

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”,
BUCUREȘTI**

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINA

**HEMANGIOMATOZA INFANTILĂ PROLIFERATIVĂ - ALGORITM
TERAPEUTIC, SCOR CLINICO-EVOLUTIV ȘI POSIBIL BIOMARKER DE
NEOVASCULARIZAȚIE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. MATEI DUMITRU

Student-doctorand:

CODREANU IOANA FLORENTINA

ANUL 2018

CUPRINS

LISTA ABREVIERI.....	6
Introducere	7
Partea I: Partea generală.....	11
Capitolul 1. Anomaliile vasculare infantile	11
1.1. Generalități.....	11
1.2 Clasificarea anomaliilor vasculare	11
Capitolul 2. Hemangioamele infantile.....	13
2.1 Definiție.....	13
2.2 Clasificarea hemangioamelor infantile	13
2.3 Epidemiologia hemangioamelor infantile	16
2.4 Factori de risc	17
2.5 Patogeneza hemangioamelor infantile	18
2.6 Histopatologia hemangioamelor infantile	20
2.7 Evoluția naturală a hemangioamelor infantile	21
2.8 Tabloul clinic al hemangioamelor infantile	23
2.9. Diagnosticul pozitiv al hemangioamelor infantile	29
2.9.1 Diagnostic clinic	29
2.9.2 Diagnostic imagistic în hemangioamele infantile.....	30
2.9.3 Examenul histologic și imunohistochimic	32
2.10 Diagnostic diferențial	32
2.11. Complicațiile hemangioamelor infantile.....	34
2.12 Tratamentul Hemangioamelor infantile	37
2.12.1 Abordarea observațională- „Wait and see”	37
2.12.2 Abordarea farmacologică.....	39
2.12.2.1 Tratamentul farmacologic sistemic cu Blocanți Beta adrenergici ...	39
2.12.2.2 Corticoterapia sistemică în tratamentul hemangioamelor infantile .	44
2.12.2.3 Tratamentul sistemic cu Vincristina.....	45
2.12.2.4 Tratamentul sistemic cu Interferon alfa	46
2.12.3 Tratamentul local și intralezional al hemangioamelor infantile.....	46
2.12.3.1 Betablocații adrenergici cu administrare locală	47

2.12.3.2	Tratamentul local și intralezional cu corticosteroizi	47
2.12.3.3	Tratamentul local cu Imiquimod.....	48
2.12.4	Tratamentul chirurgical.....	48
2.12.5	Laserterapia în tratamentul hemangioamelor infantile	48
2.12.6	Embolizarea	49
2.13	Prognostic.....	49

Partea a II-a: Contribuții personale..... 50

Capitolul 3. Ipoteza de lucru si obiective personale 50

Capitolul 4. Metodologia generală a cercetării 51

**Capitolul 5. Studiul 1: Prevalența hemangioamleor viscerale la
pacienții cu hemangiomatoză cutanată infantilă 53**

5.1.	Introducere	53
5.2	Materiale si metode.....	53
5.3.	Rezultate.....	56
5.4.	Discuții	62
5.5	Concluzii	65
5.6	Limitele studiului	65
5.7	Prezentare de caz Studiu 1.	66
5.7.1	Introducere	66
5.7.2	Prezentarea cazului	66
5.7.3.	Discuții	69
5.8	Prezentare de caz 2 studiul I.....	70
5.8.1	Introducere	70
5.8.2	Prezentarea cazului 2	70
5.8.3	Discuții	72
5.8.4	Concluzii	72

**Capitolul 6. Studiul 2: Realizarea unui posibil nou scor de
severitate necesar pentru abordarea terapeutică a
hemangioamelor infantile 73**

6.1.	Introducere	73
------	-------------------	----

6.2 Material și Metode	73
6.3 Rezultate.....	75
6.4 Discuții	82
6.5. Limitele studiului	83
6.6. Concluzii	84

Capitolul 7. Studiul 3: Tratamentul cu Propranolol al hemangioamelor infantile si aprecierea evoluției sub tratament prin utilizarea scorului clinic evolutiv 85

7.1. Introducere	85
7.2. Materiale si metode	85
7.3. Rezultate.....	89
7.4. Discuții	106
7.5 Limitele studiului	110
7.6 Concluzii	110
7.7. Presentare caz 3.....	111
7.7.1 Introducere	111
7.7.2 Presentare de caz.....	111
7.7.3 Discuții	113
7.7.4 Concluzii	113

Capitolul 8. Studiul 4: Posibil biomarker al disfuncției endoteliale la pacienții cu hemangioame infantile 114

8.1 Introducere	114
8.2 Material și metodă.....	114
8.3. Rezultate.....	115
8.5 Limitele studiului	119
8.6. Concluzii	119

Capitolul 9. Concluzii și contribuții personale 120

Bibliografie..... 123

ANEXE 137

MOTIVAȚIA CERCETĂRII

Hemangioamele infantile reprezintă cele mai frecvente tumori benigne cu dezvoltare la pacienții de vârstă pediatrică. Prin incidența lor crescută, hemangioamele infantile au surescit un imens interes în literatura de specialitate.

Lucrarea de față își propune, în parte generală, să prezinte ultimele informații despre această patologie, informații despre epidemiologie, clasificare, patogeneză, evoluție naturală, manifestări clinice, diagnostic și nu în ultimul rând tratament și complicații.

Partea specială a tezei constă în realizarea mai multor cercetări ce au avut mai multe obiective

- Primul studiu reprezintă un studiu de prevalență ce are ca drept obiectiv determinarea prevalenței hemangioamelor vasculare la pacienții cu hemangioame cutane

- Al doilea studiu propune un model de scor de severitate care să ușureze decizia de abordare terapeutică a copiilor cu hemangioame infantile

- Al treilea studiu al tezei are ca drept obiectiv analiza eficacității terapiei cu propranolol asupra hemangioamelor infantile cât și evaluarea răspunsului pe parcursul tratamentului prin utilizarea unui posibil nou scor care să aprecieze evoluția clinică a leziunilor .

- Ultimul studiu propune dozarea unui posibil nou biomarker în identificarea disfuncției endoteliale la pacienții cu hemangioame infantile.

IPOTEZA DE LUCRU SI OBIECTIVE PERSONALE

Pornind de la faptul binecunoscut al incidenței crescute a hemangioamelor infantile în populația pediatrică ce reprezintă una dintre patologiiile tumorale cel mai frecvent întâlnită de către medicul practician, teza de față își propune analiza mai multor aspecte al acestei afecțiuni.

Primul obiectiv propus în realizarea acestei lucrări este reprezentat de stabilirea prevalenței hemangioamelor viscerale asociată cu hemangioame cutanate la copii înrolați în studiu.

Al doilea obiectiv, ceea ce reprezintă și realizarea celui de-al doilea studiu al tezei, este reprezentat stabilirea indicațiilor de tratament în cazul diferitelor tipuri de hemangioame infantile prin realizarea unui posibil scor de severitate ce poate determina valori cut-off pentru inițierea sau nu a terapiei.

Al treilea studiu al tezei constă în urmărirea eficacității și evaluarea terapiei cu propranolol la copii cu indicație de intervenție terapeutică, urmărirea acestora fiind efectuată prin realizarea unui posibil scor clinic de activitate al hemangioamelor infantile, scor clinic ușor de utilizat, ce nu necesită asocierea altor unelte paraclinice și care poate fi folosit în practica zilnică a medicului practician.

Cel de-al patrulea studiu al tezei este reprezentat de determinarea unui posibil biomarker al disfuncției endoteliale implicate în patogeneza hemangioamelor infantile și anume determinarea serică a endocanului la pacienții selectați.

METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Desfășurarea cercetării ce stă la baza acestei teze s-a derulat pe o perioadă de 6 ani, fiind cuprinsă între anii 2012-2017. Astfel , pe perioada menționată, cercetarea a inclus copii internați în cadrul departamentului de Pediatrie al Institutului Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului Alessandrecu Rusescu, București.

