

Mýty a úskalí v přístupu k pacientovi s infantilním hemangiomem

MUDr. Josef Mališ, MUDr. Adéla Mišove

Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

S infantilním hemangiomem se můžeme setkat u 5 až 10 % dětí do jednoho roku. Tento benigní cévní tumor charakterizují tři fáze růstu – proliferace, plató, involuce. Povrchové hemangiomy dosahují svoji maximální velikost v 6 až 8 měsících, u hlubokých vzácně až ve 2 letech. Moderní terapie neselektivním β -blokátorem – propranololem – nabízí dětem účinné, bezpečné a neinvazivní řešení. Pro efektivitu terapie je maximálně klíčové načasování zahájení terapie v proliferativní fázi.

Klíčová slova: infantilní hemangiom, propranolol.

Myths and pitfalls in management of patient with infantile hemangioma

Infantile hemangioma occurs in 5 to 10 % of children under one year of age. This benign vascular tumor is characterized by three phases of growth – proliferation, plateau, involution. Superficial hemangiomas reach their maximum size in 6 to 8 months, in deep ones rarely up to 2 years. Modern non-selective β -blocker therapy – propranolol – offers children an effective, safe and non-invasive solution. Starting the therapy in the proliferative phase is crucial for effectiveness.

Key words: infantile hemangioma, propranolol.

Úvod

Infantilní hemangiomy (IH) jsou benigní nádory, se kterými se v dětském věku setkáváme nejčastěji (1). IH jsou součástí každodenní praxe všech lékařů, kteří ošetřují děti, především novorozence a kojence. V naprosté většině se jedná o nevýznamné afekce, ale přibližně jedna desetina z nich může způsobovat závažné kosmetické a funkční obtíže, někdy i život ohrožující. Skutečnost, že převažující část hemangiomů nevyžaduje žádnou péči, vede často k bagatelizaci nebo podcenění problematiky infantilních hemangiomů. S tím také souvisí řada předsudků a mýtů, které se pak u závažných forem jeví jako nebezpečná úskalí, jejichž závažnost je potřeba zdůraznit a vysvětlit.

1. úskalí: Hemangiomy jsou běžné nevýznamné červené skvrny na kůži dětí, jimiž se není nutné zabývat

Infantilní hemangiomy vznikají proliferací endoteliálních buněk kapilár – biologickým

chováním jde o benigní nádory charakterizované typickým vývojem v čase.

Obvykle se objevují v prvním až druhém týdnu života, avšak nikoliv po 12. týdnu. Nejrychlejší růst (fáze proliferace) je patrný v prvních 12. týdnech života a tato rychlost postupně klesá mezi 4.–6. měsícem života. Až 80 % IH dosahuje své definitivní velikosti koncem 4. měsíce věku. Avšak některé segmentální a hluboké hemangiomy, např. v oblasti parotis, vykazují růstovou aktivitu i ve 2. až 3. roce života. Po proliferativní fázi následuje klidové stadium trvající několik měsíců, které postupně přechází v involuci. Až 90 % IH spontánně involuje mezi 2. až 6. rokem. Některé hluboké nebo smíšené hemangiomy však involují pomaleji a delší dobu, a to až do 8. nebo 9. roku (2). Involuce ovšem neznamená, že hemangiom vymizí bez jakéhokoli rezidua (teleangiektázie, fibrózně-tuková tkáň, atrofie kůže) (3). Při mnohočetném výskytu hemangiomů na kůži (5 až 10 ložisek) nebo hemangiomatóze (nad 10) bývají postiženy také některé viscerální orgá-

ny – nejčastěji játra. Jindy IH postihují sliznice dutiny ústní a horních a dolních cest dýchacích.

