Emangiomi infantili: quando trattare e quando non trattare

Teresa Oranges

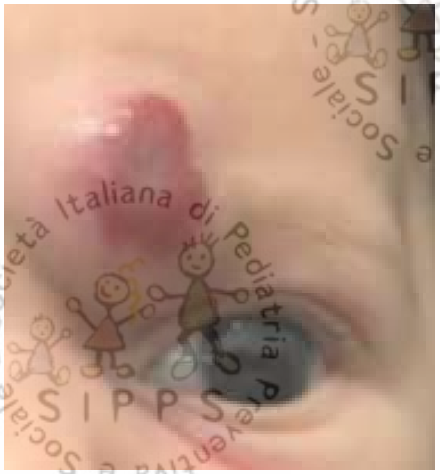
[1] Dipartimento di Dermatologia. Università degli studi di **Pisa.**
[2] Dermatologia. Ospedale Pediatrico Anna Meyer, **Firenze**.

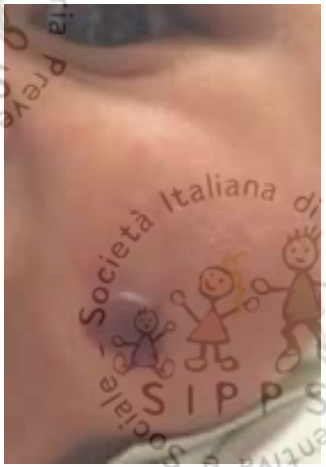
SIPPS, 2019

EMANGIOMI INFANTILI: QUANDO TRATTARE?

ULCERATO PERSISTENTE

RISCHIO FUNZIONALE





INESTETISMI

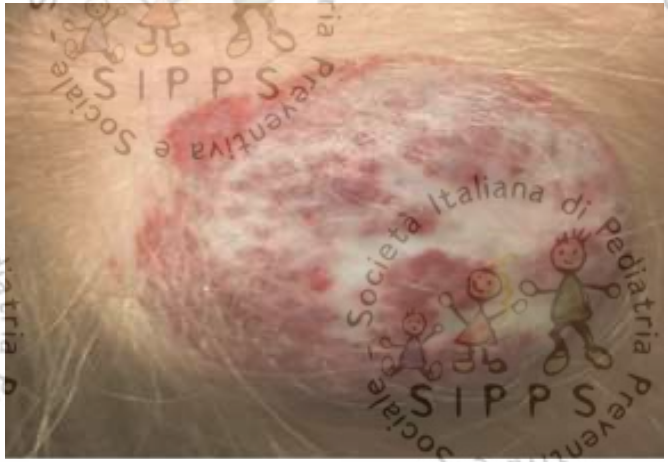
MA QUALE E' IL CONFINE TRA INESTETISMO «RILEVANTE» E «TRASCURABILE»?

VI E' INDICAZIONE AL TRATTAMENTO PER INESTETISMO?

SE NON TRATTIAMO… DI QUALI INESTETISMI PARLIAMO?

Cute ridondante

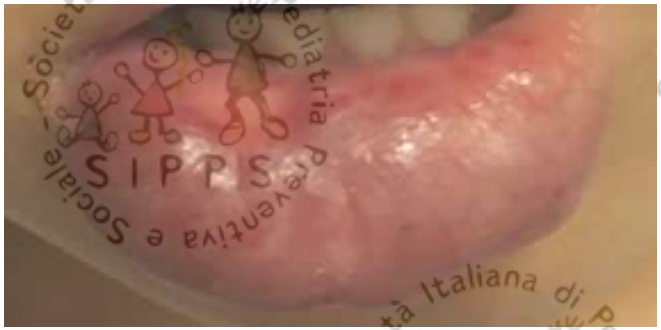
Teleangectasie



Esiti cicatriziali / Alopecia

Tessuto fibro-adiposo

Anetodermia



Distorsioni anatomiche

SE NON TRATTIAMO… DI QUALI INESTETISMI PARLIAMO?

Vi sono dei fattori predittivi?

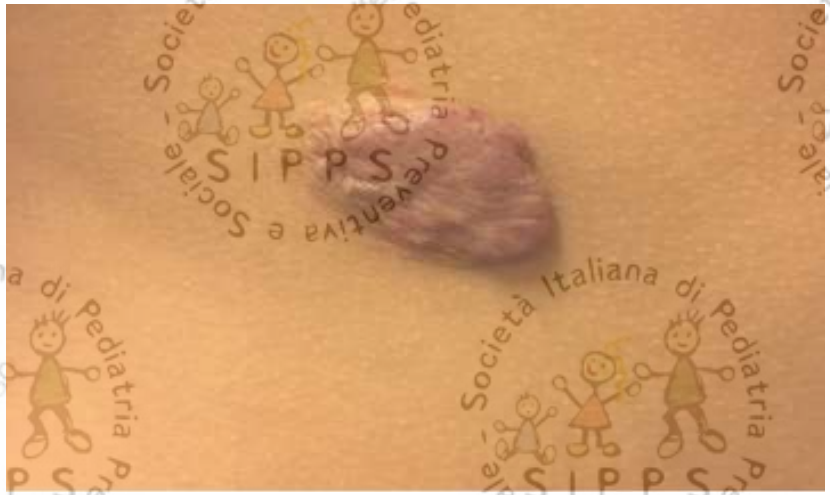
SE NON TRATTIAMO… DI QUALI INESTETISMI PARLIAMO?

Su quali caratteristiche morfologiche soffermarsi per decidere?

SE NON TRATTIAMO… DI QUALI INESTETISMI PARLIAMO?

Su quali caratteristiche morfologiche soffermarsi per decidere?

