

Mýty a úskalí v přístupu k pacientovi s infantilním hemangiomem

MUDr. Josef Mališ, MUDr. Adéla Mišovec

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

S infantilním hemangiomem (IH) 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 (IH) 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.

Keywords: 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 jakéhokoliv 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 orgány – 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 nezbytně 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), 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.

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



Superficiální infantilní hemangiom

Kožní metastázy neuroblastomu

Rabdomyosarkom očnice

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 diferenciatně diagnosticky odlišit prekursorové léze IH od kapilární malformace, naevus anemicus a traumatu. Hemangiomy jsou obvykle jasně červené skvrny, které nevystupují nad okolní kůži, ale jindy jsou plastické až tuberózní s navality 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 neuzařenou 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 hemangioech

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 skřínink 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: Observace 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 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 průduchů. Tyto IH mohou ulcerovat, krváčet – 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 případ-

Obr. 2. Příklady reziduí u neléčených IH



Telangiektázie

Atrofická jizva

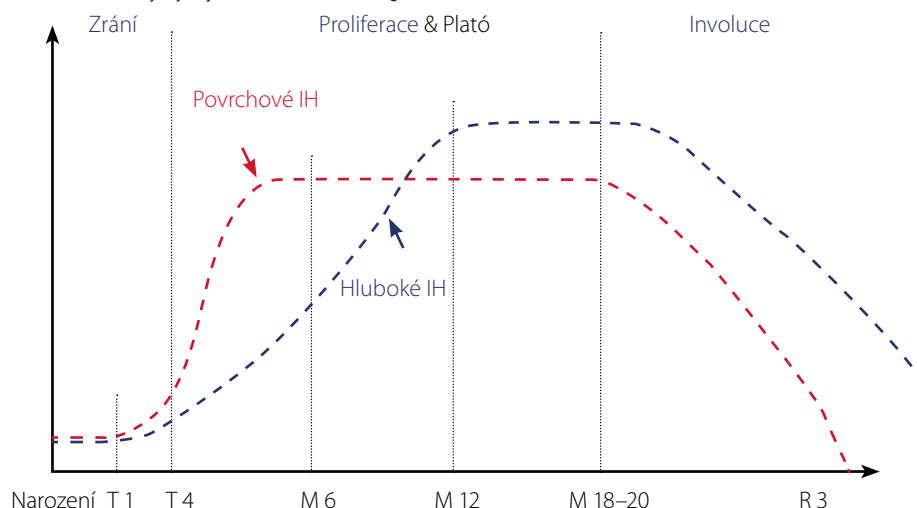
Ztukovatělé reziduum

Hypopigmentace

ný růst a podpořit rozhodování o zahájení terapie.

7. úskalí: Indikace zahájení systémové terapie

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

Graf 1. Přirozený vývoj infantilního hemangiomu

Absolutní indikace k systémové terapii IH zahrnují:

- Potencionálně letální hemangiomy nebo hemangiomy, které mohou vést k postižení 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 spoléhá na přirozenou schopnost involuce a až v případě, 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 přízni-

vý 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 systémově 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. 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 závaž-

Obr. 3. Efekt systémové terapie propranololem v čase

ná 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 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

1. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile Hemangiomas: How Common Are They? A Systematic Review of the Medical Literature; *Pediatr. Dermatol.* 2008; 25(2): 168–173.
2. Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: Part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities; *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 2011; (25)11: 1245–1253.
3. Baselga E. et al. Risk Factors for Degree and Type of Sequelae After Involution of Untreated Hemangiomas of Infancy. *JAMA Dermatology* 2016; 152(11): 1239–1243.

4. Merrow AC, Gupta A, Patel MN, et al. 2014 Revised Classification of Vascular Lesions from the International Society for the Study of Vascular Anomalies: Radiologic-Pathologic Update. *RadioGraphics* 2016; (36)5: 1494–1516.
5. Vredenburg AD, Janmohamed SR, de Laat PCJ, et al. Multiple cutaneous infantile haemangiomas and the risk of internal haemangioma, *Br. J. Dermatol.*, 2013; 169(1): 188–191.
6. Léauté-Labrèze C. et al. A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma, *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(8): 735–746.
7. Léauté-Labrèze C, Roque ED, Hubiche T, et al. Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy, *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(24): 2649–2651.
8. Frommelt P, Juern A, Siegel D, et al. Adverse Events in Young and Preterm Infants Receiving Topical Timolol for Infantile Hemangioma. *Pediatr Dermatol* 2016; 33: 405–414.
9. Shand DG. Pharmacokinetics of propranolol: a review. *Postgraduate Medical Journal*. 1976; 52(4): 22–25.

Článok je prevzatý z:
Pediatr. praxi 2020; 21(4): 232–235

MUDr. Josef Mališ

Klinika detskej hematologie a onkologie FN Motol
V Úvalu 84, 150 00 Praha 5
josef.malis@fnmotol.cz