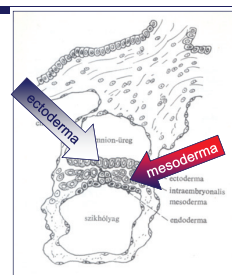


A HAEMANGIOMÁK ÉS VASCULARIS MALFORMÁCIÓK BÉTA-BLOKKOLÓ TERÁPIÁJA

Szalai Zsuzsanna
2013.03.19. Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS

- ✧ EPIDEMIOLÓGIA
- ✧ INCIDENCIA, PREVALENCIA
- ✧ ETIOLÓGIA, PATHOMECHANIZMUS
- ✧ GENETIKAI HÁTTÉR
- ✧ KLINIKAI FORMÁK
- ✧ DIFFERENCIÁL DIAGNOSZTIKA
- ✧ PROPRANOLOL TERÁPIA
- ✧ ELSŐ KÖZLÉSEK - TAPASZTALATOK

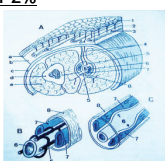


A kiserek elváltozásainak felosztása:

➤ Angiodysplasiák vagy vascularis malformatiók
➤ Haemangiómák

congenitalis AVM 1-2%

1. Bőr kapillárisok
2. Prekolektorok
3. Kolektorok
4. Perforáns vénák
5. Mély nyirok rendszer
6. Artériák
7. Kísérő vénák
8. Ér takaró

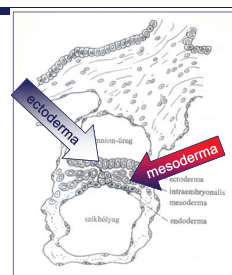


Haemangiomas and Vascular Malformations : R. Mattasi, D.A.Loose, M Vaghi; Springer 2009

EPIDEMIOLÓGIA

A leggyakoribb jóindulatú daganat csecsemőkorban

- ☐ Incidencia érett csecsemőkben: **10%**
- ☐ Incidencia koraszülöttekben 1000 g alatt: **22-30%**
- ☐ Incidencia 1500 g felett: **10%**
- ☐ A frekvencia nő:
 - ❖ az anyai életkorral
 - ❖ placenta previa
 - ❖ preeclampsia
 - ❖ chorion biopszia után



ETIOLÓGIA, PATHOMECHANIZMUS

- ☐ Sporadikus előfordulás
- ☐ Familiaris öröklődés (5q31-33 lokusz)
- ☐ Szomatikus mutáció → tumor szuppresszor gén működésének elvesztése → endothelsejtek gyors osztódása

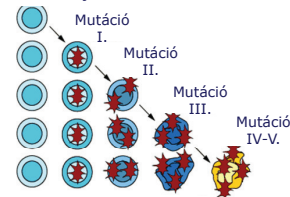


GÉNEK

a daganatok keletkezése /
a daganatok elleni védelem

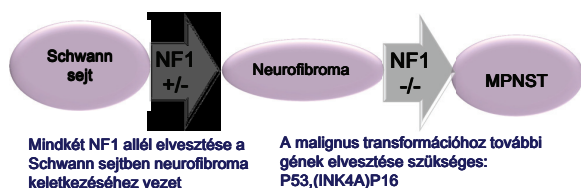
epigenetika

Normál sejt



onkogének,
tumor szuppresszor gének (TSG),
DNS repair gének

Evidence for loss of heterozygosity of 5q in sporadic haemangiomas:
are somatic mutations involved in haemangioma formation?
J Clin Pathol 2001;54:249-252 doi:10.1136/jcp.54.3.249



RICH
Rapidly Involuting Congenital Hemangioma

Rogers M, Lam A, Fischer G.
Sonographic findings in a series of rapidly
involuting congenital hemangiomas (RICH).
Pediatr Dermatol 2002; 19(1):5-11.

