

Jetrni hemangiomi pri novorojenčku – pregledni prispevek in retrospektivni pregled kliničnih značilnosti bolnikov v obdobju 2010–2020

Pregledni članek /
Review article

Liver haemangioma in neonates – review of the literature and retrospective analysis of clinical characteristics in neonates between 2010 and 2020

Nina Lah, Mojca Glušič, Orjana Velikonja,
Jana Lozar Krivec

Izvleček

Hemangiomi so benigni žilni tumorji, ki se običajno pojavljajo v obdobju dojenčka, najpogosteje na koži, lahko pa tudi visceralno, predvsem v jetrih. V zadnjem desetletju sta se zaradi boljšega patohistološkega in genetskega znanja o hemangiomih poimenovanje in razdelitev sprememb poenotila, čemur sta sledila tudi izboljšanje obravnave in uvedba novih načinov zdravljenja.

V prispevku opisujemo jetrne hemangiome, tj. infantilni hemangiom jeter in kongenitalni hemangiom jeter, ki se razlikujeta glede na klinični potek, zaplete in obravnavo. Točna diagnoza in poznavanje poteka bolezni sta pomembna, saj lahko spremembe v redkih primerih povzročajo klinično pomembne težave, ki zahtevajo ustrezno ukrepanje. V literaturi obstajajo opisi učinkovitega zdravljenja jetrnih hemangiomov s propranololom.

Na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike Ljubljana smo v desetletnem obdobju obravnavali 15 novorojenčkov s to diagnozo. Štirje novorojenčki so bili zdravljeni s propranololom; pri treh so po uvedbi zdravljenja klinične težave izzvenele, pri vseh štirih pa je prišlo do postopnega umika hemangioma.

Ključne besede: hemangiom, jetra, propranolol, zdravljenje, CEUS.

Abstract

Haemangiomas are benign vascular tumours that usually appear in infants. Most often they occur on the skin, but visceral, predominantly liver, haemangiomas, are also possible. During the last decade, due to rapidly increasing knowledge of genetic and histopathological markers, the nomenclature of these lesions has become more standardised, followed by more consistent management and new treatment methods. In the paper, we describe liver haemangiomas, which can be divided into infantile and congenital forms. These can be differentiated by their clinical course, complications and treatment. Knowing the exact diagnosis and the course of the disease are crucial because lesions can rarely cause significant complications that require appropriate treatment. Reports of the effective treatment of liver haemangiomas with propranolol are found in the literature.

At the neonatology department of the University Medical Centre Ljubljana, 15 neonates with liver haemangiomas were evaluated during a 10-year-period, four of whom were treated with propranolol. With this treatment, symptom relief was achieved in three of the patients and gradual regression of the haemangioma in all four.

Key words: haemangioma, liver, propranolol, treatment, CEUS.

Uvod

Hemangiomi so benigni endotelni tumorji, ki se najpogosteje pojavljajo na koži, medtem ko so jetra po pojavnosti drugi najpogostejše prizadet organ (1,2). So najpogostejši jetrni tumorji pri novorojenčkih. Tako kot kožne hemangiome tudi jetrne hemangiome (JH) delimo na kongenitalne hemangiome (KH) in infantilne hemangiome (IH). Natančne pojavnosti JH ne poznamo, saj so večinoma klinično nemi in jih zato ne odkrijemo (1). Te samoomejujoče žilne spremembe jeter so pri novorojenčkih kljub vsemu redke. Pogosto jih ugotovimo naključno, saj ne povzročajo simptomov in tudi ne zahtevajo ukrepanja (1,3). V manjšem deležu so JH lahko simptomatski, bodisi zaradi velikosti, umeščenosti ali hemodinamskih učinkov (3). Sicer redki, s hemangiomi povezani zapleti lahko vodijo v resna in življenje ogrožajoča stanja, zato predstavljajo pomembno tveganje za perinatalno obolevnost in umrljivost (1,4).

Klasifikacija jetrnih hemangiomov

Po zadnji klasifikaciji Mednarodne skupnosti za raziskovanje žilnih nepravilnosti (*angl.* International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA) iz leta 2018 jetrne hemangiome razdelimo na KH in IH. Uporabo termina hemangioendotelium, ki je histološka diagnoza, odsvetujejo (2). Hemangioendotelium tipa 1 je benigni tumor (KH ali IH), medtem ko je hemangioendotelium tipa 3 pravzaprav jetrni angiosarkom. Razdelitev JH na KH in IH temelji na kliničnem poteku in imunohistoloških označevalcih in jo prikazujemo v Tabeli 1 (5,6).

KH so prisotni že ob rojstvu in kasneje ne rastejo več, medtem ko se IH pojavijo v prvih tednih življenja in se napredujoče povečujejo tudi več mesecev. KH so manj pogosti kot IH in največkrat že pred prvim letom starosti hitro regradirajo ali ostanejo po velikosti nespremenjeni oziroma se delno zmanjšajo,

medtem ko IH po fazi proliferacije praviloma preidejo v fazo involucije (6). IH se razlikuje od drugih tipov žilnih sprememb po pozitivnem imunohistološkem barvanju endotelnih celic za glukozni transportni protein tipa 1 (GLUT-1), medtem ko endotelne celice KH ne izražajo označevalcev GLUT-1 (7).

Glede na anatomsko prezentacijo delimo JH v tri podtipе: žariščni (fokalni), večžariščni (multifokalni) in difuzni JH (3,4,8). Večžariščni JH in difuzni JH so praviloma IH (3).

