

SABINA SZYMIK-KANTOROWICZ

Naczyniaki – co o nich wiemy?

What Do We Know about Hemangiomas?

Klinika Chirurgii Dziecięcej Katedry Chirurgii Pediatrycznej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii
CM UJ w Krakowie

Streszczenie

Naczyniaki są najczęstszymi guzami tkanek miękkich u dzieci. Charakteryzują się szybkim i ograniczonym w czasie wzrostem spowodowanym namnażaniem się komórek śródbłónki oraz następowym powolnym i długotrwałym zanikiem. W czasie wzrostu mogą być przyczyną licznych i nieraz groźnych dla życia dziecka powikłań, dlatego wymagają uważnego monitorowania i w razie potrzeby miejscowego lub ogólnego leczenia. Określenie różnego rodzaju zmian naczyniowych jako naczyniaki jest niewłaściwe i wprowadza zarówno leczących, jak i leczonych w błąd. W pracy przedstawiono klasyfikację zmian naczyniowych oraz skoncentrowano się na problemach patogenety, charakterystyki klinicznej i powikłań towarzyszących rozwojowi naczyniaka. Omówiono sposoby rozpoznawania oraz obecnie stosowane metody terapeutyczne. U większości dzieci naczyniaki nie wymagają leczenia, ale zawsze istnieje potrzeba uważnego śledzenia ich przebiegu i, w razie potrzeby, rozpoczęcie indywidualnie dobranego sposobu leczenia (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 1, 129–136).

Słowa kluczowe: naczyniaki, patogenesa, cytokiny, steroidy, laser.

Abstract

Hemangiomas are the most common soft tissue tumors in children. They are characterized by rapid and limited in time growth, resulting from proliferation of endothelial cells, as well as by their slow and long-lasting resolution. During the growth stage, hemangiomas may result in numerous and often life-threatening complications and this is why they require thorough monitoring and the introduction of topical or systemic therapy if a need arises. Defining various vascular lesions as hemangiomas is erroneous and often misleading for the physician and the patient. The author presents the classification of vascular lesions and focuses on the pathogenesis, clinical presentation and complications associated with a growing hemangioma. Diagnostic options are discussed, as well as currently available therapeutic modalities. In the majority of children, hemangiomas do not require any treatment, but the number of exceptions from this rule necessitates a careful follow-up of such patients and the introduction of an individually tailored therapeutic modality if needed (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 1, 129–136).

Key words: hemangiomas, pathogenesis, cytokins, steroids, laser.

Naczyniaki są najczęstszymi guzami tkanek miękkich, występującymi u dzieci najmłodszych i dotyczą 10% niemowląt i aż 30% wcześniaków [1, 2].

Mechanizm ich powstawania nie jest jednoznacznie poznany, a dobór najlepszego sposobu leczenia ciągle dyskusyjny. Badania nad angiogenezą, opracowanie nowej klasyfikacji zmian naczyniowych, postęp w diagnostycznych metodach badań obrazowych i możliwościach leczniczych, związanych z wprowadzeniem interferonu i lasera, zmieniają rozumienie tego częstego schorzenia dziecięcego.

Powszechnie używane określanie różnego typu zmian naczyniowych jako „naczyniaki” jest niewłaściwe i może się wiązać z błędami diagnostycznymi i leczniczymi. Utrudnia również porozumiewanie się lekarzy między sobą, zwłaszcza gdy w grę wchodzi interdyscyplinarne postępowanie, a jednocześnie wywołuje u rodziców niepokój, wynikający z niejednoznacznej oceny schorzenia u dziecka [3, 4].

Mulliken i Głowacki na podstawie oceny przebiegu klinicznego, badań histologicznych i cytologicznych jako pierwsi przedstawili biologiczną

klasyfikację zmian naczyniowych u dzieci, dzieląc je na naczyniaki i wady (malformacje) naczyniowe [5]. Według tej klasyfikacji, nazwą naczyniak określa się wyłącznie zmianę u noworodka lub niemowlęcia, charakteryzującą się szybkim wzrostem, spowodowanym namnażaniem się śródbłonka z następowym samoistnym zanikiem w wieku dziecięcym. Wszystkie pozostałe zmiany naczyniowe są wadami (malformacjami), wynikającymi z dysplastycznej budowy ściany naczynia, którym nie towarzyszy namnażanie się śródbłonka i samoistne zanikanie. Klasyfikacja ta, po dokonaniu niewielkich zmian (tab. 1), została uznana za obowiązującą przez Zjazd członków Międzynarodowego Towarzystwa Zaburzeń Naczyniowych (International Society for the Study of Vascular Anomalies – ISSVA) w 1996 r. w Rzymie [6, 7].

