

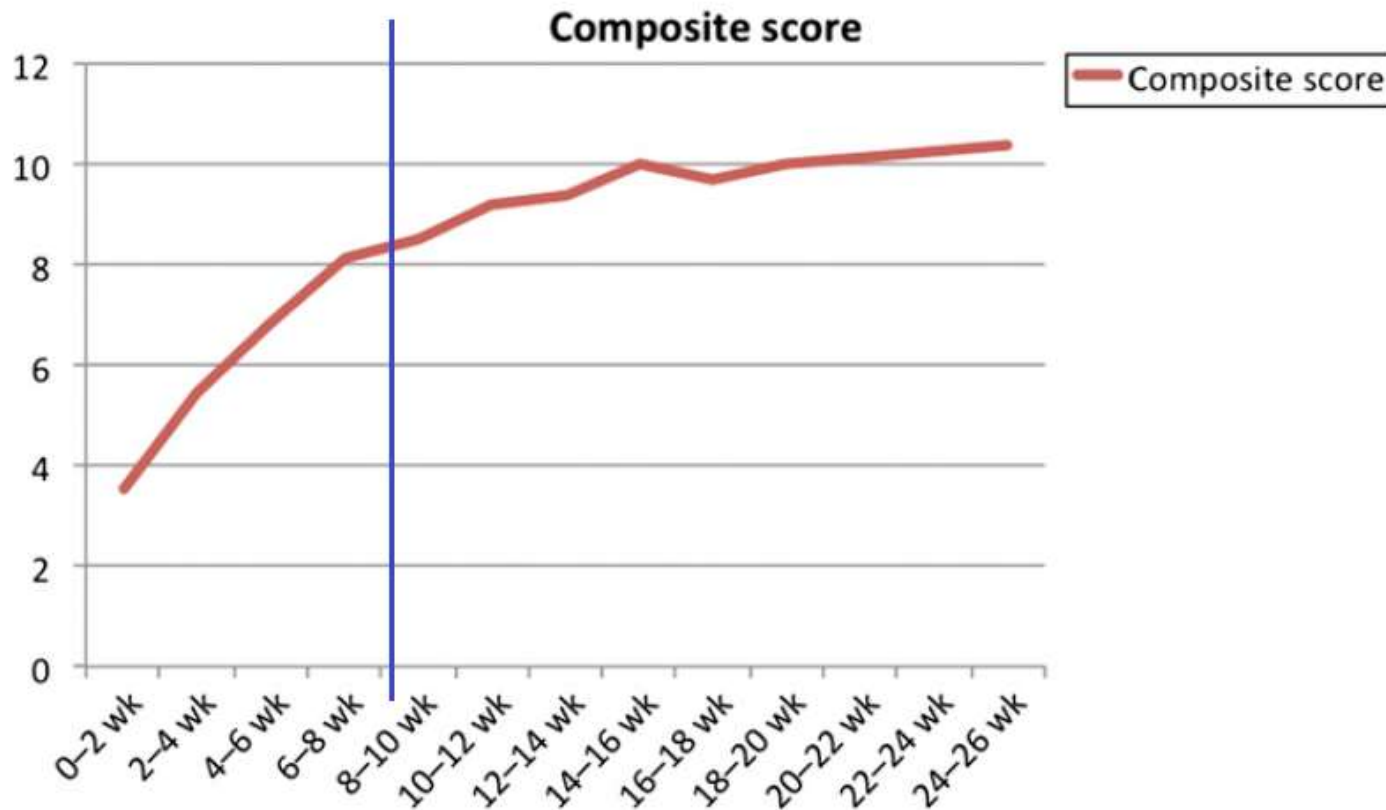
# EMANGIOMA INFANTILE IN FASE PROLIFERATIVA PERSISTENTE

Miriam Leuzzi



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
DIPARTIMENTO DI MEDICINA SPECIALISTICA,  
DIAGNOSTICA E SPERIMENTALE  
Direttore Prof.ssa A. Patrizi  
Dermatologia Pediatrica e Malattie Rare  
Responsabile Dott.ssa I. Neri

# Emangioma Infantile



Pediatrics. 2012 Aug;130(2):e314-20. doi: 10.1542/peds.2011-3683. Epub 2012 Jul 23.

**Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us.**

Tollefson MM<sup>1</sup>, Frieden IJ.



# Timing terapia propranololo

**Il trattamento, qualora indicato, deve essere avviato il prima possibile (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+*).**

**Il trattamento deve durare almeno 6 mesi o sino al compimento di un anno di età. In caso di recidiva è possibile effettuare un nuovo ciclo di terapia (*Raccomandazione forte a favore, Livello di evidenza 3*).**

**La sospensione del trattamento non deve essere graduale (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4*).**

Linee Guida - Anomalie Vascolari 2020 SLNG approvate da ISS

Linee guida

Anno di pubblicazione: 2021

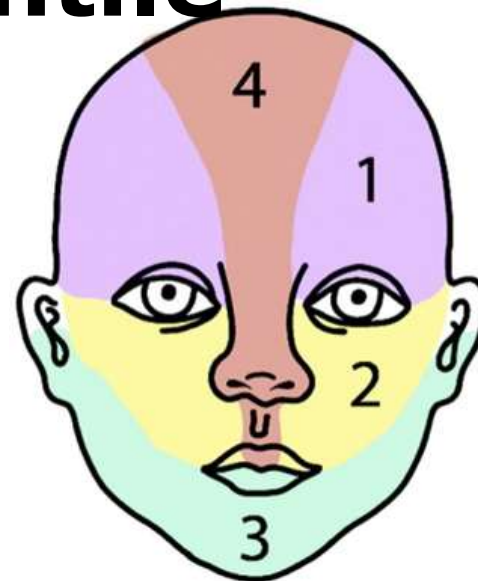
Editorial > [JAAD Int. 2020 Jul 31;1\(2\):111-113. doi: 10.1016/j.jdin.2020.06.005.](#)

eCollection 2020 Dec.

## **International heterogeneity in admission criteria and monitoring for the initiation of propranolol in infantile hemangioma**

Samuel Antranig Der Sarkissian <sup>1 2</sup>, Orli Wargon <sup>3 4</sup>, Deshan Frank Sebaratnam <sup>1 4</sup>

# Emangioma infantile in barba



Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Sep;153(3):452-60. doi: 10.1177/0194599815591809. Epub 2015 Jun 29.

**Multicenter Evaluation of the Effectiveness of Systemic Propranolol in the Treatment of Airway Hemangiomas.**

Elluru RG<sup>1</sup>, Friess MR<sup>2</sup>, Richter GT<sup>3</sup>, Grimmer JF<sup>4</sup>, Darrow DH<sup>5</sup>, Shin JJ<sup>6</sup>, Perkins JA<sup>7</sup>.

# Emangioma infantile e sindrome PHACES

Definite PHACE syndrome		
Hemangioma >5 cm in diameter of the head including scalp PLUS 1 major criteria or 2 minor criteria	Hemangioma of the neck, upper trunk or trunk and proximal upper extremity PLUS 2 major criteria	
Possible PHACE syndrome		
Hemangioma >5 cm in diameter of the head including scalp PLUS 1 minor criteria	Hemangioma of the neck, upper trunk or trunk and proximal upper extremity PLUS 1 major or 2 minor criteria	No hemangioma PLUS 2 major criteria
Organ systems	Major criteria	Minor criteria
Arterial anomalies	Anomaly of major cerebral or cervical arteries Dysplasia of the large cerebral arteries Arterial stenosis or occlusion with or without moyamoya collaterals Absence or moderate–severe hypoplasia of the large cerebral and cervical arteries Aberrant origin or course of the large cerebral or cervical arteries except common arch variants such as bovine arch Persistent carotid-vertebrobasilar anastomosis (proatlantal segmental, hypoglossal, otic, and/or trigeminal arteries)	Aneurysm of any of the cerebral arteries
Structural brain	Posterior fossa brain anomalies Dandy–Walker complex Other hypoplasia/dysplasia of the mid and/or hind brain	Midline brain anomalies Malformation of cortical development
Cardiovascular	Aortic arch anomalies Coarctation of the aorta Dysplasia Aneurysm Aberrant origin of the subclavian artery with or without a vascular ring	Ventricular septal defect Right aortic arch/double aortic arch Systemic venous anomalies
Ocular	Posterior segment abnormalities Persistent hyperplastic primary vitreous Persistent fetal vasculature Retinal vascular anomalies Morning glory disc anomaly Optic nerve hypoplasia Peripapillary staphyloma	Anterior segment abnormalities Microphthalmia Sclerocornea Coloboma Cataracts
Ventral midline	Anomaly of the midline chest and abdomen Sternal defect Sternal pit Sternal cleft Supra-umbilical raphe	Ectopic thyroid hypopituitarism Midline sternal papule/hamartoma



