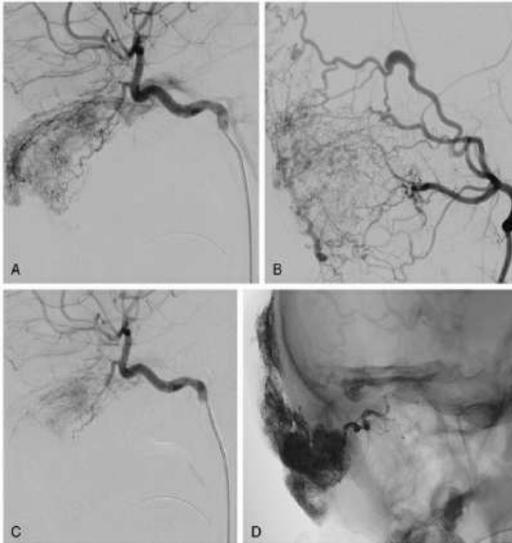


Gambar 4.22

Gambaran hemodinamik malformasi arterivena **(A)** Malformasi arterivena proptosis selama 3 tahun. Observasi klinis menunjukkan pulsasi orbita yang sinkron dengan denyut nadi. CT klasifikasi di dalam massa terwarnai kontras, berbatas kabur dan perbesaran vena oftalmika superior.

(B) Arteriografi pasien menunjukkan perbesaran arteri oftalmika **(tengah)** dan cabang-cabang carotis eksterna **(kiri)** menyuplai jaringan pembuluh yang ganjil, pada drainase awal menunjukkan perbesaran vena oftalmika superior **(kanan)**

(Sumber: Rootman *et al.*, 2003)



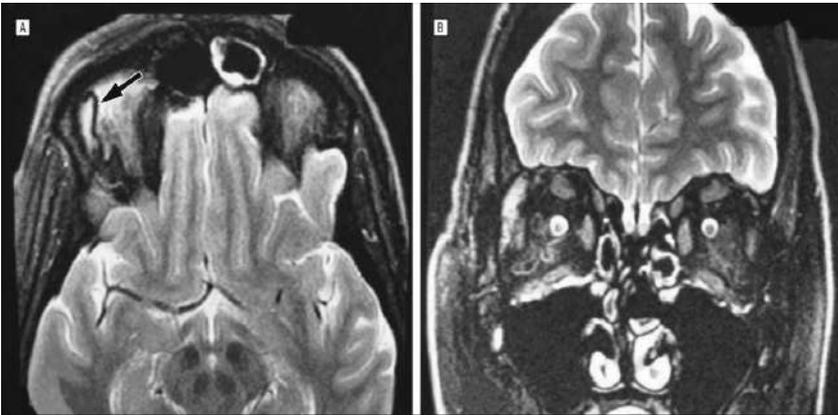
Keterangan: **A.** angiogram dari arteri karotis interna, tampak lateral, palpebra superior. **B.** angiogram dari sirkulasi karotis eksterna menunjukkan suplai ke lesi. **C.** Angiogram setelah embolisasi menunjukkan penyusutan nidus palpebra superior. **D.** gambaran Fluoroskopi, sisi lateral, menunjukkan materi emboli *radiopaque* menyumbat pembuluh-pembuluh penyuplai

Gambar 4.23
Angiogram Malformasi Arteri Vena Palpebra
(Sumber: Fay *et al.*, 2017)

terhubung pada lesi. Lesi ini juga menunjukkan *flow void* pada pencitraan T1 dan T2-*weighted spin echo* dan tampak hiperinten pada pencitraan T2-*weighted gradient echo*. Gambar 4.22 menandakan lesi memiliki sifat hemodinamik aliran tinggi (*high-flow*).

Malformasi arteri vena adalah satu-satunya malformasi yang membutuhkan diagnostik angiografi. Gambaran angiografi menunjukkan arteri proksimal terdilatasi terisi kontras dengan cepat dan perbesaran vena-vena drainase. Angiografi juga dapat menunjukkan nidus. Lesi orbita sering mendapat suplai dari arteri karotis eksterna dan paling baik dilihat dengan angiografi. Namun, sebaiknya dilakukan pemeriksaan pencitraan yang non-invasif terlebih dahulu.

Meskipun angiografi masih menjadi standar pemeriksaan pencitraan, angiografi non-invasif kini mengalami kemajuan menjadi lebih akurat dari sebelumnya. *Magnetic resonance angiogram* (MRA) telah terbukti menjadi pemeriksaan penting yang dapat digunakan untuk pemeriksaan awal sebelum tindakan. MRA memiliki resolusi tinggi sehingga dapat menunjukkan arteri penyuplai dan dapat menunjukkan lokasi nidus.



Keterangan: (A) Potongan axial menunjukkan malformasi vaskular di superotemporal orbita dengan ciri *flow void* (panah). (B) Potongan koronal menunjukkan malformasi vaskular di superotemporal kanan dengan pembuluh darah di intrakanal

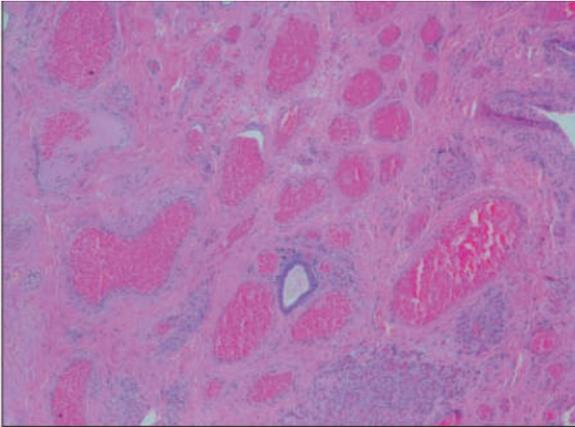
Gambar 4.24

Gambaran MR (T1, dengan kontras) dari Orbita

(Sumber: Warriar *et al.* 2008)

Pemeriksaan USG dan pencitraan doppler dapat dipakai untuk menunjukkan aliran tinggi (*high-flow*) sistolik dan diastolik, *shunting* arteri vena, dan gambaran gelombang arteri pada vena dapat menunjukkan tanda aliran yang berdenyut. Secara histologi, yang perlu diperhatikan yaitu komponen-komponen yang terdiri atas elemen arteri-arteri dan vena-vena yang saling terhubung dengan nidus dari sel-sel stroma di tengahnya, dan tanpa perantara jaringan kapiler. Pertumbuhan terjadi dengan penambahan arteri penyuplai dan perbesaran vena.

Secara klinis, diagnosis hemangioma mudah ditegakkan, terutama jika gambaran lesinya khas, tetapi pada beberapa kasus hemangioma sulit untuk ditegakkan, terutama pada hemangioma yang terletak lebih dalam. Diagnosis hemangioma selain dengan gejala klinis juga dapat ditegakkan dengan pemeriksaan penunjang lain. Penggunaan teknik pencitraan membantu dalam membedakan kelainan pembuluh darah dari beberapa proses neoplasma yang agresif.



Gambar 4.25
Potongan histologi dengan vena dan arteri ukuran sedang. Sesuai dengan gambaran malformasi arteri vena (*hematoxylin-eosin* perbesaran 20x)
(Sumber: Warriar *et al.* 2008)

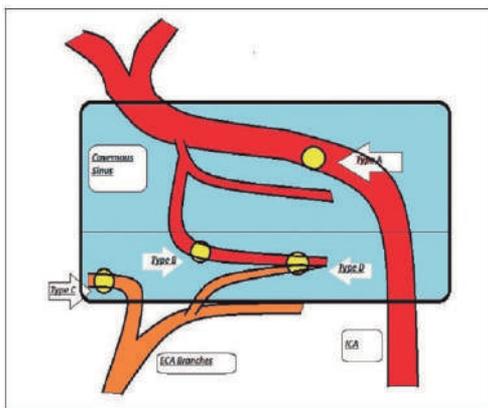
Fistula Arteri Vena

Fistula arteri vena adalah suatu hubungan abnormal antara arteri dan vena. Fistula ini dapat bersifat kongenital atau didapat. Fistula yang didapat disebabkan oleh prosedur hemodialisis, infeksi, trauma, atau akibat erosi aneurisma. Etiologi dan faktor risiko fistula arteri vena ini dapat terjadi pasca kateterisasi jantung, kongenital, luka pada kulit, atau komplikasi operasi. Predileksi fistula ini umumnya terjadi di tungkai, tetapi dapat terjadi pula di otak, paru, dan lengan. Fistula arteri vena yang kecil mungkin tidak menimbulkan gejala, tetapi fistula yang besar dapat menimbulkan gejala. Penatalaksanaan fistula arteri vena ini adalah embolisasi endovaskular, bedah mikro, dan radiosurgeri stereotatik. Pada penatalaksanaan embolisasi endovascular, dilakukan prosedur memasukkan kateter ke dalam arteri femoralis dan arteri lain, kemudian dipandu oleh pencitraan fluoroskopi atau sinar-X. Setelah itu, disuntikkan kontras sehingga dapat melihat lokasi fistula, dilanjutkan disuntikkan material ke lokasi yang tepat tempat arteri dan vena bertemu menggunakan jenis materi kumparan, balon, lem embolisasi, partikel embolisasi, bahan embolisasi (*onyx*), dan colokan pembuluh darah (*plugs*).

Fistula tersebut mencapai puncak pada usia 55–60 tahun dan sekitar 20% kasus terjadi pada usia 15–45 tahun. Fistula ini menyumbang 3–18% dari seluruh kasus stroke. Beberapa kasus yang sering muncul adalah fistula karotis sinus kavernosus. Fistula karotis sinus kavernosus merupakan

kelainan yang disebabkan adanya fistula antara arteri karotis dan sinus kavernosus. Kelainan ini sebelumnya didahului oleh terjadinya trauma dan dapat diklasifikasikan menurut lokasi terjadinya trauma. Fistula karotis sinus kavernosus terjadi karena robeknya dinding dari arteri karotis interna intrakavernosus atau cabangnya, baik traumatik maupun spontan. Hal ini menyebabkan sirkulasi yang pendek dari darah arteri ke vena dari sinus kavernosus. Fistula karotis sinus kavernosus langsung (merupakan jenis Fistula karotis sinus kavernosus yang paling sering, sekitar 70–90%) ditandai oleh adanya hubungan langsung antara segmen intrakavernosus dari arteri karotis interna dan sinus kavernosus. Fistula ini biasanya mempunyai kecepatan aliran darah arteri yang kuat dan umumnya disebabkan oleh robekan traumatik pada dinding arteri. Fistula karotis sinus kavernosus menurut klasifikasi *Barrow von Fistula Karotis-Sinus Kavernosus* dibagi menjadi fistula yang langsung dan fistula yang tidak langsung (dural) dengan tipe A–D yang dijelaskan sebagai berikut.

