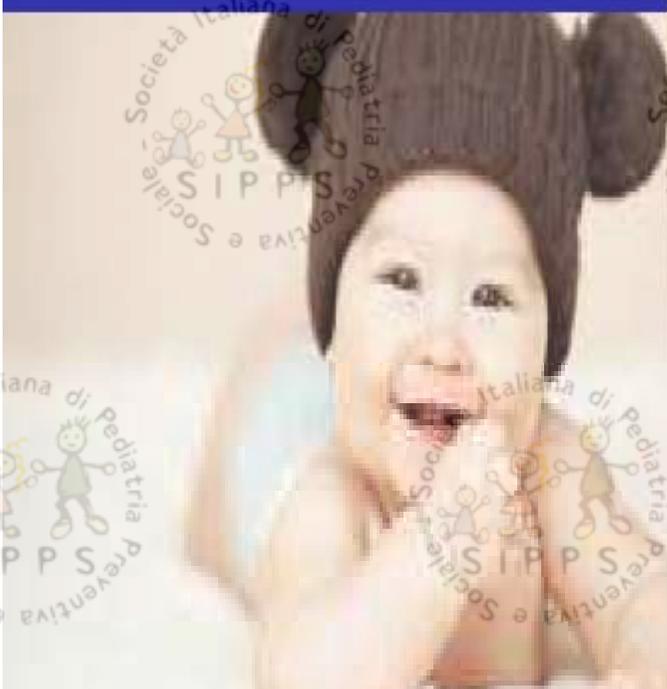


*Emangiomi infantili malattia rara o una
realtà per il Pediatra di oggi ?
dalla diagnosi alla terapia*

Cavalli R.

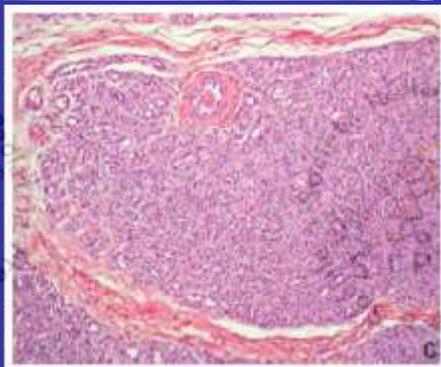
U.O. Dermatologia , Fondazione IRCCS
Cà Granda – Ospedale Maggiore
Policlinico, Milano



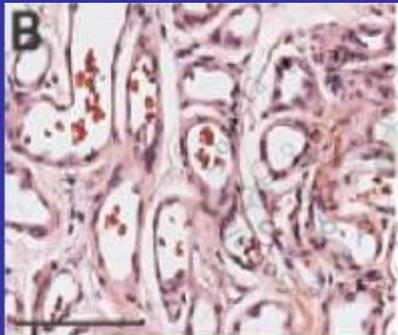
EMANGIOMA INFANTILE (IH)

- tumore benigno endoteliale, il più comune nell'infanzia (4-10%), > femmine
- Regressione spontanea, ma 5% necessita di terapia (limitazione delle funzioni vitali)

3 mesi



24 mesi



5 anni



Caratteristiche e Patogenesi

- **Sesso F : ratio 3: 1**
- **Raro nella razza nera**
- **Basso peso alla nascita:**
 - **Prematuri (30%)**
 - **Gestazioni gemellari (11%)**
- **Complicanze della gravidanza**
 - **Placenta praevia**
 - **Pre-eclampsia**

- **Possono presentarsi isolati, di dimensioni variabili oppure multipli o diffusi**
- **Si manifestano nella maggioranza dei casi subito dopo la nascita, anche se alcuni sono connatali**



Neonatal Diffuse Hemangiomas

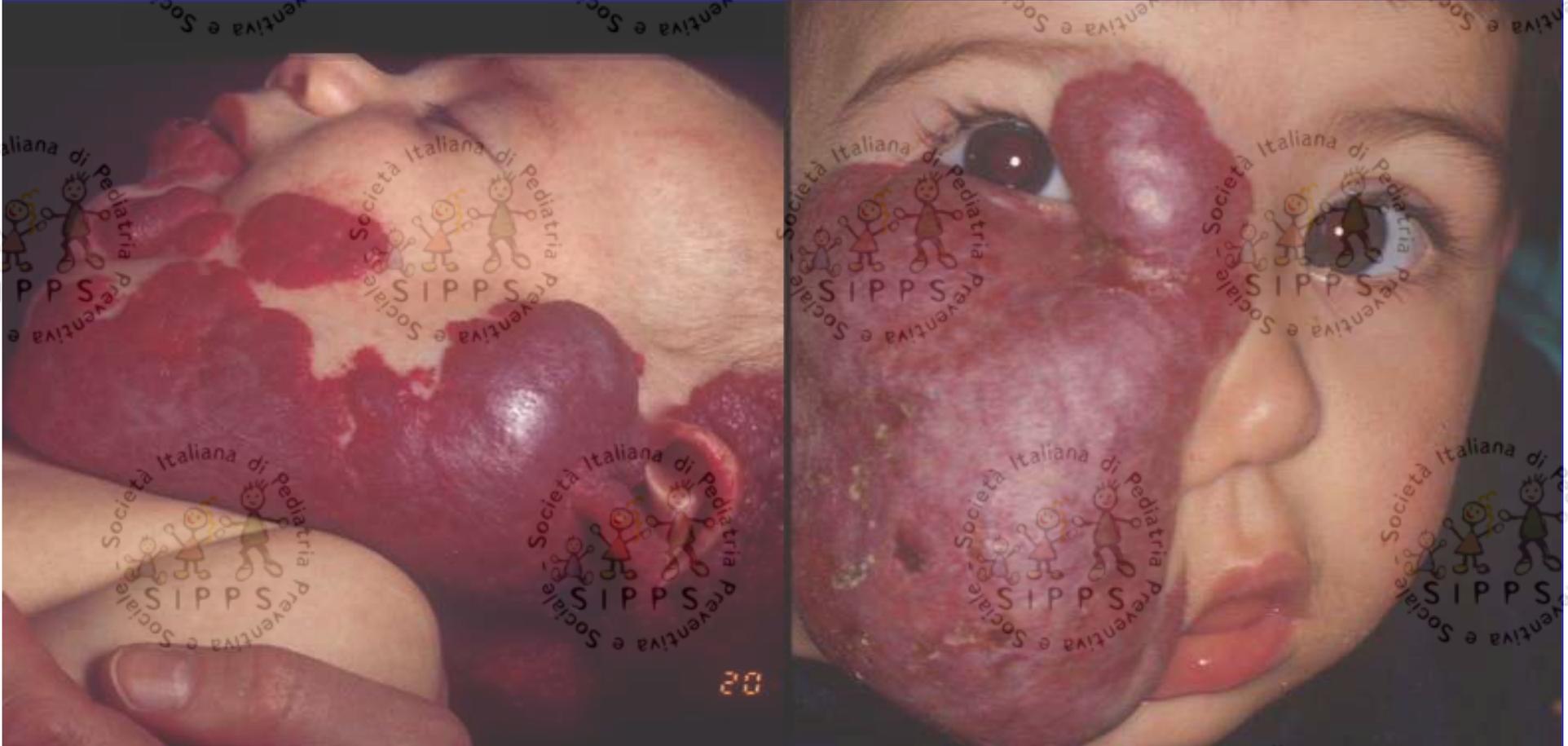


Two forms: Benign NDH (skin only) and Diffuse NDH (liver + other organs)

Emangiomi



Angiomi di grandi dimensioni



**Possono determinare danni permanenti
a causa delle dimensioni considerevoli tali da distorcere
l'anatomia e l'elasticità della cute**

Quale atteggiamento ?

