

# Infantile hemangioma

## Naczyniaki niemowląt (wczesnodziecięce)

Marta Kurzeja, Katarzyna Pawlik, Agnieszka Sienicka, Małgorzata Olszewska, Lidia Rudnicka

Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2022, 107, 204–216

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.120178>

### ABSTRACT

CORRESPONDING AUTHOR/  
ADRES DO KORESPONDENCJI:

Marta Kurzeja  
Katedra i Klinika Dermatologiczna  
Warszawski Uniwersytet  
Medyczny  
Warszawa, Polska  
e-mail: [mkurzejaderm@gmail.com](mailto:mkurzejaderm@gmail.com)

Infantile hemangiomas are the most common vascular tumors of infancy. They usually appear within the first few weeks after birth and undergo regression over time, usually by the age of four. They are more common in girls, Caucasians, twins, infants born preterm or with a low birth weight. The pathogenesis of hemangiomas remains not fully understood. Infantile hemangiomas can be classified based on their depth and anatomical configuration. Superficial hemangiomas appear as a red macule or patch, while deep hemangiomas appear as a bluish papule or nodule. In most cases the diagnosis is based on the clinical picture. The differential diagnosis includes vascular anomalies, pyogenic granuloma or Kaposiform hemangioendothelioma. In most cases, infantile hemangiomas do not require any treatment. Only 10–20% of cases need to be treated because of complications. Propranolol administered orally is the treatment of choice.

**Key words:** infantile hemangioma, propranolol, vascular malformation, vascular tumor.

### STRESZCZENIE

Naczyniaki niemowląt (wczesnodziecięce) są najczęstszymi nowotworami łagodnymi naczyń krwionośnych występującymi w niemowlęctwie. Pojawiają się zwykle w czasie kilku pierwszych tygodni po urodzeniu, następnie ulegają regresji, najczęściej do czwartego roku życia. Częściej występują u noworodków płci żeńskiej, rasy białej, u bliźniąt, a także u noworodków urodzonych przedwcześnie lub z niską masą urodzeniową. Patogeneza naczyniaków niemowląt nadal jest nieznana. Naczyniaki można sklasyfikować na podstawie ich głębokości i konfiguracji anatomicznej. Naczyniaki powierzchowne mają postać czerwonej plamy lub płaskiego guzka, natomiast naczyniaki głębokie występują w formie guzków lub guzów o niebieskawym odcieniu. W większości przypadków rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego. Diagnostyka różnicowa obejmuje między innymi malformacje naczyniowe, ziarniniaka naczyniowego i naczyniakośródbłoniaka o typie mięsaka Kaposiego (*Kaposiform hemangioendothelioma*). W większości przypadków naczyniaki niemowląt nie wymagają leczenia. Tylko w 10–20% przypadków jest ono konieczne z powodu powikłań. Lekiem pierwszego wyboru jest doustny propranolol.

**Słowa kluczowe:** naczyniaki niemowląt, propranolol, malformacja naczyniowa, guz naczyniowy.

## INTRODUCTION

Infantile hemangiomas (IHs) are the most common benign vascular tumors in infancy [1]. Usually, IHs are not present after birth. Mostly IHs occur within a period of 1–2 weeks after birth. The growth of infantile hemangiomas is divided into three phases: the rapid proliferation phase, the plateau phase, and the involution phase [2, 3]. The clinical classification is based on their depth (superficial, mixed and deep IHs) and pattern of involvement (focal, multifocal, segmental, intermediate). IHs are mostly self-limiting and do not require any treatment. However in some cases IHs may be associated with complications such as ulceration, obstruction of airways, functional impairment or disfigurement, in these cases treatment with oral propranolol is the first line of treatment [4].

## EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS

Infantile hemangiomas are the most common vascular tumors of infancy; incidence of IHs ranges from 4% to 5%, but can be up to 20% in premature infants [5]. They are more common among white infants and have a two to three times higher prevalence among females [6, 7]. The incidence also increases with the low birth rate (up to 30% of infants born weighing < 1 kg are affected). Moreover, it has been reported that preterm infants with IHs suffer significantly more frequently from ulceration than infants born on time [8, 9]. IHs also occur more commonly in infants from multiple gestation pregnancies. Other prenatal risk factors include older maternal age, maternal smoking, *in vitro* fertilization, maternal bleeding during the first trimester, placenta previa, pre-eclampsia and family history of IHs [1, 6, 10].

## PATHOGENESIS

The pathogenesis of infantile hemangiomas is not fully understood, several hypotheses have been put forward in the literature. Current evidence suggests that hemangiomas are clonal proliferation of intrinsic endothelial progenitor cells or angioblasts of placenta origin [11–13]. IHs proliferation appears to result from an imbalance between positive and negative vasculogenic factors expressed by the hemangioma and adjacent normal tissue [14–16].

Clinical observations have led to the suggestion that hypoxia may play a key role in the pathogenesis of infantile hemangiomas [17, 18]. This theory is supported by molecular findings including the increased expression of hypoxia-inducible molecules such as factor-1 $\alpha$ , vascular endothelial growth factor (VEGF), glucose transporter isoform 1 (GLUT1), and insulin-like growth factor-2 (IGF-2) [16].

## WPROWADZENIE

Naczyniaki wczesnodziecięce (*infantile hemangiomas* – IHs) są najczęstszymi niezłośliwymi nowotworami naczyń krwionośnych występującymi w wieku dziecięcym [1]. Naczyniaki niemowląt zazwyczaj nie są widoczne po porodzie, w większości przypadków pojawiają się w czasie 1–2 tygodni po urodzeniu. Rozwój naczyniaków niemowląt można podzielić na 3 fazy: faza szybkiego wzrostu (wzrostu), faza *plateau* i faza inwolucji [2, 3]. Klasyfikacja kliniczna IHs opiera się na głębokości (powierzchnowe, mieszane i głębokie) oraz rozległości zajęcia skóry (ogniskowe, wieloogniskowe, segmentarne, pośrednie). Większość ma przebieg samoograniczający się i nie wymaga leczenia. W niektórych jednak przypadkach mogą wiązać się z występowaniem powikłań, do których należą: owrzodzenie, niedrożność dróg oddechowych, upośledzenie czynnościowe, lub oszpeceniem; obniżają też jakość życia. U takich pacjentów lekiem pierwszego rzutu jest propranolol [4].

## EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Naczyniaki wczesnodziecięce są najczęstszymi nowotworami naczyń krwionośnych w wieku dziecięcym. Częstość występowania IHs wynosi 4–5%, ale u wcześniaków może sięgać nawet 20% [5]. IHs pojawiają się częściej u niemowląt rasy białej oraz 2–3-krotnie częściej u dziewczynek niż chłopców [6, 7]. Istnieje także związek między częstością naczyniaków niemowląt i niską masą urodzeniową (naczyniaki mogą dotyczyć nawet 30% niemowląt o masie < 1 kg przy urodzeniu). Na podstawie dostępnych doniesień stwierdzono również, że u wcześniaków z IHs częściej rozwijają się owrzodzenia niż u niemowląt urodzonych o czasie [8, 9]. Ponadto IHs częściej występują u niemowląt z ciąż mnogich. Wśród innych prenatalnych czynników ryzyka należy wymienić: starszy wiek matki, palenie papierosów przez matkę, zapłodnienie *in vitro*, krwawienie z dróg rodnych w pierwszym trymestrze ciąży, łożysko przodujące, stan przedrzucawkowy i obciążony wywiad rodzinny w kierunku IHs [1, 6, 10].

## PATOGENEZA

Patogeneza naczyniaków wczesnodziecięcych nie została w pełni wyjaśniona. W piśmiennictwie wysunięto kilka hipotez dotyczących czynników patogenetycznych tego schorzenia. Aktualnie dostępne dane naukowe wskazują, że u podłoża naczyniaków leży klonalna proliferacja komórek progenitorowych śródbłonna wewnętrznego lub angioblastów pochodzenia łożyskowego [11–13]. Wydaje się, że proliferacja IHs jest skutkiem zaburzenia równowagi pomiędzy pozytywnymi i negatywnymi czynnikami naczynio-

Glucose transporter-1 (GLUT-1) has been identified as a highly specific marker that is expressed in the endothelial cells of infantile hemangiomas during both the proliferation and involution phase compared with other vascular malformations and normal skin or subcutaneous tissue [19]. Furthermore, it has been suggested that GLUT-1 synthesis is triggered by hypoxia and expression of the GLUT-1 on the surface of monocyte-derived endothelial-like cells is enhanced by hypoxia [20].

