

Hemangiomy u novorozenců

Martin Pánek

Novorozenecké oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem

Korespondenční adresa: MUDr. Ing. Martin Pánek, KZ a.s., MNUL o.z., Novorozenecké oddělení, Sociální péče 3316/12A, 401 13 Ústí nad Labem, tel.: +420 477 112 853, e-mail: panekm@ccnet.cz

Publikováno: 16. 12. 2014 Přijato: 24. 6. 2014 Akceptováno: 3. 12. 2014
Actual Gyn 2014, 6, 100-104 ISSN 1803-9588 © 2014, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Pánek M. Hemangiomy u novorozenců. Actual Gyn. 2014;6:100-104

HEMANGIOMAS IN NEONATES

Review article

Abstract

Infantile hemangiomas are the most common benign vascular tumors of neonatal and infancy. These are tumors with a good prognosis. Most infantile hemangiomas spontaneously regress completely in the first decade of life. Only ten percent of infantile hemangiomas require some therapy. Currently it is preferred to use β -blocker propranolol. Other types of benign vascular tumors are needed to distinguish the differential diagnosis for initiation of appropriate therapy and prognosis. The present article summarizes the main findings of hemangiomas in infants. In conclusion, the article mentions a short case study, in which treatment was initiated extensive hemangioma after consultations at our clinic for checks cardiologists.

Key words: infantile hemangiomas, newborn, congenital hemangiomas, propranolol

Přehledový článek

Abstrakt

Infantilní hemangiomy jsou nejčastějšími benigními vaskulárními nádory novorozeneckého a kojeneckého věku. Jedná se o nádory s velmi dobrou prognózou. Většina infantilních hemangiomů spontánně zcela regreduje v prvních deseti letech života. Jen deset procent infantilních hemangiomů vyžaduje nějakou terapii. V současné době je preferováno použití β -blokátoru propranololu. Ostatní typy benigních cévních nádorů je zapotřebí diferenciatně diagnosticky odlišit pro zahájení vhodné terapie a určení prognózy. Předložený článek shrnuje základní poznatky o hemangiomech u novorozenců. V závěru článku je zmíněna krátká kazuistika, kdy byla léčba rozsáhlého hemangiomu zahajována po konzultacích na našem pracovišti za kontroly kardiologie.

Klíčová slova: infantilní hemangiomy, novorozenec, kongenitální hemangiomy, propranolol

Úvod

Pod označením hemangiom či cévní mateřské znaménko se skrývaly cévní anomálie různých tvarů a charakteru. V roce 1996 byla Mezinárodní společností pro studium cévních anomálií (ISSVA) vytvořena oficiální klasifikace vaskulárních anomálií na základě klinických znaků a histologických obrazů. Správné zařazení cévní anomálie má velký význam pro diagnostiku přidružených anomálií, zvolení vhodného terapeutického přístupu a v neposlední řadě i odhadnutí prognózy dalšího vývoje. Vaskulární anomálie se dělí na cévní nádory a cévní malformace. Další text bude věnován jedné podskupině cévních nádorů, jejichž dělení dle ISSVA (1) je uvedeno v **Tabulce 1**.

Benigní cévní nádory

Infantilní hemangiomy (IH) jsou nejčastější benigní cévní nádory endoteliálních buněk, které postihují 1–2 % novorozenců a 10–12 % kojenců (2,3,11). Vyšší výskyt je zaznamenáván u dívek a předčasně narozených dětí. Ve skupině dětí s porodní hmotností menší než 1 000 g je uváděna incidence kolem 20 % (12). Běžné infantilní hemangiomy prochází třemi fázemi vývoje. První fáze – fáze proliferace – trvá 3–8 měsíců, 80 % hemangiomů dosáhne konečné velikosti do 3 měsíců věku. Druhá fáze – fáze stacionární – trvá od 9. do 17. měsíce věku. Třetí fáze – fáze regrese – začíná kolem 12. měsíce věku dítěte a trvá několik let. Polovina hemangiomů regreduje do 5 let věku, 70 % do 7 let a 90 % do 9 let věku. Jen 10 % IH zanechává rezidua v podobě teleangiektázií, depigmentací či atrofií. Infantilní hemangiomy jsou děleny podle toho, kterou vrstvu kůže postihují. Nejčastější formou jsou **superficiální hemangiomy**, dříve nazývané také kapilární či tuberózní (4). Tvoří 50–60 % všech IH a postihují povrchovou část dermis. Ve většině případů se klinicky manifestují v prvních týdnech po porodu, jen výjimečně se vyskytují již při narození. Jsou různých tvarů a velikostí, od drobných teček velikostí několika milimetrů až po různě tvarované skvrny velikosti i 20 cm v průměru. Největších rozměrů dosahují většinou kolem 1 roku života, poté většinou začíná fáze regrese. Klasické superficiální hemangiomy jsou jasně červené až fialové, ostře ohraničené, z počátku mohou být považovány za hematomy. Během několika týdnů se léze vaskularizují, rostou a často se vyvyšují nad povrch, dostávají tak vzhled jahod,

