

Universitatea de Medicină și Farmacie
“Carol Davila” București
Domeniu Chirurgie

DIAGNOSTICUL ȘI MANAGEMENTUL TUMORILOR
VASCULARE APARTINÂND ȚESUTULUI CUTANAT ȘI
SUBCUTANAT ȘI AL SINDROMULUI ASOCIAT PROTEUS

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Conducător Științific:

Prof. Univ. Dr. Gheorghe Burnei

Doctorand:

Dr. Maria Delia Popescu

București

2017

Cuprins

Abrevieri.....	5
Introducere.....	6
I. Partea generală.....	7
1.1 Istoria hemangioamelor infantile în literatura de specialitate.....	7
1.2 Epidemiologia hemangioamelor.....	9
1.2.1 Conceptul de hemangiom.....	9
1.2.2 Fiziopatologia Hemangioamelor Infantile.....	10
1.2.2.1 Teoria placentară.....	10
1.2.2.2 Teoria mutației somatice sau hiperreactivității unor celule endotelial-like.....	11
1.2.2.3 Teoria proliferării induse de hipoxie.....	11
1.2.2.4 Teoria celulelor endoteliale progenitoare (EPCs).....	12
1.2.3 Factori de risc în apariția hemangioamelor.....	12
1.2.4 Sindroame asociate HI.....	14
1.3 Clasificarea anomaliilor vasculare și hemangioamelor.....	16
1.3.1 Actuala clasificare ISSVA a anomaliilor vasculare.....	17
1.3.2 Clasificarea Hamburg.....	17
1.3.2.1 Stadiul sau tipul hemangiomului.....	19
1.3.2.2 Localizarea și numărul hemangioamelor.....	21
1.3.2.3 Tipul de proliferare și complicațiile posibile.....	24
1.4 Diagnosticul Hemangioamelor infantile.....	25
1.4.1 Istoricul medical al pacientului.....	25
1.4.2 Aspectele clinice și stadiile de dezvoltare ale Hemangioamelor.....	26
1.4.2.1 Etapa prodromală.....	27
1.4.2.2 Etapa de debut.....	27
1.4.2.3 Etapa de proliferare.....	27
1.4.2.4 Etapa de maturare.....	28
1.4.2.5 Etapa de regresie.....	29
1.4.3 Efectuarea examenului fizic.....	31
1.4.4 Investigații paraclinice.....	32

1.4.5 Complicațiile HI.....	35
1.4.6 Diagnosticul diferențial al HI.....	37
2. Principii de tratament ale HI.....	39
2.1 Indicații de debut ale tratamentului.....	39
2.2 Proceduri locale.....	40
2.2.1 Crioterapia.....	40
2.2.2 Terapia laser.....	40
2.2.3 Radioterapia.....	42
2.2.4 Proceduri mecanice.....	42
2.2.5 Scleroterapie.....	42
2.2.6 Tratament medicamentos.....	43
2.2.7 Terapia corticosteroidă.....	43
2.2.8 Propranolol.....	44
2.2.9 Alte substanțe medicamentoase.....	44
2.3 Tratamentul chirurgical.....	45
2.3.1 Indicații ale tratamentului chirurgical.....	45
2.3.2 Tehnica chirurgicală.....	46
2.3.3 Îngrijirea postoperatorie.....	46
3. Sindromul Proteus.....	47
3.1 Definiție și Istoric.....	47
3.2 Etiologie.....	48
3.3 Caracteristici clinice.....	48
3.3.1 Sistemul osos.....	49
3.3.2 Leziuni cutanate.....	51
3.3.3 Malformații vasculare.....	52
3.3.4 Modificări ale țesutului adipos.....	52
3.3.5 Fenotipul facial.....	53
3.3.6 Tumori.....	53
3.3 Criterii de diagnostic.....	54
3.4 Diagnostic diferențial.....	54
3.6 Evoluția naturală a bolii.....	56

3.7 Ghid de evaluare a pacientului.....	56
3.8 Tratament.....	56
II. Partea specială.....	58
4.1 Introducere în studiul hemangioamelor infantile.....	58
4.1.1 Motivația proiectului.....	58
4.1.2 Obiectivele generale.....	59
4.2 Metodologia generală a cercetării.....	59
4.2.1 Prelucrarea statistică a datelor.....	61
4.2.2 Computer Asisted Diagnosis (CAD)	63
4.3 Pacienți și metode.....	73
4.3.1 Criterii de includere.....	74
4.3.1.1 Vârsta și sexul pacienților.....	74
4.3.1.2 Diagnosticul clinic.....	77
4.3.1.3 Diagnosticul paraclinic.....	81
4.3.1.3.1 Investigații de laborator.....	81
4.3.1.3.2 Investigații imagistice.....	82
4.3.1.4 Algoritmul terapeutic.....	87
4.3.1.4.1 Supraveghere.....	89
4.3.1.4.2 Tratament medicamentos – Propranolol.....	90
4.3.1.4.3 Scleroterapie – Bleomicină.....	95
4.3.1.4.4 Excizie chirurgicală.....	98
4.3.2 Criterii de excludere.....	100
4.4 Rezultatele studiului.....	101
4.4.1 Durata efectuării tratamentului și numărul de prezentări.....	101
4.4.2 Etiopatogenia HI introduse în lotul de studiu.....	104
4.4.3 Investigațiile de laborator.....	114
4.4.4 Evoluția tumorilor vasculare în funcție de metoda de tratament (comparativ pentru cele 3 tipuri de loturi).....	115
4.4.5 Influența tratamentului cu Propranolol asupra tensiunii arteriale și alurii ventriculare.....	125
4.4.6 Gradul de satisfacție general al aparținătorilor.....	129

4.5 Discuții și concluzii.....	131
5. Sindromul Proteus.....	135
6. Concluzii.....	140
Bibliografie.....	141

Abrevieri

HI Hemangiom infantil

CAD Computer assisted diagnosis (diagnoză asistată de computer)

RI Regiune de interes

TAS Tensiune arterial sistolică

TAD Tensiune arterial diastolică

AV Alură ventriculară

TA Tensiune arterială

Introducere

În acest moment patologia Hemangioamelor Infantile este foarte puțin studiată și nu există niciun protocol bine definit pentru a urmări în timp sau a trata această afecțiune. Până la începutul anilor '80 nomenclatura descria atât tumorile vasculare cât și malformațiile, ca “semne vasculare din naștere”.

În 1982 s-a realizat prima clasificare a anomaliilor vasculare prin separarea lor în hemangioame și malformații. Factorul cheie a acestei separări a fost observarea unei faze de proliferare accentuată a tumorilor vasculare urmată de alta de involuție. Odată cu această clasificare, s-a înființat și Societatea Internațională de Studii a Anomaliilor Vasculare (ISSVA) care, în 1996, înlocuiește termenul de hemangioame cu cel de tumoră vasculară și propune observarea unei diferențe clare între tumorile vasculare și malformațiile vasculare.

Proiectul de cercetare propus intenționează ca bazându-se pe date clinice, strânse prin observații clinice seriate, corelate cu date imagistice, să dezvolte un algoritm de tratament care să prezică cu acuratețe rezultatele finale cele mai bune din punct de vedere estetic și funcțional pentru un anumit tip de tumoră vasculară.

Pentru a realiza aceasta se vor folosi și/sau dezvolta metode moderne de prelucrare a imaginilor medicale și algoritmi inteligenți de ajutor în diagnostic (CAD). Sistemul va integra informația medicală rezultată în urma observațiilor clinice și va încorpora metode statistice și/sau metode computaționale de inspirație naturală (e.g. dinamica neliniară, rețele celulare neuronale, rețele neuronale artificiale) pentru corelarea acestor informații cu cele rezultate din prelucrările de imagini. Pe baza acestor corelații se va stabili un mecanism de predicție a evoluției hemangioamelor cu ajutorul căruia se va stabili metoda optimă de intervenție terapeutică. Medicii de familie, neonatologii, pediatrii sau chirurgii pediatri, folosind acești algoritmi medicali vor putea încă de la primul contact cu pacientul să ia o decizie terapeutică adecvată și care ar avea cele mai multe șanse să fie atitudinea cea mai bună pentru respectivul tip de HI. Astfel, se dorește implementarea unei noi metode de prevenție a unor complicații desfigurante atât estetic, cât și funcțional prin stabilirea cu exactitate a tipului de metodă intervențională ce trebuie aplicată la momentul oportun.

I. Partea Generală

1. Conceptul de hemangiom

Hemangiomul reprezintă formațiunea tumorală cel mai frecvent întâlnită la sugar și copilul mic a cărei incidență este dificil de cuantificat din cauza perioadei destul de prelungite pe parcursul căreia se poate manifesta. Ultimele date ale American Pediatric Society prezintă un procent de aproximativ 5% incidență a hemangioamelor infantile la sugarii născuți pe teritoriul Statelor Unite ale Americii, până în vârsta de 3 luni [1]. O lucrare recent prezentată consideră un procent de 2,6% a incidenței tumorilor vasculare la sugarii până în 6 săptămâni în Australia. Această diferență de procentaj este explicată datorită diversității mari a unor factori epidemiologici [2].

Actuala clasificare ISSVA a anomaliilor vasculare

În cadrul workshopului din 20 Aprilie 2014 susținut în Melbourne, Australia, ISSVA a decis următoarea clasificare a anomaliilor vasculare și subclasificarea tumorilor și malformațiilor vasculare (Tabelul I.1). Se precizează că această împărțire nu cuprinde toate formele cunoscute de anomalii vasculare, existând anumite tipuri rare “dermatologice” descrise în atlasele de specialitate [33].

Stadiul hemangiomului

Analizând tipul de clasificare Hamburg, hemangioamele infantile răspund la întrebarea “Ce?” prin împărțirea acestora în cele 5 stadii de dezvoltare. Acestea se deosebesc unele de altele în principal prin aspectul lor clinic dar și radiologic.

Stadiul I, prodromal, cuprinde perioada de la naștere până în jurul vârstei de 1 – 2 luni. Hemangioamele infantile au caracteristica de a nu fi prezente întotdeauna, iar jumătate se deosebesc sub forma unor leziuni precursoare cum sunt teleangiectaziile circumscrise sau petele “în vin de Porto”.

Stadiul II, sau faza inițială de dezvoltare a hemangioamelor reprezintă o etapă de tranziție a patologiei în care schimbările majore se referă la textura epidermei care se îngroașă și își pierde elasticitatea. Aceasta se întinde de la 1 luna la 2 3 luni și nu este recunoscută ca de sine stătătoare în multe compendii de specialitate.

Tabelul I.1. Clasificarea 2014 ISSVA a anomaliilor vasculare

Tumori vasculare	Malformații vasculare (MV)
<p><i>Tumori vasculare benigne</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemangioame infantile • Hemangioame congenitale <p>Hemangioame cu involuție rapidă</p> <p>Hemangioame fără involuție</p> <p>Hemangioamele cu involuție parțială</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angioame tufoase (cu sau fără sindromul Kasabach Merritt) • Hemangioendoteliome cu celule ax • Hemangioamele epitelioid • Granuloame piogenice etc. <p><i>Tumori vasculare agresive local sau borderline</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemangiendoteliom Kaposhi-like • Hemangiendoteliom retiform • Tumora Dabska • Hemangiendoteliom mixt • Sarcom Kaposi etc. <p>Tumori vasculare maligne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angiosarcom • Hemangiendoteliom epitelioid etc. 	<p><i>MV cu flux scăzut</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Malformații capilare <p>“Pete vin de Porto”</p> <p>Telangiectazii</p> <p>Angiokeratoame</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malformații venoase <p>Malformații venoase sporadice comune</p> <p>Sindromul Bean</p> <p>Malformații venoase cutanate și mucoase familiale</p> <p>Glomangioame</p> <p>Sindromul Maffucci</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malformații limfatice <p><i>MV cu flux crescut</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Malformații arteriale • Fistule arteriovenoase • Malformații arteriovenoase <p><i>MV complexe-mixte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Malformații capilare-venoase, malformații capilare-limfatice, malformații capilaro-limfatic-venoase, malformații capilare-arteriovenoase etc.

Stadiul III, proliferarea apare în perioada de la 3 luni la 9 luni, cu un maxim de dezvoltare în jurul vârstei de 6 luni. În această etapă hemangioamele au o dezvoltare accelerată și necesită intervenție terapeutică pentru a evita apariția complicațiilor sau a unor sechele desfigurante [36]. Stadiul IV este acela de maturare a leziunilor și este altă perioadă nerecunoscută ca și independentă de către mulți autori. Dimensiunile hemangioamelor rămân relativ constante și faza de proliferare se încheie. Această etapă se întinde între 9 și 12 luni [36].

Stadiul V, acela de regresie a patologiei se întinde pe o perioadă lungă de timp în absența unui tratament adecvat. Se consideră că regresia normală, fără intervenție externă, a unui hemangiom este de 10% în fiecare an. 50% dintre leziuni involuează total până în jurul vârstei de 5 ani, 70% până la 7 ani și 90% la 9 ani [36].

Tabelul I.2. Clasificarea hemangioamelor infantile în funcție de etapele de evoluție și corelarea cu Ultrasonografia Doppler

Stadiu	Clinică	Ecografie Doppler
1.Prodromal	Pete albe/roșiatice, teleangiectazii	Nu prezintă o structură specifică;
2.Inițial	Pielea devine mai groasă, indurată, cu pierderea arhitecturii anatomice	Hipervascularizație în marginile leziunii
3.Proliferativ	Colorit roșu intens a leziunii; piele indurată, reliefată, marginile infiltrate, creștere rapidă în dimensiuni	Hiperperfuzie sangvină crescută difuz în cadrul tumorii; densitate crescută a vaselor sangvine; se observă vasele care alimentează tumora
4.Maturație	Culoarea devine roșu deschis sau purpurie; posibile ulcerații centrale; scade în dimensiuni	Scade densitatea vaselor sangvine; crește numărul vaselor de drenaj; scade fluxul sangvin în vasele care alimentează tumora; hiperecogenitate centrală crescută
5.Regresie	Hipopigmentație; piele “ridată”; zona de indurație rămâne subcutanat, palpabilă; se observă relieful venelor de drenaj din periferie	Pierderea structurii specifice; dispariția a aproape tuturor vaselor centrale cu vase de alimentare a tumorii reziduale; vase de drenaj reziduale în periferie

Principii de tratament ale HI

Începerea oricărui tip de tratament trebuie amânată până la sfârșitul fazei de proliferare, conform indicațiilor actuale a ISSVA pentru hemangioamele de dimensiuni mici, limitate la zone neproblematică, fără complicații locale și la care nu se constată o tendință de proliferare rapidă și excesivă. Excepție de la această regulă sunt:

- Hemangioamele zonei faciale (periorbital, perioral, zona urechilor, buzelor sau nasului)
- Hemangioamele zonei ano genitale (vulvă, anus, uretră, penian) sau mamare
- Hemangioame la nivelul degetelor de la maini (dificultăți tactile) sau picioare (dificultăți de mers)
- HI ce prezintă o proliferare accelerată, difuză și infiltrativă, indiferent de regiunea afectată
- HI care se găsesc deja într-o fază de regresie nu necesită tratament decât pentru cazurile ce prezintă complicații locale sau tratamentul final al leziunilor restante după încheierea procesului de involuție.