Wait and see.....



Interveniamo !!!!!



Emangiomi comuni:

- in piccolo numero,
- di piccole dimensioni,
- in sedi non orifiziali,
- non ulcerati
- non associati a disturbi sistemici

si possono trattare con calma o si può attendere la loro involuzione spontanea



Emangioma
capillare immaturo

Quando è necessario trattare gli Emangiomi ?



La terapia farmacologica sistemica è indicata :

• IH localizzati in prossimità di organi vitali e periorifiziali (occhio, gola...) con importante limitazione funzionale e/o pericolo di vita

Oppure :

• IH di grosse dimensioni (ad es. >1cm al 1° mese) con evidente tendenza alla crescita.

Quando è necessario trattare gli Emangiomi

?

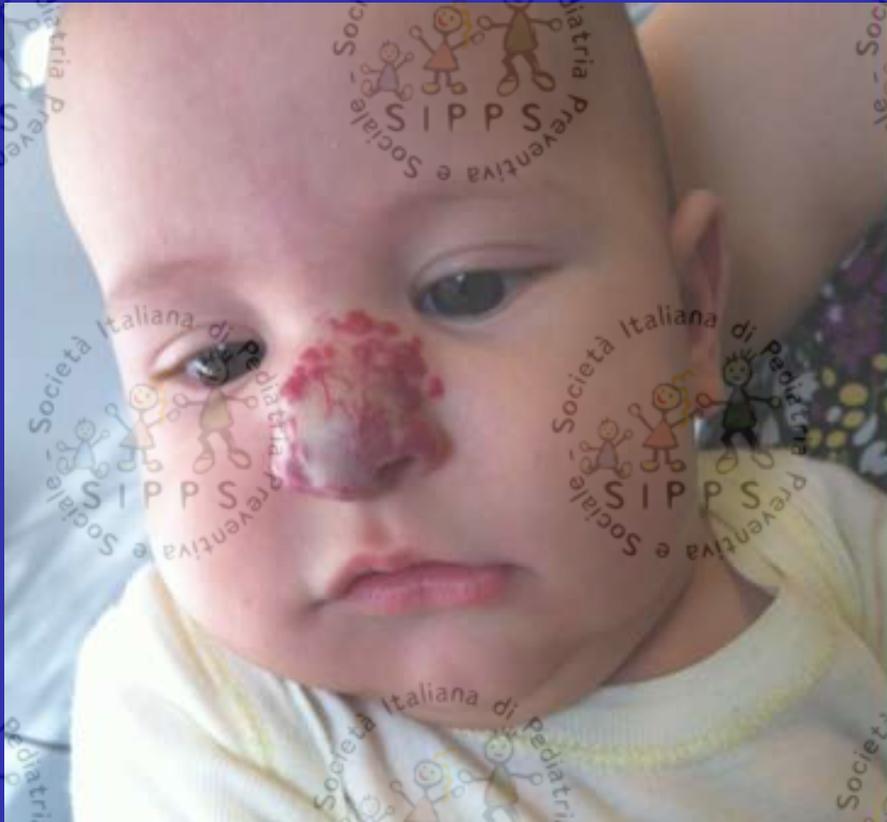


- *La terapia farmacologica sistemica è indicata :*
 - I H ulcerativi con importante perdita di sostanza e con disagio estetico e dolore
 - IH con impegno viscerale e possibile insufficienza cardiaca congestizia
 - IH con importante crescita superficiale ed a rischio danno permanente estetico