2. úskalí: Každá červená skvrna na kůži kojence představuje hemangiom

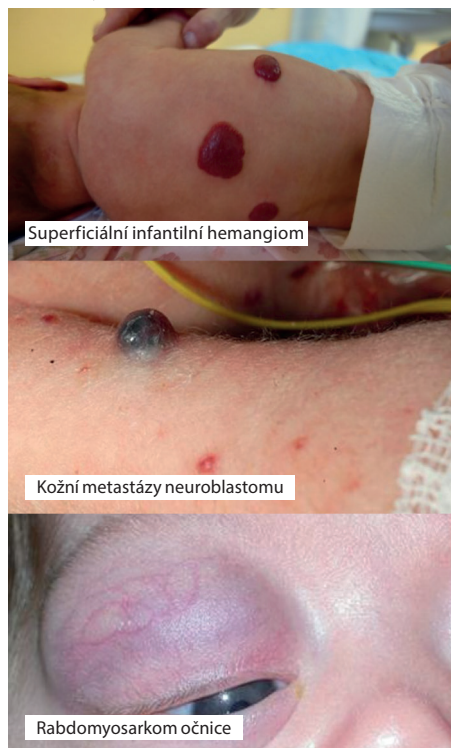
IH je nezbytné odlišit od cévních malformací, které jsou vždy patrné již při narození dítěte a svou velikost a tvar v průběhu života nijak nemění. Buňky cévních malformací nemají schopnost nádorové proliferace (4).

Většinu hemangiomů lze snadno odlišit od vaskulárních malformací podle tří základních kritérií:

- věku manifestace, kdy malformace jsou patrné již při narození, kdežto IH mají většinou jen drobné prekurzorové léze
- proliferace, která u malformací chybí
- regrese, která je pro IH typická a u malformací k ní nedochází

Kromě cévních anomálií mohou hemangiomy připomínat i jiné závažné nádorové afekce: nádory měkkých tkání novorozenců a kojenců (např. rabdomyosarkomy očníce),

Obr. 1. Úskalí diferenciální diagnostiky – pacient se superficiálním IH, s kožními metastázami neuroblastomu (tzv. blueberry muffin syndrom), s rhabdomyosarkomem očnice



kožní metastázy neuroblastomu nebo jiné závažné nádorové procesy postihující kůži.

3. úskalí: Hemangiomy jsou u kojenců časté, ale jejich přirozenou vlastností je, že samy spontánně involují, tzn. nemusí se léčit

Největší šanci na bezreziduální involuci mají superficiální IH, ale i tak se jedná jen o zhruba 30 % hemangiomů. Plastické, tuberózní IH zanechávají reziduum ve více než 50 %, segmentální zanechávají více či méně závažné reziduum téměř vždy. Rezidua po přirozené neúplné involuci jsou často závažným kosmetickým, ale i funkčním hendikepem, který nemusí být vždy řešitelný plastickým chirurgem nebo jiným kosmetickým zákrokem.

4. úskalí: Hemangiom je diagnostikován pouze klinicky, není potřeba žádných zobrazovacích či jiných diagnostických metod

Většina IH je diagnostikována skutečně jen na základě klinického obrazu, anamnézy a průběhu. Anamnesticky se zjišťují průběh gravidity, perinatálního období a vývoj IH. Je třeba diferenciálně diagnosticky odlišit prekursorové léze IH od kapilární malformace, naevus ane-

micus a traumatu. Hemangiomy jsou obvykle jasně červené skvrny, které nevystupují nad okolní kůži, ale jindy jsou plastické až tuberózní s naválitými okraji, při doteku teplejší než okolní kůže. S postupující stagnací a involucí sytě červená barva ustupuje, hemangiom bledne a objevují se šedobělavé ostrůvky, které posléze převažují. Tyto ostrůvky začínají později splývat a pokud hemangiom involuje úplně, zanechá kůži v normálním stavu.

V některých lokalizacích je potřeba indikovat zobrazovací metody k posouzení rozsahu hemangiomu a jeho vztahu k okolí: velké podkožní hemangiomy, především v oblasti parotis, subglotické a paratracheální oblasti – ultrazvuk (UZ), případně magnetická rezonance (MR). Středočarové hemangiomy na hlavě (čelo, vlasatá část) je vhodné vyšetřit u malých kojenců ultrazvukem přes neuzavřenou fontanelu. V situacích nejasného nálezu nebo podezření na intrakraniální šíření je nezbytná magnetická rezonance. Při postižení orbit a hlubokých struktur krku je magnetická rezonance jednoznačně indikovaná.

