proLékaře.cz | 16.7.2025

Súčasné možnosti liečby infantilných hemangiómov

Novotná V.[1], Kováčiková Curková A.[1], Šimaljaková M.[1], Gelmetti C.[2]

[1] Dermatovenerologická klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika
prednosta prof. MUDr. Mária Šimaljaková, PhD.
[2] Department of Dermatology, University of Milan, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy, prednosta prof. Carlo Gelmetti, MD, PhD.

SOUHRN

Farmakologická liečba propranololom u infantilných hemangiómov (IH) sa používa od roku 2008, odkedy sa stala veľmi rýchlo populárna a celosvetovo rozšírená, s dobrými klinickými výsledkami a zriedkavými nežiadúcimi účinkami. Infantilné hemangiómy sa stali novou indikačnou skupinou propranololu. Autori uvádzajú prípad trojmesačného dieťaťa s rozsiahlym hemangiómom v oblasti tváre liečeného propranololom s dobrým efektom. V prehľade sú uvedené súčasné poznatky o liečbe veľkých infantilných hemangiómov propranololom, jeho predpokladané mechanizmy účinku a úspešnosť tejto liečby dokumentuje kazuistika.
Kľúčové slová: infantilný hemangióm – farmakologická liečba – propranolol

SUMMARY
Current Possibilities of Infantile Haemangioma Treatment

Propranolol as a pharmacological treatment of infantile haemangioma (IH) was first reported in 2008 and since then has become popular worldwide with positive clinical results and rare adverse events. IH became a new indication group for propranolol. Authors report a case of a 3-month-old child with a large infantile haemangioma of the face treated successfully with propranolol. In the submitted paper the recent knowledge about treatment of large IH with propranolol is reported, the probable mechanism of action and success of this treatment is documented in the case study.
Key words: infantile hemangioma – pharmacological treatment – propranolol

Čes-slov Derm, 88, 2013, No. 2, p. 79–82

ÚVOD

Infantilné kapilárne hemangiómy reprezentujú skupinu najčastejších benígnych tumorov v detskom veku. Manifestujú sa v prvých týždňoch po pôrode, zriedkavo bývajú kongenitálne, teda prítomné pri narodení.

Termín infantilný hemangióm bol používaný pre širokú škálu vaskulárnych anomálií vrátane vaskulárnych malformácií. V roku 1982 Mulliken a Glowacki navrhli klasifikáciu vaskulárnych anomálií podľa ich biologickej podstaty a klinického vývinu, ktorá bola v roku 1996 upravená Medzinárodnou spoločnosťou pre štúdium vaskulárnych anomálií. Infantilný hemangióm sa zaraďuje medzi benígne vaskulárne tumory [7].

Infantilný hemangióm je najčastejšou vaskulárnou anomáliou u detí, vzniká pravdepodobne chybnou proliferáciou angioblastického tkaniva v poslednom štádiu diferenciácie kapilárneho kožného systému v perinatálnom období. Nie sú štúdie, ktoré by potvrdzovali dedičnú zložku. Postihuje od 1 do 2,6 % zdravých dojčiat, a od 22 do 30 % predčasne narodených detí s nízkou pôrodnou hmotnosťou pod 1 kg, s prevalenciou ženského pohlavia a kaukazskej rasy [3, 6]. Väčšinou sa objaví medzi prvým a druhým týždňom života dieťaťa, topograficky najčastejšou lokalitou je hlava, pravdepodobne z dôvodu komplexného a zložitého formovania tejto oblasti v období embryogenézy [1, 5].

Infantilný hemangióm proliferuje v prvých mesiacoch života, vytvára bunkovo-vaskulárnu masu, ktorá neskôr, v časovom horizonte 3–9 rokov, podlieha spontánnej regresii. Hemangiómy bývajú rôznej veľkosti, a okrem estetického hľadiska môžu zasahovať oblasti dôležitých orgánov, ulcerovať na povrchu, krvácať, spôsobiť obštrukciu respiračného a gastrointestinálneho systému, ale aj spôsobiť alterácie zraku alebo sluchu.

Pri ich diagnostike sa okrem klinického vyšetrenia a anamnézy môžeme oprieť o niektoré pomocné vyšetrovacie metódy: ultrazvukové dopplerovské vyšetrenie, angiografiu, izotopovú flebografiu, magnetickú rezonanciu, histologické vyšetrenie [4] a teletermografické vyšetrenie. Posledná menovaná metóda sa využíva pre-

proLékaře.cz | 16.7.2025

dovšetkým na monitorovanie a priebeh klinického nálezu počas liečby.