Literatura de specialitate ne indică ca și principiile terapeutice pe care trebuie să le urmărim în cadrul terapiei, următoarele:

- Oprirea perioadei de proliferare este cel mai important deziderat, scade riscul de complicații și reduce perioada de efectuare a tratamentului per total
- În cazul HI de dimensiuni importante de la prima examinare, pe lângă oprirea proliferării se recomandă și grăbirea regresiei
- Pe tot parcursul perioadei de urmărire a pacientului trebuie să se țină seama de estetică și funcționalitate. Sechelele de ambele tipuri trebuie mai întâi prevenite și în caz că se produc trebuie tratate
- Cu cât mai devreme se încheie perioada de proliferare cu atât va fi mai bun rezultatul după regresie

Tratamentul HI poate fi împărțit în trei tipuri de proceduri majore: tratament local, tratament medicamentos, proceduri chirurgicale. [52] [50][51]

- **Proceduri locale**

- **Crioterapia**

- **Terapia laser**

FLPD laser (Flash Lamp Pumped Pulse Dye Laser)

KTP laser (Frequency Doubled Nd:YAG Laser)

Pulse Nd: YAG Laser

Cw-Nd:YAG (continuous Wave Laser)

- **Radioterapia**

- **Proceduri mecanice (embilizarea sau ligatura)**

- **Scleroterapie (alcool absolut, doxiciclină, corticosteroizi, OK432 sau Bleomicina)**

- **Terapia corticosteroidă (Prednison)**

- **Propranolol**

- **Tratamentul chirurgical**

-

Principala indicație a exciziei chirurgicale este pentru țesuturile restante post involuție a HI. De principiu chirurgia nu este o variabilă de luat în seamă în cursul perioadei de proliferare decât în anumite cazuri bine definite.

- Dimensiuni mari ale HI localizat în zone neimportante din punct de vedere estetic
- Perioadă de proliferare foarte intensă și rapidă
- HI palpebrale pentru a evita o sechelă funcțională
- Hemangioamele cu baza mică de implantare și aspect pediculat
- HI la nivelul nasului care pot determina prin creștere modificări ale septului nazal
- Pentru tratarea unor complicații, ulcerații sau hemoragie locală

2. Sindromul Proteus

Patologie complexă caracterizată prin creșterea disproporționată, asimetrică a unor segmente corporale și care afectează în mod special sistemul osos. Este una dintre cele mai rare entități medicale cunoscute și totodată din cauza lipsei de informare, frecvent supradiagnosticat. Primul caz recunoscut cu un posibil diagnostic de Sindrom Proteus, a fost celebrul Josep Merrick (1862- 1890) supranumit, datorită aspectului său fizic, “omul elefant”[79].

Numărul pacienților confirmați cu sindrom Proteus s-a redus considerabil până la 96 de cazuri [82].

În iulie 2011, o echipă de cercetători de la National Institute of Health (USA) condusă de Leslie Biesecker, a confirmat că baza genetică ce produce mutația responsabilă pentru apariția acestui sindrom de supracreștere, Proteus, rezidă într-o mutație punctiformă la nivelul genei AKT1 [87].

Incidența acestei entități medicale extrem de rare este de 1:1.000.000 de nașteri cu prevalență a sexului masculin de 1,9:1. Cauza apariției Sindromului Proteus nu este cunoscută și nu se incriminează nici un factor de mediu.

Caracteristici clinic

Proteus face parte din clasa mare a “sindroamelor de supracreștere”. După cum reiese și din denumire, principala caracteristică este aceea de hiperplazie a diverselor tipuri de țesuturi derivate din celulele germinale: osos, subcutanat, cutanat sau la nivelul diverselor viscere. Clinica este prezentă încă de la naștere la 17,5% din pacienți [88]. Copii afectați de această patologie aparent sunt normali la naștere sau prezintă o mică asimetrie, evoluția bolii fiind rapid progresivă în cursul copilăriei, cu o posibilă perioadă de platou la vârsta adolescenței. Moartea prematură este rar întâlnită.

Hipertrofia diverselor tipuri de țesuturi, caracteristica principală a sindromului Proteus, trebuie să fie totodată disproporționată, asimetrică, progresivă, definitivă și desfigurantă [88].

Sistemul osos

Malformațiile sistemului osos sunt cele mai frecvente și evidente manifestări ale sindromului Proteus. De la naștere pacientul poate să prezinte, sau nu, o ușoară asimetrie osoasă. Aceasta va avea o evoluție progresivă și accelerată pe parcursul copilăriei.

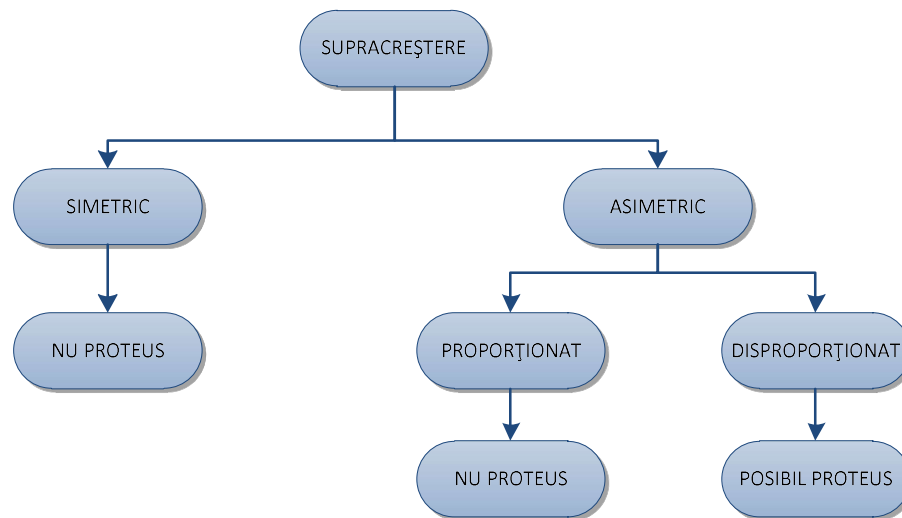


Fig 2.1 Algoritm de diagnostic a hipertrofiei în Sdr. Proteus (modificat după [88])

Tabel II.1 Modificări osoase frecvente în Sindromul Proteus [84]

Macrodacțiile	Vârstă osoasă anormală
Clinodacțiile	Coxa valga
Asimetrie osoasă sau scurtare a unui membru	Leziuni litice
Corpuri vertebrale anormale	Absența unor segmente osoase
Scolioză	Anormalități ale coastelor
Hiperostoze	Subluxația coxo femurală
Osteoporoză și osteopenie	Asimetrie a oaselor bazinului
Anomalii ale calcaneului	Megaspondilodisplazie

Leziuni cutanate

- Țesut conjunctiv cerebriform
- Nevi epidermici liniari
- Alte leziuni cutanate asociate cu sindromul Proteus sunt hipopigmentări și hipoplazii tegumentare.

Malformații vasculare și modificări ale țesutului adipos

Acestea pot fi de tip capilar, venos sau limfatic sau cu comunicare între mai multe tipuri de malformații vasculare. Se vor dezvolta direct proporțional odată cu creșterea pacientului.

Lipoame, hipoplazie de țesut adipos, hiperplazie de țesut adipos, depozite adipoase localizate sau hiperplazie adipoasă parțială reprezintă acest tip de modificări [88]

Fenotipul facial

Se întâlnește la pacienții ce prezintă retard psihic asociat sindromului Proteus. Imaginea generală este aceea de “gura larg deschisă”. Se constată dolicocefalie, structuri faciale alungite, ptoză palpebrală cu aspect de „ochi mongoloizi”, punte nazală joasă, narine largi și orientate anterior [88].

Tumori

Pacienții afectați de sindromul Proteus pot să dezvolte pe parcursul vieții una sau mai multe tipuri de tumori. (Tabelul II. 2.)

Tabel II.2 Tipuri de tumori întâlnite în Sindromul Proteus

Leiomiom	Lipoame
Carcinom endometrial	Chistadenom ovarian
Mezoteliom intraabdominal	Tumori testiculare
Papilom intraductal	Adenom paratiroidian
Tumori nerv optic	Astroцитom

Alte manifestări ale Sindromului Proteus:

- Sistemul Nervos Central (hidrocefalie,atrofie corticală, convulsii, retard psihic etc.)
- Manifestări oftalmologice (strabism, chist epibulbar)
- Malformații renale (chiste renale, hidronefroză, nefromegale, diabet nefrogenic)
- Splenomegalie și hipertrofie de timus
- Boală chistică pulmonară („plămân de burete”) [85]

Criterii de diagnostic

Diagnosticul de sdr Proteus a fost efectuat prin evaluarea unor criterii clinice bine stabilite până la descoperirea mutației genei AKT1. Chiar și în țările dezvoltate socio-economic, căutarea acestei modificări genetice, prezintă un cost crescut de execuție. Ea nu se efectuează decât la pacienții ce întrunesc criteriile clinice pentru sindromul Proteus. Aceste criterii sunt împărțite

pe categorii generale și specifice. Pentru a se încadra în diagnosticul de sindrom Proteus pacienții trebuie să întrunească toate cele 3 criterii generale și un număr exact de criterii specifice. (Tabelul II.3)

Tabelul II.3 Criterii de diagnostic clinic al sindromului Proteus (adaptat după [84])

Criterii generale	
1. Distribuție mozaicală (există segmente coroporale neafectate)	
2. Evoluție progresivă a simptomelor	
3. Incidență sporadică a patologiei (nu mai există cazuri în aceeași familie)	
Criterii specifice	
Categorია A	
Prezența țesutului conjunctiv cerebriform	Criterii generale + 1 criteriu A = Sindrom Proteus
Categorია B	
1. Nevi epidermici liniari	Criterii generale + 2 criterii B = Sindrom Proteus
2. Creșterea asimetrică și disproporționată (membre, viscere, hiperostoza craniu, megaspondilodisplazie, canal auditiv extern etc.)	
3. Tumori specifice primei decade de vârstă (adenoame paratiroidiene, chistadenom de ovar)	
Categorია C	
1. Țesut adipos neregulat	Criterii generale + 3 criterii C = Sindrom Poteus
2. Malformații vasculare asociate	
3. Chiste pulmonare multiple (“plămân de burete”)	
4. Fenotip facial	

3.6 Evoluția naturală a bolii

Debutul patologiei poate fi observat de la naștere prin prezența unei ușoare asimetrii, nevi cutanați liniari sau malformații vasculare. După vârsta de 6 luni apare o accelerare a simptomatologiei, urmată de o perioadă de platou la vârsta adolescenței. Moartea prematură poate să survină din cauza unor complicații postoperatorii, embolismului pulmonar sau complicațiilor respiratorii.

II. Partea specială Hemangioame Infantile

1. Motivația proiectului

În acest moment nu există nici o modalitate de a putea prezice modul în care va evolua în timp un hemangiom infantil, din punct de vedere clinic și al complicațiilor ce pot să apară. Mai mult decât atât, nu există caracteristici binecunoscute ce pot afecta viteza de involuție a hemangioamelor infantile și pot prezice încheierea evoluției sale, lucru care subliniază necesitatea stringentă a unei metode de detecție și predicție în acest domeniu.

Diagnosticul de hemangiom se pune în cele mai multe cazuri în urma examinării clinice. Scopul principal al investigării imagistice a hemangioamelor îl reprezintă confirmarea diagnosticului, caracterizarea leziunilor și determinarea fazei bolii (proliferare sau regresie). În conformitate cu clasificarea ISSVA, cele mai utilizate tehnici imagistice sunt ecografia Doppler și rezonanța magnetică (RMN), ambele fiind neinvazive. Pentru studiul nostru examinarea RMN nu a putut fi efectuată decât în foarte puține cazuri astfel încât nefiind relevantă ca și date nu a fost introdusă în cercetare.

În cadrul proiectului am beneficiat de susținerea și ajutorul unei echipe de cercetători din cadrul Universității Politehnice București. Datele pe care le-am înregistrat au fost transmise pentru procesare echipei de ingineri care folosind sistemul CAD (computer assisted diagnosis) au putut cuantifica evoluția exactă a fiecărui HI de la fiecare pacient studiat.

2. Obiectivele generale

Proiectul intenționează, ca și obiectiv principal, să formuleze o bază atât pentru standardizarea diagnosticului hemangiomului pornind de la imagini clinice și radiologice cât și pentru alegerea metodelor de tratament optime pentru un anumit tip de leziune. Rezultatul dorit este acela de a reuși rezolvarea din timp a formațiunilor care lăsate netratate ar putea evolua spre sechele funcționale și estetice importante.

3. Metodologia generală a cercetării

Studiul este de tip *analitic prospectiv*, cu un număr de 94 de pacienți incluși, care s-au adresat pentru diagnostic și tratament Clinicii de Chirurgie Pediatrică a Spitalului Clinic de

Urgență pentru Copii Maria Sklodovska Curie din București în perioada 2012 -2015. Pacienții au fost trimiși de către medici de familie, dermatologi, neonatologi sau ginecologi.

