

lek. Magdalena Frankowicz

**Ocena efektywności leczenia powierzchownych naczynek wczesnodziecięcych
z zastosowaniem tymololu – badanie prospektywne.**

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. n. med. Przemysław Mańkowski

Promotor pomocniczy: dr n. med. Paweł Juszcak

*Klinika Chirurgii, Traumatologii i Urologii Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu*



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

Słowa kluczowe:

anomalie naczyniowe, naczyniak wczesnodziecięcy, dziecko, beta bloker, rekomendacje

Keywords:

vascular anomalies, infantile hemangioma, child, beta blocker, recommendations

Spis treści

SPIS TABEL I RYCIN	5
WYKAZ ZASTOSOWANYCH SKRÓTÓW	7
I. WSTĘP	10
1. Wprowadzenie	10
2. Historia.....	10
3. Embriologia, histologia i fizjologia naczyń	15
II. Anomalie naczyniowe (ang. VA – vascular anomalies).....	17
1. Diagnostyka	17
2. Metody leczenia	18
3. Podział.....	19
3.1. Malformacje naczyniowe (ang. VM – vascular malformations).....	20
3.1.1. Malformacje kapilarne (ang. CM – capillary malformations)	21
3.1.2. Malformacje żyłne (ang. VM – venous malformations)	22
3.1.3. Malformacje limfatyczne (ang. LM – lymphatic malformations).....	23
3.1.4. Malformacje i przetoki tętniczo-żyłne (ang. AVM - arteriovenous malformations, AVF- arteriovenous fistulas).....	24
3.2. Guzy naczyniowe (ang. VT – vascular tumors).....	25
3.2.1. Naczyniaki wrodzone (ang. CH – congenital hemangiomas)	27
3.2.2. Naczyniaki wczesnodziecięce (ang. IH – infantile hemangiomas)	29
3.2.2.1. <i>Teorie powstawania i czynniki ryzyka</i>	32
3.2.2.2. <i>Diagnostyka</i>	34
3.2.2.3. <i>Leczenie</i>	38
III. Cele pracy	44
IV. Materiał i metoda	44
1. Grupa badana	45
2. Kwalifikacja do leczenia	48
3. Plan leczenia	51
4. Ocena wyników leczenia.....	52
V. Wyniki.....	55
1. Wyniki grupy badanej	55
1.1. Odpowiedź na leczenie	56
2. Ocena dynamiki regresji zmian naczyniowych.....	56

2.1. Porównanie koloru naczynek wczesnodziecięcych pomiędzy wizytami 0 i jeden (1)	57
2.2. Porównanie koloru naczynek wczesnodziecięcych pomiędzy wizytami 0, 1 i 2.....	58
2.3. Porównanie koloru naczynek wczesnodziecięcych pomiędzy wizytami 0, 1, 2 i 3.....	59
2.4. Porównanie koloru naczynek wczesnodziecięcych pomiędzy wizytami 0, 1, 2, 3 i 4.....	61
3. Analiza wpływu niezależnych czynników na skuteczność leczenia naczynek wczesnodziecięcych tymololem oraz ich indywidualnego wpływu na odpowiedź terapeutyczną	63
3.1. Zbadano wpływ określonych, niezależnych, czynników na skuteczność leczenia (zmiana koloru naczynek wczesnodziecięcych od wizyty kwalifikującej 0 do ostatniej wizyty kontrolnej)	63
3.1.1. Płeć.....	63
3.1.2. Wiek.....	64
3.1.3. Wiek w wyznaczonych przedziałach	64
3.1.4. Czas leczenia.....	64
3.1.5. Umiejscowienie.....	65
3.1.6. Liczba zmian naczyniowych.....	65
3.1.7. Kolor naczyniaka wczesnodziecięcego na początku leczenia.....	65
3.2. Analiza wpływu niezależnych czynników na odpowiedź na leczenie.	65
4. Próba określenia czynników prognostycznych wpływających na stopień odpowiedzi na leczenia.....	66
5. Określenie bezpieczeństwa stosowanej terapii	66
VI. Omówienie i dyskusja.....	66
Propozycja rekomendacji.....	80
VII. Wnioski.....	80
VIII. Streszczenie.....	81
1. Streszczenie w języku polskim	81
2. Streszczenie w języku angielskim.....	83
IX. Piśmiennictwo.....	86

SPIS TABEL I RYCIN

Spis tabel:

Tabela 1. Klasyfikacja hamburska malformacji naczyniowych (Giguere i wsp. 2002)	14
Tabela 2. Klasyfikacja guzów naczyniowych przyjęta przez WHO	14
Tabela 3. Anomalie naczyniowe – podział ISSVA ²⁹	20
Tabela 4. Malformacje naczyniowe - podział ISSVA ²⁹	21
Tabela 5. Guzy naczyniowe - podział ISSVA ²⁹	26
Tabela 6. Liczba zmian naczyniowych u poszczególnych pacjentów	46
Tabela 7. Liczba pacjentów w poszczególnych podgrupach wiekowych	52
Tabela 8. Wiek i czas leczenia pacjentów	55
Tabela 9. Liczba pacjentów podczas wizyt kontrolnych z oceną nasycenia koloru naczyniaka wczesnodziecięcego	56
Tabela 10. Odpowiedź na leczenie – odsetek uzyskanych regresji	56
Tabela 11. Kolory naczyniaków wczesnodziecięcych w czasie wizyt 0 i 1	57
Tabela 12. Kolory naczyniaków wczesnodziecięcych w czasie wizyt 0, 1 i 2	58
Tabela 13. Znamienność statystyczna zmiany koloru pomiędzy wizytami 0, 1 i 2	59
Tabela 14. Kolory naczyniaków wczesnodziecięcych w czasie wizyt 0, 1, 2 i 3	60
Tabela 15. Znamienność statystyczna zmiany koloru pomiędzy wizytami: 0, 1, 2 i 3	60
Tabela 16. Kolory naczyniaków wczesnodziecięcych w czasie wizyt 0, 1, 2, 3 i 4	61
Tabela 17. Znamienność statystyczna zmiany koloru pomiędzy wizytami: 0, 1, 2, 3 i 4	62
Tabela 18. Analiza wpływu niezależnych czynników na odpowiedź terapeutyczną	65
Tabela 19. Przegląd piśmiennictwa - podsumowanie	76

Spis rycin:

Rycina 1. Przykład leczenia anomalii naczyniowych laserem pulsacyjno-barwnikowym	19
Rycina 2. Przykłady malformacji kapilarnych (CM)	22
Rycina 3. Przykłady malformacji żylnych (VM)	23
Rycina 4. Przykłady malformacji limfatycznych (LM)	24
Rycina 5. Przykład malformacji tętniczo-żylniej (AVM) kończyny górnej (MRI i angio-CT)	25
Rycina 6. Przykłady RICH po urodzeniu (a) i kilkumiesięcznej obserwacji (b)	28
Rycina 7. Przykłady NICH (a) oraz PICH (b)	28
Rycina 8. Przykłady naczyniaków wczesnodziecięcych o różnym typie rozmieszczenia	30
Rycina 9. Naczyniak segmentowy okolicy lędźwiowo-krzyżowej: może być związany z wadami dysraficznymi lub nieprawidłowościami układu moczowo-płciowego	31
Rycina 10. Przykłady naczyniaków wczesnodziecięcych w zależności od głębokości infiltracji: powierzchowne (a), głębokie (b), mieszane (c), siateczkowe (d)	32
Rycina 11. Lokalizacja naczyniaków wczesnodziecięcych	47
Rycina 12. Liczba pacjentów w zależności od wieku (t.ż.) w chwili rozpoczęcia leczenia	47
Rycina 13. Informacja dotycząca badania naukowego dla przedstawiciela ustawowego małoletniego pacjenta – strona 1	49
Rycina 14. Informacja dotycząca badania naukowego dla przedstawiciela ustawowego małoletniego pacjenta – strona 2	50
Rycina 15. Wzornik oceny koloru naczyniaka wczesnodziecięcego	53

<i>Rycina 16. Przykład oceny wyników leczenia: kwalifikacja (a), zakończenie leczenia (b).....</i>	<i>54</i>
<i>Rycina 17. Dynamika zmiany koloru naczynek wczesnodziecięcych pomiędzy wizytami 0 i 1</i>	<i>58</i>
<i>Rycina 18. Dynamika zmiany koloru naczynek wczesnodziecięcych pomiędzy wizytami 0, 1 i 2</i>	<i>59</i>
<i>Rycina 19. Dynamika zmiany koloru naczynek wczesnodziecięcych pomiędzy wizytami 0, 1, 2 i 3</i>	<i>61</i>
<i>Rycina 20. Dynamika zmiany koloru naczynek wczesnodziecięcych pomiędzy wizytami 0, 1, 2, 3 i 4</i>	<i>62</i>
<i>Rycina 21. Analiza wpływu płci na skuteczność leczenia</i>	<i>63</i>
<i>Rycina 22. Analiza wpływu czasu terapii na skuteczność leczenia</i>	<i>64</i>
<i>Rycina 23. Przykłady uzyskanych wyników: obraz zmiany przed leczeniem (a), obraz zmiany w chwili oceny wyniku (b).....</i>	<i>73</i>

WYKAZ ZASTOSOWANYCH SKRÓTÓW

ACE -	(angiotensin-converting enzyme) konwertaza angiotensyny
AVF -	(arteriovenous fistula) przetoka tętniczo-żylna
AVM -	(arteriovenous malformation) malformacja tętniczo-żylna
bFGF -	(basic fibroblastic growth factor) czynnik wzrostu fibroblastów
BRBNS -	(blue rubber bleb nevus syndrome) zespół gumiatych pęcherzyków znamionowych
CCLA-	(central conducting lymphatic anomaly) anomalia dotycząca centralnych kanałów limfatycznych
CH -	(congenital hemangioma) naczynek wrodzony
CLOVES -	(Congenital Lipomatous Overgrowth Vascular malformation Epidermal nevi Spinal anomaly Syndrome)
CM -	(capillary malformation) malformacja kapilarna
CM-AVM -	(capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome) zespół malformacja kapilarna-malformacja tętniczo-żylna
CR -	(complete regression) całkowita regresja
CT -	(computed tomography) tomografia komputerowa
DFSP -	(dermatofibrosarcoma protuberans) włókniakomięsak guzowaty skóry
DNA -	(deoxyribonucleic acid) kwas deoksyrybonukleinowy
EMA -	(European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków
FDA -	(Food and Drug Administration) Agencja Żywności i Leków
GLA -	(generalized lymphatic anomaly) uogólniona anomalia limfatyczna
GLUT1 -	(glucose transporter protein 1) białko transportujące glukozę-1
GNA11 -	(G Protein Subunit Alpha 11) nazwa genu
GNAQ -	(guanine nucleotide-binding protein G(q) subunit alpha) nazwa genu
HIF-1 α -	(hypoxia-inducible factor-1-alpha) czynnik indukowany niedotlenieniem
HHT -	(hereditary hemorrhagic telangiectasia) wrodzona naczyniakowatość krwotoczna
IGF2 -	(insulin-like growth factor 2) insulinopodobny czynnik wzrostu 2
IH -	(infantile hemangioma) naczynek wczesnodziecięcy
ISSVA -	(International Society for the Study of Vascular Anomalies) Międzynarodowe Towarzystwo ds. Anomalii Naczyniowych
KLA -	(Kaposiform lymphangiomatosis) limfangioma Kaposiego

KMP -	(Kasabach-Merritt phenomenon) zespół Kasabacha-Meritt
KTP -	(potassium titanyl phosphate) laser potasowo-tytanowo-fosforanowy
LM -	(lymphatic malformation) malformacja limfatyczna
LUMBAR -	zespół asocjacji wad wrodzonych
MRI -	(magnetic resonance imaging) rezonans magnetyczny
m.c. -	masa ciała
m.ż. -	miesiąc życia
Nd:YAG -	laser neodymowo-jagowy
NICH -	(non- involuting congenital hemangioma) niezanikający naczynek wrodzony
n -	liczba pacjentów
NR -	(no regression) brak regresji
OK-432 -	picibanil
PaNaMa -	Polska Grupa ds. Naczyniaków i Malformacji Naczyniowych
PDL -	(pulsed dyed laser) laser pulsacyjno-barwnikowy
PELVIS -	zespół asocjacji wad wrodzonych
PHACES -	zespół asocjacji wad wrodzonych
PICH -	(partially involuting congenital hemangioma) częściowo zanikający naczynek wrodzony
PIK3CA -	(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha) nazwa genu
PMA -	(postmenstrual age) wiek płodowy ustalony na podstawie daty ostatniej miesiączki
PR -	(partial regression) częściowa regresja
Prox-1 -	(Prospero related homeobox 1) nazwa genu
PTChD -	Polskie Towarzystwo Chirurgów Dziecięcych
PTEN -	(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten) ludzkie białko kodowane przez gen supresorowy PTEN zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 10
RAA -	układ renina-angiotensyna-aldosteron
RAS -	(renin-angiotensin system) układ renina-angiotensyna-aldosteron
RICH -	(rapidly involuting congenital hemangioma) szybko zanikający naczynek wrodzony
RMS -	(rhabdomyosarcoma) mięsak prążkowanokomórkowy

SACRAL -	zespół asocjacji wad wrodzonych
SARS-CoV-2	koronawirus, Covid-19
SMA -	(smooth muscle α -actin) α -aktyna mięśni gładkich
SMC -	(smooth muscle cells) komórki mięśni gładkich
TIE2 -	(TEK Receptor Tyrosine Kinase) nazwa genu
TIMP -	(tissue inhibitors of metalloproteinase) tkankowy inhibitor metaloproteaz
t.ż. -	tydzień życia
VA -	(vascular anomalies) anomalie naczyniowe
VEGF -	(vascular endothelial growth factor) czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego
VEGFR-3 -	(vascular endothelial growth factor receptor-3) receptror-3 czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego
VM -	(venous malformation) malformacja żylna
VM -	(vascular malformations) malformacje naczyniowe
VT -	(vascular tumors) guzy naczyniowe
WHO -	(World Health Organization) Światowa Organizacja Zdrowia

**”...Not every skin lesion resembling a strawberry is a hemangioma;
not all hemangiomas look like strawberries...”**

J.B. Mulliken, MD

I. WSTĘP

1. Wprowadzenie

Anomalia (z języka greckiego: nieprawidłowość, nierówność) - odchylenie od wartości typowej lub średniej. Anomalie naczyniowe to najpowszechniej występujące zaburzenia rozwojowe dotyczące powłok skóry u dzieci, w okresie niemowlęcym spotykane nawet u 12 % populacji. Definiowane są jako zlokalizowane zaburzenia strukturalne naczyń, do których dochodzi podczas procesów ich powstawania – podczas waskulo-, angio- oraz limfogenezy.¹ Z morfologicznego i klinicznego punktu widzenia jest to bardzo heterogenna grupa zmian. W zależności od ich umiejscowienia, wielkości i potencjalnego przebiegu klinicznego możemy mieć do czynienia z samym tylko defektem kosmetycznym, trwałym zniekształceniem ciała lub zaburzeniem procesów fizjologicznych, a w rzadszych przypadkach nawet ze stanem bezpośredniego zagrożenia życia.² Anomalie naczyniowe dzieli się na dwie duże grupy zmian: malformacje naczyniowe klasyfikowane na podstawie typu naczynia, którego rozwój został zaburzony, wyróżniając tutaj malformacje kapilarne, żyłne, limfatyczne i malformacje z komponentą tętniczą oraz guzy naczyniowe, wśród których najczęstsze są naczyniaki wczesnodziecięce.³

2. Historia

Zmiany naczyniowe od zawsze budziły lęk i fascynację. W legendach o czarownicach występują jako dowody na ich konszachty z diabłem. Znajdujemy je zarówno w sztukach wizualnych (Charles Hopkinson, Picasso), jak i w literaturze

(Charles Dickens, William Shakespeare, George Orwell), a z kart historii wiemy, że bywały cechami charakterystycznymi wielkich postaci historycznych (Cyceron, król Szkocji Jakub II Ognista Twarz czy Michaił Gorbaczow).

Przez wieki w wielu kulturach wszelkie zmiany naczyniowe określano jako znamiona matczyne. Ich obecność, tak samo zresztą jak innych wad wrodzonych, łączono z zachowaniami kobiety ciężarnej. Teoria ta nosi nazwę tzw. teorii wrażeń matczynych (ang. *maternal impressions*) i łączy wpływ stanu psychicznego matki, jej obaw, kontaktów, pragnień i innych silnych emocji na fenotyp dziecka. Miały one mieć wpływ nie tylko na samą obecność zmian naczyniowych, ale także na ich umiejscowienie i kształt. W zależności od przyjętych zasad kulturowych kobieta, która podczas ciąży zajadała się truskawkami czy malinami, spodziewać się mogła dziecka ze zmianami, które te owoce przypominają. Wystąpienie emocji strachu na twarzy ciężarnej, skutkowało urodzeniem dziecka ze zmianą naczyniową twarzy, a predylekcja zmian naczyniowych do występowania na głowie i szyi łączona była z częstszym dotykiem tych okolic przez ciężarną w chwilach pojawiania się silnych emocji.

Teoria wrażeń matczynych jako przyczyna powstawania anomalii naczyniowych znajduje też odzwierciedlenie lingwistyczne w nazewnictwie tych zmian w różnych językach indoeuropejskich – po łacinie nazywano je *naevus maternus* lub *stigma metrocelis*⁴, po niemiecku *mutermal* (znak matki), po francusku *envie*, a po włosku *voglia* (w obu językach - pragnienie).⁵ Zwolennikami tej teorii niejednokrotnie byli najznamienitsi uczeni swoich czasów: Galen, rzymski lekarz greckiego pochodzenia, który wywarł olbrzymi wpływ na rozwój nauk medycznych w średniowieczu, wierzył, że samo wpatrywanie się w obraz konkretnej osoby ma wpływ na fenotyp dziecka, które automatycznie będzie przypominało tę osobę. Pliniusz głosił, że w odróżnieniu od zwierząt, rodzice dzięki samym tylko wyobrażeniom dotyczącym wyglądu potomstwa w chwili zapłodnienia, mogą wpłynąć na jego wygląd. A. Pare, jeden z wiodących chirurgów epoki renesansu, twierdził, że nie sam przerażający widok, którego doświadcza ciężarna, ale już jego wyobrażenie mogą skutkować obecnością u dziecka wad wrodzonych. R. Boyle – naukowiec, twórca prawa Boyle’a-Mariotte’a z 1662 roku, przyczyny mnogich zmian skórnych u dziecka dopatrywał się w zbyt długim wpatrywaniu się w kocię łby jednej z angielskich ulic.⁵

Choć poddawane w wątpliwość już od okresu oświecenia (XVIII wiek), teorie te do końca XIX wieku z powodzeniem głoszone były nawet w środowiskach

medycznych przez wybitnych lekarzy. Obecnie jest dla nas jasne, że sposób funkcjonowania przyszłych mam, ich zachowanie i emocje nie wpływają na występowanie anomalii naczyniowych, a same zmiany stanowią przedmiot wielu badań naukowych łączących różne dziedziny medycyny, zarówno z zakresu nauk podstawowych jak i klinicznych.

Pierwsze prospektywne badania kliniczne zakończone podobnym wnioskiem prowadził już w połowie XVIII wieku W. Hunter, anatom i lekarz. Bazował on na badaniach swojego brata, J. Huntera, który dowiódł braku połączenia układów krążenia matki i płodu w zakresie transmisji emocji. Temu samemu uczonemu zawdzięczamy też szereg badań dotyczących innej grupy zmian naczyniowych, a mianowicie przetok tętniczo-żylnych (ang. *AVF – arteriovenous fistula*).⁶

Obserwacja przeróżnych przebiegów klinicznych takich samych na pierwszy rzut oka zmian naczyniowych nasuwała szereg pytań o ich pochodzenie, rozpoznanie i leczenie. Klasyfikacja opisowa anomalii naczyniowych, mająca obecnie już tylko znacznie historyczne, stosowała określenia beletrystyczne, takie jak plama w kolorze wina porto (ang. *port-wine stain*) czy plama łososiowa (ang. *salmon patch*).⁵ Klasyfikację opisową zastąpiła pod koniec XIX wieku klasyfikacja anatomopatologiczna, której twórcą był niemiecki patolog, R. Virchow. Wprowadził on pojęcie naczyniaka (*angioma*) dla wszelkich patologii wywodzących się z naczyń krwionośnych. Sama klasyfikacja opierała się na obrazie mikroskopowym zmian i rozróżniała naczyniaki proste, jamiste i groniaste. Jego uczeń, G. Wegener, w 1877 roku stworzył tożsamą klasyfikację dla zmian o charakterze limfatycznym. Obowiązywała do końca XX wieku i wyróżniała naczyniaki limfatyczne (*lymphangioma*) proste, jamiste i torbielowate. Doskonałym podsumowaniem zasadności czy funkcjonalności klasyfikacji czysto anatomopatologicznych może być stwierdzenie S. Weiss i J. Goldbluma z 2001 roku, które wybrzmiało: „*Żadna wyłącznie histopatologiczna klasyfikacja, bez korelacji klinicznej i radiologicznej, nie znajduje zastosowania w rozpoznawaniu i prowadzeniu pacjentów z anomaliami naczyniowymi (...)*”.⁷ Od XIX wieku, wraz z rozwojem embriologii, wielu zwolenników zyskiwała klasyfikacja oparta na cechach embriologicznych zmian naczyniowych.⁸ Tak jak pozostałe, ona także nie spełniła pokładanych w niej nadziei, niezmiennie prowadząc do zamieszania i fałszywych rozpoznań.

Brak spójnego systemu nazewnictwa jeszcze długo utrudniał komunikację dotyczącą anomalii naczyniowych. Przełomem okazała się klasyfikacja zaproponowana

przez J. Mullikena i J. Głowacki w 1982 roku. Jej podstawowym kryterium stała się aktywność komórek śródbłónka oraz budowa histologiczna i naturalny przebieg kliniczny zmian. Dzięki jej wprowadzeniu udało się stworzyć jednolitą terminologię, która zaczęła obowiązywać w środowiskach medycznych. W klasyfikacji tej wyróżniono dwie grupy zmian naczyniowych: naczylniaki, czyli zmiany o cechach hiperplazji komórkowej oraz malformacje naczyniowe, czyli zmiany o normalnej wymianie komórek śródbłónka.³ Sama klasyfikacja oparta była na wynikach prospektywnego badania klinicznego przeprowadzonego w 1975 roku w Bostonie. Jego celem było określenie cech charakterystycznych dla komórek tworzących różne zmiany naczyniowe.⁹ Stosując technikę autoradiografii (wbudowanie 3H-tymidyny w DNA) z następczą analizą wykorzystującą wybrane techniki barwienia histologicznego oraz mikroskopię elektronową, udało się wyróżnić dwa typy anomalii naczyniowych wymienione powyżej. Różniły się one poziomem aktywności komórkowej.¹⁰

Klasyfikacja ta po kilku modyfikacjach została w 1996 roku zaakceptowana przez Międzynarodowe Towarzystwo ds. Anomalii Naczyniowych (ang. *ISSVA - International Society for the Study of Vascular Anomalies*) jako oficjalna i stale uzupełniana obowiązuje do chwili obecnej.²⁹ Naczylniaki włączono wówczas do szerszej grupy guzów naczyniowych, w której stanowią największy odsetek zmian. Samo towarzystwo formalnie funkcjonuje od 1992 roku, choć jego nieformalna historia sięga 1976 roku i zorganizowanego wówczas przez A. Younga z Londynu i J. Mullikena z Bostonu pierwszego międzynarodowego spotkania pasjonatów zmian naczyniowych.¹¹ Spotkania takie do dziś odbywają się co dwa lata. Dodatkowo, od końca lat 80-tych XX wieku, na całym świecie można znaleźć ośrodki dedykowane tylko i wyłącznie diagnostyce i leczeniu anomalii naczyniowych.

Niezależnie od przytoczonej powyżej, stosowanej najczęściej klasyfikacji ISSVA, ciągle w użyciu pozostają też inne: klasyfikacja hamburska wywodzącą się ze środowiska chirurgów naczyniowych (Tab. 1), klasyfikacja guzów naczyniowych przyjęta przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *WHO - World Health Organization*), którą posługują się patolodzy (Tab. 2) czy podział funkcjonujący w onkologii klinicznej dorosłych pacjentów. Według ostatniego anomalie naczyniowe traktowane są jak łagodne nowotwory tkanek miękkich, a malformacje naczyniowe nazywane są naczylniakami. Warto wspomnieć, iż ten podział różni się nie tylko od klasyfikacji ISSVA, ale również od klasyfikacji WHO guzów naczyniowych tkanek miękkich i kości.

Tabela 1. Klasyfikacja hamburska malformacji naczyniowych (Giguere i wsp. 2002)

KLASYFIKACJA HAMBURSKA MALFORMACJI NACZYNIOWYCH	
Typ	Postać
Przeważający defekt tętniczy	<i>Extratruncular</i>
Przeważający defekt żylny	
Przeważający defekt przetoki tętniczo-żylny	Naciekająca, rozlana
Przeważający defekt limfatyczny	Ograniczona, zlokalizowana
Mieszany defekt naczyniowy	<i>Truncular</i>
	Aplazja lub niedrożność
	Hipoplazja, aplazja, hiperplazja
	Zwężenie, błona, wrodzona odnoga
	Poszerzenie
	Zlokalizowane (tętniak)
	Rozlane (ektazja)

Tabela 2. Klasyfikacja guzów naczyniowych przyjęta przez WHO

KLASYFIKACJA GUZÓW NACZYNIOWYCH PRZYJĘTA PRZEZ WHO	
Guzy naczyniowe	
Lagodne	Naczyniaki skóry/tkanki podskórnej/tkanek miękkich: - kapilarne - jamiste - tętniczo-żylny - żylny - śródmięśniowy - maziówkowy <i>Epithelioid haemangioma</i> <i>Angiomatosis</i> <i>Lymphangioma</i>
Pośrednie (<i>miejscowo złośliwe</i>)	<i>Kaposiform haemangioendothelioma</i>
Pośrednie (<i>rzadko dające przerzuty</i>)	<i>Retiform haemangioendothelioma</i> <i>Papillary intralymphatic angioendothelioma</i> <i>Composite haemangioendothelioma</i> <i>Kaposiform sarcoma</i>
Złośliwe	<i>Epithelioid haemangioendothelioma</i> <i>Angiosarcoma of soft tissues</i>

3. Embriologia, histologia i fizjologia naczyń

System naczyń budują zarówno naczynia krwionośne (kapilarne, żyłne i tętnicze), jak i limfatyczne. Uzupełniają się one wzajemnie w pełnieniu podstawowych funkcji życiowych: współdziałają w utrzymaniu homeostazy płynów, dostarczaniu substancji odżywczych i tlenu do tkanek czy odprowadzaniu zbędnych produktów przemiany materii.¹²

Ściana prawidłowo zbudowanego naczynia składa się z trzech warstw:

- wewnętrznej (*intima*) utworzonej z jednej warstwy komórek śródbłonka i niewielkiej ilości wiotkiej tkanki łącznej,
- środkowej (*media*) utworzonej głównie z komórek mięśni gładkich (ang. *SMC* - *smooth muscle cells*) oraz włókien kolagenowych i sprężystych,
- zewnętrznej, tzw. przydanki (*adventitia*) utworzonej głównie z tkanki łącznej.

