



# Naczyniaki krwionośne u dzieci: wyzwanie dermatologii pediatricznej

RA Schwartz,<sup>1,\*</sup> MI Sidor,<sup>2</sup> ML Musumeci,<sup>3</sup> RL Lin,<sup>2</sup> G Micali<sup>3</sup>

## STRESZCZENIE

Naczyniaki krwionośne u dzieci, częste łagodne nowotwory naczyń okresu dzieciństwa, charakteryzują się szybkim wzrostem podczas pierwszego roku życia i powolnym ustępowaniem, które zwykle kończy się w wieku 7-10 lat. Guzy te składają się z komórek śródbłonna o wysokich wskaźnikach mitotycznych i elementów podścieliska, takich jak fibroblasty, komórki tuczne i pericyty. Naczyniaki krwionośne stają się wyzwaniem wtedy, kiedy są częścią składową jakiegoś zespołu, są zlokalizowane w niektórych okolicach ciała lub kiedy dochodzi do rozwoju powikłań. Wymienione powyżej sytuacje wpływają na metodę leczenia. Chociaż wiele kwestii dotyczących postępowania pozostaje nieustalonych, to jednak antagonisty receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, propranolol, jest obiecującym nowym kandydatem do leczenia ogólnego pierwszego rzutu. Wywołuje on tak spektakularną i natychmiastową poprawę, że powinno to wywołać szybkie rozważenie ryzyka i korzyści wynikających z jego stosowania.

## SŁOWA KLUCZOWE

pediatria, nowotwory naczyń

## Wprowadzenie

Naczyniaki krwionośne u dzieci są najczęstszymi guzami okresu dzieciństwa. Są zbudowane z komórek śródbłonna o wysokim wskaźniku mitotycznym i elementów podścieliska, takich jak fibroblasty, komórki tuczne i pericyty. Naczyniaki krwionośne charakteryzują się gwałtownym wzrostem w czasie pierwszego roku życia (faza proliferacyjna) i powolną regresją, która zwykle kończy się w 7-10 roku życia (faza inwolucji). W badaniu histopatologicznym w czasie fazy proliferacyjnej stwierdza się obecność mas zbudowanych ze zbitych kapilar z widocznym światłem naczynia lub bez niego, wysłanych szybko dzielącymi się komórkami śródbłonna.<sup>1</sup> W fazie inwolucji naczyniaka, światła naczyń się poszerzają, komórki śródbłonna spłaszczają i dochodzi do odkładania tkanki włóknistej. W badaniu mikroskopowym tkanek rezydualnych widoczny jest gęsty zrąb z utkaniem włóknisto-tłuszczowym, włóknami kolagenowymi i siateczkowatymi z małą ilością odżywczych i drenujących naczyń.<sup>2</sup>

Termin naczyniak krwionośny powinien być zarezerwowany dla łagodnych guzów naczyniowych opisanych w tym artykule. Te nowotwory naczyń są często po raz pierwszy widoczne na skórze zaraz po urodzeniu, podobnie jak malformacje naczyniowe. Mulliken i Głowacki opracowali kryteria pozwalające rozróżnić te dwie jednostki chorobowe.<sup>1</sup> Ich ostatnia zmodyfikowana wersja została zaakceptowana przez International Society for the Study of Vascular Anomalies. Zgodnie z tym zestawem kryteriów, guzy naczyniowe charakteryzują się proliferacją śródbłonna i gwałtownym poporodowym wzrostem, po którym następuje inwolucja. Natomiast w przypadku malformacji naczyniowych cykl komórkowy komórek śródbłonna jest prawidłowy i powiększają się one proporcjonalnie wraz ze wzrostem dziecka.

<sup>1</sup>Dermatology, Pediatrics, Pathology and Preventive Medicine and Community Health, New Jersey Medical School, Newark, NJ, USA

<sup>2</sup>Department of Dermatology, New Jersey Medical School, Newark, NJ, USA

<sup>3</sup>Department of Dermatology, University of Catania, Italy

\*Adres do korespondencji: RA Schwartz.  
e-mail: roscharw@cal.berkeley.edu

JEADV 2010;24:631-638

Dermatologia po Dyplomie 2010;1(5):67-76

## Epidemiologia

Wśród populacji rasy kaukaskiej naczylniki krwionośne występują u 1,1-2,6% noworodków i 10-20% dzieci do 12 miesiąca życia. Częstość ich występowania jest większa u wcześniaków. Stosunek kobiet do mężczyzn wynosi od 1,4: 1 do 4:1.<sup>3-6</sup> U niemowląt, u których wykonywano biopsję kosmówki, częstość ta wynosi 21%.<sup>7</sup> Naczylniki krwionośne występują rzadziej u osób pochodzenia afroamerykańskiego i azjatyckiego w porównaniu do rasy kaukaskiej.<sup>8</sup>

## Etiologia, patologia i genetyka

Początkowa faza wzrostu naczylników krwionośnych charakteryzuje się ekspansją klonalną komórek śródbłonna i neowaskularyzacją.<sup>9</sup> W tych łagodnych guzach badano markery progenitorowych komórek śródbłonna. CD 133-2 jest markerem progenitorowych komórek śródbłonna, którego stężenie jest zwiększone w fazie proliferacyjnej naczylników, ale nie w fazie inwolucji.<sup>9</sup> W angiogenezie rolę odgrywają czynnik wzrostu śródbłonna i zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów.<sup>9,10</sup> Ekspresja tych dwóch czynników jest zwiększona w fazie proliferacyjnej naczylników, ale nie w fazie inwolucji. Ekspresja transformującego czynnika wzrostu  $\beta$ -1 jest niezmienną i pozostaje niska w naczylniakach krwionośnych. Nieprawidłowości angiogenezy w czasie fazy proliferacyjnej były również przypisywane zwiększeniu stężenia takich czynników, jak: antygen jądrowy proliferujących komórek, selektyna E, insulinopodobny czynnik wzrostu typu 2 oraz kolagenaza typu IV.<sup>10-12</sup>

Naczylniki krwionośne cechują się wyjątkowymi markerami wykazującymi ekspresję również w tkance łożyska, ale niewystępującymi w innych nowotworach naczylniowych ani w prawidłowej skórze.<sup>13</sup> Do markerów tkankowoswoistych należą: transporter glukozy 1, antygen Lewis Y, receptor Fc  $\gamma$  typu II oraz merozy-na.<sup>13</sup> Wykrycie wspólnych antygenów z tkankami łożyska pozwoliło sformułować hipotezę, że do rozwoju naczylników krwionośnych dochodzi albo z powodu angioblastów nieprawidłowo różnicujących się w kierunku fenotypów łożyskowo-naczylniowych, albo bezpośredniej embolizacji komórek łożyska do tkanek płodu. Druga teoria łączy zwiększoną liczbę naczylników krwionośnych u niemowląt z biopsją kosmówki przeprowadzoną *in utero*.<sup>7,13-15</sup>