Prelucrarea statistică

A fost realizată o bază de date în SPSS varianta 16 pentru Windows. S-a realizat inițial analiza statistică descriptivă și s-a stabilit tipul de distribuție pentru fiecare variabilă continuă. Plecând de la statistica descriptivă a urmat analiza statistică folosind teste de tip chi pătrat (între variabile tip nominal), teste Student t sau Mann Whitney U (între variabile nominale și continue) sau teste de corelație (Spearman rho) între variabilele continue. Pragul de semnificație folosit a fost de $\alpha=0.05$ (5%).

Considerații etice .Derularea întregului studiu a fost realizată conform declarației de la Helsinki. Acordul Comisiei locale de etică din cadrul a INSMC « Alessandrescu-Rusescu » a fost primit pentru derularea studiului de cercetare.

Studiul 1- Prevalența hemangioamelor viscerale la pacienții cu hemangiomatoză cutanată infantilă

Introducere. Hemangioamele infantile reprezintă cea mai frecventă patologie tumorală benignă întâlnită la copii. Incidența reală a hemangioamelor infantile este greu de stabilit , prezentându-se chiar valori de 10 % (10), totuși valori de 4-5 % fiind mai veridice (45). Deși cele mai frecvente hemangioame infantile sunt localizate la nivel cutanat, această afecțiune se poate dezvolta la orice nivel și în structura oricărui organ visceral. Asocierea afectării viscerale cu hemangioamele infantile cutanate poate ridica probleme atât de diagnostic cât și de abordare terapeutică pentru medicul practician.

Materiale si metode: Studiu de tip transversal, întins pe o perioadă de 6 ani, între 2012 și 2017, ce a inclus copii internați în cadrul departamentului de Pediatrie al Institutului Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, București și care au primit diagnosticul de hemangiom infantil cutanat.

Toți copiii incluși în lotul studiat, după stabilirea diagnosticului clar de hemangiom infantil, au efectuat screeningul ecografic amănunțit pentru decelarea eventualelor hemangioame viscerale asociate. Screening-ul ecografic a fost realizat la toți copiii, indiferent de numărul, tipul și localizarea cutanată a hemangioamelor și a constat în realizarea: ecografiei abdominale, transfontanelare, cardiace

Rezultate: Pe perioada desfășurării studiului au fost înrolați un număr de 138 de copii cu diagnosticul de hemangiom infantil cutanat. Datele descriptive ale lotului studiat se regăsesc în tabelul următor .

Tabel nr. 5.1 Analiza statistică descriptivă a lotului studiului 1

Variabilă	Valoare (n=138)
Sex feminin (%)	80 (58%)
Vârsta gestațională -săptămâni de gestație	38 (26-42)
Greutate la naștere – grame	3010 (890-4150)
Proveniență din sarcini multiple	11 (8%)
Tipul nașterii- naștere cezariană	55 (39.9%)
Număr hemangioame cutanate	1 (1 – 9)
Localizare scalp	23 (16.7%)
Localizare frunte	12 (8,7)
Localizare ocular și periocular	14 (10.1%)
Localizare nazal și perinazal	3 (2.2%)
Localizare obraz	8 (5,8%)
Localizare oral și perioral, incluziv buze	3 (2.2%0
Localizare mucoasă bucală	2 (1,4%)
Localizare auricular și periauricular	2 (1.4%)
Localizare cervicală	6 (4.3%)
Localizare membre superioare	23 (16,7%)
Localizare membre inferioare	31 (22,5%)
Localizare torace	23 (16.7%)
Localizare Abdomen	13 (16.7%)
Localizare organe genitale externe	5 (3.6%)
HI unice	98 (71%)
HI multiple	34 (24,6%)
HI segmentare	9 (6,5%)
HI superficiale	126 (91,3)
HI Mixte	15 (10,9)
HI ce determină impotență funcțională	15 (10,9%)
HI ulcerate	20 (14,5%)
Hemangioame viscerale	10 (7,2%)

Prezența hemangioamelor viscerale la pacienții cu hemangiomatoză cutanată infantilă a fost identificată la un număr de 10 pacienți incluși în lotul general (n=138), astfel încât prevalența acestora în populația studiată se situează la procentul de 7.24%.

Din totalul de 10 pacienți cu hemangioame viscerale diagnosticate, localizările acestora au fost la nivel subglotic 1 pacient, la nivel parotidian 2 pacienți și la nivel hepatic 7 pacienți.

Cei 138 de pacienți înrolați în studiu au prezentat un număr total de 201 hemangioame infantile cutanate , înregistrându-se o medie de 1,47 HI /pacient (SD = 1.047) .

În lotul studiat s-a observat faptul că hemangioamele viscerale infantile au fost prezente în proporție de 90 % la copiii născuți la termen, astfel pacienții cu hemangioame viscerale identificați au avut vârstă gestațională semnificativ statistic mai mare decât cei care nu au avut hemangioame viscerale - $p=0,04$ cu test Mann Whitney 39 săpt. (37-40) comparativ cu 38 săptămâni (26-42).

În ceea ce privește vârsta gestațională a copiilor cu hemangioame hepatice incluși în studiu, s-a observat faptul că aceștia au avut o VG semnificativ statistic mai mare comparativ cu copiii cu hemangioame cutanate fără afectare hepatică ($p=0,02$ cu test Mann Whitney), 39 săptămâni (37- 40) în cazul copiilor cu hemangioame hepatice, comparativ cu 38 săptămâni (26-42) pentru copiii fără hemangioame hepatice.

Prelucrarea statistică a datelor a relevat o tendință ca pacienții proveniți din sarcini multiple să prezinte și hemangioame viscerale – 2 (18,2%) proveniți din sarcini multiple versus 8(6,3%) proveniți din sarcini unice($p=0.18$ cu test Fischer) .

Prezența hemangioamelor superficiale a fost identificată ca reprezentând **factor de risc** semnificativ statistic pentru apariția hemangioamelor viscerale-($p=0,02$ cu test Fischer, OR=5,66%,CI=95%) .

Discutii. Cele mai frecvente hemangioame infantile cu localizare viscerală descrise în literatură sunt cele localizate hepatic, intestinal și parotidian. Deasemenea , literatura de specialitate prezintă și cazuri cu localizare la nivelul sistemului nervos central, la nivel pulmonar cât și la nivelul arborelui traheobronșic, totuși acestea fiind mult mai puțin frecvent descrise comparativ cu cele hepatice și parotidiene (164).

Primul studiu al tezei de față a decelat, prin screening ecografic efectuat tuturor pacienților incluși în lot , un număr de 10 pacienți ce au prezentat asocieri viscerale ale hemangioamelor cutanate, stabilind o prevalență a acestora de 7.24%. Ca și literatura de specialitate, cele mai frecvente hemangioame viscerale descrise au fost cele hepatice, urmate de cele parotidiene și un caz de hemangiom subglotic.

Hemangioamele hepatice infantile reprezintă spectrul tumoral benign cel mai frecvent întâlnit la copii. În funcție de aspectul imagistic și histopatologic, hemangioamele hepatice au fost împărțite în 3 subcategorii: focale, multifocale și difuze (61). Pacienții cu hemangioame infantile viscerale cu localizare hepatică ce au fost identificați în cadrul studiului de față a prezentat preponderent hemangioame de tip focal (5 cazuri) , în 2 cazuri fiind identificate hemangioame infantile multifocale. De menționat este faptul că, deși cei 2 pacienți cu hemangioame hepatice multifocale au prezentat hemangiomatoză cutanată multiplă (7 și 9 hemangioame cutanate), totuși prezența hemangioamelor cutanate mutiple nu a fost corelată semnificativ statistic cu apariția hemangioamelor viscerale.

Diagnosticul hemangioamelor parotidiene este stabilit utilizând metode imagistice (ecografie, rezonanță magnetică nucleară) și, mai rar, utilizând metode invazive – biopsie aspirativă (165). Realizarea screening-ului ecografic din cadrul acestui prim studiu al tezei de față a identificat prezența a 2 hemangioame cu localizare la nivelul glandelor parotidiene.