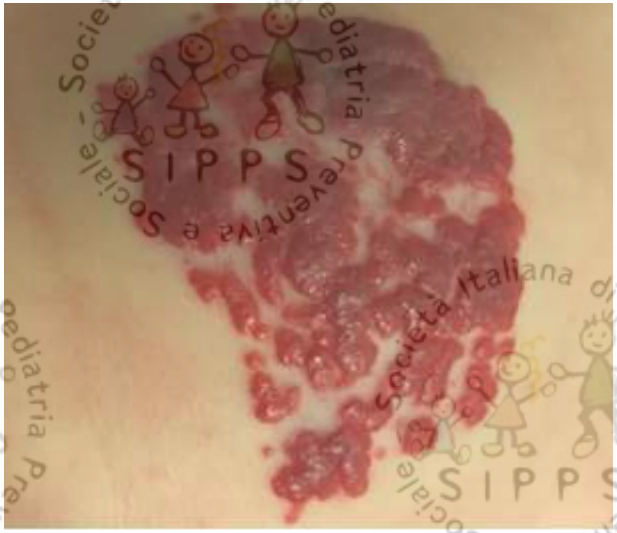
I BORDI



SE NON TRATTIAMO… DI QUALI INESTETISMI PARLIAMO?

Su quali caratteristiche morfologiche soffermarsi per decidere?

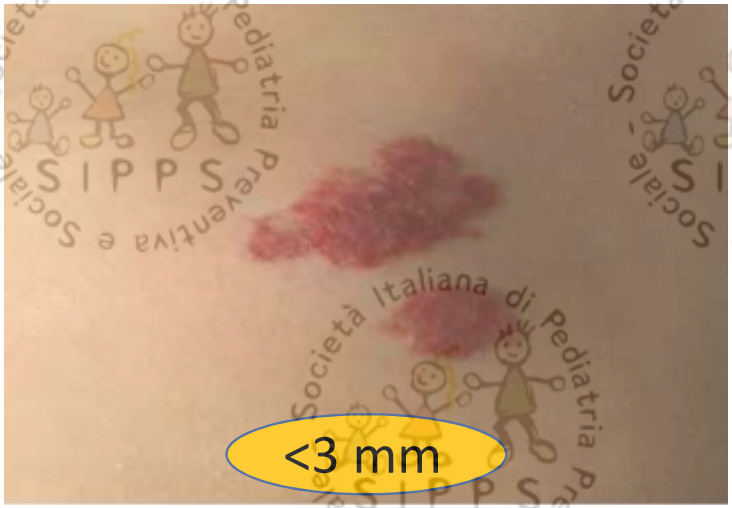
LA SUPERFICIE

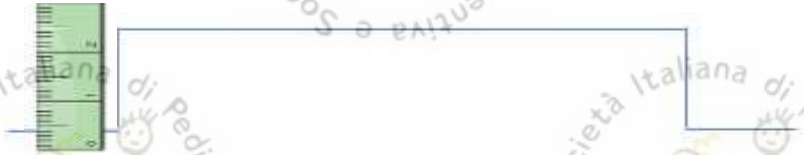


SE NON TRATTIAMO… DI QUALI INESTETISMI PARLIAMO?

Su quali caratteristiche morfologiche soffermarsi per decidere?

LO SPESSORE





EMANGIOMI INFANTILI: QUANDO TRATTARE?

184 EMANGIOMI INFANTILI NON TRATTATI → 55% SEQUELE SIGNIFICATIVE

Baselga E, et al., JAMA Dermatol. 2016

VALUTIAMO LA PROFONDITA'

QUALE EMANGIOMA E' PIU' A RISCHIO DI SEQUELE?

EMANGIOMI INFANTILI: QUANDO TRATTARE?

VALUTIAMO LA PROFONDITA'

TESSUTO FIBRO-ADIPOSO

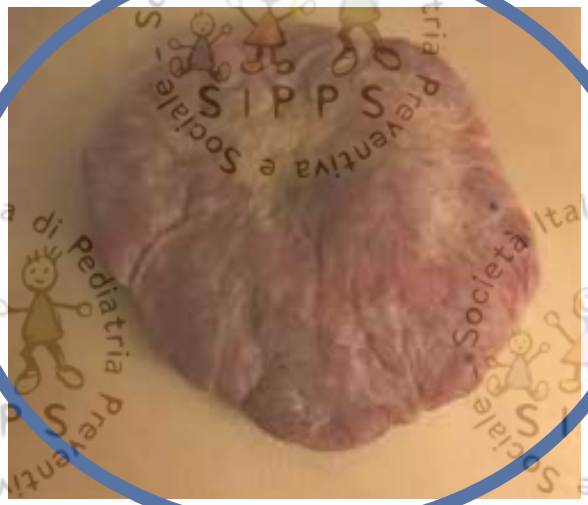
PROFONDI/COMBINATI E SUPERFICIALI SPESSI… QUALE SEQUELA PIU FREQUENTE?

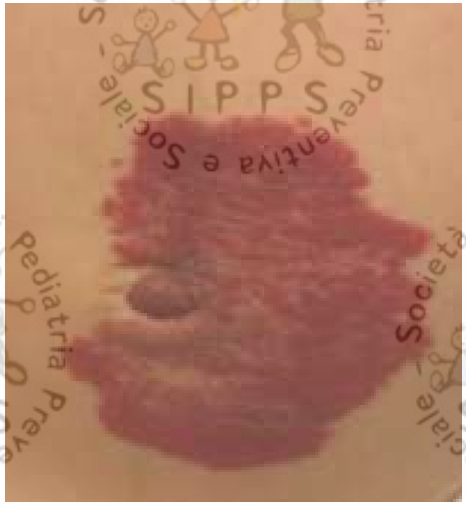
EMANGIOMI INFANTILI: QUANDO TRATTARE?

184 EMANGIOMI INFANTILI NON TRATTATI → 55% SEQUELE SIGNIFICATIVE

Baselga E, et al., JAMA Dermatol. 2016

VALUTIAMO I BORDI





QUALE EMANGIOMA E' PIU A RISCHIO DI SEQUELE?

EMANGIOMI INFANTILI: QUANDO TRATTARE?