Identyfikacja nasilonej aktywności 2,3-dioksygenazy indoloaminy (indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO) w fazie proliferacyjnej naczylników krwionośnych wskazuje na możliwość udziału układu immunologicznego w progresji tych łagodnych guzów. IDO jest enzymem katabolizującym tryptofan, którego brak przekierowuje limfocyty T na śmierć w drodze apoptozy.<sup>16</sup> Proliferacja limfocytów T *in vitro* jest hamowana przez komórki wy-

kazujące ekspresję IDO.<sup>17</sup> Te odkrycia sugerują, że inhibicja limfocytów T może odgrywać rolę w powolnym ustępowaniu naczylników krwionośnych. Dalszego potwierdzenia roli układu immunologicznego w inwolucji naczylników krwionośnych dostarczają doniesienia, w których aplikacja miejscowego imikwimodu, modulatora immunologicznego, który pobudza czynność limfocytów T, makrofagów i komórek NK, przyspieszała regresję naczylników krwionośnych w fazie proliferacyjnej.<sup>18,19</sup>

Jako możliwy czynnik, biorący udział w patogenezie naczylników krwionośnych, badano układ angiopoetyna/Tie, odgrywający kluczową rolę w rozwoju naczylniowym płodu. Na swoiste dla tych łagodnych guzów zmiany w tym układzie składają się wzrost receptorów Tie 2, zwiększona odpowiedź komórkowa na angiopoetynę 1 i zmieniona regulacja angiopoetyny 2.<sup>20</sup>

Mutacje powodują niewielką część naczylników krwionośnych. Uważa się, że w większości są one wynikiem błędów rozwojowych, które występują między 4 a 10 tygodniem ciąży.<sup>7</sup> W kilku przypadkach odnotowano dziedziczenie autosomalne dominujące.<sup>21</sup> Z naczylniakami krwionośnymi została powiązana utrata heterozygotyczności w określonym locus na chromosomie 5. Geny zmapowane w tym locus kodują receptor 4 czynnika wzrostu fibroblastów, receptor  $\beta$  płytkopochodnego czynnika wzrostu oraz związaną z fms kinazę tyrozynową typu 4.<sup>22</sup>

## Charakterystyczne cechy wzrostu naczylniaka

W przebiegu naczylników krwionośnych można wyróżnić trzy fazy: proliferacyjną, inwolucyjną i stan po inwolucji. U 30% noworodków naczylniki krwionośne są obecne przy urodzeniu. Faza wzrostu rozpoczyna się w wieku 3-6 miesięcy i trwa aż do 9-12 miesiąca życia. Zazwyczaj w tym czasie naczylniak krwionośny osiąga swoje maksymalne rozmiary, inwolucja rozpoczyna się około 12-18 miesiąca życia.<sup>23</sup>

U wielu niemowląt faza wzrostu naczylniaka krwionośnego rozpoczyna się zaraz po urodzeniu. Inwolucja może rozpocząć się w 3-6 miesiącu życia. Wygląd powierzchownych naczylników krwionośnych zmienia się w czasie fazy inwolucyjnej. Stają się bardziej miękkie przy dotyku i zmieniają zabarwienie z czerwonego na szare. Pierwsze objawy inwolucji mogą być widoczne w środku naczylniaka. Po fazie inwolucji może pozostać tkanka włóknista i tłuszczowa. Faza ta postępuje na poziomie 10% rocznie i zwykle kończy się w wieku 7-10 lat.<sup>24</sup>

Trudno jest przewidzieć ustąpienie naczylniaka, ale u 50% chorych pozostaną zmiany rezydualne.<sup>24,25</sup> Do tych zmian należą teleangiektazje, żółtawe zabarwienie, zmarszczki zanikowe i łysienie.

## Aspekty kliniczne

Wygląd naczyniaka krwionośnego zależy od jego umiejscowienia na skórze. Umiejscowione w powierzchownych warstwach skóry (typ powierzchniowy naczyniaków krwionośnych), ze względu na swój wygląd przybierający postać jasnoczerwonych guzków, są często określane jako naczyniaki truskawkowe (ryc. 1). Naczyniaki krwionośne położone głęboko, w warstwie siatkowatej skóry, przybierają postać miękkich mas o niebieskawym odcieniu pokrytych prawidłową skórą (ryc. 2). W pewnych przypadkach ten nowotwór może mieć zarówno elementy powierzchowne, jak i głębokie (naczyniak typu mieszanego).

Powierzchnowe odmiany naczyniaków krwionośnych są podzielone na ograniczone i segmentarne. Ograniczone naczyniaki krwionośne są zwykle małe, natomiast segmentarne są ułożone wzdłużnie lub geograficznie i zwykle zajmują jakiś obszar anatomiczny (ryc. 3). Klinicznie są one bardziej płaskie lub blaszkowate.<sup>27</sup> Segmentarne naczyniaki krwionośne wiążą się ze znacznie większym ryzykiem zagrożenia życia czy czynności oraz występowaniem skojarzonych anomalii strukturalnych. Generalnie wymagają one bardziej intensywnego i wydłużonego leczenia a rokowanie w ich przypadku jest gorsze.<sup>8</sup> U dzieci pochodzenia latynskiego częściej niż u dzieci rasy białej występują postaci segmentarne. Niemowlęta z naczyniakami segmentarnymi na twarzy są także w grupie zwiększonego ryzyka pozaskórnych naczyniaków, które mogą wystąpić w dowolnym miejscu, nie ograniczając się do okolicy głowy.<sup>28</sup>

Ogółem, 59% naczyniaków krwionośnych występuje w okolicy głowy i szyi, 24% na tułowie, 10% w obrębie kończyn dolnych i 7% na kończynach górnych. Średnica większości zmian nie przekracza 2 cm a ich wygląd może przybierać postać odbarwionych lub przypominających siniaki plam.

## Zespoły związane z naczyniakami krwionośnymi

Naczyniaki krwionośne mogą być częścią większego zespołu, co staje się dodatkowym wyzwaniem terapeutycznym.

### HEMANGIOMATOZA

Hemangiomatoza charakteryzuje się występowaniem licznych naczyniaków krwionośnych. Mają one barwę jasnoczerwoną, a ich liczba waha się od kilku do kilkuset.<sup>29</sup> Łagodna i rozsiana hemangiomatoza noworodków to dwie różne postaci choroby. Łagodna hemangiomatoza jest bezobjawowa i nie ma cech zajęcia narządowego. Charakteryzuje ją stosunkowo dobre rokowanie z całkowitym ustępowaniem zmian, często do 3 r.ż.<sup>30,31</sup>