Klasszikus ICH
Infantilis Kapilláris Hemangioma

NICH
Non Involuting Congenital Hemangioma

Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM, Wassef M.
Kasabach-Ring syndrome: a rare cutaneous vascular
anomaly. Plast Reconstr Surg 2001; 107(7):1847-54

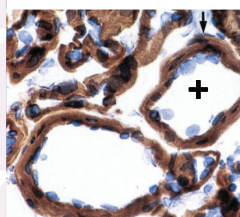
GLUT 1

erythrocyta-típusú glucose transporter,
a hemangiómák endotéliuma expresszálja

RICH
Rapidly Involuting Congenital Hemangioma

Klasszikus ICH
Infantilis Kapilláris Hemangioma

NICH
Non Involuting Congenital Hemangioma



2001

GLUT 1 pozitív tumorok

szignifikánsan magasabb a
proliferációs ráta,

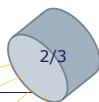
a mortalitás magasabb
a GLUT1-pozitív tumorok esetén
gyermekekben

The role of GLUT1 immunostaining in the diagnosis and classification of liver vascular tumors in children.
Hernández F, Navarro M, Encinas JA, López-Guillén JC, López-Santamaría M, Leal N, Martínez L, Padrón M, Tovar JA.

PHACE(S) szindróma

OMIM 606519

- ☐ Posterior fossa malformációk
- ☐ Hemangioma – **örökös** facialis, plaque típus
- ☐ Coarctatio aortae és kardialis defektus
- ☐ Szem abnormalitások
- ☐ (Sternal defektus) Frieden IJ et al. Arch Dermatol. 1996;132:507-11
- ☐ (Stenosis az intra-cranial artériákban) PHACE(S) syndrome
- ☐ **90% ♀**



Arteriovenous Malformation: A Rare Manifestation of PHACE Syndrome .
K Brandon. *Ped Dermatol* (28) 8, 2, 180–184; 2011.

Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy
N Engl J Med 2008; 358:2649-2651

2002

- ☐ Christine Léauté-Labrèze, M.D.
Eric Dumas de la Roque, M.D.
Thomas Hubiche, M.D.
Franck Boralevi, M.D., Ph.D.
Bordeaux Children's Hospital, 33 076
Bordeaux, France
christine.labreze@chu-bordeaux.fr
- ☐ Jean-Benoît Thambo, M.D.
Haut-Lévêque Heart Hospital, 33 600
Pessac, France
- ☐ Alain Taieb, M.D.
Bordeaux Children's Hospital, 33 076
Bordeaux, France



2005

Az ESPD titkári és elnöki feladatainak ellátása
ESPD weboldal szerkesztése és karbantartása www.espd.info
Gyermekebőrgyógyász weboldal készítése www.gyermekeborygygyasz.hu
ESPD Sister Society Meetingek szervezése
ETFAD elnökségi tagság
EADV Board vezetőségi tag, H&A Committee tag, ISAD alapító tag

béta-adrenerg receptor blokkolók (50-es évek)

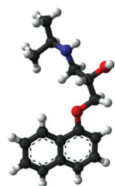
szelektív **nem szelektív**
kardioszelektív (csak β_1 receptorra ható) (β_1 és β_2 receptorra is ható),

β_1 receptor található: szívben, vesében,
 β_2 pedig: vénák falában, bronchusokban, méhizomzatban.

A β -receptor aktiválódása az adenilát-cikláz működését indítja be, amely a cAMP szintet növeli, ezzel pedig Ca^{2+} ionok áramlanak az intracelluláris térbe, ennek hatására noradrenalin szabadul fel a szinapszisokból.

