

Nové poznatky léčby hemangiomů u dětí, jejich diferenciální diagnostika

MUDr. Renata Faberová, Ph.D.¹, prim. MUDr. Hana Bučková, Ph.D.¹,
doc. MUDr. Jaroslav Procházka, CSc.², MUDr. Marcela Charvátová²

¹Kožní oddělení I. dětské interní kliniky, FN Brno – PDM

²Dětská radiodiagnostická klinika, FN Brno – PDM

Autoři v článku charakterizují hemangiomy u dětí, nové přístupy v jejich terapii, odlišnost od ostatních vaskulárních anomálií. Ukazují na správnou diagnostiku a význam angiogeneze, která má významnou úlohu v patogenezi hemangiomů, terapii, diagnostice a prognóze hemangiomů.

Klíčová slova: hemangiomy, diagnostika, nové přístupy v terapii, angiogeneze, diferenciální diagnostika.

New information of treatment of hemangiomas in children, differential diagnosis

In the submitted paper authors characterize hemangiomas in children, new accession to their therapy, differences from other vascular anomalies. They draw attention to the correct diagnosis and importance of angiogenesis, which has important part in hemangiomas pathogenesis, therapy, diagnosis, and hemangiomas prognosis.

Key words: hemangioma, diagnosis, new accessions to therapy, angiogenesis, differential diagnosis.

Dermatol. praxi 2009; 3(2): 75–77

Hemangiomy řadíme mezi vaskulární anomálie. Mezinárodní sdružení pro studium vaskulárních anomálií (International Society for the Study of Vascular Anomalies ISSVA) rozdělilo vaskulární anomálie do dvou hlavních kategorií: cévní nádory a vaskulární malformace (tabulka 1) (1).

Jeden z největších problémů členění ve studiu cévních anomálií spočívá v tom, že tytéž termíny jsou užívány pro jednotky naprosto rozdílné. Ovšem rozlišení hemangiomů od vaskulárních malformací je důležité z hlediska léčby. Proto je nutná správná diagnostika, která se opírá nejenom o klinický obraz vaskulární anomálie, ale také o ultrazvukové a dopplerovské vyšetření, angiografii s recirkulační flebografií, magnetickou rezonanci a v neposlední řadě o imunohistologické vyšetření.

Nejjednoduší rozdělení hemangiomů je dle klinického vzhledu (tabulka 2, obrázky 1, 2).

Hemangiomy můžeme také dělit dle průtokových vlastností, schopnosti regrese, která závisí na angiogenezi.

Hemangiomy se mohou vyskytovat u dítěte ve větším počtu, pak hovoříme o hemangiomatóze. Setkáváme se většinou s benigní neonatální hemangiomatózou (obrázek 3), která je podtypem difuzní neonatální hemangiomatózy (obrázky 4, 5). Jde o mnohočetné hemangiomy kůže a viscerálních orgánů. Postiženy bývají játra, slezina, CNS, plíce. Komplikacemi jsou krvácení, anémie, srdeční selhání, obstrukce dýchacích cest, neurologické postižení (2, 3, 4).

Vlastní sdělení

Intenzivnější sledování dětí s periferními cévními anomáliemi (včetně hemangiomů) probíhá na našem pracovišti od poloviny roku 1997, kdy byla založena cévní ambulance. Neustále dochází k novým poznatkům, týkající se zejména angiogeneze, terapie, genetiky a v neposlední řadě imunohistologického vyšetření.

Hemangiomy jsou složeny z endoteliálních buněk (CD 31+), pericytů (SMA +), dendritických buněk (faktor XIII+) a mastocytů. Pokračující

výzkum v této oblasti nám poskytuje náhled do patologie, patofyziologie, molekulární podstaty těchto benigních vaskulárních tumorů (6, 7, 8).

Tabulka 2. Rozdělení hemangiomů dle klinického vzhledu

■ povrchové hemangiomy (kapilární)
■ hluboké hemangiomy (kavernózní)
■ smíšené hemangiomy

Obrázek 1. Superficiální hemangiom



Obrázek 2. Smíšený hemangiom



Tabulka 1. Klasifikace vaskulárních anomálií

Tumory	Vaskulární anomálie	
	Malformace	
	jednoduché	kombinované
Hemangiomy kojenců	■ kapilární	■ fistuly arteriovenózní
	■ lymfatické	■ malformace arteriovenózní
	■ venózní	■ malformace kapilarovenózní
Jiné tumory	■ arteriální	■ malformace venolymfatické
		■ etc.