Ena rischian



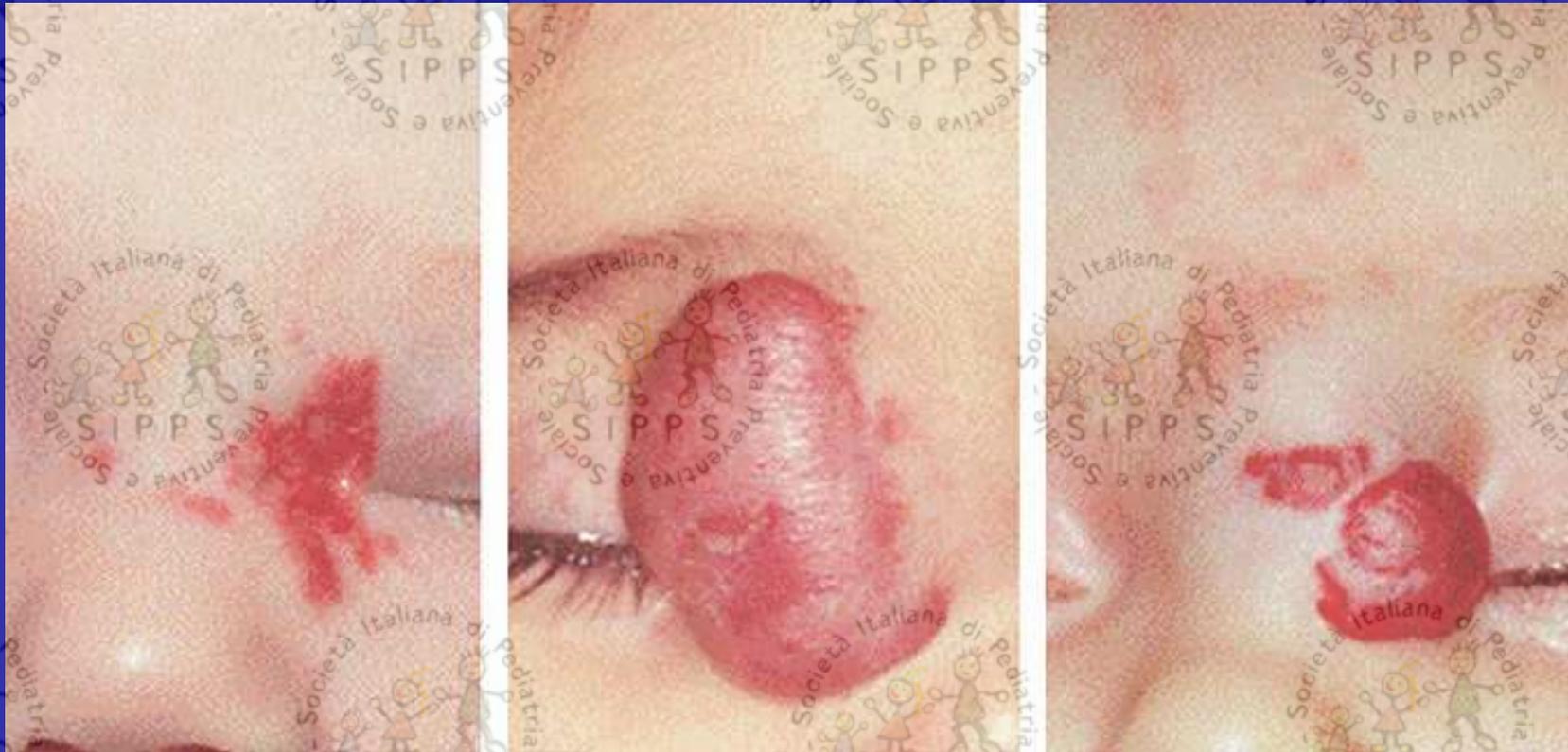
Emangiomi complessi



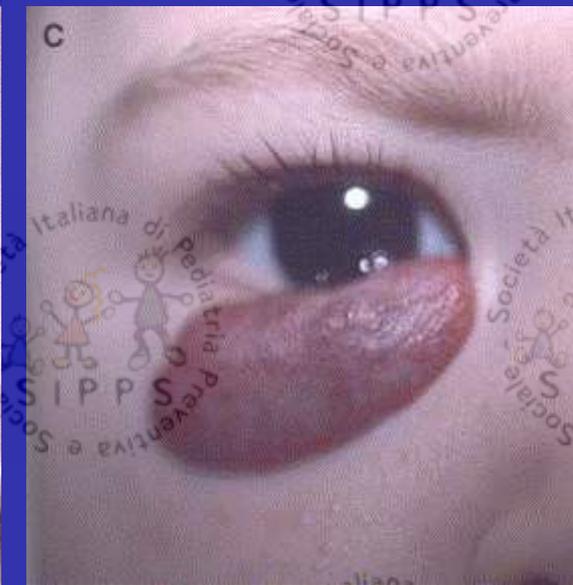
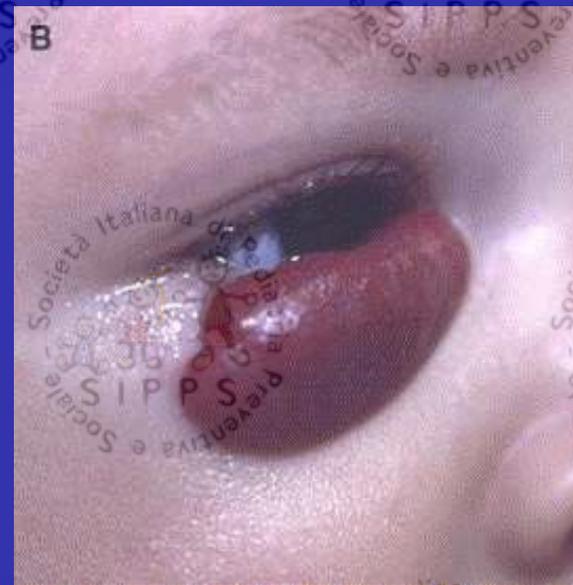
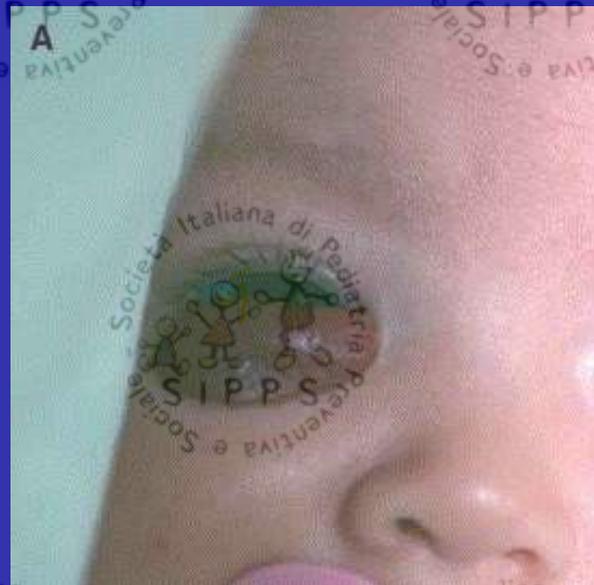
Emangioma della palpebra superiore con effetto occlusivo funzionale



Emangioma del canto interno oculare con limitazione funzionale



Emangioma periorifiziale con importante disagio estetico

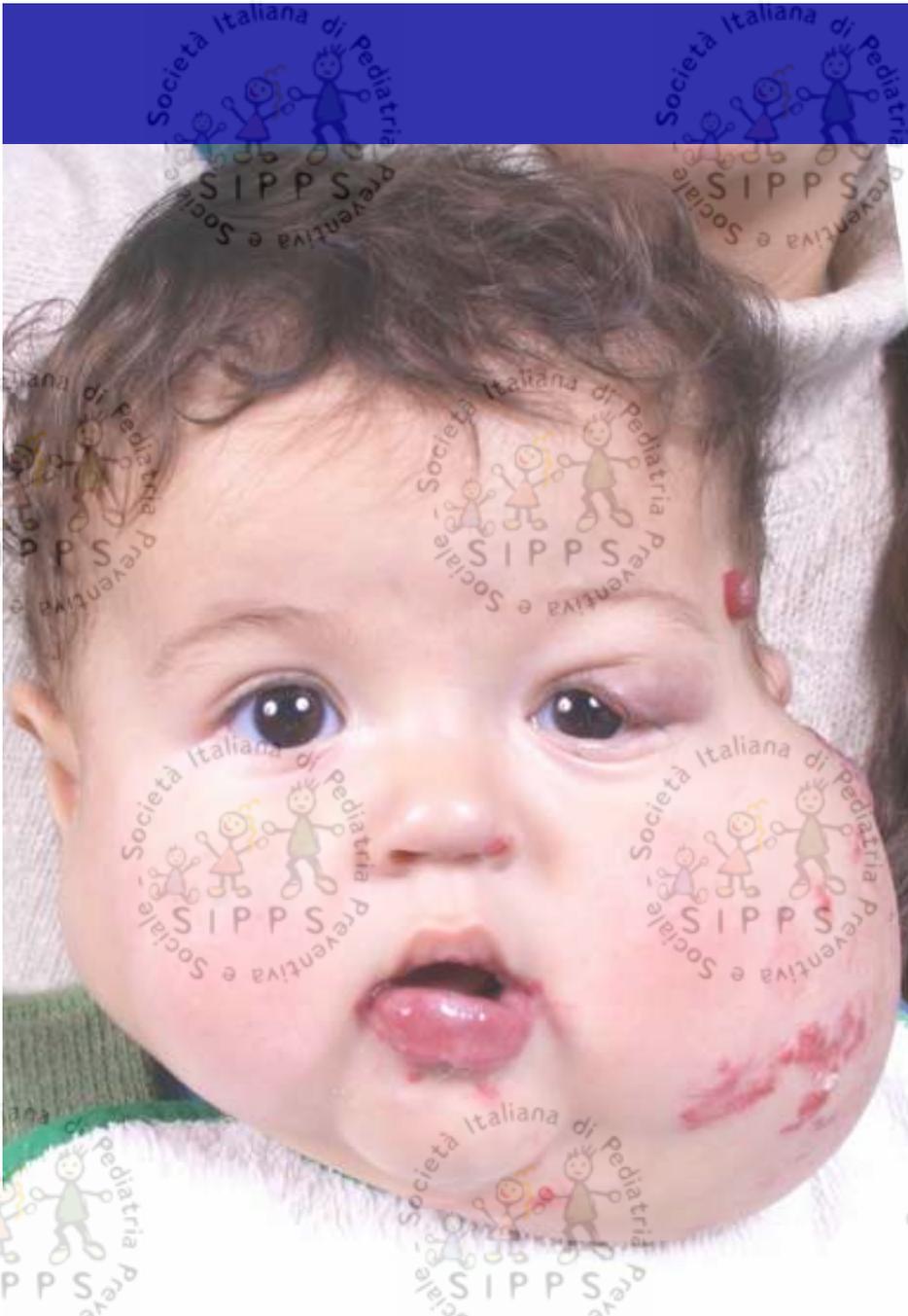


aspetti clinici

IH Tapiro

IH Cyrano





Emangioma della guancia senza limitazione funzionale ma con sviluppo e sede esteticamente compromettente.....



Angiomatosi multipla con impegno epatico.....