Many of the conditions that are considered to be the risk factors for an IH development, such as pre-term birth, low birth weight, and preeclampsia are associated with hypoxia. It has been suggested that the initiating factor for the development of hemangiomas may be hypoxia *in utero* as well as local hypoxia. The proliferating phase is considered to be an attempt to maintain homeostasis and to normalize the concentration of oxygen in the tissues [21].

Due to the expression of placental markers such as GLUT-1,  $\gamma$ FC receptor, merosin, Lewis-Y antigen, and type 3 iodothyronine deiodinase in IH also an embryonic origin was hypothesized. Furthermore, specific molecules of placental chorionic mesenchymal villous core cells ( $\beta$  human chorionic gonadotropin and human placental lactogen) was demonstrated in IH, which led to the hypothesis that IH stem cells originate from placental chorionic mesenchymal villous core cells embolized during early fetal life [19, 22, 23].

The role of the renin-angiotensin system (RAS) in the endothelial cell proliferation of IHs has also been suggested. It has been shown that IH endothelial cells in the proliferative phase express an angiotensin converting enzyme (ACE) and angiotensin receptor II that are components of the RAS [24]. The high concentration of angiotensin II (ATII) along with VEGF are suggested to drive cell proliferation. This theory is supported by the fact that serum renin levels are markedly elevated during the first 3 months of life, and taper down in a pattern that may in fact parallel the natural growth pattern of IH [25]. Moreover, higher renin levels have been detected in groups considered to be at higher risk of developing IH: females, whites, and premature births [26, 27].

## CLINICAL CHARACTERISTICS

IH follows a characteristic pattern of growth consisting of the proliferative phase, the plateau phase and the involution phase. Most of the hemangiomas are absent at birth and become apparent within the first weeks of life. In some cases, a subtle precursor lesion may be visible from birth as a pale area of vasoconstriction, bruise-like area or a telangiectatic red macule. The proliferation phase starts after a latent period of 1–3 weeks and takes place during the first 3–5 months, the most rapid

twórczymi ulegającymi ekspresji w naczyńniku i otaczającej zdrowej tkance [14–16].

Z obserwacji klinicznych wynika, że kluczową rolę w patogenezie naczyńników niemowląt może odgrywać niedotlenienie tkanek [17, 18]. Teorię tę potwierdzają wyniki badań molekularnych, m.in. wzmożona ekspresja czynników indukowanych niedotlenieniem: czynnika  $1\alpha$ , naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), transportera glukozy 1 (*glucose transporter isoform 1* – GLUT-1) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu 2 (*insulin-like growth factor-2* – IGF-2) [16].

Wykazano, że GLUT-1 jest wysoce swoistym markerem, który w przeciwieństwie do innych malformacji naczyńniowych oraz prawidłowej skóry i tkanki podskórnej ulega ekspresji w komórkach śródbłonka naczyńników niemowląt zarówno w fazie proliferacji, jak i inwolucji [19]. Wskazuje się ponadto, że synteza GLUT-1 jest indukowana przez niedotlenienie, a ekspresja GLUT-1 na powierzchni komórek podobnych do śródbłonka pochodzących z monocytów ulega wzmocnieniu wskutek niedotlenienia [20].

Wiele czynników ryzyka naczyńników niemowląt, m.in. poród przedwczesny, niska masa urodzeniowa i stan przedrzucawkowy, wiąże się z niedotlenieniem. Ponadto stwierdzono, że czynnikiem inicjującym rozwój naczyńników może być niedotlenienie *in utero*, a także niedotlenienie miejscowe. Uważa się, że faza proliferacji stanowi próbę utrzymania homeostazy i normalizacji stężenia tlenu w tkankach [21].

Ze względu na ekspresję markerów łożyskowych: GLUT-1, receptora  $\gamma$ FC, merozyny, antygeny Lewis Y i dejodynazy jodotyroninowej typu 3, wysunięto także hipotezę o pochodzeniu embrionalnym naczyńników. Ponadto w IHs wykazano obecność swoistych cząsteczek charakterystycznych dla komórek rdzenia mezenchymalnego kosmówki łożyska (ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej  $\beta$  i ludzkiego laktogenu łożyskowego). Na tej podstawie zaproponowano hipotezę, według której IHs wywodzą się z komórek rdzenia mezenchymalnego kosmówki ulegających embolizacji w wczesnym okresie życia płodowego [19, 22, 23].

Wykazano, że układ renina-angiotensyna (*renin-angiotensin system* – RAS) odgrywa istotną rolę w proliferacji komórek śródbłonka w naczyńnikach niemowląt. Zaobserwowano, że komórki śródbłonka naczyńników w fazie proliferacji wykazują ekspresję enzymu konwertującego angiotensynę (*angiotensin converting enzyme* – ACE) i receptora angiotensyny II, które są komponentami RAS [24]. Uważa się, że wysokie stężenie angiotensyny II (ATII) wraz z VEGF nasila proliferację komórek. Na potwierdzenie tej teorii wskazywano, że stężenie reniny w surowicy jest znacznie podwyższone w czasie pierwszych 3 miesięcy życia i stopniowo zmniejsza się w sposób odpowiadający naturalnemu wzorcowi rozwoju na-

velocity occurs between weeks 5 and 8 [28–32]. Later the proliferative phase is slower, the growth is usually completed by 9–12 months of age, but in single cases can extend beyond 36 months. A longer proliferative phase is more frequent in IHs localized in the head and neck region, especially on the nasal tip, in periocular, perioral, parotid regions and in large, segmental and/or deep IHs [2, 28–32]. The proliferative phase is followed by a spontaneous involution phase and within this time IH subsides in many cases almost completely. The involution phase commonly begins after 1 year and lasts for a variable number of years. Approximately 90.0% of IH involution is completed by the age of four and most of them do not improve significantly after three years of age [32, 33]. Deep hemangiomas typically enter the involution phase later than superficial hemangiomas [34]. In 69% of patients even after the involution phase we observe residual changes, namely telangiectasia, excessive fibrofatty tissue, and skin laxity due to the destruction of elastic tissue [31, 32].

IHs are clinically classified according to their depth to superficial, mixed, and deep IHs. Superficial IHs are localized within the superficial dermis and are clinically visible as a red, firm lobulated plaque. The superficial IHs, previously termed “strawberry hemangiomas” or “capillary hemangiomas”, are the most common [30, 31, 34, 35]. While deep IHs are localized in the deeper part of the dermis and/or in the subcutaneous tissue visible as a skin-colored or bluish subcutaneous nodule and were previously termed “cavernous hemangiomas”. Mixed IHs involve both layers of the skin and exhibit clinical features of superficial and deep IH [34, 35].

The other IH classification is based on the pattern of involvement and consist of focal, segmental, multifocal and indeterminate IHs [36]. The focal IHs are well-defined single lesions within the one anatomic area. Segmental IHs clinically appear as linear lesions with a geographic distribution, covering larger anatomic regions. They appear to follow developmental units or anatomic territory supplied by variant embryonic arteries rather than dermatomes, or Blaschko’s lines. Segmental IHs occur more likely among female infants [36, 37]. Also segmental IHs more frequently need intensive and prolonged therapy [36, 38]. Segmental IHs localized on the face or in the lumbosacral area may be associated with PHACE ((P)osterior fossa and other structural brain malformations; large (H)emangiomas of the face, neck, and/or scalp; anatomical anomalies of the cerebral or cervical (A)rteries; (C)ardiac anomalies/(C)oarctation of the aorta; and (E)ye abnormalities) and LUMBAR ((L)ower body congenital infantile hemangiomas and other skin defects; (U)rogenital anomalies and ulceration; (M)yelopathy; (B)ony deformities; (A)norectal malformations and arterial anomalies; and (R)ectal anom-

ozniaków niemowląt [25]. Ponadto podwyższone stężenie reniny wykryto w grupach uznawanych za szczególnie narażone na występowanie IHs, tj. u niemowląt rasy białej, u płci żeńskiej, a także urodzonych przedwcześnie [26, 27].

