

Rubrica iconografica

L.C. maschio, nato a termine da gravidanza normodecorsa, viene inviato alla nostra attenzione all'età di 16 giorni per il progressivo aumento di numero e di dimensioni di lesioni cutanee già presenti alla nascita. All'esame obiettivo si apprezzano lesioni rilevate di colore rosso-violaceo con aspetto angiomatico, di dimensioni comprese tra 2 mm e 3 cm, diffuse sulla cute di tutto il corpo e sulla mucosa orale (*Figura 1*). Gli esami ematobiochimici evidenziano valori normali, a eccezione di un modesto aumento della bilirubina (7,3 mg/dl) e delle transaminasi (AST 98 U/l, ALT 64 U/l). Il sangue occulto nelle feci risulta negativo.

Le manifestazioni cutanee sono interpretate come angiomi. Vengono pertanto avviate indagini indirizzate a rilevare l'eventuale interessamento di altri organi. L'ecografia dell'addome evidenzia lieve epatomegalia a ecostruttura irregolare per la presenza di neoformazioni multiple con aspetto disomogeneo e diametro variabile da pochi mm a 2 cm, da riferire verosimilmente a emangiomi. All'ecocolordoppler le formazioni di diametro maggiore mostrano ipervascolarità e connessione con la vascolarizzazione reflua epatica. La radiografia del torace mostra piccole opacità nodulari nei campi polmonari medio-basali di destra, compatibili con emangiomi. L'ecocardiogramma mostra buona funzione ventricolare e valvolare, presenza di tre masse non ostruttive di circa 5 mm di diametro nel setto interventricolare e a livello subepicardico della punta, minimo versamento pericardico. La risonanza magnetica dell'addome evidenzia a livello epatico presenza di lesioni multiple ipervascolarizzate con aspetto di angiomi, di dimensioni comprese tra pochi mm e 3 cm circa; in corrispondenza delle due lesioni maggiori (rispettivamente di 3,3 cm e di 1,8 cm), in prossimità delle vene sovraepatiche, si riscontrano rami vascolari plessiformi ectasici intralesionali (*Figure 2 e 3*). L'ecografia transfontanellare e la risonanza magnetica dell'encefalo risultano nella norma.

Qual è la diagnosi?

DERMATOLOGIA NEONATALE

STEFANO NOBILE, PATRIZIA OSIMANI, ANTONIO ZOPPI,*
FERNANDO MARIA DE BENEDICTIS

Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona
*UO di Pediatria, Ospedale di Osimo