Complicanze

Ambliopia



ulcerazione



cicatrici

Conseguenze di una terapia tardiva

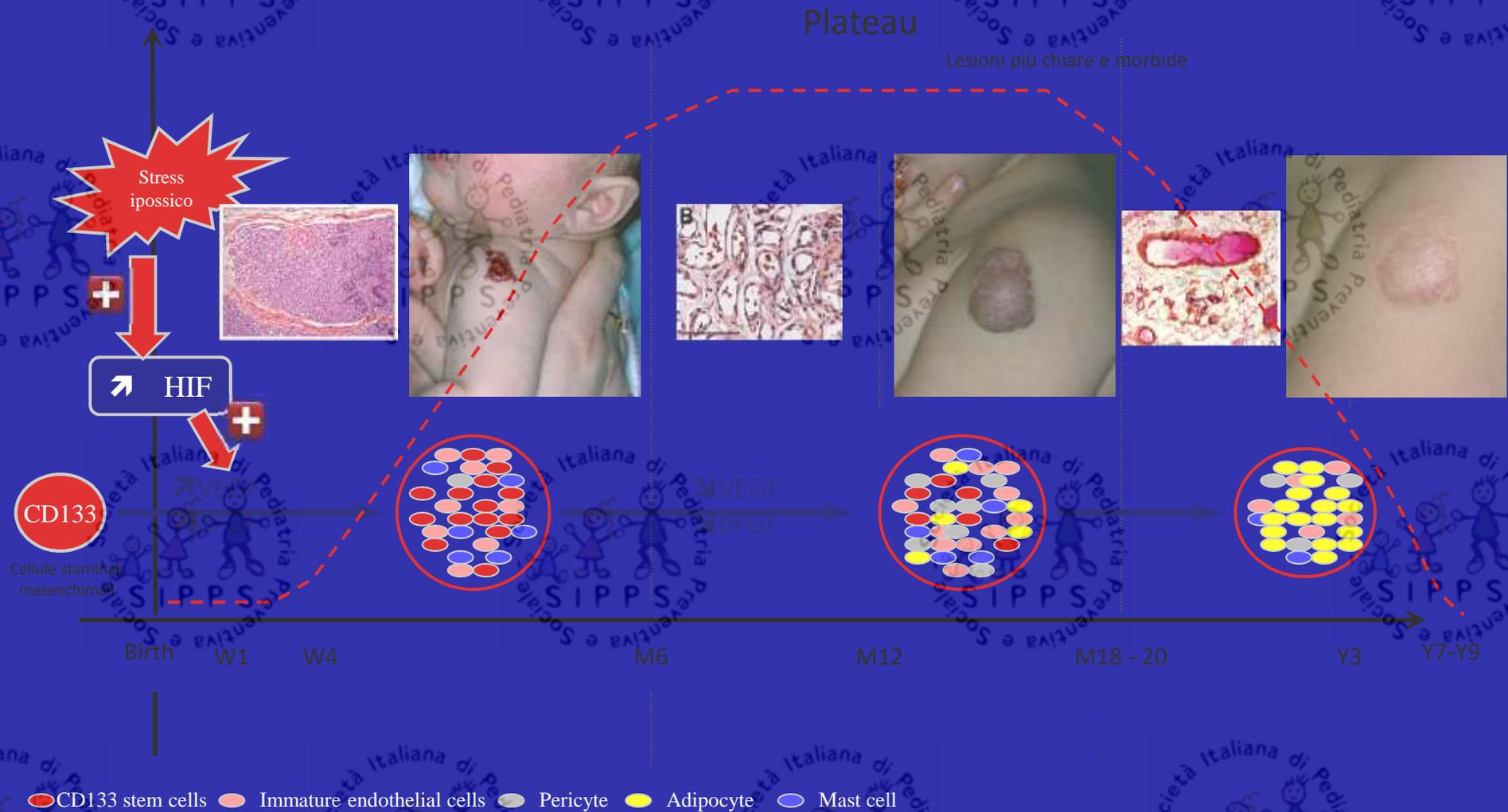


EI: Ipotesi patogenetica

Disordine proliferativo perinatale, localizzato, del tessuto angioblastico nell'ultimo stadio di differenziazione del sistema capillare cutaneo.

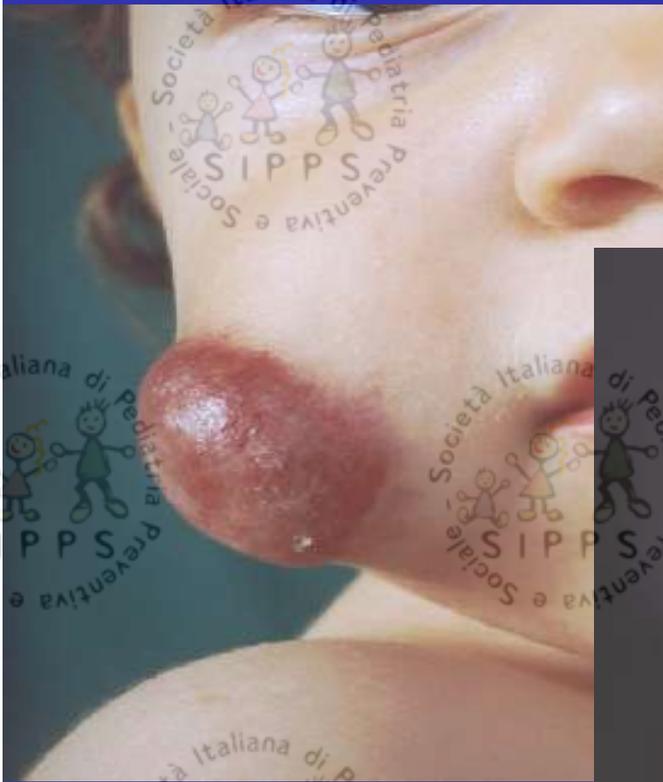
1. **stimolo ipossico** da disordine placentare con conseguente rilascio di **HIF-1**
2. **squilibrio tra fattori angiogenetici ed anti-angiogenetici**
3. **aumento dei fattori angiogenetici come il VEGF, bFGF, GLUT-1**
4. **proliferazione cellulare da cellula endoteliale (EPC) di derivazione cutanea o midollare**

EI- fasi di evoluzione e fisiopatologia



Léauté-Labrèze C, Taïeb A. [Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences]. *Ann Dermatol Venerol*. 2008 Dec;135(12):860-2. Epub 2008 Nov 20. Review. French. PubMed PMID: 19084699

aspetti clinici :



IH superficiale



IH mista



IH profonda

IH localizzati

- **Linee di fusione embrionali**



- **aree di pressione del viso**

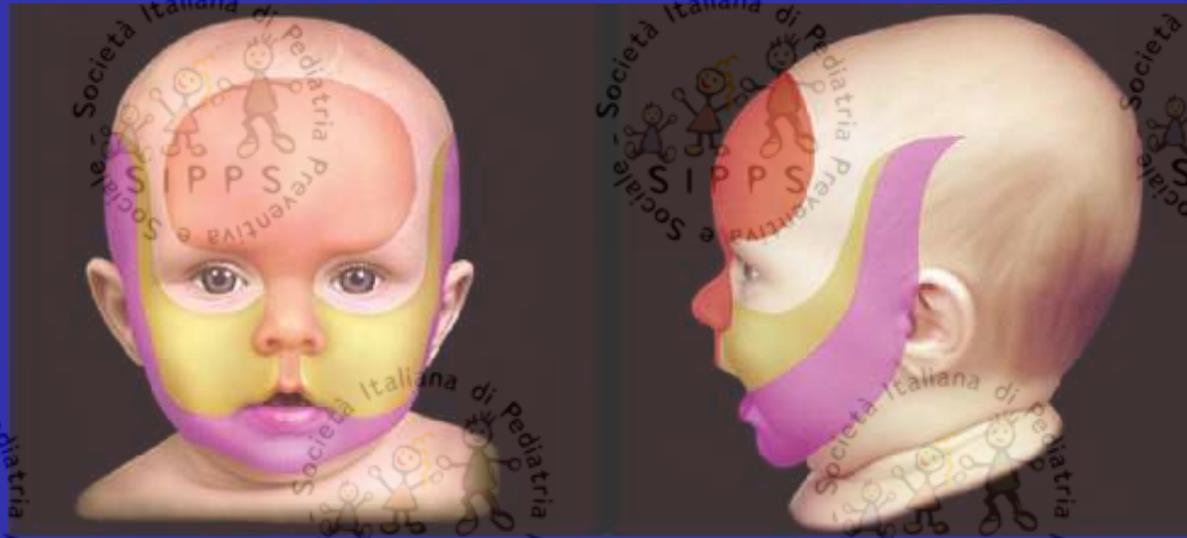
Waner M et al. Arch Dermatol 2003

IH localizzati

- Studio retrospettivo di 205 IH viso
- IH localizzati = 75%
- Frequenti lungo la linea mediana
- Non associati a malformazioni viscerali