Fistula karotis sinus kavernosus langsung (tipe A): adanya hubungan (dengan aliran yang kuat) antara arteri karotis interna dan sinus kavernosus yang dapat disebabkan oleh trauma ataupun spontan. Sedangkan fistula karotis sinus kavernosus yang tidak langsung, yakni adanya hubungan (dengan aliran yang lemah) antara arteri duramater ke sinus kavernosus. Fistula jenis ini dibagi menjadi tipe B: berasal dari percabangan meningens arteri karotis interna; tipe C: berasal dari percabangan meningens arteri karotis eksterna; tipe D: berasal dari percabangan meningens arteri karotis interna dan arteri karotis eksterna.



Gambar 4.26

Jenis Fistula Karotis Kavernosa

(Sumber: Karadag *et al.*, 2011)



Gambar 4.27

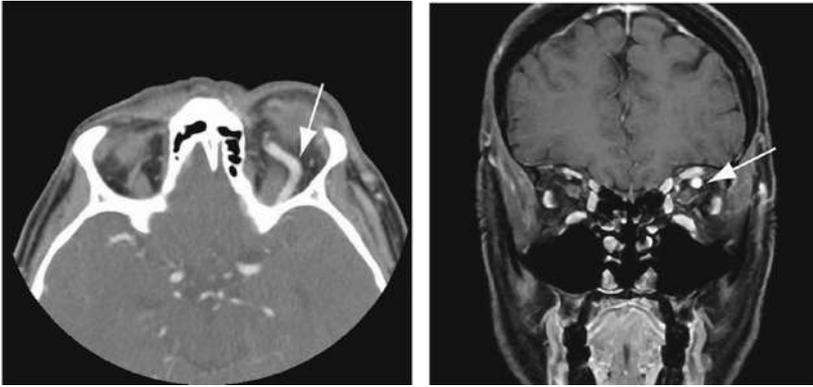
Bentuk fistula karotis kavernosa dengan proptosis yang disebabkan arterilisasi episklera dan konjungtiva pada mata kiri.

(Sumber: Karadag *et al.*, 2011)

Gejala utama fistula ini adalah onset yang cepat dan pulsatil eksoftalmus, kongesti konjungtiva, kemosis, perdarahan subkonjungtiva, oftalmoplegi, dan peningkatan tekanan intraokuli. Pulsatil eksoftalmus tersebut disertai dengan pelebaran dan berkelok-keloknya vena epibulbar atau lazim disebut “*corkscrew*”. Melalui pemeriksaan auskultasi akan didapatkan suara bisung “*bruit*”.

Diagnosis fistula ini ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis dan penunjang. Berdasarkan pemeriksaan klinis dapat ditemukan bengkak dan merah pada lokasi fistula, vena yang menonjol (*bulging*), dan penurunan tekanan darah. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan adalah MR angiografi atau angiografi endovaskular. Tata laksana fistula ini adalah tindakan endovaskular yaitu embolisasi. Pemeriksaan menggunakan funduskopi pada mata akan memberikan gambaran berupa dilatasi dari vena dengan pulsasi spontan, pendarahan retina, edema diskus optik, dan oklusi vena.

Pemeriksaan *neuroimaging* seperti CT *scan* atau MRI akan menunjukkan dilatasi vena oftalmika superior, penebalan otot-otot di sekitar orbita, dan gambaran konveks pada dinding lateral bola mata. Pemeriksaan paling dianjurkan adalah menggunakan arteriografi dengan kateterisasi dan menghasilkan hasil yang lebih pasti.



Gambar 4.28

Gambaran fistula arteri vena dengan MRI dan CT angiogram. Kiri: MRI, sisi koronal, menampakkan dilatasi vena oftalmika superior dengan pembesaran otot-otot rektus levator. Kanan: CT angiogram. Arteri intrakranial dan vena oftalmika superior telah terjadi penyatuan.

Tata laksana pada arterivena tidak banyak memberikan efek dengan obat-obatan. Penanganan intervensi sangat memberi kemajuan dengan alat-alat yang mampu mencapai tempat terjadi fistula. Penanganan pada fistula karotis kavernosa bisa dilakukan dengan embolisasi kateter dengan tingkat keberhasilan sekitar di atas 85%. Pasien biasanya akan segera merasakan penurunan keluhan. Pada fistula kavernosa dural yang kecil biasanya akan menutup dengan sendirinya. Dari data terbaru menunjukkan bahwa pasien dengan fistula jenis ini berisiko lebih tinggi untuk terjadi pendarahan intrakranial disebabkan terjadi arterialisasi sistem vena. Oleh karena itu, beberapa peneliti merekomendasikan penatalaksanaan yang lebih agresif.

MALFORMASI VASKULAR ASOSIASI DENGAN KELAINAN LAIN

Sindrom Klippel Trenaunay

Sindrom Klippel-Trenaunay (SKT) pertama kali dideskripsikan pada tahun 1900 oleh Klippel dan Trenaunay, yang menggambarkannya sebagai suatu sindroma osteohipertropik varikose nevus. Pada tahun 1918, Weber menambahkan fistula arteriovenosa ke sindroma ini. Oleh karena itu, sindroma ini secara bergantian digunakan sebagai sindrom KTS (Klippel-Trenaunay) atau KTW (Klippel-Trenaunay-Weber). Klippel dan Trenaunay

Tabel 4.2. Klasifikasi Sindrom Klippel-Trenaunay

Level	Symptom Severity
I	Venous dysplasia Phlebectasic dysplasia (KTS)
II	Arterial dysplasia
III	Arterial and associated venous dysplasia Phlebarterectasia (no arteriovenous shunt) Angiodysloaisas with shunt (KTWS)
IV	Mixed angiodysplasia (atypical KTS)

(Sumber: Meier, 1999)

mengklasifikasikan empat kategori berdasarkan tingkat keparahan penyakit tersebut. Sindrom ini merupakan kelainan non hereditier yang jarang menyebabkan glaukoma sekunder atau hemangioma pada mata. Manifestasi klinis sindroma ini terdiri dari 3 kelainan utama, yaitu

1. malformasi pembuluh darah kapiler tipe nevus flameus dan/atau malformasi limfatik
2. varikosa vena atau fistula arterivenous atau keduanya
3. hipertrofi jaringan lunak dan tulang.

Sindroma ini terdiri atas *nevus flameus* pada satu atau beberapa ekstremitas, biasanya sering mengenai ekstremitas bawah dengan hipertrofi jaringan lunak dan tulang pada sisi yang sama. Lesi berupa nodul atau plak dengan warna keunguan, biasanya pada jari-jari kaki tetapi bisa juga pada kaki atau lengan bagian dorsal. Bila terjadi malformasi pada vena profundus maka akan meningkatkan risiko trombosis dan emboli paru-paru. Keterlibatan organ viseral berhubungan dengan peningkatan morbiditas sekunder hingga terjadi perdarahan organ dalam. Terjadinya *hemangioma serebral* dapat menyebabkan epilepsi dan retardasi mental.

Sindrom Klippel-Trenaunay adalah kelainan bawaan yang langka dengan ekspresi variabel dengan etiologi yang tidak diketahui. Angka kejadian yang dilaporkan adalah sekitar 1:27.500 bayi baru lahir. Angka kejadian lain didapatkan sekitar 1 : 100.000 dengan prevalensi paling sering pada laki-laki sekitar 25 : 100.000 terhadap wanita tanpa kecenderungan ras serta wilayah geografis. Di Indonesia, belum ada laporan data mengenai

angka kejadian sindrom Klippel-Trenaunay. Kelainan pada sindrom Klippel-Trenaunay sampai saat ini masih belum diketahui secara pasti, tetapi dapat dihipotesiskan bahwa perubahan mesodermal embrionik yang mengakibatkan peningkatan angiogenesis sehingga terjadi peningkatan aliran vaskular yang menyebabkan hipertrofi jaringan dan perubahan vaskular. Para peneliti setuju bahwa sebagian besar kasus disebabkan oleh mutasi poligenik yang tidak merata, didapatkan hubungan yang signifikan antara gen faktor angiogenik AGGF1 dan sindrom Klippel-Trenaunay.

Trias yang terdapat pada pasien sindrom Klippel-Trenaunay terdiri dari malformasi pembuluh darah, hipertrofi tungkai serta varises atau malformasi vena. Varises atau malformasi vena adalah gejala yang paling khas pada pasien. Setidaknya dua dari tiga gejala utama harus ada untuk menegakkan diagnosis. Gambaran lain yang mungkin terlihat adalah hiperkidrosis, kelainan skoliosis dan gaya berjalan, serta malformasi vena neuroaksial.

Manifestasi vaskular berupa gejala *port wine stain* yang paling umum dari gejala sindrom Klippel-Trenaunay akibat dari malformasi kapiler. Oleh karena itu, identifikasi dari bercak kemerahan atau keunguan gelap pada pemeriksaan fisik bisa menjadi salah satu gejala klinis yang terlihat yang bisa terlihat pada bagian tubuh mana pun. Bercak di kulit tersebut muncul dari saat lahir, *port wine stain* akan tetap berukuran sama dan tidak mengecil. Namun, untuk intensitas warna dapat menurun seiring bertambahnya usia.

Hipertrofi tulang dan jaringan lunak juga merupakan manifestasi klinis dari sindrom Klippel-Trenaunay. Hipertrofi terjadi secara unilateral pada anggota gerak penderita, sekitar 80% hingga 85% kasus. Namun, dalam beberapa kondisi dapat juga terjadi secara bilateral. Hipertrofi tulang dapat memengaruhi perkembangan tulang pada anggota tubuh penderita sehingga menyebabkan perbedaan panjang tungkai kaki. Keadaan polidaktili dan makrodaktili juga merupakan manifestasi umum yang terlihat pada sindrom Klippel-Trenaunay karena terjadi hipertrofi pada tulang. Hipertrofi jaringan lunak dapat dilokalisasi atau difus yang dapat memengaruhi seluruh anggota tubuh.

Selain itu, munculnya varises merupakan manifestasi klinis yang merupakan pelebaran pembuluh darah vena pada penderita sindrom Klippel-Trenaunay dan biasanya muncul di sisi lateral ekstremitas anggota

tubuh. Munculnya varises yang besar secara kosmetik tidak menarik serta menimbulkan rasa tidak nyaman bagi penderita. Jika tidak ditangani, varises dapat menyebabkan kongesti vena pada tungkai. Untuk mengevaluasi tingkat keparahan varises dapat dilakukan melalui evaluasi klinis atau dengan pemeriksaan sonografi.

Perubahan oftalmologi yang paling sering dijumpai pada penderita sindrom Klippel-Trenaunay adalah hemangioma koroid yang mirip dengan gejala sindrom Stuart Webber. Glaukoma juga dapat terjadi dikaitkan dengan malformasi bilik mata depan atau karena peningkatan tekanan vena episkleral seperti pada sindrom Stuart Webber.