Figura 1

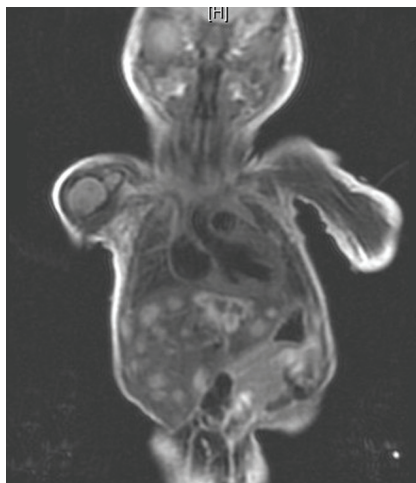


Figura 2

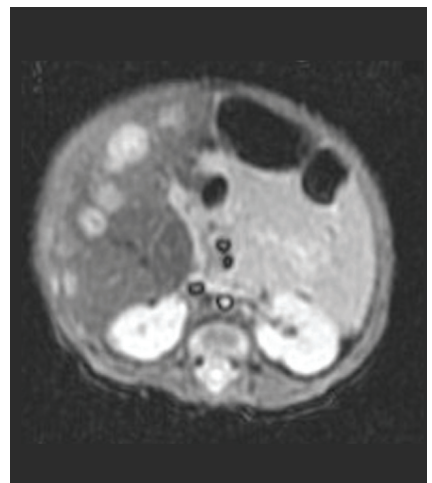


Figura 3

Rubrica iconografica

EMANGIOMATOSI NEONATALE DIFFUSA

Le indagini depongono per una forma di emangiomatosi neonatale diffusa (END), in quanto è presente interessamento di almeno tre organi/apparati. In questi casi, a causa dell'elevato rischio di complicanze (emorragie, coagulazione intravascolare disseminata, insufficienza d'organo ecc.) e di mortalità, è raccomandato un trattamento immediato allo scopo di prevenire la progressione della malattia o di indurre la regressione. Viene pertanto iniziata terapia con prednisone (2,7 mg/kg/die per 4 settimane con progressiva riduzione della dose) e avviato follow-up. L'esame clinico e le indagini strumentali nei mesi seguenti permettono di apprezzare l'iniziale stabilizzazione e la successiva riduzione di dimensione sia delle lesioni cutanee che di quelle profonde (Figura 4). Dopo 6 mesi la radiografia del torace risulta normale; l'ecografia dell'addome evidenzia soltanto la presenza di una formazione angiomatosa con diametro di 9 mm in prossimità della vena sovraepatica sinistra; l'ecocardiogramma mostra normale funzione cardiaca e due lesioni residue a livello subpericardico, di dimensioni ridotte (4 x 3 mm e 1,5 x 1,5 mm) rispetto a quanto segnalato in origine.



Figura 4

Discussione

Gli emangiomi rappresentano i più comuni tumori benigni in età pediatrica e si manifestano in circa l'1% dei neonati. La trasmissione è sporadica o più raramente autosomica dominante. Le lesioni si riscontrano più frequentemente nel sesso femminile, nei prematuri e nei nati da madri alle quali è stata eseguita una biopsia dei villi coriali. Le lesioni in genere sono solitarie, con diametro compreso tra alcuni millimetri e vari centimetri, e solo occasionalmente multiple (emangiomatosi). La localizzazione può essere superficiale e/o a carico degli organi interni. Nel caso di interessamento cutaneo, le sedi preferenziali sono la testa e il collo; le localizzazioni più comuni di interessamento profondo sono invece fegato, polmoni, cervello, intestino, occhi, laringe e cuore. Gli emangiomi solitamente sono già presenti alla nascita o compaiono entro il primo mese di vita. Le lesioni sono caratterizzate da una fase di crescita nei primi 6-12 mesi, da una successiva stabilizzazione e da una graduale involuzione durante l'età scolare, talora con discromie o cicatrici cutanee residue.

La patogenesi degli emangiomi non è ancora ben chiara, ma si ipotizza che il fattore principale sia un'aumentata e incontrollata espressione di fattori angiogenici (VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*; FGF: *Fibroblast Growth Factor*; le

molecole di adesione VCAM-1 e E-selectina; la molecola di adesione intercellulare 3)^{1,2}.

Le complicanze sono legate alla localizzazione, alle dimensioni e all'estensione delle lesioni. In caso di lesioni superficiali, le più comuni sono l'ulcerazione e la sovrainfezione, responsabile di celluliti, osteomieliti e sepsi. Gli emangiomi localizzati nelle alte vie aeree possono causare ostruzione e insufficienza respiratoria. Quelli epatici, specie se grandi o diffusi nel parenchima, possono indurre epatomegalia e insufficienza cardiaca ad alta portata come conseguenza dell'elevato flusso vascolare. Emangiomi di notevoli dimensioni sono responsabili della sindrome di Kasabach-Merritt, caratterizzata da anemia emolitica, piastrinopenia e occasionale coagulopatia da consumo. Sono state inoltre descritte rare sindromi associate, come la sindrome PHACES (*Posterior fossa malformations, Hemangiomas, Arterial abnormalities, Cardiac anomalies, Eye abnormalities, Sternal cleft/supraumbilical raphe*)³.