IH segmentali : aree si sviluppo embrionarie



IH localizzato più comune

IH 25% dei casi assume disposizione segmentale

Associato malformazioni segmentali viscerali

IH Segmentali o in placca

Può presentarsi come un port-
wine stains alla nascita

Distribuito lungo i dermatomeri

Associato a malformazioni

come :

1+4 : frontonasale

PHACES

3 : mandibolare

**Ipofaringe : ostruzione delle vie
aeree superiori**

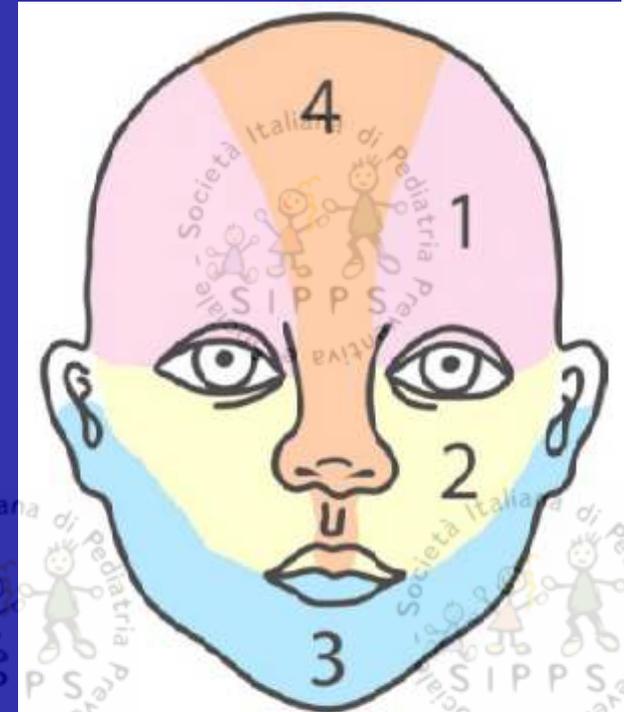
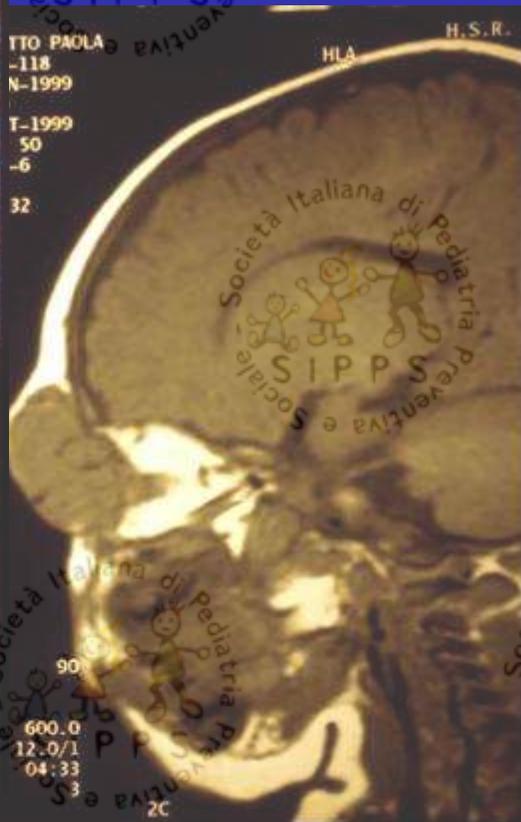


Fig. 2. Proposed segment map (reproduced with permission from Haggstrom et al., in press). [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]

Waner M et al. Arch Dermatol 2003

Phaces syndrome: forma complessa neurocutanea



RIGHETTO PAOLA

H.S.R.

S. PHACES: Segmenti S1 and S4

- **P**osterior fossa brain malformations
- **f**acial **H**emangiomas
- **A**rterial anomalies : coarctation of the aorta
- **C**ardiac defects
- **E**ye anomalies: retinal angiomas, cataracts,...
- **S**ternal agenesis



Metry and coll. Am J Med Genet 2006

Pelvis/sacral syndrome



SACRAL syndrome

Spinal
dysraphism



Anogenit
al
anomalie



Cutaneou
s



Renal
anomalie



Angioma of **L**umbo-
sacral area



- **PELVIS** in Arch Dermatol 2006, and **LUMBAR ISSVA** 2010

A Stockmann, F Boralevi, A Taïeb, C Léauté-Labrèze. Dermatology 2007

* Presented at ESPD Barcelona 2002

EI a “barba”

- EI segmentale cutaneo-laringeo
- distribuzione monolaterale cutanea e viscerale (subepiglottico)
- cianosi, stridore laringeo, tosse, difficoltà respiratoria
- esami: endoscopia laringea, RMN
- terapia medica e
- trachetomia



Caratteristiche e Patogenesi

Disturbi Placentari :