VALUTIAMO I BORDI

CUTE RIDONDANTE

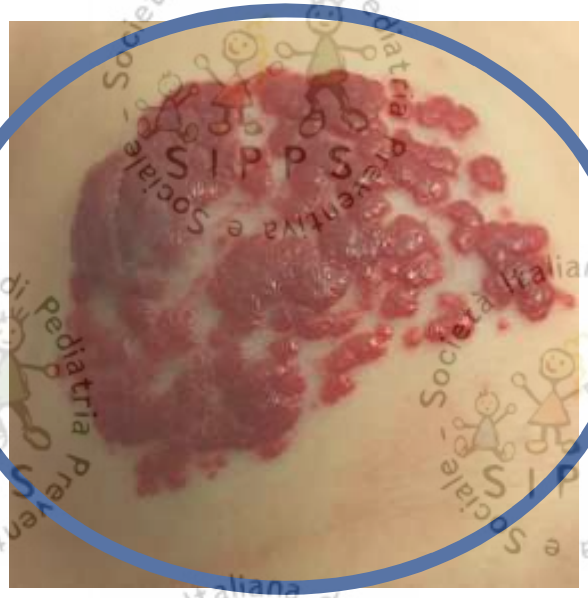
CON BORDO NETTO E A SCALINO… QUALE SEQUELA PIU FREQUENTE?

EMANGIOMI INFANTILI: QUANDO TRATTARE?

184 EMANGIOMI INFANTILI NON TRATTATI → 55% SEQUELE SIGNIFICATIVE

Baselga E, et al., JAMA Dermatol. 2016

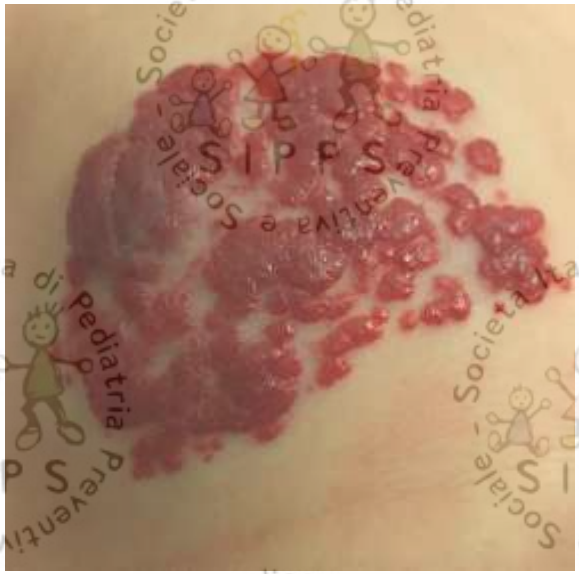
VALUTIAMO LA SUPERFICIE



QUALE EMANGIOMA E' PIU' A RISCHIO DI SEQUELE?

EMANGIOMI INFANTILI: QUANDO TRATTARE?

VALUTIAMO LA SUPERFICIE



CUTE ANETODERMICA

SUPERFICIE AD ACCIOTTOLATO… QUALE SEQUELA PIU FREQUENTE?

JAMA Dermatol. 2016 Nov 1;152(11):1239-1243. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2905.

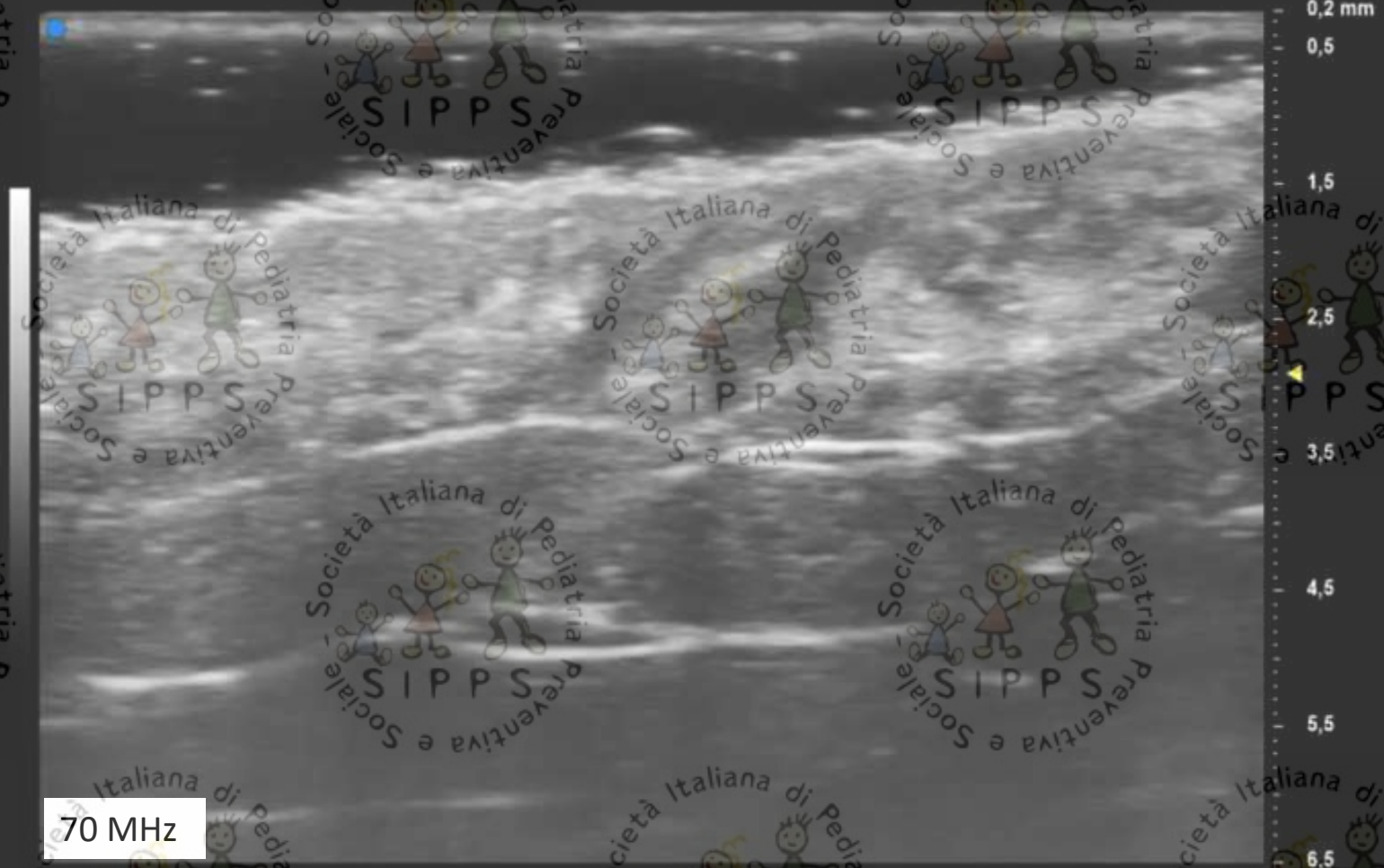
Risk Factors for Degree and Type of Sequelae After Involution of Untreated Hemangiomas of Infancy.