Hemangioamele cu localizarea la nivelul arborelui traheobronșic sunt rar descrise în literatura de specialitate, dar acestea pot reprezenta mari urgențe chirurgicale. Hemangioamele subglotice reprezintă tumori benigne cu dezvoltare imediat postnatal și care pot determina tablouri clinic dramatice, acestea prezentând risc crescut de exitus (166). Diagnosticul de hemangiom subglotic este ridicat în urma suspiciunilor clinice, manifestări de tip obstructiv apărute la un sugar în primele luni postnatal, și este certificată prin utilizarea bronhoscopiei ce evidențiază direct leziune tumorală. În lucrarea de față a fost identificat un singur caz de hemangiom subglotic , la un sugar de sex feinin, cu patologie respiratorie de tip obstructive și care prezenta un hemangioma superficial la nivelul bărbiei. Identificarea hemangiomului subglotic și astfel stabilirea diagnosticului definitiv a necesitat efectuarea bronhoscopiei în serviciul specializat ORL.

CONCLUZII

Asocierea localizărilor viscerale cu hemangioamele cutanate este descrisă în literatura de specialitate, pacienții cu hemangioame viscerale prezentând uneori tablouri clinice dramatice. Deasemenea , deși nu există un consens unanim acceptat, prezența hemangioamelor viscerale la pacienții cu hemangioame cutanate, impune de cele ma multe ori luarea deciziei de intervenție terapeutică în locul terapiei expectativ observaționale indicată pacienților cu hemangioame necomplicate cu localizare strict cutanată.

Deși ecografia este indicată a fi efectuată doar în cazul copiilor ce prezintă mai mult de 5 hemangioame cutanate infantile, considerăm ca aceasta poate fi utilă ca metodă de screening și în cazul pacienților cu un număr mai redus de tumori vasculare cutanate, identificarea afectării viscerale putând fi realizată doar prin metode imagistice.

Studiul 2 Realizarea unui posibil nou scor de severitate necesar pentru abordarea terapeutică a hemangioamelor infantile

Introducere. Nu există la momentul actual un consens unanim acceptat în ceea ce privește abordarea terapeutică unitară a acestei patologii. Obiectivul acestui studiu a constat în realizarea unui posibil scor de severitate, candidat pentru a tranșa nevoia de intervenție terapeutică la pacienții cu hemangioame infantile.

Material și Metode. Studiu de tip retrospectiv observațional realizat în cadrul Departamentului de Pediatrie al Institutului Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului Alessandrescu Rusescu, desfășurat pe o perioadă de 6 ani, între anii 2012-2017. În baza datelor înregistrate și a informațiilor paraclinice obținute a fost conceput un nou posibil scor de severitate, util pentru tranșarea deciziei pentru a interveni sau nu terapeutic. Parametrii urmăriți cât și acordarea punctelor sunt prezentate în tabelul următor (tabel nr. 6.1)

Tabel nr. 6.1 Scor de severitate pilot

Caracteristică	Punctaj
Număr Hemangioame	1 HI - 0p 2-4 HI - 1p >5 HI - 2p
Tip morfologic Hemangiom	Localizat - 1p Segmentar - 3p
Tip Hemangiom în funcție de afectarea în adâncime	Superficial - 1p Mixt/profund - 2p
Localizarea HI	Cutanat – 0p Mucoase/pliuri/la nivelul feței -3p
Prezența ulcerării	Nu - 0p Da - 4p
Determinarea impotenței funcționale, inclusiv a riscul de desfigurare	Nu - 0p Da - 5p
Prezența HI la nivel visceral	Nu - 0p Da - 2p
Interval: 0-21p	

Pentru pacienții cu hemangioame multiple scorul de severitate candidat a fost calculat pentru fiecare hemangiom cutanat în parte și luată în considerare acea leziune care a întrunit cel mai mare scor.

Rezultate. Lotul la care s-a aplicat noul test de severitate a constat din cei 138 de pacienți ai primului studiu, datele de analiză statistică descriptivă fiind descrise la studiul anterior. Valoarea medie a noului test de severitate se situează la 4.25p, SD=3,402. În ceea ce privește instituirea unui anumit tip de tratament analiza statistică a decelat faptul că intervenția corelată cu scorul de severitate a fost luată mai degrabă mediana 6 (1-13) fata de mediana 1 (1-10), $p < 0.001$, test Mann Whitney .

Pentru identificarea valorii predictive pe care o poate avea scorul de severitate în decizia de a interveni sau nu terapeutic, s-a realizat o curbă ROC . Analiza acestei curbe prezintă o arie de sub curbă de 0,92, 95% , CI 0.87-0.96, ceea ce reflectă o calitate excelentă a modelului.

Deasemena valoarea prag de punctaj 3 pentru intervenție terapeutică a prezentat o sensibilitate de 92% și specificitate de 82% în cadrul populației studiate, astfel putându-se utiliza această valoare ca și valoare cut-off pentru inițierea terapiei .

Decizia de intervenție terapeutică, indiferent de tipul tratamentului aplicat, a fost aplicată la un număr de 74 de pacienți (54%) .

Dintre pacienții cu hemangioame cutanate indicația de tratament a fost stabilită semnificativ statistic pentru cei cu localizare la nivelul obrazului (OR=6.58 IC 0,78-55, $p=0,08$) și pentru cei cu localizare la nivelul membrelor superioare (OR=2.88 IC=1.06-7.83, $P=0,03$), astfel localizarea la nivelul obrazului și hemangioamele de la nivelul membrelor superioare reprezentând indicații principale de tratament.

În cazul hemangioamelor cu localizare la nivelul membrelor inferioare s-a preferat mai degrabă abordarea de tip wait and see pentru 20 (64,5%) pacienți ($p=0.025$, test Fischer).

În cazul hemangioamelor superficiale s-a preferat mai degrabă abordarea wait and see pentru 62 (49,2%) pacienți față de 2 (7.2%) pacienți care nu aveau hemangioame superficiale și la care s-a preferat wait and see decât intervenția terapeutică ($p=0.036$, test Fischer)

În funcție de afectarea în profunzime, indicația de intervenție terapeutică a fost corelată semnificativ statistic cu hemangioamele de tip mixt ($p=0.052$, test Fischer), astfel hemangioamele mixte constituindu-se indicații de tratament.

Deasemenea , toate hemangioamele infantile care prezentau ulcerare au fost abordate terapeutic, corelare înalt semnificativ statistică ($p<0.001$, Test Fischer).

Afectarea viscerală nu s-a corelat semnificativ statistic cu necesitatea intervenției terapeutice ($p=1$, T. Fischer).

Deasemenea nici prezența hemangioamelor hepatice nu a fost corelată semnificativ statistic cu necesitatea intervenției terapeutice ($p=0,24$, T.Fischer).

Discuții. Hemangioamele infantile prezintă o heterogenitate a caracteristicilor ce impune abordarea individuală a fiecărui pacient în parte. Așa cum am subliniat și anterior , hemangioamele au un caracter benign și majoritatea nu necesită nici o intervenție terapeutică. Totuși o parte din ele necesită tratament specializat.

La momentul actual nu există un consens unanim acceptat care să ușureze luarea deciziei de intervenție sau de terapie observațională. Astfel, în acest moment, decizia de intervenție sau nu este luată în funcție de experiența proprie a fiecărui centru în parte. Pentru a ușura această decizie și pentru o mai bună abordare terapeutică, s-au încercat dezvoltarea anumitor scoruri de severitate, dar care sunt limitate , mai ales cele ce corelează severitate cu nevoia de intervenție terapeutică.

