

Infantilní hemangiomy z pohledu dermatologa

Faberová R.¹, Arenberger P.², Čapková Š.³, Polášková S.⁴, Štěrba J.⁵, Vokurková J.⁶, Prusíková D.², Bučková H.¹

¹Dětské kožní oddělení Pediatrické kliniky FN Brno a LF MU, Brno

přednosta prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.

²Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

přednosta prof. MUDr. Petr Arenberger, Dr.Sc., MBA

³Dermatologické oddělení pro děti, FN Motol Praha

primářka MUDr. Štěpánka Čapková

⁴Poliklinika VFN Karlovo náměstí, Dětská kožní ambulance Dermatovenerologické kliniky 1. LF UK a VFN, Praha

přednosta prof. MUDr. Jiří Štork, CSc.

⁵Klinika dětské onkologie FN Brno a LF MU, Brno

přednosta prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D.

⁶Oddělení plastické chirurgie KDCHOT FN Brno a LF MU, Brno

přednosta prof. MUDr. Ladislav Plánka, Ph.D.

SOUHRN

Infantilní hemangiomy (IH) patří mezi cévní anomálie. Jsou nejčastějšími benigními nádory, postihují 10–12 % kojenců. Vyšší výskyt IH je u nedonošených a nezralých dětí ženského pohlaví. Rozlišují se tři základní typy: superficiální, hluboký a smíšený IH. Infantilní hemangiomy jsou výsledkem dysregulace vaskulogeneze a angiogeneze. IH se liší počtem, velikostí, tvarem i hloubkou průniku kůže a podkožím. Vývoj IH je charakterizován fází růstu, která trvá v průměru 5–6 měsíců a postupně přechází v involuci trvající několik let. Uvádí se, že 90 % IH spontánně involuje. Rozsáhlé segmentální a hluboké hemangiomy vykazují růstovou aktivitu i ve 2.–3. roce života. Asi 10 % IH způsobují závažné komplikace. Volba léčebného postupu u IH vyžaduje komplexní přístup a je individuální. Lékem první volby je v současné době neselektivní betablokátor propranolol podávaný v dávce 2–3 mg/kg/den v průměru po dobu 6–7 měsíců. Propranolol působí vazokonstrikci kapilár IH, blokuje produkci angiogenních faktorů (VEGF – vaskuloendotelial growth factor), které podporují novotvorbu cév a způsobuje apoptózu (přirozenou smrt cévních buněk). Léčbu a sledování pacientů s IH je nutné provádět v centrech se zkušenými specialisty: dětským dermatologem, pediatrem, kardiologem, onkologem, radiologem a plastickým chirurgem. Léčba propranololem je hrazena v České republice ve 4 centrech (FN Motol, FN Královské Vinohrady, FN Brno a FN Ostrava).

Klíčová slova: infantilní hemangiomy – epidemiologie – patogeneze – diferenciální diagnostika – terapie – propranolol

SUMMARY

Infantile Haemangiomas: a Dermatologist's Perspective

Infantile hemangiomas (IH) are the most common benign tumors affecting 10–12% of infants with increased incidence in premature and immature female babies. There are three basic types – superficial, deep and mixed. Infantile hemangiomas are the result of vasculogenesis and angiogenesis dysregulation. IH differ in number, size and depth of skin and subcutaneous tissue invasion. Most hemangiomas (90%) do not require treatment, involution lasting several years occurs after intense growth phase in the first 5 to 6 months of life. In extensive segmental and deep hemangiomas growth activity persists even in the 2nd and 3rd year of life. Approximately 10 % of IH might cause serious complications. Treatment choice is individual and requires comprehensive approach. The choice is the non-selective betablocker propranolol administered at a dose of 2–3mg/kg/day for 6–7 months. Propranolol acts as a vasoconstrictor of IH capillaries, blocks vascular endothelial growth factor (VEGF) promoting vascular development and induces apoptosis (natural death of vascular cells). Treatment has to be performed in centres with experienced pediatric dermatologist, oncologist, cardiologist, radiologist and plastic surgeon. Propranolol treatment is reimbursed in 4 centres in the Czech Republic (Faculty Hospitals in Motol, Královské Vinohrady, Brno and Ostrava).

Key words: infantile hemangiomas – epidemiology – pathogenesis – differential diagnosis – therapy

Čes-slov Derm, 92, 2017, No. 5, p. 206–220

ÚVOD

Infantilní hemangiomy (IH) jsou nejčastější benigní nádory dětského věku, postihují 10–12 % kojenců [15, 18, 34, 35, 36, 45]. IH patří do široké skupiny cévních anomálií, vznikají proliferací endoteliálních buněk kapilár. Většina IH nevyžaduje žádnou léčbu, v průběhu měsíců až let spontánně involují. Asi v 10–15 % případů mohou působit komplikace. Včasná diagnostika a volba optimálního léčebného postupu u IH jsou nezbytné.

Epidemiologie

Prevalence IH u zralých novorozenců a kojenců se pohybuje v Evropě mezi 4–5%. Častější výskyt je pozorován u předčasně narozených dětí ženského pohlaví s hmotností menší než 1 500 g, a to v poměru 2 : 1 až 5 : 1. Jen 2 % IH se vyskytuje při narození, jde o světle růžové makuly nebo drobné růžové papulky. Je-li hemangiom zcela vyvinut při porodu, jedná se o kongenitální hemangiom. Deset procent IH se objeví v průběhu prvních týdnů života dítěte [11, 12, 15, 34, 35, 36, 44, 45, 48, 55].

K rizikovým faktorům, které se podílí na vzniku IH, patří opakované gravidity, vyšší věk matky, in vitro fertilizace, preeklampsie. Ke vzniku IH mohou přispět placen-

tární anomálie (např. zdvojená placenta) a další perinatální komplikace (např. lokální nebo systémová hypoxie) [11, 25, 27, 31].

Většina hemangiomů vzniká sporadicky, ale jsou popisovány rodiny s autozomálně dominantní dědičností [11, 15, 25, 27, 31, 54, 55].

Patogeneze

IH jsou výsledkem dysregulace vaskulogeneze a angiogeneze. I přes nové genetické, patofyziologické a histologické poznatky není jednoznačně objasněn spouštěcí mechanismus, který vede ke zvýšené expresi angiogenních faktorů, jako jsou VEGF-A (vascular endothelial growth factor), bFGF (fibroblast growth factor), angiopoetin a k aktivaci VEGFR-1 a VEGFR-2 receptorů u IH. Proliferační fáze IH je ovlivňována angiogenním účinkem MMP (matrix metalloproteases), IL-6, IL-8 (interleukiny) a PD-ECGF (platelet-derived cell growth factor) a angiopoetinem 1 [15, 18, 19, 23, 24, 31].