Baselga E[1], Roe E[1], Coulie J[2], Muñoz FZ[1], Boon LM[2], McCuaig C[3], Hernandez-Martín A[4], Gich I[5], Puig L[1].

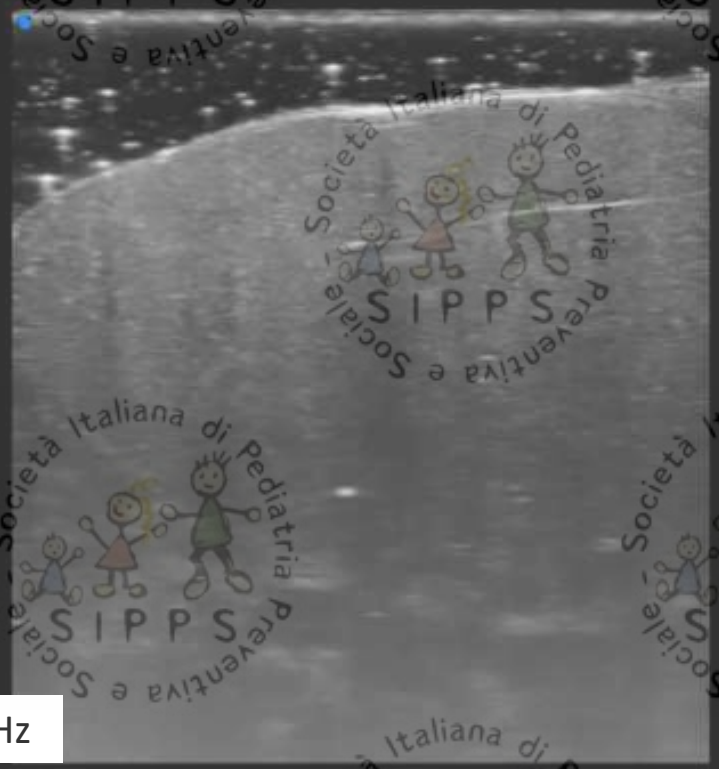
Author information

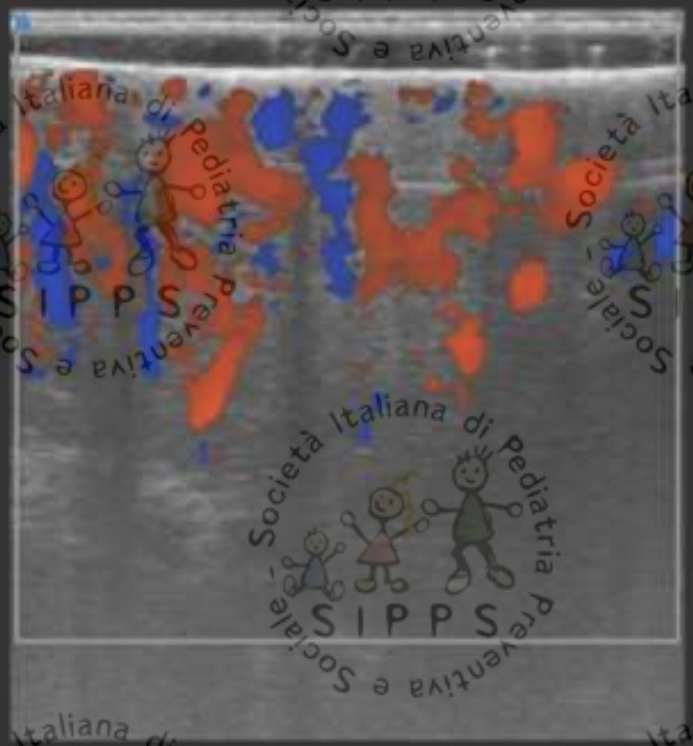
1 Department of Dermatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.
2 Center for Vascular Anomalies, Division of Plastic Surgery, Cliniques Universitaires St Luc, Brussels, Belgium.
3 Division of Dermatology (Pediatrics) CHU Sainte-Justine, University of Montreal, Montreal, Canada.
4 Department of Dermatology, Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús, Madrid, Spain.
5 Department of Clinical Epidemiology; CIM-Caiber-IIb Sant Pau, Barcelona Spain.

ABBIAMO ALTRI STRUMENTI PER PREDIRE L'EVOLUZIONE ?



ABBIAMO ALTRI STRUMENTI PER PREDIRE L'EVOLUZIONE ?





70 MHz

EMANGIOMI INFANTILI: QUANDO TRATTARE?

>5 settimane / <5 mesi

EMANGIOMI INFANTILI: QUANDO TRATTARE?

VALUTAZIONE DI EFFICACIA*
3 mg/kg/die

6 MESI DI TERAPIA: risoluzione 47%
TERAPIA FINO ALL'ANNO DI ETA': risoluzione 76%
→ *Se dopo 6 mesi non vi è una risposta soddisfacente proseguire fino all'anno di età.*
Profilo di sicurezza: sovrapponibile.