Infantilni hemangiomi

IH so najpogostejši benigni tumorji v otroštvu, njihovo pojavnost pri novorojenčkih pa ocenjujejo na 4–10 % (5–7). Večinoma gre za izolirane ali večžariščne kožne spremembe, ki so jim redko lahko pridružene tudi spremembe na jetrih ali drugih organih. Njihov klinični pomen je odvisen od vpliva na delovanje organa (npr. težave z dihanjem zaradi hemangioma grla). Če je prisotnih pet hemangiomov ali več oziroma eden večji, je potrebno ultrazvočno presejanje za visceralne manifestacije (1,3). IH se lahko v jetrih pojavijo tudi kot izolirane tvorbe (7).

IH pri rojstvu niso prisotni, ampak se razvijejo v starosti od 1 tedna do 3 mesecev, odvisno od tipa (površinski ali globoki). Večina IH brez pomembnih posledic spontano regradirajo do 4. leta starosti ali najkasneje do 10. leta (5,7). Patogeneza ni popolnoma jasna, a so pogostejši pri nedonošenčkih in pri deklicah (7). Zanje so značilni pozitivni imunohistokemijski označevalci endotelnih celic GLUT-1, antigen LewisY, receptor FcγRII in merozin (6).

Jetrni IH običajno ne povzročajo simptomov, zaradi možnega visokega pretoka krvi skozi tumor pa imajo lahko hemodinamski vpliv. Pomembne zaplete lahko povzročijo difuzne in večžariščne spremembe, ki se lahko kažejo z otrokovim nenapredovanjem v rasti in znaki abdominalnega utesnitvenega

sindroma. Redek zaplet IH je pridobljena hipotiroza zaradi visoke izraženosti jodotironin dejonidaze tipa 3, ki deaktivira ščitnični hormon (5).

Kongenitalni hemangiomi

KH so redkejši žilni tumorji, njihove točne pojavnosti pa ne poznamo. V literaturi omenjena pojavnost je manj kot 3 % (8). Tudi KH so najpogostejše prisotni na koži, sledi visceralna prezentacija, kjer prevladujejo jetra in ostala prebavila (1,5). KH so navadno solitarni (1). Proliferacija se začne med nosečnostjo (3), sum lahko postavimo že intrauterino (7). Maksimalno velikost dosežejo ob rojstvu (3).

KH delimo na hitro regradirajoče (*angl.* rapid involuting congenital hemangioma, RICH), ki so najpogostejši, neregadirajoče (*angl.* noninvoluting congenital hemangiomas, NICH) in delno regradirajoče (*angl.* partially involuting congenital hemangiomas, PICH) (1). RICH se začne zmanjševati nekaj dni do tednov po rojstvu in doseže popolno regresijo v prvih 14 mesecih življenja. Nasprotno pa NICH ne regradirajo, ampak raste sorazmerno z otrokom (7). PICH ima značilnosti obeh sorodnih podtipov in doseže le delno regresijo (9). KH se razlikujejo glede na klinični potek skozi čas, medtem ko specifičnih genetskih ali histoloških označevalcev še ne poznamo (2).

Najpogostejši podtip je RICH (1). Večinoma ne povzročajo simptomov. Velike KH lahko spremljajo blaga do zmerna anemija, trombocitopenija in koagulopatija (8), redko pa je zaradi hemodinamskih učinkov pridružena srčna odpoved (2,10).

Klinične značilnosti jetrnih hemangiomov

Zaradi prekrivajočih se kliničnih in slikovnih značilnosti je med KH in IH pogosto težko razlikovati (1) (Tabela 1), medtem ko so imunohistokemij-

ske značilnosti jasno opredeljene (7). JH se lahko kažejo s tipno tumorsko maso, hepatomegalijo ali znaki srčnega popuščanja. JH (IH in KH) so lahko namreč tumorji z visokim krvnim pretokom, KH tudi z arterijsko-venskimi in portovenskimi obvodmi. Posledična hemodinamska obremenitev srca lahko vodi v razvoj srčnega popuščanja (1). Pri teh novorojenčkih tipamo hiperdinamičen prekordij, prisotni sta tahipneja in tahikardija, lahko tudi hipotenzija in hipoksemija. Redkeje se JH kažejo z odstopanji v laboratorijskih izvidih. Zapleti so namreč pogosto številni, od jetrne prizadetosti do jetrne odpovedi in porabnostne koagulopatije s trombocitopenijo, znižanim fibrinogenom in povišanim D-dimerom, običajno zaradi tromboze žil tumorja. Jetrna prizadetost je pogostejša pri difuzni in večžariščni obliki, ki sta praviloma IH, medtem ko se prehodna porabnostna trombocitopenija pogosteje razvije pri velikih lokalnih JH (več kot 5 cm), ki so pogosto RICH (10). Praviloma blago porabnostno trombocitopenijo pri JH ne smemo enačiti s fenomenom Kasabach–Merritt (KM), pri katerem gre za stazo trombocitov, ki se prilepijo na endotel tumorja, kar zmanjša absolutno število trombocitov v krvi ($< 100 \times 10^9/l$) in povzroči patološka odstopanja v izvidih koagulacijskih testov (11). Razvije se kronično spremenljiva koagulopatija, ki traja nekaj mesecev ali celo let (10). Fenomen KM je zaplet žilnih malformacij in tumorjev, kot sta kaposiformni hemangioendoteliom in »tufted« hemangiom, ki ju zdravimo z visokimi odmerki glukokortikoidov, redkeje kirurško (11).