PROPRANOLOL II-es csoportú nonszelektív béta-adrenerg receptor blokkoló

N-alkil-oxi-propanol-amin lánc



negatív inotrop hatás
a szív vezetési sebessége
perctérfogat
RENIN szekréció
RR



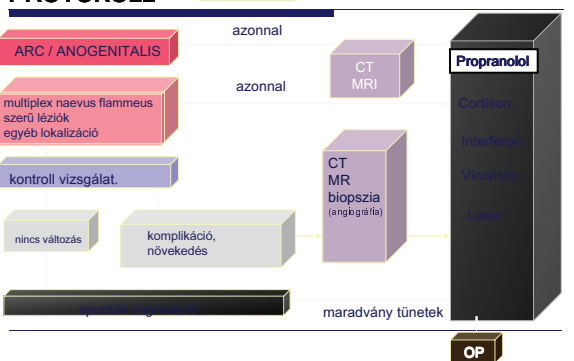
A vasodilatatio gátlása tartós vasoconstrictio
VEGF és β FGF szintézist gátló hatása



elhálynnyódás
méretbeli csökkenés

PROPRANOLOL

- ☐ Mh: hypotonia, bradycardia, bronchoconstrictio, hypoglikæmia,
- ☐ Coi: asthma bronchiale
labilis diabetes, hypotonia, bradycardia, AV blokk,
a májban metabolizálódik, veséken keresztül választódik ki



A Heim Pál Gyermekkorház Bőrgyógyászati Osztályán 2008-ban a β -blokkoló kezelés bevezetése

a kizárólag szuperficialis komponenssel rendelkező, nem túl nagy területen elhelyezkedő érdaganatok esetében a localis propranolol kezelés pressure th. alkalmazása mellett is hatékony

2008: 2304 év/ megjelenés összes osztály
2009: 2552
2010: 2622
2011: 2823
2012: 2796

ELSŐ KÖZLÉSEK

Szalai Zs., Torma K., Kondorosi I., Bense M
Újdonságok a gyermekbőrgyógyászati diagnosztika és terápia területén
GYERMEKORVOS TOVÁBBKÉPZÉS 5:(1) pp. 33-38. (2006)

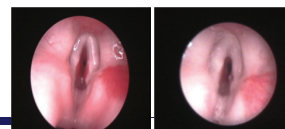
Szalai Zs., Solymosi A, Tasnadi G, Kiss A, Harkanyi Z
Terápiás újdonság a haemangioma kezelésében
GYERMEKORVOS TOVÁBBKÉPZÉS 9:(2) pp. 83-87. (2010)

Solymosi A, Csitos Á, Tasnádi G, Kiss A, Harkányi Z, Szalai Zs.
Nem-szelektív béta-blokkolók alkalmazása kapilláris haemangiómákban
BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 86:(2) pp. 51-55. (2010)

Propranolol for infantile haemangioma: Striking effect in the first weeks.
G. Katona, Zs. Csákányi, É. Gács, Zs. Szalai, G.Ráth, I Gerlinger.
Int J Pediatr Otorhinolaryngol 76(12);1746-50 (2012) PMID22944359.
Discuss effect and dynamics of propranolol (PR) treatment in infantile haemangioma (IH) of head and neck in children during follow-up.



ELSŐ KÖZLÉSEK



a kezelés 10. napja

2009 október - 2010 decembere között :
 Esetszám: 22 beteg (17 lány 5 fiú)
 Életkor: 1 – 8 hónap közötti átlag: 3, 7 hó)
 Régió: Fej-nyak régió (fül-orr-gégészeti, bőrgyógyászati, gyermekgyógyászati osztály betegei.

In the whole series a **significant regression** was observed in 13 patients (59%) in the first week of the therapy. Further five patients showed this time a marked, two mild improvements, and two children did not respond initially to the PR therapy. At the second check-up (1 month after initiating PR therapy) 50% of children showed definitive improvement compared to the first visit.

Comparison of IH regression between the 2nd and the 5th check-ups resulted in a *p* value a little larger than 0.05. There was not significant correlation between the initial IH severity and the treatment effectiveness at the follow-ups ($p>0.05$).