## [PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations.](#)

Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, Frommelt PC, Orbach DB, Baylis AL, Blei F, Burrows PE, Chamlin SL, Chun RH, Hess CP, Joachim S, Johnson K, Kim W, Liang MG, Maheshwari M, McCoy GN, Metry DW, Monrad PA, Pope E, Powell J, Shwayder TA, Siegel DH, Tollefson MM, Vadivelu S, Lew SM, Frieden IJ, Drolet BA.

J Pediatr. 2016 Nov;178:24-33 e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.07.054. Epub 2016 Sep 19. Review. No abstract available.

# Disegno dello studio

- Studio retrospettivo, monocentrico, open label, non randomizzato e non controllato
- EI segmento S3 del volto, seguiti dal 2008 fino ad oggi

## **Determinare il grado di risposta alla terapia con propranololo sistemico nei soggetti affetti da EI in barba e/o affetti da sindrome PHACES.**

Valutazione dermatologica con documentazione iconografica alla prima visita e indagine ultrasonografica con color-Doppler, al fine di valutare l'estensione in profondità dell'EI e la sua vascolarizzazione.

---

### **Criteri di inclusione:**

- EI segmentale S3
- Rapida crescita
- Eventuale ulcerazione durante la fase proliferativa
- Eventuale coinvolgimento delle prime vie aeree
- Possibile danno funzionale
- Possibile esito antiestetico
- Eventuale associazione con sindrome PHACES
- Acquisizione del consenso informato

### **Criteri di esclusione:**

- Controindicazioni alla terapia con propranololo
- Ipersensibilità supposta o accertata al farmaco

# Risultati dello studio

- 9 pazienti nello studio, tutte di sesso femminile
- 3/9 pazienti affette da **sindrome PHACES**
- 4/9 pazienti proseguono ancora oggi il trattamento con propranololo sistemico. Di questi, due sono al 1° ciclo, uno al 3° e uno al 4° ciclo
- 4/9 pazienti hanno richiesto, in associazione o al termine del trattamento con propranololo sistemico, un **ulteriore trattamento** (steroidi sistemico, timololo topico, laserterapia)
- In 3/9 pazienti è stato necessario eseguire **più di un ciclo di propranololo** (fino a un massimo di 4 cicli) in quanto alla sospensione del precedente ciclo la lesione è recidivata o si sono verificate complicanze
- La recidiva di EI si è verificata mediamente a **9 mesi dalla sospensione** della terapia con propranololo (da un minimo di 3 a un massimo di 17 mesi)

	Tipo EI	Comparsa	Sede	Inizio tp	Durata max tp (mesi)	N. cicli tp	PHACES
C.A.	misto	nascita	S3 subglottico	1 mese	17	1	SI
C.C.	misto	10 giorni	S3, sovrasternale inguinale	1 mese	19	3	NO
C.M.	misto	nascita	S3 cavo orale perilaringeo	1 mese	19	1	NO
G.A.	misto	nascita	S3	2 mesi	15	1	NO
L.G.	misto	nascita	guancia sinistra	3 mesi	7	1	NO
M.A.	misto, reticolato	20 giorni	S1, S3 peritracheale subglottico	4 mesi	31	4	SI
M.C.	misto, reticolato	10 giorni	S3 parotide peritracheale	2 mesi	19	3	SI
S.C.	misto, reticolato	10 giorni	S3	1 mese	18	1	NO
S.L.	misto	15 giorni	S3 parotide	1 mese	8	1	NO