Ematoma retroplacentare

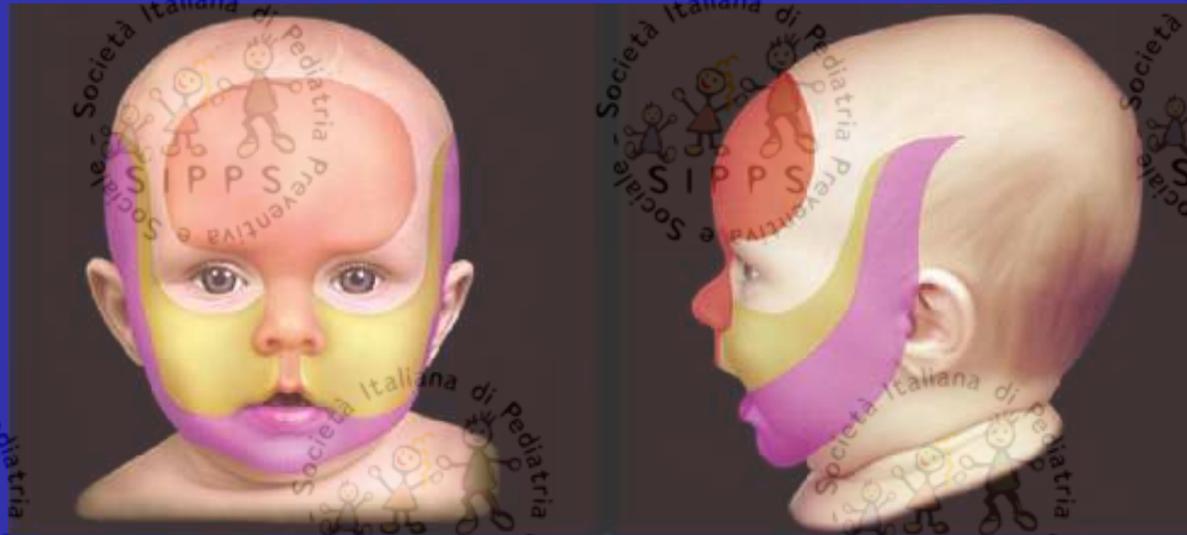
Ischemia massiva

**> 25% villi occlusi con aggregati piastrinici e
fibrina**

ridotta ossigenazione placentare

STRESS IPOSSICO FETALE

IH segmentali : aree si sviluppo embrionarie

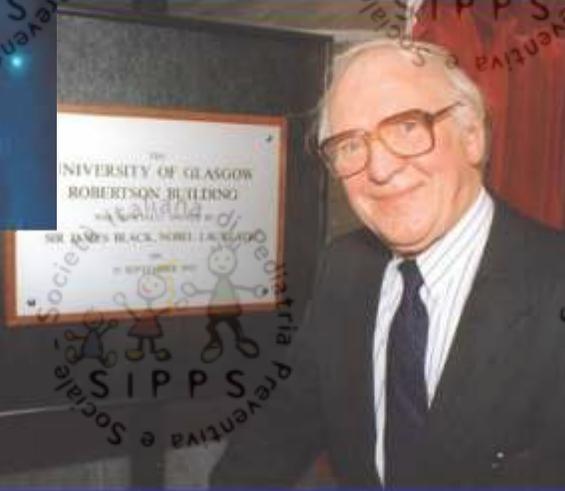


IH localizzato più comune

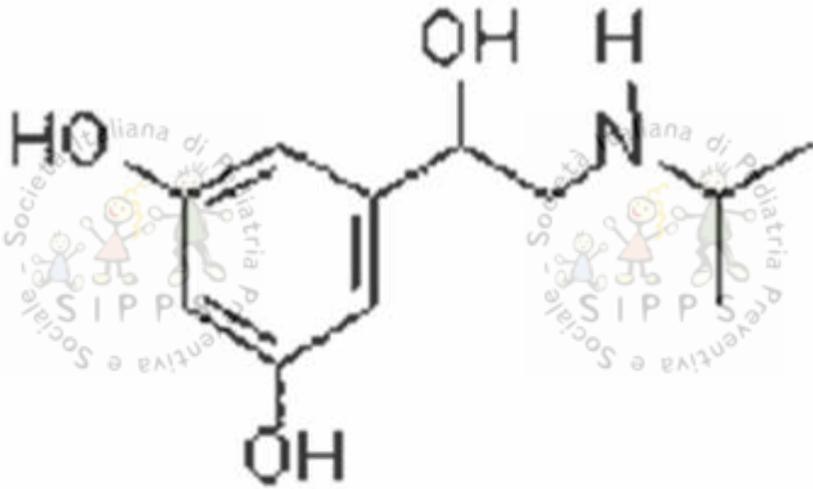
IH 25% dei casi assume disposizione segmentale

Associato malformazioni segmentali viscerali

TERAPIA:
*alla fine degli anni 50 la scoperta dei B
bloccanti ha aperto nuovi orizzonti terapeutici*



Il propranololo ha cambiato la terapia degli emangiomi



Propranololo



Propranololo

- Farmaco betabloccante non selettivo
- Agisce sia sui recettori β_1 (cuore, rene) che β_2 (vasi, bronchi, utero) adrenergici

Meccanismo d'azione :

1. Effetto **vasocostrittore**
2. blocco dei β_2 provoca rapido effetto di **inibizione dei geni VEGF e bFGF** e blocco del turnover cellulare
3. Induce e favorisce **l'apoptosi** delle cellule endoteliali

Propranololo: considerazioni....

- Controindicazioni alla terapia :

Ipotiroidismo

asma bronchiale

connettivopatie

bradicardia (<60 battiti/minuto)

grave ipotensione

sindrome del nodo del seno

Propranololo: considerazioni....

- Controindicazioni alla terapia :
 - blocco atrioventricolare (di secondo o terzo grado)
 - shock cardiogeno
 - insufficienza cardiaca non controllata
 - angina di Prinzmetal
 - acidosi metabolica

Casistica e Protocollo 2008-2014

- 400 EI
- visita dermatologica + visita cardiologica pediatrica + emocromo, glicemia, dosaggio ormoni tiroidei
- Propranololo cloridrato per os , dose di 1-3 mg/kg/die diviso in 2 somministrazioni per 6-12 mesi
- Nei neonati e prematuri < 5 settimane 1 mg/kg/die frazionata in 4 somministrazioni
- Monitoraggio laboratorio e cardiologia dopo 30-

A. M.M. ♀ a 8 mesi dopo tre cicli di corticosteroide per os!



.....Milano nel 2008 iniziamo questa nuova terapia!