L'emangiomatosi neonatale è caratterizzata dalla presenza di emangiomi multipli e può essere distinta in due forme: l'*emangiomatosi neonatale benigna* (ENB), caratterizzata da coinvolgimento cutaneo isolato, involuzione delle lesioni nei primi 2 anni di vita e buona prognosi, e l'*emangiomatosi neonatale disseminata* (END), con coinvolgimento di almeno tre apparati e ad elevata mortalità (40-80%), in media a 10 settimane di vita. Lopriore e coll.⁴ recentemente hanno proposto di includere nell'ambito dell'END anche le forme con interessamento di due apparati, in quanto la prognosi non sarebbe differente. Definire l'estensione delle lesioni è molto importante in quanto il rischio di mortalità è più elevato nei pazienti con interessamento di cinque o più organi e in caso di insufficienza cardiaca. I casi di END descritti in letteratura sono relativamente rari (circa 90 casi con interessamento di almeno tre organi e 70 casi con coinvolgimento di due organi). Il trattamento della END si avvale di diverse possibilità terapeutiche. Ad esclusione della terapia steroidea, l'esperienza con altri farmaci è limitata a pochi casi. La somministrazione di steroidi per il trattamento dell'emangiomatosi è stata proposta per la prima volta nel 1968 al-

lo scopo di rallentare la proliferazione vascolare⁵. Il dosaggio consigliato di prednisone è di 2-3 mg/kg/die per un periodo di 6-8 settimane, seguito da una graduale riduzione della dose in base all'evoluzione clinica⁶. Una risposta clinica si ottiene in una percentuale variabile dal 18% (in presenza di grave interessamento epatico) al 90% dei pazienti⁷. In alcuni casi la riduzione del dosaggio può comportare una recidiva. Nei casi ad elevato rischio di letalità e nella sindrome di Kasabach-Merritt è stato suggerito l'uso di metilprednisolone ad alto dosaggio (30 mg/kg/die ev)^{8,9}.

Un recente studio di confronto tra terapia steroidea orale (2 mg/kg/die per 3 mesi, con successiva riduzione per ulteriori 3-6 mesi) e boli di steroidi (30 mg/kg/die per 3 giorni al mese, per 3 mesi) in pazienti con emangiomi di grandi dimensioni ha dimostrato una maggiore efficacia della terapia orale, ma con un'aumentata incidenza di effetti collaterali¹⁰. Il riscontro di una significativa correlazione tra marker angiogenici (VCAM-1 ed endogline) e parametri di miglioramento clinico ha indotto a proporre l'utilizzo di tali marker per monitorare la risposta terapeutica.

L'interferone (IFN)-alfa agisce riducendo l'espressione del FGF nelle cellule endoteliali ed è stato utilizzato, sia nella forma alfa-2a che alfa-2b, nel trattamento di emangiomi resistenti agli steroidi¹¹. Il farmaco viene somministrato per via sottocutanea al dosaggio di 3 milioni di unità/m²/die per una durata media di 10 settimane. Una buona risposta clinica si ottiene in circa il 60% dei casi. I pazienti trattati precedentemente con steroidi sembrano rispondere meglio alla terapia con IFN. I due farmaci non hanno comunque effetto sinergico e pertanto non dovrebbero essere somministrati contemporaneamente.

Gli emangiomi trattati con IFN-alfa descritti in letteratura sono pochi (6 pazienti con END e 45 con altre forme di emangiomatosi). L'effetto avverso più importante (circa 20% dei casi) che limita l'uso di IFN-alfa in pediatria è lo sviluppo di diplegia spastica, potenzialmente irreversibile¹². Per tale motivo è sempre

necessario attuare un attento follow-up neurologico. Altri effetti tossici meno importanti e reversibili sono costituiti da neutropenia, anemia, leucocitosi, ipotroidismo, aumento delle transaminasi, alopecia. La mortalità riportata durante il trattamento è di circa il 15%¹³.