Tabela 1. Klasyfikacja nieprawidłowości naczyniowych [6]

Table 1. Classification of vascular anomalies [6]

Naczyniaki (Hemangiomas)	Malformacje naczyniowe (Vascular malformations)
Faza wzrostu	Pojedyncze
Faza zanikania	włosowate
Inne	żylnie
<i>Kaposiform hemangio-endothelioma</i>	chłonne
<i>Hemangiopericytoma</i>	tętnicze
<i>Spindle-cell hemangioma</i>	Mieszane
	tętniczo-żylnie
	włosowato-żylnie
	limfatyczno-żylnie

Patogeneza

Naczyniaki są łagodnymi guzami pochodzenia mezenchymalnego, zbudowanymi głównie z namnażających się komórek śródbłonka, a także z fibroblastów, mastocytów i makrofagów [5, 8]. Przemiany w obrębie guza zachodzą cyklicznie przez kilka lat ich trwania, charakteryzując się krótkim i szybkim okresem wzrostu (proliferaacja), a następnie wolnym i długim zanikiem (inwolucja). W cyklu ich przemian wyróżnia się IV fazy: prologu występującego 6–9 tygodnia życia płodowego, proliferacji trwającej 6–10 miesięcy życia niemowlęcia, involucji wczesnej między 1–5 rokiem życia dziecka oraz involucji późnej, która kończy się około 10–12 roku życia [9, 10].

Mimo że mechanizm wzrostu i zaniku naczyniaka nie jest jednoznacznie poznany, to wiedza dotycząca prawidłowego powstawania naczyń krwionośnych (*vasculogenesis*) i czynników ją kontrolujących (*angiogenesis*) znacznie wzrosła i przybliżyła jego wyjaśnienie.

Podczas fazy proliferacji naczyniaki są zbudowane głównie z gęsto ułożonych komórek śródbłon-

ka o wysokim indeksie mitoz. Metodami immunohistochemicznymi wyizolowano z nich wiele markerów angiogenezy, między innymi czynnik wzrostu śródbłonek (VEGF – *vascular endothelial growth factor*), czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF – *basic fibroblastic growth factor*), typ IV kolagenazy [11].

Stężenia bFGF w moczu oraz VEGF w surowicy są znacznie podwyższone u niemowląt z rozległymi naczyniakami i ich oznaczanie może być pomocne w ustaleniu prawidłowego rozpoznania i służyć monitorowaniu leczenia [12, 13].

W początkowej fazie zaniku naczyniaka liczba mitoz w obrębie tworzących go komórek śródbłonka maleje oraz zwiększa się napływ w jego otoczenie mastocytów. Zanika uwalnianie VEGF, utrzymuje się nadal FGF i pojawia się metaloproteinaza (TEMP 1) [11].

Narasta zdolność do apoptozy komórek śródbłonkowych naczyniaka [14].

Fazy wzrostu (proliferaacji) i zaniku (inwolucji) naczyniaka nie są oddzielnymi procesami, ale stopniowym przesunięciem równowagi między zdolnością mitotyczną a apoptozą komórek śródbłonkowych.

Punkt wyjściowy „uszkodzenia” i jego charakter jako bezpośrednia przyczyna późniejszego powstawania naczyniaka nie są nadal poznane. Występuje najprawdopodobniej między 6–10 tygodniem życia płodowego, tj. w okresie powstawania naczyń (*vasculogenesis*).

Niepełna dojrzałość płodowego unaczynienia pierwotna lub wtórna, będąca następstwem miejscowego uszkodzenia, może powodować, szybsze niż to zachodzi w prawidłowych naczyniach, namnażanie się endotelium po urodzeniu. Przemasza za tym duża częstotliwość występowania naczyniaków u wcześniaków, a także 10-krotnie większa u dzieci kobiet, które poddano biopsji kosmówki, w stosunku do dzieci kobiet, które tego zabiegu nie miały [15].