W zależności od typu naczynia liczba poszczególnych komponentów oraz ich proporcje różnią się między sobą. Warstwowa budowa ścian nie dotyczy najmniejszych naczyń ustroju - naczyń kapilarnych (średnicy 5-10 μm). Mają one ścianę zbudowaną z jednej warstwy komórek śródbłonka wraz z otaczającą go blaszką podstawną, do której od zewnątrz przylegają perycyty, wyjątkowe komórki o właściwościach kurczliwych. Naczynia żyłne mają cienką warstwę mięśniówki gładkiej i wiotką ścianę oraz mogą posiadać zastawki, które zapobiegają cofaniu się krwi. Krew płynie w żyłach pod niskim ciśnieniem. Ściana tętnic jest grubsza – zawiera więcej elementów sprężystych oraz mięśni odpowiedzialnych za utrzymanie odpowiedniego napięcia naczynia.

Układ sercowo-naczyniowy kształtuje się i funkcjonuje jako pierwszy z układów w zarodku ludzkim, bo już od około trzeciego tygodnia życia płodowego. Z embriologicznego punktu widzenia rozwój naczyń krwionośnych dokonuje się dużo wcześniej niż rozwój naczyń limfatycznych. Przebiega on pod postacią dwóch dosyć dobrze już poznanych procesów - waskulogenezy oraz angiogenezy, których nazwy historycznie używane były jako synonimy. Obecnie wiemy, że są to skomplikowane, odrębne i następujące po sobie procesy prowadzące do ukształtowania się znacznej części układu naczyniowego człowieka, uzupełnione na późniejszym etapie embriogenezy o rozwój naczyń limfatycznych.

Waskulogeneza to proces formowania się struktur pierwotnego układu naczyniowego *de novo*.¹³ Naczynia powstają *in situ* z prekursorowych mezodermalnych komórek, które agregują i rozpoczynają tworzenie tzw. wysp krwiotwórczych (ang. *blood islands*). Wyspy te stanowią jednolitą masę komórek, które podlegają procesowi różnicowania się: z komórek zlokalizowanych w centrum wysp powstaną komórki macierzyste hematopoezy, a z komórek zlokalizowanych obwodowo - angioblasty. To właśnie z nich rozwinię się układ sercowo-naczyniowy. Kluczową rolę w tym procesie odgrywa czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *VEGF* - *vascular endothelial growth factor*). Prymitywne naczynia, które są zbudowane z jednej warstwy komórek śródbłonka swoją strukturą przypominają naczynia kapilarne dojrzałego organizmu.¹⁴ Naczynia te łączą się ze sobą tworząc pierwotne sploty naczyniowe (ang. *vascular plexus*). Sploty te podlegają przebudowie i różnicowaniu w sieci naczyniowej w kolejnym procesie zwanym angiogenezą.^{15, 16} Do chwili obecnej nie określono czynników decydujących o różnicowaniu się pierwotnych splotów naczyniowych w kierunku żylnym lub tętniczym.¹⁷

Angiogeneza to proces tworzenia się naczyń nie tylko w rozwoju embrionalnym, ale także w życiu pozapłodowym (rozwój zmiany nowotworowej¹⁸, gojenie się ran, agregacja płytek krwi, regeneracja endometrium czy regulacja metabolizmu jonów). W fazie płodowej angiogeneza odpowiada za przebudowę i różnicowanie się obecnych już sieci naczyniowych. Limfogeneza to proces powstawania naczyń limfatycznych. Istnieją dwie hipotezy dotyczące tego procesu. Według pierwszej naczynia limfatyczne powstają jako pączki komórek śródbłonka naczyń żylnych i ma to miejsce we wczesnym etapie embriogenezy. Kluczową rolę miałyby odgrywać tutaj receptor-3 czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *VEGFR-3* - *vascular endothelial growth factor receptor-3*) i białko Prox-1 (ang. *prospero-related homeobox-1*).¹ Według drugiej hipotezy naczynia limfatyczne powstają w wyniku migracji mezenchymalnych progenitorowych komórek (tzw. limfoblastów), a układ limfatyczny powstaje jako zupełnie oddzielny od żylnego.

II. Anomalie naczyniowe (ang. VA – vascular anomalies)

Anomalie naczyniowe to bardzo szerokie pojęcie obejmujące heterogenną grupę zmian niejednokrotnie o bardzo zbliżonym wyglądzie. Anomalie naczyniowe potrafią manifestować się u pacjentów w różny sposób – od zmian pojedynczych po złożone zespoły wad, które obejmują mnogie części ciała. Część zmian jest dość charakterystyczna – wówczas możliwe jest postawienie diagnozy i włączenie odpowiedniego leczenia na wczesnym etapie choroby. Część zmian do postawienia właściwego rozpoznania i leczenia wymaga zarówno czasu, jak i zaangażowania lekarzy specjalistów różnych dziedzin.

1. Diagnostyka

Trudności w postawieniu prawidłowego rozpoznania, a co za tym idzie włączenia odpowiedniego leczenia wynikają z wzajemnego podobieństwa zmian naczyniowych o całkowicie odrębnym pochodzeniu, aktywności biologicznej i przebiegu klinicznym. Celem procesu diagnostycznego każdej anomalii naczyniowej powinno być znalezienie dla niej rozpoznania mieszczącego się w ramach klasyfikacji ISSVA. W związku z powyższym, kluczową rolę w podejmowaniu decyzji diagnostycznych i terapeutycznych, odgrywa znajomość i praktyczne zastosowanie tej klasyfikacji. Niejednokrotnie będzie to wymagało współpracy lekarzy specjalistów różnych dziedzin medycyny.

Wszelkie badania dodatkowe powinny być poprzedzone szczegółowym wywiadem oraz starannie przeprowadzonym badaniem przedmiotowym pacjenta. Pozwala to na potwierdzenie lub wykluczenie obecności wady o charakterze anomalii naczyniowej wraz z oceną jej lokalizacji anatomicznej i stosunku do tkanek otaczających, włącznie z ryzykiem ewentualnych zaburzeń funkcji fizjologicznych, defektów kosmetycznych, przerostów kostnych czy ryzykiem przeciążenia układu krążenia. W sytuacjach, w których wykonanie dodatkowych badań obrazowych jest konieczne, należy zaczynać od badań małoinwazyjnych, sięgając po badania o wyższym stopniu inwazyjności tylko w razie wystąpienia wątpliwości diagnostycznych. Kluczowa jest ocena cech hemodynamicznych anomalii naczyniowej. Badaniem obrazowym wykorzystywanym w pierwszej kolejności jest badanie ultrasonograficzne.

Stanowi ono doskonałe uzupełnienie badania przedmiotowego i podmiotowego pacjenta, a dzięki ocenie przepływów w zmianie można ocenić jej charakter i unaczynienie.^{19, 20, 21} Badanie ultrasonograficzne jest badaniem bezpiecznym oraz niedrogim, ale ma też swoje ograniczenia, spośród których najistotniejszymi są: brak wiedzy i doświadczenia w ocenie anomalii naczyniowych u lekarza radiologa oraz słaba jakość używanego sprzętu.

W przypadku zmian wątpliwych, gdzie postawienie rozpoznania przy wykorzystaniu samej ultrasonografii nie jest możliwe, w drugiej kolejności wykorzystuje się badania tomografii komputerowej (ang. *CT – computed tomography*) i rezonansu magnetycznego (ang. *MRI – magnetic resonance imaging*) wykonane z podaniem środka kontrastowego lub bez. Pozwalają one dokładniej niż ultrasonografia ocenić budowę zmiany wraz z jej parametrami hemodynamicznymi. Przydatność tomografii komputerowej w diagnostyce anomalii naczyniowych, wobec postępu który dokonał się w technikach rezonansu magnetycznego oraz wobec ograniczeń w obrazowaniu tkanek miękkich, jest coraz niższa. Badanie to ciągle jeszcze znajduje swoje zastosowania – wykorzystywane jest między innymi w ocenie erozji kości czy flebolitów. Na dzień dzisiejszy badania wykonane przy pomocy technik rezonansu pozwalają najlepiej ocenić rozległość anomalii naczyniowej i jej stosunek do struktur otaczających.²² Badanie ocenia dokładnie wielkość oraz ewentualne naciekanie mięśni, kości, ścięgien czy stawów, a także lokalizację nerwów, naczyń żylnych, tętniczych i limfatycznych wciągniętych w zmianę naczyniową. Dodatkowo badanie to może być wykorzystane jako narzędzie, które pozwala monitorować odpowiedź zmiany na leczenie.²³

Ostatnia grupa dodatkowych badań obrazowych obejmuje badania uzupełniające dla opisanych powyżej - są to badania z zakresu medycyny nuklearnej oraz badania inwazyjne, takie jak angiografia, flebografia czy limfografia.

W przypadku niektórych anomalii naczyniowych konieczne jest także regularne kontrolowanie parametrów morfologicznych i koagulologicznych krwi.

2. Metody leczenia

Ze względu na różnorodność zmian, a co za tym idzie ich przebiegów klinicznych, leczenie anomalii naczyniowych bywa ogromnym wyzwaniem. Przy wyborze metody

leczenia każdego pacjenta należy traktować indywidualnie. Koniecznym jest postawienie właściwej diagnozy oraz wnikliwa analiza ewentualnych komplikacji zaplanowanego leczenia, jego inwazyjności oraz spodziewanego wyniku. Zazwyczaj najlepsze efekty dają kombinacje różnych metod, zastosowane w odpowiednim czasie.

W leczeniu anomalii naczyniowych do dyspozycji mamy zarówno klasyczne metody chirurgiczne, metody farmakologiczne (sterydy, beta blokery, rapamycyna, leczenie biologiczne), metody radiologii interwencyjnej, skleroterapię, laseroterapię (Ryc. 1), a także terapie wspomagające jak na przykład dieta niskotłuszczowa w malformacjach limfatycznych, kompresoterapia czy uzupełniające leczenie objawów bólowych, zakażeń czy obrzęków towarzyszących konkretnej zmianie.^{24, 25, 26, 27, 28}



Rycina 1. Przykład leczenia anomalii naczyniowych laserem pulsacyjno-barwnikowym

3. Podział

Zaproponowany w 1982 roku przez J. Mullikena i J. Głowacki podział anomalii naczyniowych w oparciu o ich cechy biologiczne (w tym wypadku o mitotyczną aktywność komórek śródbłonna)³, okazał się punktem zwrotnym w klasyfikacji, diagnostyce i leczeniu tych zmian. Wprowadzając jednolitą terminologię w końcu umożliwił jasną komunikację w środowiskach medycznych zajmujących się anomaliami naczyniowymi. Od 1996 roku, po modyfikacjach i stałych uzupełnieniach, podział ten funkcjonuje jako oficjalna klasyfikacja ISSVA. Obowiązującą obecnie wersją jest klasyfikacja zatwierdzona w maju 2018 roku w Amsterdamie podczas Zjazdu ISSVA (Tab. 3).²⁹ Zgodnie z nią anomalie naczyniowe

dzielimy na dwie duże grupy: malformacji oraz guzów naczyniowych. Obie obejmują zmiany wrodzone o nienowotworowym charakterze.

Tabela 3. Anomalie naczyniowe – podział ISSVA ²⁹

ANOMALIE NACZYNIOWE		
Guzy naczyniowe	Malformacje naczyniowe	
	Proste	Złożone
Łagodne		
Miejscowo złośliwe	Kapilarne (CM) Limfatyczne (LM) Żylne (VM)	CVM, CLM, LVM, CLVM, CAVM, CLAVM,
Złośliwe	Tętniczo-żylne (AVM) Przetoki tętniczo-żylne (AVF)	Inne

3.1. Malformacje naczyniowe (ang. VM – vascular malformations)

Malformacje naczyniowe (Tab. 4) to grupa łagodnych zmian nienowotworowych dotycząca zaburzenia architektoniki naczyń. Do nieprawidłowości w ich budowie dochodzi w okresie embriogenezy. Malformacje naczyniowe charakteryzują się „normalną wymianą komórek śródbłonna”. W przeciwieństwie do guzów naczyniowych, zmiany te wykazują wzrost proporcjonalny do wzrostu dziecka i są obecne przez całe jego życie.^{30, 31} Pomimo tego, że są obecne przy urodzeniu, przez tygodnie a nawet lata mogą pozostać nieme klinicznie. Istnieją czynniki spustowe mogące powodować ich ujawnienie się lub nagły rozrost, spośród których najistotniejsze są: zmiany hormonalne nasilone zwłaszcza w okresie pokwitania czy ciąży oraz wszelkiego typu urazy. Malformacje naczyniowe zazwyczaj występują sporadycznie i spotykamy je z taką samą częstotliwością u chłopców i dziewcząt. W zależności od typu naczynia tworzącego malformację wyróżniamy malformacje kapilarne, żylne, limfatyczne i tętnicze, a także ich kombinacje. Z reologicznego punktu widzenia zmiany te dzieli się na zmiany o szybkim oraz wolnym przepływie krwi.^{32, 33}

Tabela 4. Malformacje naczyniowe - podział ISSVA ²⁹

MALFORMACJE NACZYNIOWE			
Proste	Złożone	Z dużych naczyń (pni)	Związane z innymi anomaliami
Kapilarne (CM)	CVM		Zespół Klippel-Trenaunay,
Limfatyczne (LM)	CLM	Limfatyczne	Sturge-Weber,
Żylne (VM)	LVM	Żylne	Parkes Weber,
Tętniczo-żylne (AVM)	CLVM	Tętnicze	Rendu-Osler-Weber,
Tętniczo-żylne przetoki (AVF)	CAVM		Maffuciego,
	CLVAVM		CLOVES,
	Inne		Proteus,
			Hippel-Lindau,
			Blue rubber bleb nevus syndrome,
			Ataksja-teleangiektazja

3.1.1. Malformacje kapilarne (ang. CM – capillary malformations)

Bardzo często anomalie te nazywane są naczyńnikami płaskimi. Są to zmiany o wolnym przepływie krwi. Przyczyną ich występowania jest poszerzenie się sieci naczyń kapilarnych skóry i błon śluzowych. CM są obecne i widoczne przy urodzeniu, a większość z nich będzie rosła proporcjonalnie razem z pacjentem. Nasilenie zmian i dolegliwości z nimi związanych występuje zazwyczaj w wieku dorosłym - około czwartej, piątej dekady życia. Malformacje kapilarne mogą współistnieć z innymi wrodzonymi patologiami – mogą stanowić element składowy złożonych malformacji naczyniowych (np. kapilaro-limfatyczno-skinnej w zespole Klippel-Trénaunaya), być elementem zespołów (np. dystrybucja segmentarna malformacji kapilarnej na twarzy u pacjentów z zespołem Sturge-Weber) czy maskować pewne wady (np. dystrybucja segmentarna malformacji kapilarnej w okolicy łędźwiowej u pacjentów z ukrytym

rozszczeniem kręgosłupa lub zakotwiczeniem rdzenia kręgowego). Leczeniem z wyboru dla malformacji kapilarnych jest laseroterapia.^{24, 25, 34} (Ryc. 2)



Rycina 2. Przykłady malformacji kapilarnych (CM)

3.1.2. Malformacje żyłne (ang. VM – venous malformations)

Bardzo często anomalie te nazywane są naczyniakami jamistymi. Są to również zmiany o wolnym przepływie krwi. Zbudowane są z naczyń żylnych, których warstwa mięśniowa jest bardzo uboga. Zazwyczaj ograniczone są do skóry i tkanki podskórnej choć mogą sięgać głębiej do warstw mięśniowych, a w rzadkich przypadkach znajdziemy je także w stawach, kościach i jelitach. Najczęściej występują sporadycznie, chociaż wykryto też rodzinne występowanie malformacji żylnych związane z mutacjami receptora kinazy tyrozyny TIE2. Są to zmiany miękkie, o kolorze niebieskawym, niejednokrotnie z widoczną poszerzoną siatką naczyń żylnych przeświecającą przez skórę. Zmiany powierzchowne częściej łączą się z występowaniem miejscowych zmian zakrzepowych, krwawieniem, występowaniem flebolitów czy dolegliwości bólowych, które są konsekwencją zastoju żylnego i towarzyszącemu mu obrzęku. Zmiany głębokie mogą dawać dolegliwości bólowe nasilone szczególnie podczas aktywności fizycznej. U pacjentów ze zmianami rozszianymi należy pamiętać o towarzyszących malformacjom żylnym zaburzeniach koagulacyjnych i konieczności monitorowania tych parametrów.

Malformacje żyłne mogą także stanowić element składowy złożonych zespołów wad takich jak między innymi: zespół Klippel-Trénaunay, zespół gumiastych pęcherzyków znamionowych (ang. *blue rubber bleb nevus syndrome*, *BRBNS*, *Bean syndrome*), zespół Proteusza (ang. *Proteus syndrome*) czy zespół CLOVES (ang. *Congenital Lipomatous Overgrowth Vascular malformation Epidermal nevi Spinal anomaly Syndrome*). Leczenie malformacji żylnych obejmuje zarówno klasyczne metody chirurgiczne, ale także laseroterapię, skleroterapię czy metody radiologii interwencyjnej.^{28, 35} (Ryc. 3)



Rycina 3. Przykłady malformacji żylnych (VM)

3.1.3. Malformacje limfatyczne (ang. *LM – lymphatic malformations*)

Bardzo często anomalie te nazywane są błędnie naczyńiakami limfatycznymi. Są to również zmiany o wolnym przepływie. Powstają w trakcie zaburzonego procesu limfogenezy i są to zmiany łagodne. Czasami diagnozowane są już w okresie prenatalnym, choć najczęściej manifestują się we wczesnym dzieciństwie. Z genetycznego punktu widzenia część malformacji limfatycznych łączy się z mutacjami somatycznymi genu *PIK3CA* – najczęściej są to postaci prostych malformacji limfatycznych: mikrotorbielowatych, makrotorbielowatych lub mieszanych. Malformacje limfatyczne mogą manifestować się jako pierwotny

obrzęk limfatyczny (będący samodzielną lub nie manifestacją patologii), ale także stanowić część składową rzadkich złożonych anomalii: GLA (ang. *generalized lymphatic anomaly*), KLA (ang. *Kaposiform lymphangiomatosis*), CCLA (ang. *central conducting lymphatic anomaly*), choroba Gorhama-Stouta.

Leczeniem z wyboru dla większości malformacji limfatycznych jest skleroterapia, do której wykorzystywane są: preparat OK-432, bleomycyna lub doksycyklina. Do dyspozycji pozostaje tutaj także leczenie chirurgiczne, farmakologiczne z użyciem rapamycyny oraz wspomagające (dieta niskotłuszczowa, kompresoterapia, leczenie zakażeń i epizodów krwawienia).^{26, 27, 36} (Ryc. 4)

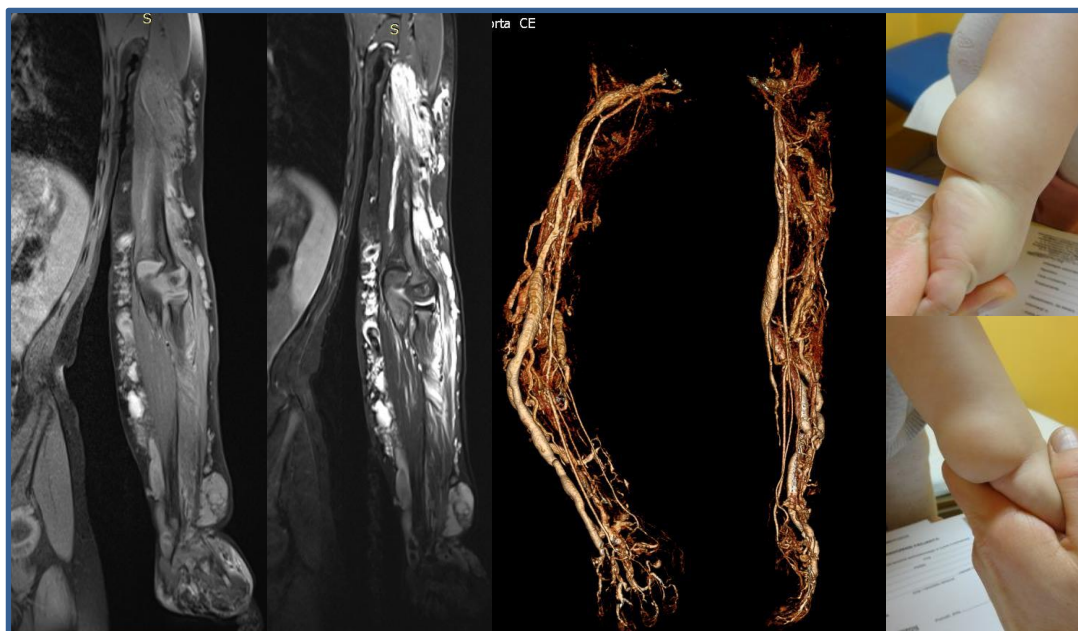


Rycina 4. Przykłady malformacji limfatycznych (LM)

3.1.4. Malformacje i przetoki tętniczo-żylne (ang. AVM - arteriovenous malformations, AVF- arteriovenous fistulas)

Tak jak naczyniaki wczesnodziecięce zmiany te określane są jako „ciepłe”. Ma to związek z szybkim przepływem krwi w malformacjach i przetokach tętniczo-żylnych, które według części teorii uważane są za przetrwałe połączenia embriologiczne. Z histologicznego punktu widzenia zmiany te spowodowane są obecnością patologicznych połączeń pomiędzy naczyniami tętniczymi i żylnymi. Niejednokrotnie szybkiemu przepływowi krwi towarzyszy uchwytne makroskopowo

pulsowanie zmiany oraz możliwy do wysłuchania szum. Najczęściej diagnozowane są w dzieciństwie i w okresie pokwitania, i tak jak naczylniaki wczesnodziecięce lokalizują się zwłaszcza w okolicy głowy i szyi. Genetyczne podłoże powstawania malformacji tętniczo-żylnych nie jest jeszcze jednoznacznie określone, ale niewątpliwie wiąże się z obecnością mutacji genu PTEN. Tak jak pozostałe malformacje naczyniowe, zmiany te występują samodzielnie lub są częścią złożonych chorób i zespołów, między innymi: wrodzonej naczylniakowatości krwotocznej (ang. *HHT* - *hereditary hemorrhagic telangiectasia*), zespołu CM-AVM (ang. *capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome*), zespołu Parkesa Webera, Bannayana-Rileya-Ruvalcaby czy CLOVES (ang. *Congenital Lipomatous Overgrowth Vascular malformation Epidermal nevi Spinal anomaly Syndrome*).³⁷ (Ryc. 5)



Rycina 5. Przykład malformacji tętniczo-žilnej (AVM) kończyny górnej (MRI i angio-CT)

3.2. Guzy naczyniowe (ang. VT – vascular tumors)

Druga grupa anomalii naczyniowych obejmuje guzy naczyniowe (Tab. 5). Ogólnie zmiany te można zdefiniować jako łagodne guzy zbudowane z naczyń krwionośnych, które wykazują cechy patologicznego wzrostu. Jest to związane z obecnością intensywnie dzielących się komórek śródbłonna. Czas ujawnienia się tych anomalii zależy od rodzaju guza naczyniowego. Część zmian zaniknie samoistnie, część będzie

wymagać bardziej agresywnego leczenia. Przyczyny powstawania guzów naczyńniowych nie są jeszcze poznane, ale te anomalie najczęściej występują sporadycznie.

Tabela 5. Guzy naczyńniowe - podział ISSVA²⁹

GUZY NACZYŃNIOWE		
Łagodne	Miejscowo złośliwe	Złośliwe
Naczyniak wczesnodziecięcy/niemowlęcy (IH)	Naczyniakośródbłoniak o typie mięsaka Kaposiego	Mięsak naczyńniowy
Naczyniak wrodzony szybko zanikający (RICH)	Naczyniakośródbłoniak siatkowaty	Naczyniakośródbłoniak nabłonkowy
Naczyniak wrodzony niezanikający (NICH)	Naczyniakośródbłoniak brodawkowaty wewnątrzlifatyczny	
Naczyniak wrodzony częściowo zanikający (PICH)	Naczyniakośródbłoniak złożony	Inne guzy
Tufted angioma	Mięsak Kaposiego	
Naczyniak wrzecionowatokomórkowy	Inne guzy	
Naczyniak nabłonkowy		
Ziarniniak naczyńniowy		
Inne rzadkie guzy naczyńniowe		

Odrębność naczyńniaków wczesnodziecięcych od malformacji naczyńniowych potwierdza także obecność na powierzchni ich komórek śródbłonna białka transportującego glukozę-1 (ang. *GLUT1* - *glucose transporter protein 1*).³⁸ Zostało to między innymi potwierdzone w 2001 roku.³⁹ W przeprowadzonym wówczas badaniu wyżej wymienione białko było obecne u wszystkich pacjentów z rozpoznanymi naczyńniakami wczesnodziecięcymi (n = 66), w przeciwieństwie do pacjentów z innymi anomaliacjami naczyńniowymi. Fizjologicznie jest ono obecne w komórkach ludzkiego

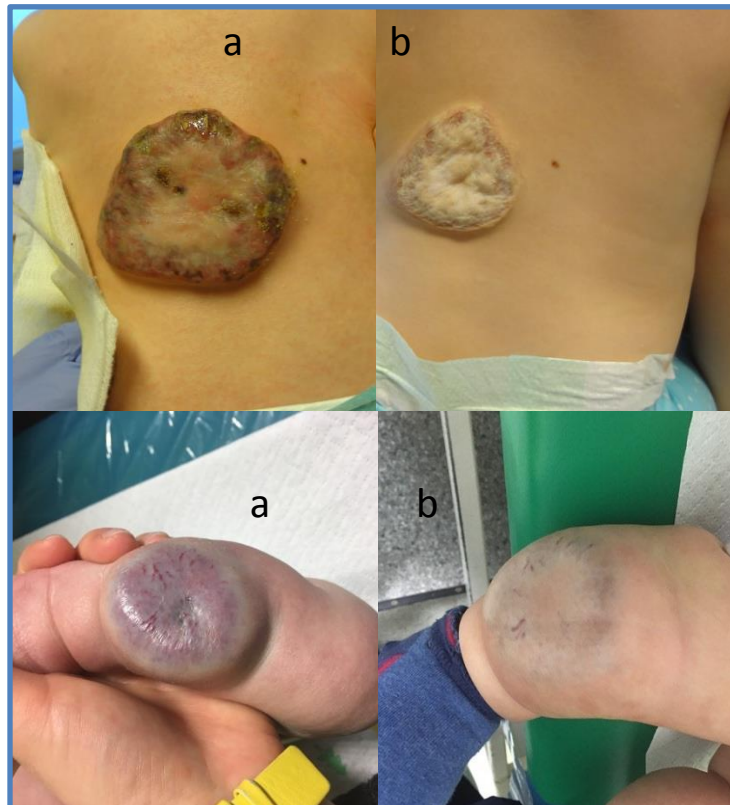
mózgu oraz w tkankach łożyska, nie występuje natomiast ani w skórze ani w tkance podskórnej.⁴⁰

3.2.1. Naczyniaki wrodzone (ang. *CH – congenital hemangiomas*)

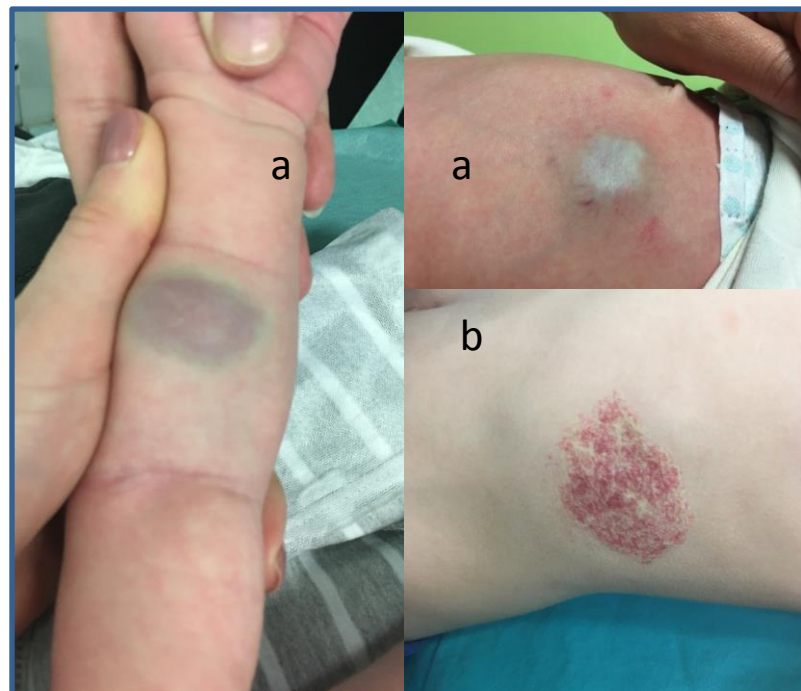
Naczyniaki wrodzone znacząco różnią się od naczyniaków wczesnodziecięcych: jako w pełni wykształcone guzy są obecne przy urodzeniu. Nie prezentują w związku z tym fazowego przebiegu klinicznego ani nie wykazują ekspresji białka GLUT1. Mogą być związane z mutacjami genetycznymi w zakresie genów *GNAQ* oraz *GNAI1*. Leczeniem z wyboru naczyniaków wrodzonych są wycięcie chirurgiczne oraz laseroterapia.

