

# Θεραπευτική αντιμετώπιση των αιμαγγειωμάτων της παιδικής ηλικίας

Κορφίτης Χ.

Σταυρόπουλος Π.Γ.

Α' Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"

## The Treatment of Infantile Haemangiomas

Korfitis Ch., Stavropoulos P.G.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Αιμαγγειώματα, θεραπεία

KEY WORDS • Haemangiomas, treatment

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αιμαγγειώματα της παιδικής ηλικίας είναι συχνοί καλοήθεις ενδοθηλιακοί όγκοι που χαρακτηρίζονται από ταχύ πολλαπλασιασμό, εμφανίζονται τους πρώτους μήνες της ζωής και προοδευτικά υποστρέφονται μέσα σε μερικά χρόνια κάτι που τα διαφοροποιεί από τις αγγειακές δυσπλασίες. Εκδηλώνονται αρχικά ως κηλίδες που μπορεί να περάσει απαρατήρητη συνήθως σε παιδιά ηλικίας δύο εβδομάδων έως δύο μηνών. Στη συνέχεια ακολουθούν τρεις φάσεις, κατά τις οποίες υφίστανται υπερπλασία, υποστροφή και καταλήγουν στην τελική τους μορφολογία (μέγεθος και σχήμα). Τα αιμαγγειώματα της παιδικής ηλικίας υπερπλάσσονται για αρκετούς μήνες και οι βαθύτερες βλάβες μπορούν να εξελίσσονται ακόμη και για ένα έτος. Κατά τη φάση της υποστροφής η αρχική επιφανειακή πλάκα συχνά κατακερματίζεται σε μικρότερα νησίδα. Μερικά αιμαγγειώματα υποστρέφονται πλήρως ενώ άλλα αφήνουν ατροφία, ινώδη ή λιπώδη κατάλοιπα ή και τηλεγγειεκτασίες. Η πρόβλεψη σχετικά με το αν το τελικό αισθητικό αποτέλεσμα θα είναι δυσάρεστο ή όχι αποτελεί πρόκληση στη θεραπευτική των αιμαγγειωμάτων. Επίσης η λήψη θεραπευτικών αποφάσεων επηρεάζεται και από την παρουσία ενδεχόμενων επιπλοκών που μπορεί να πηγάζουν από το μέγεθος και την εντόπιση του αιμαγγειώματος.

### ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν προταθεί για τα αιμαγγειώματα χωρίς ωστόσο να υπάρχει ομοφωνία. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην έλλειψη συγκριτικών κλινικών μελετών. Στη συνέχεια αναλύεται η σχετική βιβλιογραφία, ως προς το είδος της τρέχουσας θεραπευτικής αντιμετώπισης.

#### Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή έχουν χρησιμοποιηθεί ευρύτατα στη θεραπευτική των αιμαγγειωμάτων της παιδικής ηλικίας και έχουν χορηγηθεί τόσο συστηματικά όσο τοπικά και ενδοβλαβικά.<sup>1,2</sup>

Σε μια μετα-ανάλυση οι Bennett και συν. συμπεριέλαβαν 10 σειρές ασθενών από τη βιβλιογραφία με 184 συνολικά ασθενείς με αιμαγγειώματα, οι οποίοι έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή σε μέση ημερήσια δόση ισοδύναμη με 2,9 mg/kg πρεδνιζολόνης για μέση διάρκεια 1,8 μηνών, το ποσοστό ανταπόκρισης στη θεραπεία ανήλθε σε 84%. Το κλινικό κριτήριο που αξιολογήθηκε ήταν η σταθεροποίηση ή η μείωση του μεγέθους του αιμαγγειώματος. Καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με δόσεις ισοδύναμες με 3 mg/kg πρεδνιζολόνης συγκριτικά με αντίστοιχες με 2 mg/kg.