Ostatnio prowadzone badania sugerują, że naczyniaki powstają na skutek somatycznej mutacji jednego lub kilku genów regulujących proliferację śródbłonek [16].

Charakterystyka kliniczna

Naczyniaki nie mają jednolitego wyglądu, wielkości, umiejscowienia ani stopnia zaawansowania. Zwykle są nieobecne przy urodzeniu, po czym w miejscu ich powstania pojawia się białawe przebarwienie skóry – „halo”, często z powierzchowną zmianą, przypominającą teleangiektazję. Położone powierzchownie, między 2–4 tygodniem życia dziecka, przybierają kolor żywo czerwony,

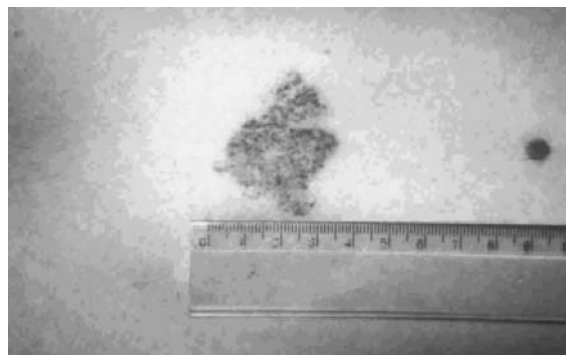
zaczynają się uwypuklać nad powierzchnię skóry i w różnym tempie zwiększać swoją objętość, osiągając średnicę od kilku milimetrów do kilku centymetrów (ryc. 1). Okres wzrostu trwa 6–8 miesięcy [17, 18]. Naczyniaki położone głębiej w powłokach, bez zajęcia powierzchownych warstw naskórka lub umiejscowione narządowo (ślinianka, wątroba), ujawniają się zwykle później, tj. powyżej 2. miesiąca życia dziecka i zwykle dłuższy jest ich czas wzrostu. W rzadkich przypadkach naczyniak jest w pełni rozwinięty już w chwili porodu i u tych dzieci jego zanik może przebiegać gwałtownie z pozostawieniem bliznowatej skóry (ryc. 2) [19].

Naczyniaki częściej występują u dziewczynek niż u chłopców w stosunku 3 : 1 [20]. W większości są zmianami pojedynczymi, ale u 20% dzieci mogą być mnogie. Nie występują w połączeniu z zaburzeniami naczyniowymi (malformacjami), chociaż czasami zdarza się współistnienie obu tych schorzeń [21].

Zarówno wzrost, wielkość guza, jak i czas późniejszego zaniku oraz ostateczny wygląd miejscowy nie są w pełni przewidywalne, gdyż są indywidualne dla każdego dziecka. Około 50% naczyniaków zanika do 5. roku życia, 70% do 7. roku życia, ostatecznie kończą swoją przebudowę, gdy dziecko ma 10–12 lat [17, 18]. U 20–30% dzieci pozostawiają po sobie trwałe zmiany w obrębie skóry w postaci delikatnego jej przebarwienia, niewielkiego ścieńczenia lub pogrubienia, pojedynczych teleangiektazji lub brzydko pozaciąganej i pogrubiałej blizny [22].