Ze względu na szybkość regresji zmian wyróżniamy trzy podtypy naczyniaków wrodzonych:

- Szybko zanikający RICH (ang. *Rapidly Involuting Congenital Hemangioma*) – są to guzy ulegające gwałtownej inwolucji, która rozpoczyna się w pierwszym roku życia.⁴¹ Czasami RICH związane są z trombocytopenią, która przebiega w mniej burzliwy sposób niż pełnoobjawowy zespół Kasabacha-Meritt (ang. *KMP – Kasabach-Merritt phenomenon*), ale konieczne jest kontrolowanie parametrów morfologicznych i koagulologicznych u pacjenta. (Ryc. 6)
- Niezanikający NICH (ang. *Non-Involuting Congenital Hemangioma*) – są to guzy stabilne nie wykazujące ani cech wzrostu ani inwolucji.⁴² (Ryc. 7)
- Częściowo zanikający PICH (ang. *Partially Involuting Congenital Hemangioma*) – są to guzy stabilne o niepełnej inwolucji. (Ryc. 7)



Rycina 6. Przykłady RICH po urodzeniu (a) i kilkumiesięcznej obserwacji (b)



Rycina 7. Przykłady NICD (a) oraz PICD (b)

3.2.2. Naczyniaki wczesnodziecięce (ang. IH – infantile hemangiomas)

Samo słowo *naczyniak* wywodzi się z Greki: *αἷμα* (krew), *ἀγγεῖον* (naczynie) oraz *ὄγκος* (masa guza).⁴³ Określenie to przez wiele lat stosowane było do opisywania wszelkich patologii naczyniowych, bez względu na ich etiopatogenezę, cechy histopatologiczne, przebieg kliniczny czy rokowania. Naczyniak płaski, truskawkowy czy jamisty to określenia opisowe, które obecnie mają jedynie wartość historyczną. Naczyniaki wczesnodziecięce to najczęściej występujące (2.5 - 6%) guzy tkanek miękkich u dzieci.⁴⁴ Zgodnie z obowiązującą obecnie klasyfikacją ISSVA jest to również największa i jednoznacznie zdefiniowana grupa guzów naczyniowych. W przeciwieństwie do pozostałych anomalii z tej grupy, nie występują one u osób dorosłych. Charakteryzują się unikalnym przebiegiem klinicznym, który obejmuje fazę proliferacji, stabilizacji i powolnej inwolucji.⁴⁵ Ten wyjątkowy przebieg obserwowano już od lat 30-tych XX wieku, ale dopiero w latach 60-tych XX wieku po raz pierwszy dokładnie go opisano. Faza proliferacji to czas szybkiego wzrostu naczyniaka wczesnodziecięcego, zamykająca się zazwyczaj w pierwszym roku życia. Przez tych kilka tygodni lub miesięcy zarówno wielkość, jak i objętość naczyniaka zostają ustalone. Naczyniaki 80% swojego wzrostu osiągają około 3 miesiąca życia pacjenta. Faza powolnej inwolucji to okres trwający nawet kilka lat, w którym dochodzi do apoptozy komórek śródbłonna i pozostawienia w miejscu naczyniaka wczesnodziecięcego tkanki włóknistej i tłuszczowej (do 3 roku życia dziecka zanika około 30% naczyniaków, do 5 roku życia około 50%, a do 7 roku życia - 70%).^{46, 47} Obie opisane powyżej fazy rozdzielone są krótkim okresem stabilizacji naczyniaka wczesnodziecięcego. W większości przypadków przebieg kliniczny naczyniaka wczesnodziecięcego pozbawiony jest komplikacji – zmiana ta pozostawia po sobie defekt estetyczny w postaci niewielkiej blizny skórnej, poszerzonej siatki naczyń czy nadmiaru skóry. U 5 - 10% pacjentów występuje jednak przebieg powikłany i obecność naczyniaka wczesnodziecięcego łączy się z bliznowaceniem, owrzodzeniem, krwawieniem czy deformacją miejsca jego występowania. Zmiany obarczone wysokim ryzykiem powikłań to także zmiany, które ze względu na swoją lokalizację (okolica oka, czubek nosa, okolica ust, drogi oddechowe, wątroba) upośledzają funkcje fizjologiczne lub powodują trwałe zniekształcenia.⁴⁸



Rycina 8. Przykłady naczyniaków wczesnodziecięcych o różnym typie rozmieszczenia

Chociaż naczyniaki wczesnodziecięce mogą lokalizować się w każdym miejscu na powierzchni skóry i w tkance podskórnej to najczęściej obserwujemy je w okolicy głowy i szyi (60 %), następnie na tułowie (25 %) i kończynach (15 %). Przeważnie występują pojedynczo, mnogi charakter zmian obserwuje się u około 20 % dzieci i koreluje on z współwystępowaniem zmian w narządach wewnętrznych (w wątrobie, płucach czy przewodzie pokarmowym). Dużo rzadsze lokalizacje naczyniaków wczesnodziecięcych to ośrodkowy układ nerwowy, nadnercza, inne niż wątroba narządy mięsiste jamy brzusznej czy węzły chłonne. Ze względu na rozmieszczenie, naczyniaki wczesnodziecięce dzieli się na ogniskowe, wieloogniskowe (powyżej 8 pojedynczych zmian o charakterze naczyniaków wczesnodziecięcych), nieokreślone oraz segmentowe.^{49, 50} (Ryc. 8)

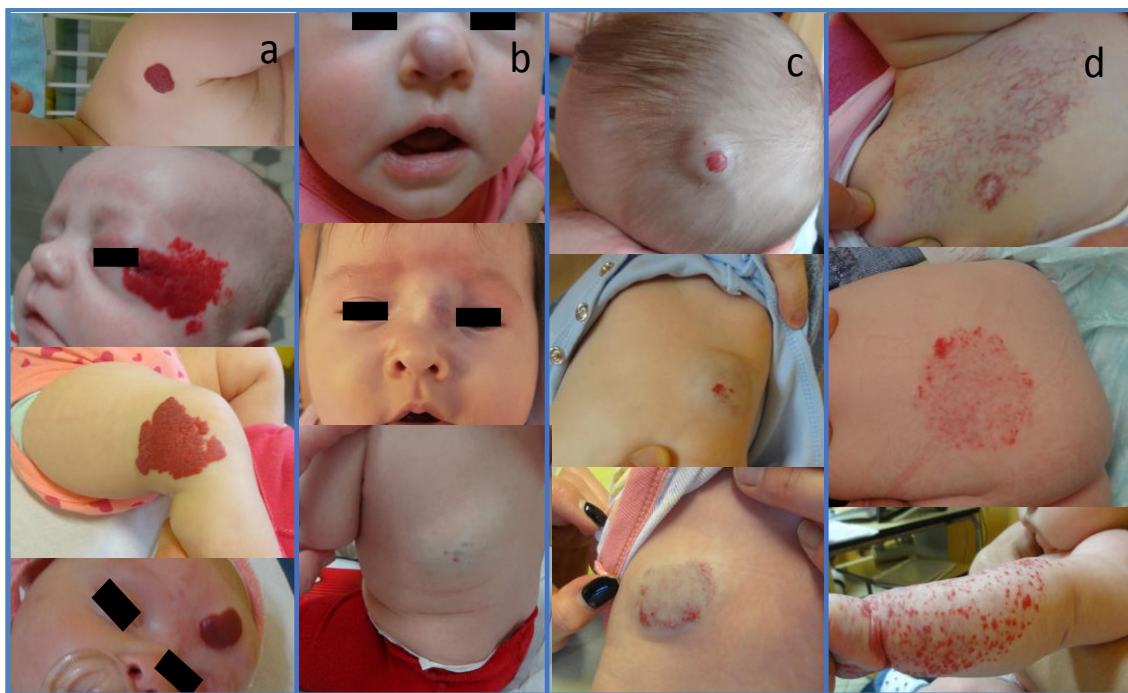
Zmiany ogniskowe to zmiany pojedyncze, pojawiające się punktowo. Zmiany segmentowe obejmują znacznie większy obszar – jest on zazwyczaj określony przez neuroektodermalne plakody wywodzące się z okresu embriologicznego. W przypadku twarzy wyróżnia się 4 możliwe lokalizacje dla naczyniaków segmentowych: czołowo-skroniowa, szczękowa, żuchwowa i czołowo-nosowa.⁵¹ W przypadku naczyniaków segmentowych częściej obserwuje się komplikacje, a zmiany te zazwyczaj wymagają bardziej agresywnego i dłuższego leczenia (Ryc. 9). Naczyniaki wczesnodziecięce,

których nie można zaliczyć do żadnego z opisanych powyżej typów, to zmiany nieokreślone.



Rycina 9. Naczyniak segmentowy okolicy lędźwiowo-krzyżowej: może być związany z wadami dysraficznymi lub nieprawidłowościami układu moczowo-płciowego

Ze względu na głębokość naciekania skóry i tkanki podskórnej w fazie proliferacji naczyniaki wczesnodziecięce dzieli się na powierzchowne (historycznie opisywane jako płaskie lub truskawkowe), głębokie (historycznie opisywane jako jamiste), mieszane oraz poronne (inaczej siateczkowe).⁵² (Ryc. 10)



Rycina 10. Przykłady naczyniaków wczesnodziecięcych w zależności od głębokości infiltracji: powierzchowne (a), głębokie (b), mieszane (c), siateczkowe (d)

3.2.2.1. Teorie powstawania i czynniki ryzyka

Naczyniaki wczesnodziecięce to łagodne zmiany, które są zbudowane z intensywnie namnażających się komórek śródbłónka. Dawniej uważano, że przyczyną ich obecności leży w zaburzeniu procesu angiogenezy, czyli powstawania naczyń przez pączkowanie z naczyń już istniejących. Ostatnie badania dowodzą jednak, że naczyniaki wczesnodziecięce mogą również rozwijać się w procesie waskulogenezy, czyli naczynia guza powstają *de novo* z progenitorowych komórek śródbłónka.⁵³ Istnieje kilka teorii powstawania naczyniaków wczesnodziecięcych, jednakże żadna z nich nie została dotychczas jednoznacznie potwierdzona. Główne hipotezy to: klonalny rozrost komórek śródbłónka oraz proliferacja indukowana niedotlenieniem tkanek. Te hipotezy wzajemnie się przeplatają.⁵⁴ Wspomniane komórki śródbłónka mogą wywodzić się albo z komórek progenitorowych śródbłónka – w surowicy krwi dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi potwierdzono ich wyższe poziomy albo z prymitywnych angioblastów pochodzenia łożyskowego.⁵⁵ W teoriach dotyczących związku naczyniaków wczesnodziecięcych z komórkami łożyska podkreśla się ich podobieństwa immunofenotypowe – w ich obrębie obecne są antygeny, które nie

występują w innych lokalizacjach: GLUT1, Fc-gamma-receptor IIb, merozyna, antygen Lewis Y, 2,3-dioksygenaza indolaminy oraz jodotyroninowa 5 dejodynaza typu III.⁵⁶ Dodatkowo zwraca uwagę częstsze występowanie naczynek wczesnodziecięcych u dzieci pacjentek z współtowarzyszącymi patologiami łożyska czy przebiegu ciąży. Mogą one występować zarówno przed jak i w trakcie porodu i należą do nich między innymi: łożysko przodujące, stan przedrzucawkowy, biopsja kosmówki. Te sytuacje traktowane są jako czynniki spustowe dla wzmożonych procesów tworzenia się naczyń.^{57, 58}

Według drugiej teorii za powstawanie naczynek wczesnodziecięcych może odpowiadać niedotlenienie, które jest wypadkową czynników matczynych i pochodzących od dziecka. Zgodnie z tą hipotezą zarówno wcześniactwo, niska masa urodzeniowa czy wspomniane już patologie łożyska, uważane są za czynniki ryzyka wystąpienia naczynek wczesnodziecięcych u dzieci.^{59, 60, 61} Niedotlenienie jest w tych sytuacjach konsekwencją patologii w zakresie układu oddechowego noworodka.^{62, 63} Szacuje się, że naczyniaki wczesnodziecięce występują u 30 % noworodków urodzonych przedwcześnie, a u dzieci z masą urodzeniową < 1000g zdarzają się 3 razy częściej niż u dzieci bez takiego obciążenia. Ryzyko wystąpienia naczynek wczesnodziecięcych wzrasta o 25 - 40% wraz ze spadkiem masy urodzeniowej o każde 500 g.⁶⁴ Również obecność specyficznego wśród guzów naczyniowych, wspomnianego już białka GLUT1 w komórkach naczyniaka wczesnodziecięcego, zdaje się potwierdzać teorię związaną z niedotlenieniem tkanek. Poziomy GLUT1, VEGF-A oraz IGF2 (ang. *Insulin-like growth factor 2* - insulinopodobny czynnik wzrostu 2), a zatem czynników istotnych w procesie waskulogenezy dokonującej się w naczyniakach wczesnodziecięcych, wzrastają pod wpływem działania czynnika indukowanego niedotlenieniem (ang. *HIF-1α - hypoxia-inducible factor-1-alpha*).⁶⁵

Dodatkowym szlakiem, który prawdopodobnie bierze udział w powstawaniu naczynek wczesnodziecięcych, jest układ RAA, renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *RAS - renin-angiotensin system*). Hipoteza ta opiera się na obserwacji korelacji poziomu reniny w osoczu z fazą proliferacji naczynek wczesnodziecięcych - jest on podwyższony w pierwszych 3 miesiącach życia, a następnie spada, odzwierciedlając naturalny przebieg kliniczny naczynek.⁶⁶ Dodatkowo poziom ten jest wyższy u niemowląt płci żeńskiej (naczyniaki wczesnodziecięce występują trzy razy częściej u dziewczynek), u dzieci rasy białej oraz u dzieci urodzonych

przedwcześnie - wszystkie te sytuacje stanowią czynniki ryzyka wystąpienia naczynek wczesnodziecięcych.^{67, 68} Komórki śródbłoka w fazie proliferacji wykazują receptor dla konwertazy angiotensyny (ang. *ACE – Angiotensin-Converting Enzyme*). Podwyższony poziom reniny w osoczu wpływa na ekspresję receptorów dla ACE, a tym samym na wyższy poziom angiotensyny. Hormon ten wraz z VEGF ma wpływ na różnicowanie się komórek. Spadek poziomu reniny oraz spadek poziomu progenitorowych komórek śródbłoka można zaobserwować w fazie inwolucji naczynek wczesnodziecięcych.

Pozostałe czynniki ryzyka występowania naczynek wczesnodziecięcych to zapłodnienie *in vitro*, ciąża mnoga, cukrzyca ciążowa,⁶⁹ zaawansowany wiek matki, biopsja kosmówki.⁷⁰ Naczyniaki wczesnodziecięce spotykamy częściej u pacjentów rasy białej, co można tłumaczyć częstszym występowaniem wcześniactwa w tej populacji.⁷¹ Dodatkowo podejrzewa się występowanie u dzieci rasy czarnej endogennego czynnika blokującego receptory beta-adrenergiczne – w tej populacji naczyniaki wczesnodziecięce występują dużo rzadziej – ale konieczne są jeszcze szczegółowe badania w tym zakresie.⁷² U pacjentów rasy latynoskiej naczyniaki wczesnodziecięce częściej niż u innych charakteryzują się powikłanym przebiegiem.⁷³ Do chwili obecnej nie ustalono czynników genetycznych mających znaczenie w rozwoju naczynek wczesnodziecięcych.

3.2.2.2. Diagnostyka

Naczyniaki wczesnodziecięce powłok skórnych czy tkanki podskórnej zazwyczaj nie są widoczne po urodzeniu. W miejscu przyszłego guza obserwuje się czasem objawy prodromalne w postaci przejaśnienia skóry, niebieskawej lub różowej plamki czy teleangiektazje.⁷⁴ Zmiany diagnozowane są najczęściej pomiędzy 4 a 6 tygodniem życia i ze względu na swój bardzo charakterystyczny wygląd, nawet w 90 % przypadków, ich rozpoznanie nie powoduje problemów. U pozostałych 10 % pacjentów ze względu na mało typowy przebieg, lokalizację zmiany oraz w przypadku zajęcia wyłącznie narządów wewnętrznych, postawienie rozpoznania może wymagać więcej czasu oraz pogłębienia procesu diagnostycznego.⁷⁵

Postawienie rozpoznania naczyniaka wczesnodziecięcego powierzchownego opiera się przede wszystkim na dokładnie zebranym wywiadzie. Kluczową jest

informacja dotycząca czasu pojawienia się tej anomalii naczyniowej oraz druga, dotycząca zmiany jej wyglądu wraz z upływem czasu. W połączeniu z wiekiem pacjenta i szczegółowym badaniem przedmiotowym, u większości dzieci można postawić diagnozę wstępną i dodatkowe badania obrazowe są niepotrzebne. Obecność w pełni wykształconej zmiany naczyniowej w chwili urodzenia wyklucza anomalie naczyniową o charakterze naczyniaka wczesnodziecięcego, sugerując raczej malformację naczyniową lub naczyniak o charakterze wrodzonym. W przypadkach niejasnych, przy diagnostyce naczyniaków głębokich lub podejrzeniu obecności naczyniaka wczesnodziecięcego w narządach mięszowych (u pacjentów z większą niż 5 liczbą zmian skórnych wzrasta ryzyko obecności naczyniaków wczesnodziecięcych w wątrobie), wykorzystuje się dodatkowe badania obrazowe. Badaniem z wyboru jest wówczas ultrasonografia z oceną przeływów w guzie. W badaniu tym stosunkowo łatwo odróżnia się naczyniak wczesnodziecięcy od zmian o charakterze malformacji żylniej czy limfatycznej, w których przepływ jest niewielki lub nieuchwytny. Obraz naczyniaka wczesnodziecięcego w badaniu ultrasonograficznym jest charakterystyczny - jest to dobrze odgraniczony, hypoechogenny guz, którego struktura nie jest jednolita. Czasem dodatkowo można zaobserwować w jego obrębie niewielkie przestrzenie torbielowate.

Rezonans magnetyczny czy tomografię komputerową wykorzystuje się w diagnostyce naczyniaków wczesnodziecięcych w drugiej kolejności, tylko w razie wątpliwości. Wykorzystanie tak szerokiej diagnostyki obrazowej w przypadkach atypowych pomaga w odróżnieniu naczyniaków wczesnodziecięcych od bardzo rzadko występujących w tej grupie wiekowej zmian złośliwych.⁷⁶ Intensywnie przebiegająca faza proliferacji naczyniaka wczesnodziecięcego może bowiem prowadzić do ich przeoczenia. Jest to konsekwencja zbieżności wyglądu tych zmian i naczyniaków wczesnodziecięcych i najczęściej dotyczy: włókniakomięsaka guzowatego skóry (ang. *DFSP* - *dermatofibrosarcoma protuberans*), włókniakomięsaka typu niemowlęcego (ang. *infantile fibrosarcoma*) oraz rzadziej chłoniaka limfoblastycznego czy guzów o charakterze mięsaka prążkowanokomórkowego (ang. *RMS* - *rhabdomyosarcoma*).⁷⁷ W przypadku wątpliwości czy podejrzenia zmiany złośliwej konieczna jest jej biopsja celem dokładnej oceny histopatologicznej.

W obrazie histologicznym, bez względu na fazę, w której się znajdują, naczyniaki wczesnodziecięce składają się z: komórek śródbłónka, które charakteryzują się obecnością specyficznych markerów (CD31, kadhedryna, CD34, czynnik

von Willebranda) oraz perycytów (z dodatnią ekspresją SMA – ang. *smooth muscle α -actin*), komórek dendrytycznych i mastocytów.

Komórki śródbłónka naczynek wczesnodziecięcych wykazują też ekspresję markerów charakterystycznych tylko dla komórek łożyska. Są to między innymi antygen Lewis Y, Fc γ R2, merozyna oraz GLUT-1 - marker unikalny dla tych anomalii naczyniowych, pozwalający jednoznacznie odróżnić naczyniaki wczesnodziecięce od pozostałych guzów oraz malformacji naczyniowych.⁷⁸ Został on odkryty i opisany w latach 2000 - 2001.^{39, 79}

Fazy proliferacji i involucji nie wykluczają się wzajemnie i mogą występować w jednym naczyniaku wczesnodziecięcym w tym samym czasie.⁸⁰ W fazie proliferacji komórki śródbłónka tworzą zbitą sieć naczyń kapilarnych, z często niewidocznym światłem. W fazie proliferacji zarówno mastocyty, jak i komórki śródbłónka wykazują silną ekspresję polipeptydów angiogennych: E-selektyny, urokinazy, kolagenazy IV, VEGF, czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *bFGF* — *basic fibroblastic growth factor*) i IGF-2.^{81, 82, 83} W fazie involucji liczba komórek śródbłónka zmniejsza się. Wraz z komórkami podścieliska ustępują one miejsca tkance włóknistej i tłuszczowej. Komórki śródbłónka przechodzą w formę dojrzałą, światło naczyń włosowatych staje się bardziej widoczne. Zmiany te mają związek z nasilającym się procesem apoptozy. Poziom tkankowego inhibitora metaloproteaz (ang. *TIMP* - *tissue inhibitors of metalloproteinase*), który jest też odpowiedzialny za hamowanie angiogenezy, wyraźnie wzrasta w tej fazie.

Zmiany zlokalizowane w narządach mięsistych zazwyczaj przebiegają bezobjawowo i wymagają tylko uważnego postępowania obserwacyjnego. Wyjątkowo rzadko olbrzymie lub mnogie naczyniaki wczesnodziecięce zlokalizowane w wątrobie mogą powodować hypotyroidyzm lub niewydolność układu krążenia i wymagają wówczas bardziej agresywnego podejścia terapeutycznego.⁸⁴ Anatomiczne położenie naczyniaka wczesnodziecięcego może mieć znaczenie prognostyczne. Guzy zlokalizowane w okolicy bródkowej czy w okolicy szyi wymagają badania dróg oddechowych, ponieważ mogą współistnieć z patologiami tego obszaru. Zmiany zlokalizowane w okolicy głowy mogą zagrażać procesom fizjologicznym, które związane są ze wzrokiem, węchem, słuchem czy przyjmowaniem pokarmów. Duże zmiany mogą także powodować defekty kosmetyczne w postaci trwałych zniekształceń. W zależności umiejscowienia naczyniaka pacjent może wymagać odpowiedniej konsultacji specjalistycznej.⁸⁵

W przypadku dużych naczyńniaków twarzy czy okolicy lędźwiowej konieczna jest diagnostyka w kierunku wrodzonych asocjacji wad. Zespół PHACES charakteryzuje się obecnością malformacji tylnego dołu czaszki (ang. *Posterior fossa brain malformations*), segmentowym naczyńniakiem wczesnodziecięcym twarzy > 5cm (ang. *Hemangiomas*), wadami tętnic (ang. *Arterial anomalies*), koarktacją aorty lub wadami serca (ang. *Coarctation of the aorta, Cardiac defects*), wadami wzroku (ang. *Eye abnormalities*) oraz szczeliną mostka lub szwem nadpępkowym (ang. *Sternal clefting, Supraumbilical raphe*).⁸⁶ Zazwyczaj wszystkie wymienione wady nie występują jednocześnie, najczęściej obserwowane są patologie ośrodkowego układu nerwowego (91%) oraz układu krążenia (67%).⁸⁷

U niemowlaków z dużymi naczyńniakami ogniskowymi oraz segmentowymi okolicy lędźwiowej istnieje wyższe prawdopodobieństwo zakotwiczenia rdzenia kręgowego oraz patologii układu moczowo-płciowego.⁸⁸ Asocjacje wad obejmujące między innymi naczyńniaki okolicy krzyżowo-lędźwiowej czy okolicy krocza określane są jako LUMBAR, PELVIS oraz SACRAL i nazwy te są używane wymiennie. Pod nazwą LUMBAR kryją się: obecność naczyńniaka wczesnodziecięcego lub innych zmian skórnych dolnej połowy ciała (ang. *Lower body hemangioma or cutaneous defects*), wady układu moczowo-płciowego (ang. *Urogenital anomalies*), mielopatia (ang. *Myelopathy*), wady kostne (ang. *Bony deformities*), wady okolicy odbytu i odbytnicy lub wady tętnicze (ang. *Anorectal malformations, Arterial anomalies*) oraz wady nerek (ang. *Renal anomalies*).⁸⁹ Pod nazwą PELVIS kryją się: obecność naczyńniaka wczesnodziecięcego okolicy krocza (ang. *Perineal hemangioma*), wady narządów płciowych zewnętrznych (ang. *External genital malformations*), Lipomyelomeningocele, wady układu moczowego (ang. *Vesicorenal abnormalities*), obecność zarośniętego odbytu (ang. *Imperforate anus*) oraz zmian skórnych (ang. *Skin tag*),⁹⁰ a pod nazwą SACRAL: rozszczep kręgosłupa (ang. *Spinal dysraphism*), wady okolicy odbytu, patologie skórne, wady układu moczowego oraz zmiany naczyniowe okolicy lędźwiowo-krzyżowej (ang. *Anogenital, Cutaneous, Renal and urologic anomalies, associated with an Angioma of Lumbosacral localization*).⁹¹ Zespoły PHACES i LUMBAR wykazują pewne podobieństwa, do których należą: segmentalny typ naczyńniaka wczesnodziecięcego, przewaga płci żeńskiej, maskowanie leżących pod zmianą naczyniową innych patologii. W przypadku PHACES zmiany dotyczą górnej, w przypadku LUMBAR dolnej połowy ciała.⁹²

3.2.2.3. *Leczenie*

W doborze leczenia bardzo ważny jest stopień złośliwości klinicznej naczyńniaka wczesnodziecięcego. Jest on wypadkową wieku pacjenta, lokalizacji zmiany, zakresu zajęcia tkanek i towarzyszących temu objawów, a także przewidywanego dalszego przebiegu klinicznego guza. Tak jak już wspomniano wcześniej, istnieją zmiany obarczone wysokim ryzykiem powikłań, które mogą wymagać bardziej agresywnego leczenia.⁹³

Wzmianki dotyczące samoograniczającego się przebiegu klinicznego naczyńniaków wczesnodziecięcych z ich finalną inwolucją, znajdziemy już w piśmiennictwie z lat 30-tych ubiegłego wieku. Pomimo to, przez lata do ich leczenia (niekoniecznie tylko zmian powikłanych) używano promieniowania jonizującego. Po raz pierwszy, w latach 50-tych XX wieku, mniej agresywne postępowanie zaproponowali twórcy podspecjalizacji z dermatologii dziecięcej, A. Jacobs i S. Hurwitz. Zalecali oni całkowitą rezygnację z promieniowania jonizującego oraz ograniczenie radykalnego leczenia chirurgicznego. Ogromna zmiana w leczeniu naczyńniaków wczesnodziecięcych nastąpiła w połowie lat 60-tych XX wieku. Po pierwsze, dokładnie opisano ich naturalny przebieg kliniczny z jego podziałem na fazę intensywnego wzrostu i następowym samoistnym zanikiem, a po drugie, do leczenia powikłanych naczyńniaków wczesnodziecięcych włączono glikokortykosteroidy. Pomimo mnogich skutków ubocznych takiej terapii (między innymi: cechy zespołu Cushinga, refluks żołądkowo-przłykowy, nadciśnienie tętnicze, opóźnienie wzrostu, immunosupresja), dla powikłanych naczyńniaków wczesnodziecięcych przez lata pozostały one leczeniem z wyboru.^{94, 95} Mechanizm działania glikokortykosteroidów na naczyńniaki wczesnodziecięce wciąż pozostaje niejasny. Istnieje kilka hipotez: możliwe, że związany jest z uwrażliwieniem naczyń na te krążące wazokonstryktory; możliwe, że wynika z wrażliwości komórek naczyńniaków na kataboliczny efekt sterydów lub jest wynikiem ich działania angiostatycznego.^{96, 97} Wskazaniem do stosowania glikokortykosteroidów było leczenie zmian o podwyższonym ryzyku powikłań, zwłaszcza zlokalizowanych w okolicy naturalnych otworów ciała. Mniej jasne wskazania dotyczyły włączenia sterydoterapii w zmianach powodujących powstanie blizn czy zniekształceń w istotnych z punktu widzenia estetyki obszarach anatomicznych (np. okolica twarzy). Skuteczność leczenia naczyńniaków wczesnodziecięcych przy zastosowaniu sterydów została oceniona

na 30 – 60 %.^{98, 99} Dawka terapeutyczna kortykosteroidów wynosiła od 2 do 10 mg/kg m.c./dobę, samo leczenie trwało od kilku tygodni do kilku miesięcy, a leki podawano systemowo, miejscowo na zmianę lub do samej zmiany.^{100, 101} W chwili obecnej ta grupa leków pozostaje do dyspozycji w przypadku guzów nie poddających się leczeniu beta blokerami.