## OBRAZ KLINICZNY

W rozwoju naczyniaków niemowląt można wyróżnić trzy charakterystyczne fazy: proliferacji, *plateau* i inwolucji. U większości noworodków naczyniaki nie są obecne przy urodzeniu i pojawiają się dopiero w czasie kilku pierwszych tygodni życia. W niektórych przypadkach po porodzie u dziecka widoczna jest zmiana prekursorowa w postaci zbielenia związanego z wazokonstrykcją, zmiany przypominającej krwiaka lub jasnoczerwonej plamy z teleangiektazjami. Faza proliferacji rozpoczyna się po okresie utajenia trwającym około 1–3 tygodnie i trwa 3–5 miesięcy, tempo rozwoju zmiany jest najszybsze między 5. i 8. tygodniem życia [28–32]. W późniejszym okresie faza proliferacji przebiega wolniej, naczyniak rozwija się do wieku 9–12 miesięcy, ale w pojedynczych przypadkach proces ten może trwać nawet powyżej 36. miesiąca życia. Dłuższa faza proliferacyjna częściej dotyczy IHs umiejscowionych w obrębie głowy i szyi, zwłaszcza na czubku nosa, w okolicy oczu, ust i uszu, a także dużych, segmentarnych i/lub głębokich naczyniaków [2, 28–32]. Po fazie proliferacji następuje faza *plateau*, a następnie faza samoistnej inwolucji. W tym czasie IHs ulegają w większości przypadków prawie całkowitemu zanikowi. Faza inwolucji rozpoczyna się zwykle po upływie roku i może mieć zróżnicowany czas trwania. W około 90% IHs etap inwolucji kończy się przez 4. rokiem życia, w większości przypadków nie obserwuje się znaczącej poprawy po 3. roku życia [32, 33]. Naczyniaki głębokie zazwyczaj wchodzą w fazę inwolucji później niż naczyniaki powierzchowne [34]. U 69% pacjentów nawet po fazie inwolucji obserwowane są zmiany resztkowe, m.in. teleangiektazje, nadmierna objętość tkanki włóknistej oraz wiotkość skóry spowodowana utratą tkanki elastycznej [31, 32].

IHs są klasyfikowane w zależności od głębokości naciekania na powierzchowne, mieszane i głębokie. Powierzchnowe naczyniaki niemowląt są umiejscowione w warstwie powierzchownej skóry właściwej. W obrazie klinicznym mają postać płaskich guzków o budowie zrazikowej. Powierzchnowe naczyniaki niemowląt wcześniej określane były jako „naczyniaki truskawkowe” lub „naczyniaki kapilarne”, są najczęstsze [30, 31, 34, 35]. Głębokie naczyniaki niemowląt rozwijają się w dolnej części skóry właściwej i/lub w tkance podskórnej i mają postać guzków w kolorze skóry lub w kolorze jasnoniebieskim. Wcześniej zmiany te określano jako „naczyniaki ja-

alies) syndrome. Multiple IHs defined as either more than at least five and, in other publications, more than ten lesions occur in up to 20% of infants [29]. They are more common among infants from multiple gestation pregnancies. Multiple IHs are associated with an increased risk of visceral involvement, mostly in the gastrointestinal tract and liver [33]. Infantile hemangiomas that do not fit either classification, may be labeled as indeterminate [31].

## COMPLICATIONS

The majority of infantile hemangiomas do not lead to complications and do not require any intervention.

Ulceration is the most common complication of IHs, occurring in 16% to 23% most often between 4 and 8 months of age. White discolouration at the margins of the lesion is an early symptom of impending ulceration. Large, superficial, and segmental IHs are at higher risk of ulceration. Also IHs localized on the lower lip, neck, and in the anogenital area are substantially more likely to ulcerate [30, 31]. Ulceration may lead to bleeding (41%) or infection (16%) and is also painful [4, 8, 39].

IHs located on the eyelid or close to the eye can lead to visual obstruction during the proliferation phase leading to permanent amblyopia, astigmatism, strabismus, proptosis, poor eyelid closure, and optic nerve injury. IHs located in the preauricular region, mandible, lower lip, chin, and anterior neck, could be associated with airway IHs and can cause life-threatening upper airway obstruction. IHs localized in the external acoustic meatus are at risk of conductive hearing loss [40, 41].

Infantile hemangioma located in the centroparotid area, and large hemangiomas affecting the chest area in girls are connected with disfigurement. IHs on the nose and lip commonly display incomplete spontaneous regression. Subcutaneous hemangiomas localized around the parotid area persist longer than other types [30, 31, 40, 41].

Multiple infantile hemangiomas may be associated with hepatic hemangiomas. Also hypothyroidism due to the expression of iodothyronine deiodinase may be connected with diffuse and multifocal infantile hemangioma. Children with large cutaneous infantile hemangioma as well as with diffuse hepatic infantile hemangioma can have a high-output cardiac failure [30, 31]. Risk factors for the complications are given in table 1.

## DIAGNOSIS

Diagnosis of infantile hemangioma typically is based on the clinical picture [30, 39]. Imaging studies should be performed only if the diagnosis of IH is uncertain, or if the anatomic abnormalities are suspect-

miste" (obecnie malformacje żyłne). Naczyniaki mieszczone skóry właściwej i tkanki podskórnej mają cechy kliniczne zarówno powierzchownych, jak i głębokich IHs [34, 35].

Inna klasyfikacja IHs opiera się na rozległości naczyniaka i obejmuje naczyniaki ogniskowe, segmentarne, wieloogniskowe i nieokreślone [36]. Ogniskowe naczyniaki niemowląt mają postać wyraźnie odgraniczonych, pojedynczych zmian umiejscowionych w obrębie jednego obszaru anatomicznego. Naczyniaki segmentarne mają kształt linijny i są bardziej rozległe. Wydaje się, że lokalizacja naczyniaków ma związek z rozwojem embrionalnym bądź znajduje się w obszarze zaopatrywanym przez tętnice embrionalne, naczyniaki nie zajmują zazwyczaj dermatomów lub nie są zlokalizowane wzdłuż linii Blaschko. Naczyniaki segmentarne występują częściej u niemowląt płci żeńskiej [36, 37]. Ponadto naczyniaki segmentarne częściej wymagają intensywnej i przewlekłej terapii [36, 38]. Naczyniaki segmentarne umiejscowione na twarzy lub w okolicy łędźwiowo-krzyżowej mogą być składową zespołów PHACE (*(P)osterior fossa and other structural brain malformations; large (H)emangiomas of the face, neck, and/or scalp; anatomical anomalies of the cerebral or cervical (A)rteries; (C)ardiac anomalies/(C)oarctation of the aorta; and (E)ye abnormalities*) i LUMBAR (*(L)ower body congenital infantile hemangiomas and other skin defects; (U)rogenital anomalies and ulceration; (M)yelopathy; (B)ony deformities; (A)norectal malformations and arterial anomalies; and (R)ectal anomalies*). Mnogie naczyniaki niemowląt, definiowane jako obecność ponad 5, a według innych publikacji ponad 10 zmian, dotyczą nawet 20% niemowląt [29]. Występują częściej u dzieci z cięż mnogich. Mnogie naczyniaki niemowląt wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zmian narządowych, głównie w obrębie przewodu pokarmowego i wątroby [33]. Naczyniaki niemowląt, które nie spełniają kryteriów żadnej z tych kategorii, mogą być oznaczone jako nieokreślone [31].

## POWIKŁANIA

Większość naczyniaków wczesnodziecięcych nie wywołuje powikłań i nie wymaga żadnej interwencji.