z čehož je odvozen i anglický název „strawberry hemangioma“. Většina superficiálních hemangiomů regreduje bez reziduí. Druhou formou infantilních hemangiomů jsou **hluboké**, dříve také nazývané kavernózní či nodózní. Tato skupina lézí tvoří asi 15 % všech IH a postihuje podkožní vrstvy. Jsou tvořeny dilatovanými dobře diferencovanými cévami nebo sinusoidními prostory vystlanými jednou vrstvou endoteliálních buněk. Klinicky se jeví jako hrboly, které mají namodralou barvu a vyvyšují neporušenou kůži. Rostou pomaleji než superficiální IH a proporcionálně s růstem těla. Mohou imitovat tumory měkkých tkání, které je nutné diferenciatně diagnosticky odlišit. Mají tendenci ke spontánní regresi, která nastává ve 2. až 9. roce života a většinou neregredují úplně. Poslední skupinou IH jsou **smíšené hemangiomy**, které tvoří 25–35 % všech IH. Tyto léze mají povrchovou i hlubokou složku. Všechny typy IH mohou být dále děleny podle anatomické lokalizace, velikosti či morfologie – lokalizovaný, segmentální, multifokální a neurčitěho tvaru a velikosti. Segmentální IH často vyžadují léčbu a jsou častěji asociovány s viscerálními hemangiomy, lokalizovanými nejčastěji v játrech. Pokud je nalezeno pět a více segmentálních hemangiomů, je zapotřebí provést nezbytná vyšetření k vyloučení viscerálního postižení.

Patogeneze vzniku IH není zcela objasněna. Ke vzniku hemangiomů vede porucha rovnováhy mezi faktory stimulačními a inhibujícími novotvorbu cév. Angiogeneze je složitý proces regulovaný za normálních okolností cytokiny, integriny, adhezivními molekulami, enzymy a dalšími působky. V proliferační fázi jsou zvýšeny markery angiogeneze, jedná se především o fibroblastický růstový faktor (bFGF) a endoteliální růstový faktor (VEGF). V časném kojeneckém věku pak dochází ke ztrátě inhibitorů angiogeneze, které pocházely od matky či z placenty, a proto dochází k rychlé proliferaci. Regrese hemangiomu je vysvětlována apoptózou endoteliálních buněk (5).

Kongenitální hemangiomy patří mezi kožní afekce, které je nutné odlišit od infantilních hemangiomů pro jejich odlišné chování a prognózu. Patří do skupiny benigních cévních nádorů, které dosahují svého růstového vrcholu již při narození a dále již neprogredují. Jedná se o větší léze, výrazně nad niveau, často lokalizované na hlavě nebo na končetinách nad velkými klouby. Jsou rozlišovány tři typy kongenitálních hemangiomů. **RICH** (Rapidly involuting congenital hemangioma) jsou hemangiomy plně vyzrálé již při narození. Klinicky mají charakter tuhých promodrávajících hrbolů s lesklým povrchem. Během prvních dnů života dochází k poklesu napětí v hemangiomu a do 14 měsíců věku regredují. **NICH** (non involuting congenital hemangioma) jsou hemangiomy také plně vyvinuté při narození, kulaté či ovoidní s anemickým lemem, růžové až vínové barvy. Prakticky se jedná o arterio-kapilární malformaci a nikdy neregredují. Proportionálně rostou s růstem těla (6). **PICH** (partially involuting congenital hemangioma) se z počátku chovají jako RICH hemangiomy, ale neregredují kompletně (7).

Pyogenní granulom patří mezi nejčastější benigní cévní nádory kojenců a dětí. Projevuje se jako malý červenofialový až modročerný rychle rostoucí uzlík. Má sklon k výraznému krvácení.