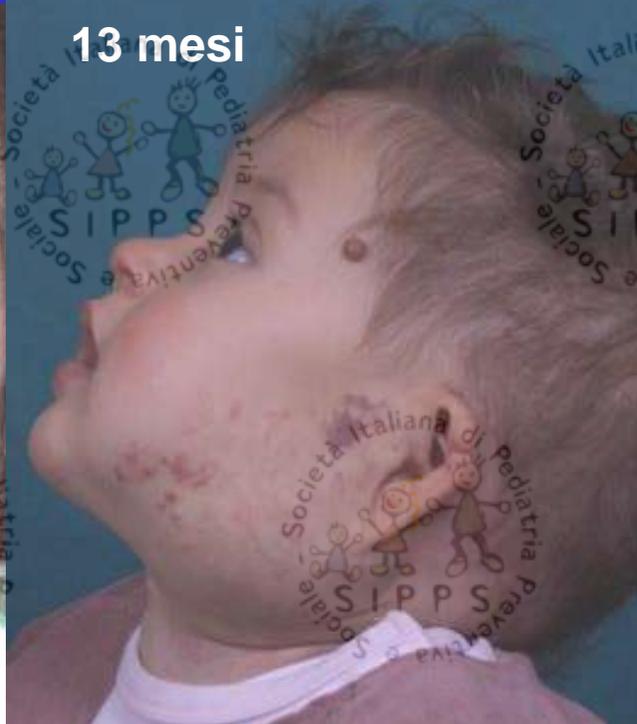
8 mesi



13 mesi



18 mesi



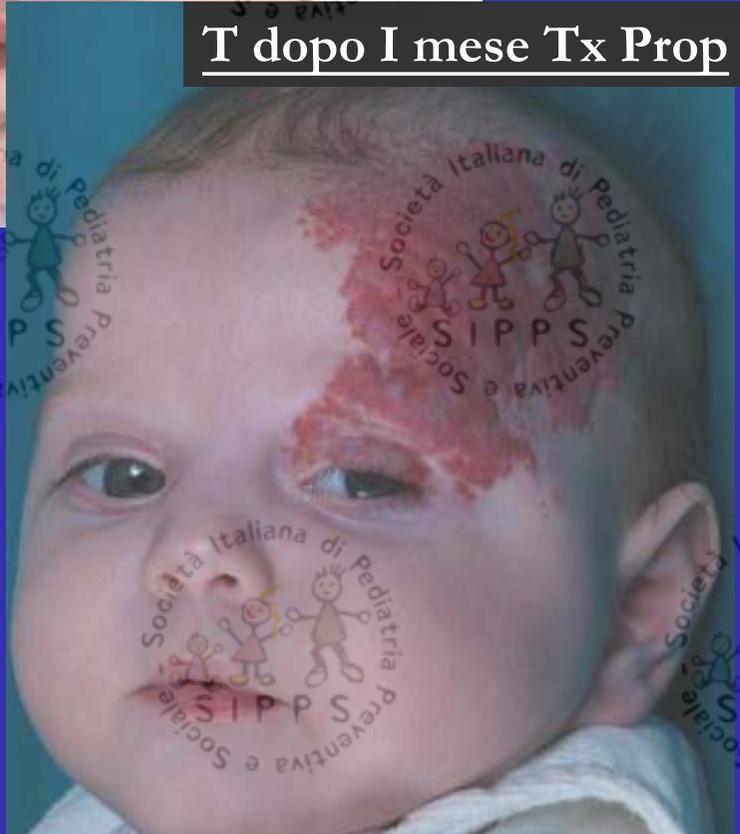
T0



T dopo I ciclo Tx CTS
T dopo I ciclo Tx CTS



T dopo I mese Tx Prop



T dopo III mese Tx





4 mesi

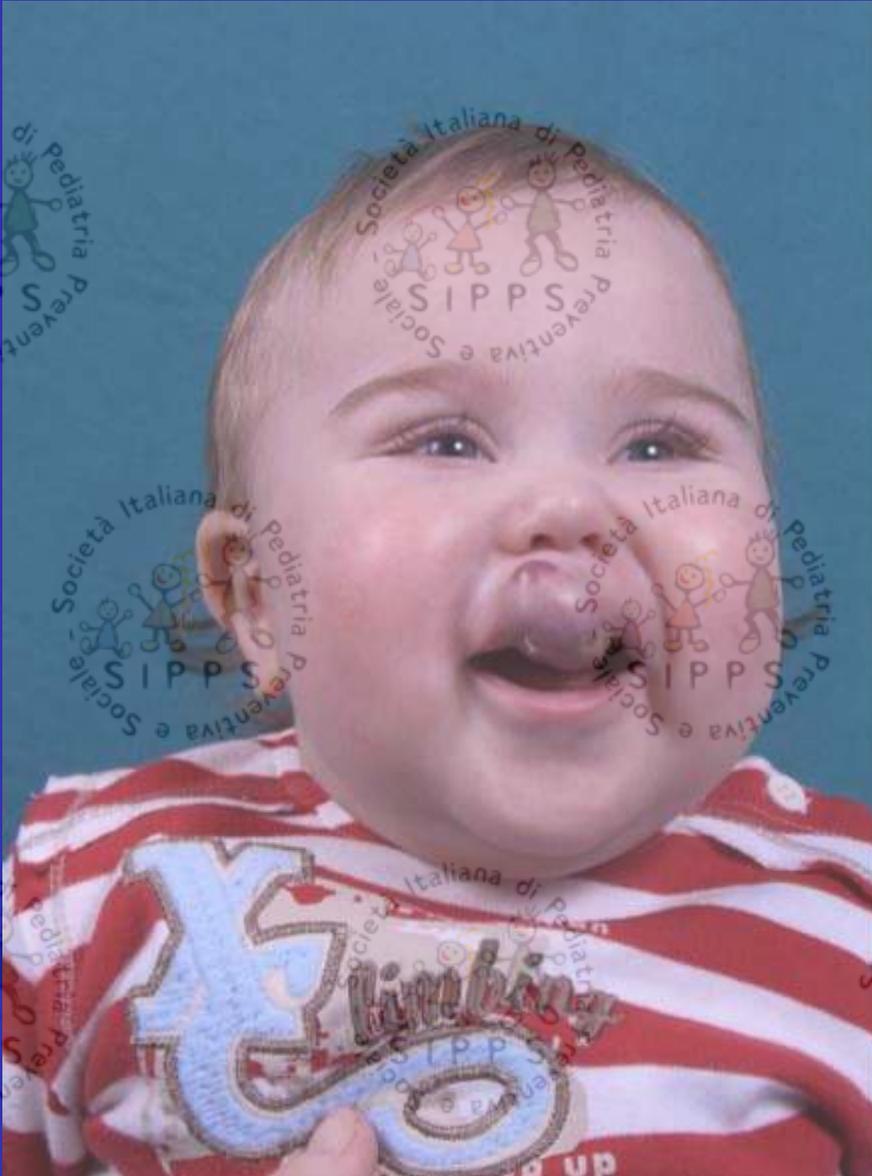


6 mesi



18 mesi

dopo 12 mesi di propranololo



ORIGINAL ARTICLE

A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma

C. Léauté-Labrèze, P. Hoeger, J. Mazereeuw-Hautier, L. Guibaud, E. Baselga, G. Pósiunas, R.J. Phillips, H. Cáceres, J.C. Lopez Gutierrez, R. Ballona, S.F. Friedlander, J. Powell, D. Perek, B. Metz, S. Barbarot, A. Maruani, Z.Z. Szalai, A. Krol, O. Boccara, R. Foelster-Holst, M.I. Febrer-Bosch, J. Su, H. Buckova, A. Torrelo, F. Cambazard, R. Grantzow, O. Wargon, D. Wyrzykowski, J. Roessler, J. Bernabeu-Wittel, A.M. Valencia, P. Przewratil, S. Glick, E. Pope, N. Birchall, L. Benjamin, A.J. Mancini, P. Vabres, R. Souteyrand, I.J. Frieden, C.t. Berul, C.R. Mehta, S. Prey, F. Boralevi, C.C. Morgan, S. Heritier, A. Delarue, and J.-J. Voisard*

World Wide International Double Blind Study

Number of centers by involved countries



56 centers in 16 countries - 460 infants randomized

Recruitment from Feb 2010 to Nov. 2011

Conclusioni

La dose di *propranololo* più efficace :

3mg/kg/die

Profilo di sicurezza e tollerabilità elevato

Durata della terapia di almeno **sei mesi**

Protocollo farmacologico attuale

- visita dermatologica e pediatrica + visita cardiologica pediatrica + emocromo, glicemia, dosaggio ormoni tiroidei (dalla V° sett di vita)
- somministrazione della I° dose di Propranololo cloridrato per os (Hemangiol sciroppo) dose di 1 mg/kg/die e monitoraggio osservazionale nelle 2 ore successive
- prosecuzione della terapia a domicilio alla dose di 2-3 mg/kg/die con propranololo (Hemangiol sciroppo) per almeno 6 mesi

Protocollo farmacologico

- **Previsto un controllo cardiologico pediatrico dopo il 1 mese di terapia ed alla sospensione**
- **Solamente nei prematuri e nella Phaces sindrome è prevista una terapia ridotta di 1 mg/kg/die per evitare difetti di perfusione e di stroke**

Propranololo: considerazioni....

- Maneggevole e ben tollerato (scarsi effetti secondari riportati)
- Efficace e di rapida azione
- Sinergico se abbinato agli steroidi
- Possibile effetto rebound specie negli IH del centrovolto e segmentali
- Effetto rebound se sospeso con anticipo nella fase proliferativa
- Buona Compliance medico-genitori

Conclusioni

- **IH è il tumore più comune (proliferazione benigna clonale) dell'infanzia**
- **Betabloccanti rappresentano il farmaco di scelta per gli angiomi problematici e complessi**
- **Propranololo si dimostra un farmaco ben tollerato ed efficace**
- **L'effetto sistemico centrale non modifica in maniera significativa i parametri vitali**

Interazione dermatologo -pediatra

- **Si raccomanda di somministrare il farmaco durante i pasti per evitare ipoglicemia**
- **Non interferisce con le vaccinazioni**
- **Si consiglia la sospensione temporanea in caso di bronchiolite o di vomito e diarrea**
- **Non necessario monitorare i parametri vitali a domicilio**
- **Previsto controllo cardiologico dopo il 1 mese di terapia ed alla sospensione**

Ma dopo la terapia con propranololo che fare ?



