

INDICAȚII TERAPEUTICE ACTUALE IN HEMANGIOMATOZA CUTANATĂ LA COPIL

Elena Țarca, Elena Hanganu

*Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, Disciplina
de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică
Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Sfânta Maria” Iași*

Rezumat. Hemangioamele sunt tumori vasculare benigne ce apar la 5-10% dintre nou-născuți, cu o frecvență mai mare la prematuri. Din punct de vedere histologic, aceste leziuni se colorează pozitiv pentru proteina transportor-1 de glucoză (GLUT-1). Au de obicei un pronostic favorabil, indiferent de metoda de tratament aleasă, dar mărirea inacceptabilă în dimensiuni a hemangiomului are efecte negative asupra funcționalității zonei afectate, a rezultatelor tratamentului ulterior și asupra stării psihice a părinților. Tratamentul Hemangiomului infantil poate varia de la simpla observație, până la un tratament complex cu implicarea mai multor specialități medicale, radiologice și chirurgicale. Strategia terapeutică va ține cont de tipul, localizarea și stadiul de evoluție al hemangiomului, întinderea și numărul leziunilor, implicarea sistemică, prezența complicațiilor locale, afectarea psihologică și dorința părinților. Noile opțiuni terapeutice oferă posibilitatea reducerii perioadei de evoluție și evitarea complicațiilor. În ultimele decenii, majoritatea chirurgilor pediatri care tratează asemenea cazuri sunt de acord cu folosirea propranololului ca primă (și uneori chiar unică) metodă de tratament în cazul hemangiomului infantil.

Introducere. Hemangioamele sunt tumori vasculare benigne ce apar la 5-10% dintre nou-născuți, cu o frecvență mai mare la prematuri. Au de obicei un pronostic favorabil, indiferent de metoda de tratament aleasă. Exista însă multe cazuri la care tratamentul a fost amânat în baza posibilității de remisiune spontană a tumorii, lucru greșit înțeles de către părinți și uneori chiar de către cadrele medicale, ceea ce a condus la complicații grave precum ulcerare și infecție, sângerare, desfigurarea zonei de care aparțin, obstrucția căilor aeriene superioare sau a vederii, insuficiență cardiacă congestivă, coagulopatie de consum și în rare cazuri chiar deces. Astfel, mărirea inacceptabilă în dimensiuni a hemangiomului are efecte negative asupra funcționalității zonei afectate, a rezultatelor tratamentului ulterior și asupra stării psihice a părinților (1).

Epidemiologie. Factori de risc cel mai adesea incriminați sunt sexul feminin (3:1), prematuritatea, greutatea mică la naștere, sarcină multiplă, amniocenteza sau biopsia de vilozități coriale în timpul sarcinii, vârstă maternă avansată, rasa albă, fertilizarea in vitro. Când vorbim despre anomalii vasculare, trebuie să facem distincție clară între tumori vasculare și malformații vasculare, deoarece fiziopatologia și managementul acestor afecțiuni sunt diferite (2). Astfel, tumorile vasculare se caracterizează prin proliferarea anormală a celulelor endoteliale și a vaselor de sânge aberante. În schimb, malformațiile vasculare sunt rețele de vase sanguine și/sau limfatice anormale care se formează în timpul dezvoltării fetale și au transformarea normală a celulelor endoteliale.

Clasificare. Anomaliile vasculare sunt cunoscute încă din antichitate, dar anatomistul și obstetricianul William Hunter a descris pentru prima dată anomaliile vasculare la mijlocul secolului al XVIII-lea în contextul creării iatrogene a fistulelor arteriovenoase de către flebotomiști. Pe parcursul secolului următor, descrierea acestor leziuni vasculare și mai complexe a fost promovată în lucrările lui Virchow și Dupuytren, dar lipsa unui sistem coeziv de clasificare a condus la confuzie. Mulliken și Glowacki au inițiat prima clasificare în 1982 (tumori vasculare/malformații vasculare), în timp ce sistemul de clasificare de la Hamburg a rafinat-o și mai mult (perspectivă embriologică) (3). La momentul actual cea mai cunoscută și folosită este clasificarea ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies), actualizată în 2018 (4).

Tumorile vasculare Hemangioame infantile sunt tumori vasculare benigne. Din punct de vedere histologic, aceste leziuni se colorează pozitiv pentru proteina transportor-1 de glucoză (GLUT-1). Tumorile apar de obicei între 2 săptămâni și 2 luni de viață postnatal și urmează o fază de proliferare, o fază de stagnare și o stare de involuție completă.