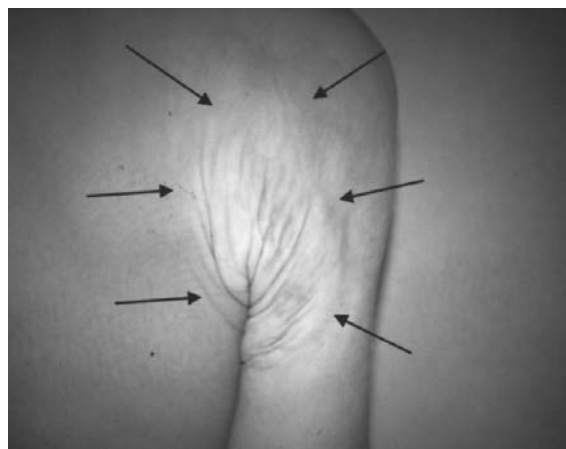
Rozpoznanie

Charakterystyczny wywiad i wygląd naczyniaka są najczęściej wystarczającymi informacjami do postawienia prawidłowego rozpoznania [18]. Czasami bywa to jednak trudne, zwłaszcza gdy zmiana naczyniowa jest bardzo rozległa, obecna od urodzenia lub położona narządowo bez widocznych zmian naczyniowych na skórze. Niezbędne jest wówczas wykonanie badań obrazowych, a rozstrzygający bywa wynik badania histopatologicznego. W ultrasonografii naczyniak w fazie wzrostu przedstawia się jako izoechogenna lub hiperechogenna, dobrze ograniczona, lita zmiana (ryc. 3), która w tomografii komputerowej intensywnie wzmacnia się po podaniu środka cieniującego (ryc. 4b) [23, 24]. W obrazie rezonansu magnetycznego naczyniak jest ograniczonym guzem o zrazikowej budowie, o pośrednim natężeniu w obrazie T1 sekwencji spin-echo i umiarkowanym wzmożeniu natężenia sekwencji spin-echo w obrazie T2 [24].



Ryc. 1. Dwa sąsiadujące ze sobą naczyniaki w różnej fazie wzrostu, większy jest bardziej podobny do teleangiektazji, mniejszy w pełnej fazie wzrostu kalafiorowato uwypukla się nad powierzchnię skóry

Fig. 1. Two adjacent hemangiomas at various stages of growth. The larger resembles teleangiectasis, the smaller one demonstrates the full growth phase and forms a cauliflower-like growth



Ryc. 2. Bliznowata, pozaciągana skóra okolicy pachy po gwałtownym zaniku naczyniaka

Fig. 2. Scarified skin in the axillary area following a rapid resolution of a hemangioma



Ryc. 3. Naczyniak, dobrze ograniczony guz hiperechogenny w obrazie ultrasonograficznym

Fig. 3. Hemangioma as hyperechoic, well-circumscribed, solid mass in ultrasound imaging

Powikłania

Mimo że naczyniaki są guzami łagodnymi, to w okresie ich szybkiego wzrostu mogą być przyczyną licznych dolegliwości, związanych bezpośrednio z proliferacją lub umiejscowieniem. Do pierwszej grupy zmian należą, powstające na powierzchni naczyniaka, owrzodzenia [25, 26], które są przyczyną bólu u dziecka, miejscowego zakażenia, krwawienia i pozaciąganej blizny. Ból towarzyszący owrzodzeniu jest skutkiem niedokrwienia i martwicy w obrębie naczyniaka. Dziecko jest niespokojne, gorzej je i źle śpi. Rodziców zwykle bardziej niepokoi krwawienie z naczyniaka, które jednak nie jest duże i zwykle ustępuje po założeniu opatrunku uciskowego. Szczególnie podatne na krwawienia są naczyniaki położone w okolicy krocza [26–28].

Zespół Kasabacha-Merritta charakteryzuje się gwałtownie powiększającą się zmianą naczyniową z towarzyszącą niedokrwistością hemolityczną, trombocytopenią i koagulopatią. Z jednakową częstością występuje u obu płci i zwykle ma tendencję do znacznie dłuższego okresu proliferacji niż to jest w typowym naczyniaku. Obecnie wiadomo, że u większości dzieci dotkniętych tym zespołem zmiana naczyniowa nie jest naczyniakiem, ale guzem typu *Kaposi hemangioendothelioma* i wymaga agresywnego leczenia, często z zastosowaniem wszystkich znanych opcji terapeutycznych, gdyż wiąże się z wysoką śmiertelnością [29, 30].

Umiejscowienie naczyniaka odgrywa decydującą rolę w określaniu jego potencjalnych zagrożeń. Nawet mały, wolno rosnący naczyniak w obrębie powieki górnej powinien być uważnie monitorowany, gdyż przesłaniając pole widzenia

jest przyczyną ambliopii lub uciskając gałkę oczną i wrastając w głąb oczodołu astygmatyzmu (ryc. 4a, b). Położony w pobliżu krtani, zwykle podgłośnieowo daje objawy ostrej niewydolności oddechowej.