Med resne zaplete JH uvrščamo krvavitev v hemangiom s pomembno anemijo ali jetrno odpovedjo (najpogostejše pri RICH v perinatalnem obdobju) (8), sekundarni hipotiroidizem in abdominalni utesnitveni sindrom (najpogostejše pri difuznih IH) (3,5), ki lahko vodi v dihalno stisko in odpoved drugih organov. Smrtnost JH z zapleti ocenjujejo na 11–18 % in je največkrat posledica srčnega popuščanja, jetrne odpovedi ali abdominalnega utesnitvenega sindroma (4,5).

	Prirojeni hemangiomi (KH)	Infantilni hemangiomi (IH)
Obdobje proliferacije	<i>in utero</i> , popolnoma oblikovan ob rojstvu	po rojstvu, do 6. oz. 12. meseca starosti
Regresija	odvisno od podtipa: - hitro regradirajoči (RICH), popolna do 2 leti - delno regradirajoči (PICH), delna - neregadirajoči (NICH), nikoli	popolna regresija, postopno do 3. oz. 10. leta starosti
Histološki markerji	GLUT-1 negativen, ne izraža limfatičnih označevalcev	GLUT-1 pozitiven
Zapleti	srčna odpoved, krvavitev v tumor, trombocitopenija, hipofibrinogenemija	srčna odpoved, porabnostni hipotiroidizem, jetrna odpoved, abdominalni utesnitveni sindrom, neuspevanje
Preiskave	- kompletna krvna slika, fibrinogen, jetrni testi ob diagnosticiranju in kontrolni pregledi, AFP ob diagnosticiranju in potem glede na klinično sliko, TSH in pT4 ob diagnozi (za razlikovanje med tipoma) - UZ jeter ob diagnosticiranju in kontrolni pregledi, UZ srca, če so prisotni znaki srčnega popuščanja ali povečanega pretoka v jetrih	- kompletna krvna slika, jetrni testi ob diagnosticiranju in kontrolni pregledi, AFP ob diagnozi in mesečno do normalizacije, TSH in pT4 ob diagnozi, kontrola 1x/mesec do starosti 6 mesecev pri difuzni obliki, sicer kontrole ob simptomih - UZ jeter ob diagnozi in kontrole, UZ srca, kadar so prisotni znaki srčnega popuščanja ali povečanega pretoka v jetrih

TABELA 1. JETRNI HEMANGIOMI – KLASIFIKACIJA ZDRUŽENJA ISSVA (ANGL. INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE STUDY OF VASCULAR ANOMALIES, ISSVA), LASTNOSTI IN PRIPOROČILA SPREMLJANJA. POVZETO PO (2).

TABLE 1. HEPATIC HAEMANGIOMAS: ISSVA (INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE STUDY OF VASCULAR ANOMALIES) CLASSIFICATION, FEATURES AND RECOMMENDATIONS FOR MONITORING. ADAPTED FROM (2).

Legenda: RICH – hitro regradirajoči kongenitalni hemangiom (angl. rapidly involuting congenital hemangioma); PICH – delno regradirajoči kongenitalni hemangiom (angl. partially involuting congenital hemangioma); NICH – neregadirajoči kongenitalni hemangiom (angl. non-involuting congenital hemangioma); GLUT-1 – glukozni transporter 1; AFP – fetoprotein alfa; TSH – tirotropin; pT4 – prosti tiroksin.

Diagnosticiranje

Skrbna anamneza, klinični pregled, slikovno diagnosticiranje in določitev tumorskih označevalcev so pri novorojenčku ključni za opredelitev jetrnih tumorskih sprememb, ki so najpogostejše žilni tumorji (2,5). Biopsija spremembe in histološka potrditev je indicirana v nejasnih primerih in pri sumu na maligno bolezen ter se je v praksi poslužujemo izjemno redko (2).

Slikovna preiskava izbire je ultrazvočna preiskava jeter z dopplersko metodo, s katero opredelimo umeščenost, strukturo in ožiljenost spremembe (12). JH so ultrazvočno lahko hipoehogeni ali hiperehogeni. Manjši hemangiomi so običajno homogeni in dobro omejeni, medtem ko so večji hemangiomi bolj kompleksni in praviloma heterogene strukture, dobro prekrvljeni, s centralnimi področji krvavitve, nekroze in fibroze ter lahko vsebujejo kalcinacije (2). V žilah so lahko prisotni trombi, pri NICH so pogostejši znotrajžilni spoji (1,9). UZ preiskava lahko pokaže tudi zmanjšanje premera trebušne aorte pod odcepiščem celiakalnega trunkusa.

UZ preiskava jeter z dopplersko metodo je običajno dovolj povedna, da druge slikovne metode niso potrebne. Če izid prvotnega ultrazvočnega diagnosticiranja ni zanesljiv, se zaradi dodatne karakterizacije in potrditve diagnoze odločimo za ultrazvočno preiskavo z intravenskim ultrazvočnim kontrastnim sredstvom (*angl.* contrast enhanced ultrasound, CEUS), s katerim zanesljivo določimo način in dinamiko obarvanja solitarne, z UZ pregledne spremembe. Način obarvanja je enak kot pri dinamični kontrastni magnetno-rezonančni preiskavi (MRI) (12).