**Rycina 1. Powierzchniowy naczyniak krwionośny u dziecka.**



**Rycina 2. Głęboki naczyniak krwionośny u dziecka zlokalizowany na nosie.**

W rozsianej hemangiomatozie zajęcie narządowe może prowadzić do powikłań zagrażających życiu, takich jak niewydolność serca z dużym rzutem, krwotok z naczyniaka krwionośnego przewodu pokarmowego lub układu oddechowego, wyniszczająca koagulopatia czy wodogłowie niekomunikujące.<sup>32,33</sup> Najczęściej zajmowanym narządem jest wątroba, ale zajęcie może dotyczyć każdego innego organu. Rozsiana hemangiomatoza noworodków może mieć postać łagodnej wątrobowej hemangiomatozy, przebiegającej bez powikłań, bez potrzeby leczenia, ustępującej w ciągu roku. Taki obraz kliniczny jest znacznie częstszy niż ciężkie zajęcie wątroby. Pacjenci z rozsianą hemangiomatozą wymagają odpowiednich badań obrazujących i ścisłej obserwacji. W grupie nieleczonych odnotowano wskaźniki umieralności na poziomie 77%.<sup>26</sup>



**Rycina 3. Segmentarny naczylniak krwionośny u dziecka.**

#### ZESPÓŁ PHACE(S)

Na zespół PHACE(S) (malformacje tylnego dołu czaszki, naczylniaki, anomalie tętnic, koarktacja aorty i wady serca, nieprawidłowości oczu i defekty mostka) składają się naczylniaki krwionośne twarzy wraz z innymi anomaliami.<sup>34,35</sup> U wszystkich chorych występuje segmentarna postać naczylniaka krwionośnego, ale do rozpoznania zespołu potrzebna jest tylko jedna pozaskórna zmiana.<sup>36,37</sup>

#### ZESPÓŁ SACRAL

Akronim SACRAL pochodzi od naczylniaków okolicy lędźwiowo-krzyżowej w połączeniu z dysrafią kręgosłupa (spinal dysraphism), anomaliami okolicy anogenitalnej (anogenital anomalies), skóry (cutaneous anomalies), ne-

rek i anomaliami urologicznymi (renal and urological anomalies).<sup>38</sup>

#### ZESPÓŁ PELVIS

Duże naczylniaki krwionośne okolicy krocza mogą stanowić oddzielną grupę. Charakterystycznymi składowymi zespołu PELVIS są naczylniak krwionośny okolicy krocza, malformacje zewnętrznych narządów płciowych, przepuklina tłuszczowo-oponowo-rdzeniowa (lipomyelomeningocele), nieprawidłowości pęcherza i nerek, zarówno odbytu i włókniaki skóry.<sup>39</sup>

#### Powikłania

Większość naczylniaków krwionośnych nie jest groźna. W rzadkich przypadkach mogą one prowadzić do poważnych lub zagrażających życiu powikłań, szczególnie, jeśli dotyczą dróg oddechowych, oka, okolicy lędźwiowo-krzyżowej i wątroby (tab. 1).<sup>27</sup> Zajęcie krtani może być niebezpieczne ze względu na potencjalne zwężenie dróg oddechowych, które u niemowląt może się objawiać jako kaszel przypominający krup i postępujący dwufazowy stridor. Hemangiomatoza okolicy żuchwy i szyi wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zajęcia dróg oddechowych.<sup>40</sup> Niemowlęta powinny pozostawać pod ścisłą obserwacją ze względu na zaburzenia oddychania i, jeśli zachodzi taka potrzeba, naczylniaki powinny być oceniane w bezpośredniej laryngoskopii.

Naczylniaki krwionośne okolicy oczodołowej mają niepożądany wpływ na oś wzrokową. Zwężenie osi wzrokowej prowadzi do niedowidzenia spowodowanego brakiem bodźca wzrokowego.<sup>41,42</sup> Nacisk na rogówkę może prowadzić do astygmatyzmu, który może być przyczyną trwałego niedowidzenia. Inne powikłania okulistyczne związane z naczylniakami okolicy oczodołowej to zwężenie przewodu łzowego, wytrzeszcz, opadanie powieki, zez, krótkowzroczność.<sup>41-43</sup> Niemowlęta z takimi naczylniakami krwionośnymi wymagają natychmiastowej oceny okulistycznej.

Chorzy z naczylniakami krwionośnymi okolicy lędźwiowo-krzyżowej powinni być oceniani pod kątem obecności dysrafii kręgosłupa, zakotwiczenia rdzenia kręgowego i wad narządów moczowo-płciowych. Początkowo u niemowląt mogą nie występować żadne objawy, ale w przypadku niewyolnienia zakotwiczonego rdzenia kręgowego, dochodzi do dalszych uszkodzeń neurologicznych. Badaniem z wyboru w ocenie naczylniaków krwionośnych rdzenia kręgowego jest rezonans magnetyczny (MR). Zespół dysrafii kręgosłupa składa się z takich wad, jak nieprawidłowe narządy płciowe, szczeliny odbytu, nieprawidłowości okolicy anorektalnej i nerek.<sup>44,45</sup>

Zajęcie wątroby może prowadzić do hepatomegalii lub niewydolności serca, lub przebiegać bezobjawo-

**Tabela 1. Okolice związane z wysokim ryzykiem powikłań naczylniaków krwionośnych dzieci**

Okolica	Powikłania
Głowa, szyja, krocze, warga	Owrodzenie
Drogi oddechowe	Zwężenie dróg oddechowych
Oko	Astygmatyzm, niedowidzenie, zwężenie przewodu łzowego, wytrzeszcz, opadnięcie powieki, zez, krótkowzroczność
Okolica lędźwiowo-krzyżowa	Dysrafia kręgosłupa, zakotwiczenie rdzenia kręgowego, anomalie okolicy moczowo-płciowej
Wątroba	Hepatomegalia, niewydolność serca, nieprawidłowości tarczycy

wo.<sup>46,47</sup> Jeżeli u dziecka stwierdza się żółtaczkę, należy rozważyć występowanie zwężenia wnęki wątroby.<sup>46,47</sup> Początkowe postępowanie powinno składać się z kortykosteroidoterapii ogólnej. Jeśli istnieje taka potrzeba, niewydolność serca powinna być leczona diuretykami i glikozydami naporstnicy. Interwencja chirurgiczna może składać się z podwiązania tętnicy wątrobowej lub resekcji wątroby. Dzięki agresywnemu leczeniu, śmiertelność zmniejsza się z 80 do 20%.<sup>46,47</sup> U chorych z naczyniakami wątroby zaobserwowano nieprawidłowości tarczycy. Niedoczynność tarczycy może być spowodowana dużą aktywnością dejodynazy jodotyroniny typu 3 obserwowaną w tkankach naczyniaków.<sup>48</sup> Choć częstość występowania niedoczynności tarczycy u chorych z tymi guzami jest mała, niemowlęta z naczyniakami wątroby powinny być badane pod tym kątem, ponieważ nieleczona niedoczynność tarczycy może prowadzić do nieodwracalnych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym w tej populacji chorych.<sup>48</sup>