Hemangioame congenitale sunt tumori care au dezvoltare intrauterină, cu creștere finalizată la naștere. Aceste leziuni afectează frecvent extremitățile, aproape de articulație, sau capul și gâtul, aproape de ureche; prezintă colorație negativă pentru GLUT-1 (2). Hemangioame Congenitale sunt de trei tipuri:

- Rapidly involuting congenital hemangiomas (RICHs) regresează de obicei în 6-14 luni.
- Noninvoluting congenital hemangiomas (NICHs) nu regresează și au tendința de progresie, necesitând de obicei excizie chirurgicală
- Partially involuting congenital hemangioma.

Pulsed-dye laser-ul poate fi folosit pentru a diminua colorarea superficiala a acestor hemangiome, iar embolizarea poate fi necesară pentru a controla șunturile arteriovenoase cu care se asociază uneori.

Vascular anomalies				
Vascular tumors	Vascular malformations			
	Simple	Combined *	of major named vessels	associated with other anomalies
Benign Locally aggressive or borderline Malignant	Capillary malformations Lymphatic malformations Venous malformations Arteriovenous malformations* Arteriovenous fistula*	CVM, CLM LVM, CLVM CAVM* CLAVM* others	See details	See list
Pattern		Different types		
- focal - multifocal - segmental - indeterminate		- superficial - deep - mixed (superficial + deep) - reticular / abortive / minimal growth - others		

Tumorile vasculare mai agresive sunt reprezentate de Tufted angioma și Kaposiform hemangioendothelioma, neoplasme vasculare rare, care apar de obicei în piele și se infiltrează în timp în țesuturile mai profunde. Cele mai multe cazuri sunt asociate cu coagulopatie de consum sau cu sindromul Kasabach-Merritt, precum și cu limfangiomatoză. Au un prognostic rezervat (5). Tumorile vasculare maligne sunt reprezentate de Angiosarcom și hemangioendotheliomul epithelioid.

1.1. Caracteristici evolutive ale Hemangiomului infantil

Hemangiomului infantil trece prin trei faze evolutive:

- Faza proliferativă, care durează 6-10 luni și în care volumul hemangiomului crește progresiv, acesta devine boselat, iar culoarea se intensifică (Figura 1,2)

- Faza de stagnare sau platou, care poate dura de la câteva luni până la câțiva ani

- Faza involutivă, în care tumora scade în volum și fermitate, culoare devine palidă, albicioasă. Hemangiomul ajunge la 50% din volumul maxim după 5 ani, apoi 70% după 7 ani și regresează complet, aproape 100% după 10-12 ani. Poate rămâne la locul hemangiomului un țesut fibroadipos, uneori cu tegument în exces dacă tumora a fost de mari dimensiuni (Figura 3)

Benign vascular tumors 1

Infantile hemangioma / Hemangioma of infancy	see details
Congenital hemangioma	GNAQ / GNA11
Rapidly involuting (RICH) *	
Non-involuting (NICH)	
Partially involuting (PICH)	
Tufted angioma * °	GNA14
Spindle-cell hemangioma	IDH1 / IDH2
Epithelioid hemangioma	FOS
Pyogenic granuloma (also known as lobular capillary hemangioma)	BRAF / RAS / GNA14
Others	see details

Figura 1. Clasificarea ISSVA a anomaliilor vasculare (Gaillard)



Fig. 1. Hemangiom epicranian
in faza proliferativa



Fig. 2. Hemangiom cu
localizare la vârful nasului



Fig. 3. Hemangiom in faza de rezolutie

1.2. Complicații evolutive ale Hemangiomului infantil

Hemangioamele neglijate pot avea un impact negativ asupra dezvoltării estetice, funcționale și psiho-emoționale a pacientului (Figurile 4,5).



Fig. 4. Hemangiom ulcerat și care obstruează vederea



Fig. 5. Hemangiom care afectează conductul auditiv extern

Hemangioamele care se dezvoltă în apropierea unui organ (de simț) pot duce la afectarea funcțională a auzului, vederii, respirației, deglutiției, micțiunii. Hemangioamele cu creștere rapidă în dimensiuni pot ulceră, se pot infecta sau pot sângera. Rareori, dar deosebit de grav, unele hemangioame se pot asocia cu coagulopatie de consum, insuficiență cardiacă, sindrom Kassabach Merritt și chiar deces (5). Prezența pe piele a mai mult de trei hemangioame infantile impune investigarea ecografică sau computer-tomografică/ RMN a organelor interne pentru depistarea unor eventuale hemangioame viscerale asociate (intestinale, hepatice, splenice, cerebrale). Tratamentul este tolerat fără apariția unor efecte secundare în aprox 96% cazuri, cu o rată medie de răspuns pozitiv de 98%. Efectele adverse cele mai frecvente ale propranololului sunt: diaree, vărsături, tulburări de somn, bronșită. Efecte adverse frecvente sunt: bronșiolită, scădere apetit, agitație, iritabilitate, coșmaruri, răcirea extremităților, bronhospasm, hipoglicemie. Mai puțin frecvent, dar cu gravitate mare poate apărea blocul atrioventricular.