Οι Pope και συν. μελέτησαν την απάντηση 20 α-

σθενών στη θεραπεία με ημερήσια χορήγηση πρεδνιζολόνης απ' το στόμα, συγκριτικά με ενδοφλέβιες μηνιαίες δόσεις μεθυλπρεδνιζολόνης. Η χορήγηση απ' το στόμα πρόσφερε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα με περισσότερες ωστόσο ανεπιθύμητες ενέργειες.<sup>3</sup>

Εξίσου δημοφιλής με τα συστηματικά έχουν αποδειχθεί και τα ενδοβλαβικά χορηγούμενα κορτικοστεροειδή στη θεραπεία των αιμαγγειωμάτων κυρίως της περικογχικής χώρας. Σε μια αναδρομική μελέτη 155 περιπτώσεων αιμαγγειωμάτων όπου χορηγήθηκαν 3-6 ενέσεις ακετονιδίου της τριαμισιολόνης σε δόση 10 mg/ml μια φορά το μήνα, παρατηρήθηκε μείωση μεγαλύτερη από 50% του μεγέθους του αιμαγγειώματος στο 85% των βλαβών.<sup>4</sup>

Σε μια αναδρομική μελέτη 34 ασθενών με αιμαγγειώματα που αντιμετωπίστηκαν με πολύ ισχυρά τοπικά κορτικοστεροειδή, η απάντηση στην αγωγή χαρακτηρίστηκε ως καλή στο 74%. Ως θετική απάντηση καθορίστηκε η ύπαρξη δύο κριτηρίων μεταξύ της αναστολής της ανάπτυξης, της επιπέδωσης ή συρρίκνωσης της βλάβης και της αύξησης της φωτεινότητας του χρώματος. Η χρήση τοπικών πολύ ισχυρών κορτικοστεροειδών θεωρήθηκε ως πλέον κατάλληλη για μικρά επιφανειακά αιμαγγειώματα με τάση προς εξέλκωση ή μικρές περιοφθαλμικές βλάβες.<sup>5</sup>

Ο τρόπος δράσης των κορτικοστεροειδών στα αιμαγγειώματα παραμένει αντικείμενο προς διερεύνηση. Σε μια *in vitro* μελέτη οι Hasan και συν. εξέτασαν την επίδραση πέντε συχνά χορηγούμενων κορτικοστεροειδών σε δείγματα βιοψιών που λήφθηκαν από δυο ασθενείς με αιμαγγειώματα. Τα αποτελέσματα έδειξαν επίδραση της τριαμισιολόνης και δεξαμεθαζόνης στην τριχοειδική ανάπτυξη. Ανάλογη μείωση της ανάπτυξης παρατηρήθηκε με την βπταμεθαζόνη σε μια απ' τις δύο κυτταροκαλλιέργειες, ενώ η επίδραση της υδροκορτιζόνης στην τριχοειδική ανάπτυξη ήταν αμελητέα. Η διαφορετική απάντηση στα διάφορα κορτικοστεροειδή μπορεί ίσως να εξηγηθεί με τη διαφορετική γονιδιακή επίδρασή τους όπως στην αύξηση της έκφρασης του γονιδίου της IL-6 και άλλων.

## Ιμικιμόδη

Μπορεί η ιμικιμόδη να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή στα αιμαγγειώματα παιδικής ηλικίας; Την απάντηση επιχειρεί να δώσει η αναδρομική μελέτη των Ho και συν. οι οποίοι, ανέλυσαν τα αποτελέσματα της χορήγησης κρέμας ιμικιμόδης 5% σε 18 παιδιά με 22 ανεπίπλεκτα αιμαγγειώματα. Η συχνότητα χορήγησης ήταν 3 φορές την εβδομάδα σε δέκα παιδιά και 5 φορές την εβδομάδα στα υπόλοιπα οκτώ για

μέση διάρκεια 17 εβδομάδων (εύρος 7-46 εβδομάδες). Όλα τα επιφανειακά αιμαγγειώματα βελτιώθηκαν και σε 4 περιπτώσεις υπήρξε πλήρης υποστροφή, ενώ τα μεικτά και τα βαθύτερα αιμαγγειώματα ανταποκρίθηκαν ελάχιστα ή καθόλου στην αγωγή. Εκτός απ' τον τοπικό ερεθισμό δεν παρατηρήθηκαν συστηματικές ή άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.<sup>6,7</sup>

Η δράση της ιμικιμόδης στην αναστολή της ανάπτυξης των αγγειακών όγκων με αύξηση της απόπτωσης (βιολογική διαδικασία προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου), μείωση της δραστηριότητας της μεταλλοπρωτεϊνάσης-9 και αυξημένη έκφραση του αναστολέα της μεταλλοπρωτεϊνάσης-1 έχει διερευνηθεί πειραματικά στην αναφερόμενη μελέτη.