Emangiomi complessi : dopo terapia con propranololo.....

Il 70 % degli emangiomi infantili residua con esiti visibili come :

Teleangectasie

Tessuto fibroadiposo

Atrofia e cicatrici (post-ulcerazioni)

Cute eccedente

Eritema

Ipopigmentazione

Iperpigmentazione

Emangiomi complessi : dopo terapia con propranololo.....

Gli esiti possono avere un decorso di anni e creare disagio estetico e di relazione importante

Per facilitare ed abbreviare i tempi di guarigione completa abbiamo alcune opzioni terapeutiche a disposizione come :

Timololo topico

Dye laser vascolare

Elastocompressione

Terapia con Timololo topico

Pre terapia

dopo 1 mese

dopo 4 mesi





Pre terapia



dopo 3 mesi di timololo

aspetti clinici :

IH superficiale :

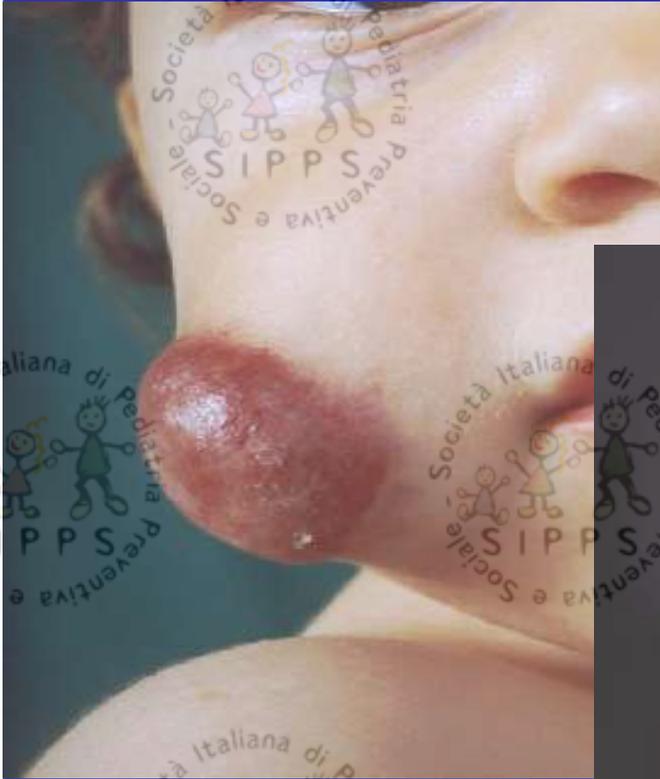
Esito fibroadiposo frequente ed importante a lenta involuzione

IH mista :

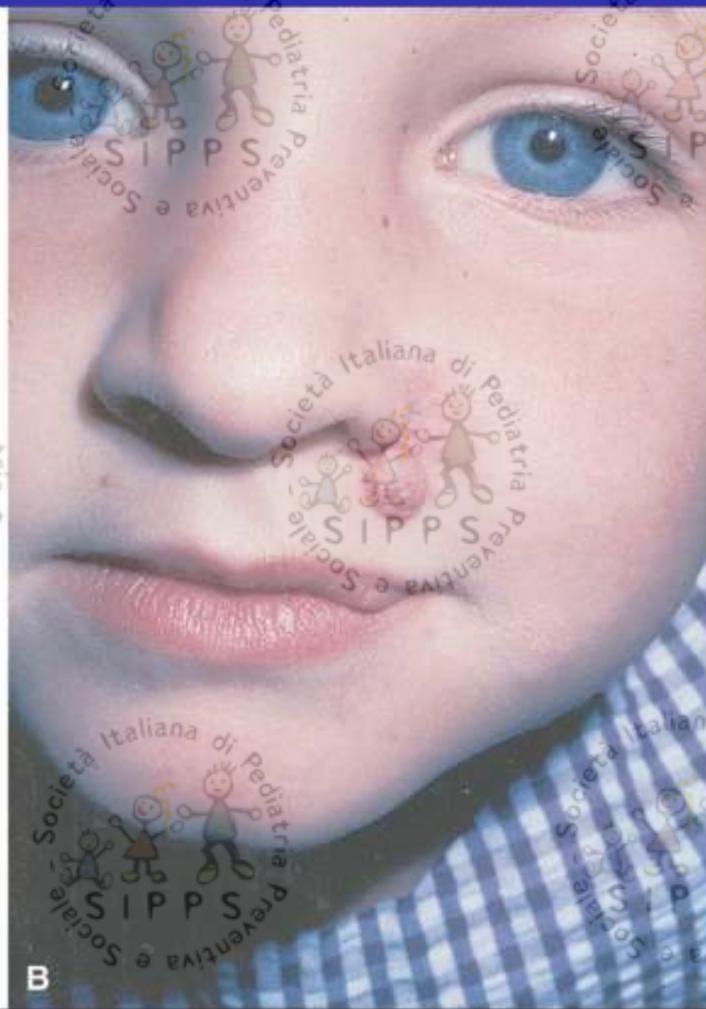
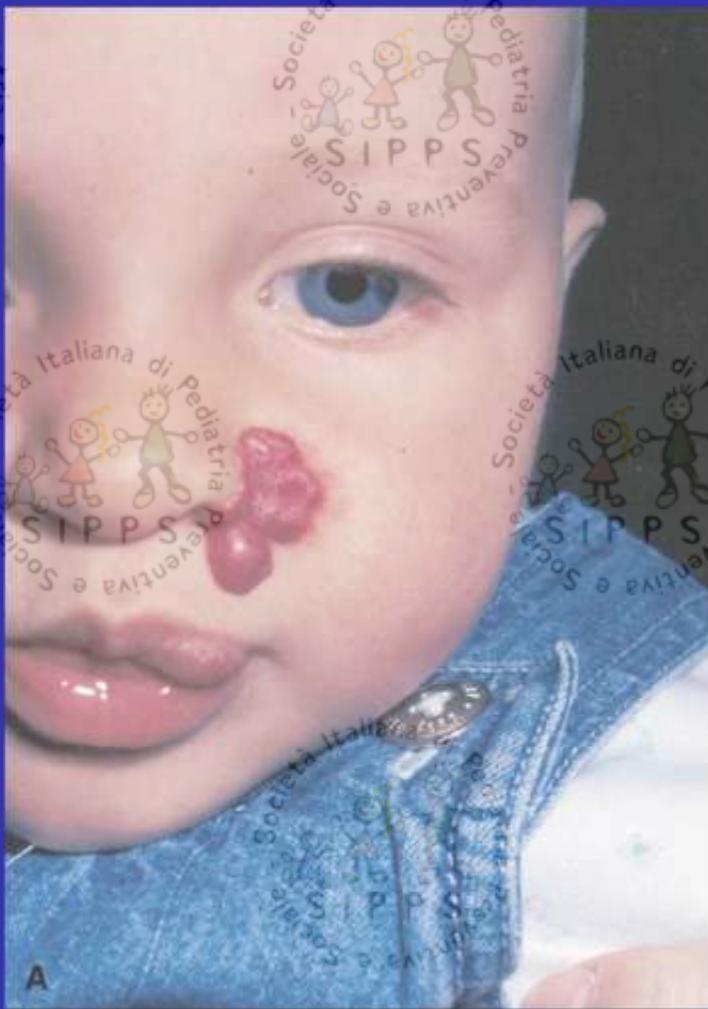
Esito fibroadiposo modesto

IH profonda :

esito modesto od assente



Esito fibroadiposo dopo terapia con propranololo



Dye laser : emangiomi



Grazie per l'attenzione !