Obrázek 3. Difuzní neonatální hemangiomatóza



Obrázek 4. Difuzní neonatální hemangiomatóza



Obrázek 5. Kongenitální hemangiom



Kongenitální hemangiomy (obrázek 6) se liší od infantilních hemangiomů tím, že jsou plně vyvinuté již při narození. Můžeme je již diagnostikovat ultrazvukovým vyšetřením dělohy. Existují dva typy kongenitálních hemangiomů: rychle regredující, u kterých je přítomen histochemický endoteliální marker (GLUT 1) a neregredující kongenitální hemangiomy. Klinicky nám mohou připomínat Kaposiformní hemangioendotelom: většinou polokulovitý, lividního zbarvení. V některých případech je vhodné imunohistologické vyšetření (6, 7, 8).

Hemangiomy se mohou vyskytovat ve spojení s tzv. **strukturálními malformacemi**. V těchto případech jsou hemangiomy obvykle velké, unilaterální nebo bilaterální. Mohou zaujímat významnou část např. hlavy či krku (tabulka 3).

U rozsáhlých obličejových hemangiomů se může objevit malformace nervového systému, například tzv. Dandy-Walker malformace, která vzniká chybným uzavřením mozečku v oblasti červa. V místě defektu mezi mozečkovými hemisférami se nachází cysta, která může způsobit částečné nebo úplné uzavření odtoku moku ze čtvrté komory do subarachnoidálních prostor. K dalším změnám souvisejícím s výše uvedenou malformací patří arachnoidální cysty, zvětšení čtvrté komory, cisterny magny, mozečková hypoplazie, atrofie nebo chybění corpus callosum.

Současný výskyt strukturálních malformací a hemangiomů je známý pod názvem PHACE

syndrom, který v sobě zahrnuje malformaci zadní jámy lebeční, hemangiomy, arteriální anomálie, koarktaci aorty, srdeční vady a oční abnormality (např. mikroftalmii, hypoplazii očního nervu, kataraktu).

S malformacemi genitouretrálními, gastrointestinálními, neurologickými a skeletálního systému se můžeme setkat u hemangiomů lokalizovaných v lumbosakrální oblasti.

Dále jsou popisovány rektoskrotální fistuly, renální anomálie, lipomyelomeningokély, kostní deformity a jiné (8, 9, 10).

Ve většině případů klasických superficiálních hemangiomů menšího rozsahu není celková terapie nutná. Indikace k terapii hemangiomů (tabulka 4). Přehled terapie hemangiomů v současné době (obrázek 7).

V terapii hemangiomů jsou jednou z možností léčby **celkové steroidy**. Abychom se vyhnuli nežádoucím účinkům, naše doporučená dávka je 2–3 mg/kg a den. Délka léčby je maximálně 3 měsíce. Kladná odezva na terapii prednizonem nastupuje po 2 týdnech. Přitom dávka prednizonu se po 3–4 týdnech snižuje.

Intralezionální steroidy mohou být použity pro hemangiomy, které jsou lokalizované na víčkách. Intralezionální injekce na očních víčkách s dlouhodobě působícími kortikoidy může být komplikována okluzí retinální, centrální nebo oftalmických artérií, které mohou způsobit slepotu (11).

K moderní terapii smíšených a hlubokých hemangiomů s minimálními nežádoucími účinky patří **vysokovýkonný diodový laser**.

Pro léčbu superficiálních hemangiomů se může použít **pulzní dey laser**. Jsou nutná více sezení trvající i několik měsíců.

Chirurgická excize je vyhrazena pro involvující hemangiomy, aby odstranila zbytkovou fibrotickou tkáň a přebytečnou kůži.

Skleroterapie se příliš nedoporučuje z důvodu rizika nekrózy, jizvení a alergické reakce.

Další léčba, která je vyhrazena zejména pro difuzní neonatální hemangiomatózu, je **Interferon alfa**. Je rezervován pro pacienty, u kterých je terapie prednizonem nedostačující. Jedná se o rozsáhlé hemangiomy, které ohrožují dítě krvácením nebo srdečním selháním, poškozením smyslového orgánu (oka), končetiny (11, 13, 14).

Moderní terapie je založena na pochopení angiogeneze, regulaci imunity, inhibici buněčného cyklu (11). Tato celková terapie hemangiomů musí být důsledně zvažována a patří k terapii neonatálních difuzních hemangiomů.