O serie de modele de scoruri de severitate au fost propuse în literatura de specialitate, fiecare dintre ele cu avantaje și dezavantaje. Scala de severitate a hemangioamelor (Hemangioma severity Scale-HSS) reprezintă unul dintre aceste modele. El a fost realizat în anul 2012 de către Haggstrom et al. și presupune calcularea riscului determinat de anumite variabile clinice (171).. Această scală de severitate nu înglobează și celelalte caracteristici ale hemangioamelor infantile: tipul morfologic în funcție de afectarea în profunzime (superficial, mixt sau profund) , de numărul hemangioamelor (focale, multiple sau segmentare), de afectarea viscerală ce poate fi asociată hemangioamelor cutanate infantile, precum nici de prezența sau absența ulcerăției, toate aceste caracteristici ridicând nivelul de severitate și riscul determinării afectării anomaliilor structurale secundare cât și a riscului de desfigurare. Scorul de severitate propus ca drept candidat în cadrul acestei teze, ia în considerare, pe lângă localizarea facială/anogenitală/pliuri și mucoase și restul caracteristicilor atribuite hemangioamelor, acest fapt fiind determinat de faptul că anumite hemangioame , deși tratate corect, determină răspuns mai slab la tratament cât și mai multe leziuni restante. Un minus al scorului de severitate candidat este acela ca nu ia în considerare dimensiunea tumorilor vasculare. Moyakine și colaboratorii au utilizat, într-un studiu realizat în anul 2017, HSS pentru tranșarea tratamentului în cazul unei cohorte de copii diagnosticați cu hemangioame infantile, stabilind valori de 11 pentru grupul de pacienți tratați cu propranolol (172). Realizarea curbei ROC pe cohorta de copii din studiul lui Moyakine a înregistrat o arie de sub curbă de 0,81. Comparativ cu aceasta, curba ROC a scorului de severitate candidat pentru

aprecierea severității HI a înregistra o arie de sub curbă de 0.92. Astfel ambele modele de scoruri de severitate reprezintă modele bune ce pot fi utilizate în pentru tranșarea deciziei de intervenție terapeutică sau de terapie expectativ-observațională.

Concluzii. Modelul de scor de severitate candidat pentru utilizarea în practica medicală curentă poate fi folosit cu succes în abordarea terapeutică a hemangioamelor infantile, putând ghida decizia de intervenție terapeutică, mai ales în cazul înregistrării unui punctaj mai mare de 3.

Studiul 3- Tratamentul cu Propranolol al hemangioamelor infantile si aprecierea evoluției sub tratament prin utilizarea scorului clinic evolutiv

Introducere. Propranololul reprezintă terapia de primă linie în abordarea terapeutică a hemangioamelor infantile. Cel de-al treilea studiu al tezei de față a avut ca obiectiv evaluarea tratamentului cu propranolol asupra evoluției hemangioamelor infantile pe un lot de pacienti eligibili, urmărirea evoluției făcându-se prin utilizarea unui posibil nou scor de tip clinic care sa poată aprecia, fără a utiliza metode paraclinice suplimentare, evoluția tumorilor vasculare sub tratament.

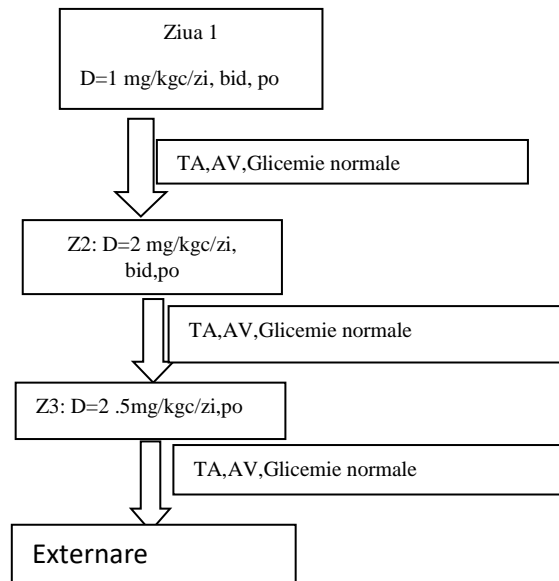
Materiale si metode. Studiu prospectiv,interventional de tip înainte-după (pre-post study), desfășurat între anii 2012-2017, în care au fost incluși un număr de 49 copii consecutivi internati in Clinica de Pediatrie INSMC Alessandrescu Rusescu, București, ce prezentau hemangioame cu indicație de farmacoterapie sistemică. Criteriile de includere și excludere sunt prezentate în tabelul următor:

Tabel nr 7.1 Criterii de includere și excludere

Criterii de includere	Criterii de excludere
<ul style="list-style-type: none"> - Sugari cu vârsta mai mare de 6 săptămâni cu hemangioame infantile la risc - Prematuri cu vârstă corectată mai mare de 6 săptămâni - Hemangioame infantile situate la nivelul feței, - Hemangioame infantile la nivelul buzelor și cavității bucale - Hemangioame infantile perioculare - Hemangioame infantile ulcerate - Hemangioame infantile sângerânde - Hemangioame infantile dezvoltate la nivelul plantelor ce pot determina impotență funcțională - Hemangioame infantile viscerale cu risc de complicații sistemice - Hemangioame situate la nivelul arborelui traheobronșic - Hemangioame infantile situate la nivelul organelor genitale - Hemangioame infantile cu caracter desfigurant sau care pun probleme de estetică 	<ul style="list-style-type: none"> - Vârsta sub 6 săptămâni - Bradicardie - Bloc atrioventricular mai mare de gradul I - Hiperreactivitate bronșică - Hipotensiune arterială - Hipoglicemie - Insuficiență cardiacă - Șoc cardiogenic

Inițierea propranololului s-a realizat cu internare continuă în spital și sub supraveghere medicală permanentă.

Diagrama de flux a inițierii terapiei este următoarea:



Pentru o mai bună apreciere a evoluției sub tratament a fost întocmit un scor clinic pilot care să permită ușurarea evaluării răspunsului la Propranolol. Scorul clinic pilot este prezentat în tabelul următor.

Tabel 7.1 Scor clinic pilot pentru aprecierea evoluției

Caracteristică	Punctaj
Fermitate	<ul style="list-style-type: none"> - In tensiune, f dur – 4 - Detensionare usoara – 3 - Moale – 2 - Foarte Moale -1 - Flasc/piele redundanta -0
Culoare	<ul style="list-style-type: none"> - Rosu aprins – 4 - Rosu mat- 3 - Palid-2 - Culoare pielii + teleangiectazii – 1 - Culoarea pielii -0
Ulcerare	<ul style="list-style-type: none"> - Prezentă cu sângerare activă – 3 - Ulcerare fără risc de sangerare activ – 2 - Redusă -1 - Absentă -0
Afectare funcțională, inclusive desfigurare sau risc de desfigurare permanentă	<ul style="list-style-type: none"> - Prezentă- 4 - Ameliorată dar prezentă -3 - Nu -0
Reducerea suprafeței leziunii apreciată clinic	<ul style="list-style-type: none"> - 0- 25% - 0 - 26-50 % - (-1) - Peste 50 % - (-2)
Valoare minimă – 0	
Valoare maximă – 15	

Scorul a fost întocmit la inițiere, la 24-48 de ore post inițiere și la fiecare vizită de monitorizare efectuată de pacient. În cazul pacienților cu hemangioame multiple, a fost luat în considerare hemangiomul care a prezentat cea mai mare severitate și care a decis instituirea tratamentului.

Evaluarea eficacității terapiei cu propranolol a fost cuantificată în funcție de reducerea scorului clinic inițial, astfel pacienții incluși au fost împărțiți în 4 categorii:

- Răspuns slab – Reducerea scorului evolutiv final < 25%
- Răspuns moderat- Reducerea scorului evolutiv final 25-50%
- Răspuns bun – Reducerea scorului evolutiv final 50-75%
- Răspuns excelent – Reducerea scorului evolutiv final > 75%

La finalul tratamentului au fost înregistrate și prezența sau absența leziunilor restante cât și tipul acestora.

Rezultate. Din cei 49 de pacienți ce au primit tratament cu propranolol sistemic, 5 (10.2%) au prezenta hemangioame viscerale asociate. Hemangioamele viscerale tratate au fost localizate la nivel hepatic (2), la nivel parotidian (2) și la nivel subglotic. Vârsta medie la inițierea terapiei cu propranolol sistemic s-a situat la valoare de 15.24 de săptămâni.

