Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Wydział Lekarski

Instytut Pediatrii, Klinika Chirurgii Dziecięcej

Kierownik Kliniki: Dr hab. med. Wojciech Górecki

Ireneusz Honkisz

Analiza wyników leczenia farmakologicznego naczyniaków wczesnodziecięcych.

Praca doktorska

Promotor:

Prof. dr hab. Krystyna Sztefko

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Instytut Pediatrii, Zakład Biochemii Klinicznej

Kraków 2015

Składam serdeczne podziękowania

Promotorowi Pani prof. dr hab. Krystynie Sztefko

za opiekę naukową, cenne wskazówki i rady

oraz pomoc w trakcie realizacji niniejszej pracy.

Pragnę również podziękować

Pani dr med. Sabinie Szymik-Kantorowicz

za przekazywaną mi wiedzę medyczną,

okazaną życzliwość i motywację.

SPIS TREŚCI

I. Wstęp…….....…….…….……..1

I.1 Klasyfikacja zmian naczyniowych…….....…...……...1

I.2 Patogeneza naczyniaków wczesnodziecięcych…….....……..…..…….6

I.3 Charakterystyka kliniczna naczyniaków wczesnodziecięcych…..……11

1.3.1 Epidemiologia naczyniaków wczesnodziecięcych…….…….....……11

1.3.2 Cechy kliniczne i powikłania naczyniaków wczesnodziecięcych…….11

I.4 Rozpoznanie, wskazania i metody leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych.....18

1.4.1 Rozpoznanie naczyniaków wczesnodziecięcych……..….....……...18

1.4.2 Wskazania do rozpoczęcia leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych.....19

1.4.3 Metody leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych…….....…20

II. Cele pracy……...……26

III. Materiał kliniczny i metody……...…….. 26

III.1 Dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi leczone kortykosteroidami..... 28

III.2 Dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi leczone propranololem…....31

III.3 Metody analizy materiału klinicznego……...…..35

III.3.1 Metody analizy statystycznej……....36

IV. Wyniki……..…….....……37

IV.1 Wpływ rodzaju leczenia farmakologicznego na wczesną odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych…….....……..…37

IV.1.1 Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od lokalizacji…….....…….…..38

IV.1.2 Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od typu naczyniaków….....……..…39

IV.1.3 Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od płci dzieci……..…….....42

IV.1.4 Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od wieku dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia…….....…….44

IV.1.5 Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od masy urodzeniowej dzieci…..……..45

IV.1.6 Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od liczby punktów uzyskanych przez dziecko w skali APGAR…….47

IV.1.7 Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od czasu trwania ciąży….....……49

IV.1.8 Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od rodzaju porodu…….....…….....50

IV.1.9 Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od liczby ciąż u matki dziecka..…..….52

IV.2 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego….....…..……...53

IV.2.1 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od lokalizacji naczyniaków.....55

IV.2.2 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od typu naczyniaków….....56

IV.2.3 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od płci dzieci…....…….....57

IV.2.4 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia w zależności od wieku dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia farmakologicznego…….....……..……59

IV.2.5 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od masy urodzeniowej dzieci….....……62

IV.2.6 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od liczby punktów uzyskanych przez dziecko w skali APGAR……..……...64

IV.2.7 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od czasu trwania ciąży….....65

IV.2.8 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od rodzaju porodu…....…67

IV.2.9 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od liczby ciąż u matki dziecka…….....…68

IV.2.10 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od czasu leczenia….....70

IV.3 Powikłania leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych kortykosteroidami lub propranololem…….....…….……72

V. Omówienie wyników i dyskusja…….....……..74

V.1 Stopień wczesnej odpowiedzi na zastosowane leczenie farmakologiczne….....…74

V.2 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych w momencie zakończenia leczenia….....……...….....75

V.3 Wpływ lokalizacji naczyniaków na stopień wczesnej odpowiedzi i zanik naczyniaków po zakończeniu leczenia……....……77

V.4 Wpływ typu naczyniaków na stopień wczesnej odpowiedzi i zanik naczyniaków po zakończeniu leczenia…….....……78

V.5 Wpływ płci dzieci na stopień wczesnej odpowiedzi i zanik naczyniaków po zakończeniu leczenia…….....……...……82

V.6 Wpływ wieku dzieci podczas rozpoczęcia leczenia na stopień wczesnej odpowiedzi i zanik naczyniaków po zakończeniu leczenia…….....…...82

V.7 Wpływ parametrów wywiadu okołoporodowego na stopień wczesnej odpowiedzi i zanik naczyniaków po zakończeniu leczenia……...…….83

V.8 Wpływ czasu leczenia na stopień wczesnej odpowiedzi i zanik naczyniaków po zakończeniu leczenia…….....……..……85

V.9 Powikłania stosowania kortykosteroidów……..…86

V.10 Powikłania stosowania propranololu ……...…86

VI. Wnioski……..……...88

VII. Streszczenie…….……..……...89

VIII Abstrakt ……...……...94

IX. Piśmiennictwo……..…….99

X. Spis rycin……..……112

XI. Spis tabel……..……...115

XII. Aneks……..……...116

XIII. Wykaz skrótów używanych w pracy……..…..122

I. Wstęp.

Naczyniaki wczesnodziecięce są najczęstszymi guzami tkanek miękkich u dzieci. W przeciwieństwie do innych guzów, poza szybkim wzrostem, charakteryzują się fazą powolnego, samoistnego zaniku [1]. Starsze publikacje medyczne podkreślają łagodny charakter tych guzów, gdyż większość z nich powoduje powstanie wyłącznie przejściowego defektu kosmetycznego i nie sprawia dolegliwości pacjentowi. Nasza wiedza medyczna odnośnie patogenezy, diagnostyki różnicowej, przebiegu klinicznego, powikłań i możliwości leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych stale ulega poszerzeniu. Aktualnie coraz częściej decydujemy się na podjęcie leczenia farmakologicznego tych zmian, zmniejszając ryzyko powstania nawet niewielkich deformacji. Nadal oczywistym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia pozostają sytuacje w których naczyniaki wczesnodziecięce zagrażają utratą ważnych funkcji i życiu dziecka.

I.1 Klasyfikacja zmian naczyniowych.

W ujęciu historycznym nazwa „naczyniak" była używana do określenia różnych zmian naczyniowych. W 1982 roku John Mulliken i Julia Głowacki zaproponowali klasyfikację zmian naczyniowych bazując na ich obrazie, przebiegu klinicznym i badaniach histopatologicznych – tabela I. Zmiany naczyniowe zostały podzielone na guzy naczyniowe obejmujące naczyniaki wczesnodziecięce oraz wady naczyniowe. Guzy naczyniowe charakteryzują się rozplemem komórek, zwłaszcza śródbłonka i w przypadku naczyniaków wczesnodziecięcych po fazie wzrostu ulegają spontanicznemu powolnemu zanikowi. Malformacje naczyniowe są wadą rozwojową naczyń krwionośnych lub limfatycznych, nie wykazują rozplemu komórek śródbłonka naczyniowego i nigdy nie ulegają samoistnemu zanikowi [2]. Na ryc. 1 przedstawiono malformację tętniczo-żylną palca drugiego ręki prawej.

Tabela I. Pierwsza „biologiczna” klasyfikacja zmian naczyniowych.

Zmiany naczyniowe	
➢ **Naczyniaki**	➢ **Malformacje naczyniowe pojedyncze:** tętnicze żylne włosowate chłonne ➢ **Malformacje naczyniowe mieszane:** tętniczo-żylne włosowato-żylne limfatyczno-żylne

W 1996 roku podczas Zjazdu Międzynarodowego Towarzystwa Zaburzeń Naczyniowych (International Society for the Study of Vascular Anomalies – ISSVA, Rzym) klasyfikację Mullikena i Głowackiego uznano za obowiązującą [3]. Spośród guzów naczyniowych zostały wyodrębnione wrodzone naczyniaki, nie wykazujące cech typowego zaniku (Non involuting congenital hemangioma, NICH), wrodzone naczyniaki z cechami szybkiego zaniku (Rapidly involuting congenital hemangioma, RICH), skórne nabyte zmiany naczyniowe oraz inne rzadsze zmiany jak angioblastoma czy naczyniakośródbłoniaki. Naczyniaki o typowym przebiegu zostały określone terminem „naczyniaki wczesnodziecięce” (HOI, hemangioma of incfancy) [3].

W fazie wzrostu naczyniaków wczesnodziecięcych stwierdza się podwyższony poziom markerów proliferacji komórkowej takich jak jądrowy antygen proliferacji komórkowej (PCNL, proliferating cell nuclear antigen), kolagenaza IV, metaloproteinaza, śródbłonkowy czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor - VEGF) i fibroblastyczny czynnik wzrostu (basic fibroblast growth factor - bFGF). W malformacjach naczyniowych poziom markerów proliferacji komórkowej nie jest podwyższony [4]. Specyficznym markerem służącym do różnicowania naczyniaków wczesnodziecięcych od malformacji naczyniowych i innych guzów naczyniowych jest białko nośnikowe glukozy GLUT-1 (glucose transporter molekule 1),

na powierzchni komórek śródbłonka naczyniaków wczesnodziecięcych. Nie stwierdzono obecności białka GLUT-1 na powierzchni innych łagodnych guzów naczyniowych w tym również we wrodzonych naczyniakach typu NICH i RICH oraz w naczyniako-środbłoniakach i malformacjach naczyniowych [5,6,7]. Należy podkreślić, iż ekspresję białka GLUT-1 stwierdza się również w innych nowotworach, spoza grupy guzów naczyniowych, w tym złośliwych co związane jest ze zwiększonym zapotrzebowaniem szybko dzielących się komórek nowotworowych na cząsteczki glukozy metabolizowane w procesie glikolizy beztlenowej [5,7,8].

W tabeli II podano aktualną, międzynarodową klasyfikację zmian naczyniowych według ISSVA [3]. Należy zwrócić uwagę, że niektóre nazwy nie posiadają odpowiedników w języku polskim. Na ryc. 2 przedstawiono malformację limfatyczną szyi.

Tabela II. Aktualna międzynarodowa klasyfikacja zmian naczyniowych ISSVA.

Zmiany naczyniowe	
Guzy naczyniowe (Vascular tumors)	**Malformacje naczyniowe** (Vascular malformations)
Naczyniak wczesnodziecięcy (Infantile hemangioma) **Naczyniak wrodzony** (Congenital hemangioma) ✓ **Szybko zanikający naczyniak wrodzony** (RICH - Rapidly involuting hemangioma) ✓ **Niezanikający naczyniak wrodzony** (NICH – Non involuting hemangioma) **Angioblastoma** (Tufted angioma)	***Malformacje naczyniowe z wolnym przepływem*** (Slow-flow vascular malformations): **Malformacje naczyniowe włosowate** (Capillary malformation CM) ✓ Port-wine stain ✓ Telangiectasia ✓ Angiokeratoma **Malformacje naczyniowe żylne** (Venous malformation VM) ✓ Common sporadic venous malformation ✓ Bean syndrome

Naczyniakośródbłoniak o typie mięsaka Kaposiego (Kaposiform hemangioendothelioma) **Naczyniakośródbłoniak wrzecionowatokomórkowy** (Spindle cell hemangioendothelioma) **Inne rzadsze naczyniakosródbłoniaki** Other rare hemangioendotheliomas) (epielioid, composite, retiform, polymorphus, Dabska tumor, lymphangioendotheliomatosis, etc) **Skórne nabyte guzy naczyniowe** (Dermatic acquired vascular tumors) ✓ **Ziarniniak naczyniowy** (Pyogenic granuloma) ✓ **Naczyniak kłębkowaty** (Glomeruloid hemangioma) ✓ **Targetoid hemangioma** ✓ **Microvenular hemangioma**	✓ Familial cutaneous and mucosal venous malformation ✓ Glomuvenous malformation - Glomangioma ✓ Maffuci syndrome **Malformacje naczyniowe limfatyczne** (Lymphatic malformation LM) ***Malformacje naczyniowe z szybkim przepływem*** (Fast-slow vascular malformation): **Malformacje naczyniowe tętnicze** (Arterial malformation AM) **Przetoka tętniczo-żylna** (Arteriovenous fistula AVF) **Malformacje naczyniowe tętniczo-żylne** (Arteriovenous malformation AVM) **Malformacje naczyniowe mieszane** (Complex-combined vascular malformation)

Rycina 1 Malformacja tętniczo-żylna palca drugiego ręki prawej.

Rycina 2. Malformacja limfatyczna szyi.

I.2 Patogeneza naczyniaków wczesnodziecięcych.

Podczas fazy proliferacji, naczyniaki wczesnodziecięce zbudowane są z namnażających się prymitywnych komórek wykazujących ekspresję markerów charakterystycznych dla śródbłonka naczyniowego. Komórki te stopniowo tworzą naczynia kapilarne. W miarę wzrostu naczyniaka pomiędzy komórkami śródbłonka pojawia się tkanka włóknista oraz stwierdza się obecność komórek dendrytycznych, perycytów i mastocytów. Ostatecznie uformowany naczyniak zaopatrywany jest przez kilka naczyń kapilarnych i żylnych [4,9]. W fazie inwolucji w następstwie apoptozy dochodzi do stopniowego zaniku komórek śródbłonka i podścieliska oraz pojawia się tkanka włóknisto-tłuszczowa. W początkowej fazie inwolucji procesy apoptozy i proliferacji mogą zachodzić jednoczasowo w obrębie naczyniaka [10].

Istnieje szereg teorii próbujących tłumaczyć przyczyny powstania i rozwoju naczyniaków wczesnodziecięcych. Aktualnie uważa się, że w rozwoju naczyniaków wczesnodziecięcych kluczową rolę odgrywają namnażające się komórki śródbłonka, aczkolwiek ich źródło jest nieznane. Mulliken [11] przedstawił dwie hipotezy pochodzenia komórek śródbłonka w naczyniakach wczesnodziecięcych. Według pierwszej, wszystkie komórki śródbłonka są monoklonalne i zachowują się inaczej, niż pozostałe komórki śródbłonka naczyniowego, wobec czego naczyniak wczesnodziecięcy rozwija się na skutek mutacji w pojedynczej progenitorowej komórce śródbłonka naczyniowego. Według drugiej hipotezy komórki śródbłonka są poliklonalne, podobnie jak pozostałe komórki śródbłonka naczyniowego, a proliferują na skutek zaburzeń w otaczających je komórkach takich jak makrofagi, fibroblasty, komórki mezenchymalne czy adipocyty. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że komórki śródbłonka pochodzące z naczyniaków (HemEC – Hemangioma endothelial cells) różnią się od komórek śródbłonka naczyniowego oraz wskazują na ich monoklonalność [12].

W 2008 roku z naczyniaków wczesnodziecięcych w fazie proliferacji wyizolowano prymitywne komórki mezenchymalne z antygenem powierzchniowym CD-133, glikoproteiną charakterystyczną dla ludzkich komórek progenitorowych i macierzystych [13]. Zostały one określone mianem komórek macierzystych/progenitorowych naczyniaków (HemSC - Hemangioma stem cells) ze względu na ich zdolność do wielokierunkowego różnicowania się

i samo odbudowy [13]. W przypadku podskórnego wszczepienia komórek macierzystych naczyniaków myszom, w ciągu 7 - 14 dni zwierzęta te wytwarzały białko nośnikowe glukozy (GLUT 1) spotykane w naczyniakach wczesnodziecięcych oraz wykazywały się zdolnością różnicowania w kierunku komórek śródbłonka, adipocytów i perycytów [13.14]. W ostatnich badaniach w grupie komórek macierzystych naczyniaków (HemSC) wyróżniono mezenchymalne komórki macierzyste pochodzące z naczyniaków (Hem-MSC, hemangioma-derived mesenchymal stem cells) oraz progenitorowe komórki śródbłonka pochodzące z naczyniaków (HemPEC, hemangioma-derived endothelial progenitur cells) [15].

Angiogeneza i waskulogeneza w patogenezie naczyniaków wczesnodziecięcych.

Waskulogeneza polega na powstawaniu naczyń w nowym miejscu na bazie prekursorowych komórek śródbłonka pochodzących ze szpiku kostnego. Waskulogeneza zachodzi głównie w okresie wczesnej embriogenezy. Natomiast proces powstawania nowych naczyń krwionośnych na bazie już istniejących określa się mianem angiogenezy i przebiega w kilku etapach poprzez aktywację komórek śródbłonka wewnątrz istniejących naczyń, degradację błony podstawnej i macierzy zewnątrzkomórkowej, a następnie migrację i proliferację komórek śródbłonka z tworzeniem tubularnych struktur nowego naczynia.

Angiogeneza występuje fizjologicznie w embriogenezie, w procesach gojenia ran, odbudowie endometrium w cyklu menstruacyjnym oraz zachodzi w procesach patologicznych podczas rozwoju guzów nowotworowych i licznych chorób przewlekłych takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna, sklerodermia, łuszczyca, retinopatia cukrzycowa i retinopatia wcześniaków [16].

W rozwoju naczyniaków wczesnodziecięcych mogą zachodzić zarówno procesy waskulogenezy jak i angiogenezy [17,18]. Pionierem badań nad znaczeniem angiogenezy w rozwoju guzów nowotworowych był Judah Folkman [19,20], który zasugerował, iż rozwój naczyniaków jest związany z zaburzeniem równowagi pomiędzy czynnikami angiogennymi a inhibitorami angiogenezy. Wykazał, iż komórki śródbłonka pochodzące z naczyniaków (HemEC Hemangioma-derived Endothelial

Cells) w warunkach in vitro proliferują tworząc układy przypominające naczynia kapilarne.

Obecnie znanych jest wiele czynników mogących wpływać na angiogenezę, spośród których ważną rolę pełni rodzina czynników wzrostu VEGF (vascular endothelial growth factor), do której należy VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D i PGF (placental growth factor, łożyskowy czynnik wzrostu) [16]. Naczyniowo-środbłonkowy czynnik wzrostu VEGF działa poprzez receptory kinazy tyrozynowej VEGFR-1, VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptors) [21]. W licznych badaniach wykazano zwiększoną ekspresję VEGF w naczyniakach wczesnodziecięcych w fazie proliferacji z odpowiednim wyższym poziomem VEGF również w surowicy pacjentów [4,22,23,24]. Poziom VEGF w surowicy dzieci z naczyniakami w fazie proliferacji jest znacząco wyższy w porównaniu do poziomu u dzieci z naczyniakami w fazie inwolucji [25].

Ważną rolę w aniogenezie naczyniaków wczesnodziecięcych pełnią inne swoiste dla śródbłonka czynniki wzrostu - angiopoetyny działające poprzez receptory kinazy tyrozynowej Tie [26]. Angiopoetyny należą również do rodziny VEGF. Odpowiadają one za formowanie i utrzymywanie łożyska naczyniowego. VEGF wpływa na proliferację i różnicowanie prymitywnych komórek śródbłonka oraz zapoczątkowuje tworzenie naczyń. Angiopoetyna-1 poprzez receptor Tie-2 wpływa na przebudowę i stabilizację prymitywnych naczyń. Wykazano, że w przypadku braku VEGF angiopoetyna-2 działa konkurencyjnie do angiopoetyny-1 powodując regresję naczyń [26]. Metaloproteinazy macierzowe rozkładają błonę podstawną i macierz pozakomórkową, tworząc możliwość migracji komórek śródbłonka i dalsze tworzenie siatki naczyń [27].

Działanie proangiogenne w naczyniakach wczesnodziecięcych wykazywano również w przypadku innych czynników - insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF 2, insuline-like growth factor-2) [28], e-selektyny [29,30], czynnika wzrostu fibroblastów-β (β-FGF – β- fibroblast growth factor) [4,22], czy interleukiny-6 [31].

Teoria pochodzenia łożyskowego naczyniaków wczesnodziecięcych.

Według tej teorii naczyniaki wczesnodziecięce rozwijają się na skutek embolizacji tkanek dziecka komórkami pochodzenia łożyskowego. Częstość występowania naczyniaków wczesnodziecięcych jest większa u dzieci matek, u których wykonywano biopsję kosmówki [32,33]. W naczyniakach wczesnodziecięcych stwierdzono ekspresję białka nośnikowego glukozy GLUT-1, niezależnie od fazy jego rozwoju. W warunkach fizjologicznych GLUT-1 występuje tylko na powierzchni śródbłonka naczyń włosowatych bariery krew-mózg oraz w naczyniach włosowatych siatkówki i łożyska.

W naczyniakach wczesnodziecięcych stwierdzono również obecność innych łożyskowych antygenów naczyniowych takich jak: Lewis Y antygen, merozyna, receptor II dla fragmentu Fc immunoglobuliny G [34]. Porównując profile ekspresji genów naczyniaków wczesnodziecięcych i trofoblastu stwierdzono ich wysokie podobieństwo [35]. Mihm i Nelson [36] uważają, że pochodzące z tkanek łożyska progenitorowe komórki śródbłonka naczyniowego, w formie przerzutów osiedlają się w miejscach pierwotnie do tego przygotowanych i mogą być związane z częstą zmianą łożyska o typie chorangioma. Powyższa teoria może tłumaczyć charakterystyczne pojawienie się naczyniaków wczesnodziecięcych do kliku tygodni po porodzie oraz ich częstszą lokalizację w zakresie głowy i szyi.

Teoria zaburzenia pola rozwoju naczyniaków wczesnodziecięcych.

Współwystępowanie naczyniaków wczesnodziecięcych z określonymi wadami strukturalnymi sugeruje, iż naczyniaki wczesnodziecięce mogą rozwijać się na skutek zadziałania nieznanego czynnika na wspólny w rozwoju obszar zarodka, określany jako pole rozwojowe [37]. Naczyniaki segmentalne twarzy związane są z częstszym występowaniem wad strukturalnych centralnego systemu nerwowego, wad układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza mózgu i tętnic szyjnych, wad serca lub koarktacji aorty oraz wad oczu. Zespół towarzyszących wad został określony, łatwym do zapamiętania, akronimem PHACE (**P**osterior fossa brain malformations, **H**emangiomas, **A**rterial anomalies, **C**ardiac abnormalities/**A**ortic **C**oarctation, Abnormalities of the **E**ye) [38]. W późniejszym czasie zespól wad towarzyszących poszerzono o wady linii pośrodkowej ciała z charakterystycznym rozszczepem mostka - zespół PHACE**S** (**S**ternal defects or **S**upraumbilical raphe) [39]. W przeprowadzonych

badaniach prospektywnych zespół PHACES występował u 20 – 31 % dzieci z naczyniakami segmentalnymi twarzy. Większość dzieci była urodzona o czasie, z ciąży pojedynczej, z prawidłową masą urodzeniową ciała [40,41]. W powyższych wynikach zaskakujący jest fakt, że czynnikiem zwiększonego ryzyka występowania naczyniaków wczesnodziecięcych jest wcześniactwo, niska urodzeniowa masa ciała oraz ciąża mnoga [42].

Naczyniaki segmentalne okolicy lędźwiowo-krzyżowej współwystępują z wadami układu moczowo-płciowego, wadami odbytu i odbytnicy oraz z wadami rdzenia kręgowego. Całość zespołu została określona synonimem SACRAL lub LUMBAR [43,44,45,46].

Teoria hipoksji tkankowej w rozwoju naczyniaków wczesnodziecięcych.

Uważa się, iż niedotlenienie tkanek odgrywa ważną rolę w rozwoju naczyniaków wczesnodziecięcych. Zależność pomiędzy współwystępowaniem naczyniaków wczesnodziecięcych i retinopatii wcześniaków zasugerowała możliwość istnienia wspólnych mechanizmów kontrolujących tworzenie nowych naczyń w obu schorzeniach [47,48]. Miejscowe niedotlenienie skutkuje uwolnieniem HIF-1α (hypoxy inducible factor-1α) - czynnika indukowanego niedotlenieniem, który wpływa na produkcję kolejnych czynników takich jak SDF-1α (stromal cell-derived factor-1α - czynnik pochodzenia stromalnego 1α) i VEGF-A przez komórki śródbłonka naczyniowego w miejscu niedotlenienia. Kaskada reakcji powoduje uwolnienie progenitorowych komórek śródbłonka ze szpiku kostnego lub łożyska i ich migrację do miejsca tworzącego się naczyniaka [27]. Powyższa teoria tłumaczy występowanie wczesnej fazy w rozwoju naczyniaków wczesnodziecięcych opisywanej jako „strefa niedokrwienia" czy „znamię niedokrwienne", jak również rozwój naczyniaków segmentalnych w obszarach niedokrwienia spowodowanych nieprawidłową budową tętnic.

Wpływ dziedziczenia w rozwoju naczyniaków wczesnodziecięcych.

Retrospektywne badania bliźniąt jedno i dwujajowych nie stwierdziły istotnych statystycznie różnic w częstości występowania naczyniaków wczesnodziecięcych w obu grupach sugerując brak dziedzicznego tła rozwoju większości naczyniaków

wczesnodziecięcych [49]. Opisano pojedyncze przypadki rodzinnego występowania naczyniaków wczesnodziecięcych dziedziczonych w sposób autosomalny dominujący z penetracją średniego i wysokiego stopnia [50] Przeprowadzone w tych rodzinach badania genetyczne wykazały utratę heterozygotyczności fragmentu długiego ramienia chromosomu 5 (5q31-33), zawierającego geny kodujące receptor dla śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR3), receptor dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFRβ) oraz receptor dla czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR4) [51]. Inni autorzy wskazują na występowanie somatycznych mutacji w naczyniakach wczesnodziecięcych występujących sporadycznie w tym samym regionie chromosomu 5 [52].

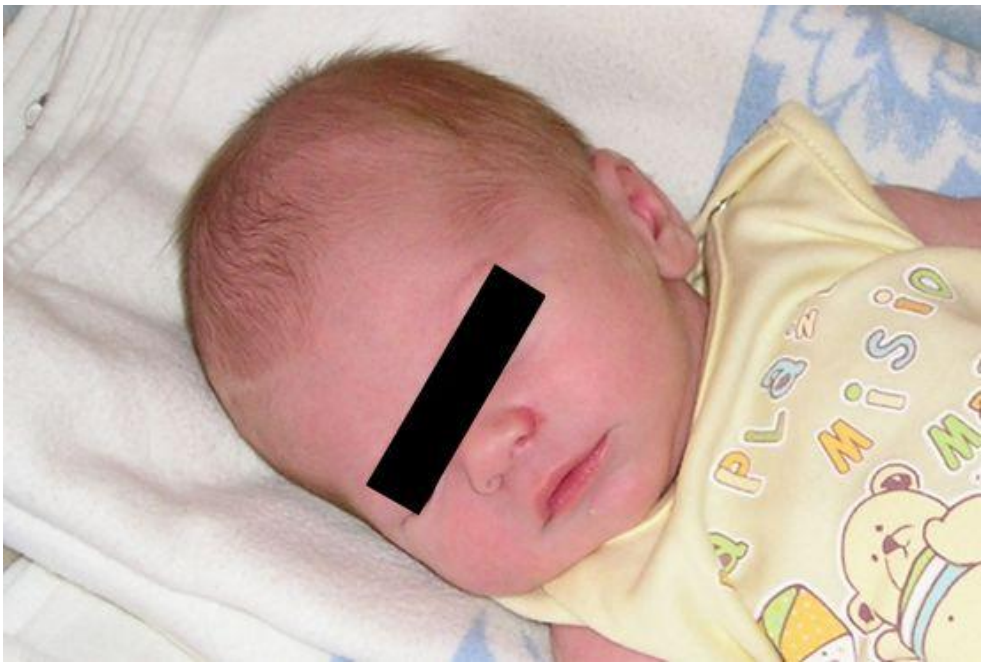
I.3 Charakterystyka kliniczna naczyniaków wczesnodziecięcych.

I.3.1 Epidemiologia naczyniaków wczesnodziecięcych.

Naczyniaki wczesnodziecięce są najczęstszymi guzami tkanek miękkich spotykanymi u dzieci. Częstość występowania naczyniaków wczesnodziecięcych określa się na 4 – 5 % i jest większa u dzieci z ciąż mnogich oraz u wcześniaków [42,53,54]. Spośród innych czynników ryzyka wystąpienia naczyniaków wczesnodziecięcych należy wymienić rasę kaukaską, płeć żeńską, niską urodzeniową masę ciała, starszy wiek matki i ciąże powikłane [53,55,56,57].

I.3.2 Cechy kliniczne i powikłania naczyniaków wczesnodziecięcych.

Naczyniaki wczesnodziecięce są zazwyczaj nieobecne lub niewielkich rozmiarów przy urodzeniu. W ciągu kilku tygodni zwiększają swoją objętość dając obraz różnej wielkości guza, po czym stopniowo, zazwyczaj w okresie kilku lat, ulegają samoistnemu zanikowi [1]. Na ryc. 3 przedstawiono naczyniak wczesnodziecięcy lewego skrzydełka nosa u noworodka jednotygodniowego. Ryc. 4 przedstawia naczyniak wczesnodziecięcy lewego skrzydełka nosa u tego samego dziecka w wieku dwóch tygodni.



Rycina 3. Naczyniak wczesnodziecięcy lewego skrzydełka nosa u noworodka jednotygodniowego.

Rycina 4. Naczyniak wczesnodziecięcy lewego skrzydełka nosa u tego samego noworodka w wieku dwóch tygodni.

Wygląd naczyniaków wczesnodziecięcych zależy od ich lokalizacji, rozległości, położenia w tkankach oraz stopnia ich rozwoju. Zazwyczaj lokalizują się w powłokach ciała w obrębie skóry i tkanki podskórnej. W przypadku lokalizacji skórnej nawet u połowy noworodków w miejscu powstania naczyniaków można zauważyć wstępne piętno w postaci bladej plamki określanej jako „znamię niedokrwienne" lub rumienia z teleangiektazjami [58]. Wraz ze wzrostem naczyniak wczesnodziecięcy przyjmuje charakterystyczny wygląd jasnoczerwonego guza, w literaturze anglojęzycznej porównywanego do truskawki [56]. Naczyniaki położone głębiej w tkankach tworzą wyniosłe, palpacyjnie miękkie masy, często przeświecają sinawo na skórze. Mogą również obejmować zarówno głębokie jak i powierzchowne warstwy skóry i wówczas określane są mianem naczyniaków mieszanych [56].

Rycina 5. Widoczny dalszy wzrost naczyniaka lewego skrzydełka nosa z pojawieniem się owrzodzenia w wieku 10 tygodni.

Naczyniaki wczesnodziecięce mogą występować w każdej lokalizacji, wykazując szczególną predyspozycję do okolic głowy i szyi oraz tułowia [55,59]. W jednej pracy prospektywnej autorzy wskazują, że większość naczyniaków lokalizuje się w obrębie tułowia, a ich niewielkie rozmiary oraz poronny charakter wzrostu powodują, że pacjenci nie znajdują się w stałej opiece lekarskiej. Natomiast nawet niewielkie zmiany położone w obrąbie twarzy i szyi budzą duży niepokój rodziców i są przyczyną częstszego zgłoszenia się do specjalistycznych ośrodków [54]. Na ryc. 5 przedstawiono 10 tygodniowe niemowlę z owrzodziałym naczyniakiem lewego skrzydełka nosa.

Ze względu na obraz kliniczny, wyróżniono naczyniaki ogniskowe, proliferujące z pojedynczego punktu, segmentalne, zajmujące szerszy obszar skóry w zakresie segmentów rozwojowych lub granic unaczynienia skóry i wieloogniskowe, proliferujące z kilku punktów [56]. Mnogie, powierzchowne naczyniaki często współistnieją z naczyniakami położonymi w narządach wewnętrznych, zwłaszcza w obrębie wątroby i przewodu pokarmowego ale i również śledziony, nerek, dróg oddechowych czy mózgowia [60,61]. Ryc. 6 przedstawia dziecko z mnogimi, powierzchownymi naczyniakami położonymi w zakresie skóry.

Rycina 6. Mnogie naczyniaki skórne.

Faza proliferacyjna w naczyniakach położonych powierzchownie trwa przeciętnie od 6 do 12 miesięcy z najszybszym wzrostem pomiędzy 5 a 7 tygodniem życia dziecka [62]. Naczyniaki zlokalizowane w tkankach głębszych ujawniają się później i wykazują wzrost w okresie od 12 do 18 miesiąca życia [1].

Niektóre naczyniaki nie wykazują mocno zaznaczonej fazy proliferacji, wykazując się minimalnym wzrostem przez co sprawiają trudności w diagnostyce różnicowej z malformacjami kapilarnymi. W przeprowadzonych badaniach histopatologicznych naczyniaków z minimalnym lub nawet zatrzymanym wzrostem zawsze stwierdzano obecność biała nośnikowego glukozy GLUT-1 [63]. Początek inwolucji naczyniaków wczesnodziecięcych jest trudny do przewidzenia i zazwyczaj zaznaczony zmianą ich barwy z jasno do ciemnoczerwonej z towarzyszącym zmniejszeniem napięcia jego powierzchni oraz pojawieniem się białawego zagłębienia

w centralnej części naczyniaka, które postępuje obwodowo. Okres powolnego zaniku naczyniaków trwa kilka lat. Wcześniejsze badania sugerowały, że około 10 % naczyniaków zanika w okresie każdego kolejnego roku. Ostatnie badania wskazują, iż faza inwolucji większości guzów zazwyczaj kończy się w trzecim roku życia, jedynie z niewielką poprawą ich wielkości do piątego roku życia dziecka [64]. Nawet u 50 % pacjentów w miejscu po spontanicznym zaniku naczyniaka obserwuje się obecność atroficznej, bliznowatej skóry, przebarwień, teleangiektazji czy nadmiaru tkanki włóknisto-tłuszczowej [65]. Naczyniaki segmentalne wykazują dłuższe okresy proliferacji i inwolucji oraz często współtowarzyszą wrodzonym wadom strukturalnym narządów wewnętrznych [44,66]. Ryc. 7 przedstawia dziecko z naczyniakiem segmentalnym twarzy.