V současné době jsou předkládány tři teorie vzniku IH:

1. Somatická mutace kmenových buněk genu lokalizovaného v oblasti 5q31-33, která u IH zvyšuje signalizaci dráhy/expresi/VEGFR [31, 62, 64]. Endoteliální



Obr. 1. Superficiální (povrchový) infantilní hemangiom



Obr. 2. Subkutánní (hluboký) IH



Obr. 3. Smíšený IH



Obr. 4. Smíšený IH na hlavě a krku



Obr. 5. PHACE syndrom



Obr. 6. PELVIS syndrom

Tabuka 1. PHACE syndrom

Posterior fossa anomalies
Hemangioma
Arterial lesions
Cardiac abnormalities
Eye anomalies

progenitorové buňky u IH jsou odvozené od buněk CD 34+/CD133+ označované jako hemangiomatózní kmenové buňky HemSC. Tyto buňky u somatické mutace mají schopnost se diferencovat na endoteliální buňky, které mají pozitivní imunohistochemický marker GLUT 1+ a během regrese z nich vznikají adipocyty. Imunohistochemický marker GLUT 1+ je specifický jen pro IH, není však přítomný u jiných cévních nádorů nebo vaskulárních malformací.

- Placentární teorie je založena na výskytu stejných imunohistochemických markerů (GLUT1, Lewis Y, FcRIII, merosin) u IH a v placentě. Vzhledem k tomu, že placenta i IH jsou charakterizovány rych-

lým růstem s následnou involucí, tato teorie odvozuje vznik IH z angioblastů embolizovaných placentárních buněk.

- Hypoxie plodu během těhotenství a protražovaného porodu může být impulsem k vaskulární proliferaci a vzniku IH. Příkladem jsou předčasný porod a placentární anomálie. Na hypoxii se podílí nízká porodní hmotnost novorozence a vyšší věk matky.

Klasifikace a klinické projevy IH

IH jsou charakterizovány značnou variabilitou ve velikosti, počtu, tvaru a hloubce uložení v kůži a podkoží.

Podle hloubky postižení jednotlivých vrstev kůže (epidermis, corium, tela subcutanea) rozlišujeme IH: **superficiální** (povrchový, obr. 1), **hluboký** (v podkoží, zcela překryt kůží, obr. 2) a **smíšený** (obr. 3), kdy je na povrchu viditelná pouze část hemangiomu a v podkoží je skrytá hluboká složka.

Podle distribuce rozlišujeme IH na **lokalizovaný**, **segmentální** a **multifokální**.

Největší skupinu tvoří lokalizované IH 67 %, segmentálních je 13 %, zbývající jsou multifokální IH.



Obr. 7. Vícečetné IH



Obr. 8. Difuzní neonatální hemangiomatóza, IH se vyskytují i v játrech

Tabulka 2. Diagnostická kritéria PHACE syndromu

Postižená oblast (cerebrovaskulární)	
Hlavní kritéria	Vedlejší kritéria
Anomálie hlavních cerebrálních arterií	Přetrvávající embryonální arterie, jiné než trigeminální
Dysplazie velkých cerebrálních arterií	Rudimentární podjazyková tepna
Arteriální stenózy s kolaterálami nebo bez nich	Rudimentární ušní tepna
Chybění nebo středně těžká hypoplazie velkých cerebrálních arterií	
Přetrvávající trigeminální arterie (způsobuje vertigo, závratě)	
Aneurysma cerebrálních arterií	
Strukturální abnormality mozku	
Hlavní kritéria	Vedlejší kritéria
Anomálie zadní jámy lební	Intrakraniální hemangiom
Porucha vývoje mozku: Dandyho-Walkerův syndrom	Anomálie hypofýzy
Unilaterální/bilaterální mozková hypoplazie/dysplazie	Porucha neuronové migrace – skupina vrozených vad, abnormální migrace neuronů, ze kterých se vyvíjí mozek
Kardiovaskulární postižení	
Hlavní kritéria	Vedlejší kritéria
Anomálie aortálního oblouku	Defekt komorového septa
Koarktace aorty	Zdvojený aortální oblouk
Dysplazie aorty	
Aneurysma aorty	
Aberace arteria subclavia	
Oční postižení	
Hlavní kritéria	Vedlejší kritéria
Anomálie zadního segmentu	Anomálie předního segmentu
Perzistující fetální cévy	Sklerokornea
Cévní anomálie sítnice	Kolobom
Hypoplazie optického nervu	Mikroftalmus
Peripapilární stafylom	
Kolobom	
Další kritéria	
Hlavní kritéria	Vedlejší kritéria
Defekt sterna	Hypopituitarismus
Rozštěp sterna	Ektopická štítná žláza

Nejvíce IH se vyskytuje na hlavě a krku (cca 60 %) – obrázek 4. IH mohou postihovat sliznice dutiny ústní, gastrointestinálního traktu, horních a dolních cest dýchacích. Vyskytují se v genitoanální oblasti, oku, plicích a centrálním nervovém systému.

Segmentální IH, např. na obličeji, se rozdělují podle postižené oblasti na frontotemporální, maxilární, mandibulární a frontonazální. Segmentální IH mohou být spojeny

Tabulka 3. LUMBAR syndrom

Jako LUMBAR syndrom se označují infantilní segmentální kožní hemangiomy v dolní polovině těla kombinované s a regionálními vrozenými anomáliemi.
Lower body hemangioma and other cutaneous defects
Urogenital anomalies, ulceration
Myelopathy
Bony deformities
Anorectal malformations, arterial anomalies
Renal anomalies

se strukturálními malformacemi (anomáliemi skeletu, genitouretrálními, gastrointestinálními a neurologickými malformacemi) jako součást syndromů: PHACE syndromu (obr. 5), LUMBAR syndromu a PELVIS syndromu – obrázek 6, tabulky 1, 2, 3, 4 [15, 18, 19, 23, 24, 31].

Tabulka 4. PELVIS syndrom

PELVIS syndrom je kombinace segmentálního infantilního hemangiomu v oblasti hráze, genitálu a rekta se strukturálními malformacemi pohlavních orgánů, močových cest, rekta a páteře.
Perineal hemangioma
External genitalia malformations
Lipomyelomeningocele
Vesicorenal abnormalities
Imperforate anus (anorektální malformace, chybějící anální otvor)
Skin tag (acrochordon, fibroepiteliální polypy vyskytující se na místech kožních záhybů v oblasti krku, axil a třísel)

Studie na molekulární úrovni, týkající se mutace genu u těchto syndromů, probíhají. U PHACE syndromu byla zjištěna kompletní delece genu SLC35B4 na 7q33, delece genu AKR1B1 na 7q33. Diagnostická kritéria PHACE syndromu se zakládají na hlavních a vedlejších kritériích postižené oblasti (viz tab. 1, 2) [34, 35, 36, 39, 45, 51, 59].