Durata medie a tratamentului cu propranolol pentru HI identificate s-a situat la valoarea de 7.35 luni (SD = 1.56%).

5 (10,2%) pacienți au prezentat reacții adverse pe durata inițierii tratamentului cu propranolol. Oprirea definitivă a tratmentului cu propranolol a fost necesară într-un singur caz ce a dezvoltat somnolență marcată în prima zi de administrare a propranololului. Restul pacienților înrolați si care au dezvoltat reacții adverse nu au necesitat întreruperea tratamentului . Reacțiile adverse observate au fost : somn neliniștit 3 cazuri și hipotensiune asimptomatică (1 pacient) la doza de 2 mg/kg c/zi fapt ce a determinat revenirea la doza de 1 mg/kgc/zi.

Analiza statistică a evoluției tensiunii arteriale sistolice, pornind de la tensiune sistolică măsurată în preinițiere și înregistrările măsurate după fiecare creștere de doză au demonstrat faptul că există o diferență semnificativ statistică între valori (test Friedman $p < 0.001$) indicând faptul că, tensiunile arteriale măsurate anterior demarării tratmentului cu propranolol erau mai mari comparat cu determinările efectuate pe perioada inițierii. Deși există o scădere a valorilor tensionale, toate valorile înregistrate au fost menținute în limite normale.

În ceea ce privește valorile tensiunilor arteriale diastolice, s-a înregistrat deasemenea o diferență semnificativ statistică între valorile măsurate (Test Friedman $p = 0.04$), adică valorile la T0 erau mai mari comparativ cu cele măsurate la doza de 1,2 și respectiv 2.5mg/kgc/zi.

Monitorizarea aliurii ventriculare pe perioada inițierii terapiei cu propranolol a identificat o diferență semnificativ statistică între valori (test Friedman $p < 0.001$), cu toate acestea valorile au fost menținute în limite normale pentru vârstă.

Monitorizarea clinică a pacienților a pus în evidență faptul că primele modificări în aspectul clinic al hemangioamelor au fost evidențiate după primele 24 de ore de tratament, aceste modificări înregistrându-se la un număr de 37 (75.5%) de pacienți.

Scorul de evoluție propus măsurat înaintea inițierii terapiei cu propranolol a avut o valoare medie de 9.69 (SD=2.91).

În ceea ce privește parcursul scorului clinic evolutiv de activitate pe perioada terapiei cu propranolol acesta a scăzut progresiv pe perioada tratamentului .

Realizare corelațiilor nonparametrice prin utilizare testului Kendall's tau_b a relevat faptul că scorul de activitate înregistrat în perioada de preinițiere a tratamentului cu propranolol (ST0) s- a corelat semnificativ statistic cu scorul de severitate ($p=0.001$) .

33 (67,3%) pacienți au avut un răspuns excelent la terapia cu propranolol, 15 (30.6%) un răspuns bun iar 1 pacient a avut răspuns moderat.

Corelarea răspunsului la tratament cu valoare scorului de severitate nu a fost evidențiată ca fiind semnificativ statistică ($p=0.15$, Test Kruskal-Wallis),astfel nu putem afirma faptul că scorul de severitate înalt poate determina un răspuns slab sau moderat la tratamentul cu propranolol.

Un răspuns mai degrabă moderat sau bun la tratament a survenit la pacienții ce au prezentat hemangioame mixte comparativ cu cei cu hemangioame superficiale. Pentru hemangioamele mixte răspunsul la tratament este mai degrabă moderat (1,100%) și bun(5,33.3%) comparativ cu răspunsul excelent (5,15.2%) ($p=0,037$, test chi pătrat, tabel de contingență 2x3).

În ceea ce privește localizarea hemangioamelor infantile s-a observat faptul că hemangioamele infantile cu localizare peroculară au avut un răspuns bun la tratament , fără a asocia leziuni restante ($p=0.002$ IC 0.02-0.69, OR=0.12).

Leziuni restante au fost prezente la 32 (65.3%) dintre pacienți (tab.nr.7.9), 29 (59.2%) de pacienți prezentând teleangiectazii restante ,10 (20.44%) pacienți transformări fibro-grăsoase iar 2 (4.1%) pacienți cicatrici.

Analiza statistică a lotului a observat faptul că prezența hemangioamelor infantile de tip mixt a reprezentat factor de risc pentru dezvoltarea leziunilor restante ($p=0.048$ IC 1.02-340 Analiza statistică a grupurilor a stabilit deasemenea și o corelare semnificativ statistică între dimensiunile maxime inițiale și prezența leziunilor restante. Astfel cei cu leziuni restante au prezentat hemangioame cu dimensiuni inițiale semnificativ statistic mai mari față de grupul fără leziuni restante, 3 cm (1-5 cm) cu leziuni restante vs. 2 cm (1-5 cm) (test Mann Whitney U $p=0.001$).5, OR= 18.72).

În ceea ce privește corelarea duratei de tratament cu leziunile restante, s-a observat o diferență semnificativ statistic între grupuri, astfel cei care prezentat leziuni restante au avut o durată medie de tratament de 8 luni (5-11 luni) vs cei care nu au prezentat leziuni restante 7 luni (0-9 luni) (test Mann Whitney U $p=0.01$).

Pacienții cu răspuns moderat și bun la tratament au avut perioade semnificativ statistic mai mari de tratament decât cei cu răspuns excelent la tratament .(test Mann Whitney U, $p=0.01$).

Discutii. Hemangioamele infantile reprezintă tumorile vasculare benigne cel mai frecvent întâlnite la copii. Incidența acestora în populația de vârstă pediatrică se situează între 4% și 10 % (43) .Anterior utilizării propranololului pentru tratamentul hemangioamelor infantile, acesta era utilizat pentru terapia diferitelor patologii cardiace pediatrice, incluzând crizele hipoxice din tetralogia Fallot. Clorhidratul de propranolol este un beta blocant non-selectiv ce antagonizează atât receptorii Beta 1 cât și receptorii Beta 2 (106) . Antagonizare și blocarea receptorilor b1 și b2 adrenergici prin administrarea de propranolol determină scăderea cronotropismului, a inotropismului și a dromotropismului la nivel cardiac inducând astfel bradicardie și hipotensiune. În lotul studiat s-au observat scăderi semnificativ statistice ale valorilor TAS, TAD și AV după administrarea propranololului însă fără a se depăși limita inferioară pentru vârstă, sex și talie.

Homeostazia normală a glucozei poate fi deasemenea perturbată prin determinarea inhibiției glicogenolizei, a gluconeogenezei și lipolizei, cu inducerea secundară a hipoglicemiei. Copii sunt mult mai susceptibili la dezvoltarea hipoglicemiei comparativ cu adulții, deoarece necesarul de glucoză este mult mai ridicat iar rezervele hepatice de glicogen mai scăzute (108) Monitorizarea glicemiei pe toată perioada tratamentului, nu a înregistrat modificări semnificativ statistice ale valorilor la copii incluși în studiul 3 al acestei teze.

Reacțiile adverse notate pe parcursul desfășurării studiului au fost în număr de 5. 1 copil a prezentat somnolență profundă și a necesitat întreruperea definitivă a terapiei. În cazul unui fost prematur a fost decelată prezența unui valori a presiunii arteriale sub limita normală, fără a prezenta simptome, această valoare înregistrându-se la doza de 2 mg/kgc/zi, motiv pentru care s-a decis reducerea dozei la 1 mg/kgc/zi ce a fost bine tolerată de pacient. Cele mai frecvente reacții adverse secundare au fost de somn neliniștit, reacții ce au cedat treptat pe parcursul tratamentului și care nu au necesitat nici reducerea dozei și nici oprirea tratamentului.