Do roku 2008 boli u potencionálne nebezpečných hemangiómov z hľadiska veľkosti alebo lokalizácie viac ako 40 rokov liekom prvej voľby systémové kortikosteroidy. Ďalšou možnosťou liečby boli interferón-alfa, vinkristín, cyklofosfamid, liečba laserom.

K náhodnému zisteniu, že liečba propranololom má pozitívny vplyv na regresiu hemangiómov prišli vo Francúzsku, v Bordeaux.

Po prvých dvoch náhodných prípadoch sa liečba propranololom veľmi rýchlo rozšírila celosvetovo a bola použitá u mnohých pacientov s infantilným hemangiómom veľkých rozmerov, a/alebo refraktérnym na klasickú liečbu kortikosteroidmi, s dobrým výsledkom a miernymi alebo žiadnymi vedľajšími účinkami.

KAZUISTIKA

Uvádzame prípad novorodenca úspešne liečeného propranololom na klinike Pediatrickej dermatológie Inštitútu dermatologických vied v Miláne, kde je prvá autorka na zahraničnej stáži.

Dievčatko narodené z prvej gravidity, pred termínom (v 37. týždni gravidity), pôrod bol vedený cisárskym rezom, pôrodná hmotnosť dieťaťa bola 2 300 g. U dieťaťa sa niekoľko dní po narodení objavil rozsiahly hemangióm v oblasti hlavy. V rodine sa podľa anamnestických údajov podobný prípad v minulosti nevyskytol. Klinická lokalizácia hemangiómu bola na ľavej strane tváre v oblasti tretej vetvy trojklanného nervu. Hemangióm zasahoval dolnú peru vrátane malej časti sliznice, tiahol sa v mandibulárnej oblasti tváre zasahujúc aj časť krku až po prednú časť ľavého ušného laloka. Bola stanovená diagnóza: infantilný kapilárny hemangióm.

Vzhľadom na rozsiahly nález v uvedenej oblasti dieťa absolvovalo okrem rutinného dopplerovského vyšetrenia aj vyšetrenie hlavy a krku magnetickou rezonanciou, ktoré vylúčilo iné sprievodné malformácie v oblasti CNS a štruktúr priľahlých hemangiómu.

Terapii propranololom predchádzalo kardiologické vyšetrenie s EKG a echokardio-dopplerovým vyšetrením za účelom vylúčenia vrodenej kardiopatie, vyšetrenie pediatrom na vylúčenie ochorení respiračného traktu, odber venóznej krvi na vyšetrenie krvného obrazu, glykémie a hormónov štítnej žľazy. Všetky uvedené vyšetrenia boli v norme a liečba propranololom bola zahájená v treťom mesiaci života dieťaťa dávkou 1 mg/kg/deň prvý týždeň a 2 mg/kg/deň od druhého týždňa liečby. Bolo doporučené rozdeliť liečbu do dvoch denných dávok a podávať ju v čase kŕmenia dieťaťa. Kontrolné dermatologické a kardiologické vyšetrenie bolo zrealizované za jeden mesiac od zahájenia liečby.

Dieťa liečbu dobre tolerovalo. Hemangióm po prvom mesiaci liečby propranololom začal javiť známky regresie, konzistencia bola na pohmat mäkšia, ložisko bolo palpačne menej teplé (objektívne potvrdenie zmeny teploty hemangiómu bolo odmerané teletermografickým vyšetrením) a farebne menej červené. Liečba propranololom trvala celkovo 6 mesiacov, bolo nutné upravovať liečebnú dávku raz mesačne podľa vzostupujúcej hmotnosti rastúceho dieťaťa. Kontrola krvného obrazu, glykémie, hormónov štítnej žľazy a kardiologické vyšetrenie boli realizované pred liečbou a po prvom, treťom a piatom mesiaci liečby. Liečba propranololom bola realizovaná ambulantne pod vedením ambulancie pediatrickej dermatológie univerzitnej kliniky v spolupráci s kardiológom detskej fakultnej nemocnice a pediatrom prvého kontaktu. Úspešnosť liečby dokazuje priložená fotodokumentácia (obr. 1, 2).

DISKUSIA

Propranolol je neselektívny blokátor beta-adrenergných receptorov, ktorý mal doteraz indikácie predovšetkým v kardiológii. Používa sa na liečbu artériovej hypertenzie, anginy pectoris, infarktu myokardu a pri liečbe anxiózných stavov, esenciálneho tremoru a glaukómu.