Au existat mai multe etape prin care s-a trecut de-a lungul proiectului:

Colectarea datelor:

- Introducerea pacienților în studiu prin acordarea a câte un număr pentru asigurarea confidențialității
- Datele examenului clinic se înregistrează pe categorii, iar fiecare variantă se adnotează cu un număr
- Datele examenelor paraclinice de laborator și imagistice (ecografie simplă și Doppler)
- Includerea pacientului într-o categorie terapeutică (medicamentos, scleroterapie, chirurgical, așteptare)
- Includerea rezultatelor primite de la echipa Universității de Politehnică București
- Date legate de satisfacția aparținătorilor privind metoda de tratament aleasă

Următoarea etapă a reprezentat *introducerea datelor într-un tabel Excel* care are următoarele categorii: lotul de integrare pentru cei cu o singură tumoră vasculară, lotul de integrare a celui de-al doile HI în cazul în care există, vârsta la examinare, numărul de examinări, vârsta de gestație, antecedente prenatale, greutatea la naștere, sexul, analize de laborator, patologie asociată, numărul de HI și grupul de apartenență, tipul HI, regiunea anatomică de apartenență, doza de Propranolol, procentul de modificare al dimensiunilor și culorii față de examinarea anterioară, procentul de modificare a profunzimii descrisă ecografic, și cele 3 întrebări adresate aparținătorilor cu privință la metoda de tratament aleasă.

Computer Asisted Diagnosis (CAD)

Progresele înregistrate în domeniul științei calculatoarelor și al inteligenței artificiale au un impact direct asupra interpretării imaginilor medicale, diagnoza asistată de calculator (CAD) fiind pe cale să devină parte a rutinei clinice în tot mai multe domenii ale practicii medicale. Diagnoza asistată de calculator urmărește să furnizeze un răspuns oferit de computer că o a doua opinie venită în ajutorul medicului în scopul detecției anomaliilor și a cuantificării progreselor bolii. În cazul caracterizării leziunilor, erorile de interpretare ale medicului pot surveni datorită structurilor anatomice complexe, deosebirilor specifice între malformații vasculare și HI și, în ultimă instanță, abilităților acestuia. Sistemele CAD urmăresc să ușureze etapele de detecție și

caracterizare a leziunii prin sporirea capacităților medicului și reducerea timpului necesar unui diagnostic precis.

Arhitectura uzuală a unui sistem CAD cuprinde 4 module principale pentru: 1) achiziția și pre-procesarea imaginii; 2) detecția regiunii de interes; 3) extragerea și selecția trăsăturilor și 4) Evaluarea și clasificarea regiunii de interes detectate.

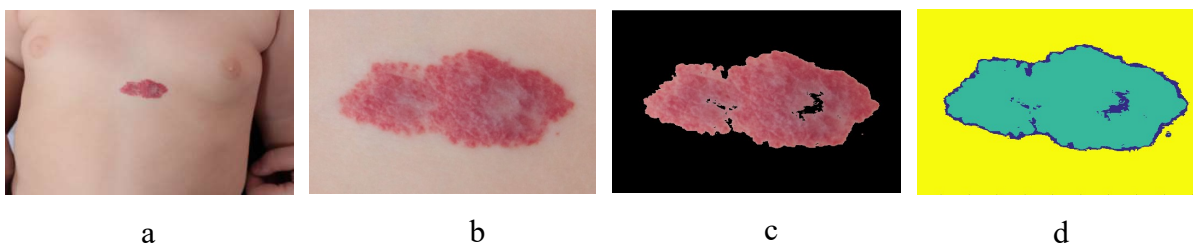


Figura 2.1 a) Imaginea originală; b) Regiunea de interes (RI); c) Regiunea de interes segmentată prin folosirea FCM

d) galben = pixeli de non-hemangiom (folosiți la calculul roșeții relative), turcoaz = pixeli de hemangiom (folosiți la calculul roșeții relative), albastru = pixeli excluși de la calculul roșeții.

Dintre provocările tehnice care pot apărea cea mai importantă este reprezentată de calitatea proastă a imaginilor digitate sau a înregistrărilor video. Această problemă poate să apară în principal din cauza pacienților. Reamintim că studiul are ca participanți sugari și copii mici a căror capacitate de complianță la cerințele logistice de recoltare a înregistrărilor este mult limitată. Agitația pacientului în timpul examinării clinice și a investigațiilor imagistice poate duce la imagini neclare, secvențe video neadecvate și înregistrări termografice și ecografice inexacte. O măsură de diminuare a acestui impediment va consta în colaborarea strânsă cu aparținătorii pacienților, un schimb permanent de informații cu aceștia. Provocarea va fi rezolvată și prin centralizarea unui număr suficient de cazuri medicale și a imaginilor asociate. Numărul de imagini recoltate pentru fiecare perioadă studiată trebuie să fie îndeajuns de mare pentru a putea alege datele cele mai relevante care vor fi trimise spre procesare.[97][98][99]

4. Pacienți și metode

Foarte important pentru efectuarea unui studiu de calitate este colectarea datelor de la pacienții care urmează indicațiile medicale și se prezintă la urmărirea succesivă pe care le recomandăm. Lotul de pacienți a fost format pe o perioadă de 4 ani (2012-2015) dar doar o parte din aceștia au putut fi introduși propriu-zis în statistica datelor. Limitarea studiului depinde de tipul de leziune, dacă a putut fi cuantificat sau nu, de disponibilitatea pacienților de a veni la

controalele regulate propuse și în final și de disponibilitatea cadrelor medicale pentru efectuarea investigațiilor de laborator și imagistice. Toți acești factori au dus în final la stabilirea unui lot de lucru de 94 de pacienți a căror date au fost prelucrate cu ajutorul echipei de ingineri de la UPB și a programelor de statistică.

Criteria de includere

Vârsta și sexul pacienților

În funcție de zona pe care o afectează HI, dimensiunile acestora și disponibilitatea aparținătorilor, am consultat pacienți începând de la câteva săptămâni de viață, până la 11 ani.

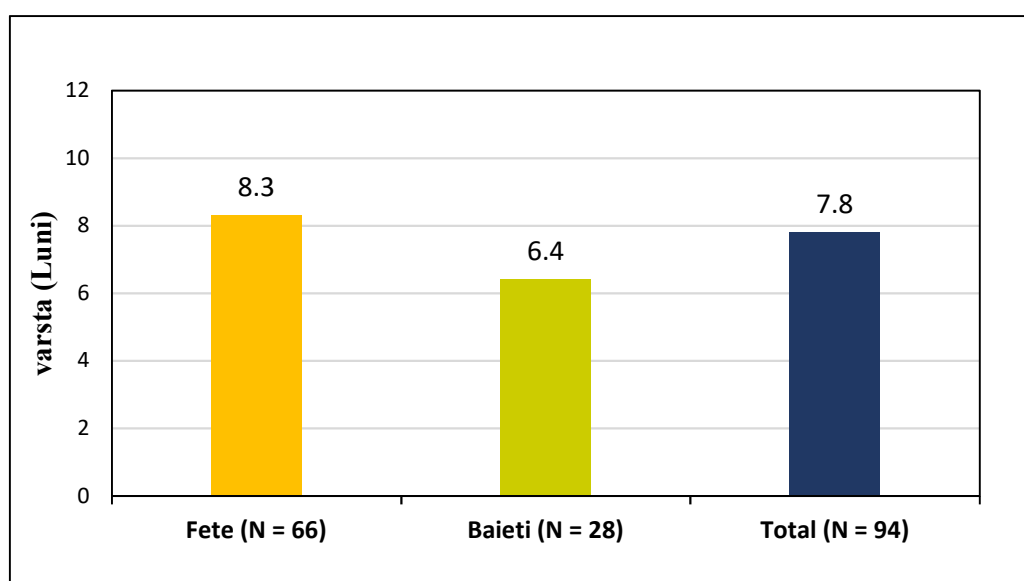


Fig 2.2 Vârsta medie a copiilor la includerea în studiu

Confirmând datele din literatură, distribuția pe sexe a pacienților incluși în lotul de lucru a fost de 72.2% în favoarea celui feminin și doar 29.8 % sexul masculin (Fig 4.11).

Diagnosticul clinic

Pacienții introduși în studiu au fost repartizați în 4 loturi de lucru: tratament medicamentos (Propranolol), scleroterapie cu Bleomicină, excizie chirurgicală și urmărire.

În general preferăm ca protocolul de studiu să cuprindă următoarele considerente: pacienți cu vârsta peste 3 luni, greutatea în momentul debutului tratamentului de 5 kg sau mai mult și care să nu prezinte afecțiuni cardio vasculare importante.

Screeningul necesar înainte de introducerea terapiei cuprinde:

- Examen clinic complet insistând asupra sistemului cardio-respirator

- Analize de laborator (HLG, probe de coagulare, glicemie, uree)
- Electrocardiogramă și ecocardiogramă
- Ultrasonografie abdominală și de părți moi a zonei afectate
- Recoltarea datelor fotografice inițiale

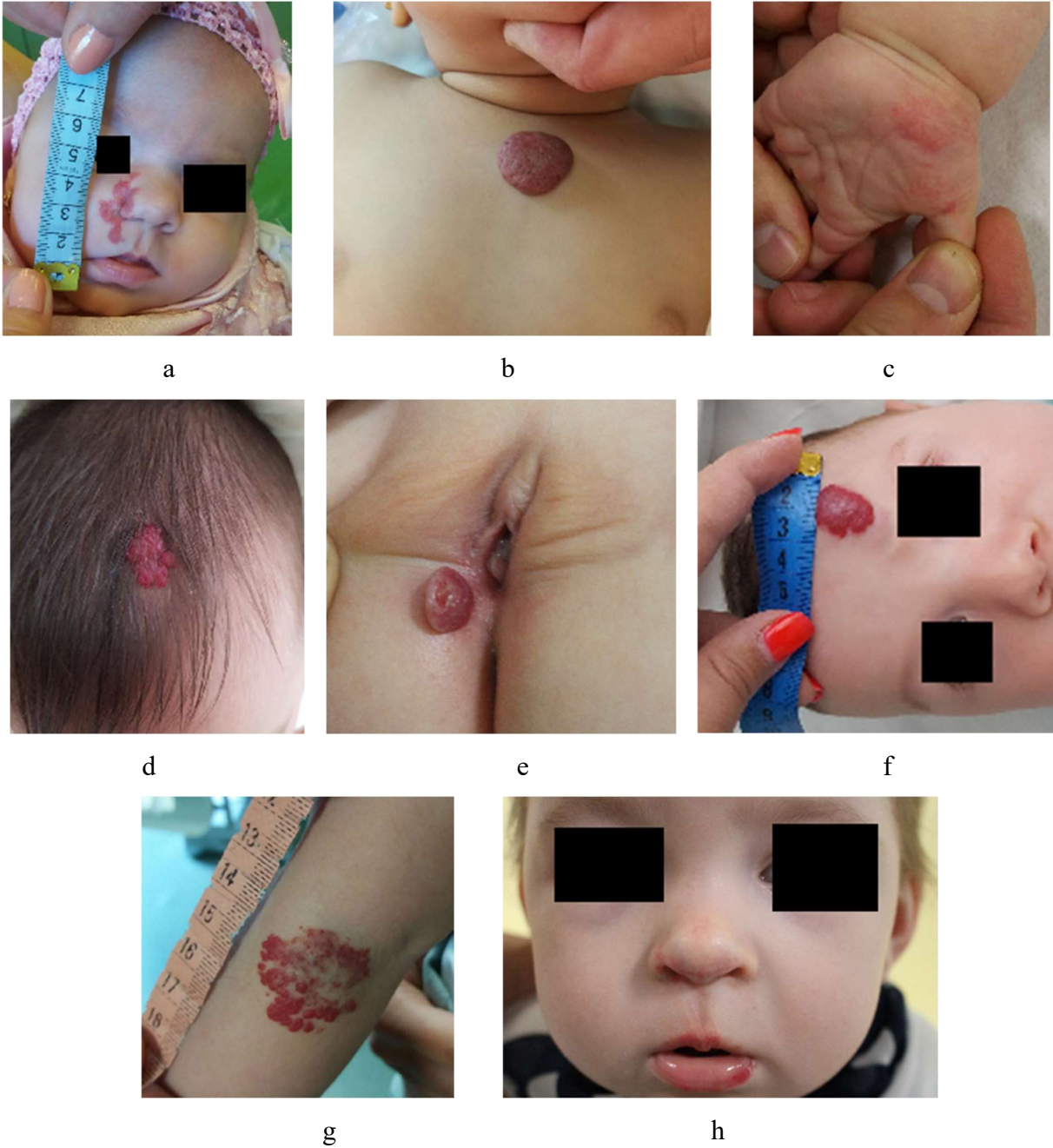


Fig 2.3 Tipuri de HI introduse în studiu a) hemifacies drept b) toracic anterior c) palmar d) scalp e) vulvar drept f) frontal stang g) antebraț h) buza inferioara și nazal

Ca și examinare clinică este foarte importantă stabilirea unei legături cu aparținătorii pacienților și adresarea acestora a două întrebări fundamentale:

- Leziunea a fost prezentă de la naștere sau a apărut în primele săptămâni?
- A crescut proporțional cu creșterea copilului sau mult mai rapid?

Primind răspunsul la aceste două întrebări putem efectua un diagnostic diferențial, clinic, cu malformațiile vasculare, care sunt cel mai frecvent confundate cu tumorile vasculare și au o atitudine terapeutică cu totul diferită.

Din istoricul pacientului mai reținem următoarele elemente: **antecedentele prenatale** (vârsta înaintată a mamei, sarcini multiple, placenta previa, preeclampsie, biopsie de vilozități coriale pe parcursul sarcinii), **vârsta de gestație** (în săptămâni), **greutatea la naștere**.

Odată cu înregistrările video și fotografice efectuăm și examinarea clinică a leziunii constatând și măsurând dimensiunile acesteia, reliefaarea, culoarea (gradul de roșeață) și posibilele complicații locale care pot apărea.

Aceste complicații locale sunt încadrate în altă categorie notată pentru datele statistice, denumită **patologia asociată**. Din aceasta fac parte ulcerarea, obstrucția de căi aeriene, obstrucția zonei oculare, obstrucție de canal auditiv, patologie cardiacă asociată, dificultăți de mers, dificultăți de alimentare. Toate aceste complicații depind de zona afectată de formațiunea tumorală și de rata de proliferare.