Răspunsul la tratamentul cu propranolol a fost preponderent excelent acesta înregistrându-se în 67.3% din cazuri. Monitorizare răspunsului la tratament s-a efectuat prin realizarea unui scor pilot care să aprecieze activitatea și evoluția hemangioamelor infantile. În literatura de specialitate cel mai cunoscut scor, creat pentru aprecierea activității hemangioamelor infantile, a fost realizat de către Janmohamed și colaboratorii și prezentat într-un studiu realizat în anul 2011 (179).. Scorul de activitate al hemangioamelor (Hemangioma activity score -HAS) presupune evaluarea gradului de fermitate și a culorii la care se adaugă prezența ulcerăției. Acesta nu evaluează, comparativ cu scorul pilot prezentat în cadrul acestui studiu, gradul și evoluția leziunilor cu impact funcțional asupra pacientului și nici reducerea dimensiunilor sub tratament.

Concluzii. Propranololul reprezintă tratament de primă linie utilizat în abordarea terapeutică a hemangioamelor infantile. Aprecierea evoluției sub tratament se poate efectua prin utilizarea scorurilor clinice evolutive, astfel obiectivând răspunsul terapeutic

Studiul 4 Posibil biomarker al disfuncției endoteliale la pacienții cu hemangioame infantile

Introducere. Obiectivul principal al celui de-al patrulea studiu al tezei a fost determinarea concentrațiilor serice ale endocanului, marker al neovascularizației, la copii cu hemangioame infantile. Endocanul este un proteoglican solubil ce a fost demonstrat că este implicat în inflamație și neoangiogeneză .

Material și metodă

Studiu de tip transversal, condus în cadrul Institutului Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului Alessandrescu Rusescu, București, departamentul de Pediatrie. Studiul s-a desfășurat în perioada 2012-2017.

Criteriile de includere:

- copii cu diagnosticul de hemangioma infantil, indiferent de număr, tip, localizare

Criterii de excludere

- orice tip de patologie asociată care poate determina inflamație

Valorile serice ale endocanului au fost analizate utilizând kitul ELISA Lunginnov JDIEK-H1, probele fiind analizate conform procedurii de lucru specificate de producător.

Rezultate. Lotul a cuprins 19 pacienți. Valoare medie a concentrației endocanului determinată la pacienții cu hemangioame infantile a fost de 3,91 ng/ml (2.76-5.49 ng/ml). Pentru lotul martor valoarea serică medie a concentrației endocanului a fost de 3.93 ng/ml (2.76-5.49 ng/ml).. Astfel nu a fost identificată nici o diferență semnificativ statistică între concentrația serică a endocanului la pacienții cu hemangioame infantile și lotul martor. De asemenea din datele de analiză statistică comparativă nu au fost înregistrate rezultate semnificativ statistice care să coreleze concentrațiile serice ale endocanului la pacienții cu HI cu sexul, tipul nașterii, localizare hemangioamelor, tipul hemangioamelor și nici cu severitatea acestora.

Discuții. Proteoglican solubil de tip dermatan sulfat derivat de la nivelul endoteliului, endocanul este descris ca fiind un factor implicat în patogeneza inflamației și a angiogenezei. Secreția de endocan se produce la nivelul celulelor endoteliale vasculare (183). După secreția acestuia de către celulele endoteliale, endocanul seric determină inhibiția migrării celulelor inflamatorii prin endoteliul vascular (184). Implicațiile endocanului au fost, în principal, studiate la adult.

În ceea ce privește posibilele implicații ale endocanului ca marker al activării endoteliale, niveluri serice mult crescute ale acestuia au fost evidențiate la pacienții adulți diagnosticați cu tumori vasculare precum glioblastomul și liposarcomul (188).

Plecând de la aceste informații descrise în literatura de specialitate ce prezintă endocanul ca marker asociat proceselor de neovascularizație, corelate cu teoria proliferării celulare descrisă ca mecanism patogenic posibil implicat în dezvoltarea hemangioamelor infantile la populația pediatrică, am decis testarea endocanului în serul pacienților diagnosticați cu HI. Astfel întrebarea la care s-a dorit răspunsul prin realizarea acestui studiu a fost: Dacă există corelare între nivelul seric al endocanului la pacienții cu hemangioame infantile și dacă nivelul seric al acestui proteoglican se corelează cu diferite caracteristici ale hemangioamelor incluse în studiu. Concentrație medie a endocanului la pacienții cu HI a fost de 3.91 ng/ml (2.76-5.49 ng/ml). Compararea acestei valori cu concentrația medie a endocanului determinate pe probele martor, ce au înregistrat o valoare medie de 3.93 ng/ml (2.76-5.49 ng/ml), nu a înregistrat nici o diferență semnificativ statistică între grupuri ($p > 0.05$).

Concluzii. Deși endocanul este descris în literatura de specialitate ca marker al neovascularizației în diferite patologii, atât la copii cât și la adulți, nivelul seric al acestuia, în acest studiu, nu a fost evidențiat ca fiind semnificativ la pacienții cu hemangioame infantile.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Considerăm faptul că teza de față și-a îndeplinit obiectivele propuse.

Sumarizând, pe baza datelor obținute în cadrul tezei de doctorat se pot trage următoarele concluzii:

1. Hemangioamele infantile cutanate reprezintă o patologie cu incidență crescută în populația pediatrică
2. Exista hemangioame viscerale ce pot fi clinic silențioase asociate hemangioamelor cutanate infantile
3. Utilizarea metodelor ultrasonografice, investigații neinvazive și ușor de realizat din punct de vedere tehnic, pot stabili diagnosticul de hemangioam infantil viscerale.
4. Hemangiomatoza cutanată infantile multiplă se poate asocia cu hemangiomatoză multifocală hepatică, motiv pentru care este imperios necesară realizarea ecografiei abdominale la pacienții cu mai mult de 5 hemangioame infantile cutanate.
5. Deși majoritate hemangioamelor infantile nu necesită intervenție terapeutică, există o serie de hemangioame ce pot pune probleme. Ghidarea deciziei de intervenție terapeutică se face la acest moment în funcție de experiența clinică a fiecărui medic practician în parte. Instituirea terapiei a fost realizată într-un procent de 54%, indiferent de tipul de terapie aleasă.
6. Realizarea scorului de severitate descris în cadrul acestei teze poate fi utilizat ca unealtă decisiv pentru stabilirea abordării terapeutice. Valoare prag de punctaj 3 pentru intervenție terapeutică a prezentat o sensibilitate de 92% și specificitate de 82% în cadrul populației studiate, astfel putându-se utiliza această valoare ca și valoare cut-off pentru inițierea terapiei.
7. Localizările la nivelul feței și membrilor superioare au fost semnificativ statistic asociate cu nevoia de intervenție terapeutică.
8. Tratamentul cu propranolol prezintă eficiență și eficacitate net superioară terapiilor descrise anterior, ceea ce face ca utilizarea acestuia să fie tratament de primă linie în abordarea terapeutică a hemangioamelor infantile.
9. Reacțiile adverse apărute pe durata tratamentului cu propranolol au fost prezente la 5 (10.2%) copii. Doar în cazul unu copil a fost necesară oprirea definitiv a tratamentului.