Tufted angioma je velmi vzácný benigní cévní nádor, který se většinou objevuje u dětí do 1 roku věku. Je lokalizován na krku či v horní polovině hrudníku. Charakteris-

Tab. 1 Klasifikace cévních nádorů dle ISSVA (4/2014)

Benigní cévní nádory	Infantilní hemangiomy Kongenitální hemangiomy (RICH, NICH, PICH) Tufted angioma Pyogenní granulom Epiteloidní hemangiom další
Hraničně maligní cévní nádory	Kaposiformní hemangioendoteliom Retiformní hemangioendoteliom Papilární intralymfatický angioendoteliom Kompozitní hemangioendoteliom další
Maligní cévní nádory	Angiosarkom Epiteloidní hemangioendoteliom další

tickým rysem je pomalý růst, většinou nemá tendenci k regresi. Obvykle se manifestuje jako růžová makulka, která se vyvíjí do uzlíku fialového zbarvení.

Epiteloidní hemangiom je benigní cévní nádor s nezralými cévami. Často je lokalizován v podkoží hlavy nebo distálních částí končetin. Ve většině případů je spojen s výraznou zánětlivou komponentou.

Diagnostika

Diagnostika běžných infantilních hemangiomů se opírá o fyzikální vyšetření. Hemangiomy vyvinuté již při narození diagnostikuje nemocniční pediatr a další sledování je v rukou praktického lékaře pro děti a dorost, případně dermatologa. V případě výsevu mnohočetných drobných hemangiomů, tzv. benigní neonatální hemangiomatóza, je nutné provedení zobrazovacích metod k odhalení viscerálního postižení, nejčastěji jater, sleziny, plic, CNS či GIT. Je doporučováno provedení zobrazovacích metod při nálezů více jak pěti kožních hemangiomů. První volbou je ultrazvukové vyšetření. Vyšetření se provádí v době nálezů mnohočetných kožních hemangiomů nebo při podezření na přítomnost viscerálního hemangiomu. Při nejasných nálezech, nebo v případě kongenitálních hemangiomů, je vždy nutná spolupráce pediatra, dermatologa, radiologa a ev. onkologa. Specialisté také řídí další postup v diagnostice i terapii.

Komplikace

Téměř jedna čtvrtina všech infantilních hemangiomů je provázena komplikacemi. Mezi nejčastější komplikace patří tzv. PHACE syndrom. Jedná se o asociaci většinou rozsáhlého infantilního hemangiomu ve tváři nebo na krku, anomálie v oblasti zadní jámy lebni, anomálie v oblasti mozkových cév, kardiovaskulárních anomálií a anomálií oka (**Tab. 2**). Syndrom je někdy asociován se supraumbilikálními rozštěpy nebo sternální agenezí. Dalšími podobnými, ale méně častými asociacemi, jsou PELVIS a SACRAL syndromy (3). PELVIS asociace zahrnuje perineální hemangiomy, malformace vnějšího genitálu, meningomyelokélu, malformace močových cest, atrézie anu a kožní výrůstky. SACRAL asociace, popsána v roce 2007, zahrnuje rozštěpy míchy, anogenitální malformace, kožní anomálie, malformace ledvin a angiomy v lumbální oblasti. V těchto případech by vždy mělo být provedeno MRI míchy a pánve nejpozději do 1 měsíce věku k objasnění anatomických vztahů jednotlivých struktur a vyloučení či potvrzení rozštěpových vad neurální trubice. Pro infantilní hemangiomy lokalizované v oblasti pod plenkami, na krku či dolním rtu jsou typické ulcerace s krvácením a bolestivostí při každém pohybu. Ulcerace se vyskytují přibližně u 16 % všech infantilních heman-

giomů. Další komplikace jsou vzácnější, ale svojí povahou a lokalizací závažnější. Jedná se o poruchy vidění, obstrukci dýchacích cest či viscerální postižení. Posledně jmenované je typické pro hemangiomatózu, kdy jsou nejčastěji postižena játra. I tyto viscerální hemangiomy mohou spontánně regredovat, ale v některých případech mohou být doprovázeny trombocytopenií, městnavým srdečním selháním nebo život ohrožujícím krvácením z GIT.

Terapeutické možnosti

Devadesát procent infantilních hemangiomů zcela regreduje do 9 let věku dítěte. Jen 10 % dětí s IH vyžaduje sledování specialistou či léčbu. Je několik klinických situací, které jsou indikovány k terapeutickému řešení:

- hemangiomy v lokalizacích ohrožujících životní funkce (postižení dýchacích cest, kardiovaskulárního systému, jater či zraku)
- hemangiomy, které by zanechaly závažná rezidua (jizvy, deformity) – rty, nos, uši, víčka
- plošné hemangiomy postihující obličej
- ulcerace na povrchu IH
- nepříznivě lokalizované hemangiomy, které by mohly být traumatizovány

Terapeutické postupy infantilních hemangiomů lze rozdělit do 3 základních skupin: konzervativní postup, chirurgické řešení, podávání léčiv.