KLINIKAI VIZSGÁLATOK

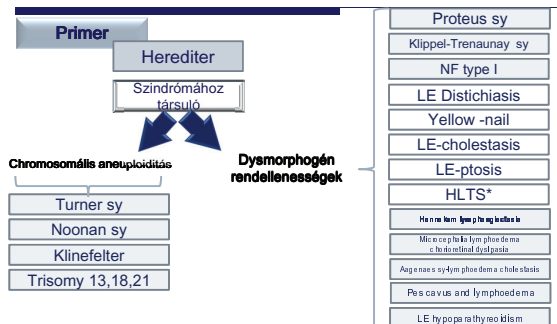
(PI - 2000-2013-ig 9 II-IV. fázisú)
V0040 SB 201

**Randomizált, kontrollált, II/III-as fázisú,
multidózis, multicenter
placebo kontrollált vizsgálat
csecsemőkori proliferatív
hemangiómákban
1-3 mg/kg/nap dózisban 3-6 hónapon át.**

No.: 15/12



Hemangioma vascularis malformációs szakrendelés megszervezése, társuló szindrómák diagnosztikája



*HLTS = hypotrichosis-LE-teleangiectasia

Könyvrészletek megírása



Szalai S, Szalai C, Becker K, Torok E
Keratin 5 mutations in the cod 18 region in epidermolytic palmoplantar keratoderma.
PEDIATRIC DERMATOLOGY 16:(6) pp. 430-435. (1999)
IF: 0.875

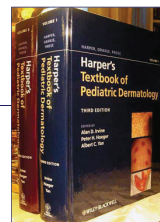
Szalai S, Becker K, Tóth É
Costello syndrome with decreased glucose tolerance
EUROPEAN JOURNAL OF DERMATOLOGY 9:(7) pp. 533-536. (1999)
IF: 0.445

Congenital poikiloderma with verruciform hyperkeratosis and bone abnormalities.
Variant of Rothmund-Thomson syndrome (type Thomson).
EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRIC DERMATOLOGY 9:(2) pp. 77-80. (1999)

Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, Gieler U, Lipozencic J, Luger T, Oranje AP, Schafer T, Schwennessen T, Seidenhan S, Simon D, Stander S, Stingl G, Szalai S, Szepletowski JC, Taieb A, Werfel T, Wollenberg A, Darsow U
Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I
JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY 26:(8) pp. 1045-1060. (2012) IF: 2.980*

Grzeschik K -H, Bornholdt D, Oeffner F, König A, Del Carmen Boente M, Enders H, Fritz B, Hertl M, Grasshoff U, Höfling K, Oji V, Paradisi M, Schuchardt C, Szalai Z, Tadini G, Traupe H, Happle R
Deficiency of PORCN, a regulator of Wnt signaling, is associated with focal dermal hypoplasia
NATURE GENETICS 39:(7) pp. 833-835. (2007)
IF: 25.556

Tóth B, Méhes L, Taskó S, Szalai Z, Tulassay Z, Cypowij S, Casanova J-L, Puel A, Maródi L
Herpes in STAT1 deficiency
LANCET 379:(9835) p. 2500. (2012)
IF: 38.278*



PROPRANOLOL kezelés eredményei

- ☐ 307 osztályon ápolott hemangiomas eset 2008-2013 között
- ☐ 136 szisztémás propranolollal kezelt beteg
- ☐ 136 OGYI engedély kérése
- ☐ Több száz gyógyult gyermek
- ☐ Mh: hypotonia, bradycardia(10 alatti esetszám), bronchoconstrictio (1 eset), hypoglikemia - átmeneti, éjszakai felriadás (2 eset- ikerpár)

ELŐADÁSOK összesen 2000-2013-ig:

98 magyar és 38 angol nyelvű felkért előadás
Barcelonai egyetemen „Training Course for Pediatric Dermatology” előadások évente

PROPRANOLOL kezelés eredményei

- ☐ 307 osztályon ápolott hemangiomas eset 2008-2013 között
- ☐ 136 szisztémás propranolollal kezelt beteg
- ☐ 136 OGYI engedély kérése
- ☐ Több száz gyógyult gyermek
- ☐ Mh: hypotonia, bradycardia(10 alatti esetszám), bronchoconstrictio (1 eset), hypoglikemia - átmeneti, éjszakai felriadás (2 eset- ikerpár)