In caso di recidiva → risoluzione con nuovo ciclo di 6 mesi 87,5%

* teleangectasie, persistenza di minima componente dermica o superficiale

Baselga E, et al. Pediatrics. 2018

TRATTAMENTO EMANGIOMI INFANTILI OFF-LABEL

Sicurezza durante il trattamento

	Start <5 weeks (N=15)	Start >5 months (N=328)	Total (N=343)
Involution			
complete	2 (13.3)	77 (23.9)	79 (23.4)
almost complete	3 (20)	17 (5.3)	20 (5.9)
partial	10 (66.7)	218 (67.7)	228 (67.7)
absent	0	10 (3.1)	10 (3)
Relapse	1 (6.7)	39 (12)	40 (11.8)
Treatment complications	1 (6.7) → stipsi	52 (15.9)	53 (15.5)
irritability	0	17 (5.4)	17 (5.12)
sleep disorders	0	22 (6.8)	22 (6.6)
cold extremities	0	2 (0.6)	2 (0.6)
diarrhoea	0	10 (3.1)	10 (2.9)
hypoglicemia	0	1 (0.3)	1 (0.3)
hypotension	0	4 (1.3)	4 (1.2)

<5 settimane:

Iniziare il trattamento sotto regime di ricovero a dosaggio ridotto con misurazione continua di PA e FC durante la 1° settimana.

El Hachem M, et al. Ital J Pediatr. 2017

TRATTAMENTO EMANGIOMI INFANTILI < 5 SETTIMANE

Sicurezza durante il trattamento

1934 BAMBINI CHE HANNO EFFETTUATO LA TERAPIA CON PROPRANOLOLO PER EMANGIOMI INFANTILI

Di cui 269 bambini con patologie associate

ETA' DI INIZIO: 0-35 MESI (vm: 5,7 MESI)

Category of Events	Healthy Children			
	Observed	Expected	SMR[a]	CI 95%
Cardiovascular events *SENZA INTERRUZIONE TX*	2	0.7	2.8	(0–6.7)
Conduction disturbances	0	0.2	0	—
Bradycardia	1 *(giorno 38)*	0.2	4.2	(0–14)
Hypotension	1 *(giorno 1)*	0.4	4.7	(0–7.9)
Cardiac arrest	0	0.3	0	—
Respiratory events	51 *(vm: giorno 67)*	30.5	1.7	(1.2–2.1)
Acute bronchitis	2	2.7	0.7	(0–1.7)
Chronic bronchitis	0	0.03	0	—
Bronchiolitis → Significativo	38	23.9	1.6	(1.1–2.1)
Bronchospasm	2	6.9	0.3	(0–0.7)
Others	10	3.0	3.3	(1.3–5.4)
Metabolic events → Ipoglicemia *INTERRUZIONE TX*	3 *(vm: giorno 141)*	0.6	5.1	(0–10.9)
Death	0	0.7	0	—

Droitcourt C, et al. Pediatrics. 2018

TRATTAMENTO EMANGIOMI INFANTILI < 5 SETTIMANE

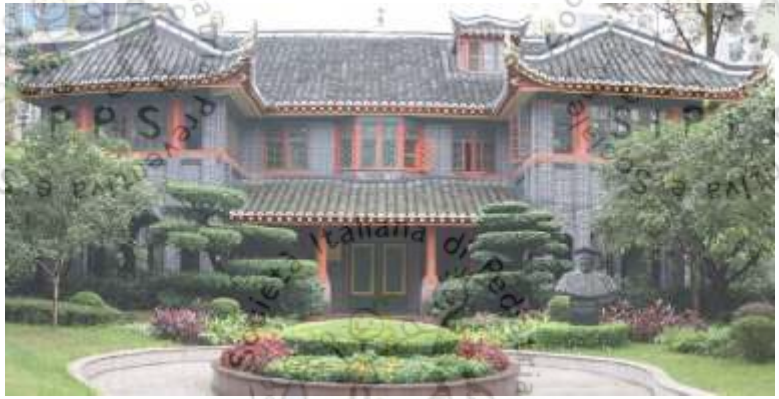
Sicurezza durante il trattamento

STUDIO PROSPETTICO: 51 BAMBINI < 4 SETTIMANE (15-24 giorni di vita; vm: 19)

Giorno 0: **1 mg/kg/die** in 3 somministrazioni

Giorno 7: **2 mg/kg/die** in 3 somministrazioni

<u>Giorno 0, 7, 28</u>
(ospedalizzazione per 24 ore):
Misurazioni PA, FC al tempo 0,
dopo 1 h, 2 h, 4h, 8h
e della glicemia tempo 0, dopo 2 h.



West China Hospital, Sichuan University

Ji Y, et al. Sci Rep. 2017

TRATTAMENTO EMANGIOMI INFANTILI < 5 SETTIMANE

Sicurezza durante il trattamento

Adverse events	n (%)
Diarrhea	13 (25.5)
Sleep disturbance	11 (21.6)
Bronchiolitis	7 (13.7)
Vomiting	4 (7.8)
Agitation	3 (5.9)
Bronchial hyperreactivity	2 (3.9)
Constipation	2 (3.9)

↓ della FC e della pressione sistolica ($p < 0,05$).

provided strong evidence that propranolol did not have a dramatic and persistent effect on hemodynamics in selected young infants.