## Ιντερφερόνη-α

Η ιντερφερόνη-α θεωρείται σήμερα από πολλούς ως η θεραπεία δεύτερης επιλογής μετά τα κορτικοστεροειδή για τα αιμαγγειώματα της παιδικής ηλικίας. Ωστόσο σε κάποιες περιπτώσεις, η χρήση της έχει επιπλακεί με νευροτοξικότητα.<sup>8</sup>

Σε μια μετανάλυση οι Michaud και συν. μελέτησαν 3113 περιστατικά παιδιών κάτω των 18 ετών στα οποία χορηγήθηκε ιντερφερόνη, 441 απ' τα οποία έπασχαν από αγγειακές βλάβες και ξεκίνησαν την αγωγή σε ηλικία μικρότερη του ενός έτους. Έντεκα απ' τα 441 παιδιά εμφάνισαν σπασμική ημιπληγία ενώ 16 απ' αυτά παρουσίασαν κάποια διαταραχή του κινητικού μηχανισμού. Αξιοσημείωτο είναι ότι, οι διαταραχές του κινητικού μηχανισμού αποκατάστηκαν με τη διακοπή της θεραπείας σε αντίθεση με τη σπασμική ημιπληγία. Επιπλέον σε αντίθεση με την ομάδα που δέχτηκε ιντερφερόνη για αγγειακές βλάβες, η ομάδα των παιδιών που αντιμετωπίστηκε για χρόνια ηπατίτιδα (το 69% από τα 3113 περιστατικά) δεν εμφάνισε νευρολογικές επιπλοκές. Ωστόσο μόνο 49 απ' αυτά τα παιδιά είχαν ξεκινήσει τη λήψη ιντερφερόνης σε ηλικία μικρότερη του ενός έτους. Το συμπέρασμα των συγγραφέων ήταν ότι, η χρήση ιντερφερόνης σε παιδιά μικρότερα του ενός έτους, πρέπει να γίνεται μόνο σε επικίνδυνες για τη ζωή καταστάσεις, που δεν ανταποκρίνονται σε άλλα φάρμακα και υπό μηνιαία νευρολογική εξέταση.<sup>9</sup>

*In vitro* δεδομένα καταδεικνύουν ως πιθανό μηχανισμό δράσης της ιντερφερόνης-α την επαγωγή της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων.<sup>10,11</sup>

Στην κλινική πράξη η ιντερφερόνη-α έχει χορηγηθεί σε σειρές παιδιών με επιπλεγμένα αιμαγγειώματα επιδεικνύοντας υποστροφή του όγκου στις πιο πολλές περιπτώσεις.

## Βινκριστίνη<sup>12</sup>

Η βινκριστίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε αιμαγγειώματα και αιμαγγειοενδοθηλιώματα που παρουσιάζουν σοβαρές επιπλοκές όπως απόφραξη των αεροφόρων οδών ή το σύνδρομο Kasabach-Merritt. Επίσης έχει θεωρηθεί από κάποιους συγγραφείς ως αποτελεσματική δεύτερης γραμμής θεραπεία σε παιδικά αιμαγγειώματα ανθεκτικά στα κορτικοστεροειδή. Ωστόσο οι πληροφορίες προέρχονται προς το παρόν από μεμονωμένες αναφορές περιστατικών, όπως οι τρεις ασθενείς με αγγειακούς όγκους, την επιτυχή αντιμετώπιση των οποίων με ενδοφλέβια βινκριστίνη, περιγράφουν οι Perez και συν.

## Laser

Το “pulsed-dye” laser έχει χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση των σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης αιμαγγειωμάτων της παιδικής ηλικίας. Παρά τις θετικές αναφορές σχετικά με αυτή την πρακτική νεώτερα δεδομένα έχουν δημιουργήσει διάσταση απόψεων πάνω στο θέμα.<sup>13</sup>

Πρόκειται για τη μοναδική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη παιδιών με αιμαγγειώματα που δέχτηκαν θεραπεία με “pulsed-dye” laser σε σύγκριση με την απλή παρατήρηση χωρίς αντιμετώπιση η οποία συμπεριέλαβε 121 παιδιά ηλικίας 1-14 εβδομάδων. Παρά το γεγονός ότι μετά από ένα έτος, πλήρης υποστροφή παρατηρήθηκε συχνότερα στην ομάδα του laser, απ' ότι στους ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία, ωστόσο η διαφορά των δυο ομάδων στα αιμαγγειώματα με μερική ή πλήρη υποστροφή δεν ήταν στατιστικώς σημαντική. Επιπρόσθετα η θεραπεία με laser συνοδεύτηκε από σημαντικά συχνότερη εμφάνιση ατροφίας ή υπομελάγχρωσης, σε σύγκριση με την απλή παρατήρηση.<sup>14,15,16</sup>