Kolejnym przełomem w leczeniu naczynek wczesnodziecięcych było zastosowanie interferonu – glikoproteiny z grupy cytokin o udowodnionym leczeniu przeciwwirusowym i przeciwnowotworowym. Badania *in vitro*, a następnie *in vivo*, dotyczące wykorzystania tego leku w terapii naczynek wczesnodziecięcych prowadzono od lat 80-tych XX wieku.^{102, 103} Od lat 90-tych XX wieku dostępne są publikacje dotyczące jego stosowania w leczeniu tej grupy guzów naczyńowych.^{104,105} Ze względu na liczne działania niepożądane, wskazania te były jednak ściśle określone i ograniczone do pacjentów ze zmianami naczyńowymi zagrażającymi zdrowiu i życiu. Przy krótkotrwałym (kilkumiesięcznym) stosowaniu interferonu działania uboczne obejmowały: stany podgorączkowe, nudności, leukopenię, podwyższenie poziomu transaminaz. U pacjentów, u których leczenie było stosowane długo, opisywano poważną neurotoksyczność (20% pacjentów), nefrotoksyczność oraz choroby autoimmunologiczne o ciężkim przebiegu. Mechanizm działania interferonu nie jest w pełni wyjaśniony, ale wydaje się mieć związek z bezpośrednim i pośrednim hamowaniem przez interferon procesu angiogenezy poprzez spadek poziomu czynnika wzrostu fibroblastów.

Winkrystyna była lekiem wykorzystywanym w leczeniu naczynek wczesnodziecięcych nieodpowiadających na inne leczenie.¹⁰⁶ Jest to lek z grupy cytostatyków fazowo–specyficznych, hamujący fazę mitozy w stadium metafazy. Jej działanie polega na wiązaniu się z białkiem tworzącym mikrotubule (tubuliną) i hamowaniu tworzenia się wrzeciona kariokinetycznego. W terapii z wykorzystaniem winkrystyny uczestniczył onkolog dziecięcy. Zarówno winkrystyna jak i interferon nie są już wykorzystywane w leczeniu naczynek wczesnodziecięcych, leki te mają zatem historyczne znaczenie.

W chwili obecnej leczeniem z wyboru naczynek wczesnodziecięcych o przebiegu powikłanym lub zagrożonym wysokim ryzykiem powikłań jest propranolol. Jest to lek z grupy beta blokerów, którego skuteczność opisał w 2008 roku zespół lekarzy ze szpitala dziecięcego w Bordeaux.¹⁰⁷ Ich spektakularne odkrycie było wynikiem zaobserwowania regresji rozległych naczynek wczesnodziecięcych okolic

głowy, szyi i dróg oddechowych u dzieci, które otrzymywały propranolol z przyczyn kardiologicznych. Obserwacja ta została potwierdzona licznymi badaniami, a sam lek w postaci doustnej został zarejestrowany w 2014 roku przez Agencję Żywności i Leków (ang. *FDA - Food and Drug Administration*) w Stanach Zjednoczonych oraz przez Europejską Agencję Leków (ang. *EMA - European Medicines Agency*) w krajach Unii Europejskiej.^{108, 109, 110, 111} Propranolol jest organicznym związkiem chemicznym, wielofunkcyjną pochodną naftalenu. Jest kompetycyjnym antagonistą receptorów adrenergicznych beta1 i beta2. Pozbawiony jest właściwości agonistycznych w stosunku do receptorów beta, w stężeniu od 1 do 3 mg/l stabilizuje błony komórkowe. Po podaniu doustnym propranolol całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. Jego maksymalne stężenie w osoczu u pacjentów na czczo występuje po 1 - 2 godzinach po podaniu. Około 90 % dawki propranololu przyjętej doustnie ulega przemianie w wątrobie. Okres półtrwania wynosi od 3 do 6 godzin. Propranolol ulega szybkiej dystrybucji w organizmie, szczególnie duże stężenia osiągając w płucach, wątrobie, nerkach, mózgu i w sercu. Stopień wiązania się z białkami osocza wynosi od 80 % do 95 %. Poprzez blokowanie receptorów beta-adrenergicznych lek ten powoduje: w obrębie serca zmniejszenie częstości akcji serca, spadek ciśnienia tętniczego krwi, zmniejszenie objętości wyrzutowej i minutowej serca, zmniejszenie zużycia tlenu przez mięsień sercowy, zwiększenie przepływu wieńcowego i odżywienia mięśnia sercowego; w obrębie naczyń krwionośnych skurcz i zwiększenie oporu obwodowego; w obrębie mięśni gładkich narządów wewnętrznych skurcz (między innymi skurcz oskrzeli).¹¹² Mechanizm działania propranololu na naczyniaki wczesnodziecięce nie został jeszcze do końca wyjaśniony. Potwierdzono natomiast bogate występowanie receptorów beta-adrenergicznych w komórkach śródbłonna naczynek wczesnodziecięcych znajdujących się w fazie proliferacji.¹¹³

Rozważanych jest kilka potencjalnych mechanizmów działania beta blokerów, z których cztery najważniejsze wymieniono poniżej:

- działanie naczynioskurczowe poprzez blokadę receptorów beta-adrenergicznych naczyń, co prowadzi do zmniejszenia unaczynienia naczyniaka, a w konsekwencji do zmiany jego barwy oraz konsystencji – ta zmiana jest zauważalna już po kilku dawkach leku, czasami nawet w pierwszych godzinach jego zastosowania,^{114, 115}

- zmniejszenie ekspresji VEGF oraz bFGF poprzez blokadę receptorów adrenergicznych, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia procesówaskulo- i angiogenezy w obrębie naczyń i hamuje jego wzrost,
 - indukcja apoptozy komórek śródbłoka, co prowadzi do przyspieszenia procesu inwolucji^{116, 117}
- oraz
- zmniejszenie aktywności niektórych proteaz oraz obniżenie migracji progenitorowych komórek śródbłoka w okolice predysponowane do występowania naczyń wczesnodziecięcych.^{118, 119}

Dodatkowo zastosowanie beta blokerów może wpływać na inwolucję naczyń wczesnodziecięcych poprzez regulację układu RAA.¹²⁰ Według jednej z hipotez stosowanie beta blokerów prowadzi między innymi do spadku poziomu angiotensyny poprzez spadek produkcji reniny w nerkach.¹²¹ Te hipotezy wymagają jednak potwierdzenia w dalszych badaniach. W porównaniu z glikokortykosteroidami propranolol wykazuje mniej działań niepożądanych, jest lepiej tolerowany przez pacjentów, a jego efektywność jest większa.¹²²

Działania niepożądane propranololu można podzielić na:¹¹²

1. zaburzenia krwi i układu chłonnego, które występują rzadko w postaci małopłytkowości.
2. zaburzenia metabolizmu i odżywiania przebiegające jako hipoglikemia u noworodków, niemowląt, dzieci, pacjentów poddawanych hemodializom, pacjentów leczonych przeciwcukrzycowo, długotrwale głodzonych, pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby. Rzadko po podaniu propranololu może wystąpić hiperglikemia.
3. zaburzenia psychiczne, które występują często jako zaburzenia snu, koszmary nocne, oraz uczucie oszołomienia.
4. zaburzenia układu nerwowego, które występują rzadko pod postacią omamów, psychozy, zmian nastroju, zawrotów głowy, parestezji. W pojedynczych przypadkach u pacjentów stosujących propranolol obserwowano objawy przypominające miastenie lub nasilenie miastenii.
5. zaburzenia oka, które występują rzadko jako zaburzenia widzenia i suchość oczu.

6. zaburzenia serca, które występują często w postaci bradykardii oraz rzadziej jako nasilenie niewydolności serca, nasilenie bloku serca, hipotonia ortostatyczna z omdleniem.
7. zaburzenia naczyniowe, które występują często pod postacią ziębnięcia i sinienia kończyn, choroby Raynauda.
8. zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, które występują rzadko pod postacią skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub u pacjentów z dolegliwościami astmatycznymi w wywiadzie.
9. zaburzenia żołądka i jelit obserwowane rzadko pod postacią biegunki, nudności, wymiotów.
10. zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, które występują rzadko pod postacią łysienia, plamicy czy łuszczycopodobnych reakcji skórnych. Propranolol może nasilać objawy łuszczycy.
11. zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, które występują często jako uczucie zmęczenia.

Wskazania do leczenia propranololem naczynek wczesnodziecięcych zmieniają się bardzo dynamicznie od chwili jego wprowadzenia. Obecnie w Polsce obowiązują rekomendacje Polskiej Grupy ds. Naczynek i Malformacji Naczyniowych (PaNaMa) Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych (PTChD) z 2018 roku.¹²³ Zgodnie z nimi wskazaniami do rozpoczęcia leczenia propranololem są owrzodzone naczynek wczesnodziecięcy, zmiany zagrażające życiu lub upośledzające funkcje fizjologiczne, zmiany zagrażające defektem kosmetycznym, zmiany narządowe, naczynek wczesnodziecięcy znajdujący się w fazie proliferacji.

Określono lokalizacje i typy naczynek wczesnodziecięcych, które wymagają pilnego rozpoczęcia leczenia i są to: okolica podgłośniowa, duże lub wieloogniskowe guzy wątroby, okolice naturalnych otworów ciała, gdzie anomalie te stanowią zagrożenie dla funkcji poszczególnych układów i narządów (jama ustna, wargi, nos, oko, małżowina uszna, okolica odbytu i krocza), naczynek wczesnodziecięcy z owrzodzeniem i towarzyszącymi dolegliwościami bólowymi, stanowiące wyraźny defekt estetyczny oraz duże zmiany na twarzy. Ze względu na podwyższone ryzyko powikłań, lokalizacje i typy naczynek wczesnodziecięcych, zmiany które wymagają rozważenia wczesnego włączenia leczenia obejmują: naczynek wczesnodziecięcy okolicy otworów naturalnych ciała (oko, jama ustna, nos, odbyt, narządy moczowo-

płciowe), występujące w okolicach stanowiących podwyższone ryzyko owrzodzenia, czyli okolice krocza, fałdów szyjnych, pachowych i pachwinowych, zgięć stawowych, naczyniaki wczesnodziecięce okolicy piersiowej u dziewcząt, ponieważ stanowią zagrożenie deformacją gruczołu piersiowego, naczyniaki wczesnodziecięce palców dłoni i stóp, ponieważ stanowią zagrożenie czynnościowe oraz zmiany mogące stanowić znaczący defekt estetyczny, zwłaszcza te zlokalizowane na twarzy i szyi. Dodatkowo jasno określono przeciwwskazania do leczenia propranololem, które powinny być traktowane jako względne w sytuacjach, gdy naczyniak bezpośrednio zagraża życiu pacjenta. Są to: brak wskazań do zastosowania leku, wiek powyżej 12 miesięcy i poniżej pierwszego miesiąca życia, astma oskrzelowa, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, epizody hipotensji, blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia, epizody bradykardii, nadwrażliwość na propranolol, możliwość interakcji farmakologicznej z innymi lekami, np. blokerami kanału wapniowego, lekami przeciwwarytmicznymi, niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi, sterydami, lekami zmniejszającymi stężenie lipidów oraz guz chromochłonny. Lek może zostać włączony zarówno w trybie szpitalnym, jak i ambulatoryjnym, ale rozpoczęcie terapii powinno odbyć się w ściśle określonym czasie i być poprzedzone wykonaniem konkretnych badań i konsultacji. Dawka rekomendowana to: 2 - 3 mg/kg/24h w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Samo leczenie powinno trwać minimum 6 miesięcy.¹²³

Od chwili włączenia propranololu do leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych prowadzone są również badania dotyczące wpływu innych beta blokerów stosowanych doustnie na tę grupę guzów naczyniowych. Nadolol, acebutolol oraz atenolol uważane są za bezpieczne i przy braku tolerancji doustnego propranololu stosowane były z powodzeniem.^{124, 125, 126} Niewątpliwą przewagą nadololu nad propranololem jest brak jego przenikania przez barierę krew - mózg, dzięki czemu odnotowano mniejsze nasilenie zaburzeń snu i drażliwości u pacjentów. Dodatkowo lek ten ma dłuższy okres półtrwania, więc podawany jest dwa razy dziennie.

W leczeniu powierzchownych naczyniaków wczesnodziecięcych od 2010 roku z powodzeniem miejscowo stosowany jest inny beta bloker, tymolol. Jest to doskonała alternatywa dla postępowania obserwacyjnego (ang. *watch and wait*) dla tego typu zmian. Tymolol jest nieselektywnym lekiem beta-adrenolitycznym, który nie wykazuje istotnej wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego wpływu hamującego na mięsień sercowy ani działania miejscowo znieczulającego

(nie stabilizuje błon komórkowych). Tymolol wiąże się w sposób odwracalny z receptorem beta-adrenergicznym, hamując biologiczną odpowiedź na jego pobudzenie. Blokada ta może zostać odwrócona, kiedy zwiększy się stężenie agonisty. Posiada podobne powinowactwo do dwóch głównych podtypów receptora, czyli beta1 i beta2. Lek ten stosowany jest głównie w okulistyce do leczenia jaskry, ponieważ obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej. Jest wydalany przez nerki w postaci metabolitów oraz w postaci niezmienionej, a siła jego działania w zakresie układu krążenia jest około 8 razy większa niż propranololu.

W chwili obecnej leczenie chirurgiczne zarezerwowane jest głównie dla zmian resztkowych. Alternatywą dla niego niewątpliwie jest laseroterapia, gdzie do dyspozycji są lasery: pulsacyjno-barwnikowe (ang. *PDL - pulsed dyed laser*), Nd:YAG (neodymowo-yagowe) czy potasowo-tytanowo-fosforanowe (ang. *KTP - potassium titanyl phosphate*).²⁴

III. Cele pracy

- 1) Ocena skuteczności leczenia powierzchownych naczynek wczesnodziecięcych miejscowym beta blokerem, tymololem.
- 2) Ocena wpływu czasu (wiek pacjenta wyrażony w tygodniach) włączenia miejscowego beta blokera, tymololu, na efekt terapeutyczny.
- 3) Ocena bezpieczeństwa miejscowego leczenia powierzchownych naczynek wczesnodziecięcych tymololem.

IV. Materiał i metoda

Badania przeprowadzono po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 350/19).

1. Grupa badana

Spośród wszystkich pacjentów z anomaliami naczyniowymi powłok skórnych, którzy zgłosili się do poradni chirurgii dziecięcej w okresie od 01.05.2019 roku do 31.10.2020 roku, u 73 potwierdzono, zgodnie z klasyfikacją ISSVA, obecność guza naczyniowego o charakterze naczyńniaka wczesnodziecięcego powierzchownego.²⁹ Powyższą grupę poddano analizie prospektywnej z włączeniem leczenia miejscowego beta blokerem, tymololem, na podstawie poniższych kryteriów. Gromadzenie danych do analizy grupy badanej zakończono 14.02.2021 roku.

Kryteria włączenia do grupy badanej:

1. Występowanie guza o charakterze naczyńniaka wczesnodziecięcego powierzchownego.
2. Naczyńniak wczesnodziecięcy powierzchowny o wielkości i lokalizacji niekwalifikujących go do systemowego leczenia propranololem.
3. Świadoma zgoda opiekunów prawnych pacjenta na udział w badaniu.
4. Wiek 0 - 12 m.ż.

Kryteria wyłączenia z grupy badanej:

1. Pacjenci z naczyńniakami wczesnodziecięcymi powierzchownymi zakwalifikowani do terapii systemowej propranololem.
2. Naczyńniak wczesnodziecięcy głęboki lub mieszany, naczyńniak wczesnodziecięcy z owrzodzeniem, bez względu na ich wielkość i lokalizację.
3. Występujące u pacjenta choroby układu krążenia, choroby metaboliczne oraz choroby układu oddechowego.
4. Progresja naczyńniaka wczesnodziecięcego, którego rozmiar lub lokalizacja zaczęła spełniać kryteria leczenia propranololem.
5. Pacjenci, u których tymolol został włączony wcześniej przez innego lekarza.

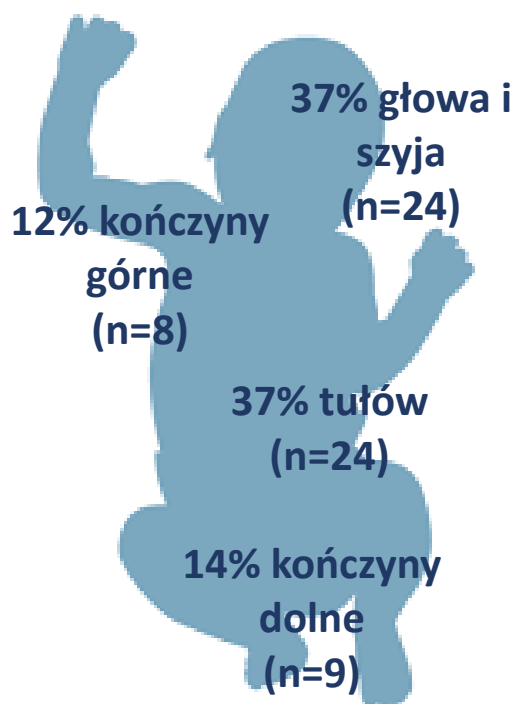
Wstępnie do badania zakwalifikowano 73 pacjentów, spośród których 56 (76.71 %) ukończyło obserwację i zostało poddanych dalszej analizie. U 2 pacjentów (2.74 %) włączono systemową terapię propranololem ze względu na progresję zmian. 15 dzieci (20.55 %), pomimo wyrażenia przez opiekunów prawnych zgody na udział w badaniu, nie pojawiło się na żadnej z wizyt kontrolnych.

Oceniono 65 zmian o charakterze naczyńniaków wczesnodziecięcych u 56 dzieci. Chłopcy stanowili 37.5 % (n = 21) grupy badanej, a dziewczynki 62.5 % (n = 35). Analiza objęła 49 pacjentów (87.5 %) ze zmianami pojedynczymi, u 5 pacjentów (8.93 %) rozpoznano 2 współistniejące zmiany o charakterze naczyńniaków wczesnodziecięcych, a u 2 kolejnych (3.57 %) po 3 takie zmiany. Każdy z naczyńniaków oceniany był w tych przypadkach niezależnie. (Tab. 6)

Tabela 6. Liczba zmian naczyńniowych u poszczególnych pacjentów

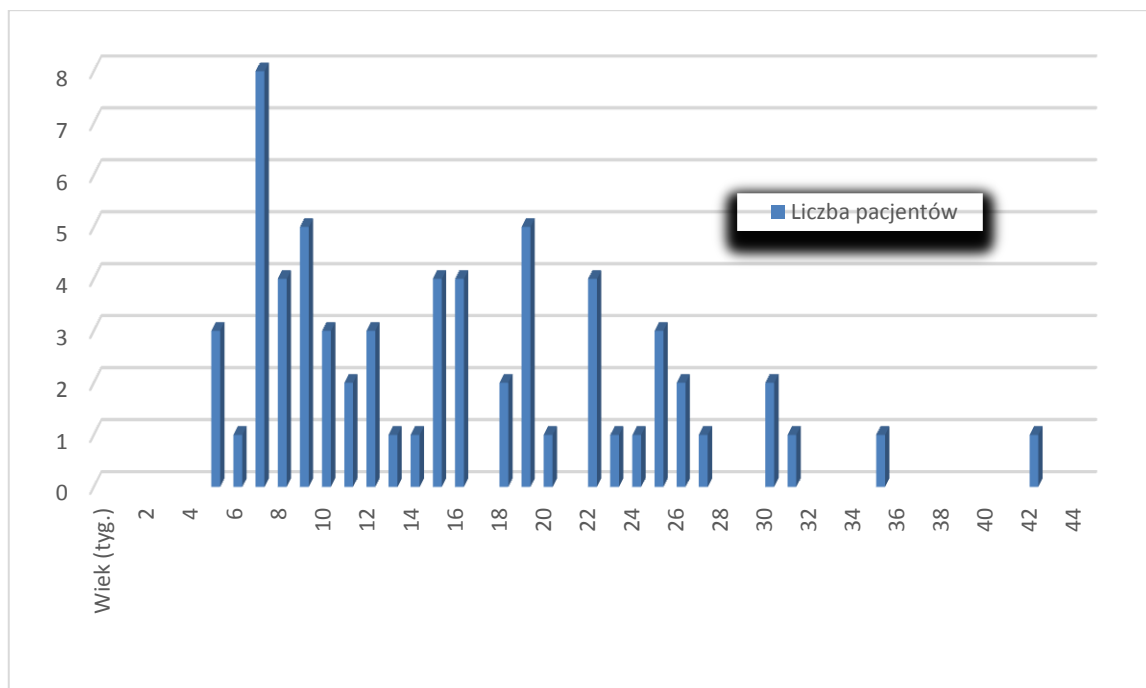
Liczba zmian naczyńniowych u pacjenta	Liczba pacjentów w grupie	Odsetek pacjentów (%)	Sumaryczna liczba zmian	Odsetek zmian (%)
1	49	87.5	49	75.4
2	5	8.9	10	15.4
3	2	3.6	6	9.2
Suma	49	100	65	100

Naczyniaki wczesnodziecięce równie często zlokalizowane były w okolicy głowy (n = 21) i szyi (n = 3) - 36.92 % (n = 24), jak i na tułowie (n = 20) z objęciem krocza (n = 4) - 36.92 % (n = 24). U 17 pacjentów (26.16 %) guzy znajdowały się na kończynach, u 9 dzieci na kończynach dolnych (13.85 %), a u 8 (12.31 %) na górnych. (Ryc. 11)



Rycina 11. Lokalizacja naczynek wczesnodziecięcych

Wiek pacjentów w chwili rozpoczęcia leczenia wynosił średnio 16.8 tygodni (od 5.7 do 43.0). (Ryc. 12)



Rycina 12. Liczba pacjentów w zależności od wieku (t.ż.) w chwili rozpoczęcia leczenia

2. Kwalifikacja do leczenia

Włączenie miejscowego leczenia naczyńniaka wczesnodziecięcego powierzchownego tymololem było poprzedzone badaniem podmiotowym, obejmującym wywiad okołoporodowy i dotyczący chorób współistniejących, oraz badaniem przedmiotowym pacjenta ze szczególną oceną samego naczyńniaka. Oceniano lokalizację naczyńniaka, jego kolor oraz obecność ewentualnych owrzodzeń. Opiekunowie prawni pacjenta byli szczegółowo informowani o charakterze tej anomalii naczyńniowej, jej unikalnym przebiegu klinicznym oraz o prognozie związanej z jej występowaniem. Dodatkowo otrzymali pisemną informację zawierającą powyższe dane oraz wiadomości o przebiegu samego badania. Wzór informacji przedstawiono poniżej (Ryc. 13 i 14).

Każdorazowo opcje leczenia naczyńniaka wczesnodziecięcego powierzchownego, z uwzględnieniem jego miejscowego leczenia tymololem, zostały przedstawione opiekunom prawnym. Warunkiem rozpoczęcia leczenia u niemowlęcia było wyrażenie przez opiekunów prawnych zgody na leczenie. Wszyscy opiekunowie pacjentów z powierzchownymi naczyńniakami wczesnodziecięcymi zakwalifikowani do badania wyrazili chęć wzięcia w nim udziału.

Informacja dotycząca badania naukowego dla przedstawiciela ustawowego małoletniego pacjenta.

Kierownik badania: Magdalena Frankowicz

Tytuł badania: „Ocena leczenia powierzchownych naczynek wczesnodziecięcych z zastosowaniem timololu – badanie prospektywne.”

Wprowadzenie

Państwa dziecko zostało zaproszone do udziału w niniejszym badaniu naukowym ponieważ stwierdzono u niego mały lub pośredniej wielkości powierzchowny naczynek wczesnodziecięcy w fazie wzrostu nie wymagający systemowej terapii b-blokerem. Udział w tym badaniu jest dobrowolny. W dowolnym momencie możecie Państwo wycofać zgodę na udział Waszego dziecka w tym badaniu.

Kryteria włączenia do grupy badanej:

1. Występowanie u dziecka guza o charakterze naczyńniaka wczesnodziecięcego w fazie wzrostu.
2. Naczynek wczesnodziecięcy o wielkości i lokalizacji niekwalifikujących go do systemowego leczenia propranololem.
3. Świadoma zgoda opiekuna prawnego na udział pacjenta w badaniu medycznym.
4. Wiek pacjenta 0-12 m.ż.

Informacje ogólne

Naczyńniaki wczesnodziecięce (IH – *infantile hemangiomas*) to najczęściej występujące (2.5 - 6%) guzy tkanek miękkich u dzieci. Zgodnie z obowiązującą na świecie klasyfikacją zmian naczyńniowych jest to największa i jednoznacznie zdefiniowana grupa guzów naczyńniowych. Istnieje kilka teorii ich powstawania jednakże żadna z nich nie została dotychczas jednoznacznie potwierdzona. Dostępnie określono za to czynniki ryzyka występowania tych zmian, spośród których wymienić można: wcześniactwo, ciążę mnogą, niską masę urodzeniową, płeć żeńską, zaawansowany wiek matki, powikłany przebieg ciąży.

Naczyńniaki wczesnodziecięce zazwyczaj nie są widoczne po urodzeniu. W miejscu przyszłego guza obserwujemy czasem przejaśnienie skóry, niebieskawą lub różową plamkę. Zmiany diagnozowane są najczęściej pomiędzy 4 a 6 tygodniem życia. Jest to związane z unikalnym dla tych guzów naczyńniowych przebiegiem klinicznym. Obejmuje on fazę proliferacji, stabilizacji i powolnej inwolucji. Faza proliferacji to czas szybkiego wzrostu naczyńniaka wczesnodziecięcego (trwa zazwyczaj do 5 - 6 miesięcy życia) – przez tych kilka tygodni zarówno wielkość i objętość naczyńniaka zostają ustalone. Faza powolnej inwolucji to okres pomiędzy 2 a 6 rokiem życia, w którym dochodzi do zanikania komórek guza i pozostawienia w miejscu naczyńniaka wczesnodziecięcego tkanki włóknistej i tłuszczowej.