O altă categorie notată pentru datele statistice este **tipul de HI**: localizat, segmental, nedeterminat sau multifocal. Diferența dintre acestea a fost prezentată în capitolul destinat din partea generală.

Hemangioamele infantile se pot clasifica în funcție de **gradul de reliefare și profunzime** în superficiale, profunde și mixte.

Mai există o categorie de pacienți care prezintă mai multe tumori vasculare în diferite zone anatomice. Această categorie, **numărul de hemangioame**, a fost cuantificată separat ca și regiune corporală afectată și evoluție a tratamentului. S-au efectuat aceleași tipuri de investigații și la hemangiomul numărul 2 ca și la cel prezentat anterior.

Totodată în cursul examenului clinic realizăm și încadrarea pacientului într-una din **zonele anatomice studiate**, care vor fi cuantificate în programul Excel. Aceste zone sunt: cap (scalp, frontal, zona nazală, zona ocular, obraz, zona auriculară, buze, hemifacies), torace anterior și

posterior, abdomen, gât, zona ano genital, membre superioare și inferioare. Această repartitie pe zone anatomice va fi foarte importantă pentru stabilirea unei corelații cu eficiența fiecărui tip de tratament aplicat.

Toate categoriile și subcategoriile enumerate anterior au fost cuantificate și introduse într-un tabel Excel pentru a putea fi prelucrate statistic.

Controlul și înregistrarea datelor fotografice și imagistice se face la 1 lună sau mai devreme în cazul unor modificări pozitive sau negative spectaculoase.

Investigații imagistice

Ecografia simplă și Doppler sunt esențiale pentru confirmarea diagnosticului de HI și totodată pentru stabilirea fazei de evoluție a acestora. Profunzimea este cel mai important aspect pe care l-am cuantificat din punct de vedere ecografic și împreună cu roșeața și dimensiunile hemangiomului au fost date de referință prelucrate de sistemul CAD.

Pentru HI de dimensiuni crescute s-a decis alegerea unei zone de lucru care este evaluată din punct de vedere clinic și paraclinic la fiecare examinare. Această zonă a fost denumită aria de interes.

Elementele studiate în cadrul unui examen paraclinic:

- Profunzimea ariei de interes
- Distribuția semnalului vascular arterial și venos

Ecografia Doppler poate diferenția etapele de dezvoltare ale HI, pune indicația de debut al unui tratament și aceea de oprire al terapiei.

Pentru pacienții care prezintă leziuni multiple, de la trei HI sau mai multe, se recomandă efectuarea unei examinări atente prin *ultrasonografie abdominală* întrucât prezintă un risc crescut de asociere cu hemangioamele viscerale, în special hepatice. În cazul pacienților noștri am încercat să efectuăm această investigație pentru fiecare caz, și nu s-a constatat prezența hemangioamelor viscerale.

Pentru cei ce prezintă leziuni faciale extinse se încearcă delimitarea în profunzime a HI prin efectuarea de *RMN sau CT cerebral*. În cadrul lotului meu de pacienți am efectuat CT cerebral doar în două cazuri de HI ce afectează un hemifacies în totalitate și care înglobează și globul ocular, cu rezultate normale care au infirmat extensia patologiei intracranian.

Algoritmul terapeutic

Cei 94 de pacienți care au fost incluși în studiu au fost împărțiți în 4 loturi diferite în funcție de metoda terapeutică pe care am decis să o urmăm, de comun acord cu aparținătorii.

Vârsta la includerea în studiu diferă semnificativ statistic între grupurile de tratamente.

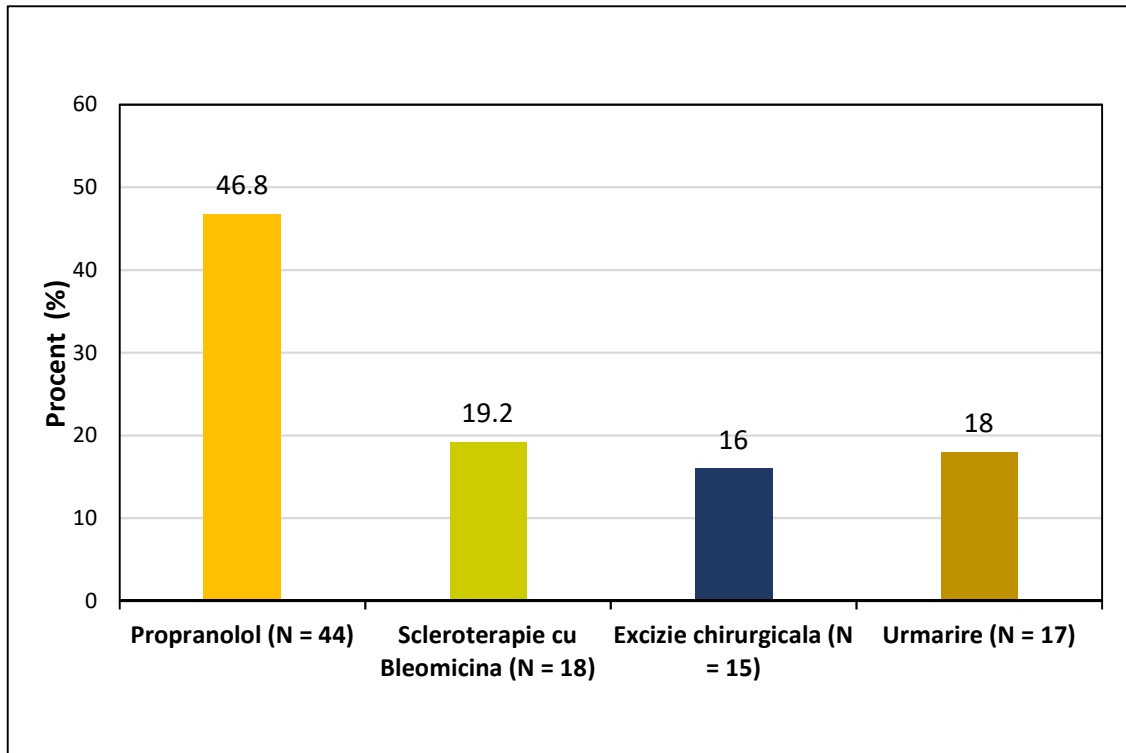


Fig. 2.4 Împărțirea pacienților în loturi de lucru în funcție de tratamentul primit

Alegerea tipului de tratament adecvat pentru fiecare pacient s-a efectuat în funcție de experiența medicală acumulată până în acel moment, regiunea corporală la nivelul căreia este prezentă leziunea, vârsta pacientului în momentul examinării dar și acordului explicit acordat de către aparținători.

Tratament medicamentos – Propranolol

Această opțiune terapeutică este cea mai frecvent folosită în cadrul studiului. Odată ce aparținătorii se conving de lipsa unor complicații majore din cauza administrării de Propranolol tratamentul este ușor de administrat și eficiența este evidentă chiar și pentru cadrele nemedicale.

Protocolul de început al tratamentului se aliniază cu cel general. Internăm pacientul pe o perioadă de 2-3 zile pe parcursul căreia vom efectua investigații de laborator (HLG, glicemie, teste de coagulare), consultul cardiologic cu ecografie cardiacă și EKG, precum și recoltarea primelor date imagistice și fotografice.

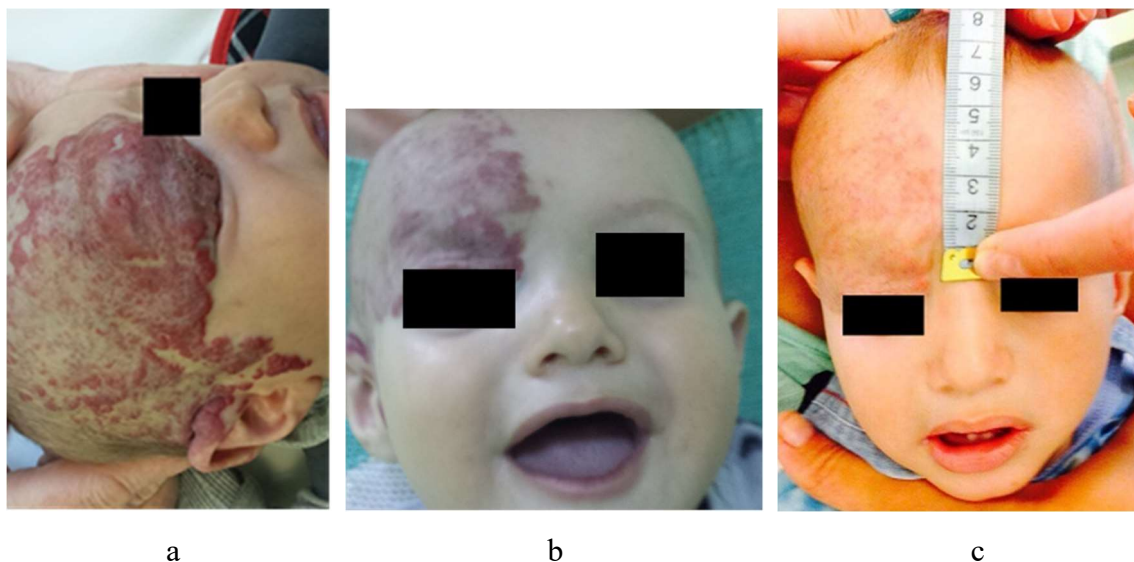


Fig 2.5 HI facial a) la debut b) la 2 luni de tratament c) la 5 luni de tratament

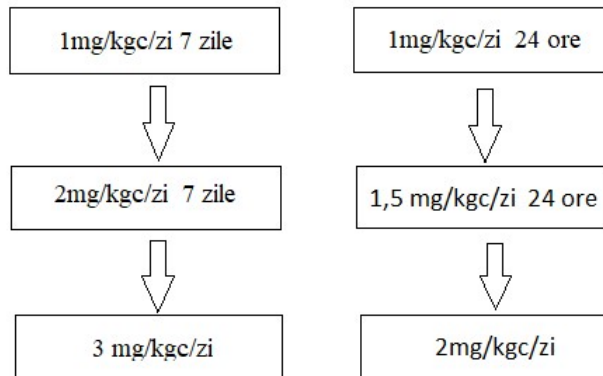


Fig 2.6 Variante de scheme de tratament Propranolol

Propranololul este administrat ca pulbere preparată în pliculețe speciale de către farmacia spitalului, substanța de bază fiind sub forma de tablete de 10 mg. Propranolol sub formă de suspensie a fost introdus în urmă cu 2 ani pe piața medicamentoasă din România sub denumirea de Hemangioliol, dar în acest moment prezintă un preț de comercializare ridicat ce nu justifică înlocuirea tabletelor.

Vârsta ideală de debut a terapiei este de 3 luni iar schema de tratament pe care am urmat-o este prezentată în figura 2.6.

Literatura de specialitate ne indică o variantă de tratament cu plecare de la o doză de 1mg/kgc/zi care se păstrează constantă pentru o perioadă de 7 zile, urmată de creșterea valorii la 2mg/kgc/zi tot pe o perioadă de 7 zile și în final 3 mg/kgc/zi pentru timpul necesar continuării tratamentului. Pentru o scurtă perioadă de timp am aplicat acest tip de dozaj al Propranololului și s-a observat o evoluție lent favorabilă a patologiei. Pentru pacienții care s-au prezentat cu leziuni importante ce pot determina importante sechele estetice sau funcționale am optat pentru a doua variantă de creștere a dozajului, la 24 de ore. S-a observat o regresie mult mai rapidă a leziunilor iar reacțiile adverse au fost controlabile.

Monitorizarea tratamentului cu Propranolol se efectuează după prima doză prin măsurarea AV și TA la fiecare oră în prima zi de tratament, urmată de o perioadă de o zi, măsurarea la 2 ore și în final la externare recomandarea este de monitorizare tensională și a AV o dată pe săptămână sau mai des în cazul constatării de reacții adverse.

Intervalul între doze pe parcursul unei zile este de minim 8 -9 ore dar se poate ajunge și cu administrarea tratamentului la 12 ore pentru pacienții care îl efectuează pe o perioadă mai lungă de timp. De preferință administrarea trebuie să fie efectuată după masă sau în timpul ei pentru a evita hipoglicemia provocată de medicație. De asemenea tot pentru evitarea hipoglicemiei dizolvarea pliculețelor de substanță activă se poate efectua cu Glucoză soluție 5%, și se administrează cu seringă sau lingurița copilului.

Din sfera reacțiilor adverse severe la administrarea de Propranolol, care sunt în general dependente de doza administrată, enumerăm: bradicardia și hipotensiunea asimptomatică ce se diagnostichează prin măsurări repetate ale AV și TA; hipoglicemia asimptomatică, dificil de evidențiat fără investigații paraclinice; sindroame diareice, cu mai mult de 7/8 scaune apoase pe zi; stare de agitație inexplicabilă a copilului (ușor de confundat cu alte patologii).

Scleroterapie – Bleomicină

Un lot mai mic de pacienți au fost aceia tratați prin metoda de scleroterapie locală folosind Bleomicina.

Pentru acest lot de lucru condițiile de includere ale pacienților au fost: vârsta mai mare de 3 luni, pacienții să nu prezinte teren atopic ce favorizează reacțiile alergice sau probleme cardio pulmonare.

Se pot efectua un numar de până la 6 injecții intralezionale, la o distanță de minim 7 zile. Doza introdusă nu depășește 2 ml soluție diluată de Bleomicină (*1flacon Bleomicină pulbere + 7 ml ser fiziologic + 2 ml Dexametazonă + 1 ml Xilină*) și se ajustează în funcție de tipul de HI abordat.



Fig 2.7 HI cervical posterior subcutanat a) înainte de prima injecare de Bleomicină
b) după a 4-a injecare de Bleomicină

Dintre reacțiile adverse importante ce pot apărea în cursul tratamentului cu Bleomicină reținem febră, rush alergic important până la șoc anafilactic sau chiar toxicitate pulmonară, în eventualitatea unor doze importante de substanță cumulate într-o perioadă scurtă de timp.