Figurile (6,7) ilustrează rezultate favorabile după tratamentul cu Propranolol.

Tratamentul Hemangiomului infantil

Tratamentul Hemangiomului infantil poate varia de la simpla observație, până la un tratament complex cu implicarea mai multor specialități medicale, radiologice și chirurgicale. Strategia terapeutică va ține cont de tipul,

localizarea și stadiul de evoluție al hemangiomului, întinderea și numărul leziunilor, implicarea sistemică, prezența complicațiilor locale, afectarea psihologică și dorința părinților (1).

Afectarea oricărei funcții (oculare, auriculare, aeriene, genito-urinare, loco-motorii), a aspectului cosmetic (localizare pe vârful nasului, la nivel labial sau hemangioame care desfigurează regiunea cranio-facială) sau hemangioamele care au ulcerat necesită tratament urgent.

Tratamentul farmacologic. În trecut prima linie de tratament medical era alcătuită din interferon alfa, corticosteroizi, chimioterapicele tradiționale (vincrisină, ciclofosfamidă) ca agenți unici sau ca adjuvanți la intervenții chirurgicale. Începând din anul 2008, propranololul este din ce în ce mai frecvent folosit, cu rezultate foarte bune (6,7), dovedite de multiple studii internaționale, astfel încât la momentul actual propranololul este considerat „gold standard” în tratamentul hemangiomului infantil. Alte betablocante folosite în tratamentul de linie doi a HI sunt: timolol, atenolol, nadolol, acebutolol (8).

5.1.1. Protocol terapeutic Propranolol

Forma de prezentare a acestui betablocant este sub forma de tablete de 10 mg, care pot fi sfărâmate și reconstituite în cantitatea necesară și sub formă de praf, care poate fi amestecat în lapte sau ceai îndulcit. Singura formă de prezentare care este însă recomandată sugarilor este cea sub formă de sirop, respectiv Hemangiol sirop. Inițierea tratamentului se face în fereastra terapeutică, respectiv în faza proliferativă. Inițierea tratamentului se va face obligatoriu în spital, sub supraveghere medicală, după efectuarea investigațiilor de rutină care vor include setul minim de investigații de laborator, adică grupa sanguină, Rh-ul, teste de compatibilitate sanguină, probe de coagulare, hemoleucograma, glicemie, ionograma, probe hepatice și renale. Setul de investigații specifice pt boala poate include teste genetice în caz de asocieri malformative. Investigații paraclinice obligatorii includ EKG, măsurare TA, Puls, Glicemie, atât înainte cât și în timpul tratamentului cu Propranolol, pentru tatonarea compleanței la medicația beta-blocantă și stabilirea sau ajustarea dozei terapeutice (1).

Literatura de specialitate raportează și cazuri cu evoluție favorabilă sub aplicații topice cu timolol maleat 0,5% pentru hemangioamele cutanate superficiale, care nu sunt ulcerate și nu implică mucoasele (8).



Fig. 6. Hemangiom la prezentare



Fig. 7 Hemangiom dupa 4 luni de tratament cu Propranolol

5.1.2. Tratament farmacologic alternativ

Sirolimus (Rapamune/ Rapamicina) poate fi recomandat la cazurile complexe sau rezistente la Propranolol. Sirolimusul este o nouă opțiune de tratament medical atât pentru tumorile vasculare, cât și pentru malformațiile vasculare. Rapamicina este un agent imunosupresor, inhibitor mTOR Kinaza, care reduce sensibilitatea celulelor T și a celulelor B la interleukina-2 (IL-2), inhibând activitatea acestora. Este capabila să integreze semnale din calea PI3K/AKT pentru a coordona creșterea și proliferarea celulară adecvată. Prin urmare, Sirolimusul este ideal pentru tumorile vasculare „proliferative” prin controlul tulburărilor de creștere excesivă a țesuturilor cauzate de activarea inadecvată a căii PI3K/AKT/mTOR, ca agent antiproliferativ (9).

Tratament “naturist” – Curcumina (turmeric), Proanthocyanide (semințe de struguri, vin roșu, merișoare)- efect antiinflamator si anti-angiogenic (10).

Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical constă în injectare intralezională de agenți sclerozanti (Doxiciclina, Bleomicina), sau excizie chirurgicală. Acesta este din ce în ce mai puțin recomandat, doar la cazurile cu contraindicații pentru betablocante, sau atunci când părinții nu sunt complianți cu tratamentul medical. De asemenea, leziunile cutanate cicatriceale care rămân uneori după faza de involuție a hemangiomului pot avea indicație chirurgicală în scop estetic.