Rycina 7. Naczyniak segmentalny twarzy.

W okresie wzrostu naczyniaków może dochodzić do powstania licznych powikłań związanych bezpośrednio z miejscową szybką proliferacją w obrębie samego naczyniaka jak i również z lokalizacją guza.

Umiejscowienie naczyniaków w obrębie warg, szyi i krocza związane jest z częstszym występowaniem owrzodzeń, które usposabiają do rozwoju miejscowego i uogólnionego zakażenia, obfitych krwawień oraz zawsze są przyczyną powstania blizny [55,67,68]. Owrzodzenie naczyniaków oraz tworzący się stan zapalny powoduje ból, który u dzieci objawia się zwiększonym niepokojem, płaczliwością, przerywanym snem oraz niechęcią do ssania.

Naczyniak zlokalizowany w obrębie powiek i nosa, przesłania pole widzenia skutkując rozwojem trwałego niedowidzenia (ambliopia), nawet po ustąpieniu zmiany lub poprzez bezpośredni ucisk na gałkę oczną powoduje powstanie zeza i astygmatyzmu [55,69]. Lokalizacja w obrębie przewodu słuchowego usposabia do rozwoju zmian zapalnych w obrębie ucha środkowego oraz uszkadza słuch [55,68] Ryc. 8 przedstawia noworodka z naczyniakiem wczesnodziecięcym rozwijającym się w okolicy przewodu słuchowego zewnętrznego.

Rycina 8. Naczyniak wczesnodziecięcy przewodu słuchowego.

Naczyniak wczesnodziecięcy położony w obrębie dróg oddechowych czy szyi może doprowadzić do sytuacji zagrażających życiu w następstwie niewydolności oddechowej [55]. Naczyniaki wątroby mogą odpowiadać za powstanie przecieków tętniczo-żylnych, a w konsekwencji rozwoju niewydolności układu krążenia [70].

I.4 Rozpoznanie, wskazania i metody leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych.

I.4.1 Rozpoznanie naczyniaków wczesnodziecięcych.

Charakterystyczny wygląd i wywiad zazwyczaj wystarczają do postawienia właściwego rozpoznania. Przeprowadzenie dodatkowej diagnostyki różnicowej jest konieczne u pacjentów ze zmianami położonymi w głębszych warstwach skóry, w tkance podskórnej oraz położonych w narządach wewnętrznych. Zazwyczaj pomocne są badania obrazowe, jednakże w przypadkach wątpliwych rozstrzygającym badaniem jest ocena histopatologiczna zmiany. Wskazane jest oznaczenie obecności białka nośnikowego glukozy (GLUT-1), pamiętając o ograniczeniach tego badania [5,6,7].

W ultrasonografii naczyniaki wczesnodziecięce są widoczne jako izoechogenne lub hiperechogenne, dobrze ograniczone lite zmiany. W badaniu ultrasonograficznym z opcją dopplerowską charakteryzują się dużą gęstością drobnych naczyń [71,72]. Ryc. 9 przedstawia naczyniak wczesnodziecięcy wątroby.

Rycina 9. Naczyniak wczesnodziecięcy wątroby.

W tomografii komputerowej ujawniają się jako homogenne guzy z naczyniami odżywczymi i wzmożonym wysyceniem po podaniu kontrastu, postępującym brzeżnie. W badaniu rezonansu magnetycznego naczyniak wczesnodziecięcy ma budowę zrazikową o pośrednim natężeniu w obrazie T1 i umiarkowanym wzmożeniu w obrazie T2 [73].

I.4.2 Wskazania do rozpoczęcia leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych.

Właściwe leczenie naczyniaków jest uzależnione od wieku dziecka, fazy rozwoju naczyniaka i jego umiejscowienia oraz wynikających z jego obecności potencjalnych zagrożeń. Celem leczenia jest zapobieganie zagrażającym życiu powikłaniom, trwałej utraty funkcji narządów i deformacji, przy wykorzystaniu jak najmniej inwazyjnych metod leczniczych [55].

Większość dzieci zazwyczaj trafia do specjalistycznych ośrodków dopiero w 3-5 miesiącu życia, po okresie najszybszego wzrostu naczyniaków, co może wpływać na opóźnienie rozpoczęcia niezbędnego leczenia [58]. Wielkość, lokalizacja oraz typ morfologiczny naczyniaków zazwyczaj wystarcza przy określeniu możliwych do wystąpienia powikłań i konieczności włączenia odpowiedniego leczenia. Rozległe naczyniaki, zwłaszcza o segmentalnym typie budowy, oraz naczyniaki położone w obrębie warg, szyi i krocza szczególnie usposabiają do wystąpienia owrzodzeń i krwawień [55]. Białawe przebarwienie szczytu naczyniaka zwłaszcza w 2 – 3 miesiącu życia dziecka może wskazywać na miejsce tworzącego się owrzodzenia [68,74].

Naczyniaki położone w obrębie oczodołu, powiek i nosa wymagają leczenia, zwłaszcza gdy przesłaniają pole widzenia powodując trwałe niedowidzenie lub uciskają gałkę oczną prowadząc do astygmatyzmu. Wskazaniem do rozpoczęcia leczenia jest również lokalizacja naczyniaków w obrębie przewodu słuchowego [55]. Dzieci z naczyniakami położonymi w okolicy żuchwy i szyi wymagają uważnej obserwacji z uwagi na wysokie prawdopodobieństwo obecności naczyniaków w okolicy podgłośniowej krtani oraz tchawicy [75]. Dzieci z rozległymi naczyniakami w obrębie twarzy i szyi, zwłaszcza typu segmentalnego wymagają również poszerzenia diagnostyki w kierunku zespołu PHACES. Spotykane w zespole PHACES wady układu sercowo-naczyniowego mogą bezpośrednio zagrażać życiu dziecka [66]. Naczyniaki w okolicy lędźwiowo-krzyżowej wymagają poszerzenia diagnostyki obrazowej w kierunku wad układu moczowo-płciowego, kostno-stawowego i rdzenia kręgowego [43,44,45]. Należy podkreślić, że nawet niewielki naczyniak położony w obrębie twarzy i palców może prowadzić do powstania trwałej, zauważalnej deformacji. W związku z powyższym, coraz częściej rozpoczyna się leczenie nawet niewielkich naczyniaków mogących usposabiać do rozwoju trwałych deformacji [55].

I.4.3 Metody leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych.

Częściowe lub całkowite wycięcie chirurgiczne: Ze względu na naturalny, cykliczny rozwój naczyniaków oraz często uzyskiwany gorszy efekt kosmetyczny leczenia chirurgicznego naczyniaków wczesnodziecięcych niż samoistnego zaniku, częściowe lub całkowite wycięcie chirurgiczne nie jest polecane. Z reguły metoda ta jest stosowana w przypadku niewielkich naczyniaków położonych obwodowo lub w przypadku wystąpienia trudnego do opanowania krwawienia czy owrzodzenia.

Niektórzy autorzy sugerują wczesne wycięcie rozwijających się guzów, celem uzyskania lepszego efektu kosmetycznego [76,77].

Laseroterapia: Wysoką skuteczność laserów pulsacyjno-barwnikowych wykazano w leczeniu malformacji kapilarnych, usuwaniu przetrwałych teleangiektazji po zaniku naczyniaka oraz w leczeniu owrzodzeń na powierzchni naczyniaka [78]. Natomiast skuteczność tej techniki w leczeniu powierzchownych naczyniaków w fazie proliferacji jest ograniczona ze względu na niewielką możliwość penetracji wiązki lasera, ograniczoną do 1,2 mm tkanki [79].

Kortykosteroidy: Do przyjętych metod postępowania zalicza się ogólną i miejscową podaż steroidów. W 1967 roku Zarem i Edgerton zaobserwowali przyśpieszone zanikanie naczyniaka u dziecka leczonego kortykosteroidami z powodu małopłytkowości [80]. W leczeniu ogólnym stosuje się prednizon lub prednizolon podawane doustnie w dawce 1 – 5 mg/kg/dzień (dawka standardowa wynosi 2 - 3 mg/kg/dobę) lub w przypadku naczyniaków zagrażających życiu metyloprednizolon podawany dożylnie w dawce 1 - 3 mg/kg/dobę [81]. W miejscowym leczeniu naczyniaków położonych powierzchownie stosowany jest w formie iniekcji lub dospojówkowo triamcynolon i betametazon w regularnych, miesięcznych lub dwumiesięcznych odstępach czasu przez cały okres wzrostu naczyniaków [82]. W przypadku owrzodzenia stosuje się powierzchownie maści zawierające kortykosteroidy.

Uważa się, że około 30 % naczyniaków jest niewrażliwe na zastosowaną terapię kortykosteroidami, zarówno w formie ogólnoustrojowej jak i miejscowej [83]. W systematycznym przeglądzie literatury przedstawionym przez Benett'a stwierdzono pozytywną odpowiedź średnio u 84 % (30-100% odpowiedzi) pacjentów z naczyniakami po zastosowaniu systemowej kortykosteroidoterapii (zanik lub zahamowanie wzrostu naczyniaków) [84]. Całkowity okres leczenia trwa kilka miesięcy, aż do zakończenia fazy proliferacyjnej naczyniaka.

Mechanizm działania kortykosteroidów w ograniczeniu wzrostu naczyniaków nie został dokładnie poznany. Przeprowadzone badania „in vitro" wykazują nasilenie apoptozy komórek śródbłonka oraz zahamowanie angiogenezy [84,85].

Wśród powikłań przewlekłego doustnego stosowania steroidów wyróżnia się: nadmierną podatność na zakażenia, otyłość twarzy i tułowia, nadmierne owłosienie, zaburzenia układu pokarmowego, nadciśnienie tętnicze, zmiany nastroju oraz niskorosłość. Powikłaniami leczenia miejscowego kortykosteroidami może być martwica skóry lub zanik tkanki podskórnej [82,86,87,88]. Podczas stosowania steroidów dospojówkowo, w przypadku naczyniaków obejmujących gałkę oczną, opisywano niedrożność tętnicy środkowej siatkówki, martwicę powiek czy przejściową utratę prawidłowej pigmentacji tęczówki [89].

Interferon α: Rekombinowany interferon α, znany inhibitor angiogenezy, po raz pierwszy został zastosowany w leczeniu naczyniakowatości płucnej [90]. Ze względu na istotne powikłania neurologiczne występujące u 20 % pacjentów pod postacią spastycznego niedowładu kończyn, stosowanie interferonu α jest ograniczone dla naczyniaków zagrażających życiu, a opornych na działanie kortykosteroidów [91,92].

Winkrystyna i cyklofosfamid: Są to leki o znanym działaniu cytostatycznym. Istnieją pojedyncze doniesienia o zastosowaniu winkrystyny lub cyklofosfamidu w leczeniu naczyniaków wczesnodziecięcych zagrażających życiu dziecka [92,93,94,95]. Częstym powikłaniem występującym podczas stosowania winkrystyny jest neuropatia obwodowa, zazwyczaj przejściowa [92,93,94]. Winkrystynę i cyklofosfamid stosuje się w guzach naczyniowych związanych z zespołem Kasabach'a-Merrit'a jak naczyniakośródbłoniak (hemangioendothelioma) i angioblastoma (tufted angioma) [96].

B-blokery: W czerwcu 2008 roku Léaute-Labrèze [97] przedstawiła wyniki zastosowania propranololu w leczeniu jedenastu pacjentów z naczyniakami wczesnodziecięcymi. Pierwsze dwoje dzieci początkowo zostało poddanych standardowej, systemowej terapii kortykosteroidami. Z powodu stwierdzonych

powikłań kardiologicznych, rozpoczęto leczenie propranololem w dawce 2 mg/kg/dobę. Autorzy już w pierwszej dobie stosowania propranololu zauważyli zblednięcie i zmianę konsystencji naczyniaków. W późniejszym okresie obserwowano zanik rozległych naczyniaków twarzy, pomimo odstawienia kortykosteroidów. Na podstawie tych obserwacji zdecydowano o rozpoczęciu leczenia propranololem kolejnych dziewięciorga dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi. U wszystkich zaobserwowano spektakularny zanik zmian.

Propranolol jest lekiem znanym od 1964 roku, o dość dobrze poznanym mechanizmie działania i możliwych skutkach ubocznych. Jego odkrywca Sir. James Black w 1988 został uhonorowany nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny. Lek ten jest nieselektywnym blokerem receptorów β adrenergicznych, bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej. Propranolol jest stosowany w wielu chorobach układu sercowo-naczyniowego jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu serca, kardiomiopatia przerostowa a także w profilaktyce krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego u osób żylakami przełyku czy profilaktyce migreny [98].

Mechanizm działania propranololu w naczyniakach wczesnodziecięcych jest aktualnie przedmiotem intensywnych badań. W pierwszych dobach stosowania propranololu można zauważyć zblednięcie i zmniejszenie napięcia naczyniaka. Jest to spowodowane zmniejszeniem przepływu obwodowego krwi w następstwie zablokowania działania adrenaliny na receptory β2 adrenergiczne znajdujące się w śródbłonku naczyniowym i zmniejszenie produkcji tlenku azotu [99]. Z czasem dochodzi do zmniejszenia oporu obwodowego wraz ze spadkiem aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron i układu sympatycznego związanego z blokadą presynaptycznych receptorów β2 adrenergicznych. Okazało się, że układ adrenergiczny wpływa również na angiogenezę. Stymulacja receptora β2 adrenergicznego powoduje zwiększoną ekspresję VEGF i pobudza neoangiogenezę [100]. B-blokery takie jak propranolol wykazują działanie odwrotne prowadząc do zmniejszenia ekspresji VEGF co powoduje zahamowanie angiogenezy [101,102]. W surowicy pacjentów z naczyniakami wczesnodziecięcymi stwierdzono zmniejszenie poziomu VEGF po miesiącu od rozpoczęcia terapii propranololem [103]. Propranolol działa również

poprzez nasilenie apoptozy komórek śródbłonka pochodzących z naczyniaków (HemEC) [104].

Wydaje się, iż pacjenci z naczyniakami wczesnodziecięcymi leczeni propranololem, w większym odsetku wykazują pozytywną odpowiedź na leczenie w porównaniu do pacjentów z naczyniakami wczesnodziecięcymi leczonymi kortykosteroidami, przy mniejszym ryzyku wystąpienia skutków ubocznych [105,106]. Propranolol może wykazywać również skuteczność po zakończeniu okresu typowej proliferacji naczyniaków wczesnodziecięcych [107]. W przeprowadzonym systematycznym przeglądzie piśmiennictwa oceniającego skuteczność oraz objawy uboczne zastosowania propranololu w leczeniu naczyniaków wczesnodziecięcych, przeprowadzonym cztery lata po publikacji Léaute-Labrèze [97], stwierdzono wysoką odpowiedź naczyniaków na zastosowane leczenie na poziomie 82 - 100 % (średnia 98 %). Dzieci otrzymywały propranolol w dawce od 1 – 4 mg/kg/dobę (średnio 2,12 mg/kg/dobę) przez okres od 1 tygodnia do 15 miesięcy (średnia 6,4 miesięcy).

Najczęstszym opisywanym powikłaniem występującym podczas leczenia propranololem naczyniaków wczesnodziecięcych są zaburzenia snu oraz oziębienie rąk i stóp. Z najpoważniejszych powikłań opisano spadki ciśnienia tętniczego, bradykardię i hipoglikemię. Z innych, rzadziej spotykanych powikłań, należy wymienić objawy związane z układem oddechowym (skurcz oskrzeli, stridor i częstsze infekcje górnych dróg oddechowych) i układem pokarmowym (nasilenie refluksu żołądkowo-przełykowego, wymioty, biegunka, podwyższenie parametrów prób wątrobowych) [108].

W Polsce po raz pierwszy zastosowano propranolol w leczeniu naczyniaków wczesnodziecięcych w 2009 roku w Klinice Chirurgii i Urologii Dzieci i Młodzieży w Gdańsku oraz w Klinice Chirurgii i Onkologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi [109,110]. W Klinice Chirurgii Dziecięcej Instytutu Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie stosuje się terapię propranololem od stycznia 2010 roku.

Zaobserwowana skuteczność propranololu w leczeniu naczyniaków wczesnodziecięcych zaowocowała próbami stosowania innych β-blokerów. Atenolol jest selektywnym antagonistą receptorów β-1 adrenergicznych, który może ograniczyć obecność efektów ubocznych związanych z blokadą receptorów β-2. Przedstawione wyniki na małej grupie pacjentów wykazują, według autorów, podobną skuteczność w leczeniu naczyniaków wczesnodziecięcych [111]. Z drugiej strony wielu autorów udowadnia, iż propranolol działa również poprzez blokadę receptora β-2 adrenergicznego. Timolol jest pierwszym β-blokerem stosowanym od 2010 roku w leczeniu miejscowym niewielkich, powierzchownych naczyniaków, zwłaszcza położonych w okolicy gałki ocznej [112,113,114].

II. Cele pracy.

Celem pracy była retrospektywna ocena efektów farmakologicznego leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych w Klinice Chirurgii Dziecięcej Instytutu Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie przy zastosowaniu doustnych preparatów propranololu lub kortykosteroidów.

W szczególności przeanalizowano:

1. Skuteczność leczenia poprzez określenie proporcji wczesnej odpowiedzi naczyniaków na zastosowaną terapię oraz proporcji zaniku naczyniaków po zakończeniu leczenia farmakologicznego.

2. Związek pomiędzy stopniem wczesnej odpowiedzi naczyniaków i stopniem zaniku naczyniaków na zastosowane leczenie farmakologiczne a wiekiem dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia, lokalizacją i typem naczyniaków, płcią dziecka, urodzeniową masą ciała, czasem trwania ciąży matki, rodzajem porodu, liczbą uzyskanych punktów w skali APGAR, liczbą kolejnych ciąż i porodów, rodzajem porodu.

3. Występowanie powikłań po zastosowanego obu rodzajów leczenia.

III. Materiał kliniczny.

Analizie poddano dokumentację medyczną i fotograficzną dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi leczonymi doustnymi preparatami kortykosteroidów lub propranololem w Klinice Chirurgii Dziecięcej Instytutu Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w okresie od stycznia 2005 roku do grudnia 2012 roku. Pierwsze dziecko otrzymało leczenie propranololem w styczniu 2010 roku. W sumie przeanalizowano dokumentację 117 pacjentów. Schemat kwalifikacji do leczenia farmakologicznego dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi przyjęty w Klinice Chirurgii Dziecięcej Instytutu Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego przedstawiono w Aneksie. Z analizy

wyłączono pacjentów leczonych farmakologicznie z powodu naczyniaków w obrębie tkanki podskórnej i narządów wewnętrznych z uwagi na brak pełnych badań obrazowych oceniających stopień zaniku naczyniaków w kolejnych kontrolach (17 dzieci) oraz pacjentów leczonych kortykosteroidami a następnie propranololem (troje dzieci). Ostatecznie ocenie poddano dokumentację medyczną 97 dzieci.

U wszystkich dzieci oceniono objętość naczyniaków poprzez pomiar pola powierzchni i grubości naczyniaka przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie kontrolnych, comiesięcznych wizyt. W celu przedstawienia umiejscowienia naczyniaków wczesnodziecięcych przyjęto ich lokalizację w okolicy głowy i szyi z uwzględnieniem czerwieni wargowej, okolicę szyi, okolicę tułowia, okolicę kończyn górnych i dolnych oraz okolicę moczowo-płciową. W celu określenia typu naczyniaka przyjęto podział na naczyniaki ogniskowe, mnogie naczyniaki ogniskowe, naczyniaki segmentalne oraz rozległe naczyniaki, bez typowych cech naczyniaków segmentalnych.

Zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) przyjęto, że noworodki urodzone o czasie to noworodki urodzone pomiędzy 37 a 42 tygodniem ciąży. Za noworodka przedwcześnie urodzonego uważa się dzieci urodzone po ukończeniu 22 tygodnia życia płodowego, a przed ukończeniem 36 tygodnia ciąży. Natomiast noworodki urodzone po 42 tygodniu ciąży uznane zostają za noworodki urodzone po terminie. Według definicji WHO urodzeniową masę ciała niższą niż 2500 gramów uważa się za zbyt niską. Dzieci ważące poniżej 1500 gramów to dzieci z bardzo niską masą urodzeniową, a poniżej 1000 gramów to dzieci z ekstremalnie niską masą urodzeniową. Zgodnie z zaleceniami autorów oceniających skuteczność skali APGAR w analizie uwzględniono liczbę punktów APGAR uzyskanych w 5 minucie życia dzieci [115]. Przyjęto, że dzieci, które uzyskały od 0 do 3 punktów w skali APGAR po urodzeniu były w stanie ciężkim, 4 do 7 punktów w stanie średnim, 8 do 10 punktów w stanie dobrym.

III.1 Dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi leczone kortykosteroidami.

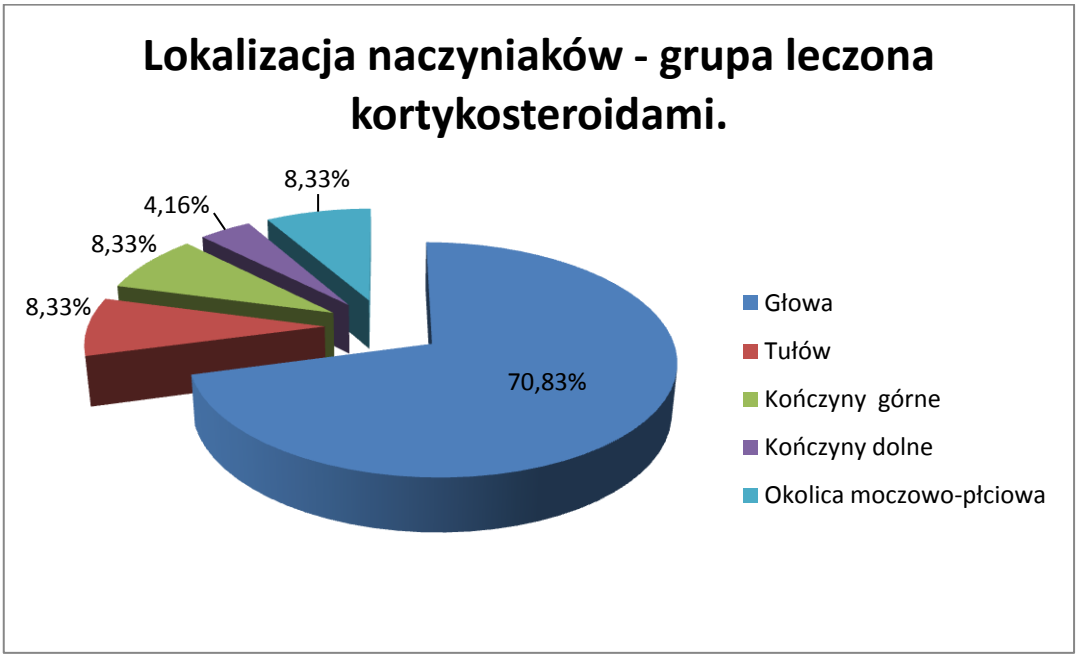
Spośród 97 dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi położonymi powierzchownie 24 było leczonych kortykosteroidami. W momencie rozpoczęcia leczenia dzieci były w wieku od 50 do 304 dni (średni wiek dzieci wynosił 141,2 dni z 95 % przedziałem ufności w zakresie od 111,9 do 170,5 dni). Odchylenie standardowe (standard deviation, SD) dla średniej wieku w momencie rozpoczęcia leczenia kortykosteroidami wynosiło 69,4 dni. W grupie dzieci leczonych kortykosterydami było 19 dziewczynek (79,2 %) i 5 chłopców (20,8 %).

Wskazaniami do rozpoczęcia leczenia w tej grupie pacjentów było: zagrożenie utratą ważnych funkcji fizjologicznych w postaci przesłonięcia pola widzenia, rozwój naczyniaków w obrębie przewodu słuchowego zewnętrznego i rozległe zajęcie palców rąk (10 pacjentów). U 14 pacjentów duże znaczenie miało również ryzyko rozwoju trwałego defektu kosmetycznego w przypadku naczyniaków wczesnodziecięcych położonych w obrębie powiek, skrzydełek nosa, małżowin usznych i warg. U 18 pacjentów spośród 24 leczonych kortykosterydami występowało owrzodzenie na powierzchni naczyniaka.

W grupie pacjentów leczonych kortykosteroidami średnia wieku dzieci po zakończeniu leczenia wynosiła 328 dni z 95 % przedziałem ufności w zakresie od 309,7 do 346,3 dni. Odchylenie standardowe dla średniej wieku dzieci po zakończeniu leczenia wynosiło 90,9 dni. Średni czas leczenia kortykosterydami wynosił 122,5 dni z 95 % przedziałem ufności w zakresie od 97,7 do 147,3 dni. Odchylenie standardowe dla średniej wynosiło 58,8 dnia. Najkrótszy okres leczenia dziecka wynosił 55 dni, a najdłuższy 295 dni.

W grupie dzieci leczonych kortykosteroidami u 17 dzieci naczyniaki wczesnodziecięce były zlokalizowane w obrębie głowy (70,83 %), z czego u dwóch pacjentów w zakresie czerwieni wargowej. U innych dwojga dzieci (8,33 %) naczyniaki występowały w obrębie tułowia, a u jeszcze innych dwoga dzieci (8,33 %) były zlokalizowane w obrębie kończyn górnych. U jednego dziecka (4,16 %) naczyniak wczesnodziecięcy występował w zakresie kończyny dolnej. U dwojga dzieci (8,33 %)

naczyniaki wczesnodziecięce były zlokalizowane w okolicy moczowo-płciowej (ryc. 10).



Rycina 10. Lokalizacja naczyniaków w grupie leczonej kortykosteroidami.

U 18 pacjentów (75 %) występowały naczyniaki typu ogniskowego. U jednego dziecka (4,16 %) występowały mnogie naczyniaki ogniskowe. U innego dziecka (4,16 %) występował naczyniak segmentalny w zakresie segmentu III twarzy. U czworga pacjentów (16,66 %) występowały rozległe naczyniaki zlokalizowane w obrębie szyi, klatki piersiowej i kończyn górnych oraz policzka prawego bez cech typowych dla naczyniaków segmentalnych. Ryc. 11 przedstawia typ naczyniaków w grupie dzieci leczonych kortykosteroidami.

Spośród 24 dzieci leczonych kortykosteroidami 12 dzieci urodziło się z ciąży pierwszej, pięcioro dzieci z ciąży drugiej, dwoje dzieci z ciąży trzeciej, jedno dziecko z ciąży czwartej i jedno dziecko z ciąży piątej. Dla trojga pacjentów nie uzyskano danych. U jednego dziecka urodzonego z ciąży piątej i jednego dziecka z ciąży trzeciej stwierdzono wcześniejsze pojedyncze poronienie u matki.

Rycina 11. Typ naczyniaków w grupie dzieci leczonych kortykosteroidami..

W grupie dzieci leczonych kortykosteroidami 17 pacjentów urodziło się o czasie pomiędzy 37 a 42 tygodniem ciąży, dwoje pacjentów przedwcześnie, pomiędzy 33 a 36 tygodniem ciąży. Dla pięciorga pacjentów nie uzyskano danych. Średni czas trwania ciąży wynosił 38,7 tygodni z 95 % przedziałem ufności w zakresie od 37,6 do 39,6 tygodni. Odchylenie standardowe dla średniego czasu trwania ciąży wynosiło 0,5. Dwoje pacjentów urodziło się z masą ciała pomiędzy 1500 gramów a 2499 gramów, 16 pacjentów z masą ciała powyżej 2500 gramów. Dla sześciu pacjentów nie uzyskano danych. Średnia masa urodzeniowa wynosiła 3108,6 gramów z 95 % przedziałem ufności w zakresie od 2764,9 do 3452,3 gramów. Odchylenie standardowe dla średniej masy urodzeniowej wynosiło 162,9 gramów. Najmniejsza masa urodzeniowa wynosiła 1600 gramów, największa 4250 gramów. 19 z 24 pacjentów leczonych kortykosterydami urodziło się w stanie ogólnym dobrym osiągając od 8 do 10 punktów w skali APGAR. Dla pozostałych pięciorga pacjentów nie uzyskano danych odnośnie skali APGAR. Średnia liczba uzyskanych punktów w skali APGAR, ocenianej w 5 minucie życia dziecka, wynosiła 9,6 z 95 % przedziałem ufności w zakresie od 9,2 do 9,9 punktów. Odchylenie standardowe dla średniej liczby uzyskanych punktów wynosiło 0,2.

Siłami natury urodziło się 10 pacjentów, 11 pacjentów urodziło się poprzez cięcie cesarskie. Dla czworga dzieci nie ustalono rodzaju porodu.

Wskazaniami do wykonania cięcia cesarskiego w grupie dzieci leczonych kortykosteroidami były: położenie miednicowe płodu (jeden pacjent), położenie poprzeczne (jeden pacjent), ułożenie pośladkowe (troje pacjentów), zaburzenia tętna płodu (jeden pacjent), podejrzenie rozejścia się spojenia łonowego u matki dziecka (jeden pacjent), stan po cięciu (u matki jednego dziecka), zdwojenie macicy (u matki jednego dziecka), stan przedrzucawkowy (u matki jednego dziecka), inne nieokreślone wskazania matczyne (jeden pacjent). W wywiadzie ciążowym trzykrotnie stwierdzono powikłania ciąży w postaci krwawienia z dróg rodnych w czwartym tygodniu ciąży (u matki jednego dziecka), stanu przedrzucawkowego (u matki jednego dziecka) toksoplazmozy (u matki jednego dziecka).

III.2 Dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi leczone propranololem.

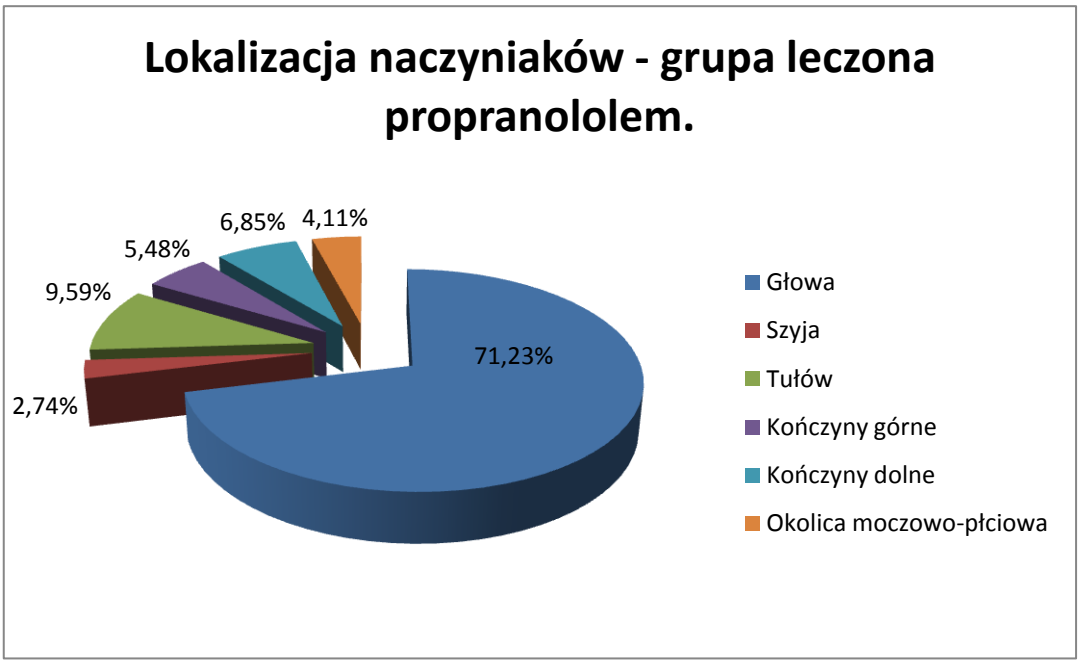
W grupie dzieci leczonych propranololem było 73 pacjentów, których wiek w momencie rozpoczęcia leczenia był w zakresie od 45 do 355 dni. Średni wiek dzieci wynosił 159,4 dni z 95 % przedziałem ufności w zakresie 142,5 – 176,2 dni. Odchylenie standardowe dla średniej wieku podczas rozpoczęcia wynosiło 72,2 dni.

W grupie badanej było 56 (76,7 %) dziewczynek i 17 chłopców (23,3 %). Analizując wskazania do rozpoczęcia leczenia w tej grupie u 11 pacjentów występowało zagrożenie utratą ważnych funkcji fizjologicznych w postaci przesłonięcia pola widzenia, czy rozwoju naczyniaków w obrębie palców rąk. U 38 pacjentów występowało ryzyko rozwoju trwałego defektu kosmetycznego w przypadku naczyniaków położonych w obrębie powiek, skrzydełek i szczytu nosa, małżowin usznych i warg. U 31 pacjentów występowało owrzodzenie na powierzchni naczyniaka.

Średnia wieku dzieci leczonych propranolonem po zakończeniu leczenia wynosiła 349,1 dni z 95 % przedziałem ufnosci w zakresie od 329,7 do 368,5 dni. Odchylenie standardowe dla średniej wieku dzieci podczas zakończenia leczenia wynosilo 83,3 dni. Średni czasu leczenia wynosił 189,7 dni z 95 % przedziałem ufności

w zakresie od 174,4 do 205,1 dni. Odchylenie standardowe dla średniej wynosiło 65,7 dni. Najkrótszy czas leczenia wynosił 64 dni, najdłuższy 507 dni.