Liczne drobne, rozsiane naczyniaki skórne (*diffuse hemangiomatosis*) oraz rozległe naczyniaki w zakresie twarzoczaszki często współistnieją z naczyniakami narządów wewnętrznych, głównie wątroby, ale i śródpiersia oraz przestrzeni zaotrzewnowej. Prowadzą do niedokrwistości, niewydolności krążenia i są obarczone wysoką śmiertelnością [31, 32]. Naczyniaki umiejscowione w wątrobie, bez obecności zmian skórnych, są dużym problemem diagnostycznym. Wymagają różnicowania z malformacjami naczyniowymi tętniczymi i żylnymi oraz guzami nowotworowymi, ponieważ każde z tych schorzeń wymaga innego leczenia i ma inne rokowanie.

W przeszłości zmiany naczyniowe towarzyszące licznym innym wadom rozwojowym u dzieci zawsze były klasyfikowane jako grupa malformacji naczyniowych. Ostatnio opisano dwa zespoły złożonych wad, w których integralną częścią jest występowanie naczyniaka. Jednym z nich jest zespół PHACES, w skład którego wchodzi: wada w obrębie tylnego dołu czaszki, naczyniak twarzoczaszki, wada dużych naczyń i serca, wady oczu, wada mostka lub powłok brzucha [33]. Zespół ten dotyczy głównie dziewczynek, a do zaburzenia morfogenezy dochodzi między 8. a 10. tygodniem życia płodowego. Drugi zespół tworzy naczyniak okolicy lędźwiowo-krzyżowej z towarzyszącym rozszerzeniem kręgosłupa oraz wadami odbytu i układu moczowo-płciowego.



a)



b)

Ryc. 4. Naczyniak obejmujący powiekę górną z wrastaniem mas do oczodołu: a – obraz kliniczny, b – hyperdensyjny guz oczodołu w tomografii komputerowej

Fig. 4. Hemangioma involving the upper eyelid and protruding into the orbit: a – clinical presentation, b – high hyperdensity orbital tumor (CT)



a)



c)



b)

Ryc. 5. Rozległy naczyniak twarzoczaszki i szyi; zajęcie krtani powoduje jej podgłośniowe zwężenie: a – stan miejscowy przed rozpoczęciem leczenia interferonem, widoczna rurka tracheostomijna, b – obraz po zakończeniu leczenia i dekanulacji, c – dziewczynka w rok od zakończenia leczenia

Fig. 5. An extensive hemangioma involving the craniofacial area, the neck and the larynx and resulting in laryngeal/subglottic stenosis: a – pre-interferon stage; note the tracheal tube, b – post-treatment stage, after decannulation, c – the same patient one year following the treatment

Leczenie

Każdy noworodek i niemowlę, u którego powstaje naczyniak powinno być przez cały okres proliferacji pod ścisłą kontrolą specjalistyczną, a rodzice dokładnie poinformowani o rodzaju schorzenia i jego prawdopodobnym przebiegu. W obecnym stanie wiedzy, stwierdzenie, że zmiana naczyniowa, występująca u dziecka, jest naczyniakiem i sama zniknie, nie tylko nie jest wystarczające, ale może być niebezpieczne dla dziecka.

Stosowane w połowie XX w. napromienianie naczyniaków jako skuteczna metoda leczenia, zostało uznane za zbyt agresywne w stosunku do małoinwazyjnego guza. Analiza odległych wyników leczenia po napromienianiu oraz chirurgicznym usuwaniu zmian wykazała, że były gorsze niż gdy pozostawiono naczyniak samoistnej przebudowie.

Poznanie nowych opcji leczniczych, takich jak: laser, podawanie ogólne lub miejscowe steroidów, interferon α i prospektywnie inne czynniki hamujące angiogenezę, zmusza do postawienia pytania o kryteria zunifikowanego leczenia. Jeśli w przypadku naczyniaków okolicy oczodołu, dróg oddechowych czy wątroby, mogących zagrażać zdrowiu lub życiu dziecka, nie ma wątpliwości, że

trzeba leczyć, to pozostaje pytanie, którą opcję wybrać.

Dobór właściwego leczenia zależy od wielu czynników, w tym: wieku dziecka i stadium rozwoju naczyniaka, umiejscowienia i potencjalnych zagrożeń, doświadczenia lekarza i możliwości, jakimi dysponuje oraz preferowanej przez rodziców opcji leczniczej.