Če izvedba CEUS ni mogoča, npr. pri nemirnem otroku, in so prisotni artefakti, če razmejitev tumorja na CEUS ni jasna ali ob najdbi sumljive tumorske spremembe se odločimo za dinamično MRI. Z MRI natančno razmejimo tumorsko tvorbo, prikažemo njen odnos z okolnim jetrnim parenhimom in drugi-

mi okolnimi strukturami ter določimo strukturo in prekrvljenost tumorja. Sumljivo tumorsko spremembo lahko z MRI tudi natančno zamejimo (lokalna zamejitev in ocena zasevkov).

Laboratorijske preiskave so indicirane glede na pričakovane zaplete. Krvavitev v spremembo lahko povzroči anemijo, ob trombozi in porabnostni koagulopatiji pa so prisotni trombocitopenija, podaljšan protrombinski čas (PČ) in znižane vrednosti fibrinogena. Povišani so lahko jetrni encimi, vrednosti ščitničnih hormonov pa so v pomoč pri razlikovanju med IH in KH. Tumorski označevalci, kot so fetoprotein alfa (AFP), nevrons specifična enolaza (NSE), humani horionski gonadotropin beta (beta-hCG) in kateholamini v urinu nam pomagajo pri razlikovanju med benignimi žilnimi tumorji in drugimi tumorskimi spremembami. AFP je sicer med proliferativno fazo IH lahko povišan, a vrednosti niso tako visoke kot pri hepatoblastomu, pri katerem se s časom še povečujejo. Predvsem pa je pri tolmačenju AFP pomemben trend spreminjanja vrednosti in ne enkratna meritev (2).

JH opredelimo in ga razmejimo od ostalih tumorskih sprememb običajno na osnovi klinične slike, UZ preiskave jeter z dopplersko metodo in izvidov laboratorijskih preiskav, ob nejasnosti pa opravimo dodatne slikovne preiskave in biopsijo (12).

Diferencialna diagnoza

V diagnostičnem procesu jetrnih sprememb pri novorojenčku moramo poleg JH upoštevati tudi druge benigne žilne tumorje, žilne malformacije in ostale tumorje (7). V obdobju novorojenčka moramo pri spremembi v jetrih v prvi vrsti izključiti hepatoblastom in zasevke nevroblastoma (Pepperjev sindrom) (1,2). Solitarna masa v jetrih pri dojenčku je lahko tumor zarodnih celic (8), mezenhimalni ali žolčni hamartom, kompleksna kongenitalna cista (5),

hemangioendoteliom tipa 2 ali tipa 3 (*angl.* low grade angiosarcoma, angiosarcoma) (2), infantilna miofibromatoza, infantilna fibromatoza, miofibromatoza in zasevki malignih otroških tumorjev (10,12). Kaposiformni hemangioendoteliom se glede na podatke Registra jetrnih hemangiomov pri dojenčkih (*angl.* Infantile hepatic hemangioma registry) ne pojavlja v jetrih (2).

Zdravljenje

Mednarodno sprejetih smernic za zdravljenje JH ni. V letu 2018 je Ameriško združenje za pediatrično hematologijo in onkologijo (*angl.* The American Society of Pediatric Hematology/Oncology) objavilo smernice obravnave in spremljanja JH, ki ne vključujejo zdravljenja (2). Novejša objavljena priporočila zdravljenja JH so osnovana na anatomski razmejitvi JH na žariščne, večžariščne in difuzne (5). Predvidevajo, da so žariščne spremembe večinoma brezsimptomni KH. V primeru kliničnih težav pri žariščnih hemangiomih predvidevajo embolizacijo, saj naj bi bilo zdravljenje KH s propranololom neučinkovito. Po omenjenih priporočilih postopamo na naslednje načine:

- žariščne JH klinično sledimo in opravimo embolizacijo hemangiomov s hemodinamskim učinkom zaradi žilnega spoja;
- večžariščne JH klinično sledimo ter jih zdravimo s propranololom ali z embolizacijo s hemodinamskim učinkom zaradi žilnega spoja ter uvedemo zdravljenje hipotiroidizma;
- difuzne JH zdravimo s propranololom, zdravljenjem hipotiroidizma, embolizacijo hemangiomov s hemodinamskim učinkom zaradi žilnega spoja (redko) in v najtežjih primerih s presaditvijo (5).

Tako poenostavljeni shemi zdravljenja žariščnih sprememb nasprotujejo objave kliničnih primerov o uspešnosti zdravljenja žariščnih sprememb z zdravili (4).