→ *Storia di polmonite neonatale*

Ji Y, et al. Sci Rep. 2017

TRATTAMENTO EMANGIOMI INFANTILI < 5 SETTIMANE

Sicurezza durante il trattamento

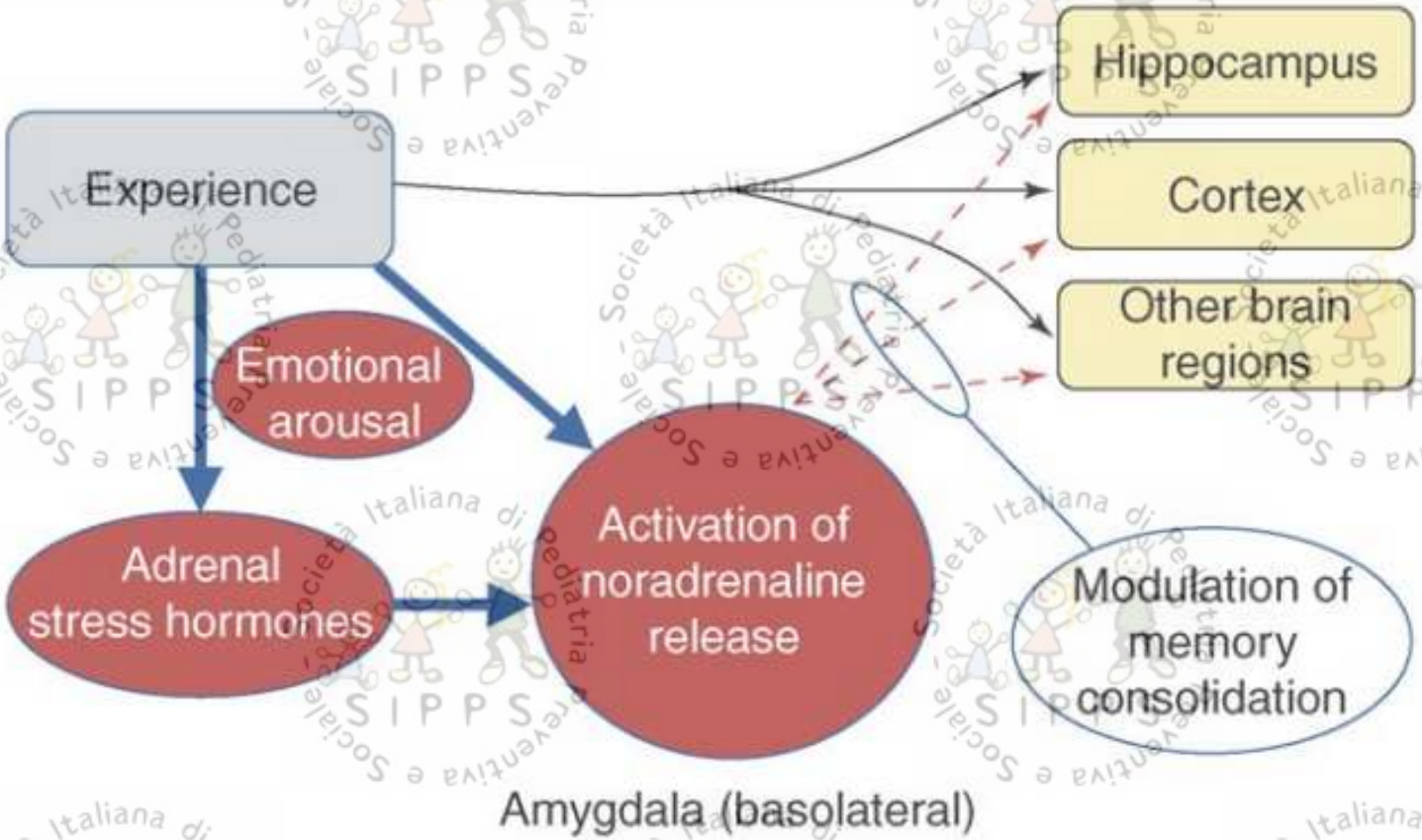
RIDUZIONE DEL RISCHIO DI IPOGLICEMIA

MAGGIORE ATTENZIONE ALLA SINTOMATOLOGIA RESPIRATORIA → BRONCHIOLITE MAGGIORMENTE RIPORTATA

Droitcourt C, et al. Pediatrics. 2018

TRATTAMENTO EMANGIOMI INFANTILI < 5 SETTIMANE

Sicurezza a lungo termine



McGaugh JL. Trends Cogn Sci. 2006

TRATTAMENTO EMANGIOMI INFANTILI < 5 SETTIMANE

Sicurezza a lungo termine

Propranolol and Central Nervous System Function: Potential Implications for Pediatric Patients with Infantile Hemangiomas

A. Langley[1], E. Pope[1]

Other CNS effects

Besides memory, beta-blockade may influence functioning of the CNS through other mechanisms including interactions with serotonin (5-HT) receptors,[26] and beta-1-receptor blockade-induced reduction of melatonin production.[27] Conceivably, these mechanisms may allow beta-blockade to influence other CNS parameters such as mood and sleep patterns.

L'interessamento di *pathways* coinvolti nello sviluppo cerebrale potrebbe indurre disfunzioni a lungo termine?

TRATTAMENTO EMANGIOMI INFANTILI < 5 SETTIMANE
Sicurezza a lungo termine

Study of Cognitive Function in Children Treated with Propranolol for Infantile Hemangioma

Nieves González-Llorente,* Isabel del Olmo-Benito,* Natalia Muñoz-Ollero,*
Miguel Angel Descalzo, M.D.,† Ignacio García-Doval, M.D.,† and Antonio Torrelo, M.D.‡

- 23 BAMBINI (età: 5-7,5 anni)

In bambini < 5 anni è difficile effettuare test cognitivi e di valutazione della memoria

- Trattati con 2 mg/kg/die di propranololo tra 1 e 9 mesi di vita (vm: 3,87 mesi) per un periodo di 3-14 mesi (vm: 7,52 mesi) . *Età < 5 settimane: 1 paziente (4,3%).*

- Effetti collaterali durante il trattamento: disturbi del sonno (2 pazienti) e blocco respiratorio (1 paziente)

TRATTAMENTO EMANGIOMI INFANTILI < 5 SETTIMANE

Sicurezza a lungo termine

Study of Cognitive Function in Children Treated with Propranolol for Infantile Hemangioma

Nieves González-Llorente,* Isabel del Olmo-Benito,* Natalia Muñoz-Ollero,*
Miguel Angel Descalzo, M.D.,† Ignacio García-Doval, M.D.,† and Antonio Torrelo, M.D.‡

TEST COGNITIVO: **WPPSI-IV** *(Spanish Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, Fourth Edition)*
TEST VALUTAZIONE MEMORIA: **TOMAL** *(Test of Memory and Learning)*

our cohort indicate that there is no disturbance in short- or long-term memory in children treated with propranolol. If the effects cited above occurred transiently during treatment, they did not cause impairment in memory function in the long term.

changes in mood (2). Our results in verbal comprehension and intelligence indicate that propranolol does not impair cognitive function. Our results are reassuring regarding the concern that exposure to propranolol in very young children could alter the developing brain (4).