Najczęstszymi powikłaniami naczyniaków krwionośnych są owrzodzenia (ryc. 4). Zazwyczaj są one stosunkowo niewielkie, ale w ciężkich przypadkach mogą prowadzić do uszkodzenia tkanek miękkich i bliznowacenia, upośledzenia czynności narządu i bólu. Ponadto, mogą być powikłane przez krwawienie i zakażenia. W dużym ośrodku konsultacyjnym o profilu dermatologii pediatricznej częstość występowania owrzodzeń oszacowano na 12,4% (46) badając 379 naczyniaków krwionośnych występujących u 317 niemowląt.<sup>49</sup> Niemowlęta z mieszanym lub powierzchownym typem naczyniaków należy ściśle obserwować, szczególnie w pierwszych 9 miesiącach życia, kiedy najczęściej występują owrzodzenia trudne do leczenia. Owrzodzenia wydają się występować nieproporcjonalnie często w naczyniakach segmentarnych okolicy głowy i szyi, a także okolicy krocza i warg. Ich częstość występowania szacowana jest na 24-35%.<sup>49</sup>

## Ocena

W 95% przypadków wywiad i badanie przedmiotowe są wystarczające do rozpoznania naczyniaka krwionośnego.<sup>33</sup> Testy laboratoryjne (badanie krwi pełnej, czynności wątroby oraz krwi utajonej w stolcu) mogą być przeprowadzone wtedy, gdy podejrzewa się zajęcie przewodu pokarmowego, wątroby i dróg oddechowych, ale nie są wskazane w przypadku zwykłych naczyniaków skóry. U niemowląt z dużymi skórnymi naczyniakami krwionośnymi lub zlokalizowanymi w wątrobie powinno się rozważyć badania przesiewowe czynności tarczycy.<sup>24</sup>

Kiedy na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego nie można ustalić rozpoznania, przydatne mogą być badania obrazowe. Najbardziej opłacalną techniką obrazowania jest badanie dopplerowskie, ale wyniki zależą



**Rycina 4. Nadżerkowy naczyniak krwionośny na ramieniu u dziecka.**

od umiejętności wykonującego badanie.<sup>50</sup> MR ze środkiem cieniującym jest pomocną metodą obrazowania, która może być wykorzystana do zlokalizowania naczyniaka i wykrycia nieprawidłowości układu nerwowego.<sup>50</sup> Badanie tkanki nie jest szeroko stosowane w diagnostyce ze względu na duże ryzyko krwawienia, ale czasami jest stosowane do rozróżniania między atypowymi naczyniakami a guzami tkanek miękkich lub innymi.

## Diagnostyka różnicowa

Do stanów chorobowych, które należy brać pod uwagę przy ocenie pacjentów z naczyniakami krwionośnymi, należą: malformacje naczyniowe, takie jak plamy typu czerwonego wina czy inne guzy naczyniowe np. naczyniaki wrodzone<sup>52</sup> (niezanikające<sup>53</sup> i bardzo szybko znikające), ziarniniaki ropotwórcze (zrazikowe naczyniaki włosowate),<sup>54</sup> endovascular papillary angioendothelioma (guz Dąbskiej),<sup>55,56</sup> kaposiform haemangioendothelioma, tufted angioma i unaczynione guzy tkanek miękkich (miofibromatoza, lipoblastoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma) (tab. 2).

## Postępowanie i leczenie

Większość naczyniaków krwionośnych występuje w anatomicznie neutralnych okolicach i zanika bez interwencji. Celami terapii są zapobieganie powikłaniom zagrażającym życiu lub trwałemu zniekształceniu oraz unikanie leczenia agresywnego i prowadzącego do bliznowacenia. Istotne jest leczenie owrzodzeń.<sup>49</sup> Terapia zależy od kilku czynników, takich jak obecność skojarzonych anomalii i powikłań zagrażających życiu lub czynności. Wskazaniami do wczesnej interwencji są duże naczyniaki krwio-

**Tabela 2. Diagnostyka różnicowa skórnych naczynek krwionośnych u dzieci**

<b>Diagnostyka różnicowa skórnych naczynek krwionośnych</b>	
Malformacje naczyniowe Plamy typu czerwonego wina	
Guzy naczyń Wrodzone naczyniaki krwionośne (nieulegające zanikowi lub ulegające gwałtownej inwolucji) Ziarniniaki ropotwórcze Guzy Dąbskiej (endovascular papillary angioendotheliomas) Kaposiform haemoangioendotheliomas Tufted angiomas	
Unaczynione guzy tkanek miękkich Miofibromatoza Lipoblastoma Fibrosarcoma Rhabdomyosarcoma	

**Tabela 3. Możliwości leczenia naczynek krwionośnych u dzieci**

<b>Opcje terapeutyczne</b>	
Leczenie pierwszego rzutu	Kortykosteroidy (miejscowe, doogniskowe, systemowe) Propranolol
Leczenie drugiego rzutu	Interferon $\alpha$ (2a, 2b), Laseroterapia Leczenie chirurgiczne
Inne leczenie	Cyklofosfamid Imikwimod Winkrystyna Roztwór maleinianu tymololu

nośne zlokalizowane na twarzy lub nosie, w drogach oddechowych czy w obrębie oczu. W tych przypadkach, wczesne leczenie może zapobiegać powikłaniom zagrażającym życiu, silnemu bólowi i widocznym bliznom (tab. 3).<sup>40,55,57,58</sup> Do zapewnienia ciągłego wsparcia i monitorowania przebiegu zmian konieczne są regularne wizyty kontrolne. Naczyniaki krwionośne mogą w znacznym stopniu psychologicznie wpływać na dziecko i rodziców, dlatego istotną rolę w postępowaniu odgrywa edukacja dotycząca choroby.

Glikokortykosteroidy systemowe są leczeniem pierwszego rzutu.<sup>5,59</sup> Wskaźniki skuteczności osiągające 84% odnotowano przy podawaniu prednizonu w dawkach 2,9 mg/kg, które były stosowane w naczyniakach krwionośnych w fazie proliferacyjnej.<sup>60</sup> U około 35% chorych dochodzi do rozwoju powikłań, do których należą podrażnienie, wygląd cushingoidalny i supresja kory nadnerczy.

Po zakończeniu leczenia korykosteroidami chorzy wymagają ich podawania przez kilka miesięcy w celu uniknięcia przełomu nadnerczowego.<sup>61</sup> Kolejnym problemem u niemowląt leczonych dużymi dawkami steroidów jest nadciśnienie tętnicze.<sup>62</sup>

Doogniskowo podawany triamcynolon stosowano w terapii naczynek krwionośnych okolicy oczodołowej. Leczenie jest skuteczne, ale jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zamknięcia tętnicy siatkówkowej, martwicy powiek, przejściowego odbarwienia powieki i atrofii podskórnej.<sup>63</sup> Natomiast szybko rosnące naczyniaki krwionośne warg mogą być leczone doogniskowo podawanymi steroidami.<sup>64</sup>

Niektórzy autorzy zalecają stosowanie mieszanki triamcynolonu (40 mg/ml) i betametazonu (6 mg/ml) w dawkach 3-5 mg/kg w proporcji 50:50, przez 4-6 tygodni.<sup>56,66</sup> W przypadku cienkich powierzchniowych naczynek krwionośnych, ale nie głębokich zmian, skuteczne mogą być silnie działające miejscowe kortykosteroidy klasy 1. Dipropionian betametazonu 0,05%, dipropionian klobetazolu 0,05% lub propionian halobetazolu są skuteczne w powierzchniowych naczyniakach krwionośnych i mogą być stosowane stosunkowo bezpiecznie w przypadku naczynek krwionośnych niskiego ryzyka.<sup>67</sup> Działania niepożądane to atrofia skóry i rozstęp.<sup>24</sup>