Najczęstszym powikłaniem jest owrzodzenie, które występuje u 16–23% pacjentów, najczęściej między 4. i 8. miesiącem życia. Wczesnym objawem rozwijającego się owrzodzenia są odbarwienia widoczne na brzegach zmiany. Wyższe ryzyko owrzodzeń występuje w przypadku dużych powierzchownych i segmentarnych naczyniaków niż w przypadku innych typów. Oprócz tego zwiększone prawdopodobieństwo owrzodzenia obserwowane jest w obrębie naczyniaków umiejscowionych na dolnej wardze, szyi i w okolicy anogenitalnej [30, 31]. Owrzodzenie może powodować krwawienie (41%) lub zakażenie (16%)

**Table 1.** Clinical manifestations associated with hemangiomas**Tabela 1.** Manifestacje kliniczne związane z naczyniakami

Clinical manifestation/Manifestacja kliniczna	Hemangiomas/Naczyniaki
Airway obstructing hemangioma/Naczyniak powodujący niedrożność dróg oddechowych	– Location on the lower face, anterior neck, oral and/or pharyngeal mucosal/Umieszczenie w obrębie dolnej części twarzy, przedniej powierzchni szyi, błony śluzowej jamy ustnej i/lub gardła
High-output congestive heart failure and hypothyroidism/ Zastoinowa niewydolność serca ze zwiększoną pojemnością minutową i niedoczynność tarczycy	– Hepatic IH/IHs wątroby – > 5 cutaneous IHs/> 5 skórnych IHs
Feeding, breathing, swallowing impairment/Utrudnione oddychanie, karmienie i przetykanie	– Perioral location/Umieszczenie w okolicy ust – Airway location/Umieszczenie w drogach oddechowych
Visual impairment/Upośledzenie wzroku	– Periocular location/Umieszczenie w okolicy oczu
Ulceration/Owrzodzenie	– Superficial, large, segmental IH/Powierzchnowe, duże, segmentarne IHs – IHs involving the scalp, neck, and perioral, perineal, perianal, and intertriginous sites/IHs umiejscowione na owłosionej skórze głowy, szyi, w okolicy ust, krocza, odbytu i w okolicach wyprzeniowych – Protuberant IHs in case of trauma/Wypukłe IHs w następstwie urazu
PHACE syndrome/Zespół PHACE	– Large, segmental IH involving the face, scalp, and/or neck/Duże segmentarne IHs umiejscowione na twarzy, owłosionej skórze głowy i/lub szyi
LUMBAR syndrome/Zespół LUMBAR	– Segmental IH involving the lumbosacral or perineal region/ Segmentarne IHs umiejscowione w obszarze lędźwiowo-krzyżowym lub w okolicy krocza
Disfigurement/Problemy estetyczne	– Location in the centrofacial or parotid area/Umieszczenie w środkowej części twarzy lub w okolicy ślinianek przyusznych – Large hemangiomas affecting the chest area in girls/Rozległe naczyniaki rozwijające się na klatce piersiowej u dziewczynki

ed. Infants with  $\geq 5$  cutaneous hemangiomas should be evaluated with abdominal ultrasound, because the risk of visceral hemangiomas, mostly liver, is increased [40]. When PHACE syndrome or LUMBAR syndrome is suspected, MRI of the head and neck, and of the spine and pelvis, respectively, should be done [30].

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

The most frequent differential diagnosis includes vascular malformations, congenital hemangioma, pyogenic granuloma, or Kaposiform hemangioendothelioma [30, 42–44].

Vascular anomalies are divided into vascular malformations and vascular tumors. Vascular malformations are present at birth, grow proportionately with the child, and never regress spontaneously [30, 45]. By contrast, vascular tumors could or could not be present at birth and have a tendency to grow. Always in cases of an enlarging tumor in a newborn, if the diagnosis of infantile hemangioma is clinically uncertain, a biopsy should be done [30, 44].

Congenital hemangiomas resemble infantile hemangiomas, although they are present at birth and do not express GLUT1, the immunohistological hallmark of IHs. Congenital hemangiomas classically are di-

oraz bolesność. W niemal we wszystkich przypadkach owrzodzenie wiąże się z powstaniem blizny [4, 8, 39].

Naczyniaki niemowląt umiejscowione na powiece lub w pobliżu oka mogą powodować upośledzenie widzenia w fazie proliferacji, co może prowadzić do trwałego niedowidzenia, astygmatyzmu, zez, przesunięcia do przodu gałek ocznych (proptozy), niedomykalności powiek, a nawet uszkodzenia nerwu wzrokowego. IHs zlokalizowane w okolicy przedusznej, na skórze żuchwy, na wardze dolnej, brodzie i przedniej powierzchni szyi mogą być związane z obecnością IHs w drogach oddechowych. To może prowadzić do zagrażającej życiu niedrożności górnych dróg oddechowych. IHs rozwijające się w zewnętrznym przewodzie słuchowym stwarzają ryzyko niedosłuchu przewodzeniowego [40, 41].

Naczyniaki niemowląt umiejscowione w środkowej części twarzy lub w okolicy ślinianek przyusznych, a także rozległe naczyniaki na klatce piersiowej powodują problemy estetyczne. IHs rozwijające się na nosie i wardze często wykazują niepełną samoistną regresję. Naczyniaki podskórne zlokalizowane w okolicy ślinianek przyusznych utrzymują się dłużej niż inne rodzaje naczyniaków [30, 31, 40, 41].

Mnogie naczyniaki niemowląt mogą wiązać się z występowaniem naczyniaków wątroby. Istnieje również ryzyko rozwoju niedoczynności tarczycy

vided into rapid involuting (RICH), non-involuting (NICH) and partially involuting (PICH) ones. RICH before or during the birth are of maximum size. Also RICH may cause a high-output cardiac failure and transient thrombocytopenia. Regression appears early and in most of the cases is completed within a year. NICH do not show any sign of regression. Treatment of congenital hemangiomas is necessary only for cosmetic reasons [30, 31].

Pyogenic granuloma (PG) is a frequent acquired vascular tumor. The prevalence of PG is estimated as 0.5–1.0%. Pyogenic granuloma presents in infants in about 12.0%, most commonly under the age of 4 months. Typically PG appears after minor trauma as exophytic, vascular papules with a diameter between 1 and 10 mm. Most commonly PG is located on the face and neck, and may bleed easily [30, 43].

Kaposiform hemangioendothelioma is a rare vascular tumor with the prevalence of 0.9 cases per 100 000 patients. Most frequently it appears within the first 2 years of life, in 60% of patients during the neonatal period. Clinically, kaposiform hemangioendothelioma is visible as superficial plaques, or deep-seated bulky V-masse [30]. Kaposiform hemangioendothelioma may be associated with Kasabach-Merritt phenomenon (substantial thrombocytopenia caused by a disseminated coagulopathy). The first-line treatment is vincristine, although kaposiform hemangioendothelioma may be also treated with sirolimus [2, 30].

## TREATMENT

The majority of infantile hemangiomas are not associated with complications and the treatment is not necessary. Only 10.0–20.0% of IHs will require therapy owing to complications [40]. For each 10 cm<sup>2</sup> increase in lesion size, there is a 4.0% increase in the need for treatment and a 5.0% increase in the risk of developing a complication [4]. Indications for therapy include life-threatening infantile hemangioma (subglottic IH, compression of neural structures, bleeding tumors within the gastrointestinal tract, IH causing cardiac insufficiency or hepatic dysfunction), infantile hemangioma causing functional impairment (periocular IH, obstructive hemangiomas especially of the nose or the external auditory channel, ulcerated IH), and infantile hemangioma causing disfigurement (facial tumors, mainly localized on the nose, lips, or in the preauricular regions, and large infantile hemangioma on the chest in girls [46].

Patients with infantile hemangioma requiring treatment should be referred to a specialist dealing with vascular anomalies within 5 weeks of age [47]. The Infantile Referral Score may be helpful for primary care physicians in deciding when to refer the patients to a reference center [48]. The Hemangioma

związanej z ekspresją dejodynazy jodotyroninowej u pacjentów z rozległymi naczyniakami oraz naczyniakami wieloogniskowymi. U dzieci z rozległymi naczyniakami zlokalizowanymi w obrębie skóry, jak również z rozszanymi naczyniakami wątroby może występować niewydolność serca ze zwiększoną pojemnością minutową [30, 31]. Czynniki ryzyka wpływające na rozwój powikłań zestawiono w tabeli 1.

## ROZPOZNANIE

W większości przypadków rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym [30, 39]. Badania obrazowe należy wykonywać wyłącznie wówczas, gdy rozpoznanie IHs jest niepewne lub gdy mogą występować nieprawidłowości anatomiczne. U niemowląt, u których występuje  $\geq 5$  naczyniaków w obrębie skóry, zaleca się wykonanie USG jamy brzusznej ze względu na zwiększone ryzyko występowania naczyniaków trzewnych, głównie wątroby [40]. W przypadku podejrzenia zespołu PHACE zaleca się wykonanie badania MRI głowy i szyi. Gdy u pacjenta podejrzewa się zespół LUMBAR, wskazane jest badanie MRI kręgosłupa i miednicy [30].

## DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić przede wszystkim nieprawidłowości naczyń, naczyniaki wrodzone, ziarniniaki naczyniowe oraz naczyniakokrórdłoniaki o typie mięsaka Kaposiego (*Kaposiform hemangioendothelioma*) [30, 42–44].

Nieprawidłowości naczyniowe dzielą się na malformacje naczyniowe oraz guzy naczyniowe. Malformacje naczyniowe są obecne przy urodzeniu, rosną proporcjonalnie do wzrostu dziecka i nigdy nie ustępują samoistnie [30, 45]. Natomiast guzy naczyniowe mogą, choć nie muszą, być obecne przy urodzeniu i mają tendencję do rozrostu. W przypadku powiększającego się guza u noworodka, jeśli rozpoznanie naczyniaka wczesnodziecięcego jest niepewne na podstawie obrazu klinicznego, należy wykonać biopsję do badania histologicznego [30, 44].

Naczyniaki wrodzone przypominają naczyniaki niemowląt, jednak są obecne przy urodzeniu i nie wykazują ekspresji GLUT1, czyli immunohistologicznego wskaźnika IHs. Według klasycznego podziału naczyniaków wrodzonych wyróżnia się typ szybko zanikający (*rapidly involuting congenital haemangioma* – RICH), niezanikający (*non-involuting congenital haemangioma* – NICH) i częściowo zanikający (*partially involuting congenital hemangiomas* – PICH). Naczyniaki typu RICH osiągają swoje maksymalne rozmiary przed urodzeniem lub przy urodzeniu. Oprócz tego naczyniaki RICH mogą wywoływać niewydolność serca ze zwiększoną pojemnością minutową, a także przejściową małopłytkowość. Zmiany tego rodzaju wcześniej wchodzą w fazę regresji, która w większości przypadków kończy

Activity Score (HAS) may be used in selecting patients who require treatment, while the Hemangioma Severity Scale (HSS) is helpful to monitor response to the treatment [49, 50].

The first-line agent for IHs requiring systemic therapy is a nonselective  $\beta$ -blocker – propranolol. Several randomized, controlled trials confirmed the efficiency and safety of propranolol in the management of IHs [51, 52]. In 2014, the US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency approved propranolol for treatment of infantile hemangiomas [47].

All patients before treatment require a detailed medical history, physical examination with special emphasis on the cardiac and pulmonary system. A baseline glucose testing is necessary only for preterm newborns, infants with a low weight, or a positive history of hypoglycemia or poor feeding [46]. In infants with a family history of arrhythmia, when the clinical examination raises a concern about rhythm anomalies or with a positive history of loss of consciousness, the electrocardiogram should be made. Echocardiography is not necessary, however it should be considered in all patients with any abnormalities in the cardiovascular system during physical examination or segmental IH [46, 47].

An initial dose of oral propranolol 1 mg/kg per day in 2–3 doses with escalation to maximum dose 3 mg/kg per day [46]. The response rate after 6 months' therapy with oral propranolol at a dose of 2–3 mg/kg/day is 96–98%. The therapy with oral propranolol should be started within the proliferative phase, although it may still lead to improvement when it is initiated after 9–12 months of age. The therapy lasts until 12 to 18 months of age [49, 50]. According to recommendations of the European expert group, initiation of treatment in an in-patient clinic is recommended in all infants below the age of 2 months (or up to 3 months – consensus could not be reached), infants weighting less than 3.5 kg, in all babies with life-threatening hemangioma, children with comorbidities of the cardiovascular or pulmonary system or blood glucose maintenance and in infants with poor social support. In older patients, treatment can be started in an out-patient clinic with cardiovascular monitoring (heart rate and blood pressure at the baseline and after 1 and 2 hours) [46]. Authors from the USA established that hospitalization and cardiovascular monitoring are not necessary for the induction of propranolol therapy in healthy infants, born at term, older than 45 weeks post-conception, with normal weight, established feeding, weight gain and adequate social support [2]. After discontinuation of therapy, recurrence occurs in 10–15% of patients. Segmental and deep infantile hemangiomas have an increased risk of recurrence, possibly it may be reduced by longer therapy in at-risk infants. The

się w ciągu roku. Naczyniaki typu NICH nie wykazują oznak regresji. Leczenie naczyniaków wrodzonych jest konieczne wyłącznie ze względów estetycznych [30, 31].

Ziarniniak naczyniowy (*pyogenic granuloma* – PG) jest powszechnie występującym guzem naczyniowym o charakterze nabytym. Częstość występowania PG jest oceniana na 0,5–1,0%. U niemowląt odsetek ten wynosi około 12%, a większość przypadków stwierdza się poniżej 4. miesiąca życia. Ziarniniaki naczyniowe zazwyczaj rozwijają się w miejscu drobnego urazu jako egzofityczne guzki o średnicy od 1 do 10 mm. Większość PG jest zlokalizowanych na twarzy oraz szyi, często krwawi [30, 43].

Naczyniakośródbłoniak o typie mięsaka Kaposiego (*Kaposiform hemangioendothelioma*) jest rzadkim guzem naczyniowym, którego częstość występowania określa się jako 0,9 przypadku na 100 000 pacjentów. Najczęściej pojawia się w czasie pierwszych 2 lat życia, u 60% pacjentów w okresie noworodkowym. W obrazie klinicznym *Kaposiform hemangioendothelioma* może być widoczny w postaci guzka zlokalizowanego powierzchownie lub rozległego słabo odgraniczzonego guza położonego głęboko w tkankach miękkich [30]. *Kaposiform hemangioendothelioma* może współwystępować z zespołem Kasabacha-Merritt, w którym dochodzi do nasilonej trombocytopenii w następstwie rozsianej koagulopatii. Leczeniem pierwszego wyboru jest winkrystyna, ale u pacjentów z *Kaposiform hemangioendothelioma* można także stosować sirolimus [2, 30].

## LECZENIE

Większość naczyniaków niemowląt nie wywołuje powikłań, w związku z tym leczenie nie jest konieczne. Tylko 10–20% IHs wymaga terapii z powodu powikłań [40]. Każdy wzrost wielkości zmiany o 10 cm<sup>2</sup> oznacza zwiększenie o 4,0% prawdopodobieństwa, że pacjent będzie wymagać leczenia, oraz podwyższa o 5,0% ryzyko wystąpienia powikłań [4]. Wskazania do leczenia obejmują naczyniaki niemowląt, które zagrażają życiu (IHs umiejscowione w okolicy podgłośnia; powodujące ucisk struktur nerwowych; naczyniaki krwawiące w obrębie przewodu pokarmowego; IHs powodujące niewydolność serca lub upośledzenie czynności wątroby), naczyniaki wczesnodziecięce powodujące zaburzenia czynnościowe (IHs w okolicy okołogałkowej; wywołujące niedrożność, zwłaszcza nosa lub przewodu słuchowego zewnętrznego; wrzodziejące), oraz naczyniaki wczesnodziecięce powodujące problem estetyczny (guzy twarzy, głównie umiejscowione na nosie, wargach lub w okolicy przedusznej oraz rozległe naczyniaki na klatce piersiowej) [46].

Dzieci z naczyniakiem wymagającym leczenia powinny być kierowane w pierwszych 5 tygodniach życia do specjalisty w dziedzinie nieprawidłowości naczyniowych [47]. Podczas podejmowania decyzji o ewentual-



most frequent (20–25%) side effects during therapy with propranolol administered orally are sleep disorders, somnolence, and irritability. In less than 1% of patients, bronchospasm or bronchiolitis and asymptomatic hypotension occur. Rarely patients may have potentially serious side-effects such as bradycardia, exposure of an undiagnosed atrioventricular block, symptomatic hypotension or hypoglycemia. There is also a theoretical risk that due to capability of propranolol crossing the blood-brain barrier, it may potentially influence the neurodevelopmental or cognitive development [2, 46, 47].