Dalam beberapa studi kasus dilaporkan juga perubahan pada mata, yaitu telangiectasia konjungtiva, strabismus, kelemahan okulosimpatetik, Marcus-Gunn pupil, koloboma iris dan heterokromia, katarak, kiasma dan glioma nervus optik bilateral, drusen nervus optikus, mielinisasi dari lapisan serat saraf retina, serta displasia retina dengan proliferasi saraf astrositik. Sangat sedikit informasi yang tersedia dalam literatur mengenai manajemen terapi dari manifestasi pada mata sindrom Klippel-Trenaunay, tetapi terapi dapat tumpang tindih dengan manajemen glaukoma dan perubahan koroid seperti yang dijelaskan untuk Sindrom Stuart Webber.

Pada beberapa studi kasus dilaporkan juga adanya perubahan manifestasi pada mata, di antaranya telangiectasia konjungtiva, strabismus, kelemahan okulosimpatetik, Marcus-Gunn pupil, koloboma iris dan heterokromia, katarak, kiasma, dan glioma nervus optik bilateral, drusen nervus optikus, mielinisasi dari lapisan serat saraf retina, serta displasia retina dengan proliferasi saraf astrositik. Informasi yang tersedia pada literatur mengenai manajemen terapi dari manifestasi oftalmik sindrom Klippel-Trenaunay sangat minim, tetapi terapi yang diberikan hanya terbatas pada gejala klinis yang muncul dan terbatas mirip dengan manajemen glaukoma serta perubahan koroid seperti yang dijelaskan pada sindrom Stuart Webber.

Pencitraan diagnostik berperan penting dalam mendiagnosis serta menentukan arah manajemen yang tepat untuk penderita sindrom Klippel-Trenaunay. Pemeriksaan menggunakan CT *scan*, MRI, dan angionografi semuanya dapat digunakan untuk mengevaluasi pasien dengan kecurigaan. Pemeriksaan USG adalah pemeriksaan yang paling sering digunakan dan menjadi pilihan pertama dalam dugaan kasus sindrom Klippel-Trenaunay.



Gambar 4.29

Port Wine Stain

Wajah Bilateral dan
Galukoma Mata Kiri
pada Pasien dengan
sindrom Klippel-
Trenaunay

(Sumber: Solmaz *et al.*,
2015)

Pemeriksaan sonografi tersebut memiliki kemampuan pencitraan yang dinamis sehingga mampu memberikan informasi anatomi dan fisiologis seperti dapat memastikan keberadaan atresia vena atau fistula arteriovenosa. Untuk parameter fisiologis dapat mengetahui keberadaan dan tingkat insufisiensi dari vena.

Untuk kasus *port wine stain* pada wajah, penatalaksanaan yang dapat dilakukan yaitu tindakan laser. Keberhasilan laser tergantung pada lokasi deformitas. Lesi pada dahi hasilnya lebih baik dibandingkan lesi di wajah. Apabila tidak diobati selama bertahun-tahun nantinya akan memiliki kecenderungan untuk menebal dan menjadi lebih gelap. Dalam beberapa kasus, nodularitas bahkan dapat berkembang. Selain itu, lesi *port wine stain* dapat dihilangkan dengan fotokoagulasi dan operasi *debulking* jika ada perubahan hipertrofik.

Pada pasien sindrom Klippel-Trenaunay dengan glaukoma, dapat dilakukan dengan mengontrol tekanan intraokular (TIO) untuk pencegahan kerusakan saraf optik. Manajemen terapi dapat diberikan tetes mata topikal, tetapi apabila pemberian tetes mata topikal tidak adekuat dapat dilakukan tindakan pembedahan. Selain itu, tindakan fotokoagulasi merupakan penanganan yang paling efektif pada kasus hemangioma koroidal. Hal tersebut berhubungan dengan adanya akumulasi cairan subretinal makula. Tujuannya adalah untuk mengurangi kebocoran dan menghancurkan tumor. Terapi fotodinamik (PDT) digunakan untuk mengurangi cairan subretinal makula serta mampu memicu atrofi pembuluh darah hemangioma dan menurunkan tingkat kebocoran pembuluh darah.

Sindrom Parkes Weber

Sindrom Parkes Weber (PWS) adalah sebuah malformasi vaskular kongenital yang ditandai oleh terjadinya malformasi kapiler, malformasi vena, malformasi jaringan limfe, serta malformasi dan fistula dari arteri-vena. Sindrom ini juga disertai oleh adanya pertumbuhan abnormal dari bagian tubuh yang biasa ditemukan pada lengan ataupun kaki.

Sindrom Parkes Weber pertama kali dikemukakan di tahun 1907 oleh dermatologis Frederick Parkes Weber yang melaporkan dua pasien yang ia temukan dengan pembesaran ekstremitas, *port-wine stain*, dan pembesaran pada arteri dan vena pada bagian tubuh yang terkena. Sindrom ini adalah sebuah kelainan kongenital yang langka, di mana belum ditemukan predileksi dari jenis kelamin, ras, maupun geografis. Pada beberapa penelitian, dilaporkan bahwa prevalensi sindrom ini terjadi pada 1:100.000 orang.

Etiologi dan patofisiologi dari sindrom Parkes Weber masih belum dapat dijelaskan. Beberapa literatur mengungkapkan kemungkinan terdapat adanya obstruksi kongenital yang terjadi pada vena dalam (*deep vein*) pada ekstremitas yang menyebabkan kelebihan sirkulasi serta adanya anomali mesodermal yang mengakibatkan pembentukan jaringan pembuluh darah dan jaringan lunak yang tidak adekuat selama periode janin. Pada beberapa penelitian terbaru, dikatakan bahwa mutasi gen RASA1 memiliki andil dalam pertumbuhan sindroma ini. Mutasi pada gen ini disebutkan spesifik terjadi pada sindrom Parkes Weber dan dapat dipakai untuk membedakannya dengan sindrom lain seperti sindrom Klippel-Trenaunay, di mana malformasi vaskular dan pembesaran abnormal pada ekstremitas juga terjadi tanpa adanya fistula dari arteri-vena.

Secara klinis, sindrom Parkes Weber meliputi adanya pembesaran ekstremitas yang disertai adanya malformasi kapiler, malformasi vena, malformasi limfatik, dan hipertrofi pada tulang dan jaringan lunak pada anggota tubuh yang terkena; serta beberapa fistula arteriovenosa yang berpotensi menyebabkan gagal jantung. Sindrom ini dapat mengenai baik ekstremitas atas dan bawah, tetapi paling sering memengaruhi ekstremitas bawah.

Beberapa gejala lain yang dapat juga terjadi antara lain *hemimegalencephaly*, kelainan pada saluran kemih, gangguan pertumbuhan dan perkembangan, polidaktili, makrodaktili, sindaktili, serta kejang. Namun, belum ada penelitian yang memberikan info lebih mendalam tentang manifestasi klinis sindrom ini pada bola mata ataupun jaringan sekitarnya.

Penegakan diagnosis penyakit ini dapat melalui pemeriksaan fisik serta *diagnostic imaging*, seperti CTA, MRI, *angiography*, dan USG Doppler *ultrasonography*. USG Doppler mampu mendeteksi adanya *arterio-venous shunts*. CTA dan MRI dapat membantu untuk melihat adanya kerusakan pada tulang maupun jaringan lunak.

Tidak ada pengobatan khusus untuk penyakit ini. Tujuan pengobatan untuk penyakit ini lebih untuk meningkatkan kualitas hidup penderita serta memperlambat perkembangan penyakit di usia dini. Pengobatan konservatif terhadap beberapa manifestasi klinis lebih dianjurkan. Skleroterapi konvensional dengan sklerosan cair dapat digunakan sebagai pengobatan paliatif pada pasien dengan sindroma Parkes Weber. Namun, terapi ini lebih efektif untuk penderita dengan ukuran malformasi yang kecil. Beberapa pilihan operasi, antara lain koreksi dismetria dengan menggunakan *physeal stapling* pada tulang paha yang terkena serta operasi *debulking* jaringan lunak.



Gambar 4.30

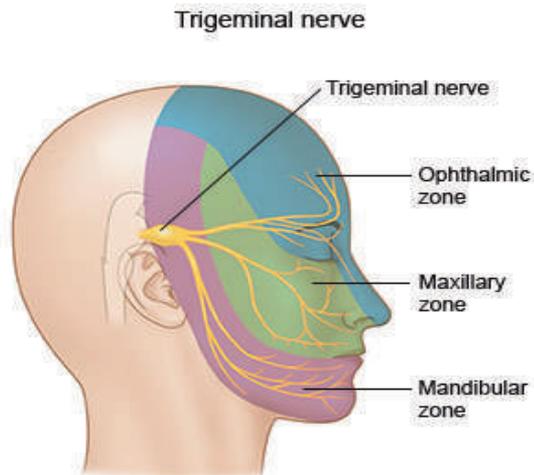
Karakteristik sindroma Parkes Weber (A) Pembesaran unilateral pada ekstremitas kanan atas. (B) CT angiografi yang menunjukkan dilatasi arteri serta pembesaran otot ekstremitas yang menunjukkan beberapa saluran vaskular kecil.

Sindrom Sturge-Weber

Sindrom Sturge-Weber merupakan sindrom hemangioma yang juga biasa disebut sebagai *encephalotrigeminal angiomatosis* karena sindrom hemangioma kongenital jenis ini dapat menyerang saraf, mata, dan kulit (*neuro-oculocutaneous*) yang rata-rata muncul saat pertama kelahiran. Malformasi pembuluh darah kapiler wajah biasa disebut “*port wine stain*” atau “*nevus flammeus*” dan biasanya muncul pada area nervus trigeminus. Sindroma ini dapat diklasifikasikan menjadi 3 kelompok berdasarkan banyaknya gejala yang muncul.

1. **Trisintomatik**, jika 3 jenis gejala muncul, yaitu mata, kulit, dan sistem saraf pusat (*central nervous system*).
2. **Bisintomatik**, jika 2 jenis gejala yang muncul, yaitu kulit dan mata atau kulit dan sistem saraf pusat yang terkena.
3. **Monosintomatik**, jika salah satu jenis gejala yang muncul, yaitu mata, kulit, atau sistem saraf pusat.

Sindrom Sturge-Weber terlokalisasi pada distribusi nervus trigeminal (V1, V2, dan V3), yaitu 1) distribusi V1/V2: aliran menuju mata dan cabang



Gambar 4.31

Lokalisasi Distribusi Nervus Trigeminal (V1, V2, V3) pada Wajah.

(Sumber: <https://www.drugs.com/cg/trigeminal-neuralgia-inpatient-care.html>).

maksila, 2) distribusi V2/V3: aliran menuju maksila dan cabang mandibula, serta 3) distribusi V1-V3: aliran menuju ke semua cabang.

Sindrom Sturge-Weber merupakan suatu kelainan kongenital yang jarang terjadi dan penyebab pastinya belum dapat diketahui. Sindrom Sturge-Weber ini tidak diturunkan (non-herediter) dan dilaporkan di Amerika Serikat angka kejadian sebesar 1 dari 20.000 sampai 50.000 kelahiran hidup. Perbandingan laki-laki dan perempuan adalah sama dalam kasus ini. Di Indonesia, sampai saat ini belum ada laporan data mengenai angka kejadian Sindrom Sturge-Weber.