Bleomicina a fost un tratament eficient al unor multitudini de HI repartizate în diverse zone anatomice. Ea a fost retrasă de pe piața medicamentoasă internațională în urmă cu 2 ani. Motivația a fost corelarea datelor unor studii cu un grad de toxicitate pulmonară ridicat, astfel încât folosirea scleroterapiei ca și metodă terapeutică a fost întreruptă cu 3 luni înainte de finalizarea acumulărilor de date clinice. În cadrul studiului nostru nu s-a constatat nici o reacție adversă la administrarea de Bleomicină pulbere.

Excizie chirurgicală

Ca și tehnică chirurgicală, efectuăm o incizie în “felie de pepene” ce circumscrie formațiune tumorală. Se disecă folosind electrocoagularea traiectele vasculare și fibroase de la nivelul țesutului cutant și subcutant, până se constată prezența unui țesut de aspect normal.



a



b

Fig 2.8 HI zonă cervicală posterioara a) preoperator b) cicatrice postoperatorie

5. Rezultatele studiului

Numărul de pacienți care au fost incluși în studiu la sfârșitul fazei includer a fost de 94 de cazuri. Categoriile de date pe care le-am cuantificat prin metoda statistică dar și ajutați de CAD mi-au oferit o privire de ansamblu asupra etiologiei și fiziopatologiei HI, modalității adecvate de a repartiza un anumit tip de tratament în funcție de tipul de leziune studiată și totodată o privire de ansamblu asupra modului în care aparținătorii acestor pacienți privesc îngrijirile medicale acordate.

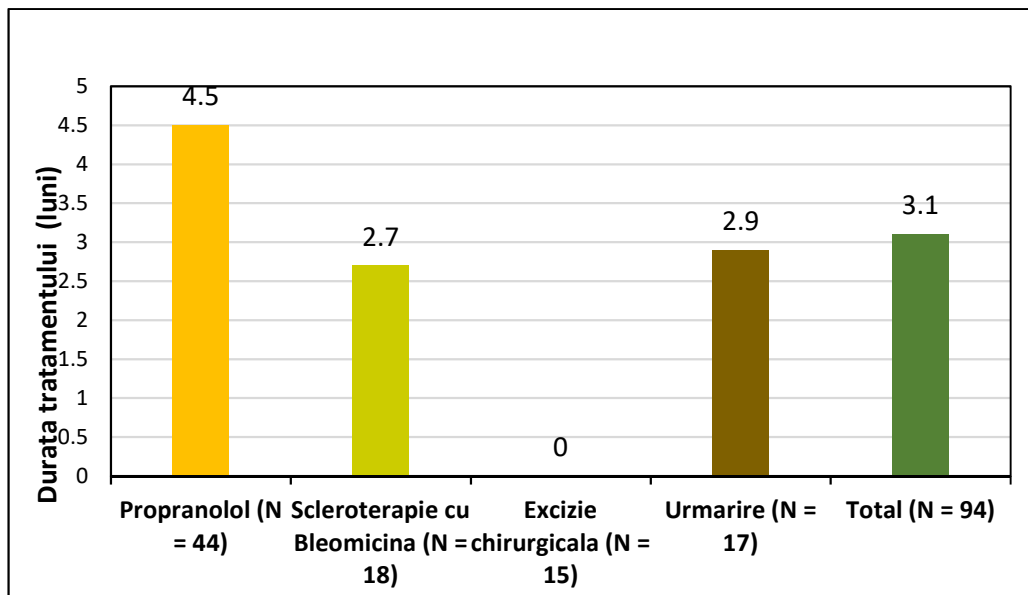


Fig 2.9 Durata medie a tratamentului tumorilor vasculare în funcție de tipul tratamentului

Un alt factor statistic important este acela al **patologiilor asociate** HI incluse în studiu, acestea putând fi prezente de la debutul terapiei sau pe parcursul acesteia.

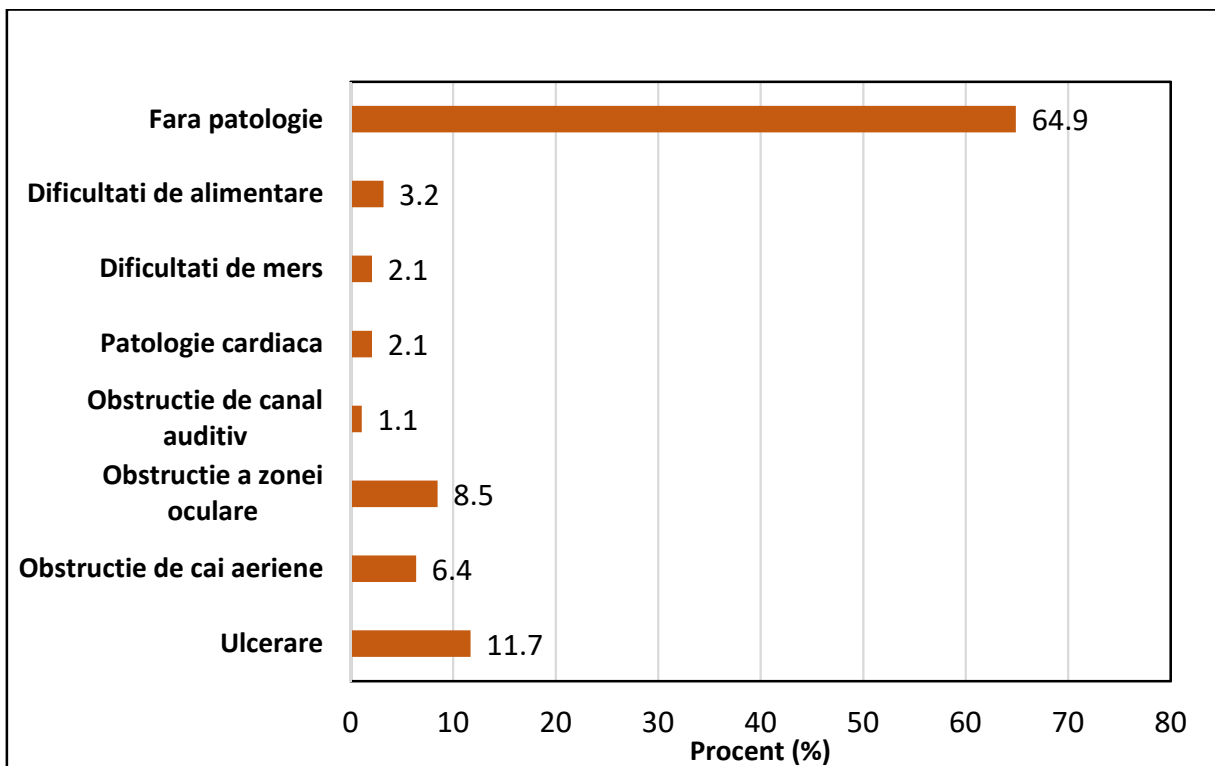


Fig 2.10 Patologii asociate grupului de HI

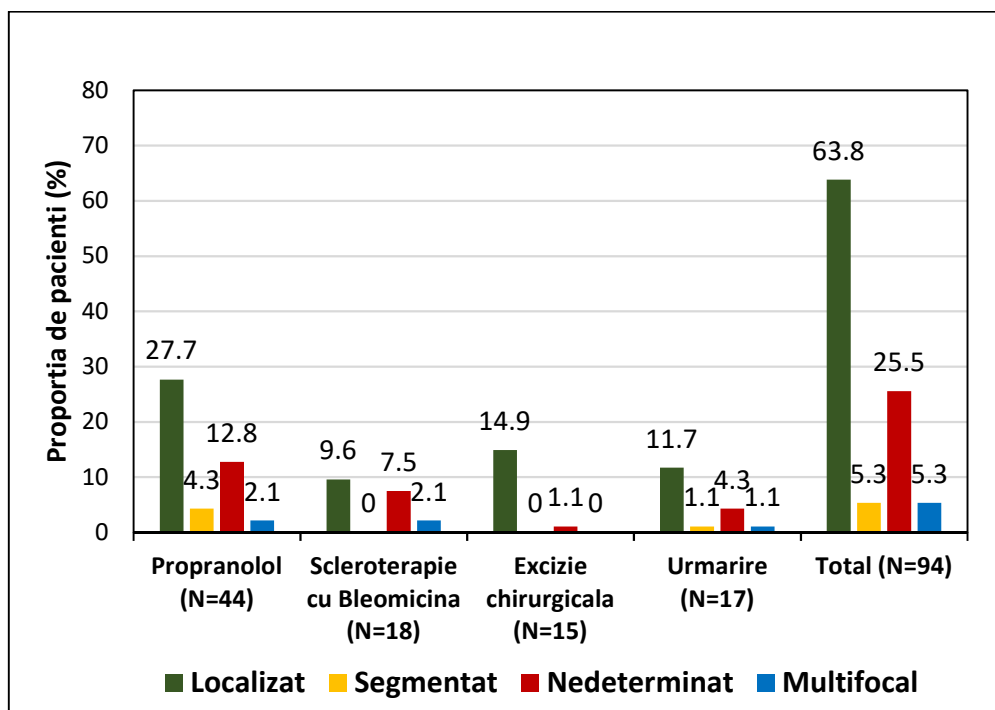


Fig 2.11 Tipul de hemangiom în funcție de tratamentul urmat

Între *patologiile asociate bolii și tipul de tratament urmat* nu există asociație semnificativă statistic.

O posibilă asociere între *localizare hemngiomului* și tipul de tratament urmat de copii este important de urmărit. Localizarea pe corp include: abdomenul, toracele și zona genitală. Localizarea pe cap include: capul și gâtul. Între localizarea hemangiomului și tipul de tratament urmat nu există asociație semnificativă statistic.

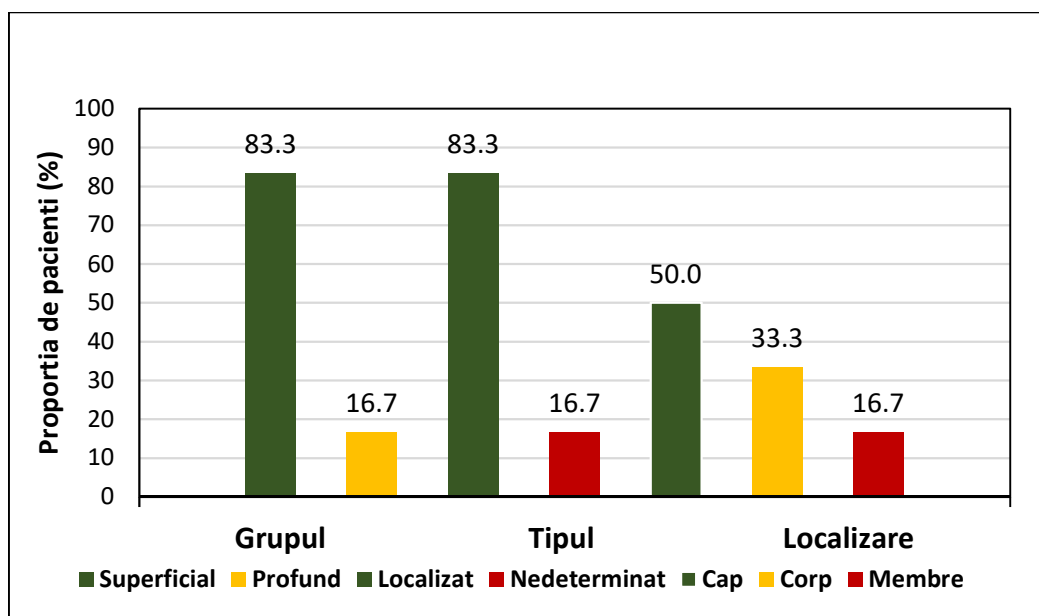


Fig 2.12 Grupul, tipul și localizare celui de-al doilea hemangiom în funcție de tratamentul urmat

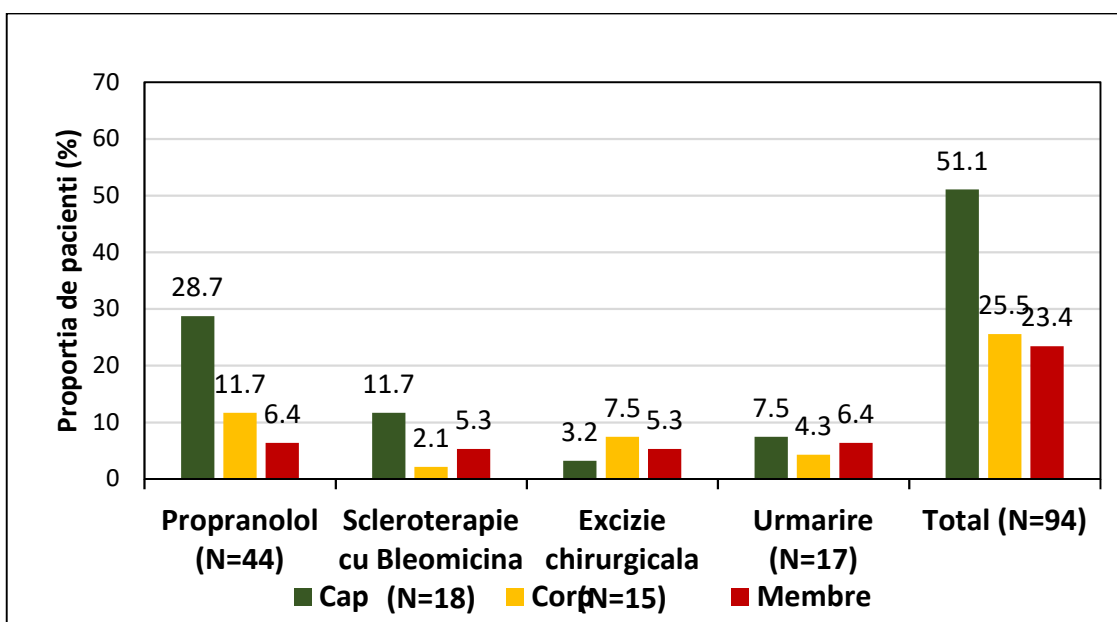


Fig 2.13 Localizarea hemangiomului în funcție de tratamentul urmat

Introducerea datelor în sistemul CAD și procesarea acestora ne oferă posibilitatea să studiem evoluția din punct de vedere al dimensiunilor, redness-ului și profunzimii.