N	Prezentacija	Spol	GS (tedni)	PT (g)	Starost ob diagnosticiranju (dnevi)	Preiskave	Velikost (mm)	Tip spremembe
1	multipli hemangiomi po telesu	M	37	4170	17	UZ Doppler, MRI s KS, UZ srca	20 x 20, 17 x 17, 10 x 10	multifokalni hemangiomi tudi trebušni slinavki in vranici
2	naključna najdba – ob srčni napaki	M	38	2780	2	UZ	13 x 9	fokalna
3	naključna najdba – ob postnatalni presejalni UZ sečil	M	34	2830	2	UZ	17 x 21 x 10 (po odkritju še raste, največ 24 x 17 x 26)	fokalna
4	rezistenca v epigastriju, težave s hranjenjem, bolečina, tahipneja	M	41	3440	17	UZ Doppler, tankoigelna biopsija, MRI s KS	27 x 38 x 48	fokalna
5	naključna najdba – ob obporodni hipoksiji	M	39	3000	1	UZ	33 x 30 (po odkritju še raste, največ 41 x 30 x 26)	fokalna
6	naključna najdba – ob sepsi z gnojnim meningitisom	Ž	40	3590	4	UZ	8	fokalna
7	najdba ob diagnosticiranju prirojenih malformacij	Ž	32	2160	4	UZ	20	fokalna
8	naključna najdba – ob diagnosticiranju težav s hranjenjem	M	29	990	93	UZ	do 10 mm (po odkritju še raste, do 13 x 13)	multifokalna
9	naključna najdba – ob diagnosticiranju težav s hranjenjem	M	33	2760	5	UZ	26 x 15 x 20	fokalna
10	bledica, petehije, hematom hrbta, kefalhematom	M	40	3710	1	UZ Doppler, MRI, UZ srca	65 x 45 x 35 (po odkritju še raste, največ 77 x 67 x 47)	fokalna
11	naključna najdba – ob diagnosticiranju hidronefroze	M	40	3800	5	UZ	7	fokalna
12	naključna najdba – ob diagnosticiranju hidronefroze	M	40	3260	5	UZ	7	fokalna
13	naključna najdba (ob obravnavi ishemičnega infarkta možganov)	M	41	3470	10	UZ	7	fokalna
14	tipna rezistenca v trebuhu, anemija	Ž	36	2610	10	UZ Doppler, MRI s KS, UZ s KS, tankoigelna biopsija, UZ srca	35 x 45 x 48 (po odkritju še raste, največ 33 x 57 x 60)	fokalna
15	tipna rezistenca v trebuhu, hiperdinamični prekordij, petehije	M	39	3720	0	UZ Doppler, UZ s KS, MRI s KS, UZ srca	32 x 60 x 62 (po odkritju raste, največ 29 x 72 x 73)	fokalna

TABELA 2. KLINIČNE LASTNOSTI 15 BOLNIKOV Z JETRNIMI HEMANGIOMI, HOSPITALIZIRANIH NA KLINIČNEM ODDELKU ZA NEONATOLOGIJO PEDIATRIČNE KLINIKE LJUBLJANA V OBDOBJU 2010–2020.

TABLE 2. CLINICAL CHARACTERISTICS OF 15 PATIENTS WITH HEPATIC HAEMANGIOMAS HOSPITALISED IN THE NEONATOLOGY DEPARTMENT OF THE UNIVERSITY CHILDREN'S HOSPITAL LJUBLJANA BETWEEN 2010 AND 2020.

Legenda: N – številka bolnika, GS – nosečnostna starost, PT – porodna teža, Dg – diagnoza, M – moški spol, Ž – ženski spol, UZ – ultrazvočna preiskava trebuha, UZ Doppler – UZ trebuha z dopplersko metodo, MRI – magnetnoresonančno slikanje trebuha, KS – kontrastno sredstvo, D – desno, L – levo, seg. – segment jeter, γGT – gama glutamil transferaza, AFP – fetoprotein alfa, β-HCG – humani horionski gonadotropin beta, u-VMA – vanilmandljeva kislina v urinu, u-HVA – homovanilna kislina v urinu, Hb – hemoglobin, Tr – trombociti, APTČ – aktivirani parcialni tromboplastinski čas, PČ – protrombinski čas, NSE – nevronspe-
cifična enolaza, ŠH – ščitnični hormoni, AH – arterijska hipertenzija.

Predel jeter	UZ lastnosti	Laboratorijske preiskave	Zapleti	Zdravljenje	Izid
	hipoehogene, dobro omejene, širša jetrna arterija	povišana γGT in bilirubin	holestaza, prehodna kardio-megalija	ursodiol	jetrni testi v zmanjšanju po treh mesecih, regres pred 18. mesecem
D (8. seg.)	hipoehogena, v okolici žilne strukture, v sami spremembi brez žilnih struktur	normalne	/	/	regres pred 6. mesecem
D (4. seg.)	hipoehogena, lobulirana, omejena, žilje poteka ob spremembi	povišana γGT, AFP normalen za starost	/	/	regres pred 18. mesecem
L	dobro omejena, prekrvljena (UZ znaki pritiska na želodec)	hemogram, testi strjevanja krvi, AFP, β-HCG, u-VMA, u-HVA, ŠH normalni	prehodna AH ob bolečini, izrazito polivanje	propanolol (še 6 mesecev po regresiji)	regres pred 12. mesecem
med 2. in 3. seg.	homogena, hiperehogena	trombocitopenija (Tr 104)	/		regres pred 12. mesecem
L (2. seg.)	ehogena	trombocitopenija (Tr 114)	/	/	regres pred 6. mesecem
L (4. seg.)	lobulirana, ehogena, s kalcinacijami	normalni	/	/	regres pred 6. mesecem
D	2 hiperehogeni spremembi	normalni	/	/	regres pred 12. mesecem
D	nejasno razmejena, hipo- do hiperehogena	normalni	kalcinacije v jetrih	/	regres s kalcinacijami pri 2,5 letih
L	heterogena, pretežno izoehogena, manjša področja nekroz	anemija (Hb 95), trombocitopenija (Tr 7), povišana D-dimer in LDH, patološki testi strjevanja krvi, normalni AFP, NSE, u-VMA	vztrajanje trombocitopenije in hipofibrinogenemije do starosti 2,5 meseca	transfuzija krvi, Tr, plazme, dodatni odmerki vitamina K, propanolol	regres po 1 letu zdravljenja
D (6. seg.)	hiperehogena	normalni			regres pred 6. mesecem
D (5. seg.)	hiperehogena, ostro omejena	normalni	/	/	regres pred 6. mesecem
D (8. seg.)	okrogla, hiperehogena	normalni	/	/	regres pred 6. mesecem
L	heterogena, pretežno hiperehogena, z nekaj žilnimi strukturami	anemija (Hb 88), Tr, jetrni testi, testi strjevanja krvi, AFP, NSE, u-VMA, u-HVA normalni	/	propanolol	do 12. meseca še ni v celoti regradiral
L	heterogena, vsebuje žilne strukture, areale nekroze	trombocitopenija (Tr 23), patološki testi strjevanja krvi, povišan CK-MB in NT-proBNP, AFP in ŠH normalni	srčna obremenitev, povečane D in L srčne votline	transfuzija Tr, propanolol	ob zdravljenju s propranololom so znaki obremenitve srca izzveneli, hemangiom zmanjšan