A new propranolol (PRN) delivery system has been developed which is encapsulated in mesoporous silica nanoparticles (MSN). The original nanoparticles are then processed with polyvinyl alcohol (PVA) to form PVA-MSN-PRN nanoparticles. This novel nano-drug delivery system has been observed to have high therapeutic efficacy, low cytotoxicity, and such drugs may be administered more seldom, which makes it a promising strategy IH treatment [53].

In small, uncontrolled studies, other  $\beta$ -blockers such as atenolol and nadolol were also effective in the treatment of infantile hemangiomas. It has been shown that atenolol and nadolol have a comparable or superior efficacy to propranolol with fewer side effects [54, 55]. As atenolol and nadolol are hydrophilic they do not cross the blood-brain barrier, theoretically they may be associated with a lower risk of CNS side-effects. Furthermore, atenolol is a selective  $\beta_1$ -antagonist, which is why it has a lower risk of bronchospasm and hypoglycemia [54]. Nadolol is a nonselective blocker without sympathomimetic activity and with mild myocardial depressant activity. However, nadolol is excreted unchanged mostly via the gastrointestinal tract, there is a potential risk that any process that slows gastrointestinal transit may lead to reabsorption and accumulation [55].

Topical treatment with 0.5% timolol maleate, a non-selective  $\beta$ -blocker, is effective in cases of superficial IH [56, 57]. The studies conducted showed that therapy with topical timolol is as effective as oral propranolol for superficial IH [57]. It has also a lower rate of adverse events (3.0%), mostly local and mild, although exceptionally/rarely, bradycardia, sleep disturbances, and bronchospasm have been reported. Topical therapy with timolol is not recommended in thick and deep IHs due to low effectiveness and higher risk of systemic complications. In the future, topical timolol may play a role in sequential therapy to shorten the duration of propranolol therapy [58, 59].

Corticosteroids have been the mainstay therapy for years, but due to the associated risk and adverse effects, they are no longer considered as the primary treatment [2]. Oral prednisolone or prednisone are now recommended for treating IHs only in case of

nym kierowaniu pacjentów do ośrodka referencyjnego lekarze podstawowej opieki zdrowotnej mogą korzystać z algorytmu Infantile Hemangioma Referral Score [48]. Przy określaniu, którzy pacjenci wymagają leczenia, pomocna jest skala oceny aktywności naczynek (*Hemangioma Activity Score (HAS)*), natomiast w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie przydatna jest skala oceny stopnia nasilenia naczynek (*Hemangioma Severity Scale (HSS)*) [49, 50].

Lekiem pierwszego wyboru w IHs wymagających leczenia ogólnego jest nieselektywny lek  $\beta$ -adrenolityczny – propranolol. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania propranololu w leczeniu IHs potwierdzono w kilku kontrolowanych badaniach z randomizacją [51, 52]. Propranolol jest lekiem zatwierdzonym w 2014 roku przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (*Food and Drug Administration – FDA*) oraz Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency – EMA*) we wskazaniami do leczenia naczynek wczesnodziecięcych [47].

Przed podjęciem leczenia u wszystkich pacjentów konieczne jest zebranie szczegółowego wywiadu, a także badanie przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem układu krążenia i płuc. Wyjściowe badanie stężenia glukozy jest konieczne wyłącznie u wcześniaków, niemowląt z niską masą ciała lub dodatnim wywiadem w kierunku hipoglikemii lub zaburzeń karmienia [46]. Badanie elektrokardiograficzne jest wskazane u niemowląt z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku arytmii, jeśli badanie kliniczne budzi podejrzenie zaburzeń rytmu serca, oraz u niemowląt z utratą przytomności w wywiadzie. Badanie echokardiograficzne nie jest konieczne, ale należy je rozważyć u wszystkich pacjentów z nieprawidłowościami układu krążenia stwierdzonymi w badaniu przedmiotowym lub u pacjentów z naczynekami segmentarnymi [46, 47].

W leczeniu doustnie propranololem początkowo zalecana jest dawka dobowo 1 mg/kg w 2–3 dawkach podzielonych. Dawkę można zwiększyć do maksymalnie 3 mg/kg na dobę [46]. Odsetek pacjentów, u których obserwowano poprawę po 6 miesiącach terapii propranololem w dawce 2–3 mg/kg/dobę, wynosił 96–98%. Leczenie doustnie propranololem należy rozpocząć w fazie proliferacji, choć lek może także przynieść poprawę, jeśli zostanie wdrożony po ukończeniu przez dziecko 9–12 miesięcy życia. Terapia trwa do 12.–18. miesiąca [49, 50]. Zgodnie z zaleceniami europejskiej grupy ekspertów rozpoczęcie leczenia w warunkach szpitalnych jest wskazane u wszystkich niemowląt poniżej 2. miesiąca życia (lub do 3. miesiąca życia; brak konsensusu), niemowląt o masie ciała poniżej 3,5 kg, wszystkich niemowląt z naczyniakiem zagrażającym życiu, dzieci z chorobami układu krążenia, płuc lub utrzymującymi się zaburzeniami stężenia glukozy we krwi oraz u niemowląt z niedostateczną opieką. U starszych pacjentów pediatrycznych leczenie można rozpocząć w trybie ambulatoryjnym, monitorując układ krążenia (wykonując pomiary częstości

contraindications or an inadequate response to oral propranolol. If hemangioma is localized in certain critical anatomic locations e.g. the lip, clinicians should consider using an intralesional injection of triamcinolone and/or betamethasone [2, 60, 61].

The outcomes of studies dealing with the use of laser therapy in IH are heterogenous. The 595 nm pulsed dye laser (PDL) is most frequently used for superficial IH, while the Nd:YAG with a longer wavelength of 1064 nm is more suitable for deeper forms of IH [46, 47]. It has been established that the use of vascular laser for the treatment of telangiectasia after regression of IH is effective [46, 62, 63].

## CONCLUSIONS

During the past decade, knowledge about infantile hemangioma has made a tremendous progress. The pathophysiology of IHs is currently better understood, new risk factors have been defined, and a wide variety of clinical pictures has been described. Finally,  $\beta$  blockers were identified as an effective therapy for infantile hemangioma and has opened up a new therapeutic option.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

czynności serca i ciśnienia tętniczego wyjściowo oraz po upływie 1 i 2 godzin) [46]. Autorzy amerykańscy ustalili, że hospitalizacja i monitorowanie układu krążenia nie są konieczne w celu rozpoczęcia terapii propranololem u zdrowych niemowląt, urodzonych o czasie, w wieku postkonceptyjnym powyżej 45. tygodnia, z prawidłową masą ciała, ustalonym sposobem karmienia, przyrostami masy ciała i odpowiednią opieką [2]. Po przerwaniu leczenia nawrót choroby występuje u 10–15% pacjentów. Naczyniaki segmentarne i głębokie charakteryzują się zwiększonym ryzykiem nawrotu. Można je obniżyć, wydłużając okres leczenia u niemowląt zaliczanych do grupy ryzyka. Do najczęstszych (20–25%) działań niepożądanych występujących podczas leczenia propranololem należą zaburzenia snu, senność i drażliwość. U mniej niż 1% pacjentów występuje skurcz oskrzeli lub zapalenie oskrzelików oraz bezobjawowe niedociśnienie tętnicze. W rzadkich przypadkach obserwowane są ciężkie działania niepożądane, m.in. bradykardia, ujawnienie nierozpoznanego wcześniej bloku przedsionkowo-komorowego, objawowe niedociśnienie tętnicze lub hipoglikemia. Istnieje również teoretyczne ryzyko, że ze względu na zdolność przekraczania bariery krew–mózg propranolol może wpływać na rozwój neurologiczny lub kognitywny [2, 46, 47].

Opracowano nowy system nośnikowy dla propranololu (PRN), wykorzystujący proces enkapsulacji z zastosowaniem nanocząsteczek krzemionki mezooporowatej (MSN). Wyjściowe nanocząsteczki są poddawane przetwarzaniu przy użyciu alkoholu poliwinylowego (PVA) w celu wytworzenia nanocząsteczek PVA-MSN-PRN. Ustalono, że ten innowacyjny system dostarczania nanoleków charakteryzuje się wysoką skutecznością terapeutyczną i niską cytotoksycznością oraz umożliwia rzadsze podawanie leku. Dzięki tym zaletom należy uznać go za obiecującą strategię leczenia IHs [53].