Podle počtu IH rozlišujeme jednotlivé a vícečetné hemangiomy (obr. 7), kdy se jedná o výskyt více než 5, ale méně než 10 IH. Hemangiomatóza je charakteristická přítomností více než 10 hemangiomů. V diferenciální diagnostice hemangiomatózy odlišujeme difuzní neonatální hemangiomatózu, u které jsou IH na kůži a ve viscerálních orgánech, nejčastěji v játrech (obr. 8).

U povrchových IH jsou počáteční projevy patrné v prvních dnech života jako erytematózní, teleangiektatické makuly, drobné papulky obklopené vyblednutím nebo lividní makuly podobné hematomům. Postupně se vyvíjí v ostře ohraničené červenofialové lobulární tumory o průměru i více než 20 cm. Histologický obraz povrchového hemangiomu odpovídá shluku kapilárních lumen v různých stadiích vývoje.

Hluboké IH vytváří tumorózní hmoty v subcutis. Kůže nad hlubokými IH je normální barvy nebo mírně namodralá. V některých případech jsou na povrchu patrné teleangiektázie nebo dilatované cévy. Histologický obraz u hlubokého IH je tvořen zralými dobře diferencovanými dilatovanými cévami a sinusoidními krevními prostory ve fibrózním stromatu.

Smíšené IH jsou kombinací povrchových a hlubokých hemangiomů [15, 34, 35, 36, 48].

Vývoj infantilních hemangiomů

Vývoj IH je charakterizován fází růstu trvající v průměru 5–6 měsíců, která postupně přechází v involuci. Rozsáhlé segmentální a hluboké hemangiomy vykazují růstovou aktivitu ještě ve 2.–3. roce života. Až 90 % IH spontánně involuje mezi 2.–7. rokem věku dítěte [4, 7, 12, 31, 34, 35, 36, 45, 48, 63, 64].

V involuční fázi dochází k postupnému vyblednutí IH od červené k růžovošedé barvě s bělavými ložisky v cen-

tru. Infantilní hemangiomy měkknou, oplošťují se až do úrovně kůže s naznačenou atrofií, hypopigmentací, ojedinele s teleangiektaziemi. Po regresi IH se v původním ložisku nachází fibrózně tuková tkáň. Regrese hlubokých IH často nebývá kompletní. Ulcerovaný IH se hojí atrofickou nebo hypertrofickou jizvou.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Většina IH je diagnostikována klinicky na základě anamnézy, klinického obrazu a vývoje. Důležité jsou informace o průběhu gravidity, perinatálního období i vývoje IH. Je nutné odlišit IH od jiných typů hemangiomů, lymfangiomů a jiných cévních nádorů a vaskulárních malformací na kůži a v podkoží.

Kongenitální hemangiom (KHM) (obr. 9, 10) vzniká intrauterinně. KHM se dělí na regredující (RICH) a neregredující (NICH). Regredující KHM lze imunohistochemicky potvrdit pozitivním markerem GLUT1. KHM může být zaměněn za kaposiformní hemangioendoteliom.

Kongenitální tufted hemangiom (povrchový, smíšený, hluboký) se liší od IH pestrým klinickým obrazem (obr. 11, 12) a v histologickém obraze typickým uspořádáním kapilár do okrouhlých ložisek (obr. 13). Kongenitální tufted hemangiom má u kojenců tendenci k regresi.

Vřetenobuněčný hemangiom (obr. 14) tvoří polokulovitá ložiska lividní barvy. Vytváří se kolem cévních anomálií, např. u syndromu Klippela-Trenaunayho, Maffucciho syndromu a venózních malformací. V histologickém obraze vřetenobuněčného hemangiomu jsou typické vřetenité buňky, které rostou kolem kapilár (obr. 15).

Verukózní hemangiom (obr. 16) je bradavičnatý tumor složený ze světle až tmavě červených splývajících papul. Zpravidla se u dětí vyskytuje na dolních končetinách. Histologický obraz (obr. 17): patrná hyperkeratóza, dilatované tenkostěnné cévy i hlouběji uložené v koriu. Verukózní hemangiom neregreduje. V diferenciální diagnostice je nutno odlišit angiokeratom, který nemá hlubokou složku.



Obr. 9. Kongenitální hemangiom



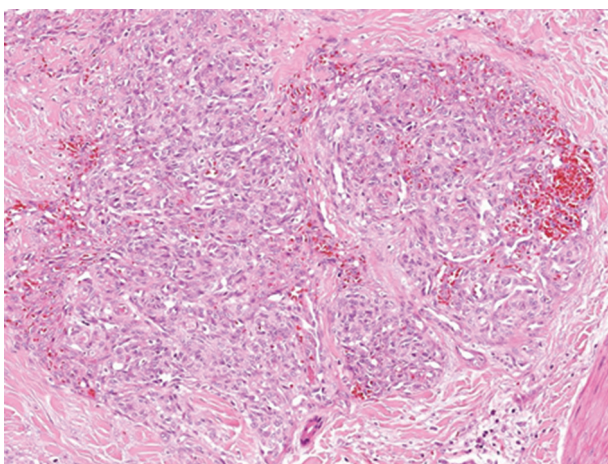
Obr. 10. Kongenitální hemangiom



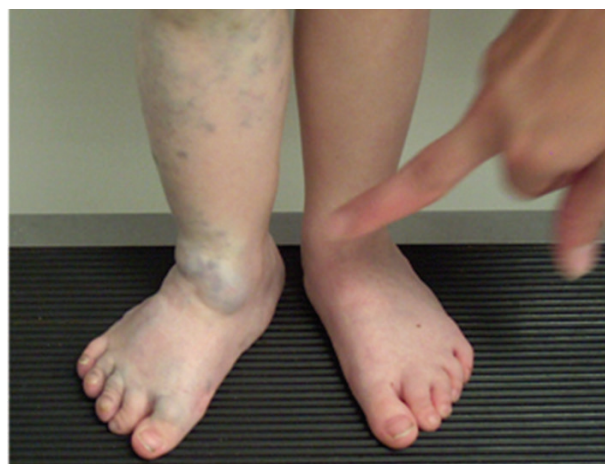
Obr. 11. Kongenitální hluboký tufted hemangiom