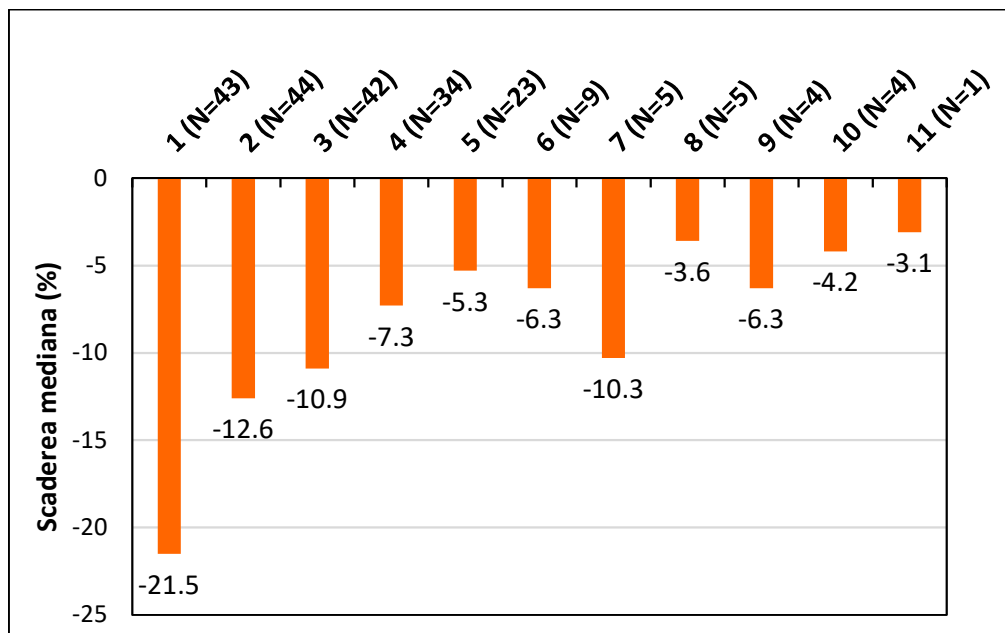


Fig. 2.14 Procentul de modificare a dimensiunilor HI față de examinarea anterioară – tratament cu *Propranolol*

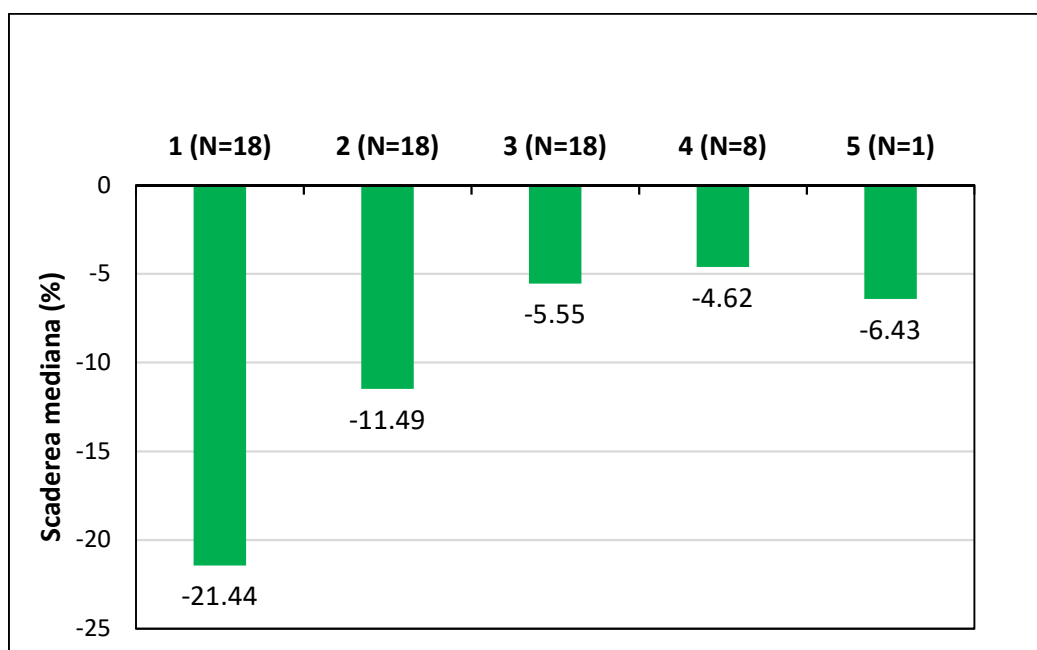


Fig. 2.15 Procentul de modificare a dimensiunilor hemangiomului față de examinarea anterioară – *Scleroterapie cu Bleomicină*

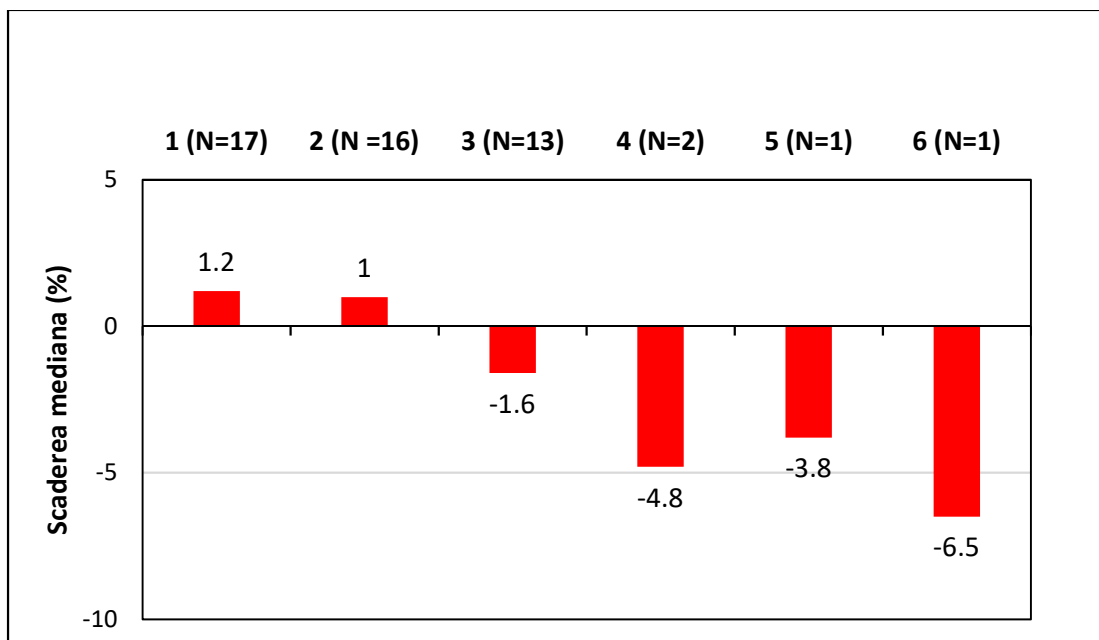


Fig 2.16 Procentul de modificare a dimensiunii hemangiomului față de examinarea anterioară
– Urmărire

6. Discuții și concluzii

Hemangioamele infantile reprezintă o patologie foarte des întâlnită în practica medicală cu atât mai mult că adresabilitatea față de medicii specialiști este din ce în ce mai crescută în ceea ce privește aceste leziuni. Tratatele de specialitate internaționale care sunt disponibile pentru îmbunătățirea cunoștințelor despre tumorile vasculare sunt în principal publicate de medici dermatologi sau pediatrii, chirurgii pediatrii fiind consultați doar în cazul stabilirii necesității intervenției chirurgicale. Astfel, m-am confruntat cu problema de a trata acești pacienți în conformitate cu indicațiile unor medici din afara specialității de mele.

Totodata până în acest moment nu există un protocol național sau internațional de diagnostic și tratament al HI, astfel încât împărțirea pacienților în cele 4 loturi de lucru am efectuat-o bazându-mă pe experiența acumulată în practica mea de zi cu zi și în urma discuțiilor avute cu aparținătorii.

Înainte de a privi rezultatele evidențiate în urma prelucrărilor statistice, viziune mea asupra abordării diverselor tipuri de HI era mult diferită. După o privire de ansamblu asupra capitolului de rezultate concluziile cele mai importante sunt următoarele:

Momentul optim de debut al terapiei pentru marea majoritate a HI nu este perioada după terminarea fazei de proliferare, ci cel mai frecvent în timpul acesteia.

Literatura de specialitate sugerează că cel mai bine este să temporizăm terapia până când pacientul se situează în perioada de regresie și HI și-a încetat creșterea. Conform rezultatelor studiului pentru multe dintre HI așteptarea aceluși moment ar însemna o creștere excesivă a leziunii care poate duce la sechele funcționale și estetice importante.

Vârsta optimă de debut a terapiei a fost aceea de 6 luni și nu s-au observat reacții adverse sau complicații a nici uneia din metodele de tratament care să fie legate de acest aspect.

Este mult mai eficient să instituim un tratament unei formațiuni tumorale care este mult mai mică ca și dimensiuni și să nu așteptăm ca ea să ajungă în faza maximă de dezvoltare. Astfel micșorăm și perioada de timp pe care se efectuează tratamentul, numărul de prezentări la medic necesare și limităm consumarea resurselor intraspitalicești.

Nu există nici o asociere clară între vârsta gestațională, antecedentele prenatale, greutatea mică la naștere și diagnosticul de HI. Totodată acești trei factori nu influențează cu nimic modalitatea de alegere a algoritmului de tratament.

Literatura internațională de specialitate ridică suspiciunea unei legături între vârsta gestațională mică, antecedentele prenatale, greutatea mică la naștere și apariția HI. Studiul meu infirmă o legătură sigură între acești factori.

Totodată nu s-a observat nici o diferență de alegere a unui tip de tratament între pacienți considerați prematuri sau cei cu greutate normală la naștere.

Nu există nici o corelație semnificativă între tipul de HI (localizat, segmentar, nedeterminat, multifocal), grupul de HI (superficial, profund, mixt) sau numărul de HI și alegerea unui anumit tip de terapie.

Anterior începerii studiului, și la începuturile acestuia, am plecat cu niște idei preconcepute. HI de tip segmentar, nedeterminat și multifocal erau o indicație aproape clară de tratament medicamentos și contraindicație la excizia chirurgicală. Odată ce am început procedurile de scleroterapie am constatat că aceste HI se pot trata eficient, și într-o perioadă mult mai rapidă, și cu ajutorul acestei metode. Inițial nu am dorit alegerea scleroterapiei pentru a trata HI de tip multifocal dar, la insistențele aparținătorilor, și sub îndrumarea altor cadre medicale am experimentat injectările cu Bleomicină intralezional, rezultatul fiind comparabil cu cel sub tratamentu medicamentos.

Modificările probelor de coagulare nu reprezintă o contraindicație pentru terapia cu Propranolol sau Bleomicină și doar o contraindicație relativă pentru tratamentul chirurgical.

Conform rezultatelor anterioare nu s-a constatat nici o corelație semnificativă între evidențierea unor probe de coagulare modificate și cotraindicarea vreunei metode terapeutice. Chiar și pentru excizia chirurgicală, dacă este vorba de o situație amenințătoare de viață, se poate practica extirparea formațiunii tumorale păstrând regulile de siguranță chirurgicale cu care suntem obișnuiți.

Cea mai eficientă variantă de tratament medicamentos indică creșterea dozelor la 24 de ore, și atingerea unei valori maxime de Propranolol la sfârșitul celei de-a treia zi.

Medicii cardiologi care tratează HI recomandă debutul terapiei cu o doză de 1 mg/kgc/zi care se păstrează pentru o perioadă de 7 zile după care se crește valoarea la 2mg/kgc/zi pentru încă 7 zile și 3mg/kgc/zi la final.

Mulți dintre pacienții incluși în studiu sunt din zone rurale și nu prezintă posibilitatea de a reveni la spital cu copilul o dată la 7 zile pentru creșterea dozei de Propranolol. De asemenea acești pacienți ar necesita o internare pentru supraveghere la fiecare din etapele descrise anterior de creștere a dozei.

Actual schema pe care o folosim, și care și-a arătat la maxim eficiența prin datele prezentate în capitolul anterior, presupune creșterea dozei de Propranolol la 24 de ore distanță. Nu s-au constatat reacții adverse majore folosind acest algoritm.

Doza maximă de Propranolol administrată nu trebuie să depășească valoarea de 2mg/kgc/zi pentru a se constata o eficiență maximă a tratamentului.

Literatura internațională menționează ca și doză maximă aceea de 3 mg/kgc/zi. Din experiența acumulată în cei 4 ani de urmărire a pacienților tratați cu Propranolol nu am constatat creșterea eficienței tratamentului la o doză ce depășește 2 mg/kgc/zi. Totodată s-au înregistrat două cazuri de bradicardie asimptomatică la pacienți la care am crescut doza la aceea de 3mg/kgc/zi.

Nu există nici o corelație între zona anatomică afectată de HI și tipul de tratament pe care îl instituim (excepție fiind excizia chirurgicală).

Surprinzător rezultatele statistice prezentate în capitolul anterior nu au arătat o eficiență mai mare a tratamentului cu Propranolol pentru anumite categorii anatomice de HI. La debutul tratamentului concepția mea era ca tumorile vasculare care afectează preponderent zona capului

sau zona ano - genitală se tratează cel mai eficient medicamentos. Statistica ne-a arătat că scleroterapia are aceleași tip de eficiență indiferent de zona lezională.

Complicațiile locale de tip ulcerativ și hemoragic se tratează la fel de eficient folosind orice tip de metodă terapeutică.

La începutul proiectului am încercat tratarea complicațiilor locale instituind tratament medicamentos de urgență și prin pansamente locale. Odată cu trecerea timpului și forțată de anumite împrejurări am constatat eficiența scleroterapiei locale, dacă este efectuată într-un mod corect, cât și posibilitatea de excizie chirurgicală a leziunii în cazul în care formațiunea o permite și aparținătorii își dau acordul.

Scleroterapia și tratamentul medicamentos sunt la fel de eficiente în tratamentul HI, singura diferență este perioada de timp mai lungă necesară terapiei cu Propranolol.

Din datele prezentate anterior se constată o diferență nesemnificativă a regresiei dimensiunilor, colorației și profunzimii între cazurile tratate cu Propranolol sau Bleomicină.

Din punctul de vedere al aparținătorilor tratamentul cu Propranolol este foarte dificil de administrat dar are eficiența cea mai bună.