Interferon (IFN)  $\alpha$ -2a może być wskazany w naczyniakach krwionośnych, które nie reagują na leczenie glikokortykosteroidami lub powodują powikłania zagrażające życiu.<sup>68-70</sup> Zaleca się podskórną dawkę 1-3 milionów jednostek/m<sup>2</sup>. IFN nie jest stosowany rutynowo ze względu na ryzyko neurotoksyczności (pobudzenie, rozdrażnienie, drgawki lub trwałe porażenie dwukończynowe) oraz działań niepożądanych, takich jak neutropenia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, gorączka i osłabienie.<sup>68-73</sup>

Znaczenie leczenia laserowego i chirurgicznego jako opcji terapeutycznej w przypadku naczynek krwionośnych jest ograniczone.<sup>3</sup> Wykazano pewną skuteczność lasera FPDŁ (flash-lamp, pumped, pulse-dye laser) w powierzchniowych postaciach naczynek krwionośnych oraz w zmianach rezydualnych.<sup>74</sup> Przerwy w leczeniu wynoszą 2-3 tygodnie w przypadku fazy proliferacyjnej i 4-6 tygodni w przypadku naczynek nieproliferujących.<sup>54</sup> Standardowe leczenie składa się z krótkich pulsów światła o długości fali 585 nm trwających 0,45 ms.<sup>75,76</sup> Do niektórych działań niepożądanych lasera FPDŁ należą bliznowacenie zanikowe i owrzodzenie z następowym bólem i bliznowaceniem.<sup>74,77,78</sup> Laser FPDŁ cechuje się ograniczoną głębokością penetracji i nie jest wskazany w głębokich naczyniakach krwionośnych.<sup>76,77,79,80</sup> Wciąż nie wiadomo, czy leczenie niepowikłanych naczynek krwionośnych za pomocą FPDŁ jest skuteczniejsze niż leczenie konwencjonalne.<sup>75</sup> W terapii głębokich naczynek krwionośnych stosowano laser Nd:YAG (granat

itrowo-glinowy z domieszkami neodymu) z obiecującymi wynikami.<sup>80,81</sup>

Wycięcie powinno być wykonane w celu uzyskania lepszych wyników niż osiągnięte w przypadku postępowania zachowawczego lub leczenia farmakologicznego. Optymalny moment wycięcia jest ciągle przedmiotem dyskusji.<sup>3</sup> Wskazania do interwencji chirurgicznej obejmują nieprawidłową bliznę lub nadmiar tkanek po inwolucji naczyniaka, wrzodzące nowotwory nadmiernie krwawiące lub te, które przeszkadzają w rozwoju lub czynności oka, ucha czy krtani.<sup>19,74,82-87</sup> Deformacje twarzy mogą psychologicznie wpływać na dzieci w wieku szkolnym, co jest czynnikiem wpływającym na decyzję o momencie wycięcia. Wycięcie okrężne z założeniem szwu kapciuchowego z nicią 4-0 lub 5-0 powoduje 15% zmniejszenie powierzchni i 72% zmniejszenie długości blizny w porównaniu ze standardowym wycięciem soczewkowatym.<sup>82</sup>

Dostępne są jeszcze inne opcje terapeutyczne. Ostatnio, w przypadkach naczyniaków krwionośnych oczodołu, stosowano z powodzeniem małe dawki cyklofosfamid w połączeniu z IFN  $\alpha$ -2a.<sup>88</sup> Kolejną możliwością jest winkrystyna, obecnie częściej niż IFN stosowana u niemowląt ze zmianami zagrażającymi życiu w przypadku braku odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami.<sup>89</sup> Wykazano, że imikwimod, nowy lek do stosowania miejscowego, przyspiesza regresję naczyniaków proliferujących.<sup>17,90</sup> Podejrzewa się potencjalną skuteczność kwasów tłuszczowych omega-3 w naczyniakach krwionośnych, ale potrzeba dalszych badań określających ich właściwości antyangiogenne.<sup>91</sup> Ponadto, w leczeniu naczyniaków wykorzystuje się propranol – antagonistę receptora  $\beta$ -adrenergicznego – odkąd w 2008 roku<sup>92</sup> przypadkowo zaobserwowano jego niezwykłą przydatność w tym wskazaniu.<sup>93-98</sup> Szybkość i duża skuteczność jego działania, w połączeniu z korzystnym profilem bezpieczeństwa, sprawiają, że ostrożnie ogłasza się go leczeniem pierwszego rzutu. Doustny propranolol w dawce 2-3 mg/kg/24 h powoduje zmianę zabarwienia z intensywnie czerwonego na fioletową a zmiany stają się bardziej miękkie przy dotyku. Duszność i zaburzenia hemodynamiczne, jeśli wystąpią, mogą ustąpić w ciągu 48 godzin. Jeśli występuje okluzja powiek, do samoistnego otwarcia oka dochodzi w ciągu 7 dni.<sup>97</sup> Trzeba jednak brać pod uwagę możliwość zgonu i poważnych powikłań sercowo-naczyniowych, oddechowych i innych związanych ze stosowaniem antagonisty receptora  $\beta$ -adrenergicznego.<sup>92</sup>

## Leczenie owrzodzeń

Leczenie owrzodzeń składa się z trzech części: zahamowania proliferacji, zmiany lokalnego środowiska i leczenia towarzyszącego bólu. Głównym elementem terapii

jest miejscowa pielęgnacja rany. Opatrunki mające na celu oczyszczenie owrzodzeń mogą być stosowane równolegle z takimi lekami, jak bacytracyna i mupirocyna.<sup>87,99</sup> U chorych na cukrzycę dopuszczony jest do stosowania w owrzodzeniach neuropatycznych kończyn dolnych żel z bekaplerminą 0,01%, rekombinowanym płytkopochodnym czynnikiem wzrostu. Może być on również skutecznym w przypadku owrzodzenia naczyniaków krwionośnych okolicy krocza.<sup>100</sup> Laser PDL (pulsed dye laser) może przyspieszać leczenie.<sup>101</sup> Warto zauważyć, że stosowanie propranololu może powodować całkowite wygojenie w ciągu 2 miesięcy.<sup>97</sup>