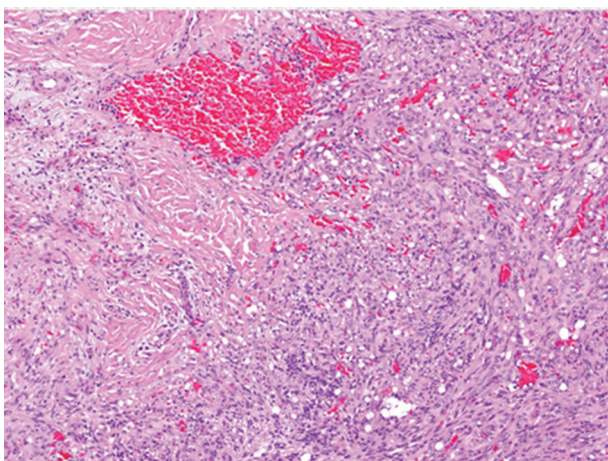
Obr. 12. Kongenitální povrchový tufted hemangiom



Obr. 13. Histologický obraz tufted hemangiomu: typické uspořádání kapilár do okrouhlých ložisek



Obr. 14. Vřetenobuněčný hemangiom u venózní malformace



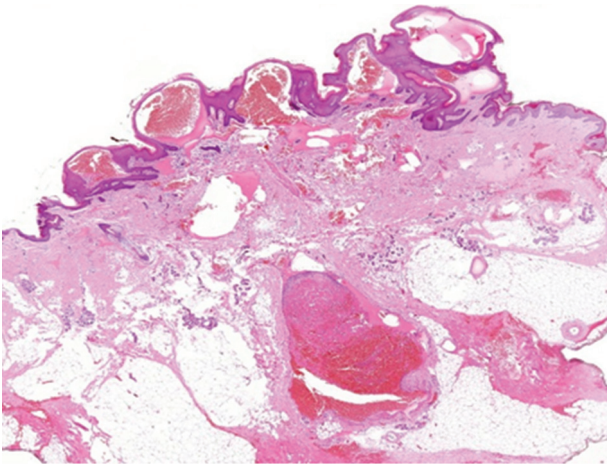
Obr. 15. Histologický obraz vřetenobuněčného hemangiomu: typické vřetenité buňky kolem kapilár



Obr. 16. Verukózní hemangiom

Pyogenní granulom je sytě červený, polokulovitý nádorek velikosti 5 mm. Jde o získaný kapilární hemangiom. Vzniká po drobném úrazu jako reaktivní hyperplazie granulační tkáně.

Solitární angiokeratom je červenočerný hyperkeratotický plochý hrbol velikosti 1 cm. Histologický obraz je podobný verukóznímu hemangiomu, dilatované tenkostěnné cévy jsou jen v epidermis.



Obr. 17. Histologický obraz verukózního hemangiomu: dilatované tenkostěnné cévy, na povrchu hyperkeratóza



Obr. 18. Kapilární malformace u syndromu Klippela-Trenaunayho



Obr. 19. Kapilární malformace u syndromu Sturgeho-Webera (případ s bilaterálním postižením)



Obr. 20. Venózní malformace (VM)

Difuzní angiokeratomy jsou projevem Fabryho nemoci (defekt alfa-galaktosidázy).

Kapilární malformace, dříve označovaná jako n. flammeus („oheň, teleangiektatický névus, skvrna portského vína“) je často mylně diagnostikována jako rozsáhlý superficiální hemangiom. Jde o mapovitá, světle růžová až sytě červená nebo modrofialová ložiska v nivěu kůže, obvykle patrná již při narození. V histologickém obraze jsou přítomny četné dilatované kapiláry bez endoteliální proliferace. Kapilární malformace může být součástí různých syndromů, např. Klippelova-Trenaunayova (obr. 18) a Sturgeova-Weberova syndromu (obr. 19).

Venózní malformace (VM) se skládá z venózních lakun a kanálů, které mají nepravidelně ztenčené stěny (obr. 20). VM mohou být při narození nenápadné, modravého zbarvení, kompresibilní, velmi připomínající subkutánní IH. Někdy se již během intrauterinního života vyvíje-



Obr. 21. Arteriovenózní malformace

jí objemné venózní masy. Venózní malformace se často vyskytují s kapilárními malformacemi jako tzv. kapilaro-venózní malformace s převažující venózní nebo kapilární složkou. Prorůstají i do svalů a kostí. V průběhu života dochází k progresi VM. U rozsáhlých VM se vyvíjí chronická disseminovaná intravaskulární koagulopatie.

Arteriovenózní malformace (obr. 21) je vysokoprůtoková cévní anomálie s velkým arteriálním průtokem. Lze je zaměnit za vaskularizovaný hluboký IH.

Infantilní myofibromatóza nebo infantilní fibrosarkom mohou připomínat hluboký IH.

Rabdomyosarkom je nejběžnějším sarkomem v raném dětství, nejčastěji postihuje oblast hlavy a krku. Lze zaměnit za superficiální IH.

Nazální gliom je kongenitální, červenošedý uzel v glabellární oblasti, který se skládá z extrakraniální tkáně mozku a mozkových plen.

Dermoidní cysty mohou napodobovat subkutánní IH.

Kavernózní lymfangiom je uložen hluboko v dermis, podobá se subkutánnímu IH. Kavernózní lymfangiom se často vyskytuje s hlubokým IH [2, 6, 16, 17, 19, 21, 26, 34, 35, 36, 37, 47, 62].

VYŠETŘOVACÍ METODY

Vyšetřovací metody se odvíjí od typu a lokalizace IH.

Ultrazvukové vyšetření (UZV) a dopplerovské zobrazení je indikováno k potvrzení a posouzení rozsahu subkutánního a smíšeného IH.

Magnetická rezonance (MRI) s kontrastem se doporučuje u nejasných výsledků UZV a dopplerovského zobrazení. Doporučuje se vždy u IH v oblasti oka, při postižení dýchacích cest IH je indikována laryngoskopie s následnou MRI s kontrastem.

Počítačová tomografie (CT) k odlišení jiné vaskulární malformace od IH v játrech.

RTG vyšetření plic a UZV břicha jsou indikovány u mnohočetných IH, při podezření na difuzní neonatální hemangiomatózu.

Echokardiografické vyšetření vyloučí kardiální insuficienci u mnohočetných IH, hemangiomatózy a u difuzní neonatální hemangiomatózy [18, 31, 34, 35, 36].

Chirurgická excize (biopsie) k histologickému vyšetření u sporných případech.

LÉČBA HEMANGIOMŮ

Volba léčebného postupu IH je vždy individuální a vyžaduje komplexní přístup k pacientovi [1, 3, 5, 9, 10, 13, 29, 30]. Léčebný postup je závislý na velikosti, lokalizaci, rychlosti růstu IH, věku pacienta, na sociálním zázemí jeho rodiny. Většina hemangiomů involuje spontánně. Terapie IH je lokální i celková.