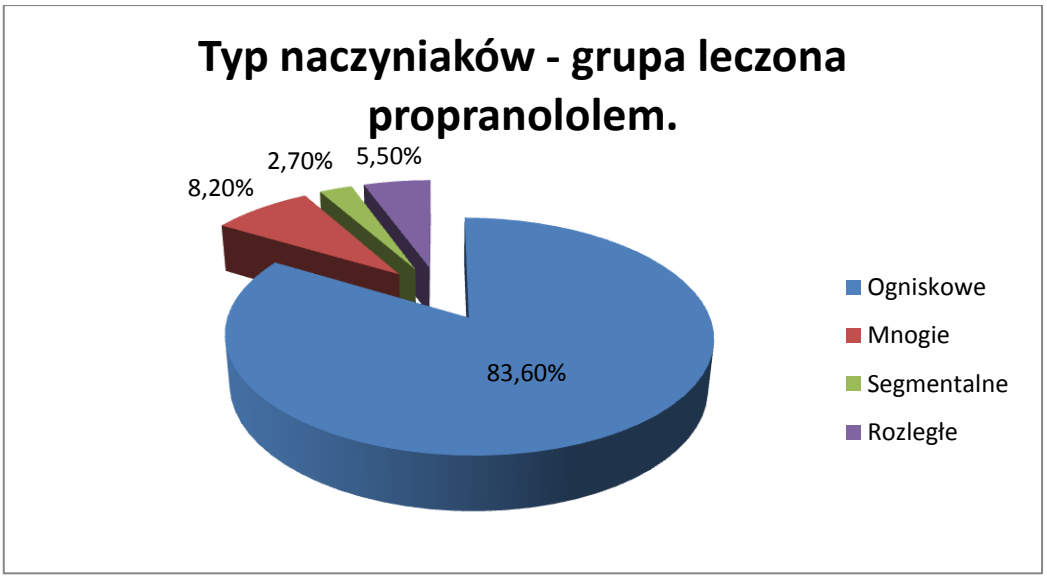
Spośród pacjentów leczonych propranololem u 52 dzieci (71,23 %) naczyniaki wczesnodziecięce były zlokalizowane w okolicy głowy z czego u 10 pacjentów w zakresie czerwieni wargowej. U dwojga dzieci (2,74 %) naczyniaki występowały w obrębie szyi. U siedmiorga dzieci (9,59 %) naczyniaki występowały w obrębie tułowia, u czworga dzieci (5,48 %) w obrębie kończyn górnych a u pięciorga dzieci (6,85 %) w obrębie kończyn dolnych. U trojga dzieci (4,11 %) naczyniaki występowały w okolicy moczowo-płciowej (ryc. 12).



Rycina 12. Lokalizacja naczyniaków w grupie leczonej propranololem.

W grupie dzieci leczonych propranololem u 61 (83,6 %) pacjentów stwierdzono obecność naczyniaków typu ogniskowego. U sześciorga (8,2 %) pacjentów występowały mnogie naczyniaki ogniskowe, u dwojga (2,7 %) pacjentów występował naczyniak segmentalny twarzy, a u czworga (5,5 %) pacjentów występowały rozległe naczyniaki. Ryc. 13 przedstawia typ naczyniaków w grupie dzieci leczonych propranololem. W grupie pacjentów leczonych propranololem 37 dzieci urodziło się

z ciąży pierwszej, 21 dzieci urodziło się z ciąży drugiej, ośmioro dzieci z ciąży trzeciej, jedno dziecko z ciąży czwartej, jedno dziecko z ciąży piątej i jedno dziecko z ciąży szóstej. Dla czworga dzieci nie ustalono danych. U czterech matek dzieci z ciąży drugiej, jednej matki dziecka z ciąży trzeciej i jednej matki dziecka z ciąży piątej stwierdzono pojedyncze poronienia wcześniejszych ciąż. Jedno dziecko urodziło się jako pierwsze z ciąży trzeciej i jedno dziecko urodziło się jako pierwsze z ciąży szóstej, po poronieniu wcześniejszych pięciu płodów. 60 dzieci urodziło się o czasie pomiędzy 37 a 42 tygodniem ciąży, 10 dzieci urodziło się przedwcześnie pomiędzy 26 a 36 tygodniem ciąży. Dla trojga dzieci nie uzyskano danych.



Rycina 13. Typ naczyniaków w grupie dzieci leczonych propranololem.

Dwoje dzieci urodziło się z masą ciała poniżej 1000 gramów, 16 pomiędzy 1500 a 2499 gramów i 52 powyżej 2500 gramów. Dla trojga dzieci nie uzyskano danych. Średni czas trwania ciąży wynosił 38,1 tygodni z 95 % przedziałem ufności w zakresie od 37,3 do 38,9 tygodni. Odchylenie standardowe dla średniego czasu trwania ciąży wynosiło 0,4. Średnia masa urodzeniowa dziecka wynosiła 2957,2 gramów z 95 % przedziałem ufności w zakresie od 2777,5 do 3136,9 gramów. Odchylenie standardowe dla średniej masy urodzeniowej wynosiło 90,1 gramów. Najmniejsza masa urodzeniowa wynosiła 660 gramów, największa 4600 gramów.

Dwoje pacjentów urodziło się w stanie ciężkim, osiągając 2 i 3 punkty w skali APGAR ocenianej w 5 minucie życia dziecka. Sześcioro pacjentów urodziło się w stanie średnim (skala APGAR pomiędzy 3 – 7 punktów), 61 w stanie dobrym. Dla pozostałych czworga pacjentów nie ustalono liczby uzyskanych punktów w skali APGAR. Średnia liczba uzyskanych punktów w skali APGAR wynosiła 9,2 z 95 % przedziałem ufności w zakresie od 8,8 do 9,6 punktów. Odchylenie standardowe dla średniej liczby uzyskanych punktów w skali APGAR wynosiło 0,2.

43 pacjentów urodziło się siłami natury, 26 pacjentów poprzez cięcie cesarskie. Wskazaniami do wykonania cięcia cesarskiego były: położenie miednicowe płodu (jeden pacjent), położenie poprzeczne (jeden pacjent), ułożenie pośladkowe (dwoje pacjentów), zagrożenie zamartwicą płodu (jeden pacjent), zaburzenia tętna płodu (jeden pacjent), brak postępu porodu (troje pacjentów) stan po cięciu (sześcioro pacjentów), wiek matki (jeden pacjent), dysproporcja płód-miednica, infekcja dróg rodnych matki wirusem brodawczaka ludzkiego (jeden pacjent), inne nieokreślone wskazania matczyne (jeden pacjent). Dla czworga pacjentów nie ustalono rodzaju porodu.

W grupie leczonej propranololem średnia czasu leczenia wynosiła 189,7 dni z 95 % przedziałem ufności w zakresie od 174,4 do 205,1 dni. Odchylenie standardowe dla średniej wynosiło 65,7 dni. Najkrótszy czas leczenia wynosił 64 dni, najdłuższy 507 dni.

III.3 Metody analizy materiału klinicznego.

U wszystkich dzieci oceniono wczesny stopień odpowiedzi na zastosowane leczenie farmakologiczne kortykosteroidami lub propranololem po miesiącu od rozpoczęcia leczenia farmakologicznego. Stopień wczesnej odpowiedzi oceniono jako:

- „brak efektu" w przypadku dalszej proliferacji naczyniaków,
- „średnią" w sytuacji zahamowania wzrostu naczyniaka, bez zmniejszenia objętości zmiany,
- „dobrą" w przypadku zaniku naczyniaka poniżej 10 %,
- „bardzo dobrą" w przypadku bardzo widocznego zaniku naczyniaka powyżej 10 % objętości.

Analizowano związek pomiędzy stopniem wczesnej odpowiedzi na zastosowane leczenie farmakologiczne z lokalizacją, typem naczyniaków, płcią i wiekiem dziecka w momencie rozpoczęcia leczenia, masą urodzeniową dzieci, rodzajem porodu, czasem trwania ciąży, liczbą uzyskanych punktów w skali APGAR i liczbą ciąż.

Odległą odpowiedź na zastosowane leczenie farmakologiczne oceniano według stopnia zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych. Wyszczególniono następujące grupy:

- „proliferacja" naczyniaka,
- „stabilizacja wzrostu" naczyniaka,
- „zanik < 50 %" objętości naczyniaka,
- „zanik od 50 – 75% objętości" naczyniaka,
- „zanik > 75 %" objętości naczyniaka obejmujący również całkowity zanik.

Analizowano związek pomiędzy stopniem uzyskanej odległej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne z lokalizacją, typem naczyniaków, płcią i wiekiem dziecka momencie rozpoczęcia leczenia, całkowitym czasem leczenia, masą

urodzeniową dzieci, czasem trwania ciąży matki, liczbą uzyskanych punktów w skali APGAR, rodzajem porodu i liczbą ciąż.

Oceniono rodzaj występujących powikłań w zależności od zastosowanego leczenia farmakologicznego.

III.3.1 Metody analizy statystycznej

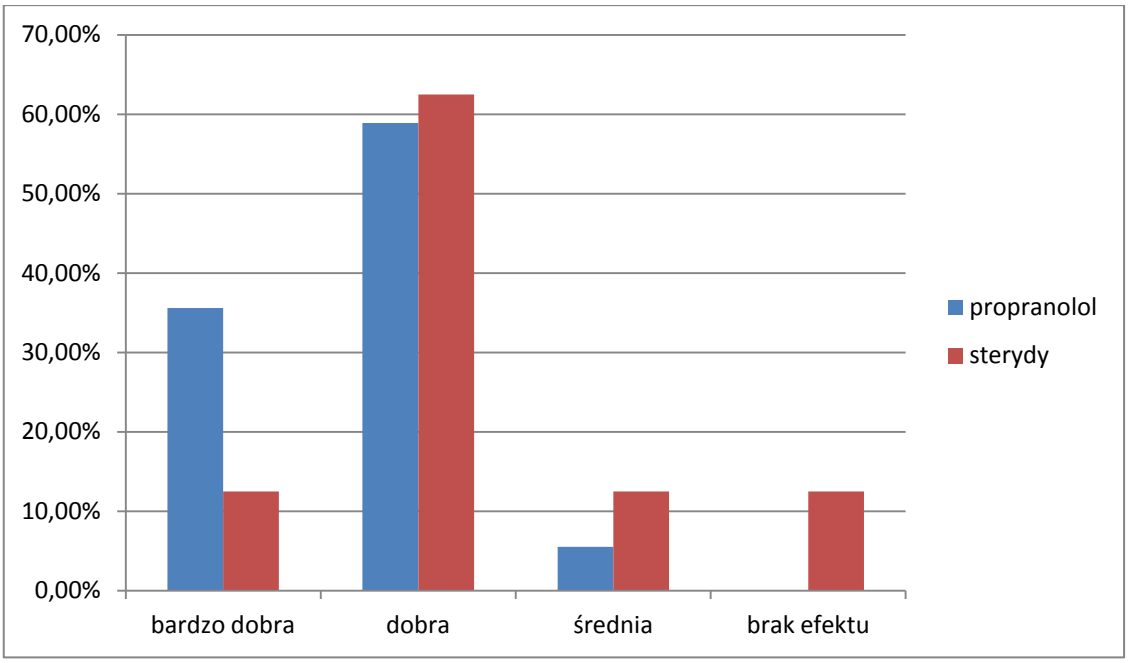
Analiza statystyczna była prowadzona z użyciem programu komputerowego STATISTICA w wersji 10.0 firmy Statsoft oraz arkusza kalkulacyjnego kalkulacyjnego EXCEL z pakietu Office 2007 firmy Microsoft. Obie grupy scharakteryzowano za pomocą metod statystyki opisowej. Dla danych jakościowych wyznaczono rozkłady częstości występowania badanych cech w wartościach bezwzględnych. Przy pomocy testu U Manna Whitneya porównano stopień uzyskanej wczesnej odpowiedzi na zastosowane leczenie farmakologiczne oraz stopień zaniku naczyniaków po zakończeniu leczenia. Dla zmiennych jakościowych dokonano oceny wpływu wybranych cech jakościowych na uzyskany stopień wczesnej odpowiedzi na zastosowane leczenie farmakologiczne i stopień zaniku naczyniaków po zakończeniu leczenia przy pomocy testu U Manna-Withneya. Dla zmiennych ilościowych dokonano oceny wpływu wybranych cech ilościowych na uzyskany stopień wczesnej odpowiedzi i stopień zaniku naczyniaków po zakończeniu leczenia poprzez wieloczynnikową analizę wariancji testem Fishera. We wszystkich wykonanych analizach statystycznych przyjęto wartość poziomu istotności p=0,05.

IV. Wyniki.

IV.1 Wpływ rodzaju leczenia farmakologicznego na wczesną odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych.

Po miesiącu leczenia kortykosteroidami bardzo dobrą odpowiedź kliniczną uzyskano u 12,5 % (troje) pacjentów, dobrą u 62,5 % (15) pacjentów), średnią u 12,5 % (troje) pacjentów, natomiast u 12,5 % (troje pacjentów) nie stwierdzono efektu zastosowanego leczenia farmakologicznego.

W przypadku dzieci leczonych propranololem u wszystkich pacjentów uzyskano odpowiedź na zastosowane leczenie farmakologiczne. Bardzo dobrą odpowiedź uzyskano u 35,6 % (26) pacjentów, dobrą u 58,9 % (43) pacjentów, średnią u 5,5 % (czworo) pacjentów. Największą różnicę w odpowiedzi na leczenie uzyskano w przypadku bardzo dobrej odpowiedzi – znaczenie więcej dzieci leczonych propranololem (35.6%) uzyskało taką odpowiedź w porównaniu do dzieci leczonych kortykosterydami (12.5%). Na ryc. 14 przedstawiono wczesną odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne u dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem.



Rycina 14. Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologicznie w grupie dzieci leczonych propranololem lub kortykosteroidami.

Stwierdzono występowanie istotnej zależności pomiędzy zastosowanym leczeniem farmakologicznym a efektem terapeutycznym po miesiącu od rozpoczęcia leczenia ($p<0.001$ dla obu leków). Zastosowanie propranololu skutkuje uzyskaniem wyższego odsetka dzieci z wczesną pozytywną odpowiedzią niż użycie kortykosteroidów.

IV.1.1 Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od lokalizacji.

Spośród 24 dzieci leczonych kortykosteroidami nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie u trojga z nich, u których naczyniaki były zlokalizowane w zakresie głowy (dwoje pacjentów) i tułowia (jeden pacjent). Średnią odpowiedź na zastosowane leczenie stwierdzono u trojga dzieci z naczyniakami zlokalizowanymi w zakresie głowy. Dobrą odpowiedź na zastosowane leczenie uzyskano u 15 dzieci z naczyniakami zlokalizowanymi w obrębie głowy (dziewięcioro pacjentów), tułowia (jeden pacjent), okolicy moczowo-płciowej (dwoje pacjentów), kończyny górnej (dwoje pacjentów) i kończyny dolnej (jeden pacjent). Bardzo dobrą odpowiedź uzyskano u trojga dzieci z naczyniakami zlokalizowanymi w obrębie głowy (dwoje pacjentów) i wargi górnej.

Spośród dzieci leczonych propranololem średnią odpowiedź na zastosowane leczenie stwierdzono u czworga dzieci z naczyniakami zlokalizowanymi w zakresie głowy (jeden pacjent) lub wargi górnej (troje pacjentów). Dobrą odpowiedź uzyskano u 43 dzieci z naczyniakami zlokalizowanymi w zakresie głowy (25 pacjentów), wargi dolnej (troje pacjentów), szyi (dwoje pacjentów), tułowia (czworo pacjentów), kończyny górnej (troje pacjentów), kończyny dolnej (pięcioro pacjentów) i okolicy moczowo-płciowej (jeden pacjent). Bardzo dobrą odpowiedź stwierdzono u 26 dzieci z naczyniakami zlokalizowanymi w zakresie głowy (16 pacjentów), wargi górnej (czworo pacjentów), tułowia (troje pacjentów), kończyny górnej (jeden pacjent) i okolicy moczowo-płciowej (dwoje pacjentów). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy lokalizacją naczyniaków w grupie dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Na ryc. 15 przedstawiono liczbę dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od ich lokalizacji.

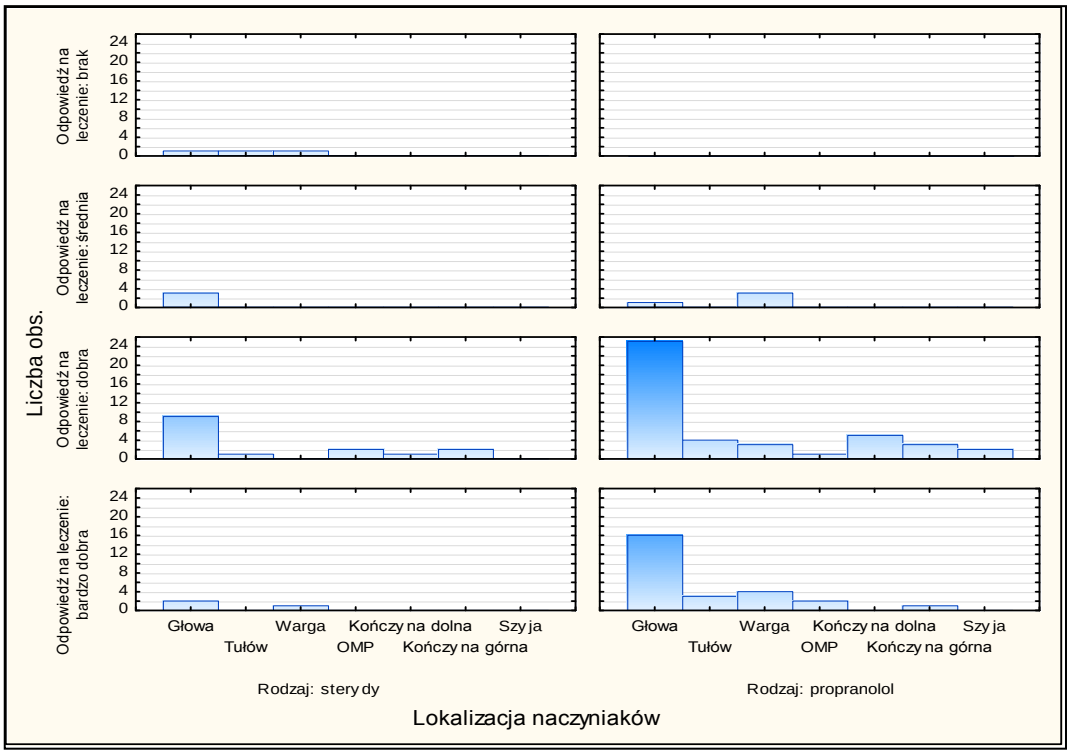
Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu uzyskanej wczesnej odpowiedzi na zastosowane leczenie farmakologiczne w zależności od lokalizacji naczyniaków pomiędzy grupą dzieci leczonych propranololem i grupą dzieci leczonych kortykosteroidami. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy lokalizacją naczyniaków wczesnodziecięcych a stopniem wczesnej odpowiedzi naczyniaków w zależności od zastosowanego leczenia.

IV.1.2 Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od typu naczyniaków.

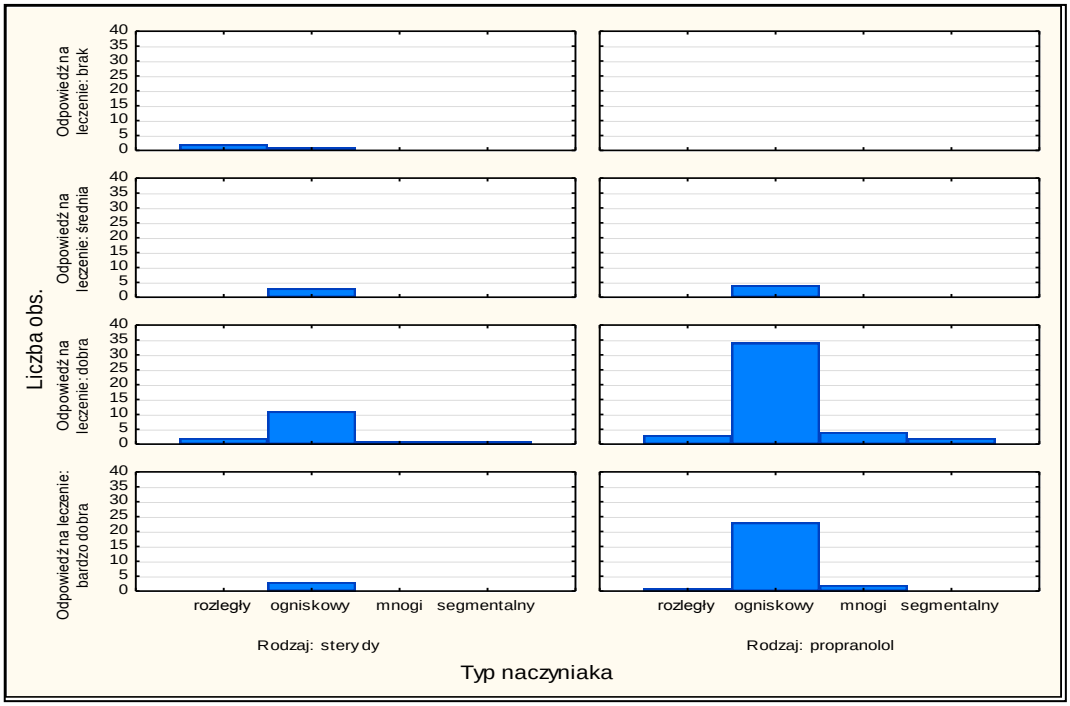
W grupie dzieci leczonych kortykosteroidami nie uzyskano wczesnej odpowiedzi na zastosowane leczenie farmakologiczne z dalszą proliferacją naczyniaków u dwojga dzieci z rozległymi naczyniakami oraz u jednego dziecka z naczyniakiem ogniskowym. Średnia odpowiedź na zastosowane leczenie kortykosteroidami wystąpiła u trojga dzieci z naczyniakami ogniskowymi. Dobrą odpowiedź na zastosowane leczenie uzyskano u dwojga dzieci z naczyniakami rozległymi, u 11 dzieci z naczyniakami ogniskowymi, u jednego dziecka z mnogimi naczyniakami i u jednego dziecka z naczyniakiem segmentalnym.

W grupie leczonej propranololem średnią odpowiedź na zastosowane leczenie stwierdzono u czworga pacjentów z naczyniakami ogniskowymi. Dobrą odpowiedź na zastosowane leczenie propranololem uzyskano u trojga dzieci z naczyniakami rozległymi, u 34 dzieci z naczyniakami ogniskowymi, u czworga dzieci z naczyniakami mnogimi i dwojga u dzieci z naczyniakami segmentalnymi. Bardzo dobrą odpowiedź stwierdzono u jednego dziecka z naczyniakiem rozległym, u 23 dzieci z naczyniakami ogniskowymi, u dwojga dzieci z naczyniakami mnogimi. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy typem naczyniaków w grupie dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Na ryc. 16 przedstawiono wczesną odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od typu naczyniaków.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu uzyskanej wczesnej odpowiedzi naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od typu naczyniaka pomiędzy grupą dzieci leczonych propranololem i grupą dzieci leczonych kortykosteroidami. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy typem naczyniaków a stopniem wczesnej odpowiedzi naczyniaków wczesnodziecięcych w obrębie grup dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. w zależności od rodzaju leczenia.



Rycina 15. Liczba dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od lokalizacji. (OMP – okolica moczowo-płciowa).



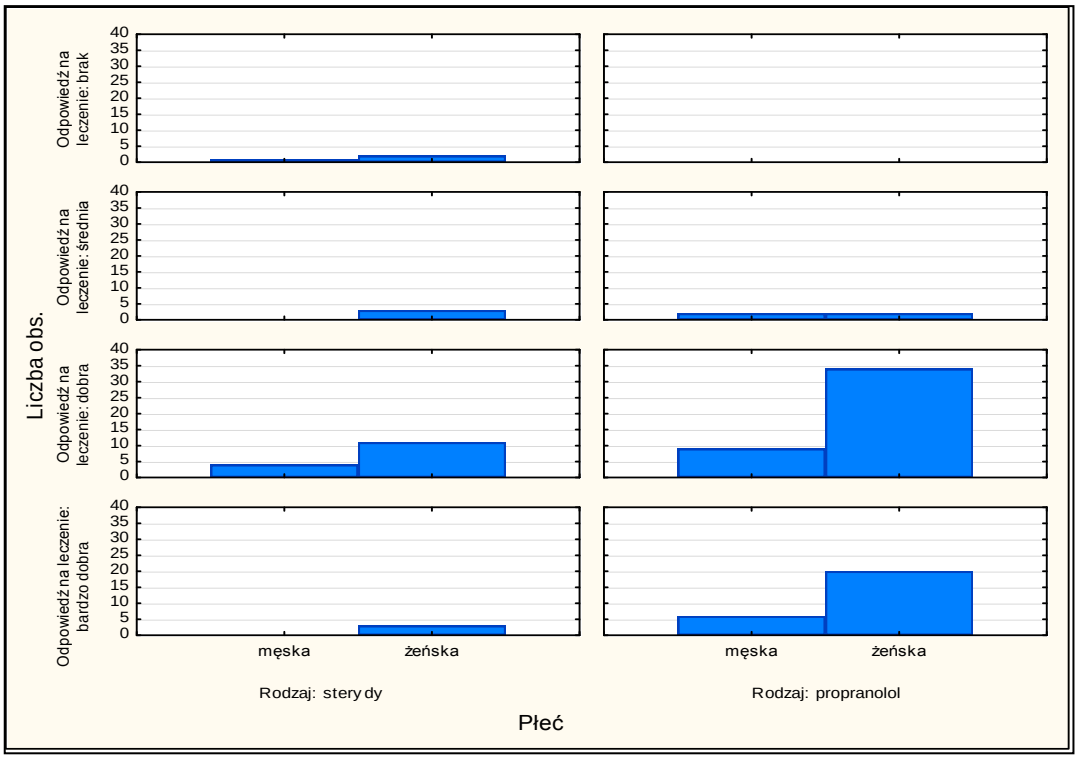
Rycina 16. Liczba dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od typu naczyniaków.

IV.1.3 Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od płci dzieci.

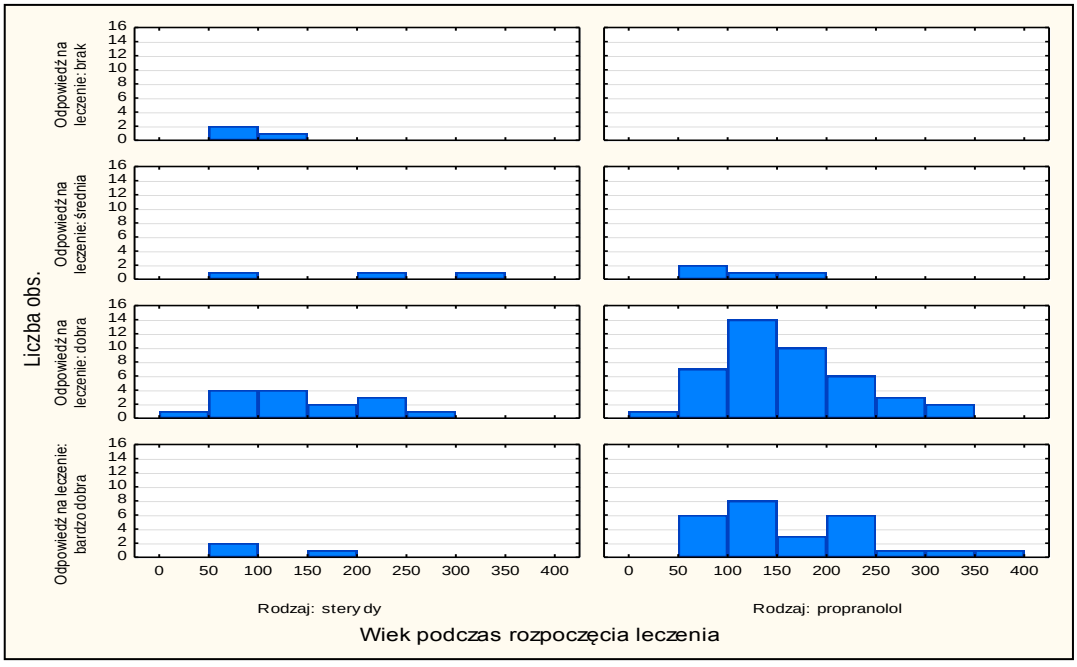
W grupie leczonej kortykosteroidami nie uzyskano odpowiedzi na zastosowane leczenie farmakologiczne u dwóch dziewczynek i u jednego chłopca. Średnią odpowiedź na leczenie stwierdzono u trzech dziewczynek. Dobrą odpowiedź uzyskano u 11 dziewczynek i u czterech chłopców. Natomiast bardzo dobrą odpowiedź zaobserwowano u trzech dziewczynek.

W grupie leczonej propranololem średnią odpowiedź na zastosowane leczenie farmakologiczne stwierdzono u dwóch dziewczynek i dwóch chłopców. Dobrą odpowiedź uzyskano u 34 dziewczynek i u dziewięciu chłopców. Bardzo dobrą odpowiedź stwierdzono u 20 dziewczynek i u sześciu chłopców. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w proporcji płci dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Na ryc. 17 przedstawiono liczbę dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od płci dzieci.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu uzyskanej wczesnej odpowiedzi naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od płci dzieci pomiędzy dziećmi leczonymi propranololem i dziećmi leczonymi kortykosteroidami. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy płcią dzieci a stopniem wczesnej odpowiedzi naczyniaków wczesnodziecięcych w zależności od zastosowanego leczenia.



Rycina 17. Liczba dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od płci dzieci.



Rycina 18. Liczba dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od wieku dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia.

IV.1.4 Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od wieku dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia.

W obu grupach wartości wieku dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia farmakologicznego przedstawiały rozkład normalny. W wykonanej wieloczynnikowej analizie wariancji nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy średnim wiekiem dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia w grupie leczonej kortykosteroidami lub propranololem.

W grupie leczonej kortykosterydami u 12,5 % (troje dzieci) nie uzyskano odpowiedzi na zastosowane leczenie farmakologiczne. Średni wiek tych dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 100,3 dni (SD 25,5 dni). U 12,5 % (troje dzieci) uzyskano odpowiedź średnią a średni wiek tych dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 205,3 dni (SD 116,4 dni). Z kolei dobrą i bardzo dobrą odpowiedź na leczenie uzyskano odpowiednio u 62,5 % (15 dzieci) i 12,5 % (troje dzieci), a średni wiek tych dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 142.5 dni (SD 64,8 dni) i 111.3 dni (SD 42,3 dni). W grupie leczonej propranololem u 5,5 % (czworo dzieci) uzyskano odpowiedź średnią a średni wiek tych dzieci wynosił 109,6 dni (SD 65,8 dni). U 58,9 % (43 dzieci) uzyskano odpowiedź dobrą odpowiedź na leczenie. Średni wiek tych dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 160,1 dni (SD 69,3 dni). Bardzo dobrą odpowiedź uzyskano u 35,6 % (26 dzieci) a średni wiek tych dzieci wynosił 165,9 dni (SD 77,2 dni). Na ryc. 18 przedstawiono wczesną odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od wieku dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia.

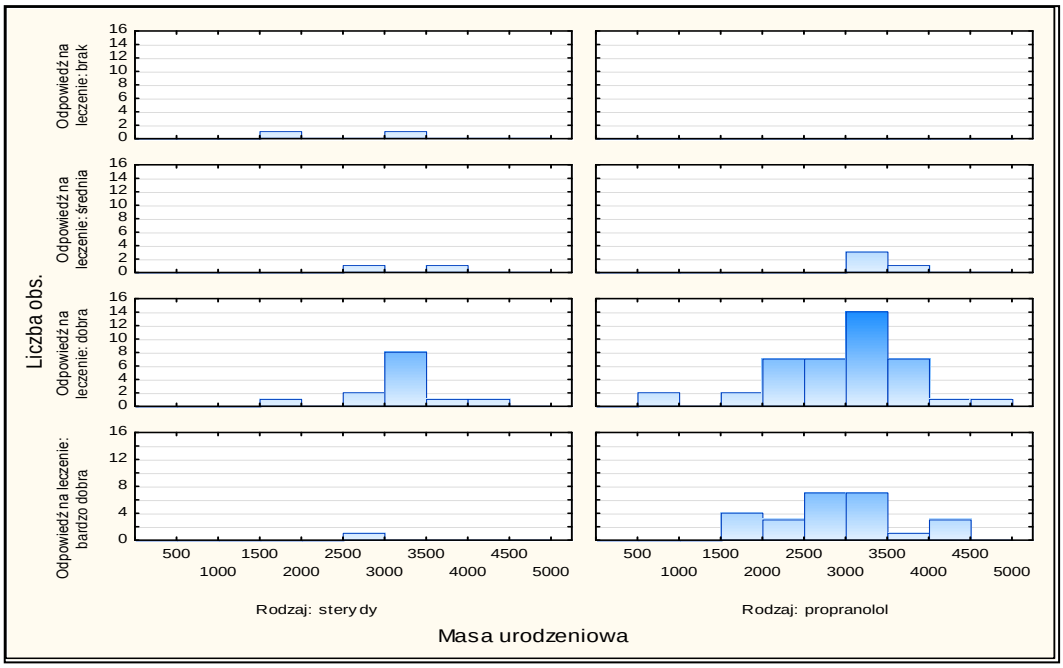
W wykonanej wieloczynnikowej analizie wariancji nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu uzyskanej wczesnej odpowiedzi naczyniaków na leczenie farmakologiczne w zależności od średniego wieku dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia pomiędzy grupą dzieci leczonych propranololem i grupą dzieci keczonych kortykosteroidami. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy wiekiem dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia a stopniem wczesnej odpowiedzi naczyniaków wczesnodziecięcych w obrębie grup dzieci leczonych propranololem lub kortykosteroidami.

IV.1.5 Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od masy urodzeniowej dzieci.