10. În proporție de 75.5.% prima modificare a hemangioamelor a apărut în primele 24 de ore de la inițierea terapiei cu propranolol. Primele modificări notate au fost cele de scădere a fermității și de diminuare a intensității culorii.
11. Raspunsul excelent la tratamentul cu propranolol, definit ca reducerea cu 75% a scorului de activitate clinic propus, a fost înregistrat în proporție de 67.35%.
12. Scorul de severitate descris la studiul 2 al tezei s-a corelat semnificativ statistic cu scorul clinic de activitate determinat în perioada de preinițiere.
13. Nivelul crescut al scorului de severitate nu s-a corelat semnificativ statistic cu răspunsul la tratament.
14. Leziuni restante post tratament au fost înregistraate în proporție de 65.3%, cele mai frecvente fiind teleangiectaziile.
15. După oprirea tratamentului, în perioada de follow up al pacienților, nu a fost înregistrat nici un caz de rebound al tumorilor vasculare.
16. Nivelul seric al endocanului la pacienții cu hemangioame infantile nu a fost decelat în concentrații semnificativ statistice asociate cu dezvoltarea acestei patologii.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Laurence M. Boon, MD, PhD, Fanny Ballieux, BSc, and Miikka Vikkula, MD Pathogenesis of Vascular Anomalies,. Clin Plast Surg, Vol. 38, pp. 7-19, 2011.
2. Lohela M, Bry M, Tammela T, Alitalo K. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis Curr Opin Cell Biol, 2009.
3. Infantile hemangioma, Lancet, 2017.
4. Werner J, Dünne AA, Folz BJ, Rochels R, Bien S, Ramaswamy A, Lippert BM. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. Eur Arch Otorhinolaryngol., 2001.
5. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. Plast Reconstr Surg., 1982
6. Antony George, Varghese Mani, and Ahammed Noufal. Update on the classification of hemangioma. J Oral Maxillofac Pathol., 2014.
7. Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, et al. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. J Am Acad Dermatol, 1997.
8. Anil Abraham, Anupa Mary Job, Gillian Roga. Approach to infantile hemangiomas.: Indian Journal of Dermatology, 2016
9. Kilcline C, Frieden IJ Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. Pediatr Dermatol, 2008
10. Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. Pediatrics, Vol. 1976.
11. Alper JC, Holmes LB. The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4,641 newborns. Pediatr Dermatol, 1983
12. Munden A, Butschek R, Tom WL, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies.. Br J Dermatol, 2014,
13. Anderson KR, Schoch JJ, Lohse CM, Hand JL, Davis DM, Tollefson MM. Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: Correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight. J Am Acad Dermatol., 2016
14. David H. Darrow, MD, DDS, Arin K. Greene, MD, Anthony J. Mancini, MD, Amy J. Nopper, MD. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. Pediatrics, 2015
15. Hoornweg MJ, Smeulders MJ, Ubbink DT, van der Horst CM The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population. Paediatr Perinat Epidemiol, 2012
16. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Hemangioma Investigator Group Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. J Pediatr, 2007,
17. Metry D, Heyer G, Hess C, et al. PHACE Syndrome Research Conference Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome. Pediatrics. 2009
18. Enjolras O, Gelbert F Superficial hemangiomas: associations and management.. : Pediatr Dermatol, 1997
19. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes and their relationship to race, ethnicity and sex.. Arch Dermatol, 2002
20. Amir J, Metzker A, Krikler R, Reisner SH. Strawberry hemangioma in preterm infants. Pediatr Dermatol., 1986

21. Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ. Hemangioma Investigator Group Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr*, 2008
22. Bauland CG, Smit JM, Bartelink LR, Zondervan HA, Spauwen PH. Hemangioma in the newborn: increased incidence after chorionic villus sampling. *Prenat Diagn.*, 2010
23. Bauland CG, Smit JM, Scheffers SM et al. Similar risk for hemangiomas after amniocentesis and transabdominal chorionic villus sampling. *J Obstet Gynaecol Res.*, 2012
24. Colonna V, Resta L, Napoli A, Bonifazi E Placental hypoxia and neonatal haemangioma: clinical and histological observations. *Br J Dermatol*, 2010
25. Blei F, Walter J, Orlow SJ, Marchuk DA. Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait. *Arch Dermatol*, 1998
60. **Ioana Florentina Codreanu**, Valetina Daniela Comanici, Iustina Violeta Stan, Anca Balanescu. Hemangiomatoza Cutanată infantilă asociată cu hemangiomatoză hepatică multifocală. *Practica medicală*, 2018
61. Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A et al Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg*, Vol. 2007.
62. Gnarra M, Behr Gerald, Kitajewski A et al History of the infantile hepatic hemangioma: From imaging to generating a differential diagnosis. *World J Clin Pediatr*, 2016.
63. Lu CC, Ko SF, Liang CD et al. Infantile hepatic hemangioendothelioma presenting as early heart failure: report of two cases. *Chang Gung Med J.*, 2002.
64. Smith AA, Nelson M High-Output Heart Failure from a Hepatic Hemangioma With Exertion-Induced Hypoxia. *Am J Cardio*, 2016.
65. Huang SA, Tu HM, Harney JW et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med*, 2000.
66. Deepa Regina John et al A Case of Parotid Hemangioma of Infancy: Role of Ultrasound and Doppler in the Diagnosis. *Indian Journal of Neonatal Medicine and Research.*, 2016.
67. JB, Mulliken. *Vascular Birthmarks: Hemangiomas and Malformations*. [book auth.] Young AE, Mulliken JB. *Vascular Birthmarks: Hemangiomas and Malformations*. WB Saunders, 1988.
68. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al.: Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics.*, 2006.
69. Poindexter G, Metry DW, Barkovich AJ, Frieden IJ PHACE syndrome with intracerebral hemangiomas, heterotopia, and endocrine dysfunction.: *Pediatr Neurol*, 2007.
70. Burrows PE, Robertson RL, Mulliken JB, et al.: Cerebral vasculopathy and neurologic sequelae in infants with cervicofacial hemangioma: report of eight patients. *Radiology*, 1998.
71. Drolet BA, Dohil M, Golomb MR, et al Early stroke and cerebral vasculopathy in children with facial hemangiomas and PHACE association.: *Pediatrics*, 2006.
72. Heyer GL, Dowling MM, Licht DJ, et al The cerebral vasculopathy of PHACES syndrome.: *Stroke*, 2008
73. Tangtiphaibontana J, Hess CP, Bayer M, et al. Neurodevelopmental abnormalities in children with PHACE syndrome.: *J Child Neurol.*, 2013.
74. Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D. PELVIS Syndrome. *Arch Dermatol*, 2006, Vol. 142.

75. Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, et al. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. *J Am Acad Dermatol*, 1997.
76. Bingham MM, Saltzman B, Vo NJ, Perkins JA. Propranolol reduces infantile hemangioma volume and vessel density. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2012
77. Kassarian A, Zurakowski D, Dubois J, Paltiel HJ, Fishman SJ, Burrows PE. Infantile hepatic hemangiomas: clinical and imaging findings and their correlation with therapy.. *AJR Am J Roentgenol.*, 2004
78. Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas.: *Pediatr Dermatol.*, 2005
79. Flors L, Leiva-Salinas C, Maged IM, et al.: MR imaging of soft-tissue vascular malformations: diagnosis, classification, and therapy follow-up.. *Radiographics*, 2011
80. Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg*, 2007,
81. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*, 2003
82. Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution. *J Pediatr*, 1996.
83. Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM, et al: Noninvoluting congenital hemangioma: a rare
134. Ameshima S, Golpon H, Cool CD, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) expression is decreased in pulmonary hypertension and affects endothelial cell growth.. *Circ Res*, 2003
135. Grantzow R, Schmittenebecher P, Cremer H, et al. Hemangiomas in infancy and childhood. S 2k Guideline of the German Society of Dermatology with the working group Pediatric Dermatology together with the German Society for Pediatric Surgery and the German Society for Pediatric Medicine. *J Dtsch Dermatol Ges.*, 2008
136. Sadan N, Wolach B. J Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisone. *Pediatr*, 1996.
137. Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, Frieden IJ Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation.. *Arch Dermatol.*, 2001
138. Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, et al Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial.. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014
139. Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, Frieden IJ Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation.. *Arch Dermatol*, 2001
140. Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg*, 1999
141. Aviles R, Boyce TG, Thompson DM. Pneumocystis carinii pneumonia in a 3-month-old infant receiving high-dose corticosteroid therapy for airway hemangiomas. *Mayo Clin Proc*, 2004
142. Mabeta P, Pepper MS A comparative study on the anti-angiogenic effects of DNA-damaging and cytoskeletal-disrupting agents.. *Angiogenesis*, 2009
143. Enjolras O, Brevière GM, Roger G, et al. Arch Vincristine treatment for function- and life-threatening infantile hemangioma. *Pediatr*, 2004
144. Perez J, Pardo J, Gomez Vincristine--an effective treatment of corticoid-resistant life-threatening infantile hemangiomas. *CActa Onco*, 2002