2 recidive (parotide, labbro)  
3 cicli di propranololo (stop 2016)  
Follow up



PHACES

3 recidive (vie aeree, labbro)

4 cicli di propranololo

Prosegue terapia (13 aa)





## PHACES

3 recidive (vie aeree)

3 cicli di propranololo + 1 desametasone

Prosegue terapia (9 aa)

Alcuni EI, dopo un tempo variabile dal termine della terapia con propranololo, possono andare incontro a recidiva o a complicanze severe dovute al loro incremento di dimensioni (ad esempio se interessano le prime vie aeree)

**Tali modificazioni fanno ipotizzare che la lesione tumorale possa persistere in fase attiva e non andare incontro a involuzione.**

Brandling-Bennet, Frieden, 2008	Shah, 2016	Phillips, 2017	O'Brien, Frieden, 2018
---------------------------------	------------	----------------	------------------------

Brandling-Bennet, Frieden, 2008: 1. profondo  
2. segmentale  
3. loggia parotidea

(19%)		4 su 5	(1 S3)	misto
-------	--	--------	--------	-------

Shah, 2016: 1. testa-collo

Phillips, 2017: 1. sesso femminile

O'Brien, Frieden, 2018: 1. segmentale  
2. profondo  
3. sesso femminile  
4. testa-collo  
5. PHACES  
6. palpebra, punta del naso, labbro, parotide

PHACES  
%  
PHACES  
100%  
Vie aeree superiori

# Nel nostro studio

- Fase proliferativa prolungata: PHACES + distribuzione S3 + coinvolgimento vie aeree
- **2/9 pazienti sono tuttora in terapia con propranololo sistemico:** all'età rispettivamente di 10 e 7 anni, l'EI mostra ancora la fase di attiva proliferazione
- **Il propranololo è in grado di modificare la storia naturale dell'EI,** agendo sulle cellule staminali o sui fattori di crescita; alla sospensione del farmaco, almeno in alcuni casi e per ragioni a tutt'oggi non note, **l'EI tornerebbe a proliferare**

# Ipotesi del microambiente

- EI in fase proliferativa: **aumentata capacità angiogenica modulata dal *pathway* di segnali regolati da VEGF**
- EI in fase involutiva: **risposta infiammatoria più accentuata e *downregulation* dei fattori proangiogenici**
- **EI in fase proliferativa prolungata**: stimolo più prolungato all'angiogenesi:
  - Per **iper-espressione di recettori per VEGF (VEGF-R) da parte dei tessuti proliferanti del tumore**;
  - Per **over-produzione di VEGF, da parte delle cellule endoteliali del tumore.**
- Altre molecole coinvolte sono le metalloproteinasi di matrice MMP-2 e MMP-9
- Propranololo blocca l'effetto delle catecolamine => riduce i livelli ematici di VEGF e metalloproteinasi
- valutare i livelli di VEGF e metalloproteinasi in questa categoria di EI, durante la terapia con propranololo e alla sua sospensione.

# Ipotesi intrinseca: cellule staminali

- Il propranololo potrebbe impedire la differenziazione delle cellule staminali in cellule endoteliali o periciti e favorire la differenziazione in adipociti
- La sospensione del propranololo potrebbe indurre la crescita tardiva dell'EI a causa della presenza di un *pool* di cellule staminali che sono state bloccate nella loro differenziazione dal propranololo stesso.
- La terapia con propranololo potrebbe interrompere le divisioni a cui sono andate incontro le cellule, **che riprendono a proliferare una volta sospeso il farmaco**



# Conclusioni e prospettive

- Comprensione dei fattori di rischio e dei meccanismi che sottendono alla crescita persistente degli EI
- Strategie terapeutiche da intraprendere
- Individualizzare la terapia in base alle indicazioni, alla risposta e ai fattori di rischio di *rebound*