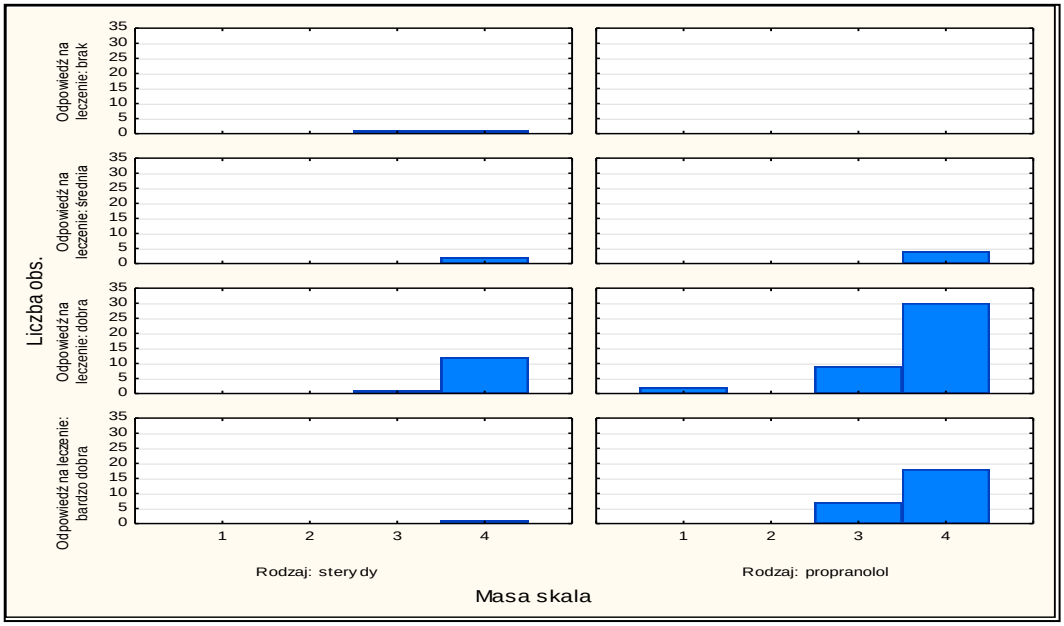
Średnia masa urodzeniowa dzieci leczonych kortykosterydami, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie wynosiła 2560 gramów (SD 1301). W grupie dzieci ze średnią odpowiedzią na zastosowane leczenie średnia masa urodzeniowa wynosiła 3380 gramów (SD 820). Natomiast u dzieci z dobrą i bardzo dobrą odpowiedzią średnia masa urodzeniowa wynosiła odpowiednio 3175 (SD 636) i 2800 gramów (jeden pacjent).

U dzieci leczonych propranololem, które cechowały się średnią, dobrą i bardzo dobrą odpowiedzią naczyniaka na leczenie średnia masa urodzeniowa wynosiła odpowiednio 3257.5 gramów (SD 198), 2953.2 gramów (SD 806) i 2915,6 gramów (SD 727). W wykonanej wieloczynnikowej analizie wariancji nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy średnią masą urodzeniową dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Ryc. 19 przedstawia liczbę dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od masy urodzeniowej dzieci natomiast rycina 20 przedstawia liczbę dzieci z wczesną odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od masy urodzeniowej dzieci w przedziałach: 1 – dzieci z ekstremalnie małą masą urodzeniową (poniżej 1000 gramów), 2 – dzieci z bardzo małą masą urodzeniową (1000-1499 gramów), 3 – dzieci z małą masą urodzeniową (1500-2499 gramów), 4 – dzieci z prawidłową masą urodzeniową powyżej 2500 gramów.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu uzyskanej wczesnej odpowiedzi naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od średniej masy urodzeniowej pomiędzy grupami dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy masą urodzeniową dzieci a stopniem zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w obrębie grup dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Powyższe zależności nie występowały również przy porównaniu grup dzieci z ekstremalnie niską masą urodzeniową, niską masą urodzeniową, niską masą urodzeniową i prawidłową masą urodzeniową.



Rycina 19. Liczba dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od masy urodzeniowej dzieci.



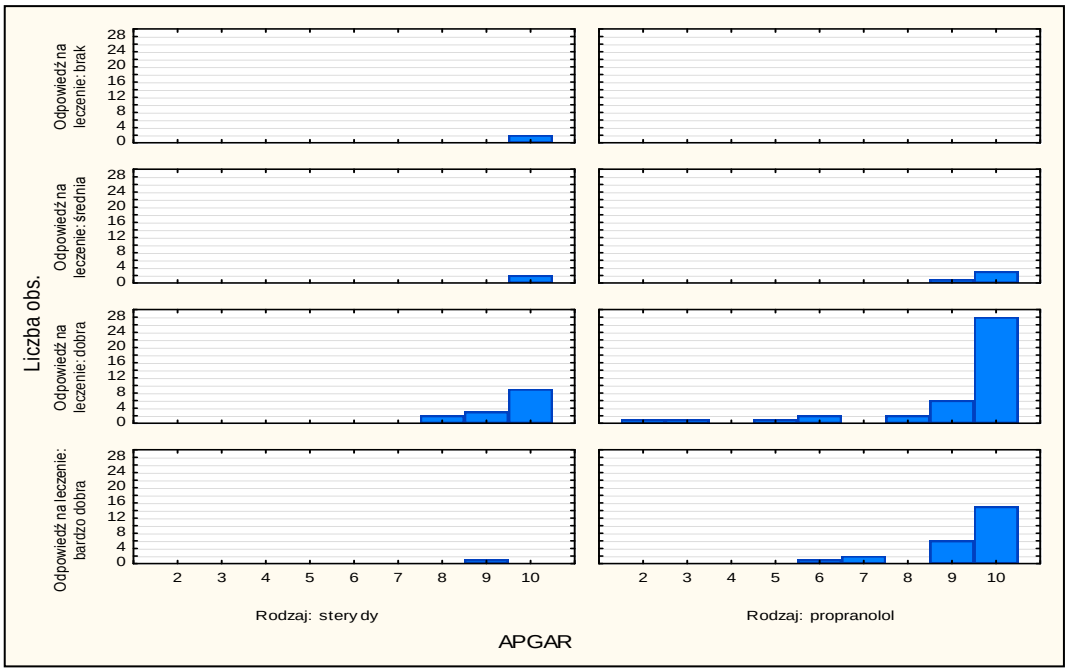
Rycina 20. Liczba dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od masy urodzeniowej dzieci w przedziałach: 1 – dzieci z ekstremalnie małą masą urodzeniową (poniżej1000 gramów), 2 – dzieci z bardzo małą masą urodzeniową (1000-1499 gramów), 3 – dzieci z małą masą urodzeniową (1500-2499 gramów), 4 – dzieci z prawidłową masą urodzeniową powyżej 2500 gramów.

IV.1.6 Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od liczby punktów uzyskanych przez dziecko w skali APGAR.

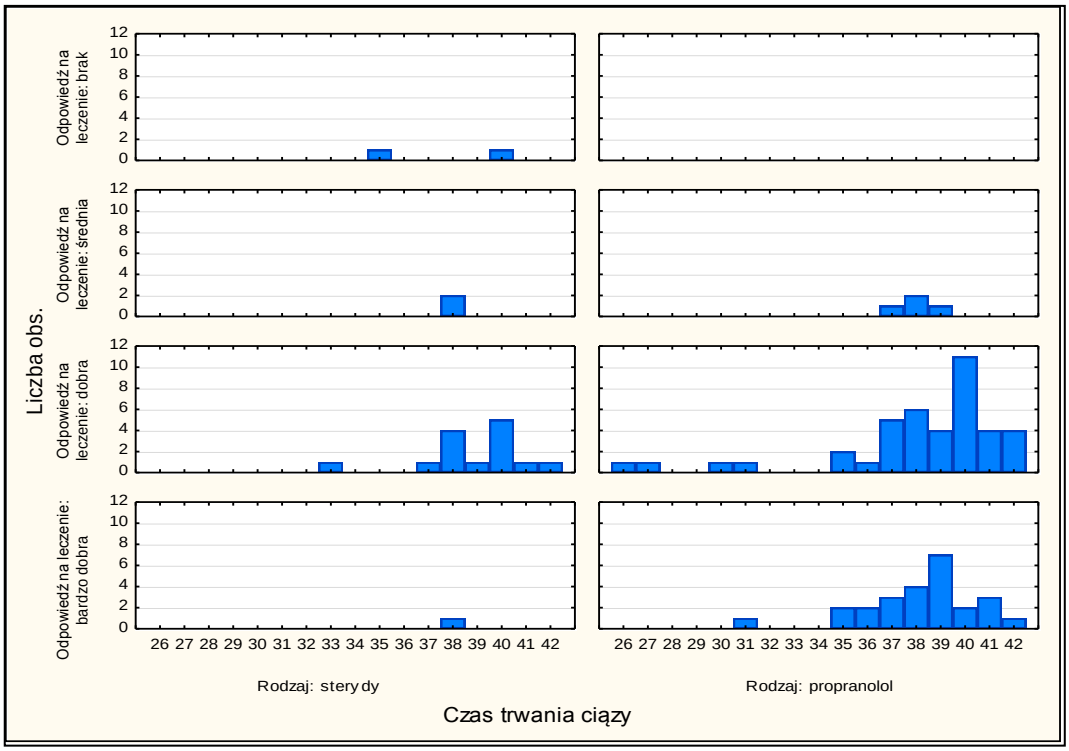
U dzieci leczonych kortykosteroidami, u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie średnia liczba punktów w skali APGAR wynosiła 10 (dwóch pacjentów, SD 0). U dzieci leczonych kortykosteroidami, które wykazały średnią odpowiedź naczyniaka na leczenie farmakologiczne średnia liczba punktów w skali APGAR wynosiła 10 (dwóch pacjentów, SD 0). W grupie dzieci z dobrą i bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie średnia liczba punktów w skali APGAR wynosiła odpowiednio 9,5 (14 pacjentów, SD 0,76) i 9 (jeden pacjent).

U dzieci leczonych propranololem, u których uzyskano średnią, dobrą i bardzo dobrą odpowiedź na leczenie średnia liczba punktów w skali APGAR wynosiła odpowiednio 9,75 (czworo pacjentów) i 9,33 (24 pacjentów). W wykonanej wieloczynnikowej analizie wariancji nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy średnią liczbą uzyskanych punktów w skali APGAR w grupie dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Na ryc. 21 przedstawiono liczbę dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od liczby punktów uzyskanych przez dziecko w skali APGAR.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu uzyskanej wczesnej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne w zależności od średniej liczby punktów uzyskanych w skali APGAR pomiędzy grupami dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy liczbą uzyskanych punktów w skali APGAR a stopniem wczesnej odpowiedzi naczyniaków wczesnodziecięcych w obrębie grup dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem.



Rycina 22. Liczba dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od liczby punktów uzyskanych przez dziecko w skali APGAR.



Rycina 22. Liczba dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od czasu trwania ciąży.

IV.I.7 Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od czasu trwania ciąży.

Dwoje dzieci leczone kortykosterydami, u których nie było odpowiedzi na leczenie urodzone były w 35 i 40 tygodniu ciąży. Innych dwoje dzieci, które średnio odpowiedziały na leczenie, urodzonych było w 38 tygodniu ciąży. Dzieci z dobrą odpowiedzią na leczenie urodzone były o czasie (średni czas trwania ciąży wynosił 38.8 tygodnia, 13 dzieci) z wyjątkiem jednego dziecka urodzonego w 33 tygodniu ciąży. Bardzo dobrą odpowiedź na leczenie uzyskano u jednego dziecka urodzonego w 38 tygodniu ciąży.

Dzieci leczone propranololem ze średnią, dobrą i bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie pochodziły z ciąż trwających średnio 38 tygodni. Największe zróżnicowanie czasu trwania ciąży od 26 do 42 tygodnia (41 pacjentów) zaobserwowano u dzieci z dobrą odpowiedzią na leczenie. Dzieci z bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie, z wyjątkiem jednego dziecka, pochodziły z ciąż trwających od 35 to 42 tygodnia. Na ryc. 22 przedstawiono liczbę dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od czasu trwania ciąży.

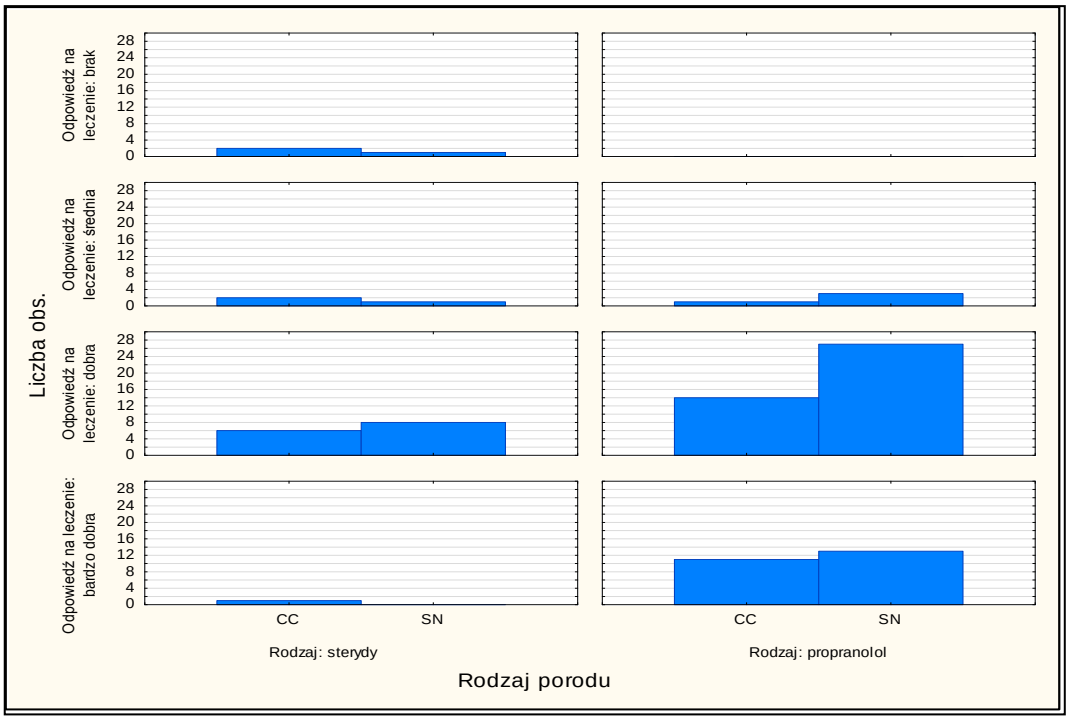
W wykonanej wieloczynnikowej analizie wariancji nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy średnim czasem trwania ciąży a wczesną odpowiedzią naczyniaka na leczenie farmakologiczne niezależnie od sposobu leczenia.

IV.1.8 Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od rodzaju porodu.

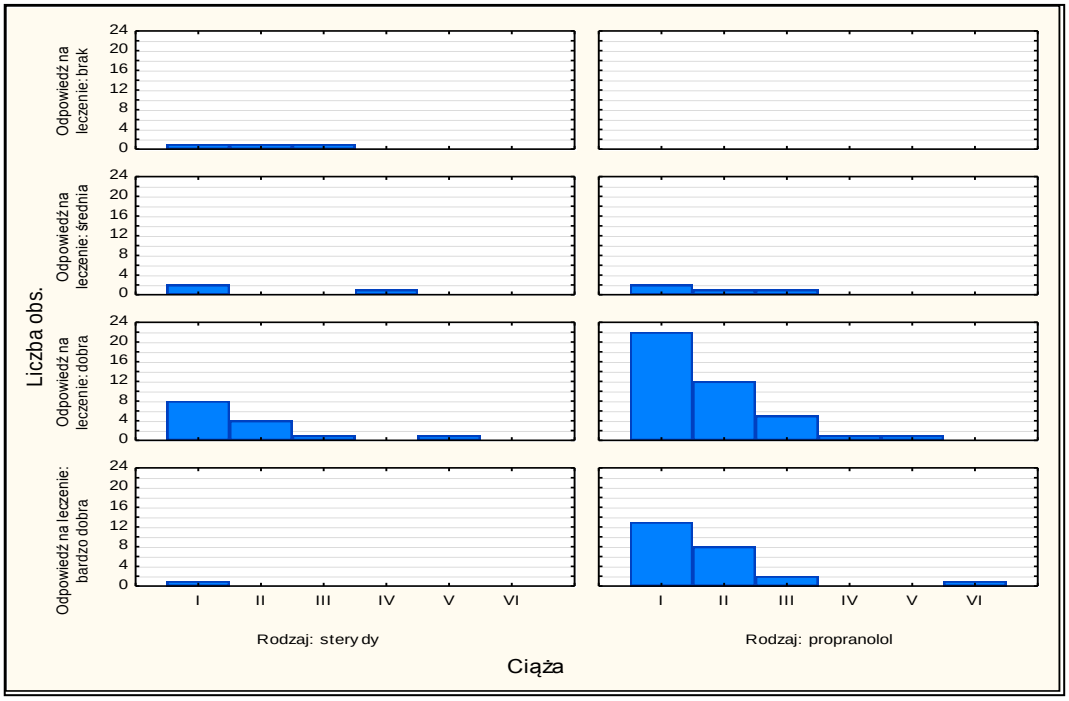
W grupie leczonej kortykosteroidami spośród twojga dzieci u których stwierdzono brak odpowiedzi na zastosowane leczenie dwoje urodziło się poprzez cięcie cesarskie a jedno dziecko siłami natury. W grupie dzieci z średnią odpowiedzią również dwoje dzieci urodziło się poprzez cięcie cesarskie, jedno dzieci siłami natury. Pośród dzieci leczonych kortykosteroidami z dobrą odpowiedzią sześcioro dzieci urodziło się poprzez cięcie cesarskie, natomiast ośmioro dzieci siłami natury. W grupie dzieci z bardzo dobrą odpowiedzią jedno dziecko urodziło się cięciem cesarskim.

W grupie leczonej propranololem: z średnią odpowiedzią na zastosowane leczenie farmakologiczne jedno dziecko urodziło się poprzez cięcie cesarskie, troje dzieci siłami natury. Pośród dzieci leczonych propranololem z dobrą odpowiedzią 14 dzieci urodziło się cięciem cesarskim, 27 dzieci siłami natury. W grupie dzieci leczonych propranololem z bardzo dobrą odpowiedzią 11 dzieci urodziło się cięciem cesarskim, a 13 siłami natury. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w liczbie dzieci urodzonych poprzez cięcie cesarskie lub siłami natury pomiędzy grupą dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Na ryc. 23 przedstawiono liczbę dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od rodzaju porodu.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu uzyskanej wczesnej odpowiedzi naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od rodzaju porodu pomiędzy grupami dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy rodzajem porodu a stopniem uzyskanej wczesnej odpowiedzi naczyniaków wczesnodziecięcych w obrębie grup dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem.



Rycina 23. Liczba dzieci z wczesna odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od rodzaju porodu. CC – poród poprzez cięcie cesarskie, SN – poród siłami natury.



Rycina 24. Liczba dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od liczby ciąż u matki dziecka.

IV.I.9 Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od liczby ciąż u matki dziecka.

W grupie leczonej kortykosteroidami z brakiem odpowiedzi troje dzieci urodziło się odpowiednio z ciąży pierwszej, drugiej i trzeciej. W grupie leczonej kortykosteroidami z średnią odpowiedzią dwoje dzieci urodziło się z ciąży pierwszej, jedno dziecko z ciąży czwartej. W grupie dzieci z dobrą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami ośmioro dzieci urodziło się z ciąży pierwszej, czworo dzieci z ciąży drugiej, jedno dziecko z ciąży trzeciej i jedno dziecko z ciąży piątej. W grupie dzieci z bardzo dobrą odpowiedzą w trakcie leczenia kortykosteroidami jedno dziecko urodziło się z ciąży pierwszej.

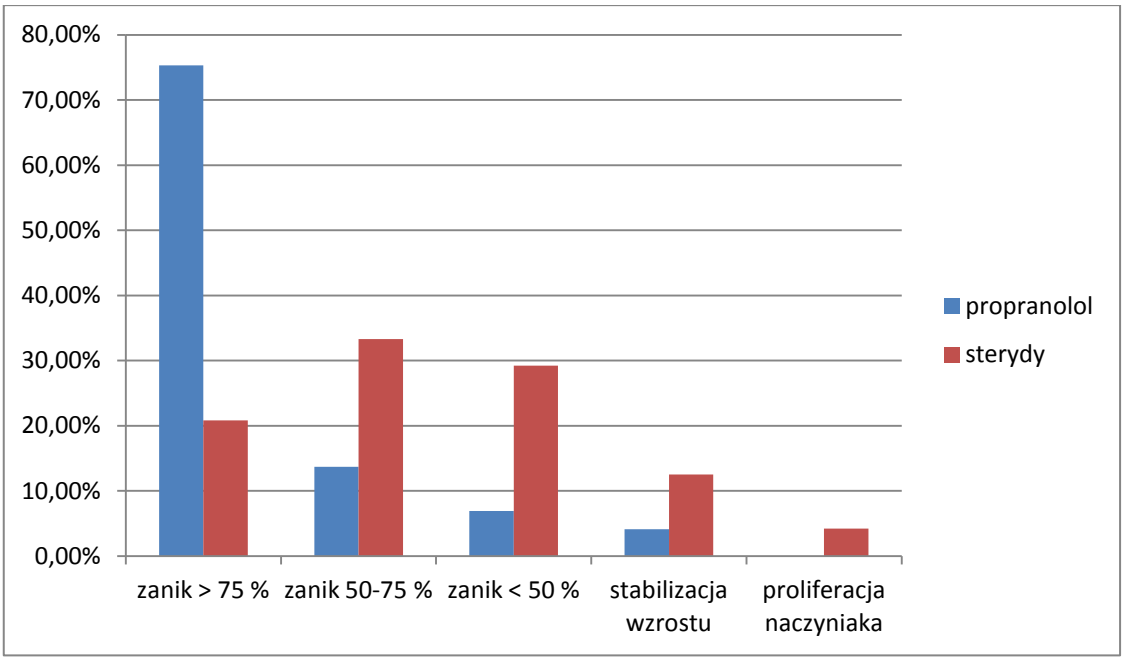
W grupie leczonej propranololem z średnią odpowiedzią na zastosowane leczenie dwoje dzieci urodziło się z ciąży pierwszej, jedno dziecko z ciąży drugiej i jedno dziecko z ciąży trzeciej. W grupie pacjentów leczonych propranololem z uzyskaną dobrą odpowiedzią 22 dzieci urodziło się z ciąży pierwszej, 12 dzieci z ciąży drugiej, pięcioro dzieci z ciąży trzeciej, jedno dziecko z ciąży czwartej i jedno dziecko z ciąży piątej. W grupie dzieci leczonych propranololem z uzyskaną bardzo dobrą odpowiedzią 13 dzieci urodziło się z ciąży pierwszej, ośmioro dzieci z ciąży drugiej, dwoje dzieci z ciąży trzeciej i jedno dziecko z ciąży szóstej. Na ryc. 24 przedstawiono liczbę dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od liczby ciąż u matki dziecka.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu uzyskanej wczesnej odpowiedzi naczyniaków wczesnodziecięcych w zależności od liczby ciąż u matki dziecka pomiędzy grupami dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy liczbą kolejnych ciąż u matki dziecka a stopniem wczesnej odpowiedzi naczyniaków wczesnodziecięcych w obrębie grup dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem.

IV.2 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego.

Niezależnie od sposobu leczenia u wszystkich dzieci oceniano stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu terapii. Spośród dzieci leczonych kortykosteroidami u jednego pacjenta stwierdzono całkowity brak wrażliwości na zastosowaną terapię z dalszą „proliferacją" naczyniaka. U 12,5 % (troje pacjentów) uzyskano „stabilizację" wzrostu naczyniaka bez dalszej proliferacji i zaniku objętości naczyniaka. U 29,2 % (siedmioro pacjentów) obserwowano zanik poniżej 50 % objętości naczyniaka. U 33,3 % (ośmioro pacjentów) stwierdzono zanik od 50 do 75 % objętości naczyniaka. U 20,8 % (pięcioro pacjentów) stwierdzono zanik poniżej 75 % objętości naczyniaka lub całkowity zanik naczyniaków.

W grupie leczonej propranololem u żadnego dziecka nie obserwowano dalszej proliferacji naczyniaka. Stabilizację wzrostu uzyskano u 4,1 % (troje pacjentów). Zanik poniżej 50 % objętości naczyniaka stwierdzono u 6,9 % (pięcioro pacjentów). U 13,7 % (10 pacjentów) stwierdzono zanik od 50 do 75 % objętości naczyniaka. Zanik powyżej 75 % objętości naczyniaka lub całkowity zanik naczyniaków stwierdzono u 75,3 % (55 pacjentów). Na ryc. 25 przedstawiono stopnień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego przy użyciu kortykosteroidów lub propranololu.



Rycina 25. Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w grupie leczonej propranololem lub kortykosteroidami.

Stwierdzono występowanie istotnej zależności pomiędzy zastosowanym leczeniem farmakologicznym a uzyskanym zanikiem naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia ($p<0,001$) Zastosowanie propranololu skutkuje uzyskaniem wyższego stopnia zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych niż użycie kortykosteroidów.

IV.2.1 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od lokalizacji naczyniaków.

Spośród 24 dzieci leczonych kortykosteroidami u jednego dziecka stwierdzono dalszą proliferację naczyniaka położonego w zakresie głowy. Stabilizację wzrostu naczyniaków uzyskano u trojga dzieci z lokalizacją zmian w zakresie tułowia (jeden pacjent), wargi dolnej (jeden pacjent) i okolicy moczowo-płciowej (jeden pacjent). Zanik mniejszy niż 50 % objętości naczyniaka stwierdzono u siedmiorga dzieci z lokalizacją naczyniaków w zakresie głowy (pięcioro pacjentów), tułowia (jeden pacjent) i kończyny dolnej (jeden pacjent). Zanik od 50 do 75 % objętości naczyniaka stwierdzono u ośmiorga dzieci z lokalizacją naczyniaków w zakresie głowy (sześcioro pacjentów), wargi górnej (jeden pacjent) i okolicy moczowo-płciowej (jeden pacjent). Zanik powyżej 75 % objętości lub całkowity zanik naczyniaka stwierdzono u pięciorga dzieci z lokalizacją zmian w zakresie głowy (troje pacjentów) i kończyny górnej (dwoje pacjentów).

Spośród dzieci leczonych propranololem stabilizację wzrostu naczyniaków stwierdzono u trojga dzieci z lokalizacją zmian w zakresie głowy (jeden pacjent) i wargi górnej (dwoje pacjentów). Zanik mniejszy niż 50 % objętości naczyniaka stwierdzono u pięciorga dzieci z lokalizacją zmian w zakresie głowy (czworo pacjentów) i tułowia (jeden pacjent). Zanik od 50 do 75 % objętości naczyniaka stwierdzono u 10 dzieci z lokalizacją naczyniaków w zakresie głowy (troje pacjentów), wargi dolnej (jeden pacjent), wargi górnej (dwoje pacjentów), kończyny górnej (dwoje pacjentów), kończyny dolnej (jeden pacjent) i okolicy moczowo-płciowej (jeden pacjent). Zanik powyżej 75 % objętości lub całkowity zanik naczyniaka stwierdzono u 55 pacjentów z lokalizacją zmian w zakresie głowy (34 pacjentów), warg (pięcioro pacjentów), szyi (dwoje pacjentów), tułowia (sześcioro pacjentów), kończyny górnej (dwoje pacjentów), kończyny dolnej (czworo pacjentów) i okolicy moczowo-płciowej (dwoje pacjentów). Na ryc. 26 przedstawiono liczbę dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od lokalizacji naczyniaków.

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w lokalizacji naczyniaków w grupie dzieci leczonych propranololem z zanikiem od 50 do 75 % objętości naczyniaka a grupą dzieci leczonych propranololem z zanikiem powyżej 75 % objętości lub całkowitym zanikiem naczyniaków (p=0,043). W grupie dzieci z zanikiem powyżej 75 % objętości lub całkowitym zanikiem naczyniaki częściej były zlokalizowane w okolicy głowy.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stopniu uzyskanego zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia w zależności od lokalizacji naczyniaków pomiędzy grupami dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Nie stwierdzono zależności pomiędzy lokalizacją naczyniaków wczesnodziecięcych a stopniem zaniku naczyniaków po zakończeniu leczenia w obrębie grupy dzieci leczonych kortykosteroidami.

IV.2.2 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od typu naczyniaków.

W grupie dzieci leczonych kortykosteroidami dalszą proliferację stwierdzono u jednego dziecka z rozległym naczyniakiem położonym w zakresie głowy. Stabilizację wzrostu naczyniaków stwierdzono u trojga dzieci z naczyniakiem rozległym (jeden pacjent), naczyniakiem ogniskowym (jeden pacjent) i naczyniakami mnogimi (jeden pacjent). Zanik mniejszy niż 50 % objętości naczyniaka stwierdzono u siedmiorga dzieci z naczyniakami ogniskowymi. Zanik od 50 do 75 % objętości naczyniaka stwierdzono u ośmiorga dzieci z naczyniakami ogniskowymi (siedmiu pacjentów) i naczyniakiem segmentalnym (jeden pacjent). Zanik powyżej 75 % objętości lub całkowity zanik naczyniaka stwierdzono u pięciorga dzieci z naczyniakami rozległymi kończyn górnych (dwoje pacjentów) i ogniskowymi (troje pacjentów).

W grupie leczonej propranololem stabilizację wzrostu zmian stwierdzono u trojga dzieci z naczyniakami o typie ogniskowym. Zanik poniżej 50 % objętości naczyniaka stwierdzono u pięciorga dzieci z naczyniakami ogniskowymi. Natomiast zanik od 50 do 75 % objętości naczyniaka stwierdzono u 10 dzieci z naczyniakami ogniskowymi (siedmioro pacjentów), rozległymi (dwoje pacjentów) i mnogimi

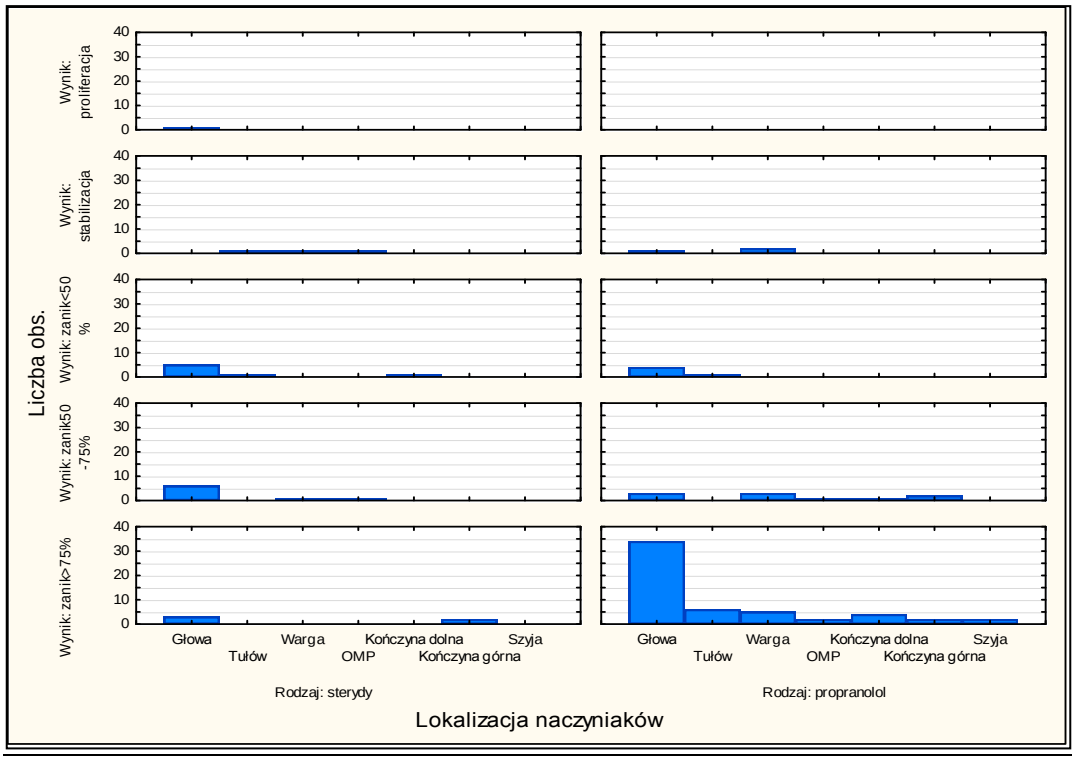
ogniskowymi (jeden pacjent). Zanik powyżej 75 % objętości lub całkowity zanik naczyniaka stwierdzono u 55 dzieci z naczyniakami ogniskowymi (43 ogniskowymi), mnogimi ogniskowymi (dziewięcioro pacjentów), segmentalnymi (dwoje pacjentów) i rozległymi (dwoje pacjentów). Na ryc. 27 przedstawiono liczbę dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od typu naczyniaków.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu uzyskanego zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od typu naczyniaków pomiędzy grupami dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy typem naczyniaków a stopniem zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w obrębie grup dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem.