Propranolol vyvinul v roku 1960 škótsky vedec James W. Black a za svoj objav bol odmenený v roku 1988 Nobelovou cenou v oblasti medicíny.

Obr. 1. Fotodokumentácia pacienta pred liečbou, vek: 3 mesiace

Obr. 2. Fotodokumentácia pacienta po liečbe, vek: 18 mesiacov

proLékaře.cz | 16.7.2025

Mechanizmus účinku propranololu u infantilných hemangiómov nie je ešte celkom objasnený. Zatiaľ neexistujú ani štúdie využívajúce zvierací model, ktoré by dokazovali efekt propranololu na IH.

Infantilný kapilárny hemangióm je tvorený komplexom klonálnych endotelových buniek, spolu s pericytmi, dendritickými bunkami a žírnymi bunkami. Regulácia rastu a involúcie hemangiómu nie je tiež celkom jasná. Počas rastovej fázy sú dôležité 2 faktory proangiogenézy: základný fibroblastový rastový faktor (basic Fibroblast Growth Factor – bFGF) a vaskulárny endotelový rastový faktor (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF). Histologické štúdie dokázali, že endotelové a intersticiálne bunky sa aktívne reprodukujú v tejto fáze. Počas fáze involúcie bola dokázaná apoptóza. Predpokladanými účinkami propranololu sú vazokonstrikcia, zníženie expresie VEGF a bFGF rastových faktorov cez reguláciu RAF-mitogén aktivovanej proteínkinázy a spustenie apoptózy kapilárnych endoteliálnych buniek [7].

Propranolol existuje vo forme dvoch optických izomérov: S(-) propranolol a R(+) propranolol a väčšina komerčných preparátov obsahuje mix oboch izomérov. Po podaní propranololu dochádza veľmi rýchlo ku klinickej zmene IH vo forme zblednutia a zmäknutia. Laboratórne bolo dokázané, že propranolol znižuje krvný prietok v mnohých tkanivách už po prvom podaní. Zvlášť v koži, adrenalínom indukovaná vazokonstrikcia sa zvyšuje po podaní propranololu.

Kritickým faktorom pre rast IH je VEGF-A, jeho supresia propranololom je hodnoverným mechanizmom účinku. Bolo dokázané, že noradrenalín zvyšuje produkciu VEGF-A niektorými bunkami. Tento efekt katecholamínov je sprostredkovaný 1 a 2 adrenergnými receptormi a môže byť blokovaný propranololom. Dôležitým faktom je, že propranolol neovplyvňuje základnú produkciu VEGF-A bunkami, ale zabraňuje jeho katecholamínovej stimulácii. Tiež sa predpokladá jeho supresívny efekt na IL-6, cytokín ovplyvňujúci proangiogenézu. Ďalej je tiež možné, že propranolol bráni v procese diferenciácie vývoja kmeňových buniek na endotelové bunky a pericyty [6].

Propranolol sa v posledných troch rokoch stal liekom voľby u komplikovaných a veľkých infantilných hemangiómov. Zatiaľ čo, kortikosteroidy boli indikované len v prípadoch ohrozujúcich zdravie dieťaťa, propranolol sa používa aj v prípadoch, kde sa jedná o estetické hľadisko [2]. Avšak o jeho bezpečnosti v novorodeneckom veku sú názory ešte stále kontroverzné. Z dôvodu, že propranolol sa v detskej skupine pacientov využíval zriedkavo, presná incidencia vedľajších účinkov tohto lieku nie je známa [10]. Z klinickej praxe vieme, že liečba je v mnohých prípadoch nasadená už v prvých týždňoch života dieťaťa.

Na vysokú incidenciu nežiadúcich účinkov poukázali vo svojej práci de Graaf et al. Z nežiadúcich účinkov boli opísané prípady bronchiálnej hyperreaktivity, diastolickej hypotenzie, propranololom indukovanej hypoglykémie. I keď propranolom indukovaná hypoglykémia má zvyčajne predisponujúce faktory, ku ktorým patria systémové ochorenia a znížený príjem potravy, tento nežiadúci účinok musí byť monitorovaný pozorne pre možné následné poškodenie mozgu novorodenca. Zaujímavým faktom je, že táto štúdia nepotvrdila výskyt bradykardie, ktorá je jednou z najbežnejších nežiadúcich účinkov terapie propranololom [2].