Ogólne stosowanie steroidów stało się głównym sposobem leczenia naczyniaków, mimo że mechanizm ich działania nie jest dokładnie poznany. Prednizon lub prednizolon podawane doustnie w dawce 2–3 mg/kg m.c./24 h skutecznie hamują proliferację naczyniaka [20, 26]. Zwykle po tygodniu ich stosowania można odpowiedzieć na pytanie, czy naczyniak jest wrażliwy na steroidy. Jeśli tak (około 70% zmian), to leczenie kontynuuje się przez kilka tygodni lub miesięcy, tj. do początku fazy zanikowej, kończąc je przed rokiem życia dziecka. Duże dawki metyloprednizolonu, podawane dożylnie, stosuje się w naczyniakach zagrażających życiu.

Ogólne stosowanie steroidów jest bardzo skuteczną metodą, ale obarczoną licznymi skutkami ubocznymi, takimi jak: nadmierne owłosienie, otyłość twarzy i tułowia, zakażenia [34].

Alternatywnym sposobem stosowania steroidów jest ich miejscowe wstrzykiwanie do dobrze ograniczonych naczyń. Triamcynolon powinien być podawany powoli, pod niskim ciśnieniem, nie więcej niż 3–5 mg/kg m.c. na jedno wstrzyknięcie. Odpowiedź naczyniaka na leczenie miejscowe jest podobna do odpowiedzi powstałej podczas ogólnego stosowania steroidów, czyli 30% naczyń jest na nie niewrażliwych. Powikłaniami leczenia miejscowego może być martwica, atrofia skóry, wstrząs anafilaktyczny, otłoczenie twarzy [35, 36].

Rekombinowany interferon α (INF- α) jako czynnik hamujący angiogenezę po raz pierwszy został zastosowany przez White'a w leczeniu hemangiomatozy płucnej, a następnie wykazano jego skuteczność w naczyńkach zagrażających życiu [37, 38]. Mechanizm jego działania polega na indukowaniu apoptozy komórek śródbłonkowych naczyniaka [39]. Empirycznie ustalona dawka interferonu α -2a lub α -2b wynosi 3 mln j./m² i jest podawana w formie codziennych iniekcji podskórnych. Zanik naczyniaka przebiega wolniej niż w przypadku steroidów, ale jego skuteczność jest większa. Leczenie musi być kontynuowane przez kilka miesięcy (ryc. 5a, b, c). Dzieci tolerują dobrze podawanie leku i nie obserwuje się objawów ubocznych charakterystycznych dla leczenia steroidami. Stosowaniu INF- α może towarzyszyć zwiększona drażliwość dziecka, przejściowe obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Najistotniejsze są jednak powikłania neurologiczne w postaci spastycznej diplegii, które występują u 20% leczonych [40].

Duże nadzieje wiązano z wykorzystaniem techniki laserowej w leczeniu naczyń, zwa-

szcza gdy wykazano jej dużą skuteczność w leczeniu malfornacji włosowatych (*portwine stains*). Mimo zastosowania różnego typu lasera, uzyskane efekty nie są tak dobre jak oczekiwano. Naczyniak bardzo rzadko obejmuje wyłącznie powierzchowną warstwę skóry, zwykle sięga głębiej niż przynika wiązka promieni lasera, stąd jej mniejsza skuteczność. Zabieg należy ponadto powtarzać wielokrotnie przez cały okres proliferacji naczyniaka, a zakres wiązki limituje wielkość obszaru poddawanego jednoczasowemu leczeniu. Aby te przeszkody pokonać, zasugerowano, aby leczenie rozpoczynać w początkowej fazie wzrostu naczyniaka, gdy jest jeszcze bardzo mały i powierzchowny. Przeprowadzone randomizowane, kontrolowane badanie nie potwierdziło tej tezy [41]. Najbardziej korzystne wydaje się użycie lasera w usunięciu pozostałej po zaniku naczyniaka powierzchownej teleangiektazji oraz leczeniu, powstających podczas proliferacji, owrzodzeń. Być może nowa generacja lasera – dłuższa fala i szybsza pulsacja – okaże się skuteczniejsza w leczeniu naczyń.