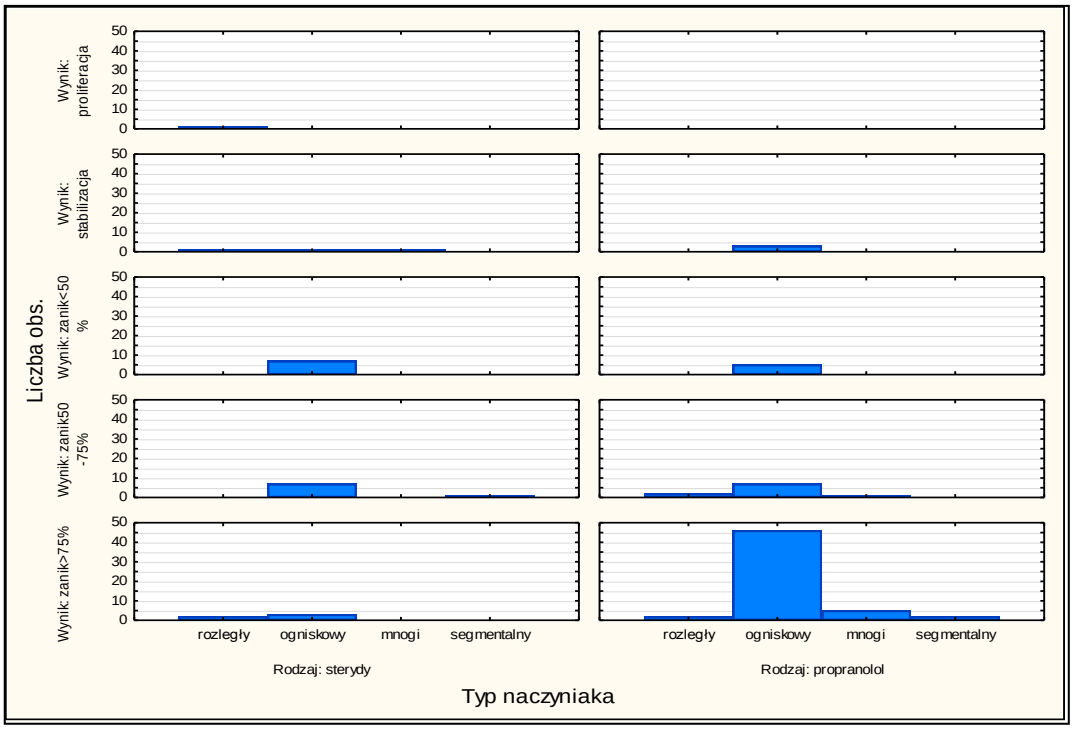
IV.2.3 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od płci dzieci.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy proporcją płci dzieci w grupie dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem.

W grupie leczonej kortykosteroidami dalszą proliferację naczyniaka stwierdzono u jednego chłopca. Stabilizację wzrostu naczyniaków uzyskano u trzech dziewczynek. Zanik poniżej 50 % objętości naczyniaka stwierdzono u sześciu dziewczynek i u jednego chłopca. Zanik od 50 do 75 % objętości naczyniaka wystąpił u siedmiu dziewczynek i jednego chłopca. Zanik powyżej 75 % objętości lub całkowity zanik naczyniaka stwierdzono u trzech dziewczynek i dwóch chłopców.



Rycina 26. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od lokalizacji naczyniaków (OMP – okolica moczowo-płciowa).



Rycina 27. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od typu naczyniaków.

W grupie leczonej propranololem stabilizację wzrostu naczyniaków stwierdzono u dwóch dziewczynek i jednego chłopca. Zanik poniżej 50 % objętości naczyniaka wykazano u czterech dziewczynek i jednego chłopca. Zanik od 50 do 75 % objętości naczyniaka wystąpił u 10 dziewczynek. Natomiast zanik powyżej 75 % objętości naczyniaka lub całkowity zanik stwierdzono u 40 dziewczynek i 15 chłopców. Ryc. 28 przedstawia liczbę dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od płci dzieci.

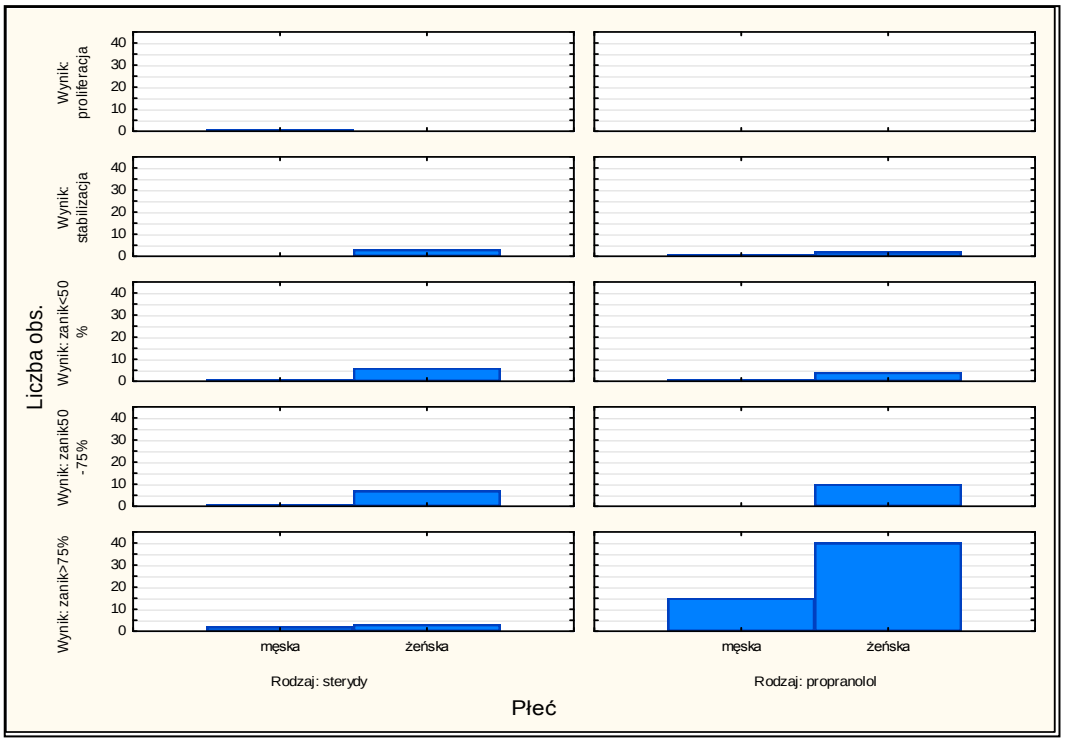
Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu uzyskanego zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia w zależności od płci pomiędzy grupami dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy płcią dzieci a stopniem zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w obrębie grup dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem.

IV.2.4 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia w zależności od wieku dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia farmakologicznego.

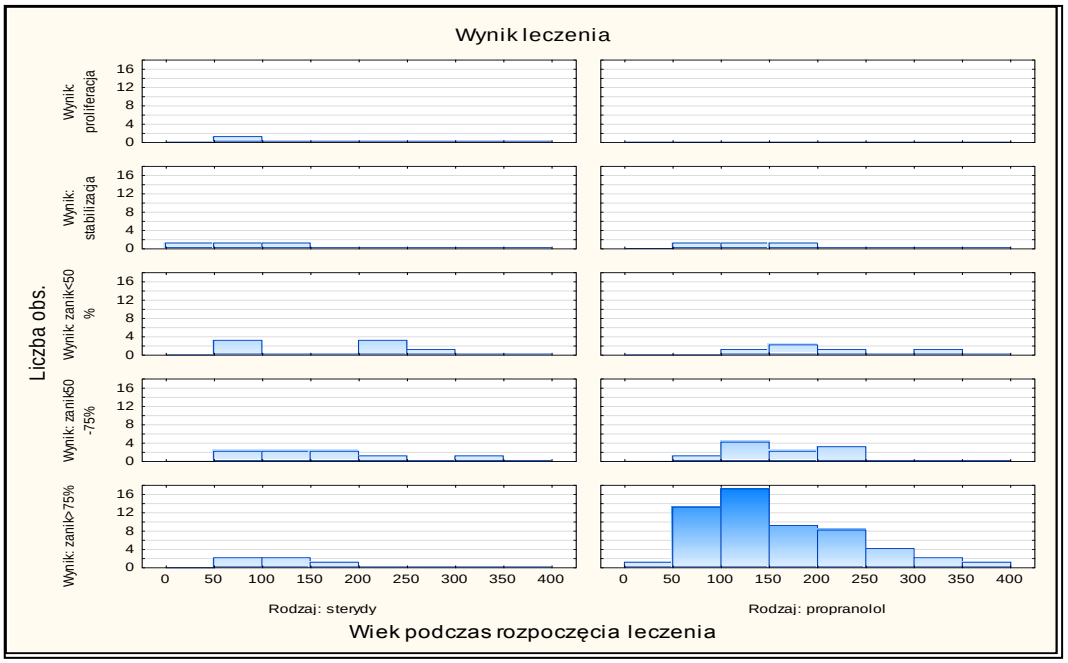
W grupie leczonej kortykosteroidami u 4,2 % (jeden pacjent) stwierdzono dalszą proliferację naczyniaka. Leczenie kortykosteroidami u tego pacjenta rozpoczęto w wieku 92 dni. Stabilizację wzrostu naczyniaków uzyskano u 12,5 % (troje pacjentów), a średni wiek tych dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia farmakologicznego wynosił 86,3 dni (SD 39,9). Zanik poniżej 50% objętości stwierdzono u 29,2 % (siedmioro pacjentów). Średni wiek tych dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 171,4 dni (SD 81,1). Zanik od 50 do 75 % objętości naczyniaka uzyskano u 33,3 % (ośmioro pacjentów), a średni wiek tych dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 157,8 dni (SD 75,1). Zanik powyżej 75 % objętości naczyniaka lub całkowity zanik naczyniaka stwierdzono u 20,8 % (pięcioro pacjentów). Średni wiek tych dzieci wynosił 115,2 dni (SD 36,0)

W grupie leczonej propranololem stabilizację wzrostu naczyniaka uzyskano u 4,1 % (troje pacjentów) a średni wiek tych dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia farmakologicznego wynosił 129 dni (SD 70,5). Zanik poniżej 50 % objętości stwierdzono u 6,9 % (pięcioro pacjentów) z średnią wieku 197,4 dni (71,7). Zanik od 50 do 75 % objętości naczyniaka uzyskano u 13,7 % (10 dzieci), a średni wiek tych dzieci wynosił 157,4 dni (55,9). Natomiast zanik powyżej 75 % objętości naczyniaka lub całkowity stwierdzono u 75,3 % (55 dzieci), u których średni wiek wynosił odpowiednio 157,4 (SD 55,9) i 157,9 dni (75,3). Ryc. 29 przedstawia liczbę dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia w zależności od wieku dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia farmakologicznego.

W wykonanej wieloczynnikowej analizie wariancji nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu uzyskanego zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia w zależności od średniego wieku dzieci podczas rozpoczęcia leczenia farmakologicznego pomiędzy grupami dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy wiekiem dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia a stopniem zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w obrębie grup dzieci leczonych propranololem lub kortykosteroidami.



Rycina 28. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od płci dzieci.



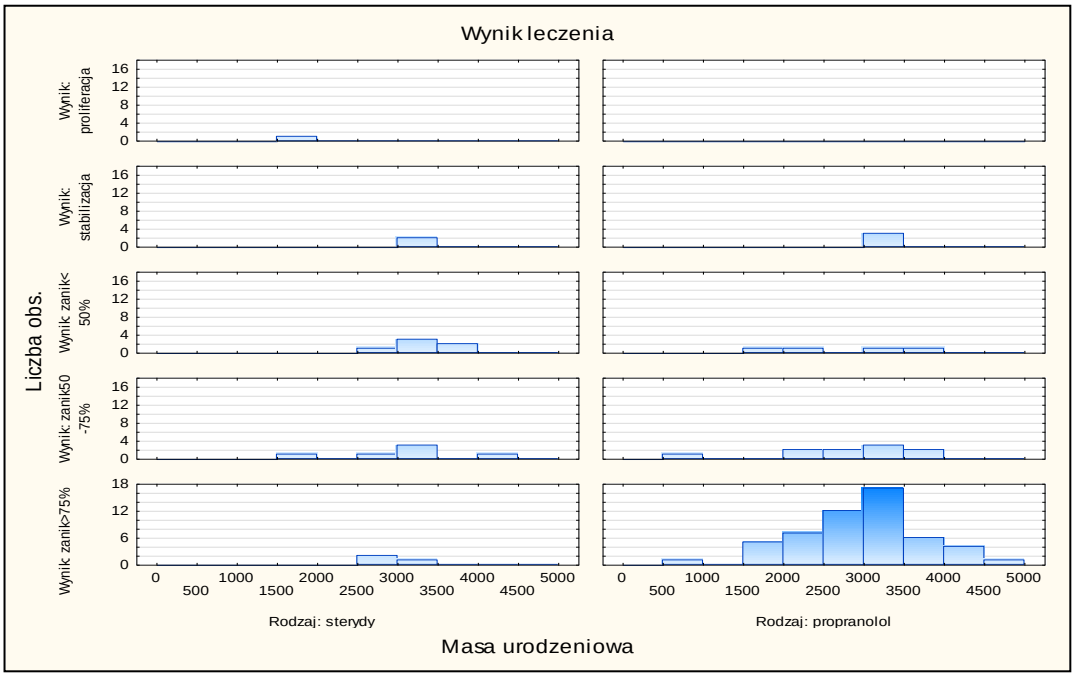
Rycina 29. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia w zależności od wieku dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia farmakologicznego.

IV.2.5 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od masy urodzeniowej dzieci.

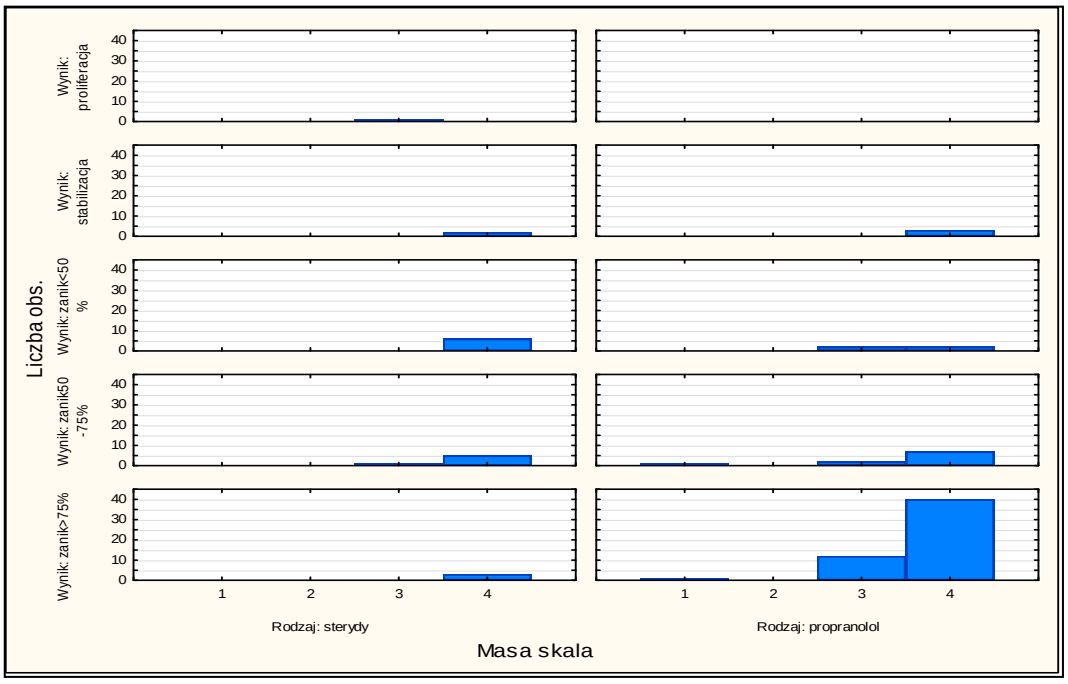
W grupie leczonej kortykosteroidami dalszą proliferację stwierdzono u jednego dziecka z masą urodzeniową 1640 gramów. Stabilizację wzrostu naczyniaków uzyskano u dwojga dzieci z średnią masą urodzeniową wynoszącą 3340 gramów (SD 198). W grupie dzieci z zanikiem poniżej 50 % objętości naczyniaka średnia masa urodzeniowa wynosiła 3314 gramów (sześcioro pacjentów, SD 485,8). Natomiast w grupie dzieci z zanikiem od 50 do 75 % objętości naczyniaka i zanikiem powyżej 75 % objętości lub całkowitym zanikiem naczyniaka średnia masa urodzeniowa wynosiła odpowiednio 3108,3 gramów (SD 899,1) i 3033,3 (SD 404) gramów.

W grupie leczonej propranololem stabilizację wzrostu naczyniaka uzyskano u trojga dzieci z średnią masą urodzeniową wynoszącą 3153,3 gramów (SD 77,67). Zanik poniżej 50 % objętości naczyniaka stwierdzono u czworga dzieci z średnią masą urodzeniową wynoszącą 2920 gramów (SD 920,5). W grupie dzieci z zanikiem od 50 do 75 % objętości naczyniaka średnia masa urodzeniowa wynosiła 2802,5 gramów (10 pacjentów, SD 871), a w grupie dzieci z zanikiem powyżej 75 % objętości lub całkowitym zanikiem naczyniaka średnia masa urodzeniowa wynosiła 2978,1 gramów (53 pacjentów, SD 752,4).

Rycina 30 przedstawia liczbę dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od masy urodzeniowej dzieci, natomiast rycina 31 przedstawia liczbę dzieci z kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od masy urodzeniowej dzieci w przedziałach: 1 – dzieci z ekstremalnie małą masą urodzeniową (poniżej 1000 gramów), 2 – dzieci z bardzo małą masą urodzeniową (1000-1499 gramów), 3 – dzieci z małą masą urodzeniową (1500-2499 gramów), 4 – dzieci z prawidłową masą urodzeniową powyżej 2500 gramów.



Rycina 30. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od masy urodzeniowej dzieci.



Rycina 31. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od masy urodzeniowej dzieci w przedziałach: 1 – dzieci z ekstremalnie małą masą urodzeniową (poniżej 1000 gramów), 2 – dzieci z bardzo małą masą urodzeniową (1000-1499 gramów), 3 – dzieci z małą masą urodzeniową (1500-2499 gramów), 4 – dzieci z prawidłową masą urodzeniową powyżej 2500 gramów.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od średniej masy urodzeniowej pomiędzy grupami dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy masą urodzeniową dzieci a stopniem zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w obrębie grup dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Powyższe zależności nie występowały również przy porównaniu grup dzieci z ekstremalnie mała masą urodzeniową, małą masą urodzeniową, niską masą urodzeniową i prawidłową masą urodzeniową.

IV.2.6 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od liczby punktów uzyskanych przez dziecko w skali APGAR.

W grupie leczonej kortykosteroidami dalszą proliferację stwierdzono u jednego dziecka które uzyskało 10 punktów w skali APGAR. U dzieci, u których uzyskano stabilizację wzrostu naczyniaków średnia liczba uzyskanych punktów w skali APGAR również wynosiła 10. W grupie dzieci otrzymujących kortykosteroidy z zanikiem poniżej 50 % objętości naczyniaka średnia liczba uzyskanych punktów w skali APGAR wyniosła 9,3. Natomiast w grupie dzieci z zanikiem od 50 do 75 % objętości naczyniaka i w grupie dzieci z zanikiem powyżej 75 % objętości lub całkowitym zanikiem naczyniaka średnia liczba uzyskanych punktów wynosiła 9,7.

W grupie dzieci leczonych propranololem i stabilizacją wzrostu naczyniaka średnia liczba uzyskanych punktów w skali APGAR wynosiła 9,7. Średnia liczba uzyskanych punktów w grupie dzieci z zanikiem poniżej 50 % objętości naczyniaka wynosiła 8,5. W grupie dzieci z zanikiem od 50 do 75 % objętości naczyniaka średnia liczba uzyskanych punktów w skali APGAR wynosiła 9,1, natomiast w grupie dzieci z zanikiem powyżej 75 % objętości lub całkowitym zanikiem naczyniaka średnia liczba uzyskanych punktów w skali APGAR wynosiła 9,6.

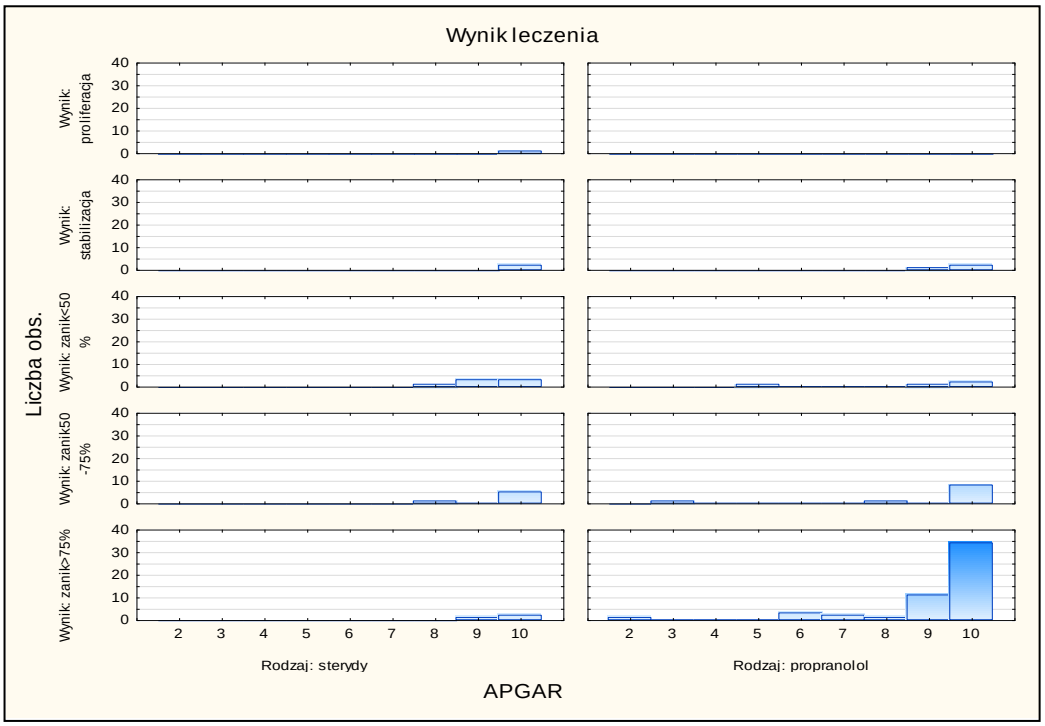
Ryc. 32 przedstawia liczbę dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od liczby punktów uzyskanych przez dziecko w skali APGAR.

W wykonanej wieloczynnikowej analizie wariancji nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia w zależności od liczby uzyskanych punktów w skali APGAR pomiędzy grupami dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy liczbą uzyskanych przez dziecko punktów w skali APGAR a stopniem zaniku naczyniaków po zakończeniu leczenia farmakologicznego w obrębie grup dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem.

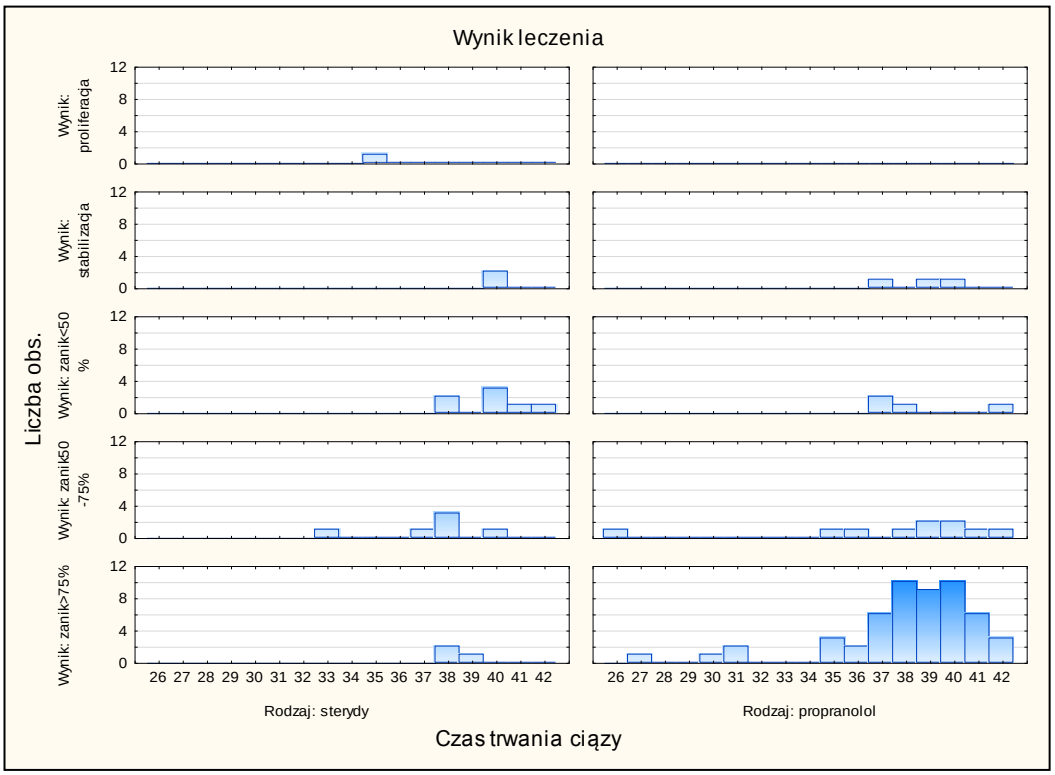
IV.2.7 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od czasu trwania ciąży.

W grupie leczonej kortykosteroidami jedno dziecko z dalszą proliferacją naczyniaka było urodzone po 35 tygodniach ciąży. Dwoje dzieci z uzyskaną stabilizację wzrostu naczyniaka urodziło się po 40 tygodniach ciąży. Dzieci z zanikiem poniżej 50 % objętości naczyniaka były urodzone o czasie (średni czas trwania ciąży wynosił 39,9 tygodni). Dzieci z zanikiem naczyniaka od 50 do 75 % objętości również były urodzone o czasie z wyjątkiem jednego dziecka urodzonego w 33 tygodniu ciąży (średni czas trwania ciąży w tej grupie pacjentów wynosił 37,4 tygodni). Natomiast w grupie dzieci z zanikiem powyżej 75 % objętości lub całkowitym zanikiem naczyniaka dwoje dzieci było urodzonych w 38 tygodniu ciąży, jedno dziecko w 39 tygodniu ciąży (średni czas trwania ciąży wynosił 38,4 tygodni).

W grupie dzieci leczonych propranololem troje dzieci ze stabilizacją wzrostu naczyniaka było urodzone o czasie (średni czas trwania ciąży wynosił 38,8 tygodni). Dzieci z zanikiem poniżej 50 % objętości naczyniaka również były urodzone o czasie (średni czas trwania ciąży wynosił 38,5 tygodni). Dzieci z zanikiem od 50 do 75 % objętości naczyniaka i dzieci z zanikiem powyżej 75 % objętości lub całkowitym zanikiem naczyniaka pochodziły z ciąż trwających średnio 37,6 i 38,13 tygodni.



Rycina 32. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od liczby punktów uzyskanych przez dziecko w skali APGAR.



Rycina 33. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od czasu trwania ciąży.

Największe zróżnicowanie czasu trwania ciąży od 26 do 42 tygodnia i od 27 do 42 tygodnia zaobserwowano u dzieci odpowiednio z zanikiem od 50 do 75 % naczyniaka i z zanikiem powyżej 75 % lub całkowitym zanikiem naczyniaka. Ryc. 33 przedstawia liczbę dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od czasu trwania ciąży.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu uzyskanego zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia w zależności od czasu trwania ciąży pomiędzy grupami dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy czasem trwania ciąży a stopniem zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w obrębie grup dzieci leczonych propranololem lub kortykosteroidami.

IV.2.8 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od rodzaju porodu.

W grupie leczonej kortykosteroidami dalszą proliferację naczyniaków stwierdzono u dziecka urodzonego poprzez cięcie cesarskie. Stabilizację wzrostu stwierdzono u dwojga dzieci urodzonych siłami natury i jednego dziecka urodzonego cięciem cesarskim. Zanik poniżej 50 % objętości naczyniaka występował u czworga dzieci urodzonych siłami natury i trojga dzieci urodzonych poprzez ciecie cesarskie. Zanik od 50 do 75 % objętości naczyniaka stwierdzono u czworga dzieci urodzonych poprzez cięcie cesarskie i trojga dzieci urodzonych siłami natury. Zanik powyżej 75 % objętości lub całkowity zanik stwierdzono u dwojga dzieci urodzonych poprzez cięcie cesarskie oraz jednego dziecka urodzonego siłami natury.

W grupie leczonych propranololem stabilizację wzrostu naczyniaków stwierdzono u trojga dzieci urodzonych siłami natury. Zanik poniżej 50 % objętości naczyniaka występował u dwojga dzieci urodzonych poprzez cięcie cesarskie i dwojga

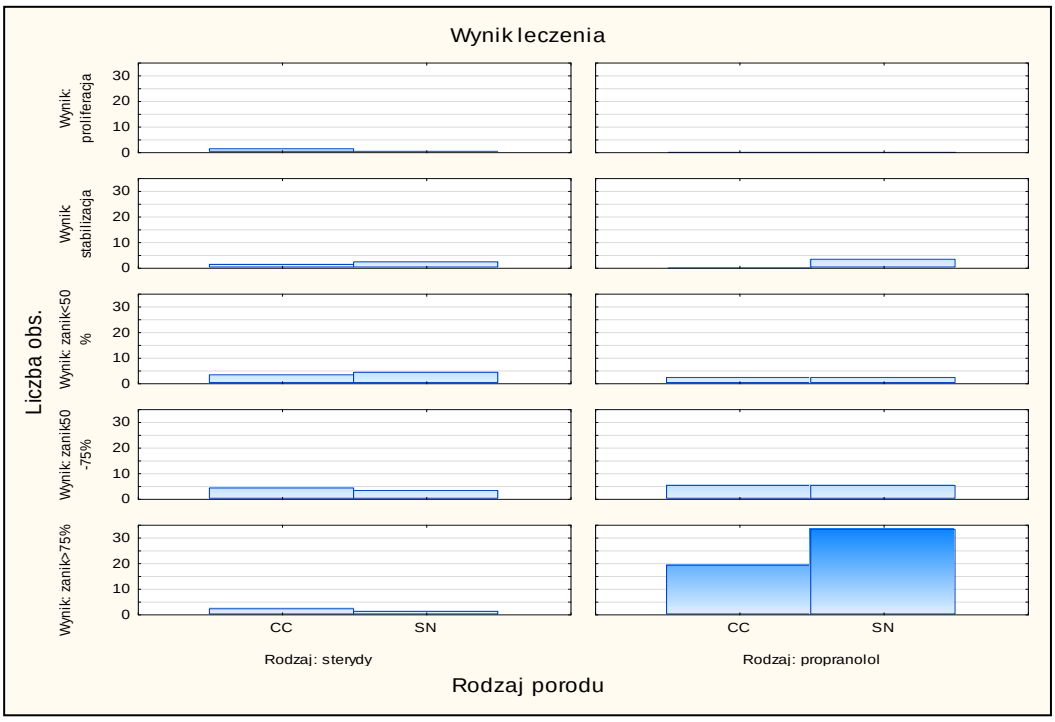
dzieci urodzonych siłami natury. Zanik od 50 do 75 % objętości naczyniaka stwierdzono u pięciorga dzieci urodzonych poprzez cięcie cesarskie i pięciorga dzieci urodzonych siłami natury. Natomiast zanik powyżej 75 % objętości lub całkowity zanik stwierdzono u 19 dzieci urodzonych cięciem cesarskim i 33 dzieci urodzonych silami natury. Rycina 34 przedstawia liczbę dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od rodzaju porodu.

W testach statystycznych nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia w zależności od rodzaju porodu pomiędzy grupami i w obrębie grup dzieci leczonych propranololem lub kortykosteroidami.

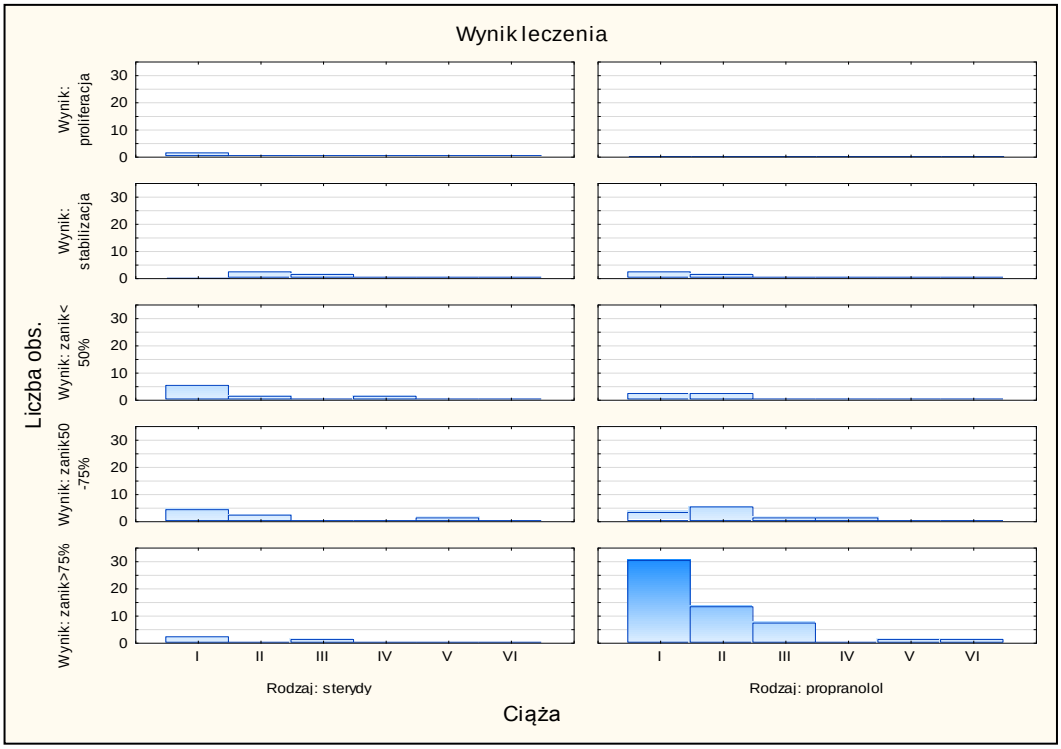
Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu uzyskanego zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia w zależności od rodzaju porodu pomiędzy grupami dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy rodzajem porodu a stopniem zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w obrębie grup dzieci leczonych propranololem lub kortykosteroidami.