W obejmujących niewielką liczbę pacjentów badaniach niekontrolowanych inne  $\beta$ -adrenolityki, m.in. atenolol i nadolol, wykazały również skuteczność w leczeniu naczyniaków niemowląt. Ustalono, że skuteczność atenololu i nadololu jest porównywalna ze skutecznością propranololu, a nawet wyższa, a liczba działań niepożądanych mniejsza [54, 55]. Atenolol i nadolol mają właściwości hydrofilowe i nie przekraczają bariery krew–mózg, a zatem teoretycznie mogą wiązać się z mniejszym ryzykiem występowania działań niepożądanych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Ponadto atenolol należy do selektywnych antagonistów receptora  $\beta_1$ , co oznacza, że jego stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia skurczu oskrzeli i hipoglikemii [54]. Nadolol jest nieselektywnym lekiem  $\beta$ -adrenolitycznym, który nie wywołuje efektu sympatykomimetycznego, ale odznacza się łagodnym działaniem depresyjnym na mięsień sercowy. Należy jednak zaznaczyć, że nadolol jest usuwany z organizmu poprzez wydalanie w postaci niezmiennionej, głównie przez przewód pokarmowy. Istnieje zatem potencjalne ryzyko, że każdy proces spowal-

niający tranzyt jelitowy może prowadzić do reabsorpcji i gromadzenia się leku [55].

U pacjentów z naczyńniakami powierzchownymi skuteczne jest także leczenie miejscowe z zastosowaniem 0,5% maleinianu tymololu, który również należy do grupy nieselektywnych leków  $\beta$ -adrenolitycznych [56, 57]. Przeprowadzone badania wykazały, że u pacjentów z powierzchownymi IHs leczenie miejscowe tymololem jest równie skuteczne jak terapia doustna propranololem [57]. Wiąże się również z mniejszym odsetkiem zdarzeń niepożądanych (3,0%). Są to głównie objawy miejscowe o łagodnym przebiegu, choć w bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano także występowanie bradykardii, zaburzeń snu i skurczu oskrzeli. Leczenie miejscowe z zastosowaniem tymololu nie jest zalecane w przypadku naczyńniaków niemowląt o dużej grubości oraz naczyńniaków niemowląt głębokich ze względu na niską skuteczność i większe ryzyko wystąpienia powikłań ogólnoustrojowych. W przyszłości miejscowo stosowany tymolol może odgrywać rolę w terapii sekwencyjnej, umożliwiając skrócenie czasu leczenia propranololem [58, 59].

Przez wiele lat filarem leczenia były glikokortykosteroidy, ale ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nie są już stosowane jako leki pierwszego rzutu [2]. Prednizon lub prednizolon jest obecnie zalecany tylko w przypadku, kiedy występują przeciwwskazania do leczenia propranololem. Jeśli naczyńniak jest umiejscowiony w okolicy kluczowych struktur anatomicznych, np. na wardze, lekarze powinni rozważyć doogniskowe podawanie triamcynolonu i/lub betametonu [2, 60, 61].

Wyniki badań dotyczących stosowania laseroterapii w leczeniu IHs są niespójne. Pulsacyjny laser barwnikowy (PDL) o długości fali 595 nm jest najczęściej stosowany w leczeniu powierzchownych IHs, natomiast laser Nd:YAG o dłuższej fali 1064 nm jest bardziej odpowiedni w terapii głębiej położonych IHs [46, 47]. Potwierdzono także skuteczność lasera naczyniowego w leczeniu teleangiektazji po ustąpieniu IHs [46, 62, 63].

---

## WNIOSKI

---

Na przestrzeni ostatniego dziesięciolecia nastąpił ogromny rozwój wiedzy w dziedzinie naczyńniaków niemowląt. Lepiej poznano patofizjologię tej jednostki chorobowej, zdefiniowano nowe czynniki ryzyka i opisano różne postacie kliniczne naczyńniaków niemowląt. Wykazano także, że naczyńniaki niemowląt można skutecznie leczyć  $\beta$ -adrenolitykami, co otworzyło nowe opcje terapeutyczne.

---

## KONFLIKT INTERESÓW

---

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## References Piśmiennictwo

- Munden A, Butschek R, Tom W.L., Marshall J.S., Poeltler D.M., Krohne S.E., et al.: Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol* 2014, 170, 907-913.
- Krowchuk D.P., Frieden I.J., Mancini A.J., Darrow D.H., Blei F., Greene A.K., et al.: Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2019, 143, e20183475.
- Wassef M., Blei F., Adams D., Alomari A., Baselga E., Berenstein A., et al.: Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015, 136, e203-e214.
- Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garzon M.C., Horii K.A., et al.: Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006, 118, 882-887.
- Kilcline C., Frieden I.J.: Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008, 25, 168-173.
- Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garzon M.C., Horii K.A., et al.: Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007, 150, 291-294.
- Goelz R., Poets C.F.: Incidence and treatment of infantile haemangioma in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015, 100, F85-91.
- Castrén E., Salminen P., Gissler M., Stefanovic V., Pitkäranta A., Klockars T.: Risk factors and morbidity of infantile haemangioma: preterm birth promotes ulceration. *Acta Paediatr* 2016, 105, 940-945.
- Campbell J.M., Banta-Wright S.A.: Neonatal skin disorders: a review of selected dermatologic abnormalities. *J Perinat Neonatal Nurs* 2000, 14, 63-83.
- Blei F., Walter J., Orlow S.J., Marchuk D.A.: Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait. *Arch Dermatol* 1998, 134, 718-722.
- Walter J.W., North P.E., Waner M., Mizeracki A., Blei F., Walker J.W., et al.: Somatic mutation of vascular endothelial growth factor receptors in juvenile hemangioma. *Genes Chromosomes Cancer* 2002, 33, 295-303.
- Boye E., Yu Y., Paranya G., Mulliken J.B., Olsen B.R., Bischoff J.: Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas. *J Clin Invest* 2001, 107, 745-752.
- Nguyen V.A., Fűrhapter C., Romani N., Weber F., Sepp N.: Infantile hemangioma is a proliferation of beta 4-negative endothelial cells adjacent to HLA-DR-positive cells with dendritic cell morphology. *Hum Pathol* 2004, 35, 739-744.
- Bielenberg D.R., Bucana C.D., Sanchez R., Mulliken J.B., Folkman J., Fidler I.J.: Progressive growth of infantile cutaneous hemangiomas is directly correlated with hyperplasia and angiogenesis of adjacent epidermis and inversely correlated with expression of the endogenous angiogenesis inhibitor, IFN-beta. *Int J Oncol* 1999, 14, 401-408.
- Yu Y., Flint A.F., Mulliken J.B., Wu J.K., Bischoff J.: Endothelial progenitor cells in infantile hemangioma. *Blood* 2004, 103, 1373-1375.
- Ritter M.R., Dorrell M.L., Edmonds J., Friedlander S.F., Friedlander M.: Insulin-like growth factor 2 and potential regulators of hemangioma growth and involution identified by large-scale expression analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99, 7455-7460.
- Colonna V., Resta L., Napoli A., Bonifazi E.: Placental hypoxia and neonatal haemangioma: clinical and histological observations. *Br J Dermatol* 2010, 162, 208-209.
- de Jong S., Itinteang T., Withers A.H., Davis P.F., Tan S.T.: Does hypoxia play a role in infantile hemangioma? *Arch Dermatol Res* 2016, 308, 219-227.
- North P.E., Waner M., Mizeracki A., Mrak R.E., Nicholas R., Kincannon J., et al.: A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol* 2001, 137, 559-570.
- Herbert A., Ng H., Jessup W., Kockx M., Cartland S., Thomas S.R., et al.: Hypoxia regulates the production and activity of glucose transporter-1 and indoleamine 2,3-dioxygenase in monocyte-derived endothelial-like cells: possible relevance to infantile haemangioma pathogenesis. *Br J Dermatol* 2011, 164, 308-315.
- Drolet B.A., Frieden I.J.: Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol* 2010, 146, 1295-1299.
- Itinteang T., Withers A.H., Davis P.F., Tan S.T.: Biology of infantile hemangioma. *Front Surg* 2014, 1, 38.
- Barnés C.M., Huang S., Kaipainen A., Sanoudou D., Chen E.J., Eichler G.S., et al.: Evidence by molecular profiling for a placental origin of infantile hemangioma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, 102, 19097-19102.
- Itinteang T., Brasch H.D., Tan S.T., Day D.J.: Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile hemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011, 64, 759-765.
- Fiseller T.J., Lijnen P., Monnens L., van Munster P., Jansen M., Peer P.: Levels of renin, angiotensin I and II, angiotensin-converting enzyme and aldosterone in infancy and childhood. *Eur J Pediatr* 1983, 141, 3-7.
- Broughton Pipkin F., Smales O.R., O'Callaghan M.: Renin and angiotensin levels in children. *Arch Dis Child* 1981, 56, 298-302.
- Stephenson T.J., Broughton Pipkin F., Elias-Jones A.C.: Factors influencing plasma renin and renin substrate in premature infants. *Arch Dis Child* 1991, 66, 1150-1154.
- Bruckner A.L., Frieden I.J.: Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003, 48, 477-493.
- Drolet B.A., Esterly N.B., Frieden I.J.: Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999, 341, 173-181.
- Léauté-Labrèze C., Harper J.L., Hoeger P.H.: Infantile haemangioma. *Lancet* 2017, 390, 85-94.
- Rodríguez Bandera A., Sebaratnam D.F., Wargon O., Wong L.C.: Infantile hemangioma. Part 1: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. *J Am Acad Dermatol* 2021, 85, 1379-1392.
- Baselga E., Roe E., Coulie J., Muñoz F.Z., Boon L.M., McCuaig C., et al.: Risk factors for degree and type of sequelae after involution of untreated hemangiomas of infancy. *JAMA Dermatol* 2016, 152, 1239-1243.
- Couto R.A., Maclellan R.A., Zurakowski D., Greene A.K.: Infantile hemangioma: clinical assessment of the involuting phase and implications for management. *Plast Reconstr Surg* 2012, 130, 619-624.
- Chang L.C., Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garzon M.C., et al.: Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008, 122, 360-367.
- Hand J.L., Frieden I.J.: Vascular birthmarks of infancy: resolving nosologic confusion. *Am J Med Genet* 2002, 108, 257-264.