145. Fawcett SL, Grant I, Hall PN, et al. Vincristine as a treatment for a large haemangioma threatening vital functions. *Br J Plast Surg*, 2004
146. Mabeta P, Pepper MS. Hemangiomas—current therapeutic strategies. *Int J Dev Biol*, 2011
147. White CW, Sondheimer HM, Crouch EC, Wilson H, Fan LL. Treatment of pulmonary hemangiomatosis with recombinant interferon alfa-2a. *N Engl J Med.*, 1989
148. Itinteang T, Withers AHJ, Leadbitter P, Day DJ, Tan ST. Pharmacologic therapies for infantile hemangioma: is there a rational basis? *Plast Reconstr Surg*, 2011
149. Wörle H, Maass E, Köhler B, Treuner J. Interferon alpha-2a therapy in haemangiomas of infancy: spastic diplegia as a severe complication. *Eur J Pediatr*, 1999
150. Püttgen K, Lucky A, Adams D, et al Topical Timolol Maleate Treatment of Infantile Hemangiomas.. *Pediatrics*, 2016
151. Weibel L, Barysch MJ, Scheer HS, et al. Topical Timolol for Infantile Hemangiomas: Evidence for Efficacy and Degree of Systemic Absorption. *Pediatr Dermatol*, 2016
152. Frommelt P, Juern A, Siegel D, et al Adverse Events in Young and Preterm Infants Receiving Topical Timolol for Infantile Hemangioma.. *Pediatr Dermatol*, 2016
153. Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*, 2005
154. Chen MT, Yeong EK, Horng SY. Intralesional corticosteroid therapy in proliferating head and neck hemangiomas: a review of 155 cases. *J Pediatr Surg*, 2000
155. Ceisler EJ, Santos L, Blei F. Periocular hemangiomas: what every physician should know. *Pediatr Dermatol*, 2004
156. Schön M, Schön MP. The antitumoral mode of action of imiquimod and other imidazoquinolines. *Curr Med Chem*, 2007.
157. Ho NT, Lansang P, Pope E. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol.*, 2007
158. Couto RA, Maclellan RA, Zurakowski D, Greene AK Infantile hemangioma: clinical assessment of the involuting phase and implications for management. *Plast Reconstr Surg* 2012, 2012
159. Dinehart SM, Kincannon J, Geronemus R Hemangiomas: evaluation and treatment.. *Dermatol Surg*, 2001
160. AK., Greene. Management of hemangiomas and other vascular tumors. *Clin Plast Surg.*, 2011
161. IJ., Frieden Which hemangiomas to treat--and how?.*Arch Dermatol*, 1997
162. Witman PM, Wagner AM, Scherer K, Waner M, Frieden IJ Complications following pulsed dye laser treatment of superficial hemangiomas.. *Lasers Surg Med*, 2006
163. Cuneyt Kayaalp, Mehmet Zafer Sabuncuoglu Embolization of Liver Hemangiomas.. *Hepat Mon*, 2015.
164. Gutiérrez, Juan Carlos López. Visceral Hemangiomas Raul MattassiDirk A. LooseMassimo Vaghi. Hemangiomas and Vascular Malformations. 2009.
165. **Ioana Florentina Codreanu**, Valentina Comanici, Dumitru Matei et al. Rolul ecografiei in diagnosticul si urmarirea tratamentului hemangioamelor infantile parotidiene – prezentari de caz. *Practica medicală*, 2018
166. Ferguson CF, Flake CG Subglottic haemangioma as a cause of respiratory obstruction in infants.. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 1961.

167. Jephson CG, Manunza F, Syed S, Mills NA, Harper J, Hartley BEJ. Successful treatment of isolated subglottic haemangioma with propranolol alone. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*, 2009
168. Scott A. Hardison et al Subglottic Hemangioma Treated With Propranolol.. *Eplasty.*, 2014.
169. Metry DW, Hawrot A, Altman C, Frieden IJ Association of solitary, segmental hemangiomas of the skin with visceral hemangiomatosi. *Arch Dermatol.*, 2004.
170. Huchzermeyer P, Birchall MA, Kendall B, et al. Parotid haemangiomas in childhood: a case for MRI. *J Laryngol Otol*, 1994
171. Anita N. Haggstrom, MD and al., Jennifer L. Beaumont et Measuring the Severity of Infantile Hemangiomas.. *ARCH DERMATOL*, 2012
172. Andre Vadimovich Moyakine, Bjorn Herwegen et al. Use of the Hemangioma Severity Scale to facilitate treatment decisions for infantile hemangioma. *J AM ACAD DERMATOL*, 2017.
173. Kristina Semkova et al. Hemangioma Activity and Severity Index (HASI), an instrument for evaluating infantile hemangioma: development and preliminary validation. *International Journal of Dermatology*, 2015.
174. Dotan M, Lorber A. Congestive heart failure with diffuse neonatal hemangiomatosis - case report and literature review. *Acta paediatr*, 2013
175. I. Sánchez-Carpintero, R. Ruiz-Rodríguez, a J.C. López-Gutiérrez. Propranolol in the treatment of infantile hemangioma: clinical effectiveness, risks, and recommendations. *Actas Dermosifiliogr.*, 2011
176. Laurence Del Ferari, Christine Leaute-Labreze et al. Propranolol pharmacokinetics in infants treated for Infantile Hemangiomas requiring systemic therapy: Modeling and dosing regimen recommendations,. *Pharmacol Res Perspect*, 2018
177. Walle T, Walle UK, Olanoff LS. Quantitative account of propranolol metabolism in urine of normal man. *Drug Metab Dispos*, 1985
178. Al, Beth A. Drolet et. Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference *Pediatrics*. 2013
179. S. R. Janmohamed, F. B. de Waard-van der Spek, G. C. Madern, P. C. J. de Laat, W. C. J. Hop and A. P. Oranje Scoring the proliferative activity of haemangioma of infancy: the Haemangioma Activity Score (HAS). *Clinical dermatology*, 2011.
180. Ábarzúa-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, et al Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study.. *J Am Acad Dermatol*, 2014
181. Pope E, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I, et al Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol... *Br J Dermatol*, 2013
182. Sarrazin S, Lyon M, Deakin JA, Guerrini M, Lassalle P, Delehedde M, et al. Characterization and binding activity of the chondroitin/dermatan sulfate chain from Endocan, a soluble endothelial proteoglycan. *Glycobiology.*, 2010.
183. Arunava Kali, K.S. Rathan Shetty Endocan: A novel circulating proteoglycan.. *Indian J Pharmacol.*, 2014.
184. Voiosu AM, Bălănescu P, Daha I, Smarandache B, Rădoi A, Mateescu RB, Băicuș CR, Voiosu TA The diagnostic and prognostic value of serum endocan in patients with cirrhotic cardiomyopathy. *Rom J Intern Med*. 2018

185. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem.*, 1996.
186. Aitkenhead M, Wang SJ, Nakatsu MN, Mestas J, Heard C, Hughes CC Identification of endothelial cell genes expressed in an in vitro model of angiogenesis: Induction of ESM-1, (beta) ig-h3, and NrCAM. *Microvasc Res.*, 2002.
187. Tsai JC, Zhang J, Minami T, Voland C, Zhao S, Yi X, et al. Cloning and characterization of the human lung endothelial-cell-specific molecule-1 promoter. *J Vasc Res*, 2002.
188. Almog N, Ma L, Raychowdhury R, Schwager C, Erber R, Short S, et al Transcriptional switch of dormant tumors to fast-growing angiogenic phenotype.. *Cancer Res.*, 2009.
189. Strasser GA, Kaminker JS, Tessier-Lavigne M. Microarray analysis of retinal endothelial tip cells identifies CXCR4 as a mediator of tip cell morphology and branching. *Blood*, 2010.
190. Frahm KA, Nash CP, Tobet SA Endocan immunoreactivity in the mouse brain: Method for identifying nonfunctional blood vessels.. *J Immunol Methods*, 2013.