## Podsumowanie

Naczyniaki krwionośne są wywodzącymi się z naczyń łagodnymi guzami występującymi w dzieciństwie, spowodowane nieprawidłowościami w angiogenezie. Ich patogeneza była przedmiotem wielu badań, w których zidentyfikowano kilka odpowiedzialnych za taki stan procesów. Przebieg naczyniaków krwionośnych jest przewidywalny, z fazą proliferacyjną i inwolucyjną. Zejście choroby jest trudne do przewidzenia, ale u około 50% chorych pozostają zmiany rezydualne. Te łagodne nowotwory są często przyczyną stresu dla rodziców i mogą negatywnie wpływać na psychikę dzieci w wieku szkolnym. Edukacja i regularna obserwacja pacjentów są ważną częścią leczenia. Obserwacja powinna być szczególnie ścisła w fazie proliferacyjnej w pierwszych miesiącach życia, aby móc ustalić, który naczyniak należy szybko i aktywnie leczyć za pomocą steroidów ogólnych, doustnego propranololu, miejscowego steroidu, postępowania chirurgicznego lub innych opcji terapeutycznych. Stosowanie propranololu powoduje zaskakującą regularną odpowiedź terapeutyczną, skracając naturalny przebieg choroby przy dobrej tolerancji. Powinno się propagować rozsądne wczesne wdrożenie leczenia naczyniaków krwionośnych. Może być ono korzystniejsze niż leczenie chirurgiczne. Propranolol jest jednak lekiem z istotnymi działaniami ogólnymi, który powinien być stosowany w przypadku istotnej potrzeby, a także z należytą uwagą i odpowiednim monitorowaniem.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

©Copyright 2010 The Authors. Journal Compilation © 2010 European Academy of Dermatology and Venerology. This translation of the article Infantile haemangiomas: a challenge in paediatric dermatology by RA Schwartz, MI Sidor, ML Musumeci, RL Lin, G Micali from Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology 2010, 24: 631-638 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

## Piśmiennictwo

1. 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.

2. Lo K, Mihm M, Fay A. Current theories on the pathogenesis of infantile hemangioma. *Semin Ophthalmol* 2009;24:172–177.
3. Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7–9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol* 2005;22:383–406.
4. Holmdahl K. Cutaneous hemangiomas in premature and mature infants. *Acta Paediatr Scand* 1955;44:370.
5. Pandey A, Gangopadhyay AN, Gopal SC et al. Twenty years' experience of steroids in infantile hemangioma – a developing country's perspective. *J Pediatr Surg* 2009;44:688–694.
6. Amir J, Metzker A, Krikler R. Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol* 1986;3:331–332.
7. Burton BK, Schulz CJ, Angle B, Burd LI. An increased incidence of haemangiomas in infants born following chorionic villus sampling (CVS). *Prenat Diagn* 1995;15:209–214.
8. Chiller KG, Passaro D, Frieden J. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002;138:1567–1576.
9. Yu Y, Flint AF, Mulliken JB, Wu JK, Bischoff J. Endothelial progenitor cells in infantile hemangioma. *Blood* 2004;103:1373–1375.
10. Przewratil P, Sitkiewicz A, Andrzejewska E. Local serum levels of vascular endothelial growth factor in infantile hemangioma: intriguing mechanism of endothelial growth. *Cytokine* 2010;49:141–147.
11. Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest* 1994;93:2357–2364.
12. Schwartz RA, Lin RL, Wei TJ, Dardik H. Arterial vascular malformations including hemangiomas and lymphangiomas. *eMedicine Pediatrics* [WWW document] 2010. URL <http://emedicine.medscape.com/article/1018071-overview> (last accessed: 09 March 2010).
13. North PE, Waner M, Mizeracki A et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol* 2001; 137: 559–570.
14. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000;31:11–22.
15. Regnier S, Dupin N, Le Danff C, Wassef M, Enjolras O, Aractingi S. Endothelial cells in infantile haemangiomas originate from the child and not from mother (a fluorescence in situ hybridization-based study). *Br J Dermatol* 2007;157:158–160.
16. Lee GK, Park HJ. Tryptophan deprivation sensitizes activated T cells to apoptosis prior to cell division. *Immunology* 2002;107:452–460.
17. Ritter MR, Moreno SK. Identifying potential regulators of infantile hemangioma progression through large-scale expression analysis: a possible role for the immune system and indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) during involution. *Lymphat Res Biol* 2003;1:291–299.
18. Martinez M. Infantile hemangioma: clinical resolution with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol* 2002;138:881–884.
19. Sauder DN. Mechanism of action and emerging role of immune response modifier therapy in dermatologic conditions. *J Cutan Med Surg* 2004; 8(Suppl. 3): –12.
20. Yu Y, Varughese J, Brown LF, Mulliken JB, Bischoff J. Increased Tie2 expression, enhanced response to angiopoietin-1, and dysregulated angiopoietin-2 expression in hemangioma-derived endothelial cells. *Am J Pathol* 2001;159:2271–2280.
21. Blei F, Walter J, Orlow SJ, Marchuk DA. Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait. *Arch Dermatol* 1998;134:718–722.
22. Berg JN, Walter JW, Thisanagayam U et al. Evidence for loss of heterozygosity of 5q in sporadic haemangiomas: are somatic mutations involved in haemangioma formation? *J Clin Pathol* 2001; 54:249–252.
23. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999;341:173–181.
24. Chan YC, Giam YC. Guidelines of care for cutaneous hemangiomas. *Ann Acad Med* 2005;34:117–123.
25. Bowers RE, Graham EA, Tomlinson KM. The natural history of the strawberry naevus. *Arch Dermatol* 1960;82:667–680.
26. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:477–493.
27. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma patho genesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 2006;117:698– 703.
28. Metry DW, Hawrot A, Altman C, Frieden IJ. Association of solitary, segmental hemangiomas of the skin with visceral hemangiomatosis. *Arch Dermatol* 2004;140:591–596.
29. Martinez-Perez D, Fein NA, Boon LM, Mulliken JB. Not all hemangiomas look like strawberries: uncommon presentations of the most common tumor of infancy. *Pediatr Dermatol* 1995;12:1–6.
30. Golitz LE, Rudikoff J, O'Meara OP. Diffuse neonatal hemangiomatosis. *Pediatr Dermatol* 1986;3:145–152.
31. Leung AK, Razaat M. Benign neonatal hemangiomatosis. *Pediatr Dermatol* 2003;20:161–163.
32. Lopriore E, Markhorst DG. Diffuse neonatal hemangiomatosis: new view on diagnostic criteria and prognosis. *Acta Paediatr* 1999;88:93–97.
33. Lin RL, Schwartz RA. Hemangiomas of infancy: a clinical review. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006;14:109–116.
34. Burrows PE, Robertson RL, Mulliken JB. Cerebral vasculopathy and neurologic sequelae in infants with cervicofacial hemangioma: report of eight patients. *Radiology* 1998;207:601–607.
35. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 1996;132:307–311.
36. Metry D, Heyer G, Hess C et al. Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome. *Pediatrics* 2009;124:1447–1456.
37. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006;118:882–887.
38. Drolet B, Garzon M. SACRAL syndrome. *Dermatology* 2007;215:360.
39. Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D. PELVIS Syndrome. *Arch Dermatol* 2006;142:884–888.
40. Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a “beard” distribution. *J Pediatr* 1997;131:643–646.
41. Verbraak FD, Schlingemann RO, de Smet MD, Keunen JE. Single spot PDT in patients with circumscribed choroidal haemangioma and near normal visual acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244: 1178–1182.
42. Shields J. Photodynamic therapy for choroidal hemangioma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1071–1072.
43. Goldberg NS, Rosanova MA. Periorbital hemangiomas. *Dermatol Clin* 1992; 10:653–661.
44. Albright AL, Gartner JC. Lumbar cutaneous hemangiomas as indicators of tethered spinal cords. *Pediatrics* 1989;83:977–980.
45. Bouchard S, Yazbeck S, Lallier M. Perineal hemangioma, anorectal malformation, and genital anomaly: a new association? *J Pediatr Surg* 1999;34:1133–1135.
46. Stanley P, Geer GD, Miller JH. Infantile hepatic hemangiomas: clinical features, radiologic investigations, and treatment of 20 patients. *Cancer* 1989;64:936–949.
47. Boon LM, Burrows PE, Paltiel HJ. Hepatic vascular anomalies in infancy: a twenty-seven year experience. *J Pediatr* 1996;129:346–354.
48. Huang SA, Tu HM, Hamey JW. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000; 343:185–189.
49. Shin HT, Orlow SJ, Chang MW. Ulcerated hemangioma of infancy: a retrospective review of 47 patients. *Br J Dermatol* 2007;156:1050–1052.
50. Burrows PE, Laor T, Paltiel H, Robertson RL. Diagnostic imaging in the evaluation of vascular birthmarks. *Dermatol Clin* 1998;16:455–488.
51. Kern S, Niemeyer C, Darge K et al. Differentiation of vascular birthmarks by MR imaging. An investigation of hemangiomas, venous and lymphatic malformations. *Acta Radiol* 2000;41:453–457.
52. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:875–882.
53. Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM et al. Noninvoluting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:1647–1654.
54. Lin RL, Janniger CK. Pyogenic granuloma. *Cutis* 2004; 74: 229–233.
55. Schwartz RA. Dabska tumor. *eMedicine Dermatology* [WWW document] 2010. URL <http://emedicine.medscape.com/article/1112873-overview> (last accessed: 09 March 2010).