Το άρθρο των Batta και συν. δέχτηκε την κριτική των παραπάνω συγγραφέων οι οποίοι αμφισβήτησαν με τις αναφερόμενες δημοσιεύσεις τους τη μεθοδολογία της μελέτης, η οποία ωστόσο έχει περιορίσει την αποδοχή των laser ως πρώιμη θεραπευτική επιλογή στα αιμαγγειώματα παιδικής ηλικίας.<sup>17,18</sup>

Οι David και συν. αντιμετώπισαν 78 παιδιά με εξελκωμένα αιμαγγειώματα με “pulsed-dye” laser. Σε 71 απ' τα 78 (91%) η επιπλοκή αντιμετωπίστηκε επιτυχώς, χωρίς να καταφύγουν σε άλλες θεραπευτικές επιλογές. Το συμπέρασμα της μελέτης κατέδειξε τα εξελκωμένα αιμαγγειώματα παιδικής ηλικίας ως πιθανή ένδειξη θεραπείας με laser. Επιπρόσθετα ο Anderson σχολιάζοντας τη χρήση των laser στα αιμαγγειώματα παιδικής ηλικίας, εξέφρασε την άποψη της αντιμετώ-

πισης της εξέλκωσης με “pulsed-dye” laser, καθώς και της μείωσης του ερυθήματος στα αιμαγγειώματα εκείνα που έχουν σταματήσει να υπερπλάσσονται.

## Χειρουργική αντιμετώπιση<sup>19,20,21</sup>

Λόγω της συχνής τάσης των αιμαγγειωμάτων για υποστροφή η χειρουργική αφαίρεση τους σήμερα γίνεται μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις, που σχετίζονται με σοβαρές επιπλοκές όπως συμβαίνει σε μεγάλα περιοφθαλμικά αιμαγγειώματα, για την πρόληψη αμβλυωπίας ή σε μεγάλα αιμαγγειώματα των χειλέων, που συνοδεύονται από δυσκολία στη σίτιση και από συχνές αιμορραγίες. Επίσης κατάλληλες χειρουργικές τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην αντιμετώπιση των αιμαγγειωμάτων του προσώπου που συνοδεύονται από σημαντική ψυχολογική επιβάρυνση και στα αιμαγγειώματα της κορυφής της ρινός που υποστρέφονται με αργό ρυθμό και μπορούν να προκαλέσουν δυσμορφία. Οι παραπάνω δημοσιεύσεις περιγράφουν σειρές ασθενών με αιμαγγειώματα που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά με καλά αποτελέσματα κάνοντας αναφορά στις ενδείξεις της χειρουργικής αντιμετώπισης.

## Κρυσχειρουργική<sup>22</sup>

Η κρυσχειρουργική έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν στην αντιμετώπιση των αιμαγγειωμάτων της παιδικής ηλικίας. Ωστόσο υπάρχουν λίγες βιβλιογραφικές αναφορές. Σε μια κλινική μελέτη οι Bassukas και συν. αντιμετώπισαν 91 νεογνά με 105 αιμαγγειώματα σε φάση ανάπτυξης με κρυσθεραπεία. Τα συμπεράσματα τους περιγράφουν, ότι υπήρξε μείωση του κύκλου ανάπτυξης στο 68% των περιπτώσεων μετά από μία μόνο συνεδρία. Όπως αναφέρουν τα καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε μεγαλύτερα παιδιά και σε μικρότερα αιμαγγειώματα.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αιμαγγειώματα της παιδικής ηλικίας είναι συχνοί καλοήθεις ενδοθηλιακοί όγκοι, οι οποίοι συχνότερα εμφανίζουν τάση υποστροφής. Σε μερικές περιπτώσεις όμως συνοδεύονται από δυσμορφίες σε εμφανή σημεία αυξάνοντας την ψυχολογική επιβάρυνση της οικογένειας και του παιδιού που πάσχει καθώς αυτό μεγαλώνει. Σε άλλες περιπτώσεις τα αιμαγγειώματα συνοδεύονται από σοβαρές επιπλοκές που σχετίζονται με την εντόπιση τους, όπως είναι η απόφραξη του αεραγωγού και ο περιορισμός του οπτικού