Konzervativní postup neboli přístup „watch and wait“ znamená, že jsou pacienti sledováni v pravidelných intervalech a v případě, že se objeví nepříznivé znaky hemangiomu, je včas zahájena vhodná léčba. Tento postup platí pro většinu infantilních hemangiomů.

Chirurgické řešení má svá specifika a mělo by být vyhrazeno jen pro indikované případy. Do této skupiny je možno zařadit použití laseru. Výhodou této léčby je selektivní destrukce IH. Tato metoda je nejčastěji používána při léčbě superficiálních hemangiomů. Chirurgická excize je používána k odstranění zbytkové fibrotukové tkáně involvujících hemangiomů.

Podávání léčiv je nejčastěji používaný aktivní přístup k léčbě IH. Lékem volby bylo podávání **kortikoidů**, a to jak celkově, tak intraleziálně (8). V systémové léčbě kortikoidy byl podáván prednison v dávce 2–5 mg/kg/den v proliferační fázi vývoje IH. Nevýhodou této léčby bylo dlouhodobé, několikaměsíční podávání s nutností pomalého vysazování a riziky všech nežádoucích účinků dlouhodobé terapie kortikoidy. V případě selhání léčby kortikoidy byl používán **interferon α** . Jedná se o potenční inhibitor angiogeneze. Podávání tohoto léku je

Tab. 2 PHACE syndrom

P	posterior fossa anomalies	Dandy-Walker, hypoplázie mozečku, SE nebo arachnoidální cysty, mikrocefalie, heterotopie a další
H	hemangioma	segmentální hemangiomy větší než 5 cm postihující hlavu či krk
A	arterial lesions – cerebrovascular	dysplázie, hypoplázie či stenóza velkých artérií mozku, malformace splavů, aneurysmata a další
C	cardiovascular anomalies	koarktace aorty, interrupce aortálního oblouku, aneurysma aorty, pravostranný či dvojitý aortální oblouk a další
E	eye abnormalities	abnormality zadního segmentu, kongenitální katarakta, abnormality cév sítnice, hypoplázie nervus opticus a další



Obr. 1 Haemangioma buccae l. sin, před zahájením léčby

spojeno s velkým počtem velmi závažných komplikací, a proto byla tato léčba ponechána pro závažné život ohrožující lokalizace hemangiomů. Pro léčbu rozsáhlých hemangiomů rezistentních k léčbě kortikoidy nebo viscerálních hemangiomů byl také používán **vincristin**. Také tato léčba měla výrazné nežádoucí účinky, a proto byla používána jen velmi výjimečně. V roce 2008 byly publikovány výsledky léčby **propranololem**, který byl podáván dětem, u nichž se rozvíjela obstrukční hypertrofická kardiomyopatie (10). Tyto děti byly nejprve léčeny prednisolonem, ale pro rychlý nárůst hemangiomu s oběhovými komplikacemi byl do léčby přidán propranolol a jako vedlejší efekt léčby byly pozorovány výrazné změny hemangiomu. Před nasazením této léčby musí být dítě kardiologicky vyšetřeno a jsou stanovena kontraindikační kritéria, kdy nesmí být propranolol v léčbě hemangiomu použit. Jedná se o kardiogenní šok, sinusovou bradykardii, AV blokádu II. a III. stupně, hypotenzi, asthma bronchiale, srdeční selhání a přecitlivělost na propranolol hydrochlorid. Je doporučována dávka 1–3 mg/kg/den, většina autorů se pak přiklání k dávce 2 mg/kg/den rozdělené do 3 denních dávek s 6 hodinovými intervaly. Vzhledem k nežádoucím účinkům propranololu je vhodné léčbu zahajovat nižší dávkou a za monitorování pacienta během hospitalizace a postupně dávku navyšovat. Efekt léčby je patrný již během prvního týdne podávání propranololu. Dochází k výbledu hemangiomu a zastavuje se jeho růst. Délka léčby je závislá na klinické odpovědi pacienta a doporučuje se minimálně po dobu proliferační fáze. Velmi příznivý efekt je pozorován u superficiálních hemangiomů. Ukončení léčby by mělo být postupným snižová-

ním dávky propranololu. Během této fáze může dojít znovu k růstu hemangiomu. Tento efekt je často (až v 82 %) pozorován v případě hlubokého hemangiomu v oblasti příušní žlázy. V některých případech, kdy se nejedná o rozsáhlé IH, nebo kdy je kontraindikována systémová léčba propranololem, je možné použít lokální léčbu v podobě krému s propranololem. Tato léčba je méně účinná a trvá delší dobu.