56. Schwartz RA, Dabska C, Dabska M. The Dabska tumor: a thirty-year retrospect. *Dermatology* 2000;201:1–5.
57. Smolinski KN, Yan AC. Hemangiomas of infancy: clinical and biologic characteristics. *Clin Pediatr* 2005;44:747–766.
58. Haik BG, Karcioğlu ZA, Gordon RA, Pechous BP. Capillary hemangioma (infantile periocular hemangioma). *Surv Ophthalmol* 1994;38:399–426.
59. Musumeci ML, Pulvirenti N, Micali G. Trattamento degli emangiomi in età pediatrica con corticosteroidi per via generale. *G Ital Dermatol Venereol* 2002;137:421–426.
60. Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol* 2001;137:1208–1213.
61. Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:1616–1623.
62. Thedenat B, Leaute-Labreze C, Boralevi F et al. Surveillance tensionnelle des nourissons traités par corticothérapie générale pour un hémangiome. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:183–185.
63. Reyes BA, Vazquez-Botet M, Capo H. Intralesional steroids in cutaneous hemangioma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:828–832.
64. Chen MT, Yeong EK, Horng SY. Intralesional corticosteroid therapy in proliferating head and neck hemangiomas: a review of 155 cases. *J Pediatr Surg* 2000;35:420–423.
65. Enjolras O, Mulliken JB. The current management of vascular birthmarks. *Pediatr Dermatol* 1993;10:311–313.
66. Sloan GM, Reinisch JF, Nichter LS et al. Intralesional corticosteroid therapy for infantile hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 1989;83:459–467.
67. Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:281–286.
68. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992;326:1456–1463.
69. Chang E, Boyd A, Nelson CC. Successful treatment of infantile hemangiomas with interferon-alpha-2b. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:237–244.
70. Tamayo L, Ortiz DM, Orozco-Covarrubias L. Therapeutic efficacy of interferon alfa-2b in infants with life-threatening giant hemangiomas. *Arch Dermatol* 1997;133:1567–1571.
71. Dubois J, Hershon L, Carmant L et al. Toxicity profile of interferon alfa-2b in children: a prospective evaluation. *J Pediatr* 1999;135:782–785.
72. Barlow CF, Priebe CJ, Mulliken JB. Spastic diplegia as a complication of interferon alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy. *J Pediatr* 1998;132:527–530.
73. Michaud AP, Bauman NM, Burke DK, Manaligod JM, Smith RJ. Spastic diplegia and other motor disturbances in infants receiving interferon-alpha. *Laryngoscope* 2004;114:1231–1236.
74. Anderson RR. Infant hemangiomas: a controversy worth solving. *Lasers Surg Med* 2006; 38: 92–93.
75. Batta K, Goodyear HM, Moss C et al. Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: results of a 1-year analysis. *Lancet* 2002;360:521–527.
76. Spicer MS, Goldberg DJ, Janniger CK. Lasers in pediatric dermatology. *Cutis* 1995;55:270–272,278–280.
77. Al Buainian H, Verhaeghe E, Dierckxsens L, Naeyaert JM. Early treatment of hemangiomas with lasers. A review. *Dermatology* 2003; 206:370–373.
78. Glassberg E, Lask G, Rabinowitz LG, Tunnessen WW. Capillary hemangiomas: case study of a novel laser treatment and a review of therapeutic options. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15:1214–1223.
79. Spicer MS, Goldberg DJ. Lasers in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:1–25.
80. Ashinoff R, Geronemus RG. Failure of the flashlamp-pumped pulsed dye laser to prevent progression to deep hemangioma. *Pediatr Dermatol* 1993; 10:77–80.
81. Landthaler M, Hiana D, Brunner R et al. Neodymium-YAG laser therapy for vascular lesions. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:107–117.
82. Mulliken JB, Rogers GF, Marler JJ. Circular excision of hemangioma and purse-string closure: the smallest possible scar. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109:1544–1554. discussion 1555.
83. Rizzo R, Micali G, Incorpora G, Parano E, Pavone L. A very aggressive form of facial hemangioma. *Pediatr Dermatol* 1988;5:263–265.
84. Altman RS, Schwartz RA. Childhood hemangiomas. *Cutis* 2003;72: 201–205.
85. Faverová R, Procházka J, Feit J. A new look on the vascular anomalies in children. *Ces-Slov Dermatol* 2005;80:217–221.
86. Morelli JG, Tan OT, Yohn JJ. Treatment of ulcerated hemangiomas infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:1104–1105.
87. Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;4: 962–972.
88. Wilson MW, Hoehn ME, Haik BG, Rieman M, Reiss U. Low-dose cyclophosphamide and interferon alfa 2a for the treatment of capillary hemangioma of the orbit. *Ophthalmology* 2007;114:1007–1011.
89. Brandling-Bennett HA, Metry DW, Baselga E, Lucky AW, Adams DM, Cordisco MR, Frieden IJ. Infantile hemangiomas with unusually prolonged growth phase: a case series. *Arch Dermatol* 2008;144:1632–1637.
90. Senchak AJ, Dann M, Cable B, Bessinger G. Successful treatment of cutaneous hemangioma of infancy with topical imiquimod 5%: A report of 3 cases. *Ear Nose Throat J* 2010;89:E21–E25.
91. Sterescu A. The potential efficacy of omega-3 fatty acids as antiangiogenic agents in benign vascular tumors of infancy. *Med Hypotheses* 2006;66:1121–1124.
92. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;17:2649–2651.
93. Holmes WJ, Mishra A, Gorst C, Liew SH. Propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:420–421.
94. Truong MT, Chang KW, Berk DR, Heerema-McKenney A, Bruckner AL. Propranolol for the treatment of a life-threatening subglottic and mediastinal infantile hemangioma. *J Pediatr* 2010;156:335–338.
95. Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution. *Arch Ophthalmol* 2010;128:255–256.
96. Maturro S, Hartnick C. Initial experience using propranolol as the sole treatment for infantile airway hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:323–325.
97. Sans V, Dumas de la Roque E, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, Lipsker D, Dupuis E, Ezzedine K, Vergnes P, Taïeb A, Léauté-Labrèze C. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009 Aug 10. [Epub ahead of print; doi:10.1542/peds.2008-3458].
98. Salhi A, Enjolras O, Labreze C, Taïeb A, Lachkhem M, et al. Efficacité et tolérance du propranolol dans le traitement des hémangiomes infantiles. Etude préliminaire chez 38 patients. *Ann Dermatol Vénéréol* 2009;136S: F38–F39.
99. Wananukul S, Chatproedprai S. Ulcerated hemangiomas: clinical features and management. *J Med Assoc Thai* 2002;85:1220–1225.
100. Metz BJ, Rubenstein MC, Levy ML, Metry DW. Response of ulcerated perineal hemangiomas of infancy to becaplermin gel, a recombinant human platelet-derived growth factor. *Arch Dermatol* 2004;140: 867–870.
101. David LR, Malek MM, Argenta LC. Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated haemangiomas: a review of 78 patients. *Br J Plast Surg* 2003;56:317–327.