III. Sindromul Proteus

Pacient și metodă

În Clinica de Ortopedie a Spitalului de Urgență pentru Copii “M.S. Curie” s-au prezentat mai mulți copii care ridicau suspiciunea de Sindrom Proteus. Dintre aceștia doar un singur caz a fost confirmat prin criterii clinice și genetice, denumit pacientul A.L.

A.L. a fost luat în urmărire de la naștere în cadrul clinicii noastre și prezintă următoarele *modificări clinice*, confirmate și prin examinări imagistice:

- hipertrofie congenitală de membru pelvin drept, cu o diferență de lungime de 3 cm;
- acumulare fluidă la nivelul peretelui abdominal și toracic drept pe o lungime de 11 cm, diametrul antero posterior de 6.6 cm și aflat la o adâncime de 5.8 cm;
- multiple colecții lichidiene neregulat conturate la nivelul dermului și hipodermului peretelui abdominal
- colecție lichidiană la nivelul fesei stângi dispusă printre fibrele musculare
- acumulare lichidiană la nivelul scrotului bilateral și canalului inghinal drept

- țesut adipos intens dezvoltat la nivelul coapsei, gambei, antepiciorului și degetelor stângi
- nevi cutanați liniari la nivelul peretelui toraco abdominal
- deget supranumerar picior drept



Fig.3.1 Hipertrofie de țesut moale și osos a) aspect radiologic b) aspect clinic

Stabilirea diagnosticului de sindrom Proteus

S-a efectuat urmând indicațiile ghidurilor internaționale pentru Sindromul Proteus. S-a realizat încadrarea în criteriile clinice prin întrunirea următoarelor elemente:

- | | | |
|----------------------------|---|--|
| Cele trei cerințe generale | + | Două criterii specifice din categoria B |
| - Distribuție mozaicală | | - Nevi epidermali liniari |
| - Evoluție progresivă | | - Afectarea a două membre și splenomegalie |
| - Incidență sporadică | | |

Atitudine terapeutică

Ca și pregătire preoperatorie se efectuează următoarele investigații:

- Set complet de analize de laborator (în limite normale) inclusiv grup sangvin și Rh
- Consult genetic
- Consult cardiologic (ecografie Doppler de vase mari și cardiac)

S-a luat legătura cu *National Institute of Health*, din Statele Unite ale Americii, centru renumit pentru studiile asupra sindromului Proteus, în vederea efectuării unor analize genetice și pentru confirmarea mutației genei AKT1, aceștia trimițând special un kit de recoltare a materialului biptic.

Preoperator se constată apariția unor episoade repetate de rectoragii, și se decide efectuarea unei colonoscopii. Aceasta pune diagnosticul de hemangiomatoză colonică generalizată și infirmă posibilitatea oricărui tratament local minim-invaziv.

Tratament chirurgical s-a efectuat sub anestezie generală și a permis punșionarea limfangiomului de la nivelul zonei coccigiene în vederea confirmării diagnosticului imagistic. Incizie pe fața dorsală a gambei drepte cu disecția unei hipertrofii lipomatoase și excizia acesteia. Disecția unui hemolimfangiom care îngloba structuri musculare ale gambei și excizie în bloc a formațiunii. Epifiziodeză definitivă la nivelul articulației gleznei. Recoltare de materiale biptice (piele, țesut adipos, vase, mușchi). Excizia degetului VI supranumerar drept.

Discuții

Sindromul Proteus face parte din spectrul sindroamelor rare și extrem de rare astfel încât mă consider extrem de norocoasă și privilegiată având posibilitatea de a participa la diagnosticul, urmărirea și tratamentul multidisciplinal al acestui pacient. Mulțumesc cu această ocazie Profesorului Dr. Gheorghe Burnei care mi-a acordat această oportunitate și care a avut încredere în mine să continui urmărirea acestui pacient din punct de vedere al chirurgiei pediatrice. Tratamentul acestui pacient este abea la început și va necesita de multă atenție de specialitate în decursul timpului, pe care i-o voi acorda cu cea mai mare plăcere și mulțumire.

Bibliografie

- [1] Kilcline C, Frieden IJ. *Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature*. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(2):168–173
- [2] Dickison P, Christou E, Wargon O. *A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors*. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(6):663–669
- [3] Kanada KN, Merin MR, Munden A, Friedlander SF. *A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature*. *J Pediatr*. 2012;161(2):240–245
- [4] North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr. *GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas*. *Hum Pathol*. 2000;31(1):11–22
- [5] Mihm MC Jr, Nelson JS. *Hypothesis: the metastatic niche theory can elucidate infantile hemangioma development*. *J Cutan Pathol*. 2010;37(suppl 1):83–87
- [6] Walter JW, North PE, Waner M, et al. *Somatic mutation of vascular endothelial growth factor receptors in juvenile hemangioma*. *Genes Chromosomes Cancer*. 2002;33(3):295–303
- [7] Yu Y, Flint AF, Mulliken JB, Wu JK, Bischoff J. *Endothelial progenitor cells in infantile hemangioma*. *Blood*. 2004;103(4):1373–1375
- [8] Kleinman ME, Greives MR, Churgin SS, et al. *Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(12):2664–2670
- [9] Khan ZA, Boscolo E, Picard A, et al. *Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice*. *J Clin Invest*. 2008;118(7):2592–2599
- [10] Drolet BA, Frieden IJ. *Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots?* *Arch Dermatol*. 2010;146(11):1295–1299
- [11] Barnés CM, Huang S, Kaipainen A, et al. *Evidence by molecular profiling for a placental origin of infantile hemangioma*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(52):19097–19102
- [12] Waner M, North PE, Scherer KA, Frieden IJ, Waner A, Mihm MC Jr. *The nonrandom distribution of facial hemangiomas*. *Arch Dermatol*. 2003;139(7):869–875

- [13] Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP, Rogers RA, Folkman J, Ezekowitz RA. *Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood*. J Clin Invest. 1994;93(6):2357–2364
- [14] Boye E, Yu Y, Paranya G, Mulliken JB, Olsen BR, Bischoff J. *Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas*. J Clin Invest. 2001;107(6):745–752
- [15] Praveen V, Vidavalur R, Rosenkrantz TS, Hussain N. *Infantile hemangiomas and retinopathy of prematurity: possible association*. Pediatrics. 2009;123(3). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/123/3/e484
- [16] Mobasheri A, Richardson S, Mobasheri R, Shakibaei M, Hoyland JA. *Hypoxia inducible factor-1 and facilitative glucose transporters GLUT1 and GLUT3: putative molecular components of the oxygen and glucose sensing apparatus in articular chondrocytes*. Histol Histopathol. 2005;20(4):1327–1338
- [17] Tina S. Chen, Lawrence F. Eichenfield, and Sheila Fallon Friedlander; *Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Therapy*; ; Pediatrics 2013;131;99
- [18] Kleinman ME, Tepper OM, Capla JM, et al. *Increased circulating AC133+ CD34+ endothelial progenitor cells in children with hemangioma*. Lymphat Res Biol. 2003;1(4): 301–307
- [19] Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. *Hemangioma InvestigatorGroup. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics*. J Pediatr. 2007;150(3):291–294
- [20] Cordisco MR, Castro C, Pierini; *Hemangioma of infancy: prospective study of 252 patients*. 17 th international Workshop on Vascular Anomalies, 2008; Boston (abstract)
- [21] Blei F, Walter J, Orlow SJ, Marchuk DA. *Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait*. Arch Dermatol.1998.134: 718- 722
- [22] Cheung DS, Warman ML, Mulliken JB . *Hemangioma in twins*. Ann Plast Surg.1997. 38(3): 269-274
- [23] Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ . *Hemangioma of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes and their relationship to race ethnicity and sex*. Arch Dermatol. 2002. 139: 1567- 1576

- [24] Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. *The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities*. Arch Dermatol. 1996;132(3):307–311
- [25] Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. *A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications*. Am J Med Genet A. 2006; 140(9):975–986 29.
- [26] Metry DW, Heyer G, Hess C, et al; *PHACE Syndrome Research Conference. Consensus statement on diagnostic criteria for PHACe syndrome*. Pediatrics. 2009; 124(5): 1447–1456 30.
- [27] Metry DW, Garzon MC, Drolet BA, et al. *PHACE syndrome: current knowledge, future directions*. Pediatr Dermatol. 2009; 26 (4):381–398
- [28] Metry DW, Heyer G, Hess C, et al. *Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome*. Pediatrics. 2009;124(5):1447-1456
- [29] Enjolras O, Mulliken JB. *Vascular tumors and vascular malformations (new issues)*. Adv Dermatol 1997; 13: 375423.
- [30] Hand JL, Frieden IJ. *Vascular birthmarks of infancy: resolving nosologic confusion*. Am J Med Genet 2002; 108: 25764.
- [31] Mulliken JB, Glowacki J. *Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics*. Plast Reconstr Surg 1982; 69:41222. 17
- [32] Mulliken JB, Young AE, Eds. *Vascular Birthmarks: Hemangiomas, & Malformations*. Philadelphia: WB Saunders, 1988.
- [33] ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2014 International Society for the Study of Vascular Anomalies; Available at "issva.org/classification"; Accessed April 2014
- [34] Bischoff J. *Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a Research Workshop on Infantile Hemangioma*. Bethesda Maryland, April 79, 2005. Pediatr Dermatol 2005; 22: 383-406.
- [35] Berlien H-P, Cremer H, Djawari D et al; *Leitlinien zur Behandlung angeborener Gefäßerkrankungen*. Pädiatr Praxis. 1993; 46:87–9

- [36] Raul Mattassi, Dirk A. Loose, Massimo Vaghi. *Hemangiomas and Vascular Malformations an Atlas of Diagnosis and Treatment*. Springer- Verlag Italia S.r.l. Milan, Italy 2009. 9-39
- [37] Warner M, North PE, Scherer KA et al; *The nonrandom distribution of facial hemangiomas*. Arch Dermatology. 2003; 139:869-875
- [38] Burns AJ, Kaplan LC, Mulliken JB; *Is there an association between hemangiomas and syndromes with dysmorphic features?* Pediatrics. 1991; 88: 1257-1267
- [39] Poteke M, Frommeld T, Berlien H-P; *PHACE Syndrome. New views on diagnostic criterias*. Eur J pediatr Sur. 2002; 10:125-129
- [40] Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E et al *Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment*. Pediatrics. 2006; 118(3):882-887
- [41] Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA et al. *Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA*, Pediatr Dermatol. 2005; 22(5):383-406
- [42] Enjolras O, Gelbert F; *Superficial Haemangiomas: Associations and Management*. Pediatr Dermatol. 1997; 14:173-179
- [43] Enjolras O, Mulliken JB. *Vascular tumors and vascular malformations (new issues)*. Adv Dermatol. 1998; 13:2357-2364
- [44] Esterly N B. *Current Problems in Dermatology, Cutaneous Haemangiomas, Vascular Stains and Malformations and Associated Syndromes*. Mosby. 1993; Vol VII, 3:65-108
- [45] Frieden I, Enjolras O, Esterly N; *Vascular birthmarks and other abnormalities of blood vessels and lymphatics*. In: Schachner A, Hanzen R (eds), Pediatric Dermatology, Third Edition, Mosby. 2003; pp. 833-862
- [46] Garzon MC, Enjolras O, Frieden IL. *Vascular tumors and vascular malformations: Evidence for an association*. Acad Dermatol. 2000; 42:275-279
- [47] Burrows PE, Laor T, Paltiel H, Robertson RL. *Diagnostic imaging in the evaluation of vascular birthmarks*, Dermatol Clin. 1998; 16:455-488
- [48] Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB; *Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution*. J Pediatrics. 1996; 128:329-355

- [49] Kim HoJ, Colombo M, Frieden IJ; *Ulcerated hemangiomas: Clinical characteristics and response to therapy*, J Am Acad Dermatol. 2001; 44:962-972
- [50] Urban P, Philipp CM, Poetke M, Berlien HP; *Value of colour coded duplex sonography in the assessment of haemangiomas and vascular malformations*, Medical Laser Application. 2007; 20(4):267-278
- [51] Amir J, Krikler R, et al. *Strawberry haemangiomas in preterm infants*. Pediatr Dermatol. 1986; 3:331-332
- [52] Bauland CG, van Steensel MA, Steijlen PM, et al. *The pathogenesis of hemangiomas: a review*. Plast Reconstr Surg. 2006; 117:29e-35e
- [53] Bause H (2004) *Kryotherapie lokalisierter klassischer Hämangiome, neues Verfahren mit Peltier-Elementen (-32°C) – Erfahrungsbericht*. Monatsschr Kinderheilkd 152:16-22
- [54] Tong AKF, Tan OT, Boll J Et al. *Ultrastructure: effects of melanin pigment on target specificity using a pulsed dye laser (577 nm)*. J Invest Dermatol. 1987; 88: 747-752
- [55] Poetke M, Philipp C, Berlien HP *Flash-lamp-pumped pulsed dye laser for hemangiomas in inflamacy*. Arch Dermatol. 2000; 136: 628-632
- [56] Achauer BM, Vander Kam VM *Capillary hemangiomas (strawberry mark) of infancy: comparison of argon and Nd: YAG laser treatment*. Plast Reconstr Surg. 1997; 84(1):60-69
- [57] Ashinoff R, Geronemus RG; *Failure of the flash-lamp-pumped pulsed dye laser to prevent progression to deep hemangioma*. Pediatr Dermatol. 2003; 10:77-80
- [58] Poetke M, Philipp C, Berlien HP; *Ten years of laser treatment hemangiomas and vascular malformations: techniques and results*. In: Berlien HP, Schmittenbecher PP (ed) Laser surgery in children. Springer Verlag Berlin. 1997; pp 8-91
- [59] Tonner PH, Scholz J. *Mögliche Lungenembolie nach Embolisation eines Hämangioms mit Fibrinkleber*. 1994; Anaesthesist 43:624-627
- [60] Chowdri NA, Darzi MA, Fazili Z, Iqbal S. *Intralesional corticosteroid therapy for childhood cutaneous hemangiomas*. Ann Plast Surg.1994; 33:46-51
- [61] **Popescu M**, Draghici I, Secheli I. *Proposal for future diagnosis and management of vascular tumors by using automatic software for image processing and statistic prediction*. J. Med and Life. 2015; 8:44-48