Kelainan pada sindrom Sturge-Weber diakibatkan oleh adanya gangguan perkembangan pembuluh darah yang merupakan bagian dari pembuluh darah otak yang terjadi selama masa kehamilan. Kelainan ini biasa ditemukan pada area oksipital, parietal, atau daerah lain dari otak. Abnormalitas pembuluh darah ini berakibat pada fungsi otak di mana sisi otak yang terkena akan menjadi atrofi serta terjadi penumpukan kalsium pada pembuluh darah otak yang mengalami kelainan. Studi histologi dari sindrom Sturge-Weber pada angioma otak telah diketahui dari adanya abnormalitas vaskular berupa penebalan vaskular leptomeningen. Mekanisme penumpukan kalsium pada korteks diduga berhubungan dengan peningkatan permeabilitas kapiler akibat hipoksia jaringan korteks. Angiomatosis pada wajah dapat berupa bercak merah anggur yang disebut *port-wine stain*. Lesi ini terjadi karena hilangnya sel-sel nervus setempat sehingga menyebabkan berkurangnya inervasi terhadap pembuluh darah. Disfungsi neurologis disebabkan karena efek sekunder kerusakan jaringan otak dan sekitarnya.

Sindrom Sturge-Weber atau ensefalofasial angiomatosis, perubahan warna lesi dari merah terang menjadi ungu tua dan pertumbuhannya sesuai dengan proporsi tubuh penderita. Secara klinis, tampak sebagai adanya kelainan pembuluh darah kutaneus area wajah (*port-wine stain*) dengan malformasi pembuluh darah leptomeningeal ipsilateral. Secara klinis tampak adanya gambaran 1) kalsifikasi serebral, 2) kejang, 3) defisit neurologis fokal (hemianopia, hemiparesis), dan 4) kelainan kognitif yang bervariasi (dengan normal intelegensia pada beberapa pasien).

Manifestasi serangan paling sering terjadi pada tahun pertama dan serangan bertendensi menjadi lebih sering dan bertambah berat dengan

bertambahnya usia. Nevus yang muncul di kulit pada sindrom Sturge-Weber bersifat kongenital, unilateral dan melibatkan kelopak mata atas atau daerah supraorbita. Nevus tampak berwarna merah muda sampai ungu, permukaan rata dan tampak pucat apabila di tekan. Luasnya bervariasi, dapat melibatkan kelopak mata atas dan dahi, meluas ke pipi, hidung, bibir atas, mukosa nasofaring, membran koroid mata, sampai viseral lalu mengikuti perjalanan nervus trigeminus. Pada sistem saraf, muncul gejala kejang yang bersifat lokal dan kontralateral dan dapat berkembang menjadi kejang umum pada anak-anak hingga usia 4 tahun. Kejang terjadi karena adanya iritasi kortikal oleh serebral angioma. Epilepsi dan hemiparesis juga dapat terjadi. Hemiparesis terletak kontralateral terhadap letak nevus dan terjadi sekunder akibat iskemia dan trombosis. *Strokelike episode* dan retardasi mental bisa terjadi akibat kejang umum yang lama sehingga meningkatkan atrofi otak akibat hipoksia yang luas.

Manifestasi sindrom ini pada mata muncul berupa glaukoma yang terjadi apabila mengenai nervus optikus. Terjadi karena adanya obstruksi pada sudut mata yang meningkatkan tekanan vena episklera atau karena meningkatnya produksi air mata oleh angioma koroidal atau badan silier. Buftalmos adalah pembesaran bola mata karena longgarnya selaput pembungkus bola mata yang terjadi bersamaan dengan glaukoma.

Diagnosis sindrom Sturge-Weber ditegakkan berdasarkan gejala klinis, gambaran fasial, dan temuan dari pemeriksaan MRI. Pemeriksaan oftalmologi diperlukan untuk mendiagnosis glaukoma. Rontgen kepala tampak suatu gambaran *tram line* yang merupakan suatu proses kalsifikasi melingkar intrakranial pada 60% penderita, pada sisi yang sama dengan hemangioma dengan gambaran khas *double contour*. USG mata bisa menunjukkan adanya penebalan difus koroid yang mengarah ke koroidal hemangioma. Kalsifikasi dapat di evaluasi dari foto rontgen kepala. CT *scan* kepala adalah modalitas terbaik untuk mendeteksi adanya kalsifikasi dan juga kelainan lain seperti atrofi kortikal dan peningkatan kontras di leptomeningeal. MRI parenkim otak dengan kontras adalah pilihan pemeriksaan penunjang lain yang direkomendasikan. Lokasi tersering adalah oksipital dan parietal/temporal lobus posterior. Angioma koroidal dapat di evaluasi dari MRI sebagai peningkatan *enhancement* sepanjang koroidal layer dari bola mata. Elektroekografi perlu dilakukan apabila

terdapat kejang. Pada pemeriksaan ini, akan tampak penurunan amplitudo dan frekuensi aktivitas elektrookografi pada hemisfer yang terkena.

Evaluasi secara lengkap kondisi oftalmik pasien dengan sindrom Sturge-Weber termasuk pemeriksaan tekanan intra okuler juga diperlukan. Pada sindrom Sturge-Weber, risiko kejadian glaukoma dapat mencapai 31,8% dan sulit untuk di terapi. Terapi inisial dapat efektif dengan pemberian tetes mata topikal. Terapi pembedahan diindikasikan pada kasus onset awal dan apabila dengan terapi medikamentosa tidak adekuat. Manajemen kejang adalah kunci untuk mencegah adanya kelainan neurologis yang progresif dan risiko manifestasi neurologi mencapai 54,5%. Pemberian benzodiazepin dapat diberikan sebagai terapi awal sebelum terapi definitif kelainan otaknya ditetapkan. Episode stroke dapat diberikan aspirin 3–5 mg/kgBB/hari dan juga rehidrasi selama serangan berlangsung. *Port wine stain* area wajah dapat dikonsulkan pada ahli kulit dan evaluasi oleh ahli mata apabila terdapat distribusi lesi ke arah mata. Kelainan neurologis fokal meliputi hemiparesis dan penyempitan lapangan pandang dapat dikonsultasikan secara multidisiplin dengan rehabilitasi medis. Dukungan secara psikososial dari keluarga penting. Peningkatan tingkat stres pada pasien sindrom Sturge-Weber perlu diwaspadai bahkan pada pasien hanya dengan lesi vaskular di wajah saja. Terapi secara komprehensif dan multidisiplin sangat diperlukan untuk memajemen pasien. Apabila hemangioma ini terkena lokasi saraf terutama saraf trigeminal maka manifestasinya bisa mengarah ke sistem saraf pusat dan otak. Jika menyerang mata, dapat bermanifestasi pada glaukoma. Semakin banyak cabang nervus trigeminal yang terlibat maka semakin besar risiko manifestasi neurologi dan glaukoma.

Sindrom Maffucci

Sindrom Maffucci adalah suatu sindrom tumor tulang rawan dengan karakteristik seperti deformitas tulang yang disertai dengan malformasi pembuluh darah vena. Sindrom ini merupakan gabungan dari 3 tipe vaskular yaitu hemangioma kavernosa, *phlebectasia*, dan limfangiektasis-limfangioma. Sindrom Maffucci ini tidak memiliki pola pasti dari keturunan keluarga dan muncul secara sporadik serta merupakan suatu kelainan kongenital yang jarang terjadi dan manifestasi pada masa anak-

anak dan pubertas. Dengan ditandai adanya multipel enkondroma, suatu kista kartilago yang berada di sumsum tulang yang berhubungan dengan multipel hemangioma dan limfangioma. Penyebab pasti sindrom ini belum dapat diketahui. Angka kejadian di Amerika Serikat diperkirakan terjadi kurang dari 100 kasus. Perbandingan antara laki-laki dan perempuan adalah sama. Di Indonesia, belum ada laporan data mengenai angka kejadian sindrom Maffucci.

Kelainan pada sindrom Maffucci diakibatkan oleh adanya mutasi somatik heterozigot dalam gen *dehydrogenase* 1 dan 2. Kelainan ini memengaruhi kulit dan sistem tulang. Kelainan seperti malformasi vena sering menonjol sebagai nodul atau tumor lunak yang dapat terjadi di mana saja dan tersering berada pada ekstremitas distal. Dapat terjadi unilateral maupun bilateral, tetapi lebih sering terjadi secara unilateral. Malformasi vena pada sindrom Maffucci ini bermanifestasi sebagai nodul subkutan biru yang dapat dikosongkan dengan tekanan. Pembuntuan atau trombus sering terbentuk di dalam pembuluh darah dan berkembang menjadi phlebolitis. Saat diperiksa secara mikroskopik, didapatkan jaringan pembuluh darah yang terkalsifikasi.

Tumor tulang rawan biasa disebut enkondroma dan dapat muncul di mana saja, tetapi tersering terdapat pada tulang panjang, terjadi asimetris dan sering menyebabkan fraktur sekunder. Enkondroma berkembang dari displasia mesodermal. Ketika tulang tumbuh, beberapa bahan tulang rawan tertinggal dan tumbuh secara tidak teratur, berkembang menjadi kelainan bentuk tulang. Deformitas tulang pada sindrom Maffucci terjadi seperti pendek panjangnya tulang panjang dan panjang kaki. Enkondroma sebesar 30–37% dapat berkembang menjadi kondrosarkoma.

Sindrom Maffucci secara klinis tampak pada skeletal maupun non-skeletal. Lesi berwarna merah sampai ungu tua, teraba, dan lunak. Sindrom ini akibat displasia jaringan mesodermal yang karakteristik sebagai hemangioma kavernosa multipel pada kulit, organ dalam dan juga kelainan kondromatosis asimetris, serta diskondroplasia progresif (diagnosis dengan radiografik) dengan deformitas pada ekstremitas khususnya pada daerah hemangioma. Lesi vaskular bisa multipel unilateral atau bilateral dan berkembang sesuai dengan pertumbuhan badan.

Manifestasi pada skeletal menyebabkan perubahan skeletal yang terjadi pada usia muda atau anak-anak dan pertumbuhan tumor berhenti pada dekade kedua. Lesi sering didapatkan asimetris, tetapi tidak unilateral yang disebabkan oleh kelainan bawaan atau kongenital di bagian tulang (endokondral) serta memengaruhi ujung tumbuh tulang dan menghasilkan pertumbuhan yang tidak teratur (diskondroplasia). Pada bagian tulang rawan, mulai tampak pembesaran dan muncul ke permukaan menjadi tumor tulang rawan (enkondroma). Lesi paling sering melibatkan metakarpal dan falang dari tangan dan tulang kaki serta sering melibatkan tibia, fibula, jari-jari, dan ulna. Terkadang dapat timbul di tulang belakang, tulang rusuk, scapula, panggul, dan tengkorak. Pasien sering bertubuh pendek dan anggota badan sering berubah bentuk sebagai akibat malunion fraktur.