## KOMENTARZ

**Dr hab. Joanna Narbutt**Katedra i Klinika Dermatologii  
i Wenerologii  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Przedstawiony mi do skomentowania artykuł pt.: „Naczyniaki krwionośne u dzieci: wyzwanie dermatologii pediatricznej” stanowi bardzo ciekawy i systematyczny przegląd piśmiennictwa światowego dotyczącego tej stosunkowo rzadkiej choroby, znajdującej się na pograniczu pediatrii, chirurgii dziecięcej, chirurgii plastycznej i dermatologii. Naczyniaki częściej występują u dzieci rasy kaukaskiej, u wcześniaków i u noworodków/niemowląt płci męskiej. Częstość ich występowania ocenia się na 2% u noworodków i nawet na 20% u niemowląt.

Autorzy w swojej pracy początkowo wyraźnie formują definicję naczyniaka krwionośnego, który dotyczy łagodnych guzów naczyniowych i nie powinien być mylony z malformacjami naczyniowymi. Kryterium różniącym te choroby jest obecność proliferacji śródbłonna i gwałtowny wzrost poporodowy w przypadku naczyniaków, podczas gdy w malformacjach naczyniowych obserwuje się prawidłowy cykl komórkowy komórek śródbłonna i proporcjonalny wzrost zmian wraz ze wzrostem dziecka. Nie występuje natomiast charakterystyczna dla naczyniaków krwionośnych inwolucja.

W kolejnej części artykułu autorzy przystępnie i nowocześnie przedstawiają patogenezę rozwoju naczyniaków krwionośnych, z uwzględnieniem podłoża genetycznego. Niezwykle ciekawe są przytoczone dane dotyczące zjawisk molekularno-immunologicznych przyczyniających się do naturalnej inwolucji tych zmian. Prawdopodobnie w to zjawisko zaangażowane jest zahamowanie aktywności limfocytów T w wyniku nasilonej aktywności 2,3-dioksygenazy indolaminy. Te dane rzucają nowe światło na rozwój naczyniaków krwionośnych, a także, jak zauważają autorzy, stanowią przesłankę do stosowania imikwimodu w terapii tych zmian.

Ze względu na naturalny przebieg naczyniaków krwionośnych, obejmujących fazę proliferacyjną, inwolucyjną i stan po inwolucji, można w części przypadków odstąpić od ich leczenia. Ważne jednak, aby

poinformować rodziców o tym, że w około 50% przypadków w miejscu ustępującego naczyniaka pozostaną zmiany rezydualne, m.in. rozszerzenia naczyń, zmiana zabarwienia lub ogniska wyłysienia. Zanim odstępimy od leczenia należy wdrożyć odpowiednią diagnostykę, gdyż w części przypadków, szczególnie przy obecności segmentalnych naczyniaków krwionośnych, występuje ryzyko współistnienia skojarzonych anomalii w obrębie narządów wewnętrznych bądź, niezwykle rzadko, może dojść do powikłań zagrażających życiu, szczególnie w przypadkach, gdy zmiany lokalizują się w obrębie dróg oddechowych, oka, okolicy lędźwiowo-krzyżowej lub wątroby. Do najczęstszych powikłań należy rozwój owrzodzeń, które ocenia się nawet na 12%. Owrzodzenia wiążą się z możliwością uszkodzenia tkanek miękkich i bliznowacenia, co w rezultacie daje niesatysfakcjonujący efekt kosmetyczny, ale może być też przyczyną bólu i dyskomfortu pacjenta.

Najtrudniejsze w przypadku rozpoznania naczyniaka krwionośnego jest podjęcie decyzji o leczeniu, a następnie wybór metody terapeutycznej. Bez wątplenia wskazaniem do wczesnej interwencji jest obecność anomalii zagrażającej życiu. Należy jednak pamiętać, że pozostawienie naczyniaka, nawet jeśli jego obecność nie wiąże się z rozwojem sytuacji zagrażającej życiu, może w istotny sposób zaburzyć rozwój emocjonalny dziecka i negatywnie wpływać na jego kontakty z rówieśnikami.

W ostatniej części artykułu autorzy przedstawiają możliwości terapeutyczne, opisując ich zalety, ale również wady. Do najczęściej stosowanych metod zalicza się systemowe podawanie glikokortykosteroidów, doogniskowe podawanie kortykosteroidów, systemowe podawanie interferonu, a także leczenie laserowe bądź chirurgiczne. Do nowych metod leczenia należy imikwimod oraz propranolol. Jest to szczególnie ciekawa obserwacja, gdyż stosowanie propranololu wykazuje stosunkowo wysoki profil bezpieczeństwa, porównując np. do kortykosteroidów, stąd też coraz częściej się go stosuje niemal jako terapię pierwszego rzutu.

Podsumowując, artykuł stanowi bardzo interesujący oraz nowoczesny przegląd wiedzy na temat naczyniaków krwionośnych, pozwala na wyrobienie opinii o dostępnych metodach terapeutycznych, oraz uzupełnia wiedzę w zakresie patogenezы tych łagodnych guzów naczyniowych występujących u dzieci.