- [62] Sloan GM, Reinisch JF, Nichter LS et al. *Intralesional corticosteroid therapy for infantile hemangiomas*. *Plast Reconstr Surg*. 1989; 83:459-467
- [63] Pienaar C, Graham R, Geldenhuys S, Hudson DA *Intralesional bleomycin for the treatment of hemangiomas*. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 117:21-226
- [64] Bennett ML, Fleischer AB Jr., Chamlin SL, Frieden IJ. *Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation*. *Arch Dermatol*. 2001; 137:1208-1213
- [65] Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB *Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma*. *Plast Reconstr Surg*.1999; 104:1616-1623
- [66] Hasan Q, Tan ST, Xu B, Davis PF *Effects of five commonly used glucocorticoids on hemangioma in vitro*. *Clin Exp Pharmacol Physiol*.2003; 30:140-144
- [67] Sadan N, Wolach B. *Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisone*. *J Pediatr*.1996; 128:141-146
- [68] Pope E, Krafchik BR, Macarthur C et al *oral versus high-dose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas: a randomized, controlled trial*. *Pediatrics*.1997; 119: e1239-e1247
- [69] Enjolras O, Breviere GM, Roger G Et al. *Vincristine treatment for function- and life-threatening infantile hemangioma*. *Arch Pediatr*.2004; 11:99-107
- [70] Gidding CE, Kellie SJ, Kamps WA, de Graaf SS. *Vincristine revisited*. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1999; 29:267-287
- [71] Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E Et al. *Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have “true” hemangiomas*. *J Pediatr*. 1997; 130:631-640
- [72] Sarkar M, Mulliken JB, Kozakewich HP et al. *Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach – Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma*. *Plast Reconstr Surg*. 1997; 100:1377-1386
- [73] Herrero HA, Escobosa SO, Acha GT. *Successful treatment with vincristine in PHACES syndrome*. *Clin Transl Oncol*. 2007; 9:262-263
- [74] Eskerowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. *Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy*. *N ENgl J Med*. 1992; 326:1456-1463
- [75] Barlow CF, Priebe CJ, Mulliken JB et al. *Spastic diplegia as a complication of interferon Alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy*. *J Pediatr*. 1998; 132:527-530

- [76] Dubois J, Hershon L, Carmant L Et al. *Toxicity profile of interferon alfa-2b in children: A prospective evaluation*. J Pediatr.1999; 135:782-785
- [77] McHeik J N, Renauld V, Duport G, Vergnes P, Levard G. *Surgical treatment of hemangioma in infants*. Br J Plast Surg. 2005; 58:1067–1072.
- [78] Armstrong DC, ter Brugge K. *Selected interventional procedures for pediatric head and neck vascular lesions*. Neuroimaging Clin N Am. 2000 Feb; 10(1):271-92
- [79] Tibbles, J. A. R.; Cohen, M. M., "*The Proteus Syndrome: The Elephant Man Diagnosed*", British Medical Journal. 1986; 293 (6548): 683–685, doi:10.1136/bmj.293.6548.683, PMC 1341524, PMID 3092979.
- [80] Cohen MM Jr, Hayden PW. *A newly recognized harmartomatons syndrome*. In O' Donnell JJ, Hall BD, editors. Penetrance and variability in malformation syndromes. Birth Defects. 1987; 15 (5B): 291-296.
- [81] Wiedemann H-R, Burgio GR, Aldenhoff P, Kunze J, Kaufmann HJ, Schirg E. *The proteus syndrome, partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumours, macrocephaly, skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections*. Eur J. Pediatr. 1983; 140:5- 12.
- [82] Cohen MM Jr. *Proteus syndrome: Clinical evidence for somatic mosaicism and selective review*. Am J Med Genet. 1993; 47: 645-652.
- [83] Happle R. *Cutaneous manifestation of lethal genes*. Hum Genet 1986; 72:280.
- [84] Biesecker LG, Happler R, Mulliken JB, et al. *Proteus syndrome: diagnostic criteria, differential diagnosis and patient evaluation*. Am J Med Genet 1999; 84:389-95.
- [85] Biesecker LG. *The multifaceted challenges of Proteus syndrome*. JAMA 2001; 285:2240-3.
- [86] Lublin M, Swartzentruber DJ, Lukish J, et al. *Principles for the surgical management of patients with Proteus syndrome and patients with overgrowth not meeting Proteus criteria*. J Pediatr Surg 2002; 37: 1013-20.
- [87] <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1104017#t=articleDiscussion>
- [88] Michael Cohen Jr; *Proteus Syndrome: An Update*.; American Journal of Medical Genetics Part C (Semin. Med. Genet.).2005; 137C:38–52
- [89] Carlos A. Jamis-Dow, Joyce Turner, Leslie G. Biesecker: *Radiologic manifestations of Proteus Syndrome*; RadioGraphics Vol 24 July-August 2004; 1051-1068

- [90] Draghici I, **Popescu M.** *Sindroame Malformative congenitale rare in chirurgia pediatrica- Sindromul Proteus.* Editura litera AVN Chisinau. 2015; 74-94
- [91] **Popescu M,** Burnei, Draghici. *Proteus Syndrome: a difficult diagnosis and management plan.* J Med and Life. 2014; 7:563-566
- [92] J. Stoitsis et al., *Computer aided diagnosis based on medical image processing and artificial intelligence methods, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 569. 2006; 591–595, Elsevier.
- [93] K. Doi, *Computer-aided diagnosis in medical imaging: Historical review, current status and future potential, Computerized Medical Imaging and Graphics* 31. 2007; 198–211, Elsevier.
- [94] P. Schmid-Saugeon et al., *Towards a computer-aided diagnosis system for pigmented skin lesions, Computerized Medical Imaging and Graphics* 27. 2003; 65–78, Elsevier.
- [95] H. Fujita et al., *An Introduction and Survey of Computer-aided Detection/Diagnosis (CAD), Proceedings of the 2010 IEEE International Conference on Future Computer, Control and Communication,* pp. 200-205.
- [96] Maciej Ogorzałek et al., *Modern techniques for computer-aided melanoma diagnosis, in Melanoma, published in Melanoma the Clinic - Diagnosis, Management and Complications of Malignancy,* Edited by Prof. Mandi Murph, pp. 63-86, Intech, 2011.
- [97] S. Kia et al., *Computer-aided diagnosis (CAD) of the skin disease based on an intelligent classification of sonogram using neural network, Neural Computing and Applications,* Springer, 2012.
- [98] L. Flors et al., *MR Imaging of Soft-Tissue Vascular Malformations: Diagnosis, Classification, and Therapy Follow-up,* RadioGraphics 2011; 31:1321–1340.
- [99] J. Dubois et al. *Soft-tissue hemangiomas in infants and children: diagnosis using Doppler sonography.* Radiology 1998;171:247–252.
- [100] H.J. Paltiel et al. *Soft-tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis.* Radiology, 2000; 214:747–754.

Proteus Syndrome: a difficult diagnosis and management plan

Popescu MD* **, Burnei G* **, Draghici L * ***, Draghici I* **

**"Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

**Department of Pediatric Surgery, "Maria Sklodowska Curie" Clinical Emergency Hospital for Children, Bucharest

***Department of General Surgery, "Sf. Ioan" Clinical Emergency Hospital, Bucharest

Correspondence to: Maria Delia Popescu, MD, PhD student

Otto Calin Street, District 2, Bucharest, Romania,

Mobile phone: 0040723426867, Fax: 0212509939, E-mail: popescumariadelia@yahoo.com

Received: April 25th, 2014 – Accepted: October 24th, 2014

Abstract

Rationale. Proteus Syndrome (PS) is an extremely rare congenital pathology that causes overgrowth of multiple tissues, in particular bone and fat, following a mosaic pattern. The estimated incidence is of less than 1 per 1,000,000 live births and represents a significant challenge to the pediatric and orthopedic surgeons in order to establish a diagnosis and to elaborate a management plan.

Objectives. We had the opportunity of treating many children who were afflicted by overgrowth syndromes and have been previously misdiagnosed as Proteus Syndrome in our department of pediatric and orthopedic surgery of "Maria Sklodowska Curie" Clinical Emergency Hospital for Children. This study helped us develop a diagnostic for these patients and report the first case of a confirmed PS in Romania.

Methods and Results. We report the case of a 5-year-old white male who is in the attention of the clinic since birth. He presented with multiple overgrowth bone segments, fatty subcutaneous or intraabdominal tumors and other connective tissues abnormalities. All the tests performed confirmed the diagnosis of PS at the age of 4 and the management is still to be decided.

Discussions. We followed the latest diagnostic indications and the patient fulfilled the general and specific criteria. The treatment is still in progress and it represents a challenge for the multidisciplinary medical team.

Keywords: Proteus syndrome, overgrowth, connective tissues abnormalities, cerebriform lesion

Abbreviation

Proteus Syndrome = PS

Introduction

Proteus Syndrome is an extremely rare medical entity that has first been delineated by Cohen and Hyden in 1979 and, four years later, received the name after the Greek god Proteus, who was capable of assuming multiple forms. The diagnostic criteria were clearly established in 2004 by Turner and the responsible gene, AKT1, was discovered in 2011, confirming the genetic nature of the syndrome. The estimated incidence is of less than 1 per 1,000,000 live births, with a male/female ratio of 1, 9/1 [1,2]. A sporadic disorder causes an overgrowth of skin, bones, fat tissues, muscles and lymphatic vessels. All the lesions appear to be distributed in a mosaic manner and have a progressive evolution. It is estimated that 120 persons with PS are currently alive worldwide, and, in this article, we present the first confirmed PS case in Romania [3].

The presentation of the case

We report the case of a 5-year-old white male, born by normal vaginal delivery at 40 weeks' gestation to normal healthy parents after an uneventful pregnancy. Birth weight, height and head circumference were 3500g,

53 cm and 32 cm, respectively. From birth, the patient presented with a disproportionate, asymmetric overgrowth of the lower limbs, macrodactyly of the feet bilaterally, right limb bigger than left, having a length difference of 3 cm. Other important findings include important bilateral lower extremity overgrowth of the feet, right calf and thigh, and a 6th supernumerary right toe (Fig. 1).



Fig. 1 Disproportionate, asymmetric overgrowth of the lower limbs specific for PS

An abdominal wall mass was palpable from the hepatic dome to the iliac crest, having a soft consistency, and we noticed pigmented epidermal nevi located on the right hemiabdomen and thigh (Fig. 2).



Fig. 2 Pigmented epidermal nevi

The facial phenotype was normal and there was no similar case in the family. The X-rays and MRI exams showed overgrown long bones of the right femur, tibia and fibula, and bilaterally of the metatarsal bones and phalanges. The abdominal wall mass had the aspect of a lymphangioma on the X-rays and the overgrowth soft tissue of the right thigh, calf and feet was represented by fatty overgrowth and lymphatic malformations disposed within muscles and subcutaneously. We also noticed a mild hepatosplenomegaly. The patient satisfied the general and specific criteria for PS as listed in Table 1.

Table 1. Diagnostic criteria for Proteus Syndrome

General criteria	
1 Mosaic distribution of lesions (there are unaffected corporeal segments)	
2 Progressive course of the symptoms	
3 Sporadic occurrence of the pathology (no similar cases in the family)	
Specific criteria	
Category A	
Presence of the cerebriform connective tissue nevus	General criteria + 1 A criteria = Proteus Syndrome
Category B	
1 Epidermal nevus	General criteria + 2 B criteria = Proteus Syndrome
2 Asymmetric, disproportionate overgrowth (limbs, viscera, hyperostosis of the skull, megalospondylodysplasia, hyperostosis of the external auditory meatus)	
3 Specific tumors before the 2 nd decade (parotid monomorphic adenoma, ovarian cystadenoma)	
Category C	
1 Dyeregulated adipose tissue (lipomas, regional lipohypoplasia)	General criteria + 3 C criteria = Proteus Syndrome
2 Vascular malformations (capillary, venous, lymphatic)	
3 Lung cysts	
4 Facial phenotype (Dolichocephaly, long face, downslanting palpebral fissures, minor ptosis, low nasal bridge, wide nares, open mouth at rest)	

At 1 year of age, the patient presented a progressing lower limb discrepancy of 6 cm, an enlargement of the disproportionate, asymmetric overgrowth of the abdominal wall mass and the presence of a new soft tumor on the left buttock. In the anterior part

of the calf, two hard masses were identified, described by the ultrasound as fat necrosis. The latter imagistic examinations showed many intraabdominal cysts in the peritoneal cavity, pelvic region, probably lymphangiomas and increase of the hepatosplenomegaly. Lab works confirmed an anemic syndrome and a treatment has been prescribed. The mental development was normal corresponding to age.

At 3 years, the patient has been subjected to a colonoscopy due to daily rectal bleedings and a persisting anemic syndrome. The results showed a lymphonodular hyperplasia of the colon.

At the age of 4, the limb length discrepancy was 9 cm (Fig. 3).



Fig. 3 Age 4, length difference of 9 cm between the right and left limb

The patient had a normal mental development and was socially integrated, attending kindergarten. The orthopedic surgeons decided to perform a procedure on the right calf in order to diminish the difference of thickness and to prevent further length discrepancy of the two lower limbs. Under general anesthesia, an excision of an important fatty overgrowth and lymphangioma of the posterior part of the right calf was performed (Fig. 4), ablation of the 6th right toe and permanent epiphysiodesis of the distal tibia and fibula.

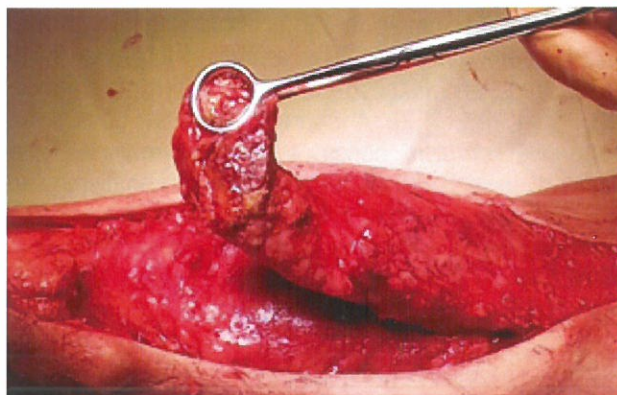


Fig. 4 