Laserterapia este recomandată pentru leziunile telangiectazice restante, iar pentru cazurile dificile de hemangioame viscerale se recomandă uneori embolizare și chiar transplant sau radioterapie. Figurile 8, 9 și 10 ilustrează cazuri tratate cu Propranolol și laserterapiă, injecții cu Bleomicina și Propranolol per os, și cazuri complexe de hemangiomatoză viscerală.



Fig. 8. Hemangiom
retroauricular



Fig. 9. Dupa tratament cu
Bleomicina si Propranolol

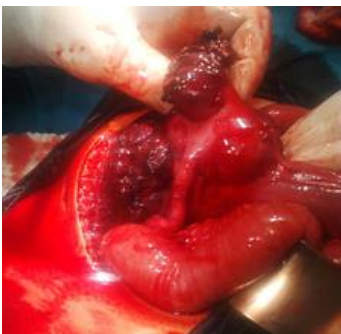


Fig. 10. Hemangiom visceral (cec
și colon ascendent)

Diagnostic diferential

Diagnosticul diferential al hemangioamelor se va face în primul rând cu malformațiile vasculare, dar și cu granulomul piogen, polipul ombilical, angiokeratoame sau alte leziuni cutanate (11).

Concluzii

Hemangiomul infantil are un prognostic bun, dar cu o evoluție de lungă durată, ce presupune o monitorizare atentă. Noile opțiuni terapeutice oferă posibilitatea reducerii perioadei de evoluție și evitarea complicațiilor. În ultimele decenii, majoritatea chirurgilor pediatri care tratează asemenea cazuri sunt de acord cu folosirea propranololului ca primă (și uneori chiar unică) metodă de tratament în cazul hemangiomului infantil (12).

Referințe

1. Țarcă E. (2020). Treatment of Children Hemangiomas. *Chirurgia* (Bucharest, Romania : 1990), 115(5), 643–649. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.115.5.643>
2. Luca, A. C., Miron, I. C., Trandafir, L. M., Cojocaru, E., Pădureț, I. A., Trandafirescu, M. F., Iordache, A. C., & Țarcă, E. (2020). Morphological, genetic and clinical correlations in infantile hemangiomas and their mimics. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*, 61(3), 687–695. <https://doi.org/10.47162/RJME.61.3.07>
3. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69:412–422. doi:10.1097/00006534-198203000-00002
4. Gaillard F, Knipe H, Feger J, et al. ISSVA classification of vascular anomalies. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 26 Oct 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-30963>
5. Mazhar, A., Ghouse, A. N., Shahid, S., & Samad, L. (2023). Kasabach-Merritt Syndrome: a case study of successful treatment with vincristine and propranolol. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 73(12), 2476–2479. <https://doi.org/10.47391/JPMA.9185>
6. Léauté-Labrèze C, Dumas de, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2649–2651.
7. Drolet, B. A., Esterly, N. B., & Frieden, I. J. (1999). Hemangiomas in children. *The New England journal of medicine*, 341(3), 173–181. <https://doi.org/10.1056/NEJM199907153410307>
8. Chang, S. J., Wang, H., Chen, J., Chen, Q., Chang, L., Huang, Y., Qiu, Y., & Lin, X. (2022). Evaluation of Transdermal Transport and Concurrent Cutaneous Hydrolysis of Timolol Prodrug for the Treatment of Infantile Hemangiomas. *Pharmaceutics*, 14(8), 1607. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081607>
9. Zhou, J., Li, Y., Qiu, T., Gong, X., Yang, K., Zhang, X., Zhang, Z., Lan, Y., Hu, F., Peng, Q., Zhang, Y., Kong, F., Chen, S., & Ji, Y. (2023). Long-term outcomes of sirolimus treatment for kaposiform hemangioendothelioma: Continuing successes and ongoing challenges. *International journal of cancer*, 153(3), 600–608. <https://doi.org/10.1002/ijc.34509>
10. Roca, I. C., Cojocaru, E., Rusu, C. D., Trandafir, L. M., Săveanu, C. I., Lupu, V. V., Butnariu, L. I., Țarcă, V., Moscalu, M., Bernic, J., Lupu, A., & Țarcă, E. (2024). The Role of Natural Extracts in the Management of Infantile Hemangiomas and Vascular Tumors. *Pediatric health, medicine and therapeutics*, 15, 1–16. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S439537>
11. Țarcă, E., Cojocaru, E., Roșu, S. T., Butnariu, L. I., Plămădeală, P., & Moisă, Ș. M. (2019). Differential diagnosis difficulties related to infantile hemangioma - case report and literature review. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*, 60(4), 1375–1379.
12. Giachetti, A., Díaz, M. S., Boggio, P., & Posadas Martínez, M. L. (2023). Early propranolol treatment of infantile hemangiomas improves outcome. *Anais brasileiros de dermatologia*, 98(3), 310–315. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.04.008>