Jedním z léků, který by mohl být použit pro léčbu hemangiomů, které ohrožují život dítěte je **derivát thalomidu, lenalidomid**. Inhibuje sekreci pro zánětlivých cytokinů a zvyšuje sekreci proti zánětlivých cytokinů. Užívá se perorálně. Tento lék patří ke skupině imunosupresivních přípravků a jeho výjimečná indikace pro terapii hemangiomů musí být velmi zvažována (8).

V poslední době byl použit v léčbě neonatální difuzní hemangiomatózy **propranolol, neselektivní beta blokátor**.

Regulátory růstu hemangiomu a jeho regrese nejsou ještě zcela objasněny. Víme, že ve fázi růstu hemangiomu jsou zapojeny 2 hlavní angiogenní faktory: fibroblastový růstový faktor (bFGF) a endoteliální růstový faktor (VEGF). Histologické studie prokázaly, že v této fázi dochází k aktivnímu dělení endoteliálních a intersticiálních buněk v hemangiomu.

Obrázek 6. Unilaterální hemangiom ve spojení se strukturálními malformacemi



Tabulka 3. Indikací k terapii hemangiomů

■ Hemangiomy v lokalizacích, které znemožňují základní životní funkce, ohrožují život dítěte (oblast očí, nosu, uší, hltanu, hrtanu, hemangiomy dýchacích cest)
■ Hemangiomy v rámci difuzní neonatální hemangiomatózy
■ Hemangiomy s náchylností k traumatu, krvácení, ulceraci (plenková oblast, flexury)
■ Hemangiomy s AV zkraty, které mohou způsobit srdeční selhání (např. velké hemangiomy jater)
■ Prevence kosmetických vad, které mohou vzniknout jako následek po zbytcích regrese

Tabulka 4. Přehled terapie hemangiomů u dětí

■ celkové steroidy	
■ intralezionální aplikace steroidů	
■ vysokovýkonný diodový laser	
■ chirurgická excize	
	▶ Interferon alfa
	▶ derivát thalidomidu – lenalidomid
■ neonatální difuzní hemangiomatóza	▶ Propranolol (neselektivní betablokátor)
	▶ Avastin (bevacizumab)

Během involuce byla zjištěna apoptóza (geneticky řízený mechanismus buněčné smrti). To by mohlo být event. vysvětlení pro terapeutický efekt propranololu. Při jeho použití dochází i k zúžení krevních cév, které je okamžitě viditelné ve změně barvy hemangiomu a dochází k jeho změkčení.

Snižená exprese genů VEGF, bFGF přes snižování mitogen aktivovaného proteinu (RAF) kinázovou cestou vysvětluje regresi hemangiomu spuštěním apoptozy endoteliálních buněk kapilár (12).

Pro léčbu difuzní neonatální hemangiomatózy ohrožující život dítěte může být zajímavý **Avastin**, který obsahuje léčivou látku bevacizumab, což je humanizovaná monoklonální protilátka. Bevacizumab se selektivně váže na bílkovinu zvanou lidský vaskulární endoteliální růstový faktor, který se nachází na výstelce krevních a lymfatických cév v těle. Bílkovina VEGF způsobuje růst krevních cév v nádoru. Tyto krevní cévy dodávají nádoru živiny a kyslík. Jestliže se bevacizumab naváže na bílkovinu VEGF, zastaví její účinek, což má za následek zabránění růstu nádoru blokováním růstu krevních cév dodávajících živiny a kyslík do nádoru, např. hemangiomu (8).

Diskuze

Vývoj hemangiomu je charakterizován fází růstu trvající průměrně 4–6 měsíců, fází stacionárního zajištění 5–6 měsíců, fází regrese v průměru 4–5 let.

Ve fázi růstu mohou hemangiomy až čtyřnásobně zvětšit svoji velikost. Maximální velikosti dosahují v prvním roce života, ve fázi stacionární hemangiomy nerostou. Fáze regrese je klinicky charakterizována v superficiálních a smíšených hemangiomech bílými ložisky na povrchu hemangiomu. Povrchové hemangiomy nezanechávají po regresi zbytky, pouze někdy teleangiektazie, hypopigmentace, fibrózní tuková tkáň, atrofii, jizvení. Hluboké hemangiomy mají malý růst, jejich regrese nebývá úplně kompletní.