Večina JH ne povzroča nikakršnih simptomov in spontano regradirajo, zato zdravljenje običajno ni potrebno. Za zdravljenje se odločimo pri spremembah, ki povzročajo klinične težave, in pri večjih IH, pri katerih v prvih mesecih življenja pričakujemo dodatno povečanje. Zdravljenje je stopenjsko in sprva z zdravili. Za napoved izida bolezni je odločilna čimprejšnja uvedba sistemskega zdravljenja (7). Pri neuspešnem zdravljenju z zdravili ali življenje ogrožajočih stanjih (napredovalo srčno popuščanje, jetrna odpoved, abdominalni utesnitveni sindrom) se pred zahtevno in pogosto tudi prenevarno kirurško odstranitvijo običajno poslužimo žilne embolizacije tumorja. Žal tudi žilna embolizacija ni brez tveganja, zapleti posega pa so krvavitev, nekroza, ciroza, infarkt jeter in sepsa (3). Med možnostmi zdravljenja uvrščamo tudi presaditev jeter, a je potrebna le redko (3,5). V preteklosti so bili zdravljeni pri zdravljenju hemangiomov glukokortikoidi, a so bili pri tretjini bolnikov neuspešni (5).

Leta 2008 so kot zdravilo izbire za zdravljenje IH uvedli propranolol (neselektivni blokator beta). Njegov mehanizem delovanja na velikost hemangiomov ni povsem pojasnjen, terapevtski učinek pa naj bi bil posledica sinergističnega delovanja vazokonstrikcije, apoptoze endotelne celice in zavrtje angiogeneze. Zdravilo dajemo v oralni obliki, v 2–3 odmerkih in celokupnem dnevnem odmerku 2,0–3,5 mg/kg, odvisno od prenašanja zdravljenja in protokola zdravstvene ustanove. Ob uvedbi zdravljenja moramo zaradi morebitnih neželenih učinkov, ki se večinoma pojavijo v prvih treh urah po uvedbi, bolnika spremljati. Pogosti blažji neželeni učinki so blaga hipotenzija in bradikardija, motnje spanja in akrocianoza, resni neželeni učinki, npr. simptomatska hipotenzija, bradikardija, bronhospazem in hipoglikemija, pa so redki (13).

Večina večžariščnih in difuznih JH, ki so praviloma IH, se zelo dobro odzove na zdravljenje s propranololom, zato je

zdravilo izbire (4,5). Zdravljenje je indicirano v proliferativni fazi in traja eno leto ali dlje (7). Dokazali so tudi učinkovito sinergistično delovanje propranolola v kombinaciji z drugimi zdravili, kot so vinkristin (7), kortikosteroidi in sirolimus (4). Sirolimus, inhibitor mTOR, inhibira angiogenezo in celično rast ter je zdravilo izbire pri številnih žilnih malformacijah in tumorjih (npr. limfangiomih, kaposiformnem hemangioendoteliomu ipd.) (14). Vse pogosteje ga omenjajo kot uspešno alternativno zdravilo za zdravljenje kompleksnih infantilnih hemangiomov ob neuspešnosti zdravljenja s propranololom ali kortikosteroidi (15).

Zdravljenje kožnih KH s propranololom naj ne bi bilo učinkovito, v literaturi pa je nekaj poročil o uspešni uporabi propranolola pri jetrnih KH (4,16). Terapevtska učinkovitost pri zdravljenju KH s propranololom ni enoznačna, čemur bi lahko botrovala raznolika prisotnost arterijsko-venskih spojev (13). Trdnih dokazov, da se KH odzovejo na zdravljenje s propranololom, za zdaj ni.

Spremljanje

Priporočila za spremljanje bolnikov z JH je združenje ISSVA objavilo leta 2018 ter vključujejo radiološko, laboratorijsko in ehokardiografsko sledenje (Tabela 1) (2).

Priporočila navajajo spremljanje hemangioma z UZ trebuha z barvno dopplersko metodo, sprva v intervalih na dva tedna. Ob stabilnem stanju ali manjšanju spremembe oz. glede na klinični potek nato časovni interval podaljšujemo. Spremljanje je potrebno vsaj eno leto oz. do popolne regresije spremembe (2).

Ehokardiografija je indicirana ob postavitvi diagnoze in hkratni klinični sliki srčnega popuščanja oz. sliki hemodinamske obremenitve, ob prisotnosti ultrazvočnih znakov visokega žilnega pretoka skozi jetrni hemangiom, pri arterijsko-venskem spoju ali povišanih

pretokih skozi jetrno in portalno cirkulacijo ali pri pritisku na aorto. Kasneje UZ srca opravimo ob novonastalih simptomih ali pojavu hipotiroze (2).