5. úskalí: U každého hemangiomu je potřeba pátrat po tzv. vnitřních hemangiomech

UZ vyšetření jater je indikováno při větším počtu kožních lézí (5 až 10 lézí) a u hemangiomatóz (více než 10 kožních lézí), echokardiografické vyšetření u dětí s mnohočetnými a objemnými nádory pro možnost oběhového selhání či nedostatečnosti. U těchto dětí by měl být proveden také skrínink na hypotyreózu. Segmentální hemangiomy na krku a na obličeji mohou být asociovány s cerebrovaskulárními nebo kardiovaskulárními anomáliemi, proto je u těchto lokalizací prováděna MRI mozku. Někdy mohou na přítomnost hemangiomatózy upozornit i klinické příznaky: stridor, kašel, ztráta hlasu u hemangiomů, krvácení do gastrointestinálního traktu, srdeční selhání, dechové obtíže či hypotyreóza (5).

6. úskalí: Observe vs. léčba

Problematika léčby IH vyžaduje komplexní přístup a je vždy individuální.

Watch and wait – u většiny hemangiomů není nutná žádná terapie, jde především o IH malé rozsahem a nezávažné lokalizací, které

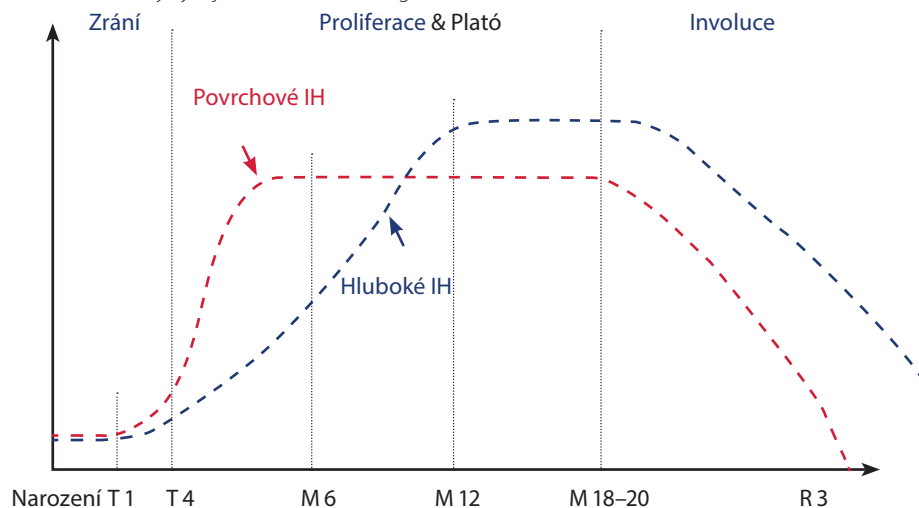
Obr. 2. Příklady reziduí u neléčených IH



spontánně involují, většinou v průběhu druhého roku života.

Strategie aktivní observace – rizikové lokalizace malých hemangiomů vyžadují pečlivou monitoraci, protože jsou sice velikostí nevýznamné, ale jsou umístěny nepříznivě a při dalším růstu mohou působit závažné komplikace – jde především o oblast rtů, víček a nosních

Graf 1. Přirozený vývoj infantilního hemangiomu



průduchů. Tyto IH mohou ulcerovat, krvácet – např. oblast krku, případně ohrožovat pozdější fyziologický vývoj (mléčná žláza). V těchto situacích se děti sledují v častějších intervalech. Obvyklé doporučení je, že intervaly vyšetření (v týdnech) se rovnají věku dítěte (v měsících). Fotodokumentace jednoznačně může dokumentovat případný růst a podpořit rozhodování o zahájení terapie.

7. úskalí: Indikace zahájení systémové terapie

Systémovou terapii vyžaduje přibližně 10–15 % pacientů s IH.