Selain itu, manifestasi sindrom Maffucci biasanya berupa hemangioma kavernosa yang terjadi di daerah subkutan jaringan. Biasanya disertai dengan trombosis pada pembuluh darah yang melebar dan flebektasia. Akibat penggabungan darah pada hemangioma, bisa terjadi ortostatik hipotensi sekunder. Pada kulit, terkadang juga bisa ditemukan limfangioma, hiperpigmentasi, nevus, dan vitiligo. Kejang bersifat lokal dan kontralateral dan dapat berkembang menjadi kejang umum pada anak-anak hingga usia 4 tahun. Kejang terjadi karena adanya iritasi kortikal oleh serebral angioma. Epilepsi dan hemiparesis juga dapat terjadi. Hemiparesis terletak kontralateral terhadap letak nevus dan terjadi sekunder akibat iskemia dan trombosis. *Strokelike episode* dan retardasi mental bisa terjadi akibat kejang umum yang lama sehingga meningkatkan atrofi otak akibat hipoksia yang luas.

Manifestasi klinis pada mata seringkali jarang ditemukan. Hemangioma pada wajah, perdarahan retina, dan papil edema terjadi karena adanya pendesakan tumor intrakranial. Pada beberapa kasus didapatkan massa tumor pada intrakranial dan adanya hemangioma di belakang bola mata yang mengakibatkan proptosis yang cukup progresif.

Pemeriksaan perlu dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis, seperti radiologi. Pada pemeriksaan radiologi akan ditemukan tanda-tanda enkondroma dan phlebolitis, seperti hancurnya bagian kortikal, erosi pada endosteal kortikal, dan kalsifikasi pada jaringan. Selain itu, CT *scan* juga diperlukan untuk mengevaluasi lesi dan jaringan sekitar.

Untuk biopsi perlu dilakukan pada bagian tulang untuk mengetahui sejauh mana perkembangan dari encondroma menuju kondrosarkoma. Tampak dari biopsi ini yaitu adanya bentukan *poorly differentiated pleomorphic chondrocytes*.

Pengobatan pada sindrom Maffucci adalah pembedahan. Pembedahan yang dimaksud disesuaikan dengan manifestasi yang terjadi pada masing-masing kasus. Jika terjadi manifestasi skeletal, dapat dilakukan pembedahan dengan bedah tulang. Untuk manifestasi non-skeletal, radiasi dapat digunakan untuk mengurangi ukuran hemangioma. Namun, ini pun juga masih dipertanyakan kegunaannya. Jika encondroma telah berkembang menjadi kondrosarkoma, prognosisnya berubah menjadi buruk.

MALFORMASI LAIN-LAIN

Sindrom Kassabach-Merritt

Sindrom Kasabach-Merritt (KMS) atau juga dikenal dengan *Kasabach-Merritt Phenomenon*, yaitu suatu penyakit terdiri atas hemangioma kapiler, trombositopenia, dan koagulopati konsumtif. Sindrom Kasabach-Merritt bermanifestasi sebagai komplikasi dari angioma Tufted, hemangioma, kaposiform hemangioendotelioma, angiosarkoma, dan aneurisma. Sindroma ini gabungan hemangioma kapiler pada anak-anak dengan trombositopenia purpura. Namun, sindrom ini juga tampak pada orang dewasa dengan hemangioma kapiler atau hemangioma kavernosa atau glomangioma yang luas. Hemangioma ini dapat meliputi baik pada kulit atau organ dalam. Perdarahan mungkin terjadi pada hemangioma itu sendiri, rongga dada atau rongga abdomen. Limfa mungkin dapat membesar. Hemoglobin, trombosit, fibrinogen, faktor II, V, dan VIII semua menurun. Begitu juga *protrombin time* dan *partial tromboplastin time* memanjang.

Sindrom Kasabach-Merritt jarang ditemukan, hanya sekitar 1% dari kasus hemangioma. Tampak gambaran plak kemerahan atau tumor pada anggota gerak atau vertebra, atau pada kasus yang sangat jarang tidak ada lesi sama sekali. Sindrom ini terjadi pada anak-anak, sering pada bayi dengan rata-rata usia 7 minggu dan jarang terjadi pada dewasa. Sekitar 80% kasus muncul pada satu tahun pertama dengan angka mortalitas 10–37%. Daerah yang sering terkena adalah ekstremitas, badan, dan leher. Median

onset terjadinya pada usia 5 minggu. Pada 50% kasus dihubungkan dengan tumor vaskular sejak lahir dengan 90% dari kasus tersebut terdiagnosis sebelum usia 1 tahun.

Patogenesis sindrom ini cukup rumit dan sulit dipahami. Mekanisme terjadinya termasuk mekanisme hemostatik primer dan sekunder yang menyebabkan *platelet trapping*, *platelet aggregation*, dan *platelet consumption* juga aktivasi jalur koagulasi pada vaskular yang abnormal. Kerusakan endotel didapatkan pada infeksi bakteri dan viral (measles virus, rubella, herpes simpleks, sitomegalovirus, HIV) dan beberapa virus lainnya. Eksposur terhadap sub-endotelial kolagen dan factor jaringan pada sel endotel menyebabkan platelet berikatan melalui glikoprotein (GP)-Ib-V-IX dan vWF dan aktivasi platelet. Proses ini berperan dalam intravaskular koagulopati.

Platelet trapping tersebut dapat menyebabkan trombositopenia, hipofibrinogenemia, dan peningkatan fibrinolisis yang dapat menyebabkan perdarahan intralesi dan pembesaran tumor. Anemia hemolitik mikroangiopati sering ditemukan pada pasien dengan sindrom Kasabach-Merritt. VEGF- α juga berperan penting terhadap pembesaran tumor. VEGF- α disekresi oleh sel tumor, stroma tumor, dan oleh platelet.

Secara klinis, pada pasien dengan Sindrom Kasabach-Merritt didapatkan massa yang membesar cepat dan disertai adanya nyeri, ekimosis, *over bleeding*, atau fraktur. *High output cardiac failure* sering ditemukan pada anak, tetapi jarang pada dewasa. Lesi vaskular khas berwarna kemerahan atau keunguan yang berbatas tegas, mengkilat, dan agak kehitaman meluas secara cepat dalam 12–18 bulan pertama. Sebagian besar lesi didapatkan pada anggota gerak/ekstremitas tetapi tidak ada predileksi pada tempat tertentu. Pada salah satu kasus, didapatkan ekimosis periorbital pada kedua mata yang luas dan bilateral perdarahan subkonjungtiva tanpa sekret. Selain pada kulit lesi, sindrom Kasabach-Merritt juga dapat ditemukan pada organ viseral yang ditandai dengan perut membesar dan dapat juga terjadi ikterus atau hepatomegali jika lesi ada di hepar. Trombositopenia dan koagulopati pada awalnya tidak menonjol tetapi sesuai bertambah usia lesi akan semakin besar. Pada beberapa kasus, dapat menimbulkan perdarahan spontan berupa petekie, ekimosis, dan perdarahan yang menyeluruh. Anemia ditemukan pada beberapa kasus dapat menyebabkan penderitanya tampak pucat.

Pemeriksaan hematologi pada Sindrom Kasabach-Merritt meliputi pemeriksaan hemoglobin, hematokrit, hitung trombosit, dan sediaan darah hapus untuk menemukan fragmen sel darah merah bila terjadi anemia hemolitik. Pemeriksaan histopatologi dengan biopsi disarankan pada kasus ini. Prosedur biopsi sulit dilakukan karena vaskular tumor dan adanya koagulopati sehingga koreksi koagulopati sangat disarankan sebelum dilakukan biopsi. Pemeriksaan seperti MRI adalah modalitas yang sering digunakan untuk tumor vaskular berkaitan dengan sindrom Kasabach-Merritt. Gambaran pada MRI mencakup gambaran batas dan dokumentasi respon pengobatan. *Doppler flow* dapat dilakukan untuk membedakan massa solid dan vaskular. Radioaktif dengan kromium-51 platelet, *Indium-111 labeled platelet*, atau *Iodine-131 labeled fibrinogen* lebih sensitif dibandingkan CT *scan* atau MRI untuk menentukan ukuran dan jumlah tumor. Namun, penggunaan pencitraan radioaktif terbatas dan penggunaan MRI dan klinis sudah cukup dalam penegakan diagnosis. Tujuan terapi adalah untuk mengontrol koagulopati konsumtif dan trombositopenia dan eradikasi hemangioma. Eradikasi tumor dapat dilakukan melalui beberapa teknik, yaitu pembedahan, radiasi, embolisasi, dan obat-obatan.

Pembedahan disarankan pada satu lesi pada kulit dan multipel lesi pada limpa (*spleenectomy*) dan hepar (*wedge resection/hepatectomy*). Pembedahan adalah satu-satunya terapi dengan hasil signifikan pada kebanyakan kasus. Namun, sebelum dilakukan pembedahan penting untuk stabilisasi kondisi pasien di mana koagulopati yang tidak terkontrol adalah suatu kontraindikasi dilakukan pembedahan.

Radioterapi lebih sering dilakukan karena hemangioma termasuk radiosensitif. Terapi radiasi memiliki hasil yang baik dalam regresi hemangioma, tetapi dengan efek samping kerusakan jaringan sekitar dan resiko karsinogenesis jangka panjang. Embolisasi dapat dilakukan tergantung dari kondisi anatomi vaskular. Pada neonatus dengan pembuluh darah yang kecil tidak didapatkan hasil yang baik setelah prosedur. Arterial embolisasi efektif pada 64,3% kasus. Parsial embolisasi secara signifikan meningkatkan fungsi koagulasi, mengurangi aliran darah hemangioma dan mengurangi gejala.

Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang bervariasi dengan pemberian kortikosteroid sistemik, iradiasi, kompresi, embolisasi,

antifibrinolitik, *platelet aggregation* inhibitor, interferon, dan kemoterapi. Saat ini, belum ada konsensus maupun *guideline* untuk pengobatan sindrom Kasabach-Merritt. Steroid diberikan sebagai langkah pertama dalam pengobatan dan beberapa jenis hemangioma invasif pada beberapa kasus. Mekanisme pengobatan dengan steroid masih belum jelas tetapi prednisone ditemukan dapat meningkatkan vasokonstriksi, menghambat fibrinolisis (dengan menghambat produksi *tissue plasminogen activators*, dan meningkatkan *tissue plasminogen inhibitor*) meningkatkan umur platelet dan menghambat angiogenesis. Kebanyakan pasien respons pemberian prednisolon 2–3 mg/kg/hari dalam beberapa hari. Jika respons yang diharapkan sudah tercapai dosis akan diturunkan secara bertahap. Jika dalam 1–2 minggu hasil tidak tercapai maka dosis dapat dinaikkan dosis atau mempertimbangkan alternatif pengobatan lain. IFN- α dapat digunakan sebagai terapi lini kedua setelah steroid. Mekanisme pada IFN- α adalah menghambat angiogenesis dan proliferasi dengan menekan over ekspresi dari *basic fibroblast growth factor* (bFGF) yaitu suatu protein angiogenik hemangioma pada *infant*. Efek samping IFN- α -2b termasuk gejala yang muncul, yaitu demam, kelelahan, peningkatan penanda hepar, mual, gagal ginjal, transien neutropenia dan anemia, hipotiroid, supresi sumsum tulang dan nyeri pada otot, serta gejala neurologi meliputi gait, gangguan memori, ataksia, parestesia, kebas, paralisis otot okulomotor, retinopati, dan diplegia spastik. Vinkristin lazim diberikan pada anak tetapi penggunaan pada neonatus jarang. Vinkristin mengganggu mitotik *spindle microtubules* dengan berikatan dengan tubulin dan menghambat mitosis. Secara *in vitro*, vinkristin juga menghambat apoptosis sel tumor dan sel endotel. Efek samping yang diketahui adalah neurotoksik. Dosis 1–1,5 mg/m² atau 0,05–0,065 mg/kg interval mingguan diberikan melalui akses sentral dan tetap diberikan sampai tercapai jumlah platelet. Rata-rata waktu yang diperlukan sampai tercapai jumlah platelet normal adalah 5,3 minggu. Pengobatan dengan antifibrinolitik, yaitu asam E-aminokaproik dan asam traneksamat memiliki hasil bervariasi. Pemberian antiplatelet seperti aspirin dan dipiridamole juga dilaporkan dalam beberapa kasus. Terapi kompresi dilaporkan memberikan respons yang baik pada beberapa pasien dengan hemangioma.

DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis banding yang memberi gambaran nodul kutaneus yang menyerupai anomali vaskuler hemangioma, yaitu glioma, meningioma, *thyroid associated orbitopathy*, fibrosarkoma, rhabdomiosarkoma, dan sebagainya. Pada bagian ini hanya dijabarkan beberapa jenis diagnosis bandingnya.

GLIOMA

Merupakan tumor yang terdapat pada otak atau spinal. Terkadang muncul dari sel glia otak. Biasanya didapatkan pada anak-anak ± 20–50% dari penderita disertai neurofibroma. Gejala klinisnya berupa proptosis, juling, kehilangan fungsi penglihatan, dan munculnya “*café au lait spot/café au lait macule*” yaitu semacam tanda lahir (*birthmark*) yang bentuknya seperti lesi hiperpigmentasi di kulit dengan diameter > 1 cm bagian tubuh yang lain. Pertumbuhan tumor ini tidak dapat diprediksi karena terkadang pada tahun pertama tumbuh secara tenang dan tiba-tiba dapat tumbuh progresif pada kurun waktu berikutnya.

Diagnosis penunjang dengan USG B-scan menampakkan hilangnya gambaran



Gambar 5.1

Gambaran *Café au lait spot*

(Sumber: Ponti *et al.*, 2012)

saraf optik. Sedangkan pemeriksaan MRI dan CT *scan* menampakkan adanya pembesaran saraf optik. Pada pemeriksaan dengan rhesse foto scan terkadang juga didapatkan pembesaran kanalis optikus. Sedangkan gambaran mikroskopisnya memperlihatkan tumor berisi sel astrosit yang berdiferensiasi baik. Jika neurofibroma menyertai maka pertumbuhan tumor glioma ini invasif dan berproliferasi hingga ke ruang intrakranial.

MENINGIOMA

Tumor ini berasal dari sel meningotelial lapisan araknoid yang berada di ruang orbita dan melapisi serabut saraf optik. Tumor meningioma ini juga dapat muncul dari diferensiasi glioma saraf optik yang menginvasi dari intrakranial. Tumor ini juga tumbuh lambat tetapi progresif, mampu berinfiltrasi tetapi tidak bermetastasis, dan dapat menginvasi ke intrakranial atau sebaliknya. Gejala utamanya adalah proptosis dan hilangnya fungsi penglihatan serta banyak menyerang pada wanita dekade ketiga hingga keenam.

THYROID ASSOCIATED ORBITOPATHY

Thyroid associated orbitopathy (TAO) atau juga disebut oftalmopati tiroid atau juga disebut *Thyroid eye disease* merupakan manifestasi ekstratiroidal dari suatu penyakit inflamatori autoimun yang berhubungan dengan penyakit tiroid yang menyerang orbita dan jaringan periorbita. Penyakit ini memiliki gejala klinis proptosis yang mencapai 90–100% yang disertai dengan retraksi palpebra. Palpasi tidak didapatkan massa atau fluktuasi dan dengan pemeriksaan penunjang *imaging* USG dan CT *scan* didapatkan pembesaran otot ekstraokuler.

PENUTUP

Pengembangan ilmu tentang anomali vaskular terkini mengklasifikasikan anomali vaskular yang sebelumnya dikenal hanya sebagai tumor vaskular, saat ini berkembang menjadi dua kelompok besar, yaitu tumor vaskular dan malformasi vaskular.

Pengetahuan tentang patofisiologi dari anomali vaskular juga terus berkembang. Meskipun faktor pertumbuhan, hormonal, dan pengaruh mekanik diperkirakan menjadi penyebab proliferasi abnormal, tetapi penyebab utamanya masih belum jelas. Penelitian tentang faktor genetik yang diduga juga menjadi penyebab terjadinya anomali vaskular masih terus berlangsung.

Malformasi vaskular sebagai salah satu klasifikasi dari anomali vaskular di temukan memiliki asosiasi dengan kelainan lain seperti yang terjadi pada sindrome Klippel Trenaunay sindrome Parker Weber, sindrome Sturge - Weber, sindrome Maffucci dan kelainan lainnya.

Diagnosis banding dari anomali vaskular yang sering di jumpai dan memberikan gambaran modul yang menyerupai anomali vaskular diantaranya adalah glioma, meningioma, thyroid *associated orbitopathy* dan sebagainya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdolrahimzadeh, S., Scavella, V., Felli, L., Cruciani, F., Contestabile, M.T. & Recupero, S.M. 2015. *Ophthalmic Alterations in the Sturge-Weber Syndrome, Klippel-Trenaunay Syndrome, and the Phakomatosis Pigmentovascularis: An Independent Group of Conditions?* Hindawi, 2015:1–11. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/786519>
- American Academy of Ophthalmology. 2014–2015. Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors. Section 4. Chapter 18. Dalam *Angiomatous Tumors*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology. hlm. 291–298.
- Akmal, E. 2017. *Pendekatan Diagnosis dan Penatalaksanaan Tumor Vaskular*. Medan: Universitas Sumatra Utara/RSUP H. Adam Malik. hlm. 249–265.
- Albiñana, V., KVG de las Heras., G Serrano-Heras., T Segura., AB Perona-Moratalla., M Mota-Pérez., JM de Campos. & LM Botella. 2015. Propranolol reduces viability and induces apoptosis in hemangioblastoma cells from von Hippel-Lindau patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10:118.
- Alexander, K.C. & Leung, B.B. 2014. Pyogenic Granuloma. *Clinics Mother Child Health*, 11:e106. doi: 10.4172/2090-7214.1000e106.
- Allen, B.J., Raja, C., Rizvi, S., Song, E.Y. & Graham P. 2007. Tumour anti-vascular alpha therapy: a mechanism for the regression of solid tumours in metastatic cancer. *Phys. Med. Biol.*, 52:L15–L19.
- Amo, Y.M., Masuzawa, Y.H. & K. Katsuoka. 2004. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor-D in angiosarcoma patients. *The British Journal of Dermatology*, 150(1):160–161.
- Amrith, S. & Young, S.M. 2019. Anatomy. Dalam *Ocular Adnexal Lesions*. Disunting oleh Amrith S., Sundar G., Young S. Singapura: Springer.
- Arat, Y.O., Mawad, M.E. & Boniuk, M. 2004. Orbital Venous Malformation. Current Multidisciplinary Treatment Approach. *Arch Ophthalmol*, 122:1151–1158. doi:10.1001/archophth.122.8.1151.
- Bang, G.M. & Setabutr, P. 2010. Periocular Capillary Hemangiomas: Indication and Option for Treatment. *Oculoplastics and Pediatric Ophthalmology Update. Middle East African Journal of Ophthalmology*, 17(2):121–127.

- Behraves, S., Yakes, W., Gupta, N., Naidu, S., Chong, B.W., Khademhosseini, A. & Oklu R. 2016. Venous malformations: clinical diagnosis and treatment. *Cardiovasc Diagn Ther*, 6(6):557–569. doi: 10.21037/cdt.2016.11.10
- Bhende, M., Kamat, H., Shanta, B., Khetan, V., Krishna, T., Sen, P. & Pradeep, S. 2013. *Atlas of ophthalmic ultrasound and ultrasound biomicroscopy*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd. hlm. 254–274.
- Bruckner, A.L. & Frieden, I.J. 2003. Hemangiomas of infancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 48(4):477–93.
- Buckmiller, L.M. 2010. Propranolol for Infantile Hemangiomas: Early Experience at a Tertiary Vascular Anomalies Center, Scientific Review. *Laryngoscope*, 120:676–681.
- Calandriello, L., Grimaldi, G., Petrone, G., Rigante, M., Petroni, S., Riso, M. & Savino, G. 2017. Cavernous venous malformation (cavernous hemangioma) of the orbit: Current concepts and a review of the literature. *Survey of Ophthalmology*, 62(4):393–403.
- Chadha, R. 2018. *Management of Pregnancy with Klippel-Trenaunay-Webber Syndrome: A Case Report and Review*. (Hindawi Case Reports in Obstetrics and Gynecology). London: Hindawi. <https://doi.org/10.1155/2018/6583562>
- Chan, G.C.F. 2007. Update on the Management of Infantile Haemangiomas. *The Hong Kong Medical Diary, Medical Buletin*, 12(3):8–10.
- Coblentz J, Park JY, Doscepola G, et al. 2018. Conjunctiva Kaposi's Sarcoma with Orbital Extension in an HIV-negative man. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 53(3):e111–e113.
- Colletti, G., Biglioli, F., Poli, T., Dessy, M., Cucurullo, M., Petrillo, M., Tombris, S., Waner, M. & Sesenna, E. 2018. Vascular malformations of the orbit (lymphatic, venous, arteriovenous): Diagnosis, management and results. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 47(5):726–740. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.09.009>.
- Cox, J.A., Bartlett, E. & Lee, E.I. 2014. Vascular Malformation: A Review. *Plastics Surgery*, 28(2). doi <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1376263>.
- Curtiss, P., Strazzulla, L.C. & Friedman-Kien, A.E. 2016. An Update on Kaposi's Sarcoma: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 6(4):465–470.
- Daniela, D.N.S. 2014. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: Case Report and Literature Review. *Romanian Journal of Gastroenterology*, 13(3):237–40.
- Denniston, K.O., Alastair. & Murray, I.P. 2018. *Oxford Handbook of Ophthalmology*. Oxford: Oxford University Press. hlm. 694–695.
- Douglas, J.L., Gustin, J.K., Moses, A.V, et al. 2010. Kaposi Sarcoma Patogenesis: A Triad of Viral Infection, Oncogenesis and Chronic Inflammation. *iMedPub Journals*, 1(2):172.