Přehled léčebných postupů užívaných u IH je uveden v tabulce 5.

Tabulka 5. Přehled užívaných léčebných postupů u IH

Pouze sledování, osvěta rodičům
Lokální terapie: propranolol 1 % ve formě gelu nebo krému timolol 0,1–0,5% ve formě roztoku nebo gelu
Lokální kortikosteroidy třídy 3.–4. u menších povrchových IH
Lokální léčba ulcerací podle moderních zásad hojení ran
Celková léčba antibiotiky při bakteriální superinfekci
Analgetika při ošetřování bolestivých ulcerací
Kortikosteroidy intralezionálně: Triamcinolon, Depo-Medrol
Perorální propranolol 2–3mg/kg/den
Perorální kortikosteroidy 2–4 mg/kg/den
Terapie laserem viz tab. 9
Chirurgická léčba viz s. 215
Interferon alfa u IH ohrožující vitální funkce, např. spina bifida s rizikem vzniku spastické diplegie
Diatermokoagulace
Kryoterapie
Lokální aplikace imiquimodu

Lokální terapie IH

Zvolení vhodného léčebného postupu u IH je dáno zkušenostmi lékaře. Z lokální terapie se nejvíce používá 0,1–0,5% timolol v roztoku nebo gelu, 1% propranolol v gelu nebo krému, v režimu 2krát denně. Používají se z psychologického a léčebného hlediska u superficiálních, lehce nad niveau kůže drobných IH, které mají sklon k ulceraci. Pacienty sledujeme až v tříměsíčních intervalech. Smíšené a subkutánní IH v oblasti očního víčka se korigují intralezionální aplikací Depo Medrolu zkušeným oftalmologem. V tabulce 6 jsou uvedeny i méně užívané lokální léčebné prostředky.

Systémová terapie IH

Ze všech IH vyžaduje 10–12 % systémovou terapii. Indikace k celkové léčbě IH jsou uvedeny v tabulce 7. Na obrázku 22 je rozsáhlý ulcerující IH určený k systémové terapii. Používalo se mnoho léčebných prostředků. V mi-

Tabulka 6. Přehled lokální terapie IH

1% propranolol ve formě gelu nebo krému*
0,1–0,5% timolol ve formě očních kapek nebo gelu
Lokální kortikosteroidy 3. a 4. třídy
Intralezionální aplikace kortikosteroidů (Depo-Medrol – methylprednisoloni acetat)
Terapie laserem
Kryoterapie
Diatermokoagulace
Intralezionální aplikace interferonu alfa
Intralezionální aplikace bleomycinu
Lokální aplikace imiquimodu

* po > 3měsíční lokální terapii jsou vhodná vyšetření: EKG, MP, MD, TK, laboratorní screening



Obr. 22. Ulcerovaný IH k systémové terapii

nulosti se používaly kortikoidy v různých dávkách po dobu několika týdnů až měsíců. Vysoké dávky kortikoidů byly často komplikovány nežádoucími vedlejšími účinky. V léčbě se používal interferon alfa, cytostatika (vinkristin), později sirolimus. V roce 2008 publikovala Christine Labreze účinnou terapii hemangiomů propranololem, po dalším klinickém zkoušení se propranolol stal lékem první volby v systémové léčbě IH. Propranolol v klinické praxi není novým lékem. Jako betablokátor se používá při léčbě srdeční arytmie, kardiomyopatie, hypertyroidismu nebo migréně. Retrospektivní komparativní studie prokázaly, že propranolol je v porovnání s kortikoidy efektivnější a je lépe tolerován. V současnosti je propranolol ve formě sirupu jediným originálním lékem schváleným pro léčbu IH. V některých

Tabuka 7. IH doporučené k celkové terapii

Život ohrožující
Omezující funkci orgánů
Periorbitální oblast
Oblast nosu, rtů, jazyka
Rozsáhlé postižení ucha
Oblast genitálu, perinea
Flexurní, plenková, intertriginózní lokalizace
Dýchací cesty
Mnohočetný výskyt v játrech
Rozsáhlé oblasti obličeje
Lumbosakrální oblast
Mnohočetné, rozsáhlé IH
Ulcerující
Sklon k jizvení

případech se propranolol kombinuje s kortikosteroidy, např. u rozsáhlých segmentálních hemangiomů a IH v subglotické oblasti [1, 5, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 28, 32, 33, 41, 46, 52, 51].

Mechanismus účinku propranololu

Jsou známy tři podstatné patofyziologické kroky, které vysvětlují příznivý účinek propranololu na IH:

- a) vazokonstrikce navodí vyblednutí hemangiomu;
- b) zablokování receptorů pro angiogenní faktory, zejména VEGF;
- c) navození apoptózy.

Tabulka 8. Kontraindikace léčby IH propranololem

Kontraindikace	Specifikace, referenční hodnoty												
Novorozenecký věk (1. měsíc života dítěte)	Výjimkou je rychle rostoucí IH												
Léky, které užívá kojící matka	Antihypertenziva: blokátory kalciových kanálů Antiarytmika: propafenon, chinidin, amiodaron, lidokain Nesteroidní antirevmatika Léky snižující cholesterol Rifampicin, fenobarbital atd.												
Astma bronchiale													
AV blok II. a III. stupně, sick sinus syndrom													
Bradykardie, hypotenze	Nejnižší fyziologické hodnoty vzhledem k věku dítěte												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Věk [měsíce]</th> <th>TF [tep/min]</th> <th>TK [mmHg]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0–3</td> <td>100</td> <td>65/45</td> </tr> <tr> <td>3–6</td> <td>90</td> <td>70/50</td> </tr> <tr> <td>6–12</td> <td>80</td> <td>80/55</td> </tr> </tbody> </table>	Věk [měsíce]	TF [tep/min]	TK [mmHg]	0–3	100	65/45	3–6	90	70/50	6–12	80	80/55
Věk [měsíce]	TF [tep/min]	TK [mmHg]											
0–3	100	65/45											
3–6	90	70/50											
6–12	80	80/55											
Srdeční selhání													
Sklon k hypoglykémii													
Metabolické choroby, např. glykogenóza													
Alergická reakce na propranolol hydrochlorid													
Feochromocytom													

TF – tepová frekvence
TK – krevní tlak

Kontraindikace léčby IH propranololem jsou uvedeny v tabulce 8.