Absolutní indikace k systémové terapii IH zahrnují:

- Potencionálně letální hemangiomy nebo hemangiomy, které mohou vést k poškození vitálních funkcí (obstrukce dýchacích cest, městnání v srdečním oběhu, dysfunkce štítné žlázy).
- Ulcerované hemangiomy doprovázené bolestí, které neodpovídají na léčbu metodami moderního krytí. Predilekční místa jsou dolní ret, krk, anogenitální oblast. Spolu s ulcerací se může objevit i krvácení a sekundární infekce.
- Hemangiomy esteticky významné s rizikem jizev znetvoření, tedy IH postihující jakoukoliv oblast na obličeji, především nos, rty, čelo, tváře, ušní boltce.

8. úskalí: Vhodný věk pro zahájení léčby propranololem

Někdy se příliš dlouho váhá se zahájením indikované terapie IH. Primárně se spo-

léhá na přirozenou schopnost involuce a až v případech, že nenastane, začne se zvažovat terapie systémová. V současnosti je lékem první volby IH propranolol ve formě perorálního roztoku, který je zároveň jediným lékem schváleným pro tuto indikaci (6).

Mechanismus účinku propranololu se uplatňuje v době aktivního růstu hemangiomu, tzn. v prvních 2 až 5 měsících života. To je nejvhodnější čas k zahájení léčby a tehdy je také největší šance, že hemangiom vymizí s minimálním reziduem.

Jsou známy tři podstatné patofyziologické kroky, které vysvětlují příznivý účinek propranololu na infantilní hemangiomy (7):

- Vasokonstrikce je prvním patrným efektem po zahájení terapie, klinicky se jeví jako vyblednutí hemangiomu.
- Druhý nejpodstatnější krok je ten, že je zablokována produkce VEGF (vascular endothelial growth factor), které podporují novotvorbu cévních kapilár.
- Posledním krokem je podpora přirozené smrti buněk drobných kapilár.

Klinickým výsledkem je přestavba progredujícího hemangiomu na vazivové reziduum, které je v porovnání s přirozeným vývojem hemangiomu nepoměrně menší a méně výrazné.

9. úskalí: Topická léčba propranololem

Po prvních zprávách o příznivém efektu systémové podávaného propranololu na infantilní hemangiomy, ale také po prvních informacích o vedlejších projevech této terapie vyplývajících z povahy β -blokátorů, se začal propranolol používat topicky v podobě masti nebo gelu.

Obr. 3. Efekt systémové terapie propranololem v čase



Efekty tohoto způsobu terapie nebyly hodnoceny žádnou kontrolovanou randomizovanou studií. Úskalím topického podávání β -blokátoru je nepředvídatelné množství léku, které se může potenciálně vstřebat do systémového řečiště. Rizikové pro topické podávání jsou zejména hemangiomy v kožních záhybech (krk, hýždě, intergluteum) a jsou již popsány případy závažné bradykardie po topické aplikaci propranololu (8). Z farmakokinetického hlediska je závažná i skutečnost, že lokální aplikace propranololu vyvolává důležitý metabolický krok v játrech, kterým se dostává do řečiště aktivní metabolit léku (9).

Závěr

Propranolol ve formě perorálního roztoku je lékem volby k léčbě rozsáhlých, komplikovaných a funkčně či esteticky závažných infantilních hemangiomů. Primárním faktorem je správná diagnóza hemangiomů a vyloučení všech lézí, které se mohou IH podobat. Dále pak odhalení všech faktorů, které by mohly léčbu β -blokátory kontraindikovat, a v neposlední řadě i potřebná monitorace pacienta v průběhu titrace pro dosažení cílové terapeutické dávky, jakož i jeho sledování v průběhu celé léčby. Z uvedených důvodů by měla léčba probíhat na pracovištích, která disponují všemi potřebnými specialisty (dětský dermatolog, dětský onkolog, kardiolog, radiolog, pediatr, chirurgové potřebného zaměření).

Literatura u autora
a na www.dermatologiepropraxi.cz