- Enjolras, O. 2003. Vascular Malformations. Dalam *Dermatology*. Disunting oleh Jorizzo JL, Rapini RP. London: Mosby. hlm. 1615–8.
- Faik, A., Allali, F., El Hassani, S. & Hajjaj-Hassouni, N. 2006. Maffucci's Syndrome: A Case Report. *Clin. Rheumatol*, 25(1):88–91.
- Fairbank, H.A.T. 1984. Dyschondroplasia, synonyms Ollier's disease, multiple enchondromata. *J. Bone Joint Surg. [Br.]* 30:689.
- Fay, A. & Dolman, P. 2017. *Diseases and disorders of the orbit and ocular adnexa*. Boston: Elsevier. hlm. 959–1087.
- Fernandez A.P., Y Sun., RR Tubbs., JR. Goldblum. & SD. Billings. 2012. *FISH for MYC amplification and anti-MYC immunohistochemistry: useful diagnostic tools in the assessment of secondary angiosarcoma and atypical vascular proliferations*. *Journal of cutaneous pathology*, 39(2):234–242.
- Ferrari, A., Sultan, I., Huang, TT., Rodriguez, G.C., Shehadeh, A., Meazza, C., Kirsten, K.N., Michela, C. & Sheri, L.S. 2011. Soft tissue sarcoma across the age spectrum: a population-based study from the Surveillance Epidemiology and End Results database. *Pediatric blood & cancer*, 57(6):943–949.
- Fishman, S. & Mulliken, J.B. 1998. Pediatric Surgery for the Primary Care Pediatrician. Dalam *Pediatric Clinics of North America*. hlm. 1455–77. Disunting oleh Fishman S. Philadelphia: WB Saunders Co.
- Foroozan, R., Bhatti, M.T., Falardeau, J., Gordon, L.K., Lee, M.S., Subramanian P.S. & Kawasaki, A. 2016. Basic and Clinical Science Course. Section 5. *Neuro Ophthalmology*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology. hlm. 47–54.
- Foster, J.A., Carter, K.D., Durairaj, V.D., Kavanagh, M.C., Korn, B.S., Nelson, C.C. & Hartstein M.E. 2016. Basic and Clinical Science Course. Section 7. *Orbit, Eyelids, and Lacrimal System*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology. hlm. 47–54.
- Foster, J.A. & Carter, D.K. 2019. *Orbit, Eyelids, and Lacrimal System, Basic and Clinical Science Course*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology. hlm. 51–52.
- Gallo, R.C. 2018. The enigmas of Kaposi's sarcoma. *Science Journal*, 282(5395):1837–9.
- George, A., Mani V., & Noufal A. 2014. Update on the Classification of hemangioma. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 18:117–120.
- Georgina, W.H. 2001. Kasabach–Merritt Syndrome: Pathogenesis and Management. *British Journal of Haematology*, 112(4):851–862.
- Giblin A.V.C.A. 2007. Pyogenic granuloma-the quest for optimum treatment: audit of treatment of 408 cases. *Journal Clinical Plastic & Aesthetic Surgery*, 60(9):1030–5.

- Greenberger, S.I., Adini, E.B., JB. Mulliken. & J. Bischoff. 2010. Targeting NF- κ B in infantile hemangioma-derived stem cells reduces VEGF-A expression. *Angiogenesis*, 13(4):327–335.
- Gruber, A., Knosp E. 2013. Auf einen Blick: Karotis-Sinus-cavernosus-Fistel. *Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie*, 14(1):28–32.
- Guo, T., L Zhang., NE Chang., S Singer., RG. Maki. & CR. Antonescu. 2011. *Consistent MYC and FLT4 gene amplification in radiation-induced angiosarcoma but not in other radiation-associated atypical vascular lesions. Genes, chromosomes & cancer*, 50(1):25–33.
- Hennedige, A.A., Quaba, A.A. & Al-Nakib, K. 2008. Sturge-Weber Syndrome and Dermatoma Facial Port-Wine Stains: Incidence, Association with Glaukoma, and Pulsed Tunable Dye Laser Treatment Effectiveness. *Plast Reconstr Surg*, 121:1173–80.
- Hoeger, P.H. 2010. Infantile Haemangioma: New Aspect on the pathogenesis of the most common skin tumor in children. *British Journal of dermatology*, 164:308.
- Horton, W. A. 1983. Abnormalities of bone structure. Dalam *Principles and Practice of Medical Genetics*. Vol. 2. Disunting oleh Emery, A.E.H. & Rimoin, D.L. New York: Academic Press.
- ISSVA Classification of Vascular Anomalies. 2018. *International Society for the Study of Vascular Anomalies*. Diakses dari: issva.org/classification.
- Jaworski, W. & Napper. 1999. Aetiology and management of choroidal folds. *Clinical and Experimental Optometry*, 82(5):169–176.
- Jung-Hoon, Y, Yoon-Duck, K., Jung Hye, L. & Kyung In, W. 2014. Huge Cavernous Hemangiomas Enveloping the Optic Nerve Successfully Removed by a Vertical Lid Split Orbitotomy. (Case Reports in Ophthalmological Medicine Article ID 135252). London: Hindawi.
- Junior, C.A.M., Neto, C.A.M., Amadeu, N.T. & Ghem, M.R.D. 2016. Ophthalmological manifestation of the Klippel-Trenaunay Syndrome. *Rev Bras Oftalmol*, 75(5):405–8. doi 10.5935/0034-7280.20160082.
- Kahana, A., Lee, B.J., Flint, A. & Elner, V.M. 2012. Periocular Epithelioid Hemangioma: Response to Bevacizumab and Vascular Pathogenesis. *Archives of Ophthalmology*, 130(9):1209.
- Karcioglu, Z.A. 2008. Orbital Tumor: Diagnosis and Treatment. New York: Springer-Verlag. hlm. 144–147.
- Karcioglu, Z.A. (Ed.) 2015. *Vascular tumor, Orbital Tumors: Diagnosis and Treatment*. New York: Springer Science+Business Media. hlm. 155–181.
- Keith, M.S. & Philip, A.H. 2005. Paclitaxel and pegylated-liposomal doxorubicin are both active in angiosarcoma. *Cancer*, 104(2):361–366.

- Khaher, A., Nischal, K., Espinoza, M. & Manoj, B. 2016. *Periocular port wine stain: the Great Ormond Street Hospital experience*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology.
- Ko, F., DiBernardo, C.W., Oak, J., Miller, N.R. & Subramanian, P.S. 2011. Confirmation of and differentiation among primary vascular lesions using ultrasonography. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 27(6):431–5. doi: 10.1097/IOP.0b013e31822323af.
- Lewis, R.L. & Ketcham, A. 1973. Maffucci's syndrome, functional and neoplastic significance, case report and review of the literature. *J. Bone Joint Surg. [Am.]* 55:1465.
- Liapis, C.D., Balzer, K. & Fernandez, J.F. 2007. *Vascular Surgery. European Manual of Medicine*. New York: Springer-Verlag. hlm. 117–118.
- Liu, Z.Q.F. 2018. The World Wide Incidence of Kaposi's Sarcoma in the HIV/AIDS Era. *Wiley Online Library*, 19(5).
- Loewinger, R.J., Lichtenstein, J.R., Dodson, W.E. & Eisen, A.Z. 1977. Maffucci's syndrome. A mesenchymal dysplasia and multiple tumor syndrome. *Br. J. Dermatol*, 96:317.
- Lubahn, J.D. & Bachoura, A. 2016. Enchondroma of the Hand: Evaluation and Management. *J Am Acad Orthop Surg*, 24(9):625–33.
- Manner, J.B., Radlwimmer, P., Hohenberger, K., Mossinger, S., Kuffer, C., Sauer, D., Belharazem, A., Zettl, J.M., Coindre, C., Hallermann, J.T., Hartmann, D., Katenkamp, K., Katenkamp, P., Schoffski, R., Sciot, A., Wozniak, P., Lichter, A.M. & Strobel, P. 2010. *MYC high level gene amplification is a distinctive feature of angiosarcomas after irradiation or chronic lymphedema. The American journal of pathology*, 176(1):34–39.
- Marliah, E. & Gatot, D. 2016. Sindrom Kasabach-Merritt. *Sari Pediatri*, 6:110. doi.10.14238/sp6.3.2004.110-4.
- Marusic, Z. & SD. Billings. 2017. *Histopathology of Spindle Cell Vascular Tumors. Surgical pathology clinics*, 10(2):345–366.
- Master, S., Kallam, D., El-Osta, H. & Peddi, P. 2017. Clinical Review: Management of Adult Kasabach-Merritt Syndrome Associated with Hemangiomas. *J Blood Disord Transfus*, 8:397.
- McEachren, T.M., Brownstein, S., Jordan, D.R., Montpetit, V.A. & Font, R.L. 2000. Epithelioid hemangioma of the orbit. *Ophthalmology*, 107(4):806–810.
- Mejia-Rodriguez S, V.-H. A.-S.-C. 2018. Dermoscopic features in Bean (blue rubber bleb nevus) syndrome. *Pediatric Dermatology*, 25(2):270–2.
- Miličić, B., Velnar, T., Pregelj, R. & Limbaeck-Stokin, C. 2015. Multiple Epithelioid Hemangiomas with Orbital Involvement. *Case Rep in Pathol*, 2015:629805.