W przypadku powierzchownych naczynek wczesnodziecięcych małych i pośredniej wielkości postępowaniem z wyboru w chwili obecnej jest obserwacja („watch&wait”). W nielicznych doniesieniach z całego świata odnaleźć możemy jednak informacje dotyczące leczenia tych zmian miejscowym b-blokerem - timololem. Timolol to nieselektywny lek β -adrenolityczny stosowany między innymi w leczeniu jaskry u osób dorosłych. Siłę jego działania w zakresie układu krążenia określa się jako około 8 razy większą niż propranololu. Stosując odpowiednie kryteria kwalifikacyjne miejscowe leczenie timololem może przyspieszyć zanik i zmniejszyć potencjalne powikłania naczynek wczesnodziecięcych podlegających tylko obserwacji.

Rycina 13. Informacja dotycząca badania naukowego dla przedstawiciela ustawowego małoletniego pacjenta – strona 1

Informacja dotycząca badania naukowego dla przedstawiciela ustawowego małoletniego pacjenta.

Jaki są cele badania?

- 1) Ocena skuteczności leczenia miejscowego naczynek wczesnodziecięcych timololem w porównaniu z obserwacją („watch&wait”).
- 2) Ocena wpływu czasu (wiek pacjenta wyrażony w miesiącach) włączenia miejscowego timololu na efekt terapeutyczny.
- 3) Ocena bezpieczeństwa miejscowego leczenia naczynek wczesnodziecięcych timololem.
- 4) Próba uzupełnienia rekomendacji dotyczących leczenia naczynek wczesnodziecięcych.

Metoda

- 1) Timolol stosowany będzie miejscowo na naczyniak wczesnodziecięcy 3x/dzień.
- 2) Badania kontrolne wraz z pomiarami naczyniaka i dokumentacją fotograficzną będą wykonywane w odstępach około 6tygodniowych.
- 3) Przewidziany czas terapii to 6 do 12 miesięcy w zależności od szybkości regresji zmian.
- 4) Pacjenci będą podzieleni na podgrupy w zależności od czasu (wieku pacjenta) zgłoszenia i tym samym rozpoczęcia leczenia: 0-3mż, 4-6mż, 7-9mż, 10-12mż.
- 5) Odpowiedź na leczenie będzie oceniana na podstawie wizualnej skali analogowej (visual analogue scale – VAS). Będzie dotyczył zmiany koloru guza oraz zmiany wielkości guza.
- 6) Ocena bezpieczeństwa będzie obejmowała ewentualne odczyny skórne oraz wpływ na układ krążenia oraz układ oddechowy.

Poufność informacji

Zapewniamy, że żadne informacje pozwalające na identyfikację tożsamości pacjenta nie zostaną ujawnione ani publikowane.

Z kim należy kontaktować się w razie pytań podczas uczestniczenia w badaniu naukowym?

W razie pytań lub w celu uzyskania dodatkowych informacji na temat niniejszego badania przed lub w trakcie uczestniczenia w badaniach, można kontaktować się z lek. Magdaleną Frankowicz.

Rycina 14. Informacja dotycząca badania naukowego dla przedstawiciela ustawowego małoletniego pacjenta – strona 2

3. Plan leczenia

1) Tymolol stosowano miejscowo na naczynek wczesnodziecięcy powierzchowny każdego dnia. Rodzicom zalecano wcieranie leku w całą powierzchnię zmiany 3 razy dziennie.

2) Wizyty kontrolne:

Wizyta kwalifikacyjna 0: podczas tej wizyty, na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego pacjenta, dokonywano kwalifikacji do miejscowego leczenia beta blokerem naczyniaka wczesnodziecięcego powierzchownego. Po przedstawieniu planu leczenia i podpisaniu zgody na uczestnictwo w badaniu naukowym przez opiekunów prawnych, dokonywano opisu zmiany, który obejmował jej lokalizację, ocenę koloru naczyniaka wczesnodziecięcego powierzchownego zgodnie z przygotowanym wzornikiem oraz dokumentację fotograficzną.

Wizyty kontrolne (1 – 4): pierwsza wizyta odbywała się po 6 tygodniach, a kolejne w odstępach 12-tygodniowych. Wizyty obejmowały ocenę koloru naczyniaka wczesnodziecięcego powierzchownego zgodnie z przygotowanym wzornikiem oraz dokumentację fotograficzną. Ilość wizyt kontrolnych była uzależniona od szybkości uzyskania regresji zmiany lub ukończenia wieku kwalifikującego pacjenta do leczenia.

3) Przewidziany czas terapii to 6 do 12 miesięcy w zależności od szybkości regresji zmiany. Terapię prowadzono do czasu ustąpienia zmiany, braku efektu leczenia w kolejnych kontrolach, ukończenia 1 roku życia przez pacjenta.

4) Pacjentów podzielono na 2 podgrupy w zależności od wieku, w którym włączano leczenie. Podział ten podyktowany był chęcią oceny wpływu czasu rozpoczęcia leczenia na końcowy efekt terapeutyczny oraz intensywnością fazy proliferacji, która w przypadku powierzchownych naczynek wczesnodziecięcych zazwyczaj kończy się około 4 miesiąca życia (Tab. 7):

- pierwsza podgrupa obejmowała pacjentów w wieku 0 – 16 tydzień życia
- druga > 17 tygodnia życia

Tabela 7. Liczba pacjentów w poszczególnych podgrupach wiekowych

Wiek pacjentów w chwili rozpoczęcia leczenia	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów (%)
do 16 tygodnia życia	35	53.8
17 tydzień życia i więcej	30	46.2

5) Ocena bezpieczeństwa leczenia obejmowała ewentualne odczyny skórne oraz wpływ leku na układ krążenia oraz układ oddechowy. Ocenę przeprowadzano podczas kolejnych wizyt kontrolnych w ramach badania przedmiotowego i zebranego wywiadu.

4. Ocena wyników leczenia

Kolor naczyńniaka wczesnodziecięcego podczas każdej wizyty kontrolnej oceniano zgodnie z przygotowanym wzornikiem. We wszystkich przypadkach zastosowano ten sam wzornik, a oceny naczyńniaków dokonywała ta sama osoba. Wzornik został opracowany na podstawie standardowej monochromatycznej skali czerwieni (Ryc. 15). Skala monochromatyczna (*mono* z języka łacińskiego oznacza pojedynczy, *chroma* oznacza barwę) jest skalą wartości dotyczącą odcieni jednej barwy, w tym przypadku barwy czerwonej. Dziewięć odcieni zawiera się pomiędzy kolorem białym a czarnym i następujące pomiędzy nimi przejścia tonalne są równe. Dla uproszczenia skalę podzielono na 5 stopni, każdemu z nich przyporządkowywano odcień badany podczas kontroli zmian naczyniowych.



Rycina 15. Wzornik oceny koloru naczylniaka wczesnodziecięcego

U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do oceny wyników leczenia cały proces diagnostyczno-terapeutyczny odbył się w poradni chirurgii dziecięcej. Ocenę przeprowadzono na podstawie i przy wykorzystaniu:

- wywiadu oraz badania przedmiotowego pacjenta podczas każdej wizyty,
- dokumentacji medycznej z wyżej wymienionych wizyt wraz z dokumentacją fotograficzną,
- analizy wszystkich wykonanych zdjęć.

Jako podstawowe kryterium końcowego wyniku leczenia przyjęto następujące definicje: regresja całkowita, częściowa lub brak regresji zmiany wraz z oceną czasu ich wystąpienia.

Całkowita regresja naczylniaka wczesnodziecięcego (ang. *CR - complete regression*) to zmiana jego koloru o minimum 2 stopnie na skali nasilenia lub zmiana z dowolnego koloru do stopnia jeden (1). Częściowa regresja naczylniaka wczesnodziecięcego (ang. *PR – partial regression*) to zmiana koloru o jeden stopień na skali nasilenia. Jako brak regresji (ang. *NR - no regression*) opisano brak zmiany koloru naczylniaka wczesnodziecięcego. (Ryc. 16)



Rycina 16. Przykład oceny wyników leczenia: kwalifikacja (a), zakończenie leczenia (b)

Metoda oceny zdjęć

Naczyniaki wczesnodziecięce zostały sfotografowane przy użyciu tego samego aparatu cyfrowego wraz z wzornikiem odcieni czerwieni i przekształcone na komputerze do formatu cyfrowego przy użyciu ogólnodostępnego programu graficznego GIMP 2.8.14 (GNU Image Manipulation Program, <http://www.gimp.org/downloads/>)

Analiza statystyczna

Obliczenia wykonano za pomocą programu Statistica 13 firmy TIBCO i PQStat firmy PQStat Software. Jako poziom istotności przyjęto $\alpha = 0.05$. Wynik uznano za istotny statystycznie, gdy $p < 0.05$. W celu zbadania zależności pomiędzy zmiennymi obliczono współczynnik korelacji rangowej R_s Spearmana. W celu zbadania zależności pomiędzy zmiennymi kategorialnymi obliczono test niezależności chi kwadrat, test dokładny Fishera lub test Fishera-Freemana-Haltona. W celu zbadania zmian w czasie obliczono test Wilcoxona lub test Friedmana wraz z testem Dunna wielokrotnych porównań. W celu porównania zmiennych pomiędzy 2 grupami obliczono test Manna-Whitneya, a pomiędzy większą liczbą grup test Kruskala-Wallisa z testem

Dunna wielokrotnych porównań. W celu zbadania jednoczesnego wpływu na odpowiedź na leczenie zbudowano model regresji logistycznej.

V. Wyniki

1. Wyniki grupy badanej

Spośród 73 pacjentów zakwalifikowanych do leczenia wyniki oceniono w grupie 56 pacjentów, którzy ukończyli obserwację. Ocenie podlegało 65 zmian naczyniowych określonych, zgodnie z klasyfikacją ISSVA, jako naczyniaki wczesnodziejące powierzchowne. Klasyfikacji dokonywano na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego pacjenta. Czas terapii zawierał się pomiędzy 5.5 a 62.2 tygodnia, a mediana czasu terapii wyniosła 21 tygodni. Mediana wieku pacjentów w chwili zakończenia leczenia wyniosła około 41 tygodni. (Tab. 8)

Tabela 8. Wiek i czas leczenia pacjentów

Pacjenci (n = 56)	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum
Wiek w chwili włączenia leczenia (t.ż.)	16.83	15.86	5.71	43.00
Okres leczenia do końcowej oceny (w tygodniach)	26.82	21.00	5.57	62.28
Wiek w chwili zakończenia leczenia (t.ż.)	43.65	41.43	12.43	105.28

Liczbę naczyniaków wczesnodziejących poddanych analizie podczas kolejnych kontroli przedstawiono poniżej (Tab. 9). W większości przypadków (ponad 72 %) odbyły się 2 lub 3 wizyty kontrolne zanim uzyskano zamierzone kryteria, które kwalifikowały pacjenta do ostatecznej oceny zmiany. Maksymalnie odbyły się 4 wizyty kontrolne i dotyczyły one zaledwie 5 pacjentów z pojedynczymi zmianami.

Tabela 9. Liczba pacjentów podczas wizyt kontrolnych z oceną nasycenia koloru naczyńki wczesnodziecięcego

Liczba naczynek wczesnodziecięcych (n = 65)	N	Stopień nasycenia koloru naczyńki wczesnodziecięcego		
		Mediana	Minimum	Maksimum
Wizyta 0	65	4	2	5
Wizyta kontrolna 1	65	2	1	4
Wizyta kontrolna 2	47	2	1	3
Wizyta kontrolna 3	20	1	1	3
Wizyta kontrolna 4	5	1	1	2

1.1. Odpowiedź na leczenie

Odsetek całkowitych regresji naczynek wczesnodziecięcych, które były poddane miejscowemu leczeniu tymololem, wyniósł w analizowanej próbie 84.61 %. (Tab. 10)

Tabela 10. Odpowiedź na leczenie – odsetek uzyskanych regresji

Odpowiedź na leczenie	n = 65	Odsetek (%)
Całkowita regresja	55	84.61
Częściowa regresja	9	13.85
Brak regresji	1	1.54

2. Ocena dynamiki regresji zmian nacyniowych

Celem oceny szybkości ustępowania naczynek wczesnodziecięcych porównano stopień odpowiedzi na leczenie miejscowe tymololem pomiędzy poszczególnymi wizytami kontrolnymi. Wraz z upływem czasu, w poszczególnych wizytach uczestniczyła malejąca liczba pacjentów. Było to wynikiem zakończenia leczenia przez

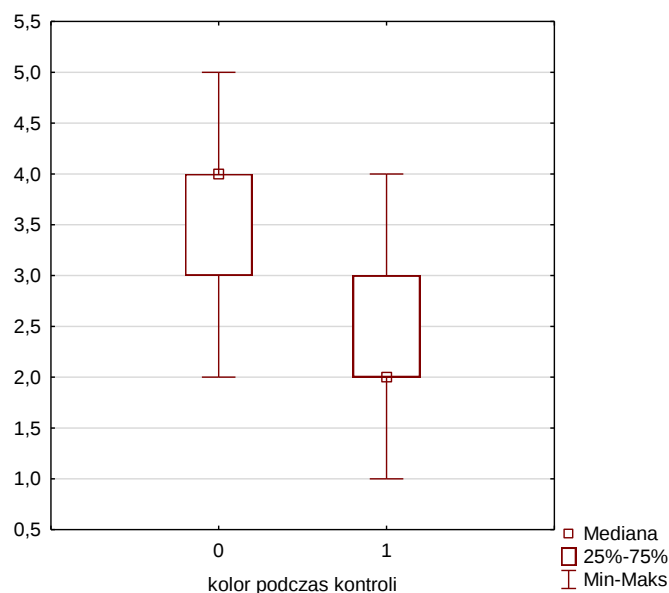
część dzieci, u których uzyskano regresję zmian według obranych kryteriów. Początkowo do analizy użyto testu Wilcozona, określającego znamienność statystyczną zmiennych mierzonych w skali porządkowej w określonym odcinku czasu. Dla kolejnych wizyt, wraz ze zmniejszającą się grupą pacjentów, zastosowano test Friedmana - odpowiednik poprzedniego dla większej ilości momentów czasowych.

2.1. Porównanie koloru naczynek wczesnodziecięcych pomiędzy wizytami 0 i jeden (1)

W zadanym czasookresie, pomiędzy wizytą kwalifikacyjną 0 a wizytą kontrolną 1, oceniono znamienność statystyczną dynamiki zmiany koloru naczynek wczesnodziecięcych dla 65 zmian. (Tab. 11)

Tabela 11. Kolory naczynek wczesnodziecięcych w czasie wizyt 0 i 1

n = 65	Kolor naczynek wczesnodziecięcych				
	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl	Górny Kwartyl
Wizyta 0	4	2	5	3	4
Wizyta 1	2	1	4	2	3



Rycina 17. Dynamika zmiany koloru naczyńników wcześnodzięcych pomiędzy wizytami 0 i 1

Zmiana koloru pomiędzy wizytą 0 i 1 była istotna statystycznie ($p < 0.001$). (Ryc. 17)

2.2. Porównanie koloru naczyńników wcześnodzięcych pomiędzy wizytami 0, 1 i 2

W zadanym czasookresie, pomiędzy wizytą kwalifikacyjną 0 a wizytami kontrolnymi 1 i 2, oceniono znamienność statystyczną zmiany koloru naczyńników wcześnodzięcych dla 47 zmian. (Tab. 12)

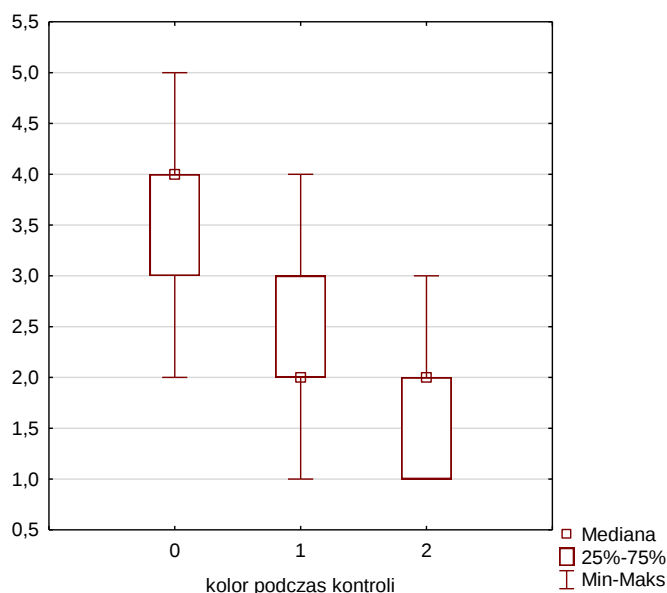
Tabela 12. Kolory naczyńników wcześnodzięcych w czasie wizyt 0, 1 i 2

Kolor naczyńników wcześnodzięcych					
n = 47					
	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartył	Górny Kwartył
Wizyta 0	4	3	5	3	4
Wizyta 1	3	1	4	2	3
Wizyta 2	2	1	3	1	2

Wykazano istotną statystycznie różnicę zmiany koloru naczyńiaka pomiędzy poszczególnymi wizytami, jak również wykazano znamienność w analizie trendu: test Page, gdzie wartość $p < 0.000001$. (Ryc. 18 oraz Tab. 13)

Tabela 13. Znamienność statystyczna zmiany koloru pomiędzy wizytami 0, 1 i 2

Wartość p dla zmiany koloru	Wizyta 0	Wizyta 1	Wizyta 2
Wizyta 0		0.000002	<0.000001
Wizyta 1	0.000002		0.000614
Wizyta 2	<0.000001	0.000614	



Rycina 18. Dynamika zmiany koloru naczyńiaków wczesnodziecięcych pomiędzy wizytami 0, 1 i 2

2.3. Porównanie koloru naczyńiaków wczesnodziecięcych pomiędzy wizytami 0, 1, 2 i 3

W kolejnym czasookresie prowadzonego badania do oceny pozostało 20 pacjentów. Ponownie określono znamienność statystyczną zmiany koloru naczyńiaków wczesnodziecięcych. (Tab. 14)

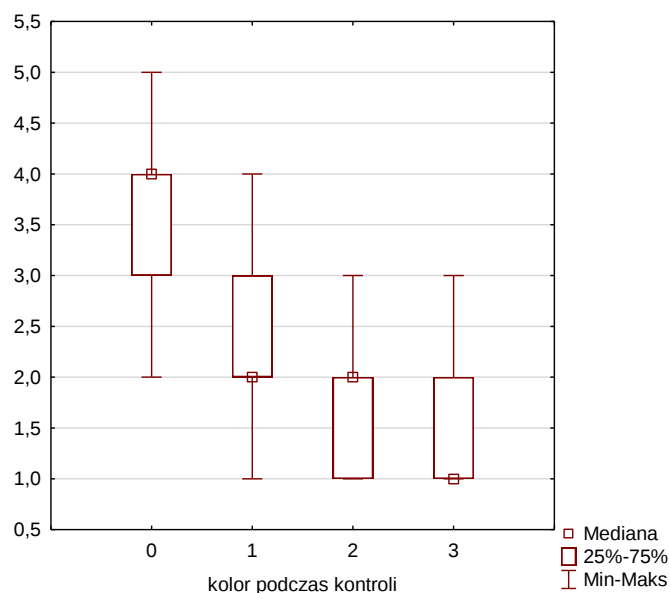
Tabela 14. Kolory naczynek wczesnodziecięcych w czasie wizyt 0, 1, 2 i 3

Kolor naczynek wczesnodziecięcych					
n = 20	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl	Górny Kwartyl
Wizyta 0	4	3	5	3	4
Wizyta 1	3	2	4	2	3.5
Wizyta 2	2	1	3	1.5	3
Wizyta 3	1	1	3	1	2

Wykazano znamienne statystyczne różnice w kolorze zmian naczynek pomiędzy wizytami 3 *versus* 0 i 2 oraz pomiędzy wizytą 0 i 2. (Ryc.19 oraz Tab. 15) Stwierdzono również istotny statystycznie trend zmiany koloru w czasie opisanych wizyt: w teście Page wartość $p < 0.000001$.

Tabela 15. Znamienność statystyczna zmiany koloru pomiędzy wizytami: 0, 1, 2 i 3

Wartość p dla zmiany koloru	Wizyta 0	Wizyta 1	Wizyta 2	Wizyta 3
Wizyta 0		0.060674	0.000008	<0.000001
Wizyta 1	0.060674		0.14079	0.000413
Wizyta 2	0.000008	0.14079		0.518464
Wizyta 3	<0.000001	0.000413	0.518464	



Rycina 19. Dynamika zmiany koloru naczynek wczesnodziecięcych pomiędzy wizytami 0, 1, 2 i 3

2.4. Porównanie koloru naczynek wczesnodziecięcych pomiędzy wizytami 0, 1, 2, 3 i 4

Wizyta 4 dotyczyła tylko 5 pacjentów. Tak jak podczas poprzednich wizyt określono znamienność statystyczną zmiany koloru naczynek wczesnodziecięcych. (Tab. 16)

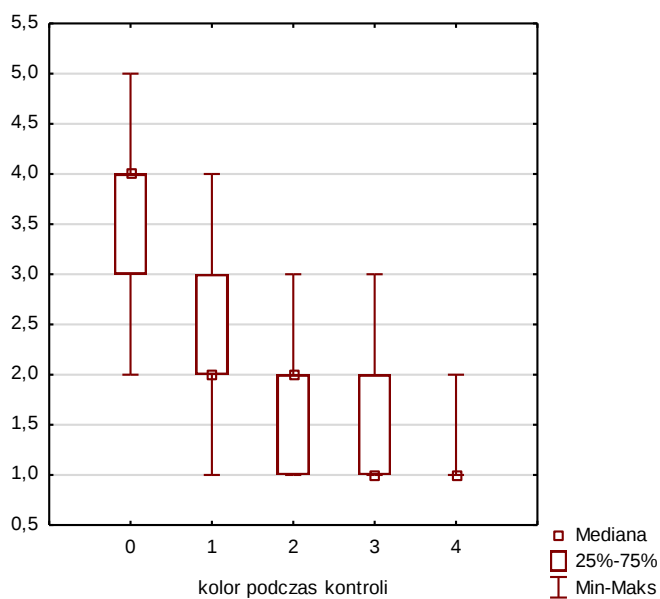
Tabela 16. Kolory naczynek wczesnodziecięcych w czasie wizyt 0, 1, 2, 3 i 4

n = 5	Kolor naczynek wczesnodziecięcych				
	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartył	Górny Kwartył
Wizyta 0	4	3	5	4	4
Wizyta 1	3	2	4	2	4
Wizyta 2	2	2	3	2	3
Wizyta 3	2	1	2	1	2
Wizyta 4	1	1	2	1	1

W tym czasookresie wykazano znamienność statystyczną pomiędzy wizytą 0 versus wizyty 3 i 4 oraz istotny statystyczny trend zmiany koloru: w teście Page wartość $p < 0.000032$. (Ryc. 20 oraz Tab. 17)

Tabela 17. Znamienność statystyczna zmiany koloru pomiędzy wizytami: 0, 1, 2, 3 i 4

Wartość p dla zmiany koloru	Wizyta 0	Wizyta 1	Wizyta 2	Wizyta 3	Wizyta 4
Wizyta 0		1	0.718606	0.019352	0.003182
Wizyta 1	1		1	0.357288	0.093224
Wizyta 2	0.718606	1		1	0.718606
Wizyta 3	0.019352	0.357288	1		1
Wizyta 4	0.003182	0.093224	0.718606	1	



Rycina 20. Dynamika zmiany koloru naczynek wczesnodziecięcych pomiędzy wizytami 0, 1, 2, 3 i 4

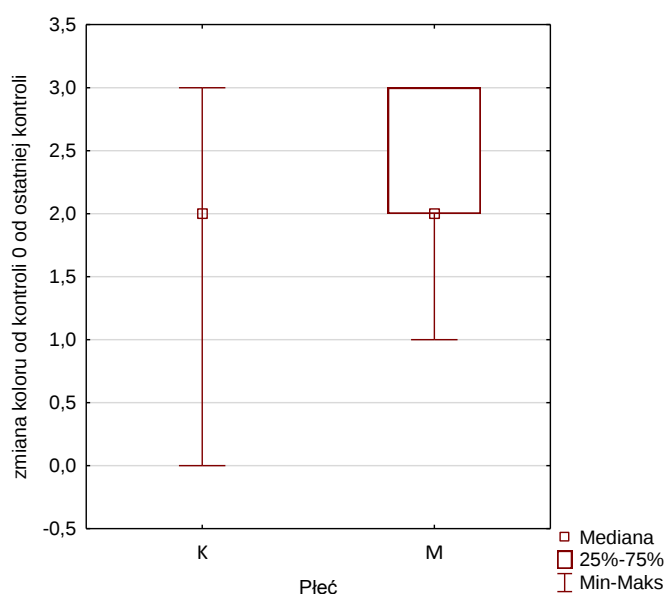
3. Analiza wpływu niezależnych czynników na skuteczność leczenia naczynek wczesnodziecięcych tymololem oraz ich indywidualnego wpływu na odpowiedź terapeutyczną

W analizie wzięto pod uwagę następujące czynniki: płeć, wiek pacjenta w chwili rozpoczęcia terapii, wyznaczone w metodzie przedziały wiekowe pacjentów, czas trwania leczenia, umiejscowienie naczynek wczesnodziecięcych, kolor oraz ilość zmian.

3.1. Zbadano wpływ określonych, niezależnych, czynników na skuteczność leczenia (zmiana koloru naczynek wczesnodziecięcych od wizyty kwalifikującej 0 do ostatniej wizyty kontrolnej)

3.1.1. Płeć

Porównano zmianę koloru pomiędzy dwoma grupami: chłopców (M) i dziewczynek (K), określając wpływ płci na skuteczność leczenia. Wykazano znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy nimi na korzyść płci żeńskiej ($p = 0.048$). (Ryc. 21)



Rycina 21. Analiza wpływu płci na skuteczność leczenia

3.1.2. Wiek

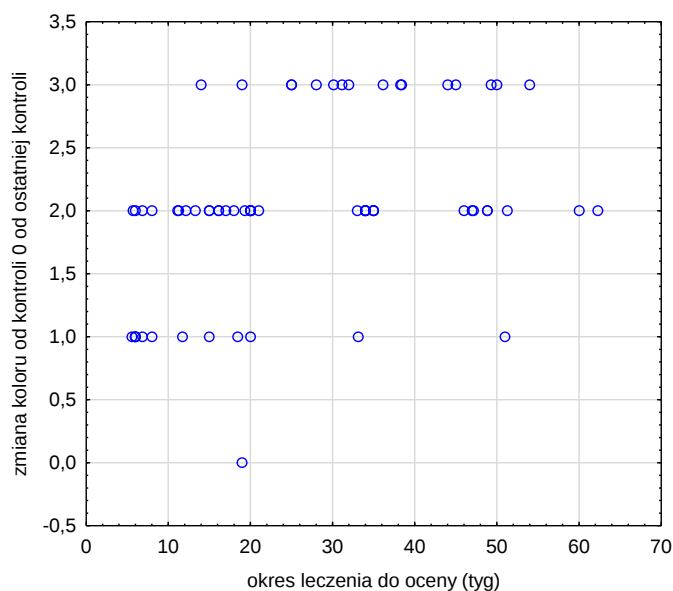
Nie wykazano wpływu wieku pacjenta w chwili rozpoczęcia terapii na skuteczność leczenia ($p = 0.343$).