Mimo że naczyńki są częstym i znanym od lat schorzeniem, to nadal wiele pytań dotyczących ich powstania i optymalnego doboru leczenia pozostaje jeszcze bez odpowiedzi. Dużym postępowaniem jest lepsza wykrywalność i leczenie powikłań towarzyszących rozwojowi naczyniaka, a także wprowadzenie do leczenia laserów i farmakologicznych inhibitorów angiogenezy, dzięki którym można pomóc chorym, gdy samoistny zanik przebiega niekorzystnie. U większości dzieci naczyńki nie wymagają leczenia, ale u niektórych wymagają uważnego monitorowania podczas całego okresu przemian i indywidualnego doboru postępowania terapeutycznego w każdym przypadku.

Piśmiennictwo

- [1] **Jacobs AH, Walton RG:** The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics* 1976, 58, 218–221.
- [2] **Amir J, Metzker A, Krikler R, Reiser SH:** Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol* 1986, 3, 331–332.
- [3] **Szymik-Kantorowicz S:** Naczyniaki a rozwojowe zaburzenia naczyniowe. W: *Problemy chirurgii dziecięcej*. Red. Grochowski J, PZWL, Warszawa 1995, 22, 209.
- [4] **Very M, Nagy M, Can M, Collins S, Brodsky L:** Hemangiomas and vascular malformations: analysis of diagnostic accuracy. *Laryngoscope* 2002, 112 (4), 612–615.
- [5] **Mulliken JB, Glowacki J:** Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982, 69, 412–422.
- [6] **Enjolras O:** Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol* 1997, 24, 701–710.
- [7] **Enjolras O, Mulliken JB:** Vascular tumors and vascular malformations. *Adv Dermatol* 1997, 13, 375–423.
- [8] **Mulliken JB, Zetter BR, Folkman J:** *In vitro* characteristics of endothelium from hemangiomas and vascular malformations. *Surgery* 1982, 92, 348–353.
- [9] **Mulliken JB:** State of the art and future trends-round table on hemangiomas. 10th International Workshop on Vascular Anomalies, Budapest June 1994, Abstr.
- [10] **Szymik-Kantorowicz S:** Nieprawidłowości naczyniowe u dzieci. W: *Problemy chirurgii dziecięcej*. Red. Grochowski J, PZWL, Warszawa 1995, 22, 20–26.