πεδίου του ασθενούς, ενώ επίσης μπορούν να επιπλακούν ανεξάρτητα απ' την εντόπιση από εξέλκωση ή αιμορραγία. Λόγω των παραπάνω η επιλογή της παρέμβασης ή μη και της κατάλληλης θεραπευτικής μεθόδου αποτελεί δύσκολη υπόθεση, η οποία εξαρτάται από την εμπειρία του γιατρού και τις δυνατότητες του κέντρου, ενώ διαφωνίες επίσης υπάρχουν και ως προς το χρόνο της αρχικής αντιμετώπισης. Η στενή συνεργασία μεταξύ ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων απαιτείται σε επιπλεγμένα περιστατικά, ενώ θέσεις ομοφωνίας (Consensi) και θεραπευτικές οδηγίες θα μπορούσαν να βοηθήσουν τους κλινικούς γιατρούς στην αντιμετώπιση των παιδιών με αιμαγγειώματα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas. *Arch Dermatol* 2001; 137:1208-13.
- Pope E, Krafchik B, Macarthur C, et al. Oral versus high-dose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007; 119:1239-47.
- Chen MT, Yeong EK, Hornng SY. Intralesional corticosteroid therapy in proliferating head and neck hemangiomas: a review of 155 cases. *J Pediatr Surg* 2000; 35:420-3.
- Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:281-6.
- Hasan Q, Tan ST, Xu B, Davis PF. Effects of five commonly used glucocorticoids on haemangioma in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003; 30:140-4.
- Ho NTC, Lansang P, Pope E. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:63-8.
- Sidbury R, Neuschler N, Neuschler E, et al. Topically applied imiquimod inhibits vascular tumor growth in vivo. *J Invest Dermatol* 2003; 121:1205-9.
- Michaud AP, Bauman NM, Burke DK, et al. Spastic diplegia and other motor disturbances in infants receiving interferon-alpha. *Laryngoscope* 2004; 114:1231-6.
- Sgonc R, Fuerhapter C, Boeck G, et al. Induction of apoptosis in human dermal microvascular endothelial cells and infantile hemangiomas by interferon-alpha. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 117:209-14.
- Leaute-Labreze C, Labbe L, Grenier N, et al. Severe hemangiomas treated with interferon alpha-2b: seven cases. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125:174-8.
- Chang E, Boyd A, Nelson CC, et al. Successful treatment of infantile hemangiomas with interferon-alpha-2b. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19:237-44.
- Perez J, Pardo J, Gomez C. Vincristine-an effective treatment of corticoid-resistant life-threatening infantile hemangiomas. *Acta Oncol* 2002; 41:197-9.
- 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; 360:521-7.
- Hohenleutner U, Landthaler M. Laser treatment of childhood haemangioma: progress or not? *Lancet* 2002; 360:502-3.
- Maier H, Donath P, Neumann R. Early pulsed-dye laser treatment of childhood haemangiomas. *Lancet* 2003; 361:348.
- Kolde G. Early pulsed-dye laser treatment of childhood haemangiomas. *Lancet* 2003; 361:348-9.
- 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; 56:317-27.
- Anderson RR. Infant hemangiomas: a controversy worth solving. *Lasers Surg Med* 2006; 38:92-3.
- Burgos L, Lopez Gutierrez JC, et al. Early surgical treatment in nasal tip hemangiomas: 36 cases review. *Cir Pediatr* 2007; 20:83-6.
- McHeik JN, Renauld V, Duport G, et al. Surgical treatment of hemangioma in infants. *Br J Plast Surg* 2005; 58:1067-72.
- Demiri EC, Pelisier P, Genin-Etcheberry T, et al. Treatment of facial haemangiomas: the present status of surgery. *Br J Plast Surg* 2001; 54:665-74.
- Bassukas ID, Abuzahra F, Hundeiker M. Regression phase as therapeutic goal of cryosurgical treatment of growing capillary infantile hemangiomas. Treatment decision, treatment strategy and results of an open clinical study. *Hautarzt* 2000; 51:231-8.

### Αθήνηγογραφία: Π.Γ. Σταυρόπουλος

Ανοσοδερματολογικό Εργαστήριο

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"

Ι. Δραγούμη 5, 16121, Καισαριανή, Αθήνα

E-mail: pgstavropoulos@in.gr