IV.2.9 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od liczby ciąż u matki dziecka.

W grupie leczonej kortykosteroidami z dalszą proliferacją jedno dziecko urodziło się z ciąży pierwszej. W grupie dzieci ze stabilizacją wzrostu naczyniaków dwoje dzieci urodziło się z ciąży drugiej, a jedno dziecko z ciąży trzeciej. W grupie z zanikiem poniżej 50 % objętości naczyniaka pięcioro dzieci urodziło się z ciąży pierwszej, jedno dziecko z ciąży drugiej oraz jedno dziecko z ciąży czwartej. W grupie dzieci z zanikiem od 50 do 75 % objętości naczyniaka czworo dzieci urodziło się z ciąży pierwszej, dwoje dzieci z ciąży drugiej i jedno dziecko z ciąży piątej. W grupie z zanikiem powyżej 75 % objętości naczyniaka lub całkowitym zanikiem dwoje dzieci urodziło się z ciąży pierwszej i jedno dziecko z ciąży trzeciej. Nie stwierdzono istotnej



Rycina 34. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od rodzaju porodu.



Rycina 35. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od liczby ciąż u matki dziecka.

statystycznie różnicy w proporcji dzieci urodzonych poprzez cięcie cesarskie lub siłami natury pomiędzy grupą dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem.

W grupie dzieci leczonych propranololem, u których stwierdzono stabilizację wzrostu naczyniaka dwoje dzieci urodziło się z ciąży pierwszej, jedno dziecko z ciąży drugiej. W grupie z zanikiem poniżej 50% objętości naczyniaka dwoje dzieci urodziło się z ciąży pierwszej oraz dwoje dzieci z ciąży drugiej. W grupie z zanikiem od 50 do 75 % objętości naczyniaka troje dzieci urodziło się z ciąży pierwszej, pięcioro dzieci z ciąży drugiej, jedno dziecko z ciąży trzeciej i jedno dziecko z ciąży czwartej. W grupie z zanikiem powyżej 75 % objętości naczyniaka lub całkowitym zanikiem 30 dzieci urodziło się z ciąży pierwszej, 13 dzieci z ciąży drugiej, siedmioro dzieci z ciąży trzeciej, jedno dziecko z ciąży piątej i jedno dziecko z ciąży szóstej. Ryc. 35 przedstawia liczbę dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od liczby ciąż u matki dziecka.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu uzyskanego zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia w zależności od liczby ciąż u matki dziecka pomiędzy grupami dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy liczbą ciąż u matki dziecka a stopniem zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w obrębie grup dzieci leczonych propranololem lub kortykosteroidami.

IV.2.10 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od czasu leczenia.

W grupie leczonej kortykosteroidami dalszą proliferację naczyniaka stwierdzono u jednego dziecka z okresem leczenia 55 dni. Stabilizację wzrostu naczyniaków stwierdzono u trojga pacjentów z średnim czasem leczenia 150 dni (SD 26,2). Zanik naczyniaka poniżej 50% objętości stwierdzono u siedmiorga pacjentów średnim czasem leczenia wynoszącym 94,7 dni (SD 22,5). Zanik od 50 do 75 % objętości naczyniaka stwierdzono u ośmiorga dzieci z średnim czasem leczenia wynoszącym 143,6 dni

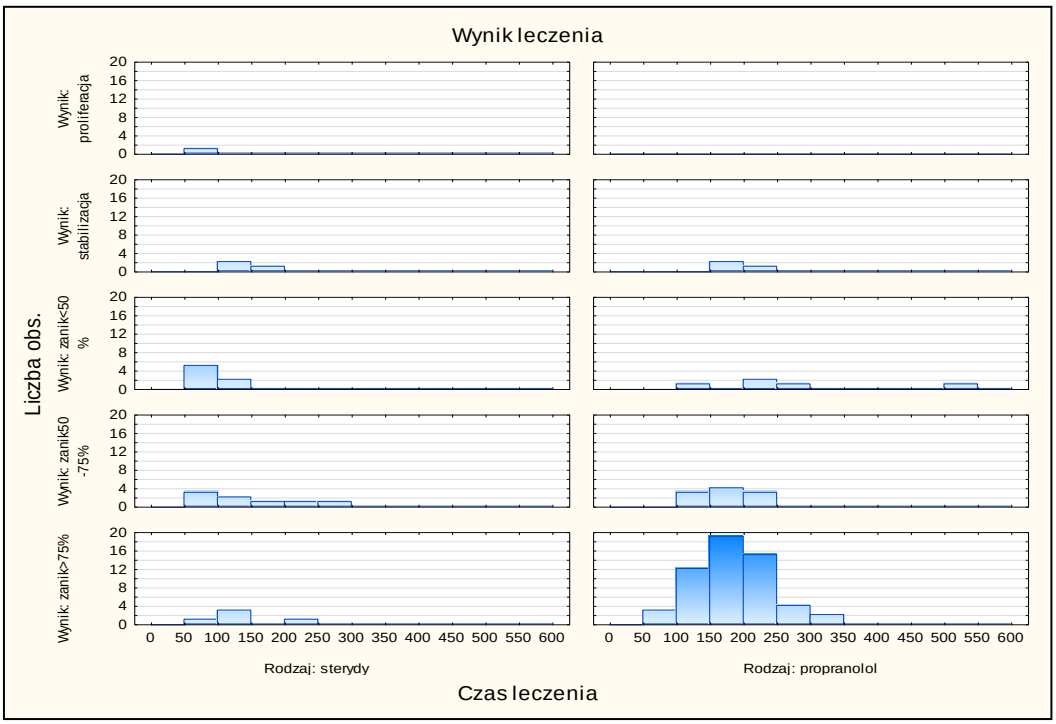
(SD 81,4). Zanik powyżej 75 % lub całkowity zanik naczyniaka stwierdzono u pięciorga pacjentów z średnim czasem leczenia wynoszącym 124,6 dni (SD 56,6).

W grupie dzieci leczonych propranololem stabilizację wzrostu naczyniaków naczyniaka uzyskano u trojga pacjentów u których średni czas leczenia wynosił 203,3 dni (SD 30,02). Zanik poniżej 50 % objętości naczyniaka występował u pięciorga dzieci z średnim czasem leczenia wynoszącym 270,8 dni (SD139,2). Zanik od 50 do 75 % objętości naczyniaka stwierdzono u 10 dzieci z średnim czasem leczenia wynoszącym 176,0 dni (SD 43,3). Zanik powyżej 75 % lub całkowity zanik stwierdzono u 55 dzieci z średnim czasem leczenia wynoszącym 184,1 dni (SD 57,4). Rycina 36 przedstawia liczbę dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od czasu leczenia.

W obu grupach wartości czasu leczenia przyjęły rozkład normalny. W wykonanej wieloczynnikowej analizie wariancji stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy średnią wartością czasu leczenia w grupie dzieci leczonych kortykosteroidami i średnim czasem leczenia propranololem (p=0,000) dlatego nie oceniano różnic pomiędzy grupami dzieci leczonymi kortykosteroidami lub propranololem.

W wykonanym teście wieloczynnikowej analizy wariancji nie stwierdzono różnic średniego czasu leczenia w obrębie grupy dzieci leczonych kortykosteroidami.

W wykonanym teście wieloczynnikowej wariancji stwierdzono statystyczną różnicę pomiędzy średnim czasem leczenia dzieci z zanikiem poniżej 50 % objętości naczyniaka, a pozostałymi grupami.(p=0,032). Czas leczenia był statystycznie dłuższy w grupie dzieci z zanikiem poniżej 50 % objętości naczyniaka.

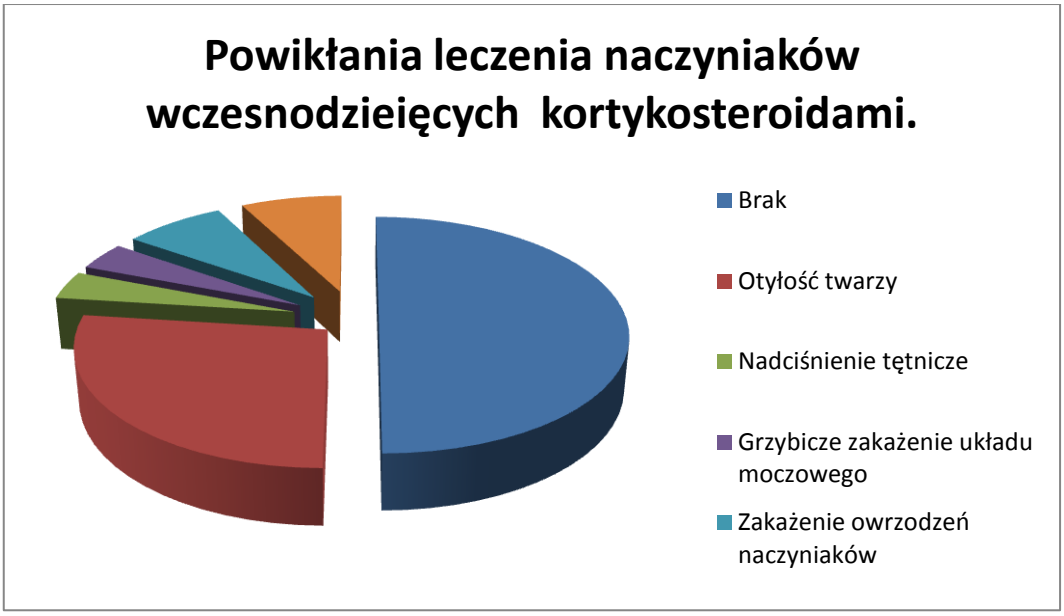


Rycina 36. Liczbę dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od czasu leczenia.

IV.3 Powikłania leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych kortykosteroidami lub propranololem.

U dzieci leczonych kortykosteroidami powikłania występowały u 54,2 %. Powikłania te miały następujące postacie: otyłość twarzy (siedmioro pacjentów), nadciśnienie tętnicze (jeden pacjent), grzybicze zakażenie układu moczowego (jeden pacjent), zakażenie owrzodziałych naczyniaków (dwóch pacjentów), pleśniawki jamy ustnej (dwóch pacjentów). Ryc. 37 przedstawia powikłania leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych kortykosteroidami.

U dzieci leczonych propranololem występowanie powikłań stwierdzono u 9,6 % w postaci bezobjawowego, porannego obniżenia poziomów glikemii do 3,33 mmol/l (60 mg %) u pięciorga pacjentów i do 2,78 mmol/l (50 mg %) u jednego pacjenta, refluksu żołądkowo-przełykowego u jednego pacjenta. Ryc. 38 przedstawia powikłania leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych propranololem.



Rycina 37. Powikłania leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych kortykosteroidami.

Rycina 38. Powikłania leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych propranololem.

V. Omówienie wyników i dyskusja.

V.1 Stopień wczesnej odpowiedzi na zastosowane leczenie farmakologiczne.

W grupie dzieci leczonych kortykosteroidami pozytywną odpowiedź na zastosowane leczenie, ocenianą po miesiącu od rozpoczęcia terapii, w postaci zatrzymania wzrostu lub zmniejszenia objętości naczyniaków stwierdzono u 87,5 % dzieci. W grupie dzieci leczonych propranololem wczesną pozytywną odpowiedź ocenianą po miesiącu od rozpoczęcia terapii stwierdzono u wszystkich dzieci. Zmniejszenie objętości naczyniaków po miesiącu od rozpoczęcia terapii stwierdzono u 70 % dzieci leczonych kortykosteroidami i 94,5 % dzieci leczonych propranololem. Bardzo dobrą odpowiedź pod postacią zmniejszenia objętości naczyniaków powyżej 10 % objętości obserwowano u 12,5 % dzieci leczonych kortykosteroidami oraz u 35,6 % dzieci leczonych propranololem.

Większa liczba dzieci z wyższym stopniem pozytywnej odpowiedzi po miesiącu od rozpoczęcia leczenia w grupie dzieci leczonych propranololem w stosunku do grupy dzieci leczonych kortykosteroidami może wynikać z efektu naczyniowo skurczowego w postaci nagłego zblednięcia i zmniejszenia spoistości naczyniaka obserwowanego często już po podaniu pierwszej dawki leku [99,110].

Wczesnej pozytywnej odpowiedzi na zastosowane leczenie nie stwierdzono u 12,5 % dzieci leczonych kortykosteroidami (troje pacjentów). U jednego z nich rozległy naczyniak zajmował okolicę policzka i prawego oczodołu. Wskazaniem do rozpoczęcia leczenia u tego dziecka była lokalizacja naczyniaka oraz tworzące się owrzodzenie na powierzchni naczyniaka. Leczenie rozpoczęto w 92 dobie życia dziecka i przerwano w 147 dobie życia z powodu braku odpowiedzi na leczenie z dalszą proliferacją naczyniaka. Po przerwaniu leczenia kortykosteroidami u dziecka zastosowano leczenie winkrystyną.

Brak wczesnej reakcji na kortykosteroidy stwierdzono również u dziecka z rozległym naczyniakiem wczesnodziecięcym w okolicy klatki piersiowej. Dziecko zgłosiło się do szpitala w 129 dobie życia. Leczenie rozpoczęto w tym samym dniu i kontynuowano przez 180 dni. Podczas zakończenia leczenia uzyskano stabilizację wzrostu naczyniaka i wygojenie owrzodzeń ale w trakcie leczenia wystąpiły powikłania w postaci zakażeń zmian skórnych i nawracających infekcji dróg oddechowych.

Brak wczesnej odpowiedzi na zastosowane leczenie stwierdzono również u dziecka z naczyniakiem ogniskowym zlokalizowanym w obrębie wargi dolnej, u którego leczenie rozpoczęto w 80 dobie życia i kontynuowano przez 132 dni. Ostatecznie u tego dziecka uzyskano stabilizację wzrostu naczyniaka.

V.2 Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych w momencie zakończenia leczenia.

W grupie dzieci leczonych kortykosteroidami stabilizację wzrostu w momencie zakończenia leczenia uzyskano u 12,5 % pacjentów, natomiast zmniejszenie objętości naczyniaków stwierdzono u 83,3 % dzieci. Jedno dziecko całkowicie nie odpowiedziało na zastosowane leczenie. W grupie leczonej propranololem stabilizację wzrostu podczas zakończenia leczenia uzyskano u 4,1 % pacjentów, natomiast zmniejszenie objętości naczyniaków stwierdzono u 95,9 % dzieci.

Zanik powyżej 75 % objętości lub całkowity zanik naczyniaków uzyskano jedynie u 20,8 % dzieci leczonych kortykosteroidami i aż u 75,3 % dzieci leczonych propranololem. Stwierdzono różnicę pomiędzy średnim czasem leczenia dzieci pomiędzy grupą otrzymującą kortykosteroidy lub propranolol.

W przeprowadzonej przez Izadpanah i wsp. [106] metaanalizie porównującej skuteczność zastosowanego leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych przy użyciu kortykosteroidów lub propranololu stwierdzono niższy procent całkowitej pozytywnej odpowiedzi w przypadku kortykosteroidów (71 %) i porównywalny procent odpowiedzi w przypadku propranololu (97,3 %). Kortykosteroidy stosowano najczęściej w takiej samej dawce dobowej jak w grupie badanej - 2 mg/kg masy ciała [106]. Natomiast w innym badaniu oceniającym procent dzieci z zanikiem powyżej 75 % objętości naczyniaków po zakończeniu leczenia, stwierdzono podobne proporcje zaniku naczyniaków, jak u badanych w obecnej pracy pacjentów (20,8 do 29 % dla kortykosteroidów, 75,3 do 82 % dla propranololu). W tej pracy kortykosteroidy stosowano w dawce od 2 do 4 mg/kg masy ciała na dobę, natomiast propranolol w dawce 2 mg/kg masy ciała na dobę [119].

W 2015 roku opublikowano wyniki wieloośrodkowych, prospektywnych, kontrolowanych badań klinicznych (Randomized, Controlled Trial) porównujących skuteczność propranololu w leczeniu naczyniaków wczesnodziecięcych w dobowej

dawce 1 mg lub 3 mg/kg masy ciała przez okres 3 i 6 miesięcy z grupą otrzymującą placebo przez okres 3 miesięcy [120]. Dzieci w wieku 35 do 150 dni, otrzymywały lek lub placebo dwukrotnie w ciągu doby: rano i późnym popołudniem. Z badania wykluczono pacjentów z naczyniakami wczesnodziecięcymi zagrażającymi życiu, utratą ważnych funkcji życiowych lub posiadających owrzodzenie. W badaniu dokonano równomiernego podziału pacjentów z uwagi na wiek i lokalizację naczyniaków (twarz i pozostałe okolice ciała), jednakże nie oceniono wpływu lokalizacji naczyniaków i wieku dzieci podczas rozpoczęcia leczenia na efekt terapii. U 88 % dzieci otrzymujących propranolol wykazano zmniejszenie objętości naczyniaków po 5 tygodniach od rozpoczęcia terapii. U 8 % dzieci otrzymujących placebo, 10 % dzieci otrzymujących 1 mg propranololu na kg masy ciała i 8 % otrzymujących 3 mg propranololu na kg masy ciała przez 3 miesiące trwania terapii stwierdzono całkowity lub prawie całkowity zanik naczyniaków oceniany po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic stopnia całkowitego zaniku naczyniaków z grupą otrzymującą placebo. U 38 % dzieci otrzymujących 1 mg propranololu na kilogram masy ciała i 63 % dzieci otrzymujących 3 mg propranololu na kilogram masy ciała przez okres 6 miesięcy stwierdzono całkowity lub prawie całkowity zanik naczyniaków po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, co stanowiło statystycznie istotną różnicę z grupą otrzymującą placebo (4 %) [120].

W obecnej pracy pacjenci otrzymywali propranolol w dawce 3 mg na kilogram masy ciała, średnio przez okres 6 miesięcy otrzymując podobny stopień zaniku powyżej 75 % objętości naczyniaka lub całkowitego zaniku.

V.3 Wpływ lokalizacji naczyniaków na stopień wczesnej odpowiedzi i zanik naczyniaków po zakończeniu leczenia.

Naczyniaki wczesnodziecięce najczęściej lokalizują się w okolicy głowy i szyi oraz tułowia [55,59]. U badanych w obecnej pracy pacjentów naczyniaki wczesnodziecięce były również najczęściej zlokalizowane w zakresie głowy i szyi (w grupie leczonej kortykosteroidami 70,8 %; w grupie leczonej propranololem 74 %). W grupie dzieci leczonych propranololem naczyniaki wczesnodziecięce w obrębie tułowia (9,6 %) występowały częściej niż w obrębie pozostałych okolic, natomiast w grupie dzieci leczonych kortykosteroidami naczyniaki wczesnodziecięce tułowia występowały z tą samą częstotliwością co naczyniaki położone w obrębie kończyn górnych i okolicy moczowo-płciowej (8,4 %).

Naczyniaki wczesnodziecięce twarzy częściej wymagają podjęcia leczenia z uwagi na lokalizację w okolicy naturalnych otworów ciała oraz wysokie ryzyko powstania trwałych deformacji. Również naczyniaki wczesnodziecięce okolicy moczowo-płciowej i krocza częściej wymagają leczenia z powodu tworzących się owrzodzeń [55]. Niektórzy autorzy podkreślają bardzo dobrą i szybką odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych zlokalizowanych w zakresie głowy, a zwłaszcza w okolicy oczodołów na zastosowane leczenie propranololem [121]. Uważa się też, że naczyniaki wczesnodziecięce położone w zakresie ślinianek przedusznych mogą odpowiadać słabiej na leczenie propranololem, jednak z obecnego badania wykluczono pacjentów z naczyniakami położonymi w obrębie tkanek głębszych [122].

Zarówno u dzieci leczonych kortysterydami jak i u dzieci leczonych propranololem nie stwierdzono związku pomiędzy lokalizacją naczyniaków wczesnodziecięcych, a uzyskaną wczesną odpowiedzią po miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Natomiast stwierdzono zależność stopnia uzyskanego zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia od lokalizacji naczyniaków ale tylko u dzieci leczonych propranololem. Naczyniaki wczesnodziecięce zlokalizowane w obrębie głowy wykazywały większy stopień zaniku (zanik powyżej 75 % objętości lub całkowity zanik) podczas zakończenia leczenia od naczyniaków wczesnodziecięcych zlokalizowanych w pozostałych okolicach. Ryc. 39 przedstawia owrzodziały naczyniak wargi górnej u dziecka przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia propranololem.

Rycina 39. Owrzodziały naczyniak wargi górnej przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia propranololem.

V.4 Wpływ typu naczyniaków na stopień wczesnej odpowiedzi i zanik naczyniaków po zakończeniu leczenia.

Według Haggstrom i wsp. naczyniaki segmentalne wykazują aż jedenastokrotnie większą tendencję do występowania powikłań w porównaniu do naczyniaków ogniskowych, a efekt ten ma większe znaczenie w przypadku lokalizacji w obrębie twarzy. Wykazano również, że naczyniaki segmentalne twarzy częściej od naczyniaków segmentalnych w innych lokalizacjach usposabiają do występowania powikłań [55]. Według niektórych autorów naczyniaki segmentalne lepiej odpowiadają na leczenie propranololem niż kortykosteroidami i z tego względu sugerują stosowanie propranololu jako leku pierwszego rzutu zwłaszcza w przypadku naczyniaków segmentalnych [110,116].

Naczyniaki segmentalne twarzy mogą być objawem sugerującym występowanie zespołu PHACES, w którym istnieje podwyższone ryzyko występowania mikroudarów niedokrwiennych mózgu, ujawniających się dopiero w późniejszym wieku dziecka

pod postacią opóźnienia rozwoju psychoruchowego, bezdechów, nawracających bólów głowy, padaczki i niedowładu połowicznego [40,41,123,124]. Zastosowanie propranololu u pacjentów z tym zespołem może dodatkowo zwiększać ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu w następstwie spadku ciśnienia tętniczego lub bradykardii [125]. Przeprowadzone badania tomografii emisyjnej pojedynczych atomów u siedmiorga pacjentów z rozpoznanym zespołem PHACES w okresie 3 i 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia propranololem nie wykazały zmian ukrwienia mózgu [126]. W innym wieloośrodkowym, retrospektywnym badaniu oceniano bezpieczeństwo stosowania propranololu u 32 dzieci z zespołem PHACES. U jednego pacjenta w trakcie leczenia stwierdzono przejściowy prawostronny niedowład, który ustąpił samoistnie bez przerwania leczenia. Autorzy sugerują uważne stosowanie propranololu u dzieci z zespołem PHACES w możliwie jak najniższych i podzielonych dawkach oraz powolne i stopniowe zwiększanie dobowej dawki leku [127].

W obecnej pracy u dzieci leczonych kortykosteroidami tylko u jednego z nich występował naczyniak segmentalny w zakresie segmentu III twarzy, bez innych wad uprawniających do rozpoznania zespołu PHACES [66]. Wskazaniem do rozpoczęcia leczenia było tworzące się na powierzchni naczyniaka segmentalnego owrzodzenie. U dziecka, po miesiącu od rozpoczęcia leczenia, stwierdzono dobrą odpowiedź na zastosowane leczenie z wygojeniem owrzodzenia. Ostatecznie u dziecka uzyskano zanik 67 % objętości naczyniaka. W grupie leczonej propranololem obecność naczyniaków segmentalnych twarzy stwierdzono u dwóch dziewczynek. U pierwszej z nich naczyniak występował w zakresie segmentu II twarzy obejmując lewy policzek. Stwierdzono dobrą odpowiedź po miesiącu od rozpoczęcia leczenia propranololem i całkowity zanik naczyniaka po zakończeniu leczenia z obecnością jedynie pojedynczych teleangiektazji. U drugiej dziewczynki występował naczyniak segmentalny w I segmencie twarzy. Również u tego dziecka stwierdzono dobrą odpowiedź po miesiącu od rozpoczęcia leczenia propranololem oraz zanik powyżej 75 % objętości naczyniaka po zakończeniu leczenia.

Rycina 40. Rozległy naczyniak wczesnodziecięcy przedramienia prawego, leczony propranololem, w kolejnych etapach zaniku.

U dzieci leczonych kortykosteroidami u czterech pacjentów stwierdzono obecność rozległych naczyniaków. U pierwszego omawianego już dziecka z rozległym naczyniakiem prawego policzka i okolicy oczodołu nie stwierdzono pozytywnej odpowiedzi po miesiącu od rozpoczęcia leczenia, a samo leczenie przerwano po 55 dniach z powodu dalszej proliferacji naczyniaka. W trakcie leczenia dziecko wymagało przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych z powodu masywnego krwawienia z naczyniaka. U drugiego dziecka leczonego kortykosteroidami rozległy naczyniak występował w obrębie przedniej powierzchni klatki piersiowej. Dodatkowym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia u tego dziecka były tworzące się na powierzchni naczyniaka owrzodzenia. U dziecka nie stwierdzono odpowiedzi na zastosowane leczenie kortykosteroidami po miesiącu od rozpoczęcia leczenia oraz jedynie stabilizację wzrostu naczyniaka po 180 dniach leczenia. Leczenie zakończono przed ukończeniem pierwszego roku życia dziecka. U kolejnego dziecka z rozległymi naczyniakami, zmiana obejmowała lewe przedramię. Dodatkowym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia u tego dziecka było również tworzące się owrzodzenie.

Uzyskano dobrą odpowiedź po miesiącu od rozpoczęcia leczenia i całkowity zanik naczyniaka po zakończeniu leczenia. W miejscu po naczyniaku przedramienia pozostała pogrubiała tkanka podskórna. U czwartego dziecka rozległy naczyniak obejmował lewe ramię, przedramię i przechodził na rękę. Z powodu zakażonego owrzodzenia dziecko było leczone amoksycyliną. Uzyskano dobrą odpowiedź na zastosowane leczenie z wygojeniem owrzodzeń po miesiącu od rozpoczęcia leczenia oraz całkowity zanik naczyniaka z pozostawieniem pogrubiałej skóry, teleangiektazji i blizn w miejscu po owrzodzeniach.

U dzieci leczonych propranololem rozległe naczyniaki występowały u czterech pacjentów. U pierwszego dziecka występował rozległy naczyniak przedramienia i ręki prawej. Po miesiącu od rozpoczęcia leczenia u dziecka uzyskano dobrą odpowiedź, natomiast zanik naczyniaka przebiegał z tworzeniem się białawych przebarwień skórnych i pozostawieniem sieci licznych teleangiektazji.. U dziecka uzyskano zanik na poziomie 50 – 75 % objętości naczyniaka. U drugiego dziecka, z rozległym naczyniakiem zmiana obejmowała lewe przedramię i nadgarstek. Dodatkowym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia było tworzenie się owrzodzenia na powierzchni naczyniaka. U dziecka uzyskano dobrą odpowiedź na zastosowane leczenie oraz zanik na poziomie 50 – 75 % objętości z siecią jasnych poszerzonych naczyń kapilarnych. U kolejnego dziecka rozległy naczyniak obejmował prawą małżowinę oraz okolicę zauszną. U dziecka rozpoczęto leczenie w 81 dobie życia z uwagi na ryzyko powstania trwałej deformacji małżowiny Uzyskano dobrą odpowiedź po miesiącu leczenia i zanikiem powyżej 75 % objętości naczyniaka w 296 dobie życia. Dziecko wymagało ponownego włączenia propranololu z uwagi na proliferację naczyniaka po zakończeniu leczenia. U czwartego dziecka występował rozległy naczyniak w obrębie policzka i małżowiny usznej po stronie prawej. Leczenie rozpoczęto również z powodu ryzyka powstania trwałej deformacji małżowiny usznej. U dziecka stwierdzono bardzo dobrą odpowiedź po miesiącu od rozpoczęcia leczenia i całkowity zanik naczyniaka po 210 dniach leczenia z pozostawieniem jedynie pojedynczych teleangiektazji. Ryc. 40 przedstawia rozległy naczyniak przedramienia prawego w kolejnych fazach zaniku.

W obu badanych grupach pacjentów nie stwierdzono zależności pomiędzy stopniem wczesnej odpowiedzi na zastosowane leczenie oraz stopniem zaniku naczyniaków po zakończeniu leczenia a stwierdzonym typem naczyniaków

wczesnodziecięcych. Brak istotności statystycznej może wynikać ze zbyt małej liczby pacjentów z naczyniakami segmentalnymi lub rozległymi w obu badanych grupach pacjentów. W obu grupach pacjentów naczyniaki segmentalne bardzo dobrze odpowiedziały na zastosowane leczenie zarówno kortykosteroidami lub propranololem.

Natomiast u połowy pacjentów z rozległymi naczyniakami otrzymujących kortykosteroidy, nie stwierdzono odpowiedzi na zastosowane leczenie oceniane po miesiącu od rozpoczęcia leczenia z dalszą proliferacją lub jedynie stabilizacją wzrostu naczyniaka. W grupie leczonej propranololem u wszystkich dzieci z rozległymi naczyniakami stwierdzono dobrą lub nawet bardzo dobrą odpowiedź po miesiącu od rozpoczęcia leczenia oraz zanik co najmniej 50 % objętości naczyniaka.

V.5 Wpływ płci dzieci na stopnień wczesnej odpowiedzi i zanik naczyniaków po zakończeniu leczenia.

Naczyniaki wczesnodziecięce częściej występują u dzieci płci żeńskiej z różnie podawanym współczynnikiem proporcji dziewczynek do chłopców od 1.4:1 do 3:1 [59,128] Przyczyna częstszego występowania naczyniaków wczesnodziecięcych u dziewczynek nie została określona. Stwierdzono, iż w naturalnym rozwoju naczyniaków wczesnodziecięcych rodzaj płci nie wpływa na liczbę i rodzaj spotykanych powikłań [55]. W obecnej pracy w grupie leczonej kortykosteroidami proporcja dziewczynek do chłopców wynosiła 3,8:1, natomiast w grupie leczonej propranololem 3,3:1. W obu badanych grupach pacjentów nie stwierdzono zależności pomiędzy płcią dzieci i stopniem wczesnej odpowiedzi na rodzaj leczenia oraz stopniem zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia.

V.6 Wpływ wieku dzieci podczas rozpoczęcia leczenia na stopień wczesnej odpowiedzi i zanik naczyniaków po zakończeniu leczenia.

Naczyniaki wczesnodziecięce zazwyczaj ujawniają się dopiero w kilka tygodni po porodzie. Najszybszy wzrost naczyniaków wczesnodziecięcych położonych powierzchownie występuje zazwyczaj pomiędzy 5 a 7 tygodniem życia dziecka i trwa do 6 – 12 miesiąca życia dziecka [1,62]. Z tego względu uważa się, że leczenie z użyciem propranololu wykazuje największą skuteczność w fazie proliferacji naczyniaków, przed ukończeniem przez dziecko 12 miesiąca życia. Niektórzy autorzy sugerują dobrą skuteczność propranololu również u starszych dzieci w fazie inwolucji

naczyniaków [107,117,118,119]. W obecnej pracy leczenie oboma lekami rozpoczęto przed ukończeniem przez dzieci pierwszego roku życia. Najstarsze dziecko w grupie leczonej kortykosteroidami otrzymało leczenie w wieku 304 dni z powodu naczyniaka powieki górnej oka lewego, powodującego zasłonięcie pola widzenia. Leczenie kontynuowano przez 59 dni uzyskując średnią odpowiedź ocenianą po miesiącu od rozpoczęcia leczenia i zanik na poziomie od 50 – 75 % objętości naczyniaka. Pomimo krótkiego okresu leczenia u dziecka wystąpiła otyłość twarzy. Najstarsze dziecko w grupie leczonej propranololem otrzymało leczenie tuż przed ukończeniem pierwszego roku życia, w wieku 355 dni z powodu naczyniaka ogniskowego policzka. Leczenie kontynuowano przez 255 dni uzyskując bardzo dobrą odpowiedź po miesiącu od rozpoczęcia leczenia i całkowity zanik naczyniaka podczas zakończenia leczenia.

W obecnej pracy nie stwierdzono zależności pomiędzy wiekiem dziecka a stopniem wczesnej odpowiedzi w zależności od zastosowanego leczenia a także stopniem zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia.

V.7 Wpływ parametrów wywiadu okołoporodowego na stopień wczesnej odpowiedzi i zanik naczyniaków po zakończeniu leczenia.

Naczyniaki wczesnodziecięce częściej występują u dzieci urodzonych przedwcześnie z niską urodzeniową masą ciała, u dzieci urodzonych z ciąż mnogich oraz z ciąż powikłanych czy ciąż wymagających wykonania biopsji kosmówki [32,33,54]. Również wiek matki dziecka w momencie porodu może mieć wpływ na zwiększone ryzyko występowania naczyniaków [128]. Dzieci urodzone przed 37 tygodniem ciąży stanowią 20 %, a dzieci urodzone przed 32 tygodniem ciąży 6–7% wszystkich dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi, co jest istotnie statystycznie częstsze w porównaniu do ogólnej populacji dzieci w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej [53,128]. W badaniu przeprowadzonym przez Haggstrom i wsp. dzieci z małą masą urodzeniową (1500-2499 gramów) stanowiły 13,3 %, natomiast dzieci z bardzo małą masą urodzeniową (<1500 gram) 5,2 % wszystkich dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi [127]. W badaniu przeprowadzonym przez Garzon i wsp.[53] porównującym grupę dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi urodzonymi przedwcześnie z grupą dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi urodzonymi o czasie wykazano, że proporcja płci żeńskiej do męskiej jest istotnie niższa u dzieci urodzonych przedwcześnie. Dotychczas

nie stwierdzono różnic w częstości występowania naczyniaków ogniskowych i segmentalnych pomiędzy dziećmi urodzonymi przed 37 tygodniem ciąży i dziećmi urodzonymi w terminie [53]. W dostępnym piśmiennictwie nie ma publikacji analizujących związek pomiędzy stanem ogólnym dziecka podczas porodu, ocenianym według skali APGAR, rodzajem i liczbą porodów z częstością i typem naczyniaków oraz ich odpowiedzią na zastosowane leczenie farmakologiczne.