3.1.3. Wiek w wyznaczonych przedziałach

Porównano dwa przedziały wiekowe włączenia tymololu: ≤ 16 t.ż. oraz ≥ 17 t.ż., określając ich wpływ na skuteczność leczenia. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy nimi ($p = 0.634$).

3.1.4. Czas leczenia

Wykazano znamienność statystyczną wpływu czasu terapii na skuteczność leczenia ($p = 0.000321$). (Ryc. 22)



Rycina 22. Analiza wpływu czasu terapii na skuteczność leczenia

3.1.5. Umiejscowienie

W przeprowadzonej analizie nie wykazano wpływu umiejscowienia naczynek wczesnodziecięcych na skuteczność terapii ($p = 0.770$).

3.1.6. Liczba zmian naczyniowych

Nie wykazano wpływu różnej liczby zmian naczyniowych u jednego pacjenta (1 – 3) na skuteczność leczenia ($p = 0.110$).

3.1.7. Kolor naczyniaka wczesnodziecięcego na początku leczenia

W przeprowadzonej analizie wykazano zależność pomiędzy stopniem koloru naczyniaka wczesnodziecięcego na początku terapii (od 5 do 1) a jej skutecznością w postaci większej zmiany zabarwienia ($p = 0.000087$).

3.2. Analiza wpływu niezależnych czynników na odpowiedź na leczenie.

Przeprowadzono analizę w kierunku znalezienia czynników mogących wpływać na odpowiedź terapeutyczną. (Tab. 18)

Tabela 18. Analiza wpływu niezależnych czynników na odpowiedź terapeutyczną

Rodzaj czynnika	Płeć	Liczba zmian	Umiejscowienie zmian	Wiek (t.ż.) w przedziałach (≤ 16 i ≥ 17)	Kolor zmiany na początku leczenia
p	0.474	0.849	0.620	1.000	0.943

Nie wykazano wpływu określonych czynników na odpowiedź na prowadzone leczenie.

4. Próba określenia czynników prognostycznych wpływających na stopień odpowiedzi na leczenie

Do próby określenia czynników prognostycznych wykorzystano metodę regresji logistycznej. Analizowano: płeć pacjenta, wiek w chwili włączenia leczenia, umiejscowienie zmian oraz ich kolor w podczas wizyty kwalifikacyjnej 0. Żadna ze zmiennych nie osiągnęła znamienności statystycznej, a tym samym nie znaleziono czynników rokowniczych wpływających na stopień odpowiedzi na leczenie.

5. Określenie bezpieczeństwa stosowanej terapii

W przeprowadzonym badaniu u żadnego z 56 pacjentów klinicznie nie zaobserwowano ani systemowych ani miejscowych działań niepożądanych zastosowanego beta blokeru, tymololu.

VI. Omówienie i dyskusja

Naczyniaki wczesnodziecięce to najczęstsze łagodne guzy naczyniowe występujące u dzieci.^{44, 111} Charakteryzują się wyjątkowym przebiegiem klinicznym obejmującym fazę proliferacji i inwolucji, które są rozdzielone krótką fazą stabilizacji zmiany. Większość naczyniaków wczesnodziecięcych nie wymaga agresywnego leczenia. Lekiem z wyboru dla zmian powikłanych, grożących zniekształceniami czy zaburzeniami funkcji fizjologicznych, od 2008 roku jest stosowany doustnie beta bloker, propranolol.¹⁰⁰ Opcją terapeutyczną dla pozostałych zmian (90 - 95 %), w tym powierzchownych naczyniaków wczesnodziecięcych, od lat jest sama obserwacja (ang. *watch and wait*). Pozwala na nią dobry odległy efekt kosmetyczny, który występuje u większości pacjentów z tym typem zmian. Ciągłe jednak brakuje

szczegółowej wiedzy z zakresu czynników prognostycznych mających wpływ na przebieg kliniczny naczynek wczesnodziecięcych. Trudno oszacować ryzyko ich krwawienia, owrzodzenia czy deformacji skórnych, które mogą pozostawić. Ma to szczególne znaczenie w przypadku zmian zlokalizowanych w miejscach istotnych z estetycznego punktu widzenia, zwłaszcza w okolicach twarzy i szyi, czy w przypadku zmian rozległych. Wobec powyższego, oraz wobec wzrastających oczekiwań i obaw rodziców pacjentów z naczyniakami wczesnodziecięcymi^{127, 128}, przez lata poszukiwano bezpiecznego leczenia, które dzięki zahamowaniu rozrostu zmiany korzystnie wpłynie na odległy efekt kosmetyczny. Spontaniczna regresja naczynek wczesnodziecięcych rzadko rozpoczyna się przed 9 – 12 miesiącem życia.¹²⁹ Działania inicjujące ją wcześniej pozwoliłyby uspokoić rodziców oraz oszczędzić dzieciom, po uzyskaniu świadomości własnego ciała około 3 roku życia, stresujących sytuacji związanych z obecnością tych anomalii naczyniowych.^{130, 131}

Podczas Światowego Kongresu Dermatologii Pediatrycznej, który odbywał się w Bangkoku w 2009 roku, *Pope i Chakkiiakandiyil* przedstawili badanie pilotażowe, które potwierdzało skuteczność miejscowego beta blokera, tymololu, w leczeniu powierzchownych naczynek wczesnodziecięcych.¹³² W 2010 roku pojawiło się pierwsze doniesienie dotyczące jego zastosowania w leczeniu tych guzów naczyniowych.¹³³ Badania z użyciem tymololu, ale także miejscowo stosowanego propranololu na zmiany powierzchowne, prowadzono już wcześniej, co było naturalnym następstwem włączenia do leczenia naczynek wczesnodziecięcych tej grupy leków. Próby znalezienia leku działającego tylko miejscowo podyktowane były potrzebą zminimalizowania działań niepożądanych beta blokerów.^{134, 135, 136} W 2015 roku, w wydanych przez grupę ekspertów zajmujących się naczyniakami wczesnodziecięcymi w Europie wytycznych, widnieje zapis, że miejscowo działające beta blokery mają potencjał, aby stać się leczeniem z wyboru dla zmian małych oraz powierzchownych.¹⁰⁹

Sam tymolol jest lekiem stosowanym w okulistyce od 1978 roku. W Stanach Zjednoczonych i w krajach Unii Europejskiej posiada rejestrację do leczenia jaskry zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Powoduje on obniżenie ciśnienia śródgałkowego. Mechanizm jego działania na naczyniaki wczesnodziecięce nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. Na pewno związany jest z wazokonstrykcją i zahamowaniem czynników wzrostu, które biorą udział w fazie proliferacji tych guzów naczyniowych. W doniesieniach dotyczących absorpcji tymololu przez skórę czy jego systemowej

biodostępności ciągle brakuje spójnych informacji – wszystkie bazują na przypuszczeniach i ocenach szacunkowych, a rozbieżności pomiędzy nimi są dość znaczne. Na przykład wg *Berka* 1 kropla 0.5 % tymololu w żelu odpowiada 0.2 do 1.0 mg doustnego propranololu, podczas gdy wg *McMahona* jest to 2 do 8 mg.^{141, 137} W przełomowym dla miejscowego leczenia naczynek wczesnodziecięcych powierzchniowych doniesieniu z 2010 roku, tymolol z powodzeniem zastosowany był u 4-miesięcznej dziewczynki ze zmianą zlokalizowaną na powiece.¹³³ Od momentu tej publikacji jego efektywność potwierdzano w mnogich badaniach z całego świata.

Podczas XVI Zjazdu Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych we Wrocławiu w 2016 roku autorka zaprezentowała pracę pod tytułem *„Pilotażowa próba wykorzystania nieselektywnych beta blokerów w miejscowym leczeniu małych i pośredniej wielkości powierzchniowych naczynek wczesnodziecięcych – ocena skuteczności jako wstęp do badania porównawczego”*. Przedstawiła efekt terapeutyczny miejscowego leczenia tymololem zmian o charakterze naczynek wczesnodziecięcych w grupie 15 pacjentów. Efekt ten oceniono jako bardzo dobry, nie zaobserwowano objawów ubocznych terapii. We wnioskach zaproponowano potwierdzenie wstępnych wyników w badaniu prospektywnym.

Obecnie grupa badana objęła 56 pacjentów z 65 zmianami o charakterze naczynek wczesnodziecięcych. Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją ISSVA²⁹ wszystkie opisano jako powierzchowne i ogniskowe. Zmiany o charakterze naczynek wczesnodziecięcych częściej występują u dziewczynek niż u chłopców.^{46,56} Epidemiologicznie rozkład grupy badanej uwzględniający płeć pacjentów korelował z danymi z piśmiennictwa – dziewczynki stanowiły 62.5 % (n = 35), a chłopcy 37.5 % (n = 21). Lokalizacja naczynek wczesnodziecięcych w grupie badanej nieznacznie odbiegała od danych z piśmiennictwa, według którego najczęściej (w około 60 %) spotykane są w okolicy głowy i szyi. W grupie badanej zmiany w 24 % zlokalizowane były w okolicy głowy i szyi, u kolejnych 24 % pacjentów w okolicy tułowia, a w 17 % na kończynach. Badanie miało kilka ograniczeń, spośród których należy wymienić brak grupy kontrolnej z naturalnie przebiegającą fazą involucji oraz użycie tylko jednego systemu oceny zmian, którym był wzornik oceny koloru naczyniaka wczesnodziecięcego (Ryc. 15). Dodatkowo, u pacjentów nie wykonywano badania ultrasonograficznego oceniającego dokładną głębokość naciekania skóry przez naczyniak wczesnodziecięcy - opis zmiany jako

powierzchnowa, czyli zgodnie z definicją ograniczona do skóry, był subiektywną oceną autorki badania. W piśmiennictwie spotykamy doniesienia, w których kryterium włączenia leku jest nie większa niż 3 mm grubość zmiany potwierdzona w badaniu ultrasonograficznym.¹³⁸

W 2011 roku w badaniu pilotażowym obejmującym 20 pacjentów potwierdzono skuteczność roztworu tymololu o stężeniu 0.5 %. Preparat stosowano 3 do 4 razy dziennie.¹³⁹ W wieloośrodkowym badaniu z 2012 roku, w którym wzięło udział 73 pacjentów z naczyniakami wczesnodziecięcymi powierzchownymi (n = 46), głębokimi (n = 2) oraz mieszanymi (n = 14), porównano skuteczność tymololu w żelu o stężeniu 0.1 % oraz 0.5 %, dawkowanych miejscowo 2 razy dziennie.¹⁴⁰ Wykazano różnicę istotną statystycznie na rzecz stężenia 0.5 %. Nie wszystkie postaci tymololu (w tym popularna w krajach zachodnich oraz Stanach Zjednoczonych postać roztworu, który na skutek kontaktu z enzymami zawartymi we łzach tworzy żel) są dostępne w Polsce. Zawartość substancji aktywnej różni się w zależności od formy leku – w kropli żelu o stężeniu 0.5 % jest 0.25 mg tymololu, podczas gdy jedna kropla roztworu o tym samym stężeniu zawiera 0.16 mg tymololu.¹⁴¹ W grupie badanej zastosowano 0.5 % roztwór tymololu, w którym związek ten występuje w postaci tymololu maleinianu.

W dostępnych publikacjach brakuje także spójnej informacji co do częstości stosowania miejscowych beta blokerów w leczeniu naczyniaków wczesnodziecięcych. Stosowane są różne schematy i sposoby dawkowania tymololu: od 2 do 5 razy dziennie, z użyciem lub nie, dodatkowych substancji barierowych lub opatrunków okluzyjnych. *Linjun* w prospektywnym badaniu porównawczym z 2013 roku stosowała 0.5 % tymolol 3 razy dziennie. Brzegi naczyniaka wczesnodziecięcego przed każdym nałożeniem leku smarowano maścią z erytromycyną, co miało zapobiegać przedostawaniu się kropli leku poza naczyniak wczesnodziecięcy. W grupie badanej znalazło się 124 pacjentów, spośród których 23 stanowiło grupę kontrolną. Leczenie oceniono jako skuteczne u 92.1 % pacjentów, u 12 obserwując całkowitą regresję zmiany.¹³⁸ *Semkova i Kazandjieva* w dwóch doniesieniach z lat 2013 - 2014, obejmujących odpowiednio 25 oraz 1 pacjenta, stosowały 0.1 % tymolol 5 razy dziennie przez 4 miesiące. Podkreślały, że kluczem do sukcesu w przypadku stosowania leku o niższym stężeniu jest częstsze jego dawkowanie. U wszystkich dzieci (100 %), które wzięły udział w badaniach odnotowano znaczną poprawę kliniczną w zakresie

naczyniaków wczesnodziecięcych.^{142, 143} *Puri* w badaniu z 2020 roku, które objęło grupę 20 pacjentów stosowała 0.5 % roztwór tymololu. Każdorazowo przed nałożeniem leku brzegi zmiany smarowano wazeliną, która uniemożliwiała wyciekanie leku na okolicę zdrowej skóry. Wynik leczenia oceniono jako dobry lub znakomity u 95 % pacjentów (n = 19).¹²⁸ W grupie badanej preparat dawkowano 3 razy dziennie zalecając wcieranie kropli roztworu w zmianę naczyniową, nie stosowano dodatkowo żadnych substancji barierowych czy opatrunków okluzyjnych. Już w pierwszych dobach leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych beta blokerami zauważalna jest zmiana w zakresie ich koloru i spoistości – zmiany są bledsze i bardziej miękkie, co jest pierwszym potwierdzeniem skuteczności terapii. Dotyczy to zarówno zmian wymagających leczenia systemowego doustnym propranololem, jak i zmian leczonych miejscowo tymololem.^{138, 144} Obserwacje prowadzone przez autorkę badania były podobne. Po włączeniu miejscowego leczenia tymololem powierzchnia naczyniaków wczesnodziecięcych w sposób uchwytany stawała się matowa oraz chłodniejsza. Z subiektywnych odczuć opiekunów prawnych pacjentów objętych badaniem, największa różnica w kolorze zmiany była przez nich obserwowana pomiędzy kwalifikacyjną wizytą 0 a wizytą kontrolną jeden (1), co koreluje z uzyskanymi wynikami: zmiana ta była istotna statystycznie, $p < 0.001$.

Odpowiedź naczyniaków wczesnodziecięcych na miejscowe leczenie beta blokerem, tymololem, oceniana jest na 47 % do 100 %.¹⁴⁵ Przegląd piśmiennictwa z 2017 roku¹⁴⁶ objął analizą 31 badań, w których wzięło udział 691 pacjentów z naczyniakami wczesnodziecięcymi leczonych w taki sposób. Pomimo braku spójnych systemów oceny skuteczności leku, dawkowania czy postaci leku, znaczącą poprawę w zakresie tych anomalii odnotowano u 91 % pacjentów. Dotyczyła ona zarówno redukcji rozmiaru, jak i zmiany koloru na jaśniejszy wraz z upływem czasu. Pierwotnym założeniem badania autorki była ocena skuteczności miejscowo stosowanego tymololu poprzez ocenę zarówno rozmiaru jak i koloru naczyniaków wczesnodziecięcych. Terminy oraz przebieg zaplanowanych kontroli zostały zaburzone przez pandemię SARS-CoV-2, w związku z czym założenie zmodyfikowano i finalnie oceniono tylko różnicę w kolorze naczyniaków wczesnodziecięcych pomiędzy wizytami kontrolnymi. Średni czas leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych tymololem oceniono w piśmiennictwie na 4.11 miesięcy, co koreluje z czasem terapii w grupie badanej - mediana terapii wyniosła tutaj 21 tygodni. Badając wpływ czasu

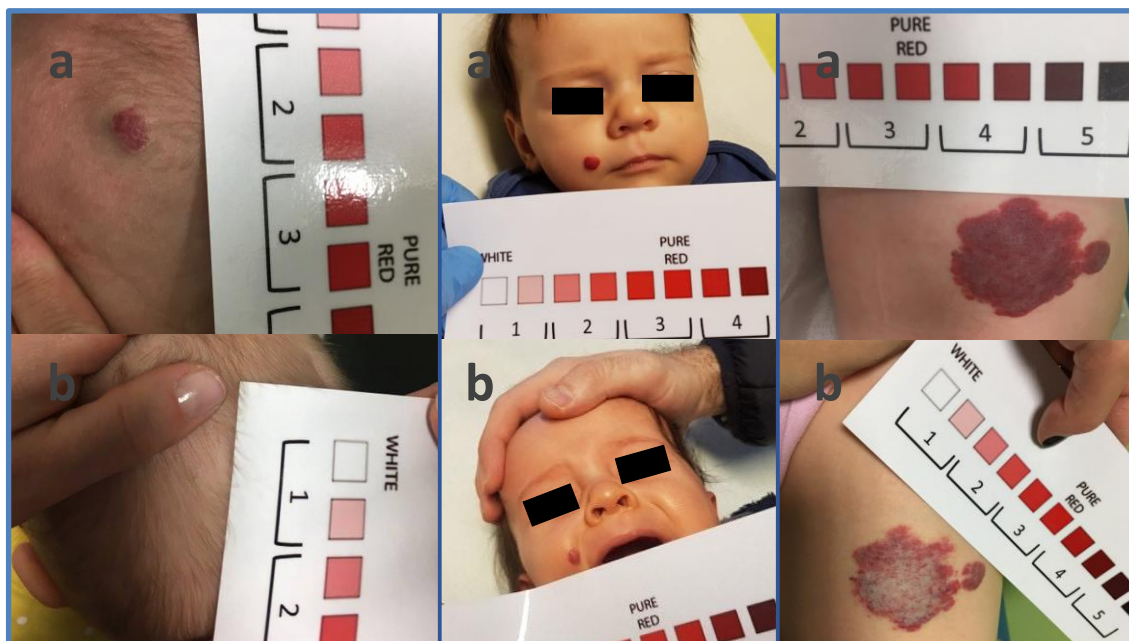
terapii na skuteczność leczenia wykazano jego znamienność statystyczną w zakresie zmiany koloru tych guzów naczyniowych (Ryc. 22). Terapię prowadzono do czasu ustąpienia zmiany, braku efektu leczenia w kolejnych kontrolach lub ukończenia pierwszego roku życia przez pacjenta.

W randomizowanym badaniu klinicznym z 2013 roku porównano skuteczność tymololu z placebo w grupie 41 niemowlaków. Grupa leczona objęła 19 pacjentów, z których 15 ukończyło badanie, a grupa placebo 22 pacjentów, z których 17 ukończyło badanie. Do leczenia kwalifikowano pacjentów z małymi, ogniskowymi, powierzchownymi naczyniakami wczesnodziecięcymi bez owrzodzeń i w lokalizacjach nieobejmujących błon śluzowych. Leczenie włączano pomiędzy 5 a 24 tygodniem życia, czyli w fazie proliferacji naczynek wczesnodziecięcych. Lek w postaci żelu o stężeniu 0.5 % dawkowano 2 razy dziennie. Efekt leczenia oceniano na podstawie zmian koloru, objętości i rozmiaru naczynek wczesnodziecięcych. Po 24 tygodniach od włączenia leku odnotowano istotną statystycznie różnicę w objętości, rozmiarze i kolorze pomiędzy grupami badanymi, na korzyść pacjentów leczonych miejscowo tymololem - u 47 % dzieci uzyskano znaczną poprawę w zakresie zmiany (w porównaniu z 6 % w grupie placebo).¹⁴⁷ W drugim porównawczym z placebo randomizowanym badaniu klinicznym z tego samego roku uzyskano podobne wyniki. Grupa badana także liczyła 41 niemowląt.¹⁴⁸

Skuteczność tymololu potwierdziły też badania porównujące pacjentów leczonych z grupami poddanymi samej obserwacji. Największe z tych badań z 2013 roku objęło 101 pacjentów leczonych tymololem o stężeniu 0.5 % dawkowym 3 razy dziennie oraz 23 pacjentów obserwowanych. Działanie leku oceniono na podstawie opracowanej przez zespół badaczy trzystopniowej klasyfikacji, na której stopień pierwszy oznaczał rozrost zmiany pomimo zastosowanego leczenia, stopień drugi zahamowanie rozrostu, a stopień trzeci regresję zmiany. Po 4 miesiącach obserwacji w grupie leczonej tymololem u 93 % pacjentów odnotowano efekt leczenia (w stopniu drugim u 36 %, a w stopniu trzecim u 57 % pacjentów), w grupie poddanej samej obserwacji efekt leczenia widoczny był u 34 % dzieci (w stopniu drugim u 30 %, a w stopniu trzecim u 4 % pacjentów). Różnica była statystycznie istotna.¹³⁸ We wcześniejszym badaniu z 2012 roku porównano 13 pacjentów, u których zastosowano tymolol w żelu o stężeniu 0.25 % z 10 pacjentami, u których nie włączono leczenia.¹⁴⁹ Potwierdzono statystycznie istotną różnicę w wynikach pomiędzy tymi grupami – tylko u jednego pacjenta w grupie obserwowanej ta opcja terapeutyczna była

skuteczna, podczas gdy w grupie leczonej miejscowym tymololem poprawę odnotowano u 12 pacjentów (92 %). Najnowszy dostępny artykuł dotyczący miejscowego leczenia powierzchownych naczynek wczesnodziecięcych tymololem, również potwierdza jego skuteczność.¹⁵⁰ Porównawcze badanie prospektywne objęło 41 pacjentów z naczyniakami o maksymalnym wymiarze 20 mm, zlokalizowanych w obszarach podwyższonego ryzyka (okolica małżowiny usznej, czubka nosa, powiek, okolice twarzy, szyi, pośladków, pach). U 24 niemowlaków włączono lek o stężeniu 0.5 % 2 razy dziennie na okres 12 miesięcy. Powikłania odnotowano u 6 pacjentów – u jednego w grupie leczonej miejscowym beta blokerem oraz u 5 w grupie poddanej samej obserwacji. Tymolol był skuteczny nie tylko w zakresie spadku objętości naczynek, ale także obniżył liczbę powikłań, a tym samym konieczność dodatkowych interwencji w zakresie tych anomalii naczyniowych. W piśmiennictwie dostępne są mnogie badania potwierdzające skuteczność miejscowego leczenia powierzchownych naczynek wczesnodziecięcych. W większości przypadków wykonywane były na małych grupach pacjentów, włącznie z zastosowaniem tymololu u pacjenta z zespołem PHACE.^{151, 152, 142, 143}

W grupie badanej również potwierdzono skuteczność tymololu jako leku stosowanego celem zahamowania fazy proliferacji powierzchownych naczynek wczesnodziecięcych. Odpowiedź na leczenie określana była jako regresja całkowita, częściowa lub brak regresji. Odsetek całkowitej regresji naczyniaka wczesnodziecięcego poddanego leczeniu miejscowemu tymololem, czyli zmiany jego koloru o minimum 2 stopnie na skali nasilenia lub z dowolnego koloru do stopnia pierwszego (1), w analizowanej próbie wynosił 84.61 % (n = 55), odsetek regresji częściowej 13.85 % (n = 9). Sumarycznie dobrej odpowiedzi na leczenie nie uzyskano u 1.54% (n = 1), co koreluje z wynikami w piśmiennictwie (Ryc. 23).



Rycina 23. Przykłady uzyskanych wyników: obraz zmiany przed leczeniem (a), obraz zmiany w chwili oceny wyniku (b)

Wobec większej dostępności oraz rosnącego zainteresowania laseroterapią, również te opcje terapeutyczne porównywano w ostatnich latach z miejscowym leczeniem tymololem powierzchniowych naczyneków wczesnodziecięcych. W 2015 roku *Tawfik* opublikował randomizowane badanie porównawcze, w którym udział wzięło 60 pacjentów. Połowę z nich ($n = 30$) leczono beta blokerem – 0.5 % tymolol stosowany był 2 razy dziennie, kolejnych 30 pacjentów leczono przy użyciu laserów PDL 595 nm oraz Nd:YAG 1064 nm. Wykonywano maksymalnie 6 sesji laseroterapii w odstępach miesięcznych. W zakresie zmian powierzchniowych lepszą skutecznością wykazał się tymolol, w zakresie zmian mieszanych laseroterapia.¹⁵³ W 2017 roku zespół oddziału chirurgii plastycznej szpitala w Szanghaju przedstawił wyniki badania, w którym porównano działanie tymololu w kremie o stężeniu 0.5 % stosowanego codziennie i lasera PDL 595 nm stosowanego w odstępach 3 – 4 tygodni w obrębie tej samej zmiany. Powierzchnię każdego z zakwalifikowanych do leczenia naczyneków wczesnodziecięcych podzielono na pół, obserwując i porównując skuteczność obu opcji terapeutycznych przez okres 6 miesięcy. We wnioskach potwierdzono podobną skuteczność obu tych metod. Wobec nieznacznie wyższego ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych po laseroterapii (hiperpigmentacja i zmiana powierzchni skóry), a także konieczności przebywania

pacjenta w szpitalu podczas sesji laseroterapii, leczenie tymololem, pomimo, iż jest dłuższe, uznano jako lepsze w przypadku powierzchownych naczynek wczesnodziecięcych.¹⁵⁴ Przeprowadzono także badanie z użyciem ablacyjnego lasera frakcyjnego CO₂ w połączeniu z 0.5 % roztworem tymolu w leczeniu głębokich naczynek wczesnodziecięcych. Poprzez „dziurkowanie” wiązką lasera powłok skórnych próbowano zwiększyć penetrację leku do skóry. Leczenie laserem stosowane było 1 raz w tygodniu, tymolol stosowano 2 razy dziennie. Efekt terapeutyczny w grupie badanej oceniono jako znakomity u 44 % pacjentów, jako dobry u kolejnych 44 %. Nie uzyskano jednoznacznej odpowiedzi czy zastosowanie laseroterapii poprawiło skuteczność samego tymolu.¹⁵⁵

Skuteczność działania tymololu na powierzchowne naczyniaki wczesnodziecięce porównywano także z doustnie stosowanym propranololem. Wobec podobnego efektu, a mniejszej liczby działań niepożądanych miejscowego leczenia beta blokerem, został on uznany za lepszą opcję terapeutyczną dla zmian powierzchownych.^{156, 157}

W piśmiennictwie dostępne jest również badanie porównujące miejscowo stosowany 0.5 % roztwór tymololu oraz 0.5 % tymolol w żelu z glikokortykosteroidami miejscowymi. Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie działania obu postaci beta blokerów, natomiast ich efekt działania w zakresie redukcji rozmiaru powierzchownych naczynek wczesnodziecięcych był lepszy niż glikokortykosteroidów. Badanie trwało 6 miesięcy i objęło 278 pacjentów.¹²⁹

Dostępne są także publikacje dotyczące wykorzystania w leczeniu powierzchownych naczynek wczesnodziecięcych kombinacji tymololu z innymi lekami oraz zastosowania innych leków na tę grupę anomalii: imikwimodu w kremie o stężeniu 5 % czy innych beta blokerów. Ocenione były: propranolol w maści o stężeniu 1 %, propranolol w żelu o stężeniu 3 % oraz karteolol. Ten ostatni związek charakteryzuje się podobną do tymololu strukturą oraz mechanizmem działania. Jego skuteczność w badaniu porównawczym z 2018 roku oceniona była podobnie do tymololu.¹²⁷ Grupa leczona beta blokerem objęła 224 pacjentów, grupa kontrolna poddana tylko obserwacji - 125. Wskaźniki wyleczenia oraz efektywności leczenia były statystycznie istotnie lepsze w grupie leczonej niż w tej objętej obserwacją. Imikwimod jest związkiem chemicznym z grupy aminochinolin, który moduluje odpowiedź immunologiczną i stosowany jest zwłaszcza w dermatologii do leczenia

chorób skóry. W retrospektywnym badaniu z 2013 roku porównano efekt jego działania z działaniem 0.5 % tymololu na powierzchowne naczyńniaki wczesnodziecięce. Badanie objęło 51 pacjentów leczonych beta blokerem oraz 91 leczonych imikwimodem. Skuteczność obu leków oceniono podobnie, ale w grupie leczonej tymololem ilość działań niepożądanych była znacznie niższa.¹⁵⁸

Propranolol w maści o stężeniu 1 % z bardzo dobrym efektem zastosowano u 6 pacjentów w jednym z pierwszych badań (2008 rok) dotyczących miejscowego leczenia naczyńniaków wczesnodziecięcych beta blokerami. Potwierdzono to w badaniu z 2012 roku, w którym udział wzięło 25 pacjentów ze zmianami powierzchownymi. Efekt leczenia także oceniono bardzo dobrze.^{136, 159}

Propranolol w żelu o stężeniu 3 % stosowano 3 razy dziennie u 51 pacjentów z naczyńniakami wczesnodziejęcymi powierzchownymi (n = 28), głębokimi (n = 5) oraz mieszanymi (n = 17). Badanie odbyło się w 2012 roku i zakończyło się wnioskiem, że zmiany powierzchowne lepiej reagują na leczenie propranololem w żelu o stężeniu 3 % niż zmiany głębokie i mieszane.¹⁶⁰

Kombinacje tymololu z innymi preparatami, które zostały dotychczas opisane to połączenie z brymonidyną, silnym selektywnym agonistą alfa2-adrenoreceptora. Kombinacja ta została objęta badaniem, w którym wzięło udział 3 pacjentów z powierzchownymi naczyńniakami wczesnodziejęcymi. Efekt leczenia u wszystkich pacjentów oceniono jako dobry.¹⁶¹

Inne anomalie naczyniowe, w leczeniu których podjęto próby wykorzystania miejscowo stosowanego tymololu to: ziarniniaki ropotwórcze, naczyńniaki wrodzone oraz mieszane i głębokie naczyńniaki wczesnodziejęce.^{162, 153} Skuteczność tymololu w leczeniu tych zmian jest niższa niż w leczeniu powierzchownych naczyńniaków wczesnodziejęcych.