V patogenezi hemangiomu má významnou úlohu mechanismus angiogeneze. Angiogeneze je vícestupňový proces, jehož hlavními etapami jsou disoluce bazální membrány, proliferace endotelií, jejich migrace a morfogeneze nové cévy.

Proces je regulován souborem humorálních působků, zejména cytokinů, integrinů, adhezivních molekul, proteolytických enzymů a nízkomolekulárních látek. Jejich vzájemné interakce nejsou ještě do podrobností známy. Za fyziologických okolností jsou faktory stimulující novotvorbu cév v rovnováze s faktory antiangiogenními. Pochopení těchto mechanismů zapojených do procesu angiogeneze má význam při diagnóze, prognóze a terapii hemangiomů, ale i u dalších nádorů.

V diferenciální diagnóze přichází především v úvahu venózní malformace, arteriovenózní malformace, ale i naevus flammeus. Odlišení je významné, nejenom z hlediska léčby, ale i prognózy těchto cévních anomálií. U rozsáhlých periferních venózních malformací může dojít během let k systémovému postižení. Arteriovenózní malformace vedou také k progresi, nekrotám, ulceracím až vzhledu Kaposiho sarkomu. Nedávné objevení genetických alterací v těchto cévních anomáliích by mohlo být pomocí k terapeutickým možnostem. Např. mutace genu PTEN (protein – tyrozinofosfatáza a tenzin homolog) byla identifikována u pacientů s rozsáhlejšími arteriovenózními malformacemi.

Naevus flammeus je často mylně diagnostikován jako kapilární superficiální hemangiom. Histologicky jde o četné dilatované kapiláry bez endoteliální proliferace. Může být součástí různých syndromů: především sy Klippel-Trenaunayův, Sturge-Weberův sy (8, 10, 11, 13, 14).

Závěr

Smyslem tohoto článku je ukázat na nutnost správné diagnostiky vaskulární anomálie, které se opírají o přesnou anamnézu, dopplerovské a ultrazvukové vyšetření, podle potřeby i další vyšetření na specializovaném pracovišti.

Jsou zde popisovány nejmodernější postupy v terapii difuzní neonatální hemangiomatózy, která může ohrožovat život pacienta. Opírá se o nové poznatky v oblasti angiogeneze a molekulární genetiky.

Je nutné vyzdvihnout mezioborovou spolupráci dermatologa, rentgenologa, onkologa,

Obrázek 7. Regresivní změny superficiálního hemangiomu



hematologa, chirurga, histologa, molekulárního genetika, která vede ke správné diagnóze a zvolení nejlepšího terapeutického postupu (1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 14).

Literatura

1. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Derm* 1997; 13: 375–424.
2. Drolet B, Esterly N, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999; 3: 173–81.
3. Requena L, Sangua OP. Cutaneous vascular anomalies. Part I. Hamartomas, malformations and dilatation of preexisting vessels. *J Amer Acad Derm* 1997; 37: 523–549.
4. Wassef M, Enjolras O. Les malformations vasculaires superficielles: classification et histopathologie. *Ann Pathol* 1999; 19: 253–264.
5. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006; 118: 882–887.
6. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 875–82.
7. North PE, Waner M, Mizeracki A, et al. GLUT 1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Human Pathology* 2000; 31: 11–22.
8. Adams DM, Wentzel MS. The Role of the Hematologist/Oncologist in the Care of Patients with Vascular Anomalies. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55: 339–355.
9. Stockman A, Boralevi F, Taieb A, et al. SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatol* 2007; 214: 40–5.
10. Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 975–86.
11. Faberová R, Bučková H, Feit J. Hemangiomy u dětí. *Čs Dermatol* 2002; 77: 178–82.
12. Léauté-Labréze Ch, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F. Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2646 – 2651.
13. Sidhu MK, Perkins JA, Shaww DWW, Britles MA, Andrews RT. Ultrasound – guided Endovenous Diode Laser in the Treatment of Congenital Venous Malformations: Preliminary Experience. *J Vascul and Intervent Rad* 2005; 16: 879–884.
14. Faberová R, Procházka J, Feit J. Nový pohled na cévní anomálie u dětí. *Čs Dermatol* 2005; 4: 217–221.

MUDr. Renata Faberová, Ph.D.

Kožní oddělení I. dětské interní kliniky,
FN Brno – Pracoviště dětské medicíny
Černopolní 9, 625 00 Brno
rfaberova@seznam.cz