Okrem systémového použitia propranololu sa posledné dva roky začala v praxi uplatňovať aj lokálna aplikácia propranololu pri IH menších rozmerov. Vo viacerých publikovaných prácach bola dokázaná jeho účinnosť vo forme Timolol gélu, avšak zatiaľ neboli publikované žiadne presné údaje o jeho transepidermálnej absorbcii [9].

ZÁVER

Propranolol predstavuje touto novou indikáciou inovatívnu terapeutickú modalitu v liečbe infantilných hemangiómov u detí. Je však ešte množstvo otázok, na ktoré nepoznáme odpoveď. Celosvetovo prebiehajú kontrolné randomizované štúdie, ktoré sa snažia dokázať bezpečnosť, účinnosť, optimálnu dávku a optimálnu dĺžku terapie propranololom v novorodeneckom a detskom veku. Zatiaľ sa javí optimálnym riešením v klinickej praxi jeho podávanie v dávke 2 mg/kg/deň rozdelené do dvoch denných dávok podávaných počas kŕmenia dieťaťa po dobu 3–6 mesiacov. Zahájeniu terapie predchádza kardiologické vyšetrenie vrátane EKG a echo-color-dopplerovho vyšetrenia, ktoré vylúčia kontraindikácie k podávaniu betablokátorovej liečby a rutinné vyšetrenie hematologických a biochemických parametrov vrátane hormónov štítnej žľazy. Liečbou propranololom u infantilných hemangiómov sa otvorila nová sľubná cesta, ktorá si však vyžaduje ďalšie klinické pozorovania a štúdie.

LITERATÚRA

1. CAMBIAGHI, C., GELMETTI, C. Novita in dermatologia pediatrica. *Prospettive in pediatria,* 2007, 37, p. 123–152.
2. De GRAAF, M., BREUR, M. J., RAPHAEL, M. F., VOS, M., BREUMGEM, C. C., PASMANS, S. G. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: a case series of 28 infants. *J. Am. Acad. Dermatol.,* 2011, 65, p. 320–327.
3. EICHENFIELD, L. F., FRIEDEN, I. J., ESTERLY, N. B. *Textbook of neonatal dermatology.* W. B. Saunders Company, Philadelphia, USA, 2001, p. 324–334.
4. FABEROVA, R., BUČKOVÁ, H., FEIT, J. Hemangiomy u dětí. *Čes-slov Derm.,* 2002, 4, s. 178–182.
5. GELMETTI, C. Diagnosi e terapia degli angiomi infantili. *Prospettive in pediatria,* 2001, 31, s. 287–295.
6. GREENBERGER, S., BISCHOFF, J. Infantile hemangioma – mechanism(s) of drug action on a vascular tumor. *Cold Spring Harb Prospect Med.,* 2011, 1.
7. LANDTHALER, M., HOHENLEUNTNER, U. Zur klassifikation vascularer fehl- und neubildingen. *Hautartz,* 1997, 48, s. 622–628.
8. LÉAUTÉ-LABRÈZE, C., DUMAS DE LA ROQUE, E., HUBICHE, T., BORALEVI, F., THAMBO, J. B., TAžEB, A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *Eng. J. Med.,* 2008, 358, 24, p. 2649–2651.
9. MOEHRLE, M., LÉAUTÉ-LABRÈZE, C., SCHMIDT, V.,

proLékaře.cz | 16.7.2025

ROCKEN, M., POETS, C. F., GOELZ, R. Topical Timolol for small hemangiomas of infancy. *Pediatr Dermatol.,* 2012, doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01723.x
10. PRASBANTH, G. P. How ´unsafe´ is propranolol when used in the treatment of infantile hemangioma? *J. Am. Acad. Dermatol.,* 2012, 66, 5, p. 854–855.

Fotodokumentácia uverejnená s dovolením Prof. Gelmettiho, Klinika pediatrickej dermatológie pri Štátnej univerzite v Miláne.

Do redakce došlo dne 13. 12. 2012.

Kontaktní adresa:
MUDr. Andrea Kováčiková Curková
Dermatovenerologická klinika LF UK a UNB,
Nemocnica Staré Mesto
Mickiewiczova 13
813 69 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: andrea.curkova@gmail.com

EDIČNÍ PLÁN

Česko-slovenská dermatologie, 88. ročník, rok 2013

Číslo 3: Pigmentové léze
Číslo 4: Chirurgie nehtů
Číslo 5: Lékové reakce
Číslo 6: Psychofarmaka v dermatologii

Česko-slovenská dermatologie, 89. ročník, rok 2014

Číslo 1: Granuloma anulare
Číslo 2: Dermatoskopická diagnostika alopecií