Poniżej przedstawiono wyniki omawianych badań dotyczących skuteczności tymololu w leczeniu powierzchownych naczyńniaków wczesnodziejęcych. (Tab. 19)

Tabela 19. Przegląd piśmiennictwa - podsumowanie

Autor badania	(rok)	N	Stosowana terapia	Odpowiedź (%)
BADANIA OBSERWACYJNE (TYMOLOL)				
Pope i wsp.	(2010)	6	0.5 % 2x/dz	100
Guo i wsp.	(2010)	1	0.5 % 2x/dz	100
Oranje i wsp.	(2011)	20	0.5 % 3 – 4x/dz	90
Chakkittakaniyil i wsp.	(2012)	73	0.1 – 0.5 % 2x/dz	98.6
Semkova i wsp.	(2014)	25	0.1 % 5x/dz	100
Puri	(2020)	20	0.5 % 2x/dz	95
BADANIA PORÓWNAWCZE Z PLACEBO				
Chambers i wsp.	(2012)	23 (13 : 10)	0.25 % 2x/dz	92 vs 10
Chan i wsp.	(2013)	41 (19 : 22)	0.5 % 2x/dz	47 vs 6
Linjun i wsp.	(2013)	124 (101 : 23)	0.5 % 3x/dz	93 vs 34
BADANIA PORÓWNAWCZE TYMOLOL <i>versus</i>				
Gong i wsp.	(2015)	26	Propranolol	
Wu i wsp.	(2018)	724		
Tawfik i wsp.	(2015)	60	Laseroterapia	
Ying i wsp.	(2017)	21		
Danarti i wsp.	(2016)	278	Glikokortykosteroidy	

Naturalny przebieg kliniczny naczynek wczesnodziecięcych sugeruje, że włączenie leczenia w ich fazie proliferacji powinno dać najlepsze wyniki. Istnieje wówczas możliwość zatrzymania rozrostu zmian, a tym samym ograniczenia ich rozmiaru oraz wpływu na struktury sąsiadujące. Wszystko to prowadzi do poprawy odległego efektu kosmetycznego.¹⁴⁴ Faza intensywnej proliferacji powierzchownych naczynek wczesnodziecięcych zamyka się zazwyczaj w pierwszych 4 – 6 miesiącach życia, ale w praktyce rzadko obserwujemy spontaniczną regresję tych guzów przed 9 – 12 miesiącem życia.¹²⁹ W piśmiennictwie wykazano też znamienność statystyczną wiążącą większą długość terapii z jej lepszym efektem końcowym.¹⁴⁰ Skuteczna penetracja tymololu przez skórę możliwa jest dzięki jego lipofilnemu charakterowi oraz niepełnemu wykształceniu się funkcji ochronnej skóry u dzieci w pierwszym roku życia.^{163, 164}

Pope i Chakkittakandiyil w 2010 roku, na podstawie pilotażowego badania, w którym brało udział 6 dzieci, jako pierwsi wysnuli podejrzenie, że czas włączenia leczenia (faza proliferacji *versus* faza stabilizacji czy inwolucji) może mieć wpływ na jego przebieg.¹⁶⁵ *Yu* w swoim badaniu z 2013 roku potwierdziła, że odsetek regresji naczynek wczesnodziecięcych w przypadku włączenia tymololu przed ukończeniem 6 miesiąca życia był wyższy niż w przypadku włączenia go po 6 miesiącu życia (63.9 % *versus* 56.4 %).¹³⁸ Także *Semkova i Kazandjieva* potwierdziły, że tymolol w żelu o stężeniu 0.1 % był bardziej skuteczny w fazie proliferacji, niż w fazie inwolucji naczynek wczesnodziecięcych.¹⁴²

Celem weryfikacji, czy czas włączenia miejscowego leczenia tymolem powierzchownych naczynek ma wpływ na przebieg leczenia, grupę badaną podzielono na dwie podgrupy w zależności od wieku, w którym rozpoczęto terapię. Granicą dla wymienionych podgrup był ukończony 16 tydzień życia. Dla zmian powierzchownych to właśnie koniec 4 miesiąca życia uznawany jest za stopniowe przechodzenie naczyniaka wczesnodziecięcego z fazy intensywnej proliferacji do fazy stabilizacji. Pacjentów, których leczenie rozpoczęto przed osiągnięciem wymienionego wyżej wieku było 35 (53.8 %), dzieci starszych - 30 (46.2 %). W badanej grupie nie potwierdzono wpływu wieku pacjenta w chwili włączenia leczenia na jego skuteczność.

Kunzi-Rapp analizowała efekt działania miejscowo zastosowanego propranololu w grupie 45 pacjentów z 65 zmianami o charakterze naczynek wczesnodziecięcych. Potwierdziła jego skuteczność niezależnie od czasu włączenia.¹⁶⁶ *Xu* w swoim badaniu przeprowadzonym w tym samym roku stwierdził, że istnieje statystycznie istotna różnica w skuteczności leczenia miejscowego propranololem w zależności od czasu jego włączenia na korzyść dzieci młodszych. Granicą był ukończony przez pacjenta 3 miesiąc życia.¹⁶⁷ W 2018 roku potwierdzono także wpływ czasu rozpoczęcia leczenia naczynek wczesnodziecięcych na efekt terapeutyczny podczas stosowania innego miejscowego beta blokera, karteololu. Odsetek skuteczności leczenia u niemowląt, u których włączono lek w pierwszych 3 miesiącach życia wyniósł 94.7 %, w kolejnych 3 miesiącach życia 91 %, a po 6 miesiącu życia 52.2 %. Nie odnotowano różnicy w skuteczności leczenia pomiędzy zmianami zlokalizowanymi na kończynach oraz tułowiu, ale zmiany głowy i szyi zanikały szybciej (99.2 % *versus* 75.8 % na tułowiu i 82.1 % na kończynach).¹²⁷ W grupie autorki nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dotyczących skuteczności leczenia w zależności od lokalizacji czy liczby

naczyniaków wczesnodziecięcych u jednego pacjenta. Jedyna wykazana znamienna statystycznie różnica dotyczyła płci, na korzyść płci żeńskiej – w dotychczasowym piśmiennictwie nie napotkano takiej obserwacji.

Działania niepożądane beta blokerów obejmują bradykardię, hipoglikemię, spadek ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia snu czy skurcz oskrzeli. Pomimo potwierdzonej systemowej absorpcji tymololu, przy jego miejscowym stosowaniu, ryzyko ich wystąpienia jest znacznie niższe niż w przypadku propranololu podawanego doustnie.^{168, 169} W 2018 roku, w największym do tej pory przeprowadzonym badaniu porównującym tymolol i propranolol w leczeniu naczyniaków wczesnodziecięcych, potwierdził to Wu. Analiza objęła 724 pacjentów podzielonych na dwie równe grupy.¹⁵⁷ U pacjentów leczonych tymololem nie wystąpiły żadne systemowe działania niepożądane, u 12 zaobserwowano świąd i zmiany skórne w obrębie naczyniaka. W grupie leczonej propranololem u 3.9 % dzieci wystąpiły zaburzenia snu, biegunki, spadek apetytu, przejściowa akromegalia oraz skurcz oskrzeli. Chan w randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z 2013 roku nie odnotował ani epizodów bradykardii ani różnic w zakresie tętna czy ciśnienia krwi w obu badanych grupach. Tymololu nie włączano u dzieci obciążonych astmą oskrzelową i chorobami serca.¹⁴⁷ W przeprowadzonym przez Ovadia w 2015 roku przeglądzie systemowym z metaanalizą, w którym ujęto 9 badań z użyciem miejscowego tymololu (n = 279), tylko u jednego pacjenta wystąpiły działania niepożądane.¹⁴⁵ Były to zaburzenia snu i zostały opisane w 2012 roku w retrospektywnym badaniu autorstwa Chakkittakandiyil.¹⁴⁰ W pozostałych badaniach nie odnotowano żadnych systemowych ani miejscowych działań niepożądanych tego leku.

W 2015 roku w Stanach Zjednoczonych przeprowadzono badanie, w którym wzięło udział ponad 7500 pacjentów z naczyniakami wczesnodziecięcymi leczonymi miejscowo tymololem. Leczenie prowadziło 149 różnych dermatologów na przestrzeni 4 lat.¹⁷⁰ W wynikach 92 % lekarzy nie odnotowało żadnych działań niepożądanych tymololu, chociaż 74 % z nich nie badało regularnie tętna i ciśnienia krwi u pacjentów. U 8 % pacjentów z działaniami niepożądanymi wystąpiły: podrażnienie lub suchość skóry, pogorszenie się owrzodzenia w zakresie naczyniaka wczesnodziecięcego, biegunka, bradykardia oraz u jednego pacjenta hipotermia. Autorzy zwracali szczególną uwagę na zachowanie ostrożności przy włączaniu tymololu u wcześniaków, w przypadku guzów naczyniowych obejmujących duże obszary ciała, naczyniaków

wczesnodziecięcych z owrzodzeniami oraz znajdujących się w pobliżu błon śluzowych. Potwierdziły to także *Linjun* i *Puri*. Pierwsza z autorek w badaniu z 2013 roku przeprowadzonym na grupie 124 pacjentów (101 leczonych miejscowo tymololem *versus* 23 obserwowanych pacjentów) zasugerowała zachowanie ostrożności przy włączaniu leczenia u wcześniaków oraz dzieci hipotroficznym, u których ryzyko wystąpienia niepożądanych działań beta blokerów jest wyższe niż u dzieci urodzonych o czasie oraz eutroficznym. Najczęściej występują wówczas spadek ciśnienia tętniczego krwi, hipoglikemia, skurcz oskrzeli oraz świąd w miejscu stosowania leku.¹³⁸ Dzieci urodzone przedwcześnie, z wagą urodzeniową < 2500g znajdują się w grupie ryzyka wystąpienia systemowych działań niepożądanych tymololu stosowanego miejscowo. U takich pacjentów, zarówno przed włączeniem leczenia, jak i w jego trakcie, należy ściśle monitorować ciepłotę ciała, tętno oraz ciśnienie krwi.¹³⁴ *Puri* w swojej pracy z 2020 roku, dodatkowo zaleciła zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów z chorobami układu krążenia lub układu oddechowego, a także zwróciła uwagę na konieczność regularnego karmienia niemowląt leczonych beta blokerami celem uniknięcia epizodów hipoglikemii. W jej pracy u 5 % pacjentów spośród 20 badanych, wystąpiły działania niepożądane i były to zaburzenia snu oraz brak apetytu.¹²⁸ W grupie badanej obejmującej 56 pacjentów nie odnotowano charakterystycznych dla beta blokerów systemowych działań niepożądanych. Nie wystąpiły także żadne miejscowe odczyny na zastosowany 0.5 % roztwór tymololu. Do leczenia miejscowego nie kwalifikowano dzieci obciążonych chorobami układu krążenia, metabolicznymi czy układu oddechowego, a także dzieci z owrzodzeniem w zakresie naczyń naczyniaka wczesnodziecięcego.

W chwili obecnej miejscowe leczenie naczynek wczesnodziecięcych powierzchownych tymololem wydaje się być najlepszą opcją terapeutyczną.

Propozycja rekomendacji

Każdorazowo miejscowe leczenie powierzchownego naczyńniaka wczesnodziecięcego 0.5 % roztworem tymololu musi być indywidualnie uzgadniane z opiekunami prawnymi pacjenta, po uprzednim przedstawieniu im dostępnych opcji terapeutycznych.

Kwalifikacja do włączenia leczenia powinna obejmować dzieci poniżej 12 miesiąca życia, ze zmianami klasyfikowanymi według ISSVA jako powierzchowne naczyńniaki wczesnodziecięce. Dzieci z towarzyszącymi chorobami układu krążenia, metabolicznymi, układu oddechowego oraz owrzodzeniami w zakresie naczyńniaka wczesnodziecięcego wymagają konsultacji z odpowiednim specjalistą przed włączeniem leczenia.

Przedstawione wyniki pozwalają rekomendować użycie 0.5 % roztworu tymololu 3 razy dziennie. Nie jest konieczne wykorzystywanie dodatkowych substancji barierowych czy opatrunków okluzyjnych. Zalecane są regularne kontrole guza naczyńniowego oraz uważna obserwacja dziecka przez opiekunów prawnych, która w razie jakichkolwiek wątpliwości co do wystąpienia objawów niepożądanych leku musi zakończyć się natychmiastową kontrolą lekarską.

VII. Wnioski

1. Wykazano skuteczność i uniwersalność miejscowego leczenia naczyńniaków wczesnodziecięcych powierzchownych tymololem, niezależnie od płci, wieku pacjenta w momencie włączenia leczenia oraz lokalizacji zmiany.
2. Do miejscowego leczenia tymololem powierzchownych naczyńniaków wczesnodziecięcych (rozpoznanie postawione na podstawie klasyfikacji ISSVA) należy kwalifikować pacjentów poniżej 12 miesiąca życia, bez towarzyszących chorób układu krążenia, metabolicznych, układu oddechowego oraz bez owrzodzeń w zakresie samego naczyńniaka.
3. Stosowanie tymololu wiąże się z niewielkim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.
4. Miejscowe leczenie powierzchownych naczyńniaków wczesnodziecięcych tymololem jest wygodne, łatwo dostępne, proste w użyciu oraz tanie.

VIII. Streszczenie

1. Streszczenie w języku polskim

Naczyniaki wczesnodziecięce to najczęściej występujące guzy tkanek miękkich u dzieci. Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją anomalii naczyniowych ISSVA, jest to największa i jednoznacznie zdefiniowana grupa guzów naczyniowych. Histologicznie zbudowane są z intensywnie dzielących się, niedojrzałych komórek śródbłonna, charakteryzujących się obecnością receptora GLUT1. Żadna z teorii powstawania naczyniaków wczesnodziecięcych nie została dotychczas jednoznacznie potwierdzona. Przebieg kliniczny tych anomalii naczyniowych jest unikalny i obejmuje fazę proliferacji, stabilizacji i powolnej inwolucji. Pierwsza to czas szybkiego wzrostu naczyniaka wczesnodziecięcego - przez kilka tygodni po urodzeniu zarówno jego wielkość jak i objętość zostają ustalone. Faza powolnej inwolucji to okres, w którym dochodzi do apoptozy komórek śródbłonna i pozostawienia w miejscu naczyniaka wczesnodziecięcego tkanki włóknistej i tłuszczowej, dla zmian powierzchniowych zazwyczaj rozpoczyna się około 4 miesiąca życia. Ponieważ naczyniaki wczesnodziecięce różnią się między sobą lokalizacją, wielkością, ryzykiem komplikacji, tempem wzrostu to ich leczenie musi być zindywidualizowane. Tylko 5 – 10 % z nich będzie wymagać intensywnego leczenia. Przez lata postępowaniem z wyboru w takich przypadkach była sterydo- i chemioterapia. Od 2008 roku lekiem pierwszego rzutu w przypadku naczyniaków powikłanych oraz grożących powikłanym przebiegiem jest doustnie podawany beta bloker, propranolol. Dodatkową opcją terapeutyczną, przedstawianą od 2010 roku w piśmiennictwie, jest leczenie powierzchniowych naczyniaków wczesnodziecięcych miejscowym beta blokerem, tymololem. Stosując odpowiednie kryteria kwalifikacyjne miejscowe leczenie może przyspieszyć regresję i zmniejszyć potencjalne powikłania naczyniaków wczesnodziecięcych podlegających dotychczas tylko obserwacji („watch and wait”).

Cele:

1. Ocena skuteczności leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych powierzchniowych miejscowym beta blokerem, tymololem.
2. Ocena wpływu czasu (wiek pacjenta wyrażony w tygodniach) włączenia miejscowego beta blokera, tymololu, na efekt terapeutyczny.

3. Ocena bezpieczeństwa miejscowego leczenia naczynek wczesnodziecięcych powierzchownych tymololem.

Wstępnie do badania zakwalifikowano 73 pacjentów, spośród których: 56 (76.71 %) ukończyło obserwację i zostało poddanych dalszej analizie, u 2 (2.74 %) włączono systemową terapię propranololem ze względu na progresję zmian, a 15 (20.55 %), pomimo wyrażenia przez opiekunów prawnych zgody na udział w badaniu, nie pojawiło się na żadnej z wizyt kontrolnych. Oceniono 65 zmian o charakterze naczynek wczesnodziecięcych u 56 dzieci. Chłopcy stanowili 37.5 % (n = 21) grupy badanej, a dziewczynki 62.5 % (n = 35). Analiza objęła 49 pacjentów (87.5 %) ze zmianami pojedynczymi, u 5 pacjentów (8.93 %) rozpoznano 2 współistniejące zmiany o charakterze naczynek wczesnodziecięcych, a u 2 kolejnych (3.57 %) po 3 takie zmiany. Naczyniki wczesnodziecięce równie często zlokalizowane były w okolicy głowy (n = 21) i szyi (n = 3) - 36.92 % (n = 24), jak i na tułowie (n = 20) z objęciem krocza (n = 4) - 36.92 % (n = 24). U 17 pacjentów (26.16 %) guzy znajdowały się na kończynach - u 9 dzieci na kończynach dolnych (13.85 %), a u 8 (12.31 %) na górnych. Wiek pacjentów w chwili rozpoczęcia leczenia wynosił średnio 16.8 tygodni (od 5.7 do 43.0). Roztwór tymololu o stężeniu 0.5 % stosowano miejscowo na naczyniak wczesnodziecięcy powierzchowny każdego dnia. Rodzicom zalecano wcieranie leku w powierzchnię zmiany 3 razy dziennie. Podczas wizyt kontrolnych oceniano kolor naczyniaka wczesnodziecięcego zgodnie z przygotowanym wzornikiem, który został opracowany na podstawie standardowej monochromatycznej pięciostopniowej skali czerwieni. We wszystkich przypadkach zastosowano ten sam wzornik, a oceny naczynek dokonywała ta sama osoba. Jako podstawowe kryterium końcowego wyniku leczenia przyjęto następujące definicje: regresja całkowita, częściowa lub brak regresji zmiany wraz z oceną czasu ich wystąpienia. Całkowita regresja naczyniaka wczesnodziecięcego (ang. CR - complete regression) to zmiana jego koloru o minimum 2 stopnie na skali nasilenia lub zmiana z dowolnego koloru do stopnia jeden (1). Wystąpiła u 86.41 % pacjentów. Częściowa regresja naczyniaka wczesnodziecięcego (ang. PR – partial regression), czyli zmiana koloru o jeden stopień na skali nasilenia, wystąpiła u 13.85 % pacjentów a brak regresji (ang. NR - no regression), czyli brak zmiany koloru naczyniaka wczesnodziecięcego,

u 1.54 % pacjentów. U żadnego z pacjentów nie wystąpiły działania niepożądane miejscowego leczenia tymololem.

Wnioski: 1. Wykazano skuteczność i uniwersalność miejscowego leczenia naczynek wczesnodziecięcych powierzchownych tymololem, niezależnie od płci, wieku pacjenta w momencie włączenia leczenia oraz lokalizacji zmiany.

2. Do miejscowego leczenia tymololem powierzchownych naczynek wczesnodziecięcych (rozpoznanie postawione na podstawie klasyfikacji ISSVA) należy kwalifikować pacjentów poniżej 12 miesiąca życia, bez towarzyszących chorób układu krążenia, metabolicznych, układu oddechowego oraz bez owrzodzeń w zakresie samego naczyniaka.

3. Stosowanie tymololu wiąże się z niewielkim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

4. Miejscowe leczenie powierzchownych naczynek wczesnodziecięcych tymololem jest wygodne, łatwo dostępne, proste w użyciu oraz tanie.

W chwili obecnej miejscowe leczenie naczynek wczesnodziecięcych powierzchownych tymololem wydaje się być najlepszą opcją terapeutyczną.

2. Streszczenie w języku angielskim

Infantile hemangiomas (IH) are the most common soft tissue tumors in children. According to the current ISSVA classification of vascular anomalies, it is the largest and uniquely defined group of vascular tumors. They are histologically composed of intensively proliferating, immature endothelial cells characterized by the presence of the GLUT1 receptor. There are several theories concerning the formation of infantile haemangiomas, none of them has been confirmed until now. Infantile hemangiomas are characterised by their unique clinical course, which includes few phases: proliferation, stabilization and slow involution. The proliferative phase covers the period of rapid growth of the lesion. During these few weeks after birth, both hemangioma's size and volume are defined. The phase of slow involution is the period in which apoptosis of endothelial cells occurs and the vascular tumor is replaced by fibrofatty tissue. For the superficial lesions it usually starts around 4th month of age. Because infantile

hemangiomas differ in their location, size, risk of complications and the rate of growth, their treatment must be individualized. Only 5 - 10% of infantile hemangiomas will require more aggressive treatment. For many years the treatment of choice in these cases was steroid- and chemotherapy. Since 2008, the first-line treatment for complicated hemangiomas is an orally administered beta blocker, propranolol. An additional therapeutic option, presented since 2010 in reports, is the treatment of superficial infantile haemangiomas with a local beta blocker, timolol. Using appropriate criteria, topical treatment with timolol may speed up regression and reduce the potential complications of infantile hemangiomas, which until now stayed under observation only (*"watch & wait"*).

The aims of my study were to evaluate the efficacy of treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol, to analyze the dependence between patient's age while implementation of timolol and the therapeutic effect and to evaluate safety of local treatment with timolol maleate.

In total, 73 patients were qualified to the study: 76.71 % (n = 56) did finish the observation and were analyzed, in 2 patients (2.74 %) systemic therapy with propranolol was required because progression of the lesions occurred and 15 patients did not continue the treatment after qualification. Sixty-five lesions, diagnosed as superficial infantile hemangiomas according to ISSVA classification, were evaluated in 56 patients. There were 21 boys (37.5 %) and 35 (62.5 %) girls in the group. In 49 children we found a single lesion, in 5 (8.93 %) there were 2 of them and in 2 children (3.57 %) 3 lesions were analyzed. Infantile hemangiomas were equally often localized in the head and neck area as on the trunk (n = 24, 36.92 %). In 17 patients (26.16 %) tumors were present on the extremities, in 9 children (13.85 %) on lower and in 8 (12.31 %) on upper ones. Mean age at implementation of the treatment was 16.8 weeks (range 5.7 to 43.0). 0.5 % timolol maleate was applied on the superficial infantile hemangioma's surface. It was recommended to the parents to rub it into the lesion 3 times per day. During controls color of the tumor was evaluated according to a color template prepared specially for this purpose. It was constructed on the basis of a standard monochrome five-grade red scale. In all of the cases the same person, using the same template, was evaluating infantile hemangiomas. For the final treatment outcome following definitions were adopted: complete, partial and no regression of the lesion along with time assessment of their

occurrence. Complete regression was defined as a change in infantile hemangioma's color by a minimum of 2 grades on the scale or a change from any color to grade one (1). It occurred in 86.41 % of the patients. Partial regression was defined as a change in hemangioma's color by one grade on the scale and occurred in 13.85 % cases and no regression, defined as lack of any change, occurred in 1.54 % of children. No adverse events of the treatment were noticed.

Conclusions:

1. Effectiveness and universality of treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol, local beta blocker, were proved. They were irrespective of the patient's sex, age at the treatment implementation, number and localization of lesions.
2. Qualification criteria for local treatment of infantile hemangiomas with timolol do include: age of the patient < 12 months, presence of vascular anomaly diagnosed, according to ISSVA classification, as a superficial infantile hemangioma, no concomitant cardiovascular, respiratory and metabolic diseases, nor an ulceration of the hemangioma.
3. Local treatment of infantile hemangiomas with timolol carries a low risk of adverse effects characteristic for beta blockers.
4. Local treatment of infantile hemangiomas with timolol is convenient, accessible, easy to apply and cheap.

At the moment local treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol seems as the best treatment option.