W obecnej pracy, podobnie jak w cytowanym powyżej badaniu przeprowadzonym w grupie dzieci leczonych propranololem, aż 19,2 % z nich urodziło się przed 37 tygodniem ciąży. U 21,9 % stwierdzono małą masę urodzeniową, a u 2,7 % ekstremalnie małą masę urodzeniową poniżej 1000 gramów. Jedno dziecko urodziło się w 27 tygodniu ciąży z masą urodzeniową 660 gramów i zostało ocenione na dwa punkty w piątej minucie życia. Dziecko zostało urodzone siłami natury z ciąży pierwszej. Leczenie propranololem z powodu naczyniaka ogniskowego w okolicy zausznej rozpoczęto w 100 dobie życia dziecka i kontynuowano przez 167 dni. U dziecka uzyskano dobrą odpowiedź po miesiącu od rozpoczęcia leczenia z zanikiem powyżej 75 % objętości naczyniaka z pozostałością pod postacią niewielkiego naddatku skóry i teleangiektazji. W trakcie leczenia u dziecka obserwowano obniżenie poziomu glukozy, oznaczanej glukometrem do 3,8 mmol/l (70 mg %). Drugie dziecko urodziło się w 26 tygodniu ciąży z masą urodzeniową 800 gram i zostało ocenione na 3 punkty w skali APGAR. Dziecko zostało urodzone poprzez cięcie cesarskie z ciąży czwartej, po trzech uprzednich prawidłowych porodach. Wskazaniem do wykonania cięcia cesarskiego u dziecka była infekcja wewnątrzmaciczna z ciężką zamartwicą. U dziecka rozpoczęto leczenie naczyniaka ogniskowego podudzia lewego w 158 dobie życia. U dziecka uzyskano dobrą odpowiedź po miesiącu od rozpoczęcia leczenia również z dobrym efektem leczenia uzyskując zanik naczyniaka na poziomie 50 – 75 % objętości po 152 dniach leczenia.

W grupie leczonej kortykosteroidami wszystkie dzieci urodziły się w dobrym stanie ogólnym osiągając powyżej 8 punktów w skali APGAR. W grupie leczonej propranololem dwoje pacjentów omawianych powyżej urodziło się w stanie ciężkim, sześciu pacjentów w stanie średnim.

V.8 Wpływ czasu leczenia na stopień wczesnej odpowiedzi i zanik naczyniaków po zakończeniu leczenia.

W przeprowadzonej przez Izadpanah i wsp. metaanalizie średni czas leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych kortykosteroidami wynosił od 4 do 8 tygodni, natomiast propranololem od 4 tygodni do 12 miesięcy [106]. W badaniu przeprowadzonym przez Price i wsp. średni czas leczenia kortykosteroidami wynosił 5,2 miesiąca, a propranololem 7,9 miesięcy [119]. Krótszy czas trwania terapii kortykosteroidami w przedstawionym piśmiennictwie wynika z obaw o wystąpienie trwałych objawów ubocznych. W obecnej pracy również stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy średnim czasem leczenia dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi przy użyciu kortykosteroidów (122,5 dni) i propranololu (189,7 dni). Z uwagi na powyższą równicę nie porównywano stopnia zaniku naczyniaków po zakończeniu leczenia w zależności od czasu trwania leczenia pomiędzy grupą leczoną kortykosteroidami a propranololem. Natomiast stwierdzono istotną statystycznie różnicę średniego czasu trwania terapii dzieci otrzymujących propranolol z zanikiem poniżej 50 % objętości naczyniaka od pozostałych grup dzieci leczonych propranololem. Czas leczenia dzieci z zanikiem poniżej 50 % był dłuższy, niż pozostałych dzieci, co prawdopodobnie wynika z wydłużenia czasu terapii u dzieci z słabszą odpowiedzą naczyniaków na zastosowane leczenie.

W omawianym wcześniej, randomizowanym badaniu klinicznym Léaute Labrèze udowodniono, że czas leczenia propranololem naczyniaków wczesnodziecięcych ma wpływ na odsetek dzieci z całkowitym lub prawie całkowitego zanikiem naczyniaków po zakończeniu leczenia. Istotność statystyczną wykazano po 6 miesiącach leczenia dla grupy dzieci otrzymujących propranolol w dawce 1 lub 3 mg/kg masy ciała na dobę w porównaniu do grupy dzieci otrzymujących placebo [120].

Autorzy wielu publikacji podkreślają, że ukończenie leczenia propranololem przed pierwszym rokiem życia dziecka wymaga dalszej obserwacji z powodu ryzyka ponownej proliferacji naczyniaków u 10 – 12 % dzieci [108,121]. W obecnej pracy w grupie leczonej kortykosteroidami tylko u jednego dziecka po zakończeniu leczenia w wieku 303 dni stwierdzono ponowną proliferację naczyniaka natomiast w grupie leczonej propranololem ponowną proliferację po zakończeniu leczenia stwierdzono

u 5,5 % pacjentów. Powyższa dysproporcja może wynikać z nierównej liczby dzieci w obu grupach.

V.9 Powikłania stosowania kortykosteroidów

Z badań Price wynika, że powikłania stosowania kortykosteroidów w dobowej dawce od 2 do 4 mg/kg masy ciała występują u 100 % dzieci pod postacią otyłości twarzy o charakterystycznym wyglądzie księżyca w pełni, refluksu żołądkowo-przełykowego, nadciśnienia, nadmiernego przyrostu masy ciała i hirsutyzmu [119]. Jednak z metaanalizy Izadpanah i wsp.[106] wynika, że występowanie powikłań systemowej terapii kortykosteroidami w dawce 2 mg/kg masy ciała na dobę na poziomie 17,6 %, najczęściej w postaci opóźnionego wzrostu (6 %) czy otyłości twarzy (5 %). Zwiększona dawka dobowa kortykosteroidów do 5 mg/kg masy ciała oraz przedłużony do 6 miesięcy czas leczenia zwiększa ryzyko rozwoju powikłań [87,119]. U pacjentów analizowanych w obecnej pracy powikłania zastosowanego leczenia występowały u 54,2 % pacjentów, najczęściej w postaci otyłości twarzy (29,5%), nadciśnienia tętniczego (4,2 %), refluksu żołądkowo-przełykowego (4,2 %) oraz powikłanych zakażeń (20,8 %). Powyższe wyniki potwierdzają fakt, iż na stopień oraz odsetek spotykanych powikłań ma wpływ dobowa dawka stosowanych kortykosteroidów.

V.10 Powikłania stosowania propranololu

W badaniu przedstawionym przez Price efekty uboczne zastosowanego leczenia propranololem występowały tylko u 3 % dzieci [119]. W metaanalizie Izadpanah i wsp. powikłania w postaci spadków ciśnienia tętniczego krwi, bradykardii i hipoglikemii, występowały aż u 13,7 % pacjentów [106]. W obecnym badaniu u 8,2 % pacjentów stwierdzono bezobjawowe obniżenie poziomu porannej glikemii do 3,33 mmol/l (60 mg %) u 6,8 % pacjentów oraz do 2,7 mmol/l (50 mg %) u 1,4 %pacjentów.

Nie jest znany dokładny mechanizm rozwoju hipoglikemii u dzieci leczonych propranololem. Nieselektywne β-blokery mogą wpływać na katecholamino zależną glikogenolizę, glukoneogenezę oraz lipolizę predysponując do rozwoju hipoglikemii [129]. Łagodna hipoglikemia, poprzez dodatkowy wyrzut katecholamin, objawia się tachykardią, drżeniami mięśniowymi, nadmierną nerwowością i potliwością oraz wzmożonym uczuciem głodu. Nadmierna potliwość może być najbardziej

charakterystycznym objawem łagodnej hipoglikemii, gdyż pozostałe z wymienionych objawów mogą nie wystąpić po zastosowaniu propranololu. Ciężka hipoglikemia powodująca obniżony poziom glukozy w komórkach ośrodkowego układu nerwowego objawia się drgawkami, utratą świadomości i bezdechem [130]. Hipoglikemia częściej występuje w okresie noworodkowym i z tego względu, w tym okresie wymaga uważnego nadzoru. Wydaje się, że ryzyko wystąpienia hipoglikemii nie jest zależne od dawki propranololu, gdyż opisywano przypadki jej wystąpienia u dzieci leczonych niskimi dawkami od 1 do 2 miligram na kilogram masy ciała na dobę [130]. Według Holland hipoglikemia częściej występowała częściej u dzieci po długotrwałej, nocnej przerwie w karmieniu dzieci [130]. Celem uniknięcia spadków porannych poziomów glukozy w surowicy krwi wszystkie dzieci powinny otrzymywać regularne karmienia bez długotrwałej przerwy nocnej.

Do jednych z częściej wymienianych powikłań terapii propranololem należą zaburzenia snu w postaci bezsenności, koszmarów sennych i przewlekłego zmęczenia oraz oziębienie kończyn [108]. W badanej grupie pacjentów rodzice dzieci nie zgłaszali takich powikłań. W trakcie leczenia propranololem mogą również wystąpić objawy ze strony układu oddechowego (skurcz oskrzeli, stridor i częste infekcje układu oddechowego) i układu pokarmowego (refluks żołądkowo-przełykowego, wymioty, nasilona biegunka) [108]. W badanej grupie pacjentów objawowy żołądkowy wystąpił u 1,4 % pacjentów. Wykonywane badania biochemiczne surowicy krwi pozwalają stwierdzić obecność pierwotnej hipoglikemii, jednakże na ich podstawie nie można prognozować ryzyka wystąpienia hipoglikemii w trakcie terapii propranololem. W trakcie stosowania β-blokerów objawy łagodnej hipoglikemii mogą nie wystąpić. Oznaczenie porannej glikemii pozwala na uniknięcie ciężkich, bezobjawowych powikłań.

Wszystkie dzieci leczone propranololem wymagają uważnego monitorowania częstości akcji serca po otrzymaniu pierwszej dawki leku i po każdym zwiększeniu dawki leku o 0,5 mg/kg masy ciała na dobę. Bradykardię można rozpoznać w przypadku obniżenia częstości akcji serca poniżej 70 uderzeń na minutę u noworodka, 80 uderzeń na minutę u niemowlęcia i 70 uderzeń na minutę u dziecka powyżej 12 miesiąca życia. Wystąpienie bradykardii jest ważnym objawem nadmiernego wpływu β-blokerów na układ krążenia, gdyż oznaczenie ciśnienia

tętniczego krwi u małych dzieci może być trudna, zwłaszcza przy braku odpowiednich norm dla wieku w populacji dziecięcej. Większość norm w populacji dziecięcej została ustalona w celu diagnozowania nadciśnienia, a nie obniżonego ciśnienia tętniczego krwi [129].

VI. Wnioski.

1. Stosowanie kortykosterydów w farmakoterapii naczyniaków wczesnodziecięcych nie powinno być już rozważane jako „złoty standard" leczenia.
2. Zastosowanie propranololu w leczeniu naczyniaków wczesnodziecięcych pozwala na uzyskanie wyższego odsetka dzieci z wczesną pozytywną odpowiedzią naczyniaków położonych powierzchownie niż użycie kortykosteroidów oraz zwiększa stopień ich zaniku po zakończeniu leczenia.
3. Naczyniaki wczesnodziecięce zlokalizowane w okolicy głowy leczone propranololem wykazują większy stopień zaniku w porównaniu do naczyniaków wczesnodziecięcych zlokalizowanych w pozostałych okolicach ciała.
4. Nie stwierdzono związku pomiędzy wczesną odpowiedzią na leczenie oraz stopniem zaniku naczyniaków po zakończeniu leczenia a typem naczyniaków, wiekiem dziecka w momencie rozpoczęcia leczenia, płcią, masą urodzeniową dzieci, liczbą punktów APGAR uzyskanych przez dziecko, rodzajem porodu, czasem trwania ciąży, liczbą ciąż u matki dziecka niezależne od zastosowanego leku.

VII. Streszczenie.

Naczyniaki wczesnodziecięce są najczęstszymi guzami tkanek miękkich u dzieci. Właściwe leczenie naczyniaków jest uzależnione od wieku dziecka, fazy rozwoju naczyniaka i jego umiejscowienia oraz wynikających z jego obecności potencjalnych, zagrażających życiu powikłaniom, trwałej utraty funkcji narządów i deformacji. W farmakologicznym leczeniu naczyniaków stosowane są steroidy, najczęściej prednizon lub prednizolon, podawane ogólnie i miejscowo. Uważa się jednak, że około 30 % naczyniaków jest niewrażliwe na terapię kortykosteroidami.

Od 2008 roku w leczeniu naczyniaków wczesnodziecięcych zaczęto stosować propranolol, który u większego odsetka dzieci daje lepsze rezultaty kliniczne w porównaniu do pacjentów z naczyniakami wczesnodziecięcymi leczonych kortykosteroidami, przy mniejszym ryzyku wystąpienia skutków ubocznych. W Polsce po raz pierwszy zastosowano propranolol w leczeniu naczyniaków wczesnodziecięcych w 2009 roku w Klinice Chirurgii i Urologii Dzieci i Młodzieży w Gdańsku oraz w Klinice Chirurgii i Onkologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, a od stycznia 2010 także w Klinice Chirurgii Dziecięcej Instytutu Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Coraz częstsze wykorzystywanie propranololu w leczeniu naczyniaków wczesnodziecięcych było podstawą przeprowadzenia retrospektywnej oceny efektów leczenia tego leku w porównaniu do leczenia kortykosteroidami.

Celem prezentowanej pracy była ocena: a) skuteczności leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych propranololem i kortykosteroidami poprzez określenie proporcji wczesnej odpowiedzi na zastosowaną terapię oraz proporcji zaniku naczyniaków po zakończeniu leczenia farmakologicznego; b) związku pomiędzy stopniem wczesnej odpowiedzi na zastosowane leczenie farmakologiczne oraz związku pomiędzy stopniem zaniku naczyniaków po zakończeniu leczenia farmakologicznego a wiekiem dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia, lokalizacją i rodzajem naczyniaków, płcią dziecka, urodzeniową masą ciała, czasem trwania ciąży matki, liczbą uzyskanych punktów w skali APGAR, liczbą kolejnych ciąż oraz rodzajem porodu. Dodatkowym celem było porównanie występowania powikłań po zastosowaniu leczenia propranololem i kortykosteroidami u dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi.

Analizie poddano dokumentację medyczną i fotograficzną dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi leczonymi doustnymi preparatami kortykosteroidów lub propranololem w Klinice Chirurgii Dziecięcej Instytutu Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w okresie od stycznia 2005 roku do grudnia 2012 roku. W tym okresie leczono 117 pacjentów z naczyniakami wczesnodziecięcymi. Z analizy wyłączono pacjentów leczonych farmakologicznie z powodu naczyniaków w obrębie tkanki podskórnej i narządów wewnętrznych z uwagi na brak pełnych badań obrazowych oceniających stopień zaniku naczyniaków w kolejnych kontrolach (17 dzieci) oraz pacjentów leczonych kortykosteroidami a następnie propranololem (troje dzieci). Analizie poddano dokumentacje 97 dzieci, z których 24 (19 dziewczynek, 5 chłopców; wiek w momencie rozpoczęcia leczenia od 50 do 304 dni) leczonych było kortykosteroidami a 73 dzieci (56 dziewczynek i 17 chłopców; wiek w momencie rozpoczęcia leczenie od 45 do 355 dni) leczono propranololem.

W grupie pacjentów leczonych kortykosteroidami średnia wieku dzieci po zakończeniu leczenia wynosiła 264 dni. Najkrótszy okres leczenia dziecka wynosił 55 dni, a najdłuższy 295 dni (średnia 122,5 dni z 95 % przedziałem ufności w zakresie 97,7 do 147,3 dni).

W grupie pacjentów leczonych propranololem średnia wieku dzieci po zakończeniu leczenia wynosiła 349 dni. Najkrótszy czas leczenia wynosił 64 dni, najdłuższy 507 dni (średnia 189.7 dni z 95 % przedziałem ufności w zakresie od 174,4 do 205,1 dni). U wszystkich dzieci na podstawie dokumentacji medycznej została oceniona objętość naczyniaków poprzez pomiar pola powierzchni i grubości naczyniaka przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie kontrolnych wizyt.

U wszystkich dzieci oceniono wczesny stopień odpowiedzi na zastosowanie kortykosteroidów lub propranololu po miesiącu od rozpoczęcia leczenia farmakologicznego. Stopień wczesnej odpowiedzi oceniono jako: „brak efektu" w przypadku dalszej proliferacji naczyniaków; „średnią" w sytuacji zahamowania wzrostu naczyniaka, bez zmniejszenia objętości zmiany; „dobrą" w przypadku zaniku naczyniaka poniżej 10 %; „bardzo dobrą" w przypadku bardzo widocznego zaniku

naczyniaka powyżej 10 % objętości. Odległą odpowiedź na zastosowane leczenie farmakologiczne oceniano według stopnia zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych. Wyszczególniono w tym zakresie następujące grupy: „proliferacja" naczyniaka"; „stabilizacja wzrostu" naczyniaka; „zanik < 50 %" objętości naczyniaka; „zanik od 50 – 75% objętości" naczyniaka; „zanik > 75 %" objętości naczyniaka obejmujący również całkowity zanik. Stopnie wczesnej i odległej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne przeanalizowano w zależności od lokalizacji i typu naczyniaka, płci i wieku dziecka w momencie rozpoczęcia leczenia, całkowitego czasu trwania leczenia, masy urodzeniowej dziecka, czasu trwania ciąży u matki, liczby uzyskanych punktów w skali APGAR, rodzaju porodu i liczby ciąż u matki.

Wyniki uzyskane dla dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem scharakteryzowano za pomocą metod statystyki opisowej. Dla danych jakościowych wyznaczono rozkłady częstości występowania badanych cech w wartościach bezwzględnych. Przy pomocy testu U Manna Whitneya porównano stopień uzyskanej wczesnej odpowiedzi na zastosowane leczenie farmakologiczne oraz stopień zaniku naczyniaków po zakończeniu leczenia. Dla zmiennych jakościowych dokonano oceny wpływu wybranych cech jakościowych na uzyskany stopień wczesnej odpowiedzi i stopień zaniku naczyniaków po zakończeniu leczenia farmakologicznego przy pomocy testu U Manna-Withneya. Dla zmiennych ilościowych dokonano oceny wpływu wybranych cech ilościowych na uzyskany stopień wczesnej odpowiedzi i stopień zaniku naczyniaków po zakończeniu leczenia poprzez wieloczynnikową analizę wariancji. We wszystkich wykonanych analizach statystycznych przyjęto wartość poziomu istotności p=0,05. Analiza statystyczna była prowadzona z użyciem programu komputerowego STATISTICA w wersji 10.0 firmy Statsoft oraz arkusza kalkulacyjnego kalkulacyjnego EXCEL z pakietu Office 2007 firmy Microsoft.

Po miesiącu leczenia kortykosteroidami bardzo dobrą odpowiedź kliniczną uzyskano u 12,5 % (troje) pacjentów, dobrą u 62,5 % (15) pacjentów, średnią u 12,5 % (troje) pacjentów, natomiast u 12,5 % (troje) pacjentów nie stwierdzono efektu zastosowanego leczenia farmakologicznego. W przypadku dzieci leczonych propranololem u wszystkich pacjentów uzyskano odpowiedź na zastosowane leczenie farmakologiczne. Bardzo dobrą odpowiedź uzyskano u 35,6 % (26) pacjentów, dobrą

u 58,9 % (43) pacjentów, średnią u 5,5 % (czworo) pacjentów. Największą, istotną statystycznie różnicę w odpowiedzi na leczenie uzyskano w przypadku bardzo dobrej odpowiedzi – znaczenie więcej dzieci leczonych propranololem (35.6%) uzyskało taką odpowiedź w porównaniu do dzieci leczonych kortykosterydami (12.5%).

Stwierdzono występowanie istotnej zależności pomiędzy zastosowanym leczeniem farmakologicznym a efektem terapeutycznym po miesiącu od rozpoczęcia leczenia ($p<0.001$ dla obu leków).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu uzyskanej wczesnej odpowiedzi na zastosowane leczenie farmakologiczne w zależności od lokalizacji, typu naczyniaków, płci i wieku dziecka, masy urodzeniowej dzieci, czasem trwania ciąży matki, liczbą uzyskanych punktów w skali APGAR, rodzajem porodu i liczbą ciąż pomiędzy grupami jak i w obrębie grup dzieci leczonych kortykosteroidami lub propranololem.

U 4,2 % (jeden pacjent) stwierdzono całkowity brak wrażliwości na zastosowane leczenie kortykosteroidami z dalszą „proliferacją" naczyniaka. U 12,5 % (troje pacjentów) uzyskano „stabilizację" wzrostu naczyniaka bez dalszej proliferacji i zaniku objętości naczyniaka. U 29,2 % (siedmioro pacjentów) obserwowano zanik poniżej 50 % objętości naczyniaka. U 33,3 % (ośmioro pacjentów) stwierdzono zanik od 50 do 75 % objętości naczyniaka. U 20,8 % (pięcioro pacjentów) stwierdzono zanik poniżej 75 % objętości naczyniaka lub całkowity zanik naczyniaków. W grupie leczonej propranololem u żadnego dziecka nie obserwowano dalszej proliferacji naczyniaka. Stabilizację wzrostu uzyskano u 4,1 % (troje pacjentów). Zanik poniżej 50 % objętości naczyniaka stwierdzono u 6,9 % (pięcioro pacjentów). U 13,7 % (10 pacjentów) stwierdzono zanik od 50 do 75 % objętości naczyniaka. Zanik powyżej 75 % objętości naczyniaka lub całkowity zanik naczyniaków stwierdzono u 75,3 % (55 pacjentów).

Stwierdzono występowanie istotnej zależności pomiędzy zastosowanym leczeniem farmakologicznym a uzyskanym zanikiem naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia ($p<0,001$). Zastosowanie propranololu skutkowało

uzyskaniem wyższego stopnia zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych niż użycie kortykosteroidów.

Nie stwierdzono zależności pomiędzy lokalizacją naczyniaków wczesnodziecięcych a stopniem zaniku naczyniaków po zakończeniu leczenia w obrębie grupy dzieci leczonych kortykosteroidami. W grupie dzieci leczonych propranololem stwierdzono istotną statystycznie różnicę lokalizacji naczyniaków wczesnodziecięcych pomiędzy grupą dzieci z zanikiem od 50-75% objętości naczyniaka, a grupą dzieci z zanikiem powyżej 75 % naczyniaka (p=0,043). U dzieci z zanikiem powyżej 75 % objętości lub całkowitym zanikiem naczyniaki częściej były zlokalizowane w okolicy głowy.

W teście wieloczynnikowej wariancji stwierdzono statystyczną różnicę pomiędzy średnim czasem leczenia dzieci z zanikiem poniżej 50 % objętości naczyniaka, a pozostałymi grupami. Czas leczenia był statystycznie dłuższy w grupie dzieci z zanikiem poniżej 50 % objętości naczyniaka.

U 54.2% dzieci leczonych kortykosteroidami występowały powikłania w postaci: otyłość twarzy (siedmioro pacjentów), nadciśnienie tętnicze (jeden pacjent), grzybicze zakażenie układu moczowego (jeden pacjent), zakażenie owrzodziałych naczyniaków (dwóch pacjentów), pleśniawki jamy ustnej (dwóch pacjentów). U dzieci leczonych propranololem występowanie powikłań stwierdzono tylko u 9,6 % w postaci bezobjawowego, porannego obniżenia poziomów glikemii do 3,33 mmol/l (60 mg %) u pięciorga pacjentów i do 2,78 mmol/l (50 mg %) u jednego pacjenta, oraz refluksu żołądkowo-przełykowego u jednego pacjenta.

W oparciu o retrospektywną analizę stwierdzono, że stosowanie kortykosterydów w farmakoterapii naczyniaków wczesnodziecięcych nie powinno być już rozważane jako złoty standard leczenia. Zastosowanie propranololu w leczeniu naczyniaków wczesnodziecięcych pozwala natomiast na uzyskanie wczesnej pozytywnej odpowiedzi naczyniaków położonych powierzchownie u większego odsetka dzieci niż użycie kortykosteroidów. Również po zastosowaniu propranololu uzyskuje się większy stopień zaniku naczyniaków po zakończeniu leczenia.

Dodatkowo, naczyniaki wczesnodziecięce zlokalizowane w okolicy głowy leczone propranololem wykazują większy stopień zaniku w porównaniu do naczyniaków wczesnodziecięcych zlokalizowanych w pozostałych okolicach ciała.

Niezależne od zastosowanego leku nie stwierdzono związku pomiędzy wczesną odpowiedzią na leczenie oraz stopniem zaniku naczyniaków po zakończeniu leczenia a typem naczyniaków, wiekiem dziecka w momencie rozpoczęcia leczenia, płcią, masą urodzeniową dzieci, liczbą punktów APGAR uzyskanych przez dziecko, rodzajem porodu, czasem trwania ciąży i liczbą ciąż u matki dziecka.

VIII. Abstract.

Infantile hemangiomas are the most common, soft-tissue tumors of childhood. Choosing the appropriate treatment of infantile hemangiomas depends on the age of the child, the development phase and the location of the tumor or the potential risks resulting from the presence of the hemangioma, i.e. permanent deformation and loss of organ function. In the pharmacological treatment of hemangiomas corticosteroids, most often prednisone or prednisolone, are used and they are administered systemically or topically. However, about 30 % of hemangiomas are considered insensitive to treatment with corticosteroids.

Since 2008, when propranolol began to be used for treatment of infantile hemangiomas, a higher proportion of children, compared to patients treated with corticosteroids, has given better clinical results with less risk of side effects. In Poland, propranolol was first used for treatment of infantile hemangiomas in 2009, in the Department of Surgery and Urology for Children and Adolescents, Medical University of Gdańsk and in the Department of Pediatric Surgery and Oncology, Medical University of Łódź. Since January 2010 treatment with propranolol has also been used in the Department of Pediatric Surgery, Collegium Medicum of the Jagiellonian University in Cracow. The increasing use of propranolol in the treatment of infantile hemangiomas was the basis to carry out a retrospective assessment of the effects of treatment with this drug compared to treatment with corticosteroids.

The aim of this study was to assess: a) the efficacy of propranolol and corticosteroids in the treatment of infantile hemangiomas by determining the proportion

of early response to the applied therapy and the ratio of disappearance of infantile hemangiomas after the pharmacological treatment; b) the relationship between the degree of early response to therapy or the degree of disappearance of infantile hemangiomas after the pharmacological treatment and: the age of the children at baseline, the location and the type of the hemangiomas, the child's sex, the birth weight, the duration of pregnancy, the total duration of the treatment, the number of points obtained in APGAR scale, the number of successive pregnancies and the type of delivery. The additional objective was to compare the incidence of complications during the pharmacological treatment of children with infantile hemangiomas.

The subject of the analysis were medical and photographic records of children with infantile hemangiomas treated with oral preparations of corticosteroids or propranolol in the Department of Pediatric Surgery, Collegium Medicum of the Jagiellonian University in Cracow, in the period from January 2005 to December 2012. During this period, 117 patients with infantile hemangiomas were treated. The patients treated pharmacologically due to hemangiomas within subcutaneous tissue and internal organs were excluded from the analysis, because of the lack of complete imaging assessing the degree of disappearance of the infantile hemangiomas in successive controls (17 children). The patients treated firstly with corticosteroids and then with propranolol (three children) were also excluded. The documentation of 97 children was analysed. 24 of the patients (19 girls, 5 boys; age at the start of the treatment from 50 to 304 days) were treated with corticosteroids and 73 children (56 girls, 17 boys; age at the start of treatment from 45 to 355 days) were treated with propranolol. In the group of the patients treated with corticosteroids, the average age of the children at the end of treatment was 264 days. The shortest duration of the treatment was 55 days, the longest one was 295 days (the average 122,5 with 95 % confidence interval ranging from 97,7 to 147,3 days). In the group of patients treated with propranolol, the average age of the children at the end of treatment was 364 days. The shortest duration of the treatment was 64 days, the longest one was 507 days (the average 189,7 with 95 % confidence interval ranging from 174,4 to 205,1 days). In all children, the volume of the hemangioma was estimated based on medical documentation, by measuring the surface area and the thickness of the hemangioma before the treatment and during the control visits.

All the children's degree of early response to therapy was evaluated one month after the initiation of the treatment. The degree of early response was evaluated as “no effect” in case of further growth of the hemangioma, “average” in case of growth inhibition without a reduction in the lesion volume, “good” in case of a reduction by less than 10 % of the lesion volume and “very good” in case of a reduction by more than 10% of the lesion volume. The degree of late disappearance of the infantile hemangiomas was evaluated at the end of the pharmacological treatment. In this respect, the following groups were defined: “hemangioma proliferation”, ”stabilization of growth”, “disappearance of less than 50 %" of the volume; “disappearance of 50 to 75 %” of the volume; “disappearance of more than 75 %” of the volume. The last group also included the complete disappearance of the tumor. The degree of early response and the degree of late disappearance due to pharmacological treatment were analyzed according to the location and the type of the hemangiomas, the age and the sex of the child, the total duration of the treatment, the birth weight, the duration of pregnancy, the number of points obtained in APGAR scale, the number of successive pregnancies and the type of delivery.

The results obtained for the children treated with corticosteroids or propranolol were characterized by the methods of descriptive statistics. For qualitative data, frequency distributions of the analyzed data in absolute terms were set. The degree of early response and the degree of late disappearance of the infantile hemangiomas were compared using the Mann Whitney U test. For quantitative data, the effect of the selected quantitative traits on the degree of the early response and the degree of disappearance of infantile hemangiomas at the end of treatment by analysis of variance. In all the performed statistical analyzes the level of significance was set at $p=0,05$. The statistical analysis was performed using a computer program STATISTICA version 10.0 Statsoft and EXCEL spreadsheet program with Office 2007 Microsoft.

After one month of therapy with corticosteroids a “very good” clinical response was achieved by 12,5 % (three), a “good” response by 62,5 % (15) and an “average” response by 12,5 % (three) of the patients, whereas in the case of 12,5 % patients (three children) there was “no effect” of the treatment therapy. In the case of the children treated with propranolol all patients responded to the treatment. A “very

good" response was achieved by 35,6 % (26), a "good" response by 58,9 % (43), an "average" response by 5,5 % (four) of the patients. The greatest difference in the response to the treatment, and a statistically significant one, was achieved in "very good" degree – many more children treated with propranolol (36,6 %) achieved this response compared to the children treated with corticosteroids (12,5 %). A significant relationship between the type of the pharmacological therapy and the therapeutic effect was identified one month after the beginning of the treatment ($p<0,001$for both drugs). There was no statistically significant difference in the degree of early response to pharmacological therapy depending on the location and the type of hemangiomas, the age and the sex of the child, the birth weight, the duration of pregnancy, the number of points obtained in APGAR scale, the number of successive pregnancies and the type of delivery between the groups and within the groups of children treated with corticosteroids or propranolol.

In 4,2 % (one patient) of the children , a complete lack of sensitivity to treatment with corticosteroids and a further proliferation of the hemangioma were observed. In 12,5 % (three patients) a "stabilization of the growth" of the hemangioma without further proliferation or reduction of the lesion volume was achieved. In 29,2 % (seven patients), "disappearance of less than 50 % of the volume" was observed, in 33,3 % (eight patients) "disappearance of 50 to 75 %" was achieved and in 20,8 % (five patients) "disappearance of more than 75 % of the volume" was achieved or a complete involution was observed. In the group treated with propranolol, no further proliferation of the hemangioma was observed in any child. A "stabilization of growth" was achieved by 4,1 % (three patients), "disappearance of less than 50 % of the volume" was observed in 6,9 % patients. In 13,7 % (10 patients) "disappearance of 50 % to 75 %" of the volume was observed and in 75,3 % (55 patients) "disappearance of more than 75 % of the volume" or a complete involution was achieved. A significant relationship between the type of the pharmacological therapy and the degree of disappearance at the end of treatment was identified ($p<001$). The application of propranolol was observed to result in a higher degree of involution of infantile hemangioma than the use of corticosteroids. There was no statistically significant difference in the degree of disappearance of the hemangioma at the end of therapy in the group of children treated with corticosteroids. Within the group of children receiving propranolol statistically significant difference in the location

of the infantile hemangiomas was observed between the children with “disappearance of 50 to 75 %” and those with “disappearance of more than 75 % of the hemangioma volume” (p=0,043). In the children with the disappearance of more than 75 % of the volume or with a complete involution, the hemangiomas were more often located in the area of the head. In the analysis of variance (ANOVA), a statistical difference in the duration of the treatment of children with an involution of less than 50 % of the hemangioma volume and other groups was observed. The duration of the treatment was significantly longer in the group of children with the regression of less than 50 % of the hemangioma volume.

In 54,2 % children treated with corticosteroids, the following complications occurred: moon face (seven patients), hypertension (one patient), fungal urinary tract infection (one patient), infection of ulcerated hemangiomas (two patients), oral trush (two patients). Only in 9,6 % of the children treated with propranolol, the following complications were observed: asymptomatic, morning hypoglycemia (blood glucose level 3,33 mmol/l (60 mg %) in five patients and 2,78 mmol/l (50 mg%) in one patient and gastroesophageal reflux in one patient.