Komplikace a nežádoucí účinky léčby propranololem

U 15–25 % dětí léčených propranololem jsou pozorovány poruchy spánku, somnolence, podrážděnost, přechodné zvýšení jaterních enzymů, hypotenze, bradykardie. Mezi vzácnější nežádoucí účinky patří deprese, bronchospasmus, průjmy nebo zácpa, hypoglykémie, vazoneuróza, snížená chuť k jídlu vedoucí k neprospívání, poruchy metabolismu lipidů a hyperkalémie. Závažné vedlejší účinky u dětí s IH léčených propranololem nebyly dosud publikovány, a to vzhledem k nízkým terapeutickým dávkám propranololu. Další nežádoucí účinky jako bradykardie, hypotenze, bronchokonstrikce. Hypoglykémie u diabetiků jsou výjimečné, pokud jsou respektovány kontraindikace k nasazení propranololu (viz tab. 8).

Věk vhodný pro zahájení léčby propranololem

Optimální věk dítěte pro zahájení léčby propranololem vychází z fáze růstové aktivity IH, která trvá obvykle do 5.–12. měsíce věku dítěte, výjimečně až do 3. roku věku (u segmentálních a hlubokých hemangiomů).

Vstupní vyšetření před léčbou propranololem

- Anamnéza a klinické vyšetření
- Vstupní kardiologické vyšetření, EKG, ECHO
- Tepová a dechová frekvence
- Krevní tlak
- Laboratorní screening: krevní obraz s rozpočtem bílých krvinek, jaterní testy, urea, kreatinin, glykémie moč + sediment, eventuálně hemokoagulační vyšetření
- Zobrazovací metody (UZV, MRI, CT vyšetření, MRI a CT s kontrastem, RTG plic)
- Fotodokumentace, ultrazvukové vyšetření a dopplerovská analýza u hlubokých smíšených IH

Nasazení propranololu, dávkování

Randomizované studie prokázaly, že optimální denní dávka propranololu je 2–3 mg/kg, rozdělená do dvou až tří dávek. Propranolol se v průměru podává po dobu 6–7 měsíců. Při těchto dávkách jsou nežádoucí účinky terapie minimální.

Cílové dávky lze dosáhnout dvěma režimy:

a) za hospitalizace, s postupným vytitrováním cílové dávky propranololu v průběhu 3 dnů. Při iniciační dávce propranololu 1 mg/kg/den se monitoruje tepová a dechová frekvence, krevní tlak 3krát po sobě v intervalu 1 hodiny. Po dalším navýšení dávky se uvedené parametry hodnotí 3krát denně.

b) ambulantně, dávka propranololu se zvyšuje vždy o 1 mg/kg/den v týdenních intervalech. Po zahájení podávání propranololu se může objevit mírné asymptomatické snížení krevního tlaku a tepové frekvence, které jsou přechodné. Monitorování tepové frekvence a krevního tlaku je nutné za 1 a 2 hodiny po podání propranololu a při každém dalším navýšení dávky.

V případě bradykardie nebo hypotenze je vhodné dávku nenavýšovat, případně ji naopak snížit a potřebné navýšení dávky odložit až do úpravy sledovaných parametrů. Lék se podává s jídlem, aby se předešlo hypoglykémii. Pokud dítě opakovaně zvrací, má průjem nebo má sníženou chuť k jídlu, doporučuje se terapii propranololem přerušit [26].

Nasazení propranololu za hospitalizace je nutná v těchto případech:

1. u nedonošených novorozenců a kojenců mladších 3 měsíců;
2. u kojenců s IH v subglotické oblasti, v dýchacích cestách;
3. u kojenců s přidruženými závažnými chorobami kardiiovaskulárního systému a poruchami glukózového metabolismu;
4. u dětí ze špatných sociálních poměrů.

Tabuka 9. Laserová terapie IH

Typ laseru	Nevýhody laserové terapie
Pulzní dye (barvivový) laser (585–595nm) Indikace: • korekce zbytkových teleangiectázií po involuci IH	nedostatečný efekt v proliferační fázi bolest vyžadující celkovou anestezii riziko ulcerace nejsou k dispozici randomizované studie
Nd: YAG laser (Neodymium:ytrium aluminium garnet) (1064nm) Diodové lasery (1470,980, 808 nm) zavádění laserového vlákna do IH Indikace: • kontraindikace celkové terapie propranololem • přítomnost nežádoucích účinků při celkové terapii propranololem • celková terapie propranololem je bez efektu	bolest vyžadující celkovou anestezii větší počet ošetření laserem nejsou k dispozici randomizované studie
IPL (intenzivní pulzní světlo) Indikace: • korekce zbytkových drobných teleangiectázií po involuci IH	nízká účinnost

Délka terapie propranololem

Standardní délka terapie je 6–7 měsíců, ale u pozvolné involuci IH léčba trvá 12 měsíců (viz obr. 14, 15, 16, 17). Léčbu je vhodné přerušit při obstrukční bronchitidě, bronchopneumonii, gastrointestinálních obtížích (zvracení, průjem). Při ukončení léčby postupně snižujeme denní dávku propranololu v průběhu dvou týdnů. K monitorování efektu léčby je vhodné dítě vyšetřit v odstupu 3 a 6 měsíců od vysazení propranololu [22, 42, 43, 49, 50, 56, 57, 58].

c) ostatní terapeutické možnosti

Laserová terapie

Fotoselektivní lasery jsou efektivní jen u drobných IH, většinou stačí k odstranění léze pouze jedno ošetření. Větší IH vyžadují opakovanou léčbu laserem, tato terapie je bolestivá a často vyžaduje výkon v celkové anestezii. U větších IH se fotoselektivní lasery doporučují k doléčení zbytkových lézí a teleangiektazií po skončení systémové terapie. Doporučuje se dostatečný časový odstup od vysazení propranololu pro očekávanou pokračující spontánní involuci IH, trvající většinou až do předškolního věku dítěte [31, 34, 35, 36, 38, 40, 60].

Využití fotoselektivních laserů v léčbě IH uvádí tabulka 9.

Chirurgická léčba

Odstanění IH plastických chirurgem je indikováno v místech, kde IH omezuje funkci orgánů: např. na obličeji v oblasti očních víček, nosního vchodu, zevního zvukovodu apod. Chirurgické odstranění je indikováno u kojenců, kde léčba nebyla účinná, IH ohrožuje správný vývoj postižené oblasti. V batolecím věku se chirurgicky řeší stopkaté a pendulující IH menšího rozsahu [18, 31, 34, 35, 36, 48].

Neurochirurg řeší IH v oblasti spina bifida, pokud způsobují útlak míchy a periferní neuropatii.

Výkony se provádějí v celkové anestezii na specializovaných pracovištích vybavených dětskou anesteziologií a intenzivní pooperační péčí pro děti.

Radioterapie a kryodestrukce jsou méně užívanými terapeutickými postupy.