Laboratorijske preiskave izvedemo ob postavitvi diagnoze, med spremljanjem pa glede na klinične indikacije (povečanje hemangioma). Redno mesečno spremljanje ščitničnih hormonov priporočamo samo pri difuzni obliki IH oz. značilnem povečanju večžariščnih IH (2).

Značilnosti bolnikov z jetrnimi hemangiomi na Kliničnem oddelku za neonatologijo v obdobju 2010–2020

Metode

Na Kliničnem oddelku (KO) za neonatologijo Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana smo opravili retrospektivni pregled bolnikov, ki so bili obravnavani zaradi JH v obdobju od januarja 2010 do decembra 2020. Nabor bolnikov smo opravili s pomočjo bolnišničnega informacijskega sistema preko šifer diagnoz (D1803 – hemangiom, strukture hepatobilarnega sistema in trebušne slinavke; D1804 – hemangiom, strukture prebavil; D1808 – hemangiom, druga mesta; D1800 – hemangiom, neopredeljeno mesto). Iz dokumentacije smo zbrali demografske, perinatalne in klinične podatke. Podatke smo statistično analizirali v programu Microsoft Excel. Etičnost raziskave je ocenila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (št. vloge 0120-546/2020/4).

Rezultati

V obdobju 2010–2020 smo na KO za neonatologijo obravnavali 15 bolnikov z JH, tri (20,8 %) so bile deklice. Povprečna porodna teža je bila 3065 g (najmanj 950 g, največ 4170 g), povprečna nosečnostna starost pa 37,3 tedna

(najmanj 29 tednov, največ 41 tednov). Pet bolnikov (33,3 %) je bilo nedonošenih. Povprečna starost ob postavitvi diagnoze je bila 11,7 dneva (najnižja manj kot 24 ur, najvišja 93 dni). Podatke o bolnikih prikazujemo v Tabeli 2.

Klinična slika

Pri desetih bolnikih je bila najdba JH naključna, ob diagnosticiranju drugih stanj. Pri enem bolniku je bila indikacija za UZ jeter prisotnost številnih hemangiomov kože, pri štirih bolnikih (26,6 %) je bila UZ preiskava trebuha indicirana zaradi kliničnih težav, ki jih je povzročil JH. Pri treh bolnikih je bila tipna rezistenca v trebuhu, pri dveh bolnikih so bile prisotne petehije ali hematomi ob hudi trombocitopeniji, dva bolnika sta imela blago trombocitopenijo. Pri treh bolnikih je bila prisotna anemija. Povišane vrednosti gama glutamil transferaze sta imela dva bolnika, dva bolnika sta imela patološke teste koagulacije. En bolnik je imel znake hemodinamske srčne obremenitve, en bolnik pa zaradi pritiska hemangioma na želodec težave s hranjenjem.

Rezultati slikovnih preiskav

Pri vseh bolnikih smo opravili UZ preiskavo trebuha. Za razjasnitev diagnoze je pet bolnikov potrebovalo MRI trebuha, dva bolnika pa CEUS. Pri dveh bolnikih smo izvedli ultrazvočno vodeno tankoigelno biopsijo tumorske spremembe, a histopatološki izvid ni bil diagnostično poveden. Dva bolnika sta imela večžariščne JH, eden od njiju pa tudi številne hemangiome kože ter hemangiome na vranici in trebušni slinavki. Pri 5 bolnikih so bili hemangiomi manjši od 10 mm, pri 5 bolnikih pa velikosti 10–30 mm. Vsi so bili brezsimptomni. Pri 5 bolnikih (33,3 %) so bili JH večji od 30 mm, pri štirih so povzročali simptome.

Zdravljenje

Večina bolnikov zdravljenja ni potrebovala. Simptomatskega zdravljenja so bili deležni bolniki, pri katerih so

vrednosti hemoglobina in trombocitov (transfuzijsko zdravljenje sta potrebovala dva bolnika) ali izvidi testov strjevanja krvi (en bolnik, pri katerem se je po rojstvu klinično večala krvavitev v kefalhematom) pomembno odstopali. Pri štirih bolnikih smo uvedli dolgotrajno zdravljenje s propranololom.

Izid

Pri vseh bolnikih, ki smo jih do decembra 2020 spremljali vsaj dve leti, smo ugotavljali popoln regres hemangioma, pri enem bolniku pa so v področju hemangioma ostale kalcinacije. Trije od štirih bolnikov, ki smo jih zdravili s propranololom, so ob postavitvi diagnoze navajali simptome. Pri vseh treh bolnikih je po uvedbi zdravljenja prišlo do kliničnega izboljšanja, pri vseh štirih pa do postopne regresije tumorja. Manjši hemangiomi so večinoma regradirali pred šestim mesecem življenja.