IX. Piśmiennictwo

-
- ¹ Adams RH, Alitalo K, Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8:464–478.
- ² Lee B.B, Advanced management of congenital vascular malformations (CVM), *Int. Angiol.*, 2002, 21, 3, 209–213.
- ³ Mulliken JB, Glowacki J, Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics, *Plast Reconstr Surg*, 1982, 69:412–422.
- ⁴ *Am J, Dent Sci.* 1868 Feb; 1(10): 526–527.
- ⁵ Mulliken JB, Burrows PE, Fishman SJ, Vascular anomalies – haemangiomas and malformations. Second edition 2013; 3–21
- ⁶ Hunter W, Arteriovenous fistulas, Peripheral vascular diseases, Saunders Philadelphia, 1972.
- ⁷ Weiss S, Goldblum JR, Benign tumors nad tumor-like lesions of blood vessels, “Enzinger and Weiss” Soft tissue tumors, 4th edition, 2001, 837–90.
- ⁸ Reinhoff WF Jr, Congenital arteriovenous fistula, an embriological study with the report of a case, *Bull John Hopkins Hosp* 1924, 35, 271–284.
- ⁹ Mulliken JB, Remembering Dr Judah Folkman, *J Craniofac Surg*, 2009, 20S, 592.
- ¹⁰ <https://podyplomie.pl/dermatologia/19227,co-dermatolog-powinien-wiedziec-o-naczyniakach-klasyfikacja-jako-podstawa-do-postawienia-wlasciwego>
- ¹¹ <https://www.issva.org/about-issva/history>
- ¹² <http://radydyscyplin.wum.edu.pl/sites/radydyscyplin.wum.edu.pl/files/autoreferat-dr-n.-med.-ewy-jankowskiej-stejfer.pdf>
- ¹³ J.S. Penn, Retinal and Choroidal Angiogenesis, Dordrecht: Springer Netherlands, 2008.
- ¹⁴ Wilting J, Brand-Saberi B, Kurz H i wsp., Development of the embryonic vascular system, *Cell Mol Biol Res*, 1995, 41:219–232.
- ¹⁵ Risau W, Flamme I, Vasculogenesis, *Ann Rev Cell Dev Biol*, 1995, 11:73–91 11.
- ¹⁶ Risau W, Mechanisms of angiogenesis, *Nature* 1997, 386:671–674.
- ¹⁷ Eichmann A, Yuan L, Moyon D i wsp., Vascular development: from precursor cells to branched arterial and venous networks, *Int J Dev Biol*, 2005, 49:259–267.
- ¹⁸ Carmeliet P, Jain RK, Angiogenesis in cancer and other diseases, *Nature*, 2000, 407:249–257.
- ¹⁹ Laroche JP, Becker F, Khau-Van-Kien A i wsp., Quality standards for ultrasonographic assessment of peripheral vascular malformations and vascular tumors, 2013.
- ²⁰ Report of the French Society for Vascular Medicine. *J Mal Vasc*, 2010, 38(1):29–42.
- ²¹ Dubois J, Alison M, Vascular anomalies: what a radiologist needs to know, *Pediatr Radiol*, 2010, 40: 895–905.
- ²² Dubois J, Soulez G, Oliva VL i wsp., Soft-tissue venous malformations in adult patients: imaging and therapeutic issues, *Radiographics*, 2001, 21:1519–153.
- ²³ Thawait SK, Puttgen K, Carrino JA i wsp., MR imaging characteristics of soft tissue vascular anomalies in children, *Eur J Pediatr*, 2013, 172:591–600.
- ²⁴ Dover JS, Arndt KA, New approaches to the treatment of vascular lesions, *Lasers Surg Med*, 2000, 26(2):158–63.
- ²⁵ Kono T, Groff WF, Sakurai H, Treatment of port wine stains with the pulse dye laser, *Ann Plast Surg*, 2006 Apr, 56(4):460–3.
- ²⁶ Hammill AM, Wentzel M, Gupta A i wsp., Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children, *Pediatr BloodCancer*, 2011;57(6): 1018–1024.
- ²⁷ Miller A, Wyatt LE, Rudkin GH, Staged skin and subcutaneous excision for lymphedema: a favorable report of longterm results, *Plast Reconstr Surg*, 1998, 102: 1486–1498.
- ²⁸ Domp Martin A, Vikkula M, Boon LM, Venous malformation: update on aetiopathogenesis, diagnosis and management, *Phlebology*, 2010, 25: 224–35.
- ²⁹ <https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>
- ³⁰ Easterly NB, Cutaneous hemangiomas, vascular stains and malformations, and associated syndromes, *Curr Probl Dermatol*, 1995, 7:67–108.
- ³¹ Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE, Vascular anomalies, *Curr Probl Surg*, 2000, 37:519–584.
- ³² Enjolras O, Wassef M, Chapot R, Introduction: ISSVA classification. Color atlas of vascular tumors and vascular malformations, Cambridge University Press, New York, 2000, pp 1–11.
- ³³ Gloviczki P, Duncan AA, Kalra M i wsp., Vascular malformations: an update, *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*, 2009, 21(2):133–148.

- ³⁴ McGill DJ1, MacLaren W, Mackay IR, A direct comparison of pulsed dye, alexandrite, KTP and Nd:YAG lasers and IPL in patients with previously treated capillary malformations, *Lasers Surg Med*, 2008 Aug, 40(6):390-8.
- ³⁵ Berenguer B, Burrows PDZ, Mulliken J, Sclerotherapy of craniofacial venous malformations: complications and results, *Plast Reconstr Surg*, 1999, 104:1-11.
- ³⁶ Burrows PE, Mitri RK, Alomari A i wsp., Percutaneous sclerotherapy of lymphatic malformations with doxycycline, *Lymphat Res Biol*, 2008, 6: 209-216.
- ³⁷ Lee BB, Do YS, Yakes W i wsp., Management of arteriovenous malformations: a multidisciplinary approach, *J Vasc Surg*, 2004, 39:590-600.
- ³⁸ North PE, Waner M, Mizeracki A i wsp., GLUT1: A newly discovered immunohistochemical marker in juvenile haemangiomas, *Hum Path*, 2000, 31.
- ³⁹ North PE, Waner M, Mizeracki A i wsp., A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta, *Arch Dermatol*, 2001 May, 137(5):559-70.
- ⁴⁰ Leon-Villapalos J, Wolfe K, Kangesu L, GLUT-1: an extra diagnostic tool to differentiate between haemangiomas and vascular malformations, *J Plast Surg*, 2005 Apr, 58(3):348-52.
- ⁴¹ Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB, Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution, *J Pediatr*, 1996, 128(3):329-335.
- ⁴² Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM i wsp., Noninvoluting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly, *Plast Reconstr Surg*, 2001, 107(7):1647-1654.
- ⁴³ Diab M. *Lexicon of Orthopaedic Etymology*, Seattle, WA: Harwood Academic Publishers, 1999.
- ⁴⁴ Novoa M, Baselga E, Beltran S i wsp., Interventions for infantile haemangiomas of the skin, *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 4:CD006545.
- ⁴⁵ Mulliken JB, *Diagnosis and natural history of hemangiomas*, Philadelphia, PA: WB Saunders, 1988, 41-62.
- ⁴⁶ Bivings L, Spontaneous regression of angiomas in children; twenty-two years' observation covering 236 cases, *J Pediatr*, 1954, 45(6):643-647.
- ⁴⁷ Zimmermann AP, Wiegand S, Werner JA i wsp., Propranolol therapy for infantile haemangiomas: review of the literature, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2010, 74(4):338-42.
- ⁴⁸ Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA i wsp., Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management, *Pediatrics*, 2008, 122:360-367.
- ⁴⁹ 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(12):1567-1576.
- ⁵⁰ Waner M, North PE, Scherer KA i wsp., The nonrandom distribution of facial hemangiomas, *Arch Dermatol*, 2003, 139(7):869-875.
- ⁵¹ Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, i wsp., Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development, *Pediatrics*, 2006, 117(3):698-703.
- ⁵² Jackson R, The natural history of strawberry naevi, *J Cutan Med Surg*, 1998, 2(3):187-189.
- ⁵³ Boscolo E, Bischoff J, Vasculogenesis in infantile hemangioma, *Angiogenesis*, 2009, 12(2):197-207.
- ⁵⁴ Greenberger S, Adini I, Boscolo E i wsp., Targeting NF- κ B in infantile hemangioma-derived stem cells reduces VEGF-A expression, *Angiogenesis*, 2010, 13(4):327-335.
- ⁵⁵ Kleinman ME, Blei F, Gurtner GC, Circulating endothelial progenitor cells and vascular anomalies, *Lymphat Res Biol*, 2005, 3(4):234-239.
- ⁵⁶ North PE, Waner M, James CA i wsp., Congenital nonprogressive hemangioma: a distinct clinicopathologic entity unlike infantile hemangioma, *Arch Dermatol*, 2001, 137(12):1607-1620.
- ⁵⁷ Bauland CG, Smit JM, Bartelink LR i wsp., Hemangioma in the newborn: increased incidence after chorionic villus sampling, *Prenat Diagn*, 2010, 30(10):913-917.
- ⁵⁸ Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E i wsp., Hemangioma Investigator Group. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics, *J Pediatr*, 2007, 150(3):291-294.
- ⁵⁹ Anderson KR, Schoch JJ, Lohse CM i wsp., Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight, *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74:120-126.
- ⁶⁰ Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, *Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma*, *Pediatrics*, 2015, 136(4):1060-104.
- ⁶¹ Chelsey J. Forbess, Smith Sheila, Fallon Friedlander i wsp., *Infantile Hemangiomas: An Updated Review on Risk Factors, Pathogenesis, and Treatment*, *Birth Defect Research*, 2017 July, 109(11):809-815.

- ⁶² Brown HK, Speechley KN, Macnab J i wsp., Neonatal morbidity associated with late preterm and early term birth: the roles of gestational age and biological determinants of preterm birth. *Int J Epidemiol*, 2014, 43:802–814.
- ⁶³ Mohr MA, Vergales BD, Lee H i wsp. Very long apnea events in preterm infants, *J Appl Physiol*, 2015, 118:558–568.
- ⁶⁴ Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ, Hemangioma Investigator Group, Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants, *J Pediatr*, 2008, 153:712–715.
- ⁶⁵ De Jong S, Itinteang T, Withers AH i wsp. Does hypoxia play a role in infantile hemangioma? *Arch Dermatol Res*, 2016, 308:219–227.
- ⁶⁶ Fiselier TJ, Lijnen P, Monnens L i wsp., Levels of renin, angiotensin I and II, angiotensin-converting enzyme and aldosterone in infancy and childhood, *Eur J Pediatr*, 1983, 141:3–7.
- ⁶⁷ Stephenson TJ, Broughton Pipkin F, Elias-Jones AC, Factors influencing plasma renin and renin substrate in premature infants, *Arch Dis Child*, 1991, 66(10 Spec No):1150–1154.
- ⁶⁸ Broughton Pipkin F, Smales OR, O’Callaghan M, Renin and angiotensin levels in children, *Arch Dis Child*, 1981, 56:298–302.
- ⁶⁹ Castren E, Salminen P, Gissler M i wsp., Risk factors and morbidity of infantile haemangioma: preterm birth promotes ulceration, *Acta Paediatrica*, 2016, 105(8):940–5.
- ⁷⁰ Haggstrom AN, Drolet BA i wsp., Hemangioma Investigator Group, Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics, *J Pediatr*, 2007, 150:291–294.
- ⁷¹ Amrock SM, Weitzman M, Diverging racial trends in neonatal infantile hemangioma diagnoses, 1979–2006, *Pediatr Dermatol*, 2013, 30:493–494.
- ⁷² Liggett SB, Cresci S, Kelly RJ i wsp., A GRK5 polymorphism that inhibits beta-adrenergic receptor signaling is protective in heart failure, *Nat Med*, 2008, 14(5):510–517.
- ⁷³ 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.
- ⁷⁴ Vega Mata N, Lopez Gutierrez JC, Vivanco Allende B i wsp., Different clinical features of acral abortive hemangiomas, *Case Reports in Dermatological Medicine*, 2017, 2017:2897617.
- ⁷⁵ Holland KE, Drolet BA, Approach to the patient with an infantile hemangioma, *Dermatologic Clinics* 2013, 31(2):289–301.
- ⁷⁶ Dubois J, Garel L, Grignon A i wsp., Imaging of hemangiomas and vascular malformations in children, *Acad Radiol*, 1998, 5: 390–400.
- ⁷⁷ Frieden IJ, Rogers M, Garzon MC, Conditions masquerading as infantile haemangioma: part 1, *Australas J Dermatol*, 2009, 50:77–97.
- ⁷⁸ https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2015.0044/29735
- ⁷⁹ North PE, Waner M, Mizeracki A i wsp., GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas, *Hum Pathol*, 2000, 31:11–22.
- ⁸⁰ Razon MJ, Kräling BM, Mulliken JB i wsp. Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma, *Microcirculation*, 1998, 5:189–195.
- ⁸¹ Takahasi K, Mulliken JB, Kozakewich HP i wsp., Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood, *J Clin Invest*, 1994, 93:2357–2364.
- ⁸² Frischer JS, Huang J, Serur A, Biomolecular markers and involution of hemangiomas, *J Pediatr Surg*, 2004, 39: 400–404.
- ⁸³ Tan ST, Wallis RA, He Y i wsp., Mast cells and hemangioma, *Plast Reconstr Surg*, 2004, 113:999–1011.
- ⁸⁴ Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A i wsp., Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry, *J Pediatr Surg*, 2007, 42:62–67.
- ⁸⁵ Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA i wsp., Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management, *Pediatrics*, 2008, 122:360–367.
- ⁸⁶ 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.
- ⁸⁷ Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E i wsp., Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas, *Pediatrics*, 2010, 126: e418–e426.
- ⁸⁸ 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.
- ⁸⁹ Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ i wsp., LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies, *J Pediatr*, 2010, 157:795–801.
- ⁹⁰ Girard C, Bigorre M, Guillot B i wsp., PELVIS syndrome, *Arch Dermatol*, 2006, 142:884–888.

- ⁹¹ Stockman A, Boralevi F, Taïeb A i wsp., SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization, *Dermatology*, 2007, 214:40–45.
- ⁹² Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ i wsp., LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies, *J Pediatr*, 2010, 157:795–801.
- ⁹³ Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA i wsp., Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management, *Pediatrics*, 2008, 122:360–367.
- ⁹⁴ Kelly ME, Juern AM, Grossman WJ i wsp., Immunosuppressive effects in infants treated with corticosteroids for infantile hemangiomas, *Arch Dermatol*, 2010 Jul, 146(7):767–74.
- ⁹⁵ Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB, Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma, *Plast Reconstr Surg*, 1999 Nov, 104(6):1616–23.
- ⁹⁶ Folkman J, Successful treatment of an angiogenic disease, *N Engl J Med*, 1989, 320:1211–1212.
- ⁹⁷ Folkman J, Ingber DE, Angiostatic steroids: method of discovery and mechanism of action, *Ann Surg*, 1987, 206:374–383.
- ⁹⁸ Bartoshesky LE, Bull M, Feingold M, Corticosteroid treatment of cutaneous hemangiomas: how effective? A report on 24 children, *Clin Pediatr*, 1978, 17:625–38.
- ⁹⁹ Sloan GM, Reinisch JF, Nichter LS i wsp., Intralesional corticosteroid therapy for infantile hemangiomas, *Plast Reconstr Surg*, 1989, 83:459–67.
- ¹⁰⁰ Price CJ, Lattouf C, Baum B i wsp., Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis, *Arch Dermatol*, 2011 Dec, 147(12):1371–6.
- ¹⁰¹ Bertrand J, McCuaig C, Dubois J i wsp., Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective comparative study, *Pediatr Dermatol*, 2011 Nov-Dec, 28(6):649–54.
- ¹⁰² Brouty-Boye D, Zetter BR, Inhibition of cell motility by interferon., *Science*, 1980, 208:516–518.
- ¹⁰³ Sidky YA, Borden EC, Inhibition of angiogenesis by interferons: effects on tumor-and lymphocyte-induced vascular responses, *Cancer Res*, 1987, 47:5155–5161.
- ¹⁰⁴ Orchard PJ, Smith, CM III, Woods WG i wsp., Treatment of haemangioendotheliomas with alpha interferon, *Lancet*, 1989, 2:565–567.
- ¹⁰⁵ White CW, Sondheimer HM, Crouch EC i wsp., Treatment of pulmonary hemangiomatosis with recombinant interferon alpha-2a, *N Engl J Med*, 1989, 320:1197–1200.
- ¹⁰⁶ Glade RS, Vinson K, Becton D i wsp., Management of complicated hemangiomas with vincristine/vinblastine: Quantitative response to therapy using MRI, *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2010, 74(11):1221–5.
- ¹⁰⁷ Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T i wsp., Propranolol for severe hemangiomas of infancy [letter], *N Engl J Med*, 2008, 358:2649–51.
- ¹⁰⁸ Zimmermann AP, Wiegand S, Werner JA i wsp., Propranolol therapy for infantile haemangiomas: review of the literature, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, 74:338–42.
- ¹⁰⁹ Hoeger PH i wsp., Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group, *Eur J Pediatr*, 2015 Jul, 174(7):855–65.
- ¹¹⁰ Léauté-Labrèze C i wsp., Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review, *Pediatrics*, 2016 Oct, 138(4).
- ¹¹¹ Léauté-Labrèze, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J i wsp., A randomized controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma, *N Engl J Med*, 2015, 372:735–46.
- ¹¹² http://leki.urpl.gov.pl/files/25_PROPRANOLOL_WZF_tab.pdf
- ¹¹³ Chisholm KM, Chang KW, Truong MT i wsp., Beta-adrenergic receptor expression in vascular tumors, *Mod Pathol*, 2012 Nov, 25(11):1446–51.
- ¹¹⁴ Sans V, Dumas de la Roque E, Berge J i wsp., Propranolol for severe infantile hemangiomas: Follow up report, *Pediatrics*, 2009, 124: e 423–31.
- ¹¹⁵ Guimaraes S, Moura D, Vascular adrenoceptors: an update, *Pharmacol Rev*, 2001 Jun, 53(2):319–56.
- ¹¹⁶ Storch CH, Hoeger PH, Propranolol for infantile haemangiomas: Insights into the molecular mechanisms of action, *Br J Dermatol*, 2010, 163:269–74.
- ¹¹⁷ Sommers Smith SK, Smith DM, Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells, *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2002 May, 38(5): 298–304.
- ¹¹⁸ Stiles J, Amaya C, Pham R i wsp., Propranolol treatment of infantile hemangioma endothelial cells: a molecular analysis, *Exp Ther Med*, 2012 Oct, 4(4):594–604.
- ¹¹⁹ Sommers Smith SK, Smith DM, Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells, *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2002 May, 38(5): 298–304.
- ¹²⁰ Itinteang T, Brasch HD, Tan ST i wsp., Expression of components of the reninangiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution, *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2011 Jun, 64(6):759–65.

- ¹²¹ Tan ST, Itinteang T, Day DJ i wsp., Treatment of infantile haemangioma with captopril, *Br J Dermatol*, 2012, 167:619–624.
- ¹²² Bagazgoitia L, Torrelo A, Gutierrez JC i wsp., Propranolol for infantile hemangiomas, *Pediatr Dermatol*, 2011, 28:108–14.
- ¹²³ Rekomendacje Polskiej Grupy ds. Naczyniaków i Malformacji Naczyniowych (PaNaMa) Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych (PTChD) w sprawie leczenia propranololem naczyniaków wczesnodziecięcych Recommendation of the Polish Hemangioma and Vascular Malformations Group for propranolol treatment of infantile hemangiomas Autorzy: członkowie grupy PaNaMa STANDARDY MEDYCZNE/PROBLEMY CHIRURGII DZIECIĘCEJ, 2018 T.8, 108-114.
- ¹²⁴ Raphael MF, de Graaf M, Breugem CC i wsp., Atenolol: a promising alternative to propranolol for the treatment of hemangiomas, *J Am Acad Dermatol*, 2011 Aug, 65(2):420-1.
- ¹²⁵ Blanchet C, Nicollas R, Bigorre M i wsp., Management of infantile subglottic hemangioma: acebutolol or propranolol?, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010 Aug, 74(8):959-61.
- ¹²⁶ Pope E, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I i wsp., Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol, *Br J Dermatol*, 2013 Jan, 168(1):222-4.
- ¹²⁷ Gan L-Q, Wang H, Ni S-L, Tan C-H, A prospective study of topical carteolol therapy in Chinese infants with superficial infantile hemangioma, *Pediatr Dermatol*, 2018, 35:121–125.
- ¹²⁸ Puri N, A study on the treatment of infantile hemangiomas with topical timolol, *Indian J Paediatr Dermatol*, 2020, 21:116-8.
- ¹²⁹ Danarti R, Ariwibowo L, Radiono S i wsp., Topical Timolol Maleate 0.5% for Infantile Hemangioma: Its Effectiveness Compared to Ultrapotent Topical Corticosteroids - A Single-Center Experience of 278 Cases, *Dermatology*, 2016, 232(5):566-571.
- ¹³⁰ Csoma ZR, Dalmady S, Abraham R i wsp., Infantile hemangioma: clinical and demographic characteristics, experiences in the treatment, *Orvosi Hetilap*, 2017, 158:1535–44.
- ¹³¹ Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ i wsp., Diagnosis and management of infantile hemangioma, *Pediatrics*, 2015, 136:e1060–104.
- ¹³² Pope E, Chakkittakandiyil A, Topical Timolol Gel for Infantile Hemangiomas: A Pilot Study, *Arch Dermatol*, 2010, 146(5):564–565.
- ¹³³ Guo S, Ni N, Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta blocker solution, *Arch Ophthalmol*, 2010, 128:255-256.
- ¹³⁴ Frommelt P, Juern A, Siegel D i wsp., Adverse Events in Young and Preterm Infants Receiving Topical Timolol for Infantile Hemangioma, *Pediatr Dermatol*, 2016 Jul, 33(4):405-14.
- ¹³⁵ Bonifazi E, Mazzotta F, Colonna V i wsp., Topical propranolol in the superficial infantile hemangioma of the skin, *European Journal of Pediatric Dermatology*, 2010 Oct, 20(4):247-251.
- ¹³⁶ Bonifazi F, Colonna V, Mazzotta F i wsp., Propranolol in rapidly growing hemangiomas, *Eur J Pediatr Dermatol*, 2008, 18(3), 185-92.
- ¹³⁷ McMahon P, Oza V, Frieden IJ, Topical timolol for infantile hemangiomas: putting a note of caution in “cautiously optimistic”, *Pediatr. Dermatol*, 2012, 29(1):127e30.
- ¹³⁸ Linjun Y, Li S, Baoli S i wsp., Treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol: evaluation of short term efficacy and safety in infants, *Exp Ther Med*, 2013, 6:388-390.
- ¹³⁹ Oranje AP, Janmohamed SR, Madern GC, de Laat PCJ, Treatment of small superficial haemangioma with timolol 0.5% ophthalmic solution: a series of 20 cases, *Dermatol*, 2011, 223(4):330e4.
- ¹⁴⁰ Chakkittakandiyil A, Poorsattar S, Frieden I i wsp., Timolol 0.5% gel for infantile hemangiomas: A retrospective multicentre cohort study, *Pediatr Dermatol*, 2012, 29(1):28e31.
- ¹⁴¹ Berk DR, Lehman PA, Franz TJ i wsp., On topical timolol gel-forming solution for infantile hemangiomas. *Pediatr. Dermatol*, 2013, 30(1):160e1.
- ¹⁴² Semkova K and Kazandjieva J, Topical timolol maleate for treatment of infantile haemangiomas: preliminary results of a prospective study, *Clin Exp Dermatol*, 2013, 38: 143-146.
- ¹⁴³ Semkova K, Kazandjieva J, Rapid complete regression of an early infantile hemangioma with topical timolol gel, *Int J Dermatol*, 2014, 53(2):241e2.
- ¹⁴⁴ Painter SL, Hildebrand GD, Review of topical beta blockers as treatment for infantile hemangiomas, *Survey of ophthalmology*, 2015, 61.
- ¹⁴⁵ Ovadia SA, Landy DC, Cohen ER i wsp., Local administration of β -blockers for infantile hemangiomas: a systematic review and meta-analysis, *Ann Plast Surg*, 2015, 74:256–262.
- ¹⁴⁶ Khan M, The role of topical timolol in the treatment of infantile hemangiomas: A systematic review and meta-analysis, *Acta Derm Venereol*, 2017.
- ¹⁴⁷ Chan H, McKay C, Adams S i wsp., RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds, *Pediatrics*, 2013, 131:e1739–47.

- ¹⁴⁸ Wargon O, Randomised placebo controlled trial: safety and efficacy of topical timolol maleate gel vs placebo for small superficial infantile haemangiomas, *Australas J Dermatol*, 2013, 54(5):22e3.
- ¹⁴⁹ Chambers CB, Katowitz WR, Katowitz JA i wsp., A controlled study of topical 0.25% timolol maleate gel for the treatment of cutaneous infantile capillary hemangiomas, *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2012, 28: 103-106.
- ¹⁵⁰ Cheng J, Lam YY, Fung G i wsp., Randomised controlled trial: Can topical timolol maleate prevent complications for small superficial infantile haemangiomas in high-risk areas?, *Pediatric Research*, 2020.
- ¹⁵¹ Khunger N, Pahwa M, Dramatic response to topical timolol lotion of a large hemifacial infantile haemangioma associated with PHACE syndrome, *Br J Dermatol*, 2011, 164:886–888.
- ¹⁵² Xue K, Hildebrand GD. Deep periocular infantile capillary hemangiomas responding to topical application of timolol maleate, 0.5% drops, *J Am Med Assoc Ophthalmol*, 2013, 131:1246–1248.
- ¹⁵³ Tawfik AA, Alsharnoubi J, Topical timolol solution versus laser in treatment of infantile hemangioma: a comparative study, *Pediatr Dermatol*, 2015, 32: 369–376.
- ¹⁵⁴ Ying H, Zou Y, Yu W i wsp., Prospective, open-label, rater-blinded and self-controlled pilot study of the treatment of proliferating superficial infantile hemangiomas with 0.5% topical timolol cream versus 595-nm pulsed dye laser, *J Dermatol*, 2017 Jun, 44(6):660-665.
- ¹⁵⁵ Ma G, Wu P, Lin X i wsp., Fractional carbon dioxide laser-assisted drug delivery of topical timolol solution for the treatment of deep infantile hemangioma: a pilot study, *Pediatr Dermatol*, 2014, 31(3):286e91.
- ¹⁵⁶ Gong H, Xu DP, Li YX i wsp. Evaluation of the efficacy and safety of propranolol, timolol maleate, and the combination of the two, in the treatment of superficial infantile haemangiomas, *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2015 Nov, 53(9):836-40.
- ¹⁵⁷ Wu HW, Wang X, Zhang L i wsp., Topical timolol vs. oral propranolol for the treatment of superficial infantile hemangiomas, *Front Oncol*, 2018, 8:605.
- ¹⁵⁸ Qiu Y, Ma G, Yang J i wsp., Imiquimod 5% cream versus timolol 0.5% ophthalmic solution for treating superficial proliferating infantile haemangiomas: a retrospective study, *Clin Exp Dermatol*, 2013 Dec, 38(8):845-50.
- ¹⁵⁹ Xu G, Lv R, Zhao Z, Huo R, Topical propranolol for treatment of superficial infantile hemangiomas, *J Am Acad Dermatol*, 2012, 67(6):1210e3.
- ¹⁶⁰ Wang L, Xia Y, Zhai Y i wsp., Topical propranolol hydrochloride gel for superficial infantile hemangiomas, *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2012, 32(6):923e6.
- ¹⁶¹ Chu MB, Searcy G, Siegfried E, Efficacy of topical brimonidine-timolol for haemangioma of infancy and perils of off-label prescribing, *BMJ Case Rep*, 2013.
- ¹⁶² Al-Turfy IA, Najim SF, Evaluation of the response of pyogenic granuloma to 0.5% topical timolol solution, *Our Dermatol Online*, 2020, 11(4):351-356.
- ¹⁶³ Stamatas GN, Nikolovski J, Mack MC i wsp., Infant skin physiology and development during the first years of life: a review of recent findings based on in vivo studies, *Int J Cosmet Sci*, 2011, 33(1):17e24.
- ¹⁶⁴ D'Angelo G, Lee H, Weiner RI, cAMP-dependent protein kinase inhibits the mitogenic action of vascular endothelial growth factor and fibroblastic growth factor in capillary endothelial cells by blocking Raf activation, *J Cell Biochem*, 1997, 67:353–366.
- ¹⁶⁵ Pope E, Chakkittakandiyil A, Topical Timolol Gel for Infantile Hemangiomas: A Pilot Study, *Arch Dermatol*, 2010, 146(5):564–565.
- ¹⁶⁶ Kunzi-Rapp K, Topical propranolol therapy for infantile hemangiomas, *Pediatr Dermatol*, 2012Mar–Apr, 29(2):154-9.
- ¹⁶⁷ Xu G, Lv R, Zhao Z, Huo R, Topical propranolol for treatment of superficial infantile hemangiomas, *J Am Acad Dermatol*, 2012, 67(6):1210e3.
- ¹⁶⁸ Weibel L, Barysch MJ, Scheer HS i wsp., Topical Timolol for Infantile Hemangiomas: Evidence for Efficacy and Degree of Systemic Absorption, *Pediatr Dermatol*, 2016 Mar-Apr, 33(2):184-90.
- ¹⁶⁹ www.nice.org.uk/advice/esuom47/chapter/Key-points-from-the-evidence
- ¹⁷⁰ Kumar MG, Coughlin C, Bayliss SJ, Outpatient use of oral propranolol and topical timolol for infantile hemangiomas: survey results and comparison with propranolol consensus statement guidelines, *Pediatr Dermatol*, 2015 Mar-Apr, 32(2):171-9.