Léčba jiných benigních cévních nádorů vyžaduje vždy mezioborovou spolupráci dermatologa, onkologa, chirurga, ev. neurochirurga, stomatologa či oftalmologa. Je proto důležité správné diagnostické zařazení léze a další postup je řízen podle typu nádoru.

Naše zkušenost

Vzhledem k zaměření našeho oddělení diagnostikujeme infantilní hemangiomy poměrně často u předčasně narozených novorozenců, u kterých se léze objevují až v průběhu hospitalizace nebo až po propuštění do domácí péče. Většinou se jedná o běžné IH, které vyžadují jen konzervativní postup. Nejasné léze konzultujeme s dermatologem a v posledních pěti letech jsme v jednom případě zahajovali léčbu propranololem. Jednalo se o případ předčasně narozeného hypotrofického děvčátka s extrémně nízkou porodní hmotností 360 g. Ve stáří 76 dnů se objevuje postupně rostoucí útvar v levé tváři, který lehce fialově prosvítá na povrch. Dosahuje velikosti 25x30 mm, bylo provedeno sonografické vyšetření léze, stomatologické vyšetření a pro podezření na hluboký hemangiom levé tváře stav konzultován na Klinice dětské hematologie a onkologie FN Motol. Po provedení celkového kardiolo-



Obr. 2 Haemangioma buccae l. sin, týden po zahájení léčby. MRI po roce léčby

gického vyšetření byla zahájena terapie β -blokátory za kontinuálního monitorování životních funkcí. Již po týdnu léčby je patrný výrazný výhled léze. Po propuštění sledována na KDHO FNM a dětské kardiologii. Tři měsíce po propuštění provedena ligace perzistující tepenné dučeje. Léčba propranololem trvá ještě po dosažení 2. roku života. Při zahájení redukce dávky dochází k relapsu hemangiomu a proto bylo nutné dávku opět navýšit na 2 mg/kg/den. V obličejí přetrvává lehká asymetrie.

Závěr

V předloženém článku jsou shrnuty aktuální terapeutické možnosti infantilních hemangiomů. Nové poznatky v angiogenezi a její regulaci posunuly léčbu k moderním terapeutickým přístupům s maximem minimalizovat nežádoucí účinky léčby. V budoucnu se dá očekávat další posun v léčbě, která bude cílená pouze na hemangiomy. V článku je též uvedena krátká kazuistika, která poukazuje na možnost zahájení terapie propranololem za spolupráce kardiologa, dermatologa a onkologa na novorozeneckém pracovišti. Další sledování a léčba pak probíhá ambulantně za sledování jmenovanými specialisty.

Literatura

1. ISSVA classification for vascular anomalies. http://www.issva.org/content.aspx?page_id=22&club_id=298433&module_id=152904
2. Smolinski KN, Yan AC. Hemangiomas of Infancy: Clinical and Biological Characteristics. *Clin. Pediatr.* 2005;44:747-766
3. Mališ J. Hemangiomy kojenců. *Česká dermatovenerologie.* 2014;4(1):7-13
4. Šimková J, Ganevová M, Radvanská J, Čapková Š. Vasculární anomálie v dětském věku – nová klasifikace, vývoj a možnosti léčby. *Čes.-Slov. Pediatr.* 2005;60(1):20-26
5. Čapková Š, Čadová J, Mališ J, Klovrzová S. Terapeutické možnosti u hemangiomů. *Dermatol. praxi.* 2013;7(3):109-112
6. Berenguer B, Mulliken JB, Enjolras O, Boon LM, Wassef M, Josset P, Burrows PE, Perez-Atayde AR, Kozakewich HPW. Rapidly Involuting Congenital Hemangioma: Clinical and Histopathologic Features. *Pediatric and Developmental Pathology.* 2003;6:495-510
7. Nasser E, Piram M, McCuaig CC, Kokta V, Dubois J, Powell J. Partially involuting congenital hemangiomas: A report of 8 cases and review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2014;70(1):75-79
8. Faberová R, Bučková H, Procházka J, Charvátová M. Nové poznatky léčby hemangiomů u dětí, jejich diferenciální diagnostika. *Dermatol. praxi.* 2009;3(2):75-77
9. Mihál V, Novák Z, Hůlková E, Michálková K. Kdy je indikována léčba infantilních hemangiomů propranololem? *Pediatr. Praxi.* 2011;12(2):108-110
10. Leaute-Labreze C, de la Roque ED, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2649-2651
11. Dickison P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:663-669
12. Amir J, Metzker A, Krikler R, Reisner SH. Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol.* Sep 1986;3(4):331-2