Zaključki

Pri naših bolnikih smo večino JH odkrili naključno, saj niso povzročali nikakršnih simptomov in tudi niso zahtevali zdravljenja. Klinične težave so povzročali veliki JH. Štirje bolniki od skupaj 5 bolnikov z JH, večjim od 30 mm, so imeli klinične težave in smo jih zdravili s propranololom. Pri dveh simptomatskih bolnikih smo hemangiom diagnosticirali v starosti 1 dan in bi ga glede na klasifikacijo ISSVA uvrstili med KH. Glede na klinične težave in povečanje velikosti po rojstvu sta omenjena hemangioma izkazovala tudi tiste lastnosti IH, pri katerih je zdravljenje s propranololom učinkovito, kar se je izkazalo tudi v našem primeru, saj smo pri enem bolniku s propranololom dosegli zmanjšanje pretoka skozi hemangiom in zmanjšan hemodinamski učinek, pri obeh pa sprva preprečili njegovo večanje in v nadaljevanju dosegli celo regres tumorja. Natančna opredelitev podtipa JH (KH ali IH) bi bila v teh dveh primerih možna samo s patohistološkim pregledom spremembe. Dva bolnika v naši seriji sta imela

hudo simptomatsko trombocitopenijo, kar je v nasprotju z objavami v literaturi, ki kot zaplet JH opisujejo zgolj blago trombocitopenijo.

Zaključek

Jetrni hemangiomi (JH) so najpogostejši benigni tumorji jeter v otroški dobi. Večina ne povzroča nikakršnih simptomov in jih odkrijemo naključno, medtem ko večji JH pa lahko povzročajo klinične težave, kar pomembno vpliva na poporodni potek in razvoj otroka. Razdelitev JH na KH in IH, ki je pomembna predvsem zaradi izbire zdravljenja, temelji predvsem na klinični sliki in prezentaciji, medtem ko rutinska patohistološka opredelitev glede na smernice ISSVA ni potrebna. Po naših izkušnjah je razdelitev JH na KH in IH glede na klinično prezentacijo lahko otežena, zato menimo, da je ob prisotnosti kliničnih težav zdravljenje s propranololom smiselno tudi ob prezentaciji in diagnosticiranju JH takoj po rojstvu.

Literatura

1. Aouni S, Vlieghe V, Segers V, Christophe C. Congenital hepatic haemangioma leading to multiple organ failure in a neonate. *BJR Case Rep* 2016; 2 (2): 20150399.
2. Jacobas I, Phung TL, Adams DM, Trenor CC 3rd, Blei F, Fishman DS, et al. Guidance document for hepatic hemangioma (infantile and congenital) evaluation and monitoring. *J Pediatr* 2018; 203: 294–300.
3. Kulungowski AM, Alomari AI, Chawla A, Christison-Lagay ER, Fishman SJ. Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 165–70.
4. Lekwuttikarn R, Josephs S, Teng JM. Successful medical management of life-threatening hepatic hemangioma in neonates. *Pediatrics* 2019; 144 (4): 20191339.
5. Gnarr M, Behr G, Kitajewski A, Wu JK, Anupindi SA, Shawber CJ, et al. History of the infantile hepatic hemangioma: From imaging to generating a differential diagnosis. *World J Clin Pediatr* 2016; 5: 273–80.
6. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al; ISSVA Board and Scientific Committee. Vascular anomalies classification: Recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015; 136 (1): 203–14.

7. Liang MG, Frieden IJ. Infantile and congenital hemangiomas. *Semin Pediatr Surg* 2014; 23: 162–7.
8. Lewis D, Hachey K, Fitzgerald S, Vaidya R. Rapidly involuting congenital haemangioma of the liver. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: 201824337.
9. Nasser E, Piram M, McCuaig CC, Kokta V, Dubois J, Powell J. Partially involuting congenital hemangiomas: a report of 8 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 75–9.
10. Baselga E, Cordisco MR, Garzon M, Lee MT, Alomar A, Blei F. Rapidly involuting congenital haemangioma associated with transient thrombocytopenia and coagulopathy: a case series. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1363–70.
11. Rodriguez V, Lee A, Witman PM, Anderson PA. Kasabach-merritt phenomenon: case series and retrospective review of the mayo clinic experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 522–6.
12. Sekež M, Vadjal Đonlagić S, Ključevšek D. Contrast-Enhanced Ultrasound for the Characterization of Infantile Hepatic Hemangioma in Premature Neonate. *Cureus* 2020; 12 (8): 9580.
13. Zhu Z, Cai P, Zhu J, Chen J, Wu B, Gu Z, et al. Neonatal giant hepatic hemangioma: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (42): 12863.
14. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57 (6): 1018–24.
15. Moon SJ, Baek HJ, Kim BR, Park WJ, Kim J, Lee YY, et al. Successful management of massive congenital hepatic hemangioma and systemic hypertension with sirolimus. *J Pediatr Hematol Oncol*: 2021 (v tisku).
16. Florian-Tutaya LS, Cuba-Valencia L, Bustamante-Encinas SF, Vela-Alfaro FM. Successful use of propranolol in a symptomatic giant congenital hepatic hemangioma. *Journal of Neonatology* 2020; 34 (1-2): 99–102.

Nina Lah, dr. med.

ZD Slovenj Gradec, Slovenj Gradec,
Slovenija

mag. Mojca Glušič, dr. med.

Služba za radiologijo, Pediatrična
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

asist. Orjana Velikonja, dr. med.

Klinični oddelek za otroško
hematologijo in onkologijo, Pediatrična
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

dr. Jana Lozar Krivec, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)

Klinični oddelek za neonatologijo,
Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
1000 Ljubljana, Slovenija
e-naslov: jana.lozarkrivec@kclj.si

prispelo / received: 26. 7. 2021
sprejeto / accepted: 6. 1. 2022

Lah N, Glušič M, Velikonja O, Lozar Krivec J. Jetrni hemangiomi pri novorojenčku – pregledni prispevek in retrospektivni pregled kliničnih značilnosti bolnikov v obdobju 2010–2020. *Slov Pediatr* 2022; 29(1): 8–16. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2022-1-02>.