Péče o pacienty s IH

Většina IH nevyžaduje žádnou léčbu, protože v průběhu měsíců až let spontánně involuje. Tyto IH by měly být diagnostikovány dermatologem a následně by pacienti měli být sledováni u praktického lékaře pro děti a dorost (PLDD). Nejasné a komplikované případy IH vyžadují péči na pracovišti s mezioborovým týmem specialistů, kteří mají zkušenost s diagnostikou a terapií cévních anomálií u dětí.

ZÁVĚR

IH patří mezi cévní anomálie. Klinické obrazy IH jsou velmi pestré a v průběhu věku dítěte se vyvíjí. Většina IH spontánně involuje. K urychlení involuce lze užít lokál-

ní terapii. Pouze 10–12 % IH vyžaduje systémovou léčbu propranololem. Komplikované případy cévních anomálií u dětí by měly být sledovány v centru s multioborovým týmem specialistů se zkušenostmi s jejich diagnostikou a léčbou.

LITERATURA

1. ÁBARZÚA-ARAYA, A., NAVARRETE-DECHENT, C. P., HEUSSER, F. et al. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2014, 70, p. 1045–1049.
2. ADAMS, M. T., SALTZMAN, B., PERKINS, J. A. Head and neck lymphatic malformation treatment a systematic review. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2010, 147, p. 627–639.
3. AHOGO, C., EZZEDINE, K., PREY, S. et al. Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with propranolol. *Brit. J. Dermatol.*, 2013, 169, p. 1252–1256.
4. BAULAND, C. G., LUNING, T. H., SMIT et al. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plastic. Reconstr. Surg.*, 2011, 127, p. 1643–1648.
5. BAUMAN, N. M., SHIN, J. J., OH, A. K. et al. Propranolol vs prednisone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol. Head and Neck Surg.*, 2014, 140, p. 323–330.
6. BLEI, F. Congenital lymphatic malformation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2008, 1131, p. 185–194.
7. BLEI, F., MCELHINNELLY, D. B., GUARINI, A. et al. Infantile hemangiomas with unusually prolonged growth phase: a case series. *Arch. Dermatol.*, 2014, 144, p. 1632–1637.
8. BREUER, J. M., DE GRAAF, M., BREUGEM, C. C. et al. Hypoglycemia as a result of propranolol during treatment of infantile hemangioma: a case report. *Pediatr. Dermatol.*, 2011, 28, p. 169–171.
9. CHAMLIN, S. L., HAGGSTROM, A. N., DROLET, B. A. et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J. Pediatr.*, 2007, 151, p. 684–689.
10. CHAN, H., MCKAY, C., ADAMS, S. et al. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5-24 week-olds. *Pediatrics*, 2013, 131, p. 1739–1747.
11. CHEN, T. S., EICHENFIELD, L. F., FRIEDLANDER, S. F. Infantile Hemangiomas: an Update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics*, 2013, 131, p. 99–108.
12. DEL FRARI, L., DELARUE, A. Data on File (Pierre Fabre). Presented at World Congress on Pediatric Dermatology, Madrid 2013.
13. DROLET, B. A., FROMMELT, P. C., CHAMLIN, S. I. et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*, 2013, 131, p. 128–140.

14. DROLET, B. A., POPE, E., JUERN, A. M. et al. Gastrointestinal bleeding in infantile hemangioma: a complication of segmental, rather than multifocal infantile hemangiomas. *J. Pediatr.*, 2012, 160, p. 1012–1016.
15. FABEROVÁ, R.: Hemangiomy u dětí. *Referátový výběr z dermatovenerologie*, 2015, s. 11–29.
16. FABEROVÁ, R., BUČKOVÁ, H., FEIT, J.: Hemangiomy u dětí. *Čes-slov. Derm.*, 2002, 77, č. 4, s. 178–182, ISSN 0009-0514.
17. FABEROVÁ, R., PROCHÁZKA, J., CHARVÁTOVÁ, M. Nové poznatky léčby hemangiomů u dětí, jejich diferenciální diagnostika. *Dermatol. pro praxi*, 2009, 3, p. 75–77.
18. FABEROVÁ, R. Diagnostické přístupy a terapeutické možnosti periferních cévních anomálií u dětí. *Disertační práce*, 2003.
19. FEIT, J. Atlas dermatopatologie. Dostupné na www.atlases.muni.cz, 2003.
20. FIILLIPI, L., CAVALLARO, G., BAGNOLI, P. et al. Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. *J. Pediatr.*, 2013, 163, p. 1570–1577.
21. FLETCHER, D. CH. M., UNNI, K., MERTENS, F. *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. IARC Press: Lyon 2002. ISBN 92 832 2413 2.
22. GIACHETTI, A., CARCIA-MONACO, R., SOJO, M. et al. Long-term treatment with oral propranolol reduces relapses of infantile hemangiomas. *Pediatr. Dermatol.*, 2014, 31, p. 14–20.
23. GIRARD, C., BIGORRE, M., GUILLOT, B. et al. Pelvis syndrome. *Arch. Dermatol.*, 2006, 142, p. 884–888.
24. GNARRA, M., SOLMAN, L., HARPER, J. I. et al. Propranolol and prednisolone combination for the treatment of segmental hemangioma in PHACES syndrome. *Br. J. Dermatol.*, 2015, Doi:10.1111/bjd.13588. Epub ahead of print.
25. GREENBERGER, S., BISCHOFF, J. Pathogenesis of infantile hemangioma. *Brit. J. Dermatol.*, 2013, 136, p. 12–19.
26. HACHISUGA, M., TSUKIMORI, K., HOJO, S. et al. Prenatal diagnosis of a retroperitoneal lymphangioma: a case and review. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 2008, 24, p. 177–181.
27. HARPER, J. I. Neonatal haemangiomatosis associated with placental chorangiomas: report of three cases and review of the literature. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2009, 34:e78–80.
28. HENGST, M., OELERT, M., HOEGER, P. H. Blood pressure monitoring during the induction and maintenance period of propranolol therapy for complicated infantile hemangiomas. A prospective study of 109 infants. *Pediatr. Dermatol.*, 2015.
29. HERMANS, D. J., BOEZEMAN, J. B., VAN DE KERKHOFF, P. C. et al. Differences between ulcerated and non-ulcerated hemangioma: indications safety and future directions. *Brit. J. Dermatol.*, 2009, 168, p. 152–156.
30. HERMANS, D. J., BAULAND, C. G., ZWEGGERS, J. et al. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile hemangioma: indications, safety and future directions. *Brit. J. Dermatol.*, 2013, 168, p. 837–843.
31. HOEGER, PETER. H., HARPER, JOHN. I., BASELGA et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur. J. Pediatr.*, May, 2015.
32. HOGELING, M., ADAS, S., WARGON, O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*, 2011, 128, p. 259–266.
33. HOLLAND, K. E., FRIEDEN, I. J., FROMMELT, P. C. et al. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma. *Arch. Dermatol.*, 2010, 146, p. 775–777.
34. HURWITZ, S., PALLER, AMY. S., MANCINI et al. *Clinical Pediatric Dermatology, A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence*. Third edition, 2006, p. 307–344. ISBN 0323026117.
35. HURWITZ, S., PALLER, AMY. S. et al. *Clinical Pediatric Dermatology. A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence*. 4th edition 2011, p. 268–299, ISBN 9781437704129.
36. HURWITZ, S., PALLER, AMY. S. et al. *Clinical Pediatric Dermatology. A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence*. 5th edition 2015, p. 279–304, ISBN 9780323244756.
37. International Society for the Study of Vascular Anomalies. ISSVA classification of vascular anomalies. 2014.issva.org/classification.
38. KAGAMI, S., KUWANO, Y., SHIBATA, S. et al. Propranolol is more effective than pulsed dye laser and cryosurgery for infantile hemangiomas. *Eur. J. Pediatr.*, 2013, 172, p. 1521–1526.
39. KAYLANI, S., THEOS, A. J., PRESSEY, J. G. Treatment of infantile hemangiomas with sirolimus in patient with PHACE syndrome. *Pediatr. Dermatol.*, 2013, 30, p. 194–197.
40. KLAUZOVÁ, K. Přehled laserů používaných v estetické dermatologii. *Referátový výběr z dermatovenerologie*, 2014, 6, p. 24–29.
41. LANGLEY, A., POPE, B. Propranolol and central nervous system function: potential implication for pediatric patients with infantile hemangiomas. *Br. J. Dermatol.*, 2015, 172, p. 12–23.
42. LÉAUTÉ-LABRÈZE, C. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, 24, p. 2649–265.
43. LÉAUTÉ-LABRÈZE, C., BOCCARA, O. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma. A Systematic Review. *Pediatrics*, 2016, 2016 Oct., 138(4).
44. LÉAUTÉ-LABRÈZE, C., HARPER, J. I., HOEGER, P. H. Infantile haemangioma. Published: 12, January 2017. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00645-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00645-0).
45. LÉAUTÉ-LABRÈZE, C., PREY, S., EZZEDINE, K.