- Mishra, A., Alsawidi, K., Abuhajar, R. & Ehtuish, E.F. 2009. Orbital venous-lymphatic malformation: Role of imaging. *Oman J Ophthalmol*, 2(3):141–142. doi: 10.4103/0974-620X.57316: 10.4103/0974-620X.57316.
- Mneimneh, S., Tabaja, A. & Rajab, M. 2015. *Case Report Klippel-Trenaunay Syndrome with Extensive Lymphangiomas*. (Hindawi Case Reports in Pediatric. Volume 2015, Article ID 581394, 6 pages). doi. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/581394>
- ulligan, P.R., Prajapati, H.J.S., Martin, L.G. & Patel, T.H. 2014. Vascular anomalies: classification, imaging characteristics and implications for interventional radiology treatment approaches. *Br J Radiol*, 87:20130392.
- Mulliken, J.B. 2007. *Vascular Anomalies*. 6th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. hlm. 191–195.
- Mukherjee, B., Kadaskar, J., Priyadarshini, O., Krishnakumar, S. & Biswas, J. 2015. Angiolymphoid Hyperplasia with Eosinophilia of the Orbit and Adnexa. *Ocular Oncology and Pathology*, 2(1):40–47.
- Nafianti, S. 2010. Hemangioma pada anak. *Sari Pediatri*, 12(3):204–210.
- Ngai, C., Ding, D.Y. & Rapp, T.B. 2015. Maffucci Syndrome. An Interesting Case and a Review of the Literature. *Bull Hosp Jt Dis*, 73(4):282–5.
- Nguyen, V., Hochman, M., Mihm, M.C., Nelson, S. & Tan, W. 2019. The Pathogenesis of Port Wine Stain and Sturge Weber Syndrome. *IJMS*, 20(9): 1–17.
- North, P.E., Waner, M. & Mizeracki, A. 2000. GLUT1: A Newly Discovered Immunohistochemical Marker for Juvenile Hemangiomas. *Hum Pathology Journal*, 31(1):11–22.
- Nosher, J.L., Murillo, P.G., Liszewski, M., Gendel, V. & Gribbin, C.E. 2014. Vascular anomalies: A pictorial review of no menclature, diagnosis and treatment. *World J Radiol*, 6(9):677–692. doi: <http://dx.doi.org/10.4329/wjr.v6.i9.677>. diakses [28/11/18]
- Osman, N.M. 2013. Kasabach–Merritt Syndrome: A case report. *Sudan J Paediatr*, 13(1):49–52.
- Penel, N.A., Italiano, I., Ray-Coquard, L., Chaigneau, C., Delcambre, Y.M., Robin, B., Bui, F., Bertucci, N., Isambert, D., Cupissol, E., Bompas, J.O., Bay, F., Duffaud, C.G. & J.Y. Blay. 2012. *Metastatic angiosarcomas: doxorubicin-based regimens, weekly paclitaxel and metastasectomy significantly improve the outcome*. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 23(2):517–523.
- Perry, C.B., Lenci, L. & Shriver, E.M. 2015. *Orbital Lymphatic Malformation (Lymphangioma)*. Diakses dari: <http://EyeRounds.org/cases/201-Lymphatic-Malformations.htm>

- Ponti, G., Tomasi, A., Pastorino, L., Ruini, C, *et al.* 2012. Diagnostic and pathogenetic role of café-au-lait macules in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, 10:15.
- Purkait, R., Samanta, T., Sinhamahapatra, T, *et al.* 2011. Overlap of Sturge-Weber Syndrome and Klippel-Trenaunay Syndrome. *Indian J Dermatol*, 56:755–7.
- Putra, P.J. & Kari, I.K. 2006. Sindrom Sturge Weber. *Sari Pediatri*, 8(1):69–74.
- Rachappa, M.M. 2010. Capillary hemangioma or Pyogenic Granuloma: A diagnostic Dilemma. *Contemporary Clinical Dentistry*, 1(2): 119–122.
- Rahman, M., Rahman, S., Akhter, S, *et al.* 2008. Overlapping of Sturge Weber syndrome and Klippel Trenaunay Weber syndrome. *Mymensingh Med J*, 17:78–81.
- Raid E, Suneja G, Ambinder RF, *et al.* 2019. *AIDS-Related Kaposi Sarcoma*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). *J Natl Compr Canc Netw*. 17(2):171–189.
- Raidas, R.C.D., Parihar, M.K. & Singhi, D.K. Blue rubber bleb nevus syndrome: A case report and review of literature. 2015. *Indian J Paediatr Dermatol*, 16:210–3.
- Renton, J.P. & Smith, R.J.H. 2011. *Current Treatment Paradigms in the Management of Lymphatic Malformations*. The Laryngoscope, The American Laryngological, Rhinological and Otological Society. 121(1):56–9. doi: 10.1002/lary.20768
- Rootman, D.B., Heran, M.K.S., Rootman, J., White V.A., Luemsamran, P. Yucel, Y.H. 2014. Cavernous venous malformations of the orbit (so-called cavernous haemangioma): a comprehensive evaluation of their clinical, imaging and histologic nature. *Br J Ophthalmol*, 98(7):880-8. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304460
- Rootman, J., Heran, M.K.S. & Graeg, D.A. 2014. Vascular Malformation of the Orbit: Classification and the Role of Imaging in Diagnosis and Treatment Strategies. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 30:91–104. doi: 10.1097/IOP.0000000000000122.
- Rootman, J., Marotta, T.R. & Graeb, D.A. 2003. *Vascular lesions, Diseases of the orbit, A multidisciplinary approach*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. hlm. 507–554.
- Sepulveda, A., Buchanan, E.P. & Lee, E.I. (Eds.). 2014. Vascular Tumor, Vascular Anomalies. *Plastic Surgery*, 28(2):49–57. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1376260>.
- Shah, M.K. 2014. Beta Blockers in Infantile Hemangioma: A Practical Guide. *Indian J Paediatr Dermatol*, 15:55–60.
- Shin SH, Chae HS, Ji JS, Kim HK, Cho YS, *et al.* 2016. A case of blue rubber bleb nevus syndrome. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 23(4):208–212.

- Singal, A.V.S. 2016. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome with Musculo-skeletal Involvement and Pulmonary Stenosis. *Indian Pediatric Journal*, 53(6):525–527.
- Singh, A. 2007. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Philadelphia: Saunders. hlm. 422–427.
- Singh, A. K. & Keenaghan, M. 2019. *Sturge-Weber Syndrome*. Texas: StatPearls Publishing.
- Smoker, W.R.K., Gentry, L.R., Yee, N.K., Reede, D.L. & Nerad, J.A. 2008. Vascular lesions of the orbit: more than meets the eye. *RadioGraphics*, 28:185–204. doi: 10.1148/rg.281075040.
- Soebagjo, H.D. 2015. *Thyroid Associated Orbitopathy*. Surabaya: Global Persada Press. hlm. 32–60.
- Steiner, J.E. & Drolet, B.A. 2017. *Classification of Vascular Anomalies: An Update*, Seminars in Interventional Radiology. New York: Thieme Medical Publishers. hlm. 225–232. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604295>.
- Stiefel, H.C., Ng, J.D., Wilson, D.J. & Albert, D.M. 2019. Orbital Cellular Epithelioid Hemangioma. *Ocular Oncology and Pathology*, 2019:1–8
- Sturgis, E.M. & Potter, B.O. 2003. Sarcomas of the head and neck region. *Curr Opin Oncol*, 15(3):239–52.
- Sudarsanam, A. & Holmes, S.A. 2014. Sturge-Weber Syndrome: From the past to the present. *European Paediatric Neurology Society*, 18(3):257–66.
- Sullivan, T.J., Clarke, M.P. & Morin, J.D. 1992. The Ocular Manifestations of The Sturge-Weber Syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 29:349–56.
- Sullivan, T.J. 2018. Vascular Anomalies of the Orbit—A Reappraisal. *Asia-Pac J Ophthalmol*, 7:356–363. doi: 10.22608/APO.2017151
- Sundar, G. 2018. Vascular lesion of the orbit: Conceptual approach and recent advance. *Indian Journal of Ophthalmology*, 66:3–6. doi: 10.4103/ijo.IJO_1272_17.
- Suqin Guo, M.D. & Nina Ni, B.A. 2010. Topical Treatment for Capillary Hemangioma of the Eyelid using β -Blocker Solution. *Arch Ophthalmol*, 128(2):255–256.
- Taylor, T.D., Gupta, D., Dalley, R.W., Keene, C.D. & Anzai, Y. 2013. Orbital Neoplasms in Adults. *Clinical, Radiologic, and Pathologic Review*, 33:6:1739–57.
- Tiago, J., Denise, H.I. & Ilnara, S.M. 2015. Importance of GLUT1 in Differential Diagnosis of Vascular Anomalies. *Jornal Vascular Brasileiro*. 14(2):168–176.
- Tilsley, D.A. & Burden, P.W. 1981. A case of Maffucci's syndrome. *Br J Dermatol*, 105(3):331–6.
- Thomas-Sohl, K.A., Vaslow, D.F. & Maria, B.L. 2004. Sturge-Weber syndrome: a review. *Pediatr Neurol*, 30:303–10.
- Toprak, H., Kilic, E., Serter, A., Kocakoc, E. & Ozgocmen, S. 2014. Ultrasound and Doppler US in Evaluation of Superficial Soft-Tissue Lesions. *J Clin Imaging Sci*, (4)12.

- Uehara, S. 2013. Prenatally detected giant congenital hemangioma of the fetal neck. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, 1(3):29–31.
- Ugochi, O. & Ogu, G.A.A. 2018. Successful Management of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome (BRBNS) with Sirolimus. *Hindawi*, 2018:5.
- Volz, K.R., Kanner, C.D., Evans, J. & Evans, K.D. 2016. Klippel-Trenaunay Syndrome Need for Careful Clinical Classification. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 35(9). doi. <https://doi.org/10.7863/ultra.15.08007>.
- Wang, P., Zhou, W., Tao, L., Zhao, N. & Chen, X.W. 2014. Clinical analysis of kasabach-merritt syndrome in 17 neonates. *BMC Pediatrics*, 14(1). doi:10.1186/1471-2431-14-146.
- Warrier, S., Prabhakaran, V.C., Valenzuela, A., Sullivan, T.J., Davis, G. & Selva, D. 2008. Orbital Arteriovenous Malformations. *Arch Ophthalmol*, 126(12): 1669–1675. doi: 10.1016/j.ad.2013.04.013.
- Wiegand, S., Eivazi, B., Bloch, L.M., Zimmermann, A.P., Sesterhenn, A.M., Schulze, S. & Werner, J.A. 2013. Lymphatic Malformation of The Orbit. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 6(1):30–35. Diakses dari: <http://dx.doi.org/10.3342/ceo.2013.6.1.30>.
- Xue-Li Jin, Z.H.W.B.Y. 2014. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: A Case Report and Literature Review. *World Journal Gastroenterology*, 20(45):17254–17259.
- Yadav, D., Maheshwari, A., Aneja, S., Seth, A. & Chandra, J. 2011. Neonatal Kasabach-Merritt phenomenon. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 32:238–41.
- Yan, J. & Sullivan, L.P. 2008. Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of KaposiSarcoma–Associated Herpesvirus Disease: Kaposi Sarcoma, Primary Effusion Lymphoma, and Multicentric Castleman Disease. *Clinical Infectious Disease*, 47(9):1209–1215.
- Ye, C., Pan, L., Huang, Y, *et al.* 2011. Somatic Mutations in exon 17 of the TEK gene in Vaskular Tumors and Vaskular Malformations. *J.Vasc.Surg*, 54(6):1760–8.
- Thyparampil, P.J., Marx, D.P., Mukherji, S.K., Pimpalwar, S.A., Poll, P., Wu, W., Yen, K.G. & Yuen, H.K. 2016. *Vascular Lesions of the Orbit and Face: Imaging and Management*. Swiss: Springer Internasional Publishing. hlm. 1–67.
- Yuksekkaya, H.O.O. 2015. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: Successful Treatment with Sirolimus. *Pediatrics Journal*, 129(4):1080–1084.
- Ziegler, M., Azizkhan, R. & Weber, T (Eds.). 2003. *Operative Pediatric Surgery*. International edition. New York: McGraw-Hill Co. hlm. 1002–5.