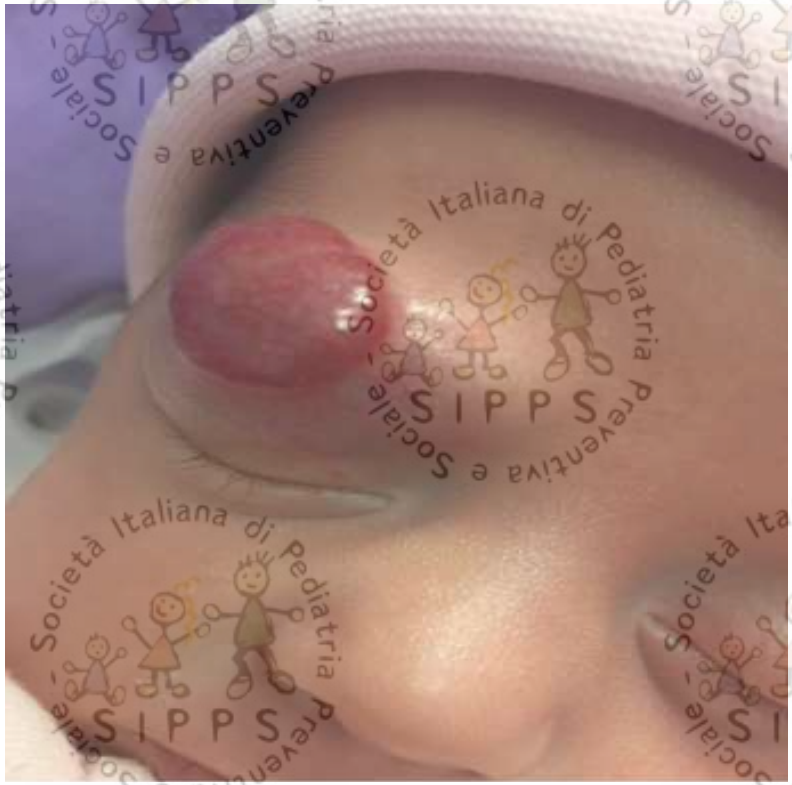
TRATTAMENTO EMANGIOMI INFANTILI < 5 SETTIMANE