- Infantile hemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2011, 25, p. 1245–1253.
47. LÉAUTÉ-LABREZE, C., PREY, S., EZZEDINE, K. Infantile hemangioma: part II. Risks, complications and treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2011, 25, p. 1254–1260.
 48. LÉBOIT, E. P., BURG, G., WEEDON, D. et al. *Pathology and Genetics of Skin Tumours*. IARC Press: Lyon 2006. ISBN 92 832 2414 0.
 49. MALIŠ, J. Hemangiomy kojenců. *Česká dermatovener.*, 2014, 4, 1, p. 7–13.
 50. MALIŠ, J., STARÁ, V. et al. Betablokátory v léčbě hemangiomů dětského věku. *Čes.-Slov. Ped.*, 2014, 69, 5, p. 274–282.
 50. MARQUELING, A. L., OZA, V., FRIEDEN, I. J. et al. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr. Dermatol.*, 2013, 30, p. 182–191.
 51. MARUANI, A., PIRAM, M., SIRINELLI, D. et al. Visceral and mucosal involvement in neonatal haemangiomas. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2012, 26, p. 1285–1290.
 52. MENAPACE, D., MITKOV, M., TOWBIN, R. et al. The changing face of complicated infantile hemangioma treatment. *Pediatr. Radiol.*, 2016, Oct., 46, 11, p. 1494–506.
 53. METRY, D., FRIEDEN, I. J., HESS, C. et al. Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. *Pediatr. Dermatol.*, 2013, 30, p. 71–89.
 54. MUNDEN, A., BUTSCHEK, R., TOM, W. L. et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence clinical characteristics and association with placental anomalies. *Brit. J. Dermatol.*, 2014, 170, p. 907–913.
 55. PARIKH, S., DARROW, D. H., GRIMMER, J. F. et al. Propranolol use for infantile hemangiomas. American Society of Pediatric Otolaryngology Vascular Anomalies Task Force Practice Patterns. *JAMA Otol. Rhinol. Head Neck Surg.*, 2013, 139, p. 153–156.
 56. RUTTGEN, K. B., SUMMERER, B., SCHNEIDER, J. et al. Cardiovascular and blood Glucose parameters in infants during propranolol initiation for treatment of symptomatic infantile hemangiomas. *Am. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2013, 122, p. 550–554.
 57. SOLMAN, L., MURABIT, A., GNARRA, M. et al. Propranolol for infantile haemangiomas; single centre experience of 250 cases and proposed therapeutic protocol. *Arch. Dis. Child.*, 2014, 99, p. 1132–1136.
 58. SCHUPP, C. J., KLEBER, J. B., GUNTHER, P. et al. Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: dosage, duration, adverse effects, and outcome. *Pediatr. Dermatol.*, 2011, 28, p. 640–644.
 59. STOCKMAN, A., BORALEVI, F., TAIEB, A. et al. Sacral syndrome spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatol.*, 2007, 214, p. 40–45.
 60. ŠMUCLER, R. Vysoce efektivní léčba hlubokých hemangiomů a arteriovenózních malformací intralezi onálním laserem. *Referátový výběr z dermatovenerologie*, 2015, 3, s. 29–35.
 61. VERGINE, G., MARSCIANI, A., PEDINI, A. et al. Efficacy of propranolol treatment in thyroid dysfunction associated with severe infantile hepatic hemangioma. *Horm. Res. Pediatr.*, 2012, 78, p. 256–260.
 62. UEBELHOER, M., BOON, M. L., VIKKULA, M. Vascular Anomalies From Genetics toward Models for Therapeutic Trials. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2012, 2:a009688.
 63. VREDENBORG, A. D., JANMOHAMED, S. R., DE LAAT, P. C. J. et al. Multiple cutaneous infantile haemangiomas and the risk of haemangioma. *Brit. Dermatol.*, 2013, 169, p. 188–191.
 64. ZHENG, WEI, J., ZHANG, L., ZHOU, Q. et al. A practical guide treatment of infantile hemangiomas of the head and neck. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2013, 6, p. 851–860.

Do redakce došlo dne 20. 9. 2017.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Renata Faberová, Ph.D.
Dětské kožní oddělení PeK FN a LF MU
Černopolní 9
662 63 Brno
e-mail: faberova.renata@fnbrno.cz