Based on the retrospective analysis, it was concluded that the use of corticosteroids in the pharmacotherapy of infantile hemangiomas should no longer be considered as the gold standard of treatment. The application of propranolol in the treatment of infantile hemangiomas results in a higher proportion of children with early positive response than the use of corticosteroids. Also, the propranolol therapy makes it possible to achieve a greater degree of hemangioma involution at the end of the treatment. In addition, infantile hemangiomas located in the region of the head treated with propranolol show a greater degree of involution compared to tumors located in other areas of the body. Regardless of the drug being used, there was no relationship between early response to treatment or the degree of disappearance of infantile hemangiomas after the pharmacological therapy and the type of the hemangioma, the age of the child at the beginning of treatment, the child's sex and the birth weight, the duration of pregnancy, the number of points in APGAR scale, the number of successive pregnancies and the type of delivery.

IX. Piśmiennictwo.

1.Szymik-Kantorowicz S. „Naczyniaki – co o nich wiemy?" Adv Clin Exp Med 2005;14:129-136

2.Mulliken JB, Głowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. Plast Reconstr Surg 1982;69:412–422

3.Enjolras O, Wassef M, Chapot R. Color atlas of vascular tumors and vascular malformations. Introduction: ISSVA Classification. Cambridge University Press, Cambridge 2007

4.Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP et al.: Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. J Clin Invest 1994;93:2357–2364

5.North PE, Waner M, Mizeracki A et al.: GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. Hum Pathol 2000;31:11-22

6.Song J, Ouyang TX, Huang YY et al.: Comparative study on pathology of non involuting congenital hemangioma and infantile hemangioma. Zhonghua Zhenq Xing Wai Ke Za Zhi 2011;27:178-181

7.Ahrens WA, Ridenour RV, Caron BL et al.: GLUT-1 expression in mesenchymal tumors: an immunohistochemical study of 247 soft tissue and bone neoplasms. Human Pathol 2008;39:1519-1526

8.Jóźwiak P, Lipińska A. The role of glucose transporter 1 (GLUT1) in the diagnosis and therapy of tumors Postepy Hig Med Dosw 2012;66:165-174

9.Tan ST, Wallis RA, He Y et al.: Mast cells and hemangioma. Plast Reconstr Surg 2004;113:999-1011

10.Razon MJ, Kräling BM, Mulliken JB et al.: Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma. Microcirculation. 1998;5:189-195

11.Boye E, Yu Y, Paranya G et al.: Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas. J Clin Invest 2001;107:745-752

12.Walter JW, North PE, Waner M et al.: Somatic mutation of vascular endothelial growth factor receptors in juvenile hemangioma. Genes Chromosomes Cancer 2002;33:295-303

13.Khan ZA, Boscolo E, Picard A et al.: Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice. J Clin Invest 2008;118:2592–2599

14.Boscolo E, Stewart CL, Greenberger S et al.: JAGGED1 signaling regulates hemangioma stem cell-to-pericyte/vascular smooth muscle cell differentiation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011;31:2181–2192

15.Ji Y, Chen S, Li K et al.: Signaling pathways in the development of infantile hemangioma. J Hematol Oncol 2014;31:7-13

16.Grosicki S, Grosicka A, Hołowiecki J. Kliniczne znaczenie angiogenezy i czynników ją modyfikujących w onkohematologii. Wiad Lek 2007;60:39-46

17.Boscolo E, Bischoff J. Vasculogenesis in infantile hemangioma. Angiogenesis 2009;12:197-207

18.Mai HM, Zheng JW. Wang YA et al.: CD 133 selected stem cells from proliferating infantile hemangioma and establishment of an in vivo mice model of hemangioma. Chin Med J 2013;126:88-94

19.Folkman J, Haudenschild C. Angiogenesis in vitro. Nature 1980;288:551–556

20.Folkman J. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical application of research on angiogenesis. N Engl J Med 1995;333:1757-1763

21.Boscolo E, Mulliken JB, Bischoff J. VEGFR-1 mediates endothelial differentiation and formation of blood vessels in a murine model of infantile hemangioma Am J Pathol 2011;179:2266-2277

22.Chang J, Most D, Bresnick S et al. Proliferative hemangiomas: analysis of cytokine gene expression and angiogenesis. Plast Reconstr Surg 1999;103:1–9

23.Zhang L, Lin X, Wang W et al. Circulating level of vascular endothelial growth factor in differentiating hemangioma from vascular malformation patients. Plast Reconstr Surg 2005;116:200–204

24.Przewratil P, Sitkiewicz A, Andrzejewska E. Serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblastic growth factor (bFGF) in children with hemangiomas and vascular malformation — preliminary report. Pediatr Dermatol 2009;26:399-404

25.Przewratil P, Sitkiewicz A, Wyka K et al.:. Local serum levels of vascular endothelial growth factor in infantile hemangioma: intriguing mechanism of endothelial growth. Cytokine 2010;49:141 – 147

26.Yu Y, Varughese J, Brown LF et al.: Increased Tie2 expression enhanced response to angiopoetin-1, and dysregulated angiopoietin-2 expression in hemangioma-derived endothelial cells. Am J Pathol 2001;159:2271-2280

27.Kleinman ME, Greives MR, Churgin SS et al.: Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:2664-2670

28.Ritter MR, Dorrell MI, Edmonds J al.: Insulin-like growth factor 2 and potential regulators of hemangioma growth and involution identified by large-scale expression analysis. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:7455–7460

29.Kräling BM, Razon MJ, Boon LM et al.: E-selectin is present in proliferating endothelial cells in human hemangiomas. Am J Pathol 1996;148:1181–1191

30.Smadja DM, Mulliken JB, Bischoff J. E-selectin mediates stem cell adhesion and formation of blood vessels in a murine model of infantile hemangioma. Am J Pathol 2012;181:2239–2247

31.Greenberger S, Adini I, Boscolo E et al.: Targeting NF-kappaB in infantile hemangioma-derived stem cells reduces VEGF-A expression. Angiogenesis 2010;13:327–335

32.Burton BK, Schulz CJ, Angle B et al.: An increased incidence of hemangiomas in infants born following chorionic villous sampling (CVC). Prenat Diagn 1995;15:209-214

33.Bauland CG, Smit JM, Scheffers SM et al.: Similar risk for hemangiomas after amniocentesis and transabdominal chorionic villus sampling. J Obstet Gynaecol Res 2012;38::371-375

34.North PE, Waner M, Mizeracki a et al.: A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. Arch Dermatol 2001;137:559-570

35.Barnes CM, Huang S, Kaipainen A et al.: Evidence by molecular profiling for a placental origin of infantile hemangioma. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:19097-19102

36.Mihm M, Nelson JS. Hypothesis: the metastatic niche theory can elucidate infantile hemangioma development. J Cutan Pathol 2010;37:83-87

37.Burns AJ, Kaplan LC, Mulliken JB. Is there an association between hemangioma and syndromes with dysmorphic features? Pediatrics 1991;88:1257-1267

38.Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta, and cardiac defects, and eye abnormalities. Arch. Dermatol 1996;132:307-311

39.Boulinguez S, Teillac-Hamel D, Bedane C et al. Cervicofacial hemangioma and a minor sternal malformation: inclusion in PHACES syndrome? Pediatr. Dermatol 1998;15:119-121

40.Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA et al.: A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications. Am J Med Genet 2006;140:975-986

41.Haggsrome AN, Garzon MC, Baselga E et al.: Risk for PHACE Syndrome in Infants with large facial hemangiomas. Pediatrics 2010;126:418-426

42.Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: How common are they? A systematic review of the medical literature. Pediatr Dermatol 2008;25:168-173

43.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. Dermatology 2007;214:40–45

44.Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ et al.: LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. J Pediatr 2010;157:795–801

45.Drolet BA, Chamlin SL, Garzon MC et al.: Prospective study of spinal anomalies in children with infantile hemangiomas of the lumbosacral skin. J Pediatr 2010;157:789–794

46.de Graaf M, Pasmans SG, van Drooge AM et al.: Associated anomalies and diagnostic approach in lumbosacral and perineal haemangiomas: case report and review of the literature. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2013;66 26-28

47.Praveen V, Vidavalur R, Rosenkrantz TS et al.: Infantile hemangiomas and retinopathy of prematurity: possible association. Pediatrics 2009;123:484:489

48.Hyland RM, Komlosi K, Alleman BW et al.: Infantile hemangiomas and retinopathy of prematurity: clues to the regulation of vasculogenesis. Eur J Pediatr 2013;172:803-809

49.Cheung DS, Warman MI, Mulliken JB. Hemangioma in twins. Ann Plast Surg 1997;38:269-274

50.Blei F, Walter J, Orlow SJ et al.: Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait. Arch Dermatol 1998;134:718-722

51.Walter JW, Blei F, Anderson JL et al.: Genetic mapping of a novel form of infantile hemangioma. Am J Med. Genet 1999;82:77-83

52.Berg JN, Walter JW, Thisanagayam U et al.: Evidence for loss of heterozygosity of 5q in sporadic haemangiomas: are somatic mutations involved in haemangioma formation? J Clin Pathol 2001;54:249-252

53.Garzon MC, Drolet BA, Baselga et al.: Comparison of infantile hemangiomas in preterm and term infants: a prospective study. Arch Dermatol 2008;144:1231–1232

54.Munden A, Butschek R, Tom WL et al.: Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. Br J Dermatol 2014;170:907-913

55.Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E et al.: Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. Pediatrics 2006;118:882–887

56.Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics morphologic subtypes and their relationship to race ethnicity and sex. Arch Dermatol 2002;138:1567–1576

57.Fraulin FO, Flanningan RK, Sharma VK et al.: The epidemiological profile of the Vascular Birthmark Clinic at the Alberta Children's Hospital. Can J Plast Surg 2012;20:67-70

58.Chang IC, Haggstrome AN, Drolet BA et al.: Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. Pediatrics 2008;122:360-367

59.Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions: Clinical application of a new classification. J Pediatr Surg 1983;18:894–900

60.Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. Curr Probl Surg 2000;37:517–584

61.Golitz LE, Rudikoff J, O'Meara OP. Diffuse neonatal hemangiomatosis. Pediatr Dermatol 1986;3:145-152

62.Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. Pediatrics 2012;130:314-320

63.Martin-Santiago A, Bauza A, del Pozo LJ et al.: Abortive or minimal-growth hemangiomas. A review of 14 cases. Actas Dermosifiliogr 2012;103:246-250

64.Couto RA, Maclellan RA, Zurakowski D et al.: Infantile hemangioma: clinical assessment of the involuting phase and implications for management. Plastic Reconstr Surg 2012;130:619-624

65.Bruckner A, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. J Am Acad Dermatol 2003;48:477-496

66.Honkisz I, Szymik-Kantorowicz S, Prokurat A. Aktualne kryteria rozpoznania zespołu PHACES. Med Wieku Rozwoj 2011;15:143-150

67.Chamlin SL, Haggstrome AN, Drolet BA et al.: Multicenter prospective of ulcerated hemangiomas. J Pediatr 2007;151:684-689

68.Szymik-Kantorowicz S, Wojciechowski P, Honkisz I et al.: Leczenie niemowląt z owrzodziałym naczyniakiem – doświadczenia własne. Stand Med Probl Chir Dziec 2011;2:119-123

69.Goldberg NS, Rosanova MA. Periorbital hemangiomas. Dermatol Clin 1992;10:653-661

70.Dickie B, Dasgupta R, Nair R et al.: Spectrum of hepatic hemangiomas: management and outcome. J Pediatr Surg 2009;44:125-133

71.Dubois J, Patriquin HB, Garel L et al.: Soft-tissue hemangiomas in infants and children: diagnosis using Doppler sonography. Am J Roentgenol 1998;171:247-252

72.Paltiel HJ, Burrows PE, Kozakewich HP et al.: Soft-tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis. Radiology 2000;214:747-754

73.Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. Pediatr Radiol 1999;29:879-893

74.Maguiness SM, Hoffman WY, McCalmont TH et al.: Early white discoloration of infantile hemangioma: a sign of impending ulceration. Arch Dermatol 2010;146:1235-1239

75.Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airways in association with cutaneous hemangiomas in a „berd" distribution. J Pediatr 1997;131:643-646

76.McHeik JN, Renauld V, Duport G et al.: Surgical treatment of hemangioma in infants. Br J Plast Surg 2005;58:1067-1072

77.Boyd VC, Bui D, Naik P et al.: Surgery: The treatment of Choice for Hemangiomas Semin Plast Surg 2006;20:163-168

78.David IR, Malek MM, Argenta LC. Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated hemangiomas: a review of 78 patients. Br J Plast Surg 2003;56:317-327

79.Rizzo C, Brightman L, Chapas AM et al.: Outcomes of childhood hemangiomas treated with the pulsed-dye laser with dynamic cooling: a retrospective chart analysis. Dermatol Surg. 2009;35:1947-1954

80.Zarem HA, Edgerton MT. Induced resolution of cavernous hemangiomas following prednisolone therapy. Plast Reconstr Surg 1967;39:76-83

81.Benett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL et al.: Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. Arch Dermatol 2001; 137:1208-1213

82.Gawrych E, Walecka A, Rajewska J et al.: Miejscowa sterydoterapia w naczyniakach krwionośnych u dzieci. Rocz Pomo Akad Med w Szczecinie 2009;55: 15–21

83.Enjolras O, Riche MC, Merland JJ et al.: Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. Pediatrics 1990;85:491-498

84.Boon LM, Bataille AC, Bernier V et al.: Medical treatment of juvenile hemangiomas. Ann Chir Plast Esthet 2006;51:310-320

85.Greenberg S, Boscolo E, Adini I et al.: Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. N Engl J Med 2010;362:1005-1013

86.Pandey A, Gangopadhyay AN, Gopal SC et al.: Twenty years' experience of steroids in infantile hemangioma-a developing country's perspective. J Pediatr Surg 2009;44:688-694

87.Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. Plast Reconstr Surg 1999;104:1616-1623

88.George ME, Sharma V, Jacobson J et al.: Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. Arch Dermatol 2004;140:963-969

89.Elsas FJ, Lewis AR Topical treatment of periocular capillary hemanngioma. J Pediatr Ophtalmol Strabismus 1994;31:153-156

90.White CW, Wolf SJ, Korones DN et al.: Treatment of childhood angiomatous diseases with recombinant interferon alfa-2a. J Pediatr 1991;118:59-66

91.Szymik-Kantorowicz S, Kobylarz K, Krysta M et al.: Interferon-alpha in the treatment of high-risk haemangiomas in infants. Eur J Pediatr Surg 2005;15:11-16

92.Barlow CF, Priebe CJ, Mulliken et al.: Spastic diplegia as a complication of interferon Alfa-2a treatment of hemangiomas of infacy. J Pediatr 1998;132:527-530

93.Parez Payarols JP, Pardo Masferrer J, Gomez Bellvert C. Treatment of life-threatening infantile hemangiomas with vincristine. N Engl J Med 1995;333:69

94.Hurvitz SA, Hurvitz CH, Sloninsky L et al.: Succesful tratment with cyklophosphamide of life-threating diffuse hemangiomatosis involving the liver. J Pediatr Hematol Oncol 2000;22:527-532

95.Enjolras O, Brevière GM, Roger G et al.: Vincristine treatment for function-and-life threatenig infantile hemangioma. Arch Pediatr 2004;11:99-107

96.Haisley-Royster CA, Enjolras O, Frieden IJ et al:. Kasabach-Merrit phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine. J Pediatr Hematol Oncol 2002;24:459-462

97.Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T et al.: Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Engl J Med. 2008;358:2649-2651

98.Olakowska E, Olakowski M. Propranolol – miejsce we współczesnej terapii. Wiad Lek 2006;59:388-391

99.Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. Br J Dermatol 2010;163:269-274

100.Iaccarino G, Ciccarelli M, Sorrtieno D et al.: Ischemic neoangiogenesis enhanced by beta2-adrenergic receptor overexpression – a novel role for the endothelial adrenergic system. Circ Res 2005;97:1182-1189

101.Lamy S, Lachambre MP, Lord-Dufour S et al.: Propranolol suppresses angiogenesis in vitro: inhibition of proliferation, migration and differentiation of endothelial cells. Vascul Pharmacol 2010;53:200-208

102. Zhanq L, Mai HM, Zhenq J et al.: Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell. Int J Clin Exp Pathol 2013;15:48-55

103.Chen XD, Ma G, Huang Jl et al.: Serum-level changes of vascular endothelial growth factor in children with infantile hemangioma after oral propranolol therapy. Pediatr Dermatol 2013;30:549-553

104.Ji Y, Li K Xiao X et al.: Effects of propranolol on the proliferation and apoptosis of hemangioma-derived endothelial cells. J Pediatr Surg 2012;47:2216-2223

105.Bertrand J, McCuaig C, Dubois J et al.: Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective comperative study. Pediatr Dermatol 2011;28:649–654

106.Izadpanah A, Izadpanah A, Konevsky J et al. Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. Plast Reconstr Surg 2013;131:601-613

107.Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ et al.: Oral propranolol therapy for infantile hemangomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. Pediatr Dermatol 2011;28:94-98

108.Marqueling. Al., Oza V, Frieden IJ et al.: Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. Pediatr Dermatol 2013;30:182-191

109.Wyrzykowski D, Chojnicki M, Chrzanowska B et al.: Zastosowanie propranololu w leczeniu naczyniaków wczesnodziecięcych – doświadczenia własne. Stand Med Pediatr 2010;7:936-942

110. Przewratil P, Sitkiewicz A, Kierzkowska B et al. Doświadczenia własne w leczeniu propranololem naczyniaków – doniesienie wstępne. Med Wieku Rozw 2011;15:406-413

111.de Graaf M, Raphael MF, Breugem CC et al.: Treatment of infantile hemangiomas with atenolol: comparison with a historical propranolol group. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2013;66:1732-1740

112.Guo S, Ni N. Topical traetment for capillary of the eyelid using beta-blocker solution. Arch Ophthalmol 2010;128:255-256

113.Ni N, Langer P, Wagner R et al.: Topical timolol for periocular hemangioma: raport of futher study. Arch Ophthalmol 2011;129:377-379

114.Calvo M, Garcia-Millan C, Villegas C et al.: Topical timolol for infantile hemangioma of the eyelid. Int J Dermatol 2012;52:603-604

115.Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. N Engl J Med 2001;344:467-471

116. Sánchez-Carpintero I, Ruiz-Rodriguez R, López-Gutiérrez JC. Propranolol in the treatment of infantile hemangioma: clinical effectiveness, risks, and recommendations. Actas Dermosifiliogr 2011;102:766-779

117. Li YC, McCahon E, Rowe NA et al.: Successful treatment of infantile haemangiomas of the orbit with propranolol. Clin Experiment Ophthalmol 2010;38:554-559

118. Truong MT, Perkins JA, Messner AH et al.: Propranolol for the treatment of airway hemangiomas: a case series and treatment algorithm. Int J Pediatr Otorihinolaryngol 2010;74:1043-1048

119. Price CJ, Lattouf C, Baum B et al.: Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas. Arch Dermatol 147;1371-1376

120. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier et al.: A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. N Engl J Med 2015;372:735-746

121. Jadhav VM, Tolat SN. Dramatic response of propranolol in hemangioma: report of two cases. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2010;76:691-694

122. Weiss I, O TM, Lipari BA et al.: Current treatment of parotid hemangiomas. Laryngoscope 2011;121:1642-1650

123. Drolet BA, Dohil B, Golomb MR et al.: Early stroke and cerebral vasculopathy in children with facial hemangiomas and PHACE association. Pediatrics 2006;117:959-964

124. Heyer GL, Dowling MM, Licht DJ et al.: The cerebral vasculopathy of PHACES Syndrome. Stroke 2008;39:308-316

125. Manunza F, Syed S, Laguda B et al.: Propranolol for complicated infantile haemangiomas; a case series of 30 infants. Br J Dermatol 2010;162:466-468

126. Hernandez-Martin S, Lopez-Gutierrez JC, Lopez-Fernandez S et al.: Brain perfusion SPECT in patients with PHACES syndrome under propranolol treatment. Eur J Pediatr Surg 2012;22:54-59

127. Metry D, Frieden IJ, Hess C et al.: Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. Pediatr Dermatol 2013;30:71-89

128. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E et.: Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. J Pediatr 2007;150:291-294

129. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL et al.: Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. Pediatrics 2013;131:128-140

130. Holland KE, Frieden IJ Frommelt PC et al.: Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma. Arch Dermatol 2010;146:775-778

X. Spis rycin.

Rycina 1. Malformacja tętniczo-żylna palca drugiego ręki prawej.

Rycina 2. Malformacja limfatyczna szyi.

Rycina 3. Naczyniak wczesnodziecięcy lewego skrzydełka nosa u noworodka jednotygodniowego.

Rycina 4. Naczyniak wczesnodziecięcy lewego skrzydełka nosa u tego samego noworodka w wieku dwóch tygodni.

Rycina 5. Widoczny dalszy wzrost naczyniaka lewego skrzydełka nosa z pojawieniem się owrzodzenia w wieku 10 tygodni.

Rycina 6. Mnogie naczyniaki skórne.

Rycina 7. Naczyniak segmentalny twarzy.

Rycina 8. Naczyniak wczesnodziecięcy przewodu słuchowego.

Rycina 9. Naczyniak wczesnodziecięcy wątroby.

Rycina 10. Lokalizacja naczyniaków w grupie leczonej kortykosteroidami.

Rycina 11. Typ naczyniaków w grupie dzieci leczonych kortykosteroidami.

Rycina 12. Lokalizacja naczyniaków w grupie leczonej propranololem.

Rycina 13. Typ naczyniaków w grupie dzieci leczonych propranololem.

Rycina 14. Wczesna odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologicznie w grupie dzieci leczonych propranololem lub kortykosteroidami.

Rycina 15. Liczba dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od lokalizacji. (OMP – okolica moczowo-płciowa).

Rycina 16. Liczba dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od typu naczyniaków.

Rycina 17. Liczba dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od płci dzieci.

Rycina 18. Liczba dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od wieku dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia.

Rycina 19. Liczba dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od masy urodzeniowej dzieci.

Rycina 20. Liczba dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od masy urodzeniowej dzieci w przedziałach: 1 – dzieci z ekstremalnie małą masą urodzeniową (poniżej1000 gramów), 2 – dzieci z bardzo małą masą urodzeniową (1000-1499 gramów), 3 – dzieci z małą masą urodzeniową (1500-2499 gramów), 4 – dzieci z prawidłową masą urodzeniową powyżej 2500 gramów.

Rycina 21. Liczba dzieci z wczesną odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od liczby punktów uzyskanych przez dziecko w skali APGAR.

Rycina 22. Liczba dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od czasu trwania ciąży.

Rycina 23. Liczba dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od rodzaju porodu. CC – poród poprzez cięcie cesarskie, SN – poród siłami natury.

Rycina 24. Liczba dzieci z wczesną odpowiedzią naczyniaków wczesnodziecięcych na leczenie farmakologiczne w zależności od liczby ciąż u matki dziecka.

Rycina 25. Stopień zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w grupie leczonej propranololem lub kortykosteroidami.

Rycina 26. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od lokalizacji naczyniaków (OMP – okolica moczowo-płciowa).

Rycina 27. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od typu naczyniaków.

Rycina 28. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od płci dzieci.

Rycina 29. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia w zależności od wieku dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia farmakologicznego.

Rycina 30. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od masy urodzeniowej dzieci.

Rycina 31. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od masy urodzeniowej dzieci w przedziałach: 1 – dzieci z ekstremalnie małą masą urodzeniową (poniżej1000 gram), 2 – dzieci z bardzo małą masą urodzeniową (1000-1499 gram), 3 – dzieci z małą masą urodzeniową (1500-2499 gram), 4 – dzieci z prawidłową masą urodzeniową powyżej 2500 gram.

Rycina 32. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od liczby punktów uzyskaych przez dziecko w skali APGAR

Rycina 33. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od czasu trwania ciąży.

Rycina 34. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od rodzaju porodu.

Rycina 35. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od liczby ciąż u matki dziecka.

Rycina 36. Liczba dzieci w kolejnych stopniach zaniku naczyniaków wczesnodziecięcych po zakończeniu leczenia farmakologicznego w zależności od czasu leczenia.

Rycina 37. Powikłania leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych kortykosteroidami.

Rycina 38. Powikłania leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych propranololem.

Rycina 39. Owrzodziały naczyniak wargi górnej przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia. propranololem.

Rycina 40. Rozległy naczyniak wczesnodziecięcy przedramienia prawego, leczony propranololem, w kolejnych etapach zaniku.

XI. Spis tabel.

Tabela 1. Pierwsza „biologiczna” klasyfikacja zmian naczyniowych.

Tabela 2. Aktualna międzynarodowa klasyfikacja zmian naczyniowych ISSV.

XII. Aneks.

Zasady postępowania podczas kwalifikacji i leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych z użyciem doustnych preparatów kortykosteroidów przyjęte w Klinice Chirurgii Dziecięcej, Instytutu Pediatrii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

1. Kwalifikacja pacjenta do leczenia.

Dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi w fazie proliferacji:

- rozpoznanie naczyniaka wczesnodziecięcego,
- obecność następujących objawów:
  - zagrożenie utraty ważnych funkcji życiowych w przypadku lokalizacji w pobliżu naturalnych otworów ciała (szpary powiekowe, nozdrza, przewody słuchowe, usta, odbyt),
  - wysoki stopień zagrożenia owrzodzeniem lub obecność owrzodzenia, szczególnie w przypadku naczyniaków położonych w bezpośrednim sąsiedztwie krocza i narządów płciowych,
  - zagrożenie trwałymi zaburzeniami czynności w przypadku naczyniaków zlokalizowanych w obrębie rąk i/lub palców,
  - naczyniaki rosnące, z potencjałem do spowodowania istotnego zniekształcenia kosmetycznego.

2. Przygotowanie pacjenta do podania leku.

Badanie fizykalne oraz dokumentacja fotograficzna naczyniaka z pomiarem objętości naczyniaków.

Badania obrazowe:

- ultrasonografia zmiany naczyniowej,

- tomografia,

- tomografia rezonansu magnetycznego.

Badania laboratoryjne:

- morfologia krwi.

3. Podaż leku.

Rozpoczęcie leczenia w postaci doustnie podawanego Encortonu w pojedynczej, porannej dawce 2 miligram na kilogram masy ciała w z inhibitorem wydzielania kwasu żołądkowego (ranitydyna).

4. Obserwacja pacjenta w trybie ambulatoryjnym:

-okresowe badania laboratoryjne (stężenie glukozy, morfologii krwi w zależności od wskazań,

- dokumentacja fotograficzna przebiegu leczenia podczas wizyt w poradni z pomiarem wielkości i objętości naczyniaka,

- dostosowanie dawki Encortonu do przyrostu masy ciała dziecka i działań niepożądanych,

- comiesięczna wizyta w poradni chirurgii onkologicznej do zakończenia leczenia.

Zasady postępowania podczas kwalifikacji i leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych z użyciem doustnych preparatów propranololu przyjęte w Klinice Chirurgii Dziecięcej Instytutu Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

1. Kwalifikacja pacjenta do leczenia.

Dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi w fazie proliferacji.

Kryteria włączenia pacjenta do leczenia:

- rozpoznanie naczyniaka wczesnodziecięcego w fazie proliferacji,

- wiek do 12 miesiąca życia,

- obecność następujących objawów:

  - zagrożenie utraty ważnych funkcji życiowych w przypadku lokalizacji w pobliżu naturalnych otworów ciała (szpary powiekowe, nozdrza, przewody słuchowe, usta, odbyt),

  - wysoki stopień zagrożenia owrzodzeniem lub obecność owrzodzenia, szczególnie w przypadku naczyniaków położonych w bezpośrednim sąsiedztwie krocza i narządów płciowych,

  - zagrożenie trwałymi zaburzeniami czynności w przypadku naczyniaków zlokalizowanych w obrębie rąk i palców,

  - naczyniaki rosnące, z potencjałem do spowodowania istotnego zniekształcenia kosmetycznego.

Kryteria wyłączenia z leczenia:

- wiek powyżej 12 miesięcy życia,

- pierwotna hipoglikemia,

- bradykardia zatokowa,

-blok przewodzenia pęczka Hissa II/III stopnia,

-niewydolność serca,

- astma oskrzelowa,

- niskie ciśnienie tętnicze krwi,

- uszkodzenie czynności wątroby.

2. Przygotowanie pacjenta do podania leku.

Badanie fizykalne oraz dokumentacja fotograficzna naczyniaka z pomiarem objętości naczyniaków.

Badania obrazowe w przypadku naczyniaków zlokalizowanych w tkankach głębszych:

- ultrasonografia zmiany naczyniowej,

- tomografia,

- tomografia rezonansu magnetycznego,

Badania laboratoryjne:

- morfologia krwi,

- poziom glukozy,

- próby wątrobowe: ASPAT, ALAT.

Konsultacja kardiologiczna:

- wywiad kardiologiczny, badanie przedmiotowe,

- pomiar ciśnienia tętniczego krwi,

- EKG,

- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej z oceną sylwetki serca,

- badanie echokardiograficzne serca,

3. Podaż leku.

Leczenie propranololem rozpoczyna się w warunkach szpitalnych od dawki 1 mg na kilogram masy ciała na dobę zwiększając dawkę w okresie 3 dni do 2 mg na kilogram masy ciała na dobę w podzielonych dawkach podawanych co 8 godzin.

4. Konsultacja kardiologiczna oraz badania kardiologiczne po uzyskaniu pełnej dawki propranololu.

- badanie przedmiotowe,

- pomiar ciśnienia tętniczego krwi,

- rtg klatki piersiowej z oceną sylwetki serca,

- spoczynkowy zapis EKG,

- badanie echokardiograficzne w zależności od wskazań.

5. Hospitalizacja po miesiącu od rozpoczęcia badania.

- badanie fizykalne oraz dokumentacja fotograficzna naczyniaka z pomiarem objętości naczyniaków,
- badania laboratoryjne: morfologia krwi, poziom glukozy, próby wątrobowe,
- EKG,
- zwiększenie dawki propranololu do wartości 3 mg na kilogram masy ciała na dobę w podzielonych dawkach podawanych co 8 godzin.

6. Obserwacja pacjenta w trybie ambulatoryjnym.

Zasady obserwacji pacjenta w trakcie leczenia

- okresowy pomiar ciśnienia tętniczego oraz rytmu serca,

- kontrolne badania laboratoryjne (poranny pomiar glukozy wykonywany przez rodziców własnym glukometrem, morfologia krwi, poziom glukozy badania prób wątrobowych,

- dokumentacja fotograficzna przebiegu leczenia podczas wizyt w poradni chirurgii onkologicznej z pomiarem objętości naczyniaka,

- dostosowanie dawki propranololu wobec przyrostu masy ciała dziecka i w zależności od wystąpienia działań niepożądanych,

- comiesięczna wizyta w poradni chirurgii onkologicznej do zakończenia leczenia.

XIII. Wykaz skrótów używanych w pracy.

bFGF basic fibroblastic growth factor, fibroblastyczny czynnik wzrostu

CC: poród poprzez cięcie cesarskie

FGFR4 fibroblast growth factor receptor 4, receptor dla fibroblastycznego czynnika wzrostu 4

GLUT-1 glucose transporter molecule 1, białko transportowe glukozy 1

HemEC hemangioma endothelial cells, komórki śródbłonka pochodzące z naczyniaków

Hem-MSC hemangioma-derived mesenchymal stem cells, mezenchymalne komórki macierzyste pochodzące z naczyniaków

Hem-PEC hemangioma-derived endothelial progenitor cells, progenitorowe komórki śródbłonka pochodzące z naczyniaków

HemSC hemangioma stem cells, komórki macierzyste/progenitorowe naczyniaków

HIF-1α hypoxy inducible factor-1α, czynnik indukowanego niedotlenieniem

HOI hemangioma of incfancy, naczyniak wczesnodziecięcy

IGF-2 insuline-like growth factor-2, insulinopodobny czynnik wzrostu 2

ISSVA International Society for the Study of Vascular Anomalies

mg - miligram

mg/kg miligram na kilogram

mg % miligram procent

mmol/l milimol na litr

NICH non involuting congenital hemangioma, wrodzony naczyniak bez cech zaniku

PCNL proliferating cell nuclear antigen, antygen jądrowy proliferacji komórkowej

PDGFRβ platelet-derived growth factor receptor β, receptor dla płytkopochodnego czynnika wzrostu

RICH rapidly involuting congenital hemangioma, wrodzony naczyniak z cechami szybkiego zaniku

Ryc. rycina

SD standard deviation, odchylenie standardowe

SDF-1α stromal cell-derived factor-1α, czynnik pochodzenia stromalnego 1α

Skala APGAR – skala opracowana w 1952 roku przez Virginię Apgar, oceniająca wydolność fizyczną noworodków po urodzeniu

SN – poród siłami natury

VEGF vascular endothelial growth factor; naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu

VEGFR-1,-2,-3 vascular endothelial growth factor receptors, receptor 1,2,2 naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu

WHO World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia

wsp. współpracownicy

Zespół PHACE(S) akronim określający współwystępowanie naczyniaków segmentalnych twarzy i szyi (**H**emangioma) z wadami mózgu w zakresie tylnego dołu czaszki (**P**osterior fossa brain malformations), wadami układu tętniczego, zwłaszcza mózgu i tętnic szyjnych (**A**rterial anomalies), wadami serca lub koarktacją aorty (**C**ardiac abnormalities/**A**ortic **C**oarctation) oraz wadami oczu (Abnormalities of the **E**ye). Dodatkowo w zespole mogą występować wady linii pośrodkowej ciała w postaci rozszczepów, ubytków mostka lub rozszczepu kresy białej ponad pępkiem

Zespół SACRAL lub LUMBAR akronim opisujący współwystępowanie naczyniaków segmentalnych dolnej połowy ciała z wrodzonymi wadami układu moczowo-płciowego, w tym z wadami nerek, wadami odbytu i odbytnicy, wadami układu kostnego i rdzenia kręgowego