Efficacia

Inizio della terapia a 3 settimane di età corretta

TRATTAMENTO EMANGIOMI INFANTILI < 5 SETTIMANE

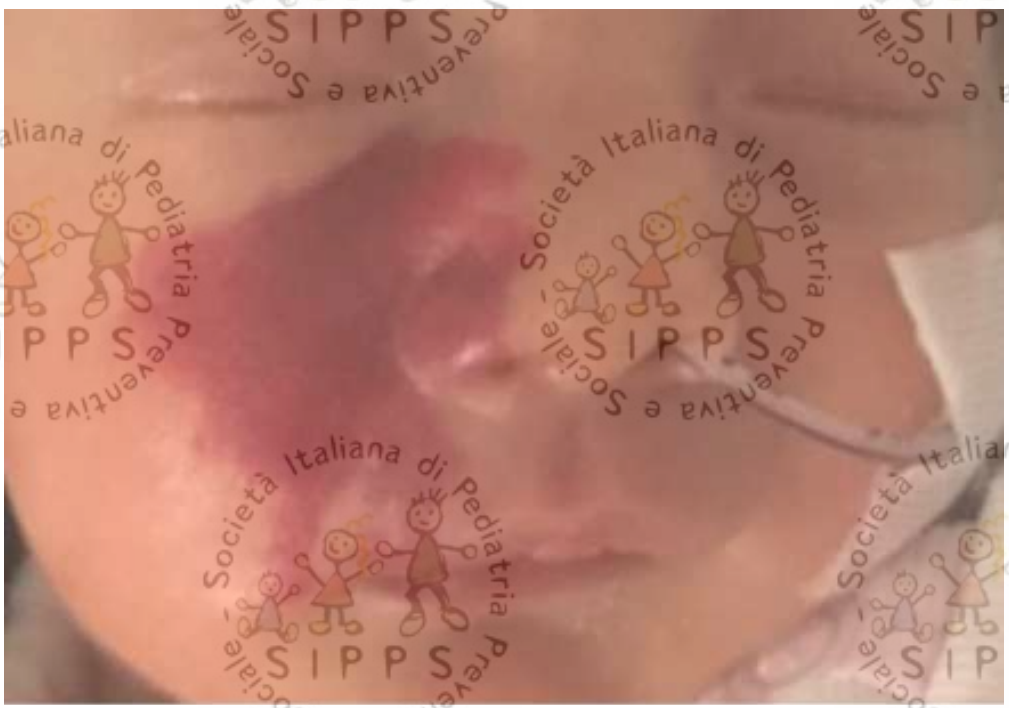
Efficacia

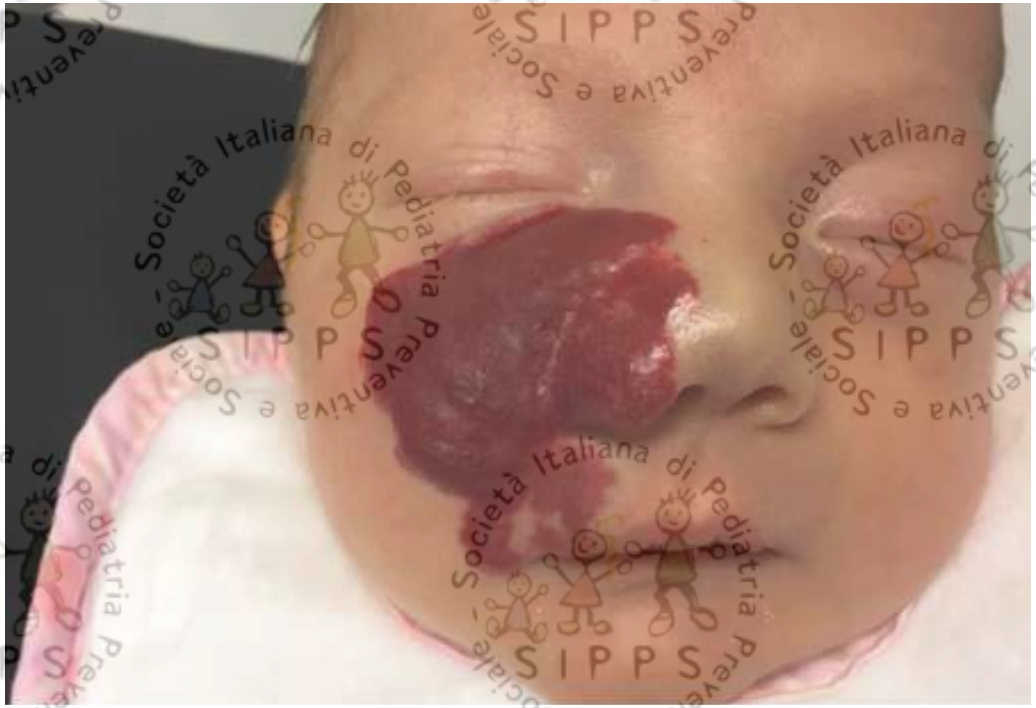


A 14 mesi, dopo 2 mesi di sospensione del trattamento

TRATTAMENTO EMANGIOMI INFANTILI < 5 SETTIMANE

Efficacia





Inizio della terapia a 0 settimane di età corretta

TRATTAMENTO EMANGIOMI INFANTILI < 5 SETTIMANE

Efficacia

BRONCHIOLITE 14 MESE
→ SOSPENSIONE

A 14 mesi, al momento della sospensione

TRATTAMENTO EMANGIOMI INFANTILI < 5 SETTIMANE

Protocollo

- Quale è il limite «minimo» di età per il trattamento *off-label*?
- Quali evidenze in altri campi?

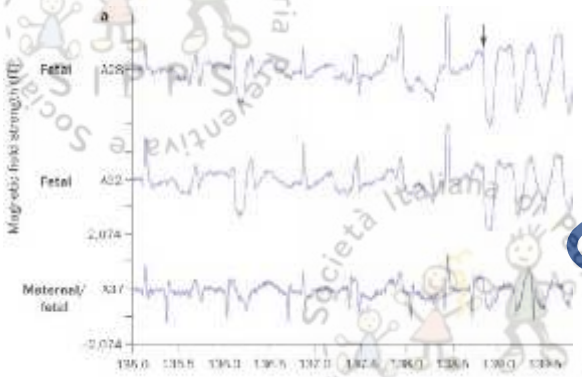
TRATTAMENTO EMANGIOMI INFANTILI < 5 SETTIMANE

Evidenze in altri campi

Nat Rev Cardiol. 2010 May;7(5):277-90. doi: 10.1038/nrcardio.2010.32.

Fetal cardiac arrhythmia detection and in utero therapy.

Strasburger JF[1], Wakai RT.



Condition and drug	Dose range	Therapeutic level and effect	Adverse effects
Ventricular tachycardia[‡]			
Magnesium sulfate[§]	LD 2–4 g IV followed by 1–2 g/h IV	1.5–3.0 mmol/l	Fatigue, central nervous system symptoms, stop for loss of patellar reflex at levels of 3.5–5.0 mmol/l, cardiac arrhythmias at high levels
Lidocaine	LD 1.0–1.5 mg/kg IV followed by 1–3 mg/min IV	1.5–5.0 μg/ml	Central nervous system symptoms
Propranolol	40–80 mg every 8 h PO	NA Increased uterine tone, bronchoconstriction	Fatigue, bradycardia, hypotension
Dexamethasone	LD 4–8 mg PO; MD 4 mg daily	NA Fluid retention	Similar to other corticosteroids. Short-term use preferred, fetal growth restriction
Sotalol	160–480 mg daily in two equal daily doses or every 8 h PO	NA Bradycardia, first-degree atrioventricular block, P and QRS widening, QT prolongation	Nausea and/or vomiting, dizziness, fatigue, bundle branch block, maternal and/or fetal proarrhythmia

TRATTAMENTO EMANGIOMI INFANTILI < 5 SETTIMANE

Evidenze in altri campi

J Pediatr. 2013 Dec;163(6):1570-1577.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.07.049. Epub 2013 Sep 18.

Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives.

Filippi L[1], Cavallaro G, Bagnoli P, Dal Monte M, Fiorini P, Donzelli G, Tinelli F, Araimo G, Cristofori G, la Marca G, Della Bona ML, La Torre A, Fortunato P, Furlanetto S, Osnaghi S, Mosca F.

Severe Adverse Effects

A series of apneas, bradycardias, and hypotension were observed in 3 newborns in the GA 23-25 weeks' group treated with high-dose propranolol. Two newborns with GA 24^{+6} weeks developed these symptoms simultaneously with the development of an infection (*coagulase-negative staphylococcus* in one newborn on the first day of treatment and *Enterococcus faecalis* in the other on the 20th day of treatment). Another newborn with 24^{+5} weeks GA on the 36th day of treatment had these findings, in conjunction with the induction of general anesthesia before neurosurgery. All these newborns were resuscitated: one recovered with the administration of adrenaline, and the others, who were refractory to adrenaline, recovered after receiving terlipressin.

THAKE HOME MESSAGES

- L'ECOGRAFIA AD ALTISSIMA FREQUENZA POTREBBE DARCI INFORMAZIONI AGGIUNTIVE NELLA VALUTAZIONE DELL'ARRUOLAMENTO TERAPEUTICO IN CASI DUBBI

- LA TERAPIA OFF-LABEL NEI BAMBINI DA 0 A 5 SETTIMANE DI ETA' E' SICURA ED EFFICACE… SE BEN GESTITA

- NON SOLO IL VOLTO E' UNA SEDE A POTENZIALE IMPATTO ESTETICO

teresa.oranges@gmail.com

teresa.oranges@gmail.com