Alcuni immunosoppressori hanno manifestato una documentata attività anti-angiogenetica. La ciclofosfamida è stata finora impiegata nella terapia dell'END su una decina di pazienti^{2,14}. La dose solitamente utilizzata è 10 mg/kg/die ev per 4 giorni consecutivi, in concomitanza al MESNA (2-mercaptoetansulfonato di sodio) (10 mg/kg/die) allo scopo di prevenire la cistite emorragica. La regressione delle lesioni si è ottenuta nella maggior parte dei casi, ma talora sono stati necessari più cicli di trattamento. La ciclofosfamida può indurre diversi effetti tossici (cistite emorragica, necrosi ossea avascolare, cardiomiopatia, fibrosi polmonare, danni alle gonadi, neoplasie secondarie), ma la brevità della terapia rende meno probabile tali sequele. L'uso della vincristina nell'emangiomatosi infantile (1 mg/m²/settimana ev per una durata media di 5 mesi) è stato descritto in 12 pazienti con buona risposta nella maggior parte dei casi, ma l'esperienza in età neonatale è limitatissima^{15,16}. Considerando il numero dei casi trattati, la durata del trattamento, gli effetti collaterali, l'indice di mortalità e il costo delle differenti modalità terapeutiche, la ciclofosfamida viene indicata come il farmaco da preferire nelle forme di END resistenti agli steroidi².

La terapia radiante, penalizzata da una scarsa risposta clinica e da elevati effetti collaterali, non viene più considerata tra le opzioni terapeutiche². L'embolizzazione dell'arteria epatica e la chirurgia epatica sono da riservare a casi selezionati, ma le due tecniche sono entrambe gravate da una mortalità non trascurabile².

Indirizzo per corrispondenza:

Fernando Maria de Benedictis
e-mail: debenedictis@ao-salesi.marche

Bibliografia

- Walker Metry D, Hebert AA. Benign cutaneous vascular tumors of infancy. *Arch Dermatol* 2000;136:905-14.
- Gottschling S, Schneider G, Meyer S, Reinhard H, Dill-Mueller D, Graf N. Two infants with life-threatening diffuse neonatal hemangiomas treated with cyclophosphamide. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:239-42.
- Drolet B, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999;341:173-81.
- Lopriore E, Markhorst DG. Diffuse neonatal hemangiomas: new views on diagnostic criteria and prognosis. *Acta Paediatr* 1999;88:93-7.
- Fost NC, Esterly NB. Successful treatment of juvenile hemangiomas with prednisone. *J Pediatr* 1969;72:351-7.
- George ME, Sharma V, Jacobson J, Simon S, Nopper AJ. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Arch Dermatol* 2004;140:963-9.
- Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics* 1990;85:491-8.
- Ozsoylu S. Megadose methylprednisolone for diffuse infantile haemangiomas. *Eur J Pediatr* 1992;15:389.
- Uysal KM, Olgun N, Erbay A, Sarioluglu F. High-dose oral methylprednisolone therapy in childhood hemangiomas. *Pediatr Hematol Oncol* 2001;18:335-41.
- Pope E, Krafchik BR, Macarthur C, et al. Oral versus high-dose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007;6:1239-47.
- Chang E, Boyd A, Nelson CC, et al. Successful treatment of infantile hemangiomas with interferon-[alpha]-2b. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:237-44.
- Barlow CF, Priebe CJ, Mulliken JB, et al. Spastic diplegia as a complication of interferon alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy. *J Pediatr* 1996;132:527-30.
- Boon LM, Burrows PE, Palfiel HJ, et al. Hepatic vascular anomalies in infancy: a twenty-seven-year experience. *J Pediatr* 1996;129:346-54.
- Hurvitz SA, Hurvitz CH, Sloninsky L, Sanford MC. Successful treatment with cyclophosphamide of life-threatening diffuse hemangiomas involving the liver. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:527-32.
- Payarols JP, Masferrer JP, Bellvert CG. Treatment of life-threatening infantile hemangiomas with vincristine. *N Engl J Med* 1995;333:69.
- Wanankul S, Voramethkul W, Nuchprayoon I, Seksarn P. Diffuse neonatal hemangiomas: report of 5 cases. *J Med Assoc Thai* 2006;89:1297-303.