- [11] **Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich H, Harry P, Rogers R, Folkman J, Ezekowitz R:** Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest* 1994, 93, 2357–2364.
- [12] **Chang E, Boyd A, Nelson C, Crowley D, Law T, Keough K, Folkman J, Ezekowitz A, Castle V:** Successful treatment of infantile hemangiomas with interferon-alfa-2b. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997, 19, 237–244.
- [13] **Szymik-Kantorowicz S, Partyka L, Dembińska-Kieć A, Zdżienicka A:** Vascular endothelial growth factor in monitoring therapy of hepatic haemangioendothelioma *Med Pediatr Oncol* 2003, 40, 196–197.
- [14] **Razon MJ, Kraling BM, Mulliken JB, Bischoff J:** Increased apoptosis coincides with onset of involution of in infantile hemangioma. *Microcirculation* 1998, 5, 189–195.
- [15] **Burton BK, Schulz CJ, Angle B, Burd LI:** An increased incidence of haemangiomas in infants born following chorionic villus sampling (CVS). *Prenat Diagn* 1995, 15, 209–214.
- [16] **Boye E, Yu Y, Paranya G, Mulliken JB, Olsen BR, Bischoff J:** Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas. *J Clin Invest* 2001, 107, 745–752.
- [17] **Grochowski J, Szymik-Kantorowicz S:** Nieprawidłowości naczyń obwodowych u dzieci. W: *Chirurgia tętnic i żył obwodowych*. Red. Noszczyk W, PZWL, Warszawa 1998, 502–508
- [18] **Mulliken JB:** Cutaneous vascular anomalies. *Sem Vasc Surg* 1993, 6, 204–218.
- [19] **Boon L, Enjolras O, Mulliken JB:** Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution. *J Pediatr* 1996, 128, 329–335.
- [20] **Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB:** Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg* 1983, 18, 894–900.
- [21] **Frieden IJ, Garzon M, Enjolras O:** Vascular tumors and vascular malformations: does overlap occur? Program and abstracts of the 12th International Workshop on Vascular Anomalies, Berlin, June 27–28, 1998, Abstract.
- [22] **Nakayama H:** Clinical and histological studies of the classification and the natural course of the strawberry mark. *L Dermatol* 1981, 2, 277–291.
- [23] **Paltiel H, Burrows P, Kozakewich H, Zurakowski D, Mulliken JB:** Soft-tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis. *Radiology* 2000, 214, 747–754.
- [24] **Dubois J, Garel L:** Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol* 1999, 29, 879–893.
- [25] **Morelli LG, Tan OT, Yohn JJ, Weston WL:** Treatment of ulcerated hemangiomas in infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994, 148, 1104–1105.
- [26] **Garzon M, Frieden I:** Hemangiomas: when to worry. *Pediatric Annals* 2000, 29, 1.
- [27] **Urbanowicz W:** Naczyniaki sromu u dziewczynek. *Ginekol Pol* 1973, 44, 687.
- [28] **Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ:** Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001, 44, 962–972.
- [29] **Enjolras O, Wassef M, Mzoyer E, Frieden IJ, Rieu P, Drouet L, Taleb A, Stalder J, Escande J:** Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have „true“ hemangiomas. *J Pediatr* 1997, 130, 631–640.
- [30] **Vin-Christian K, McCalmont T, Frieden IJ:** Kaposiform hemangioendothelioma. *Arch Dermatol* 1997, 133, 1573–1578.
- [31] **Cohen RC, Myers NA:** Diagnosis et management of massive hepatic hemangiomas in childhood. *J Pediatr Surg* 1986, 21, 6–9.
- [32] **Boon LM, Burrows PE, Paltiel HJ, Lund DP, Ezekawitz AB, Folkman J, Mulliken JB:** Hepatic vascular anomalies in infancy: a twenty-seven-year experience. *J Pediatr* 1996, 129, 346–354.
- [33] **Burns AJ, Kaplan LC, Mulliken JB:** Is there an association between hemangioma and syndromes with dysmorphic features? *Pediatrics* 1991, 88, 1257–1267.
- [34] **Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB:** Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1999, 104, 1616–1623.
- [35] **Chen MT, Yeong EK, Horng SY:** Intralesional corticosteroid therapy in proliferating head and neck hemangiomas: a review of 155 cases. *J Pediatr Surg* 2000, 35, 420–423.
- [36] **Iwanaka T, Tsuchida Y, Hashizume K, Kawarasaki H, Utsuki T, Komuro H:** Intralesional corticosteroid injection with short-term oral prednisolone for infantile hemangiomas of the eyelid and orbit. *J Pediatr Surg* 1994, 29, 482–486.
- [37] **White CW, Wolf SJ, Koranes DN, Sondheimer HM, Tosi MF, Yu A:** Treatment of childhood angiomatous diseases with recombinant interferon alfa-2a. *J Pediatr* 1991, 118, 59–66.
- [38] **Ezekowitz A, Phil D, Mulliken JB, Folkman J:** Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992, 326, 1456–1463.
- [39] **Sgonc R, Fuerhapter C, Boeck G, Swerlich R, Fritsch P, Sepp N:** Induction of apoptosis in human dermal microvascular endothelial cells and infantile hemangiomas by interferon alfa. *Int Arch Allergy Immunol* 1998, 117, 209–214.
- [40] **Dubois J, Hershon L, Carmant L, Belanger S, Leclerc J, David M:** Toxicity profile of interferon alfa-2b in children: a prospective evaluation. *J Pediatr* 1999, 135, 782–785.
- [41] **Batta K, Goodyear H, Moss H, Williams H, Hiller L, Waters R:** Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: results of a 1-year analysis. *Lancet* 2002, 360, 521–527.

Adres do korespondencji:

Sabina Szymik-Kantorowicz
Klinika Chirurgii Dziecięcej
Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii CM UJ
ul. Wielicka 265
30-663 Kraków

Praca wpłynęła do Redakcji: 30.03.2004 r.

Po recenzji: 22.04.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 22.04.2004 r.

Received: 30.03.2004

Revised: 22.04.2004

Accepted: 22.04.2004