36. **Frieden I.J., Eichenfield L.F., Esterly N.B., Geronemus R., Mallory S.B.:** Guidelines of care for hemangiomas of infancy. *American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. J Am Acad Dermatol* 1997, 37, 631-637.
37. **Chiller K.G., Passaro D., Frieden I.J.:** Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002, 138, 1567-1576.
38. **Haggstrom A.N., Lammer E.J., Schneider R.A., Marcucio R., Frieden I.J.:** Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 2006, 117, 698-703.
39. **Garzon M.C., Epstein L.G., Heyer G.L., Frommelt P.C., Orbach D.B., Baylis A.L., et al.:** PHACE syndrome: consensus-derived diagnosis and care recommendations. *J Pediatr* 2016, 178, 24-33.
40. **Chamlin S.L., Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Frieden I.J., Garzon M.C., et al.:** Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr* 2007, 151, 684-689.
41. **Schwartz S.R., Blei F., Ceisler E., Steele M., Furlan L., Kodsi S.:** Risk factors for amblyopia in children with capillary hemangiomas of the eyelids and orbit. *J AAPOS* 2006, 10, 262-268.
42. **Thomas M.W., Burkhart C.N., Vaghani S.P., Morrell D.S., Wagner A.M.:** Failure to thrive in infants with complicated facial hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2012, 29, 49-52.
43. **Schneider M.H., Garcia C.F.V., Aleixo P.B., Kiszewski A.E.:** Congenital cutaneous pyogenic granuloma: report of two cases and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2019, 46, 691-697.
44. **Țarcă E., Cojocaru E., Roșu S.T., Butnariu L.I., Plămădeală P., Moisă Ș.M.:** Differential diagnosis difficulties related to infantile hemangioma – case report and literature review. *Rom J Morphol Embryol* 2019, 60, 1375-1379.
45. **Sznurkowska K., Wyrzykowski D., Kamińska B.:** Naczyniaki u dzieci – problem interdyscyplinarny. *Forum Med Rodz* 2011, 5, 460-467.
46. **Hoeger P.H., Harper J.L., Baselga E., Bonnet D., Boon L.M., Ciofi Degli Atti M., et al.:** Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr* 2015, 174, 855-865.
47. **Sebaratnam D.F., Rodríguez Bandera A.L., Wong L.F., Wargon O.J.:** Infantile hemangioma. Part 2: Management. *J Am Acad Dermatol* 2021, 85, 1395-1404.
48. **Leaute-Labreze C., Baselga Torres E., Weibel L., Boon L.M., El Hachem M., van der Vleuten C., et al.:** The infantile hemangioma referral score: a validated tool for physicians. *Pediatrics* 2020, 145, e20191628.
49. **Janmohamed S.R., de Waard-van der Spek F.B., Madern G.C., de Laat P.C., Hop W.C., Oranje A.P.:** Scoring the proliferative activity of haemangioma of infancy: the Haemangioma Activity Score (HAS). *Clin Exp Dermatol* 2011, 36, 715-723.
50. **Moyakine A.V., Herwegen B., van der Vleuten C.J.M.:** Use of the Hemangioma Severity Scale to facilitate treatment decisions for infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2017, 77, 868-873.
51. **Hogeling M., Adams S., Wargon O.:** A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011, 128, e259-e266.
52. **Léauté-Labreze C., Hoeger P., Mazereeuw-Hautier J., Guibaud L., Baselga E., Posiunas G., et al.:** A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 2015, 372, 735-746.
53. **Wu H., Wang X., Zheng J., Zhang L., Li X., Yuan W.E., et al.:** Propranolol-loaded mesoporous silica nanoparticles for treatment of infantile hemangiomas. *Adv Healthc Mater* 2019, 8, e1801261.
54. **Bayart C.B., Tamburro J.E., Vidimos A.T., Wang L., Golden A.B.:** Atenolol versus propranolol for treatment of infantile hemangiomas during the proliferative phase: a retrospective noninferiority study. *Pediatr Dermatol* 2017, 34, 413-421.
55. **Pope E., Chakkittakandiyil A., Lara-Corrales I., Maki E., Weinstein M.:** Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. *Br J Dermatol* 2013, 168, 222-224.
56. **Semkova K., Kazandjieva J.:** Topical timolol maleate for treatment of infantile haemangiomas: preliminary results of a prospective study. *Clin Exp Dermatol* 2013, 38, 143-146.
57. **Moehrl M., Léauté-Labreze C., Schmidt V., Röcken M., Poets C.F., Goelz R.:** Topical timolol for small hemangiomas of infancy. *Pediatr Dermatol* 2013, 30, 245-249.
58. **Marey H.M., Elmazar H.F., Mandour S.S., Khairy H.A.:** Combined oral and topical beta blockers for the treatment of early proliferative superficial periocular infantile capillary hemangioma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2018, 55, 37-42.
59. **Muñoz-Garza F.Z., Ríos M., Roé-Crespo E., Bernabeu-Wittel J., Montserrat-García M.T., Puig L., et al.:** Efficacy and safety of topical timolol for the treatment of infantile hemangioma in the early proliferative stage: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2021, 157, 583-587.
60. **Couto J.A., Greene A.K.:** Management of problematic infantile hemangioma using intralesional triamcinolone: efficacy and safety in 100 infants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014, 67, 1469-1474.
61. **Greene A.K., Couto R.A.:** Oral prednisolone for infantile hemangioma: efficacy and safety using a standardized treatment protocol. *Plast Reconstr Surg* 2011, 128, 743-752.
62. **Kwon S.H., Choi J.W., Byun S.Y., Kim B.R., Park K.C., Youn S.W., et al.:** Effect of early long-pulse pulsed dye laser treatment in infantile hemangiomas. *Dermatol Surg* 2014, 40, 405-411.
63. **Satterfield K.R., Chambers C.B.:** Current treatment and management of infantile hemangiomas. *Surv Ophthalmol* 2019, 64, 608-618.

Received: 10.05.2022

Accepted: 25.07.2022

Otrzymano: 10.05.2022 r.

Zaakceptowano: 25.07.2022 r.

---

#### How to cite this article

Kurzeja M., Pawlik K., Sienicka A., Olszewka M., Rudnicka L.: Infantile hemangioma. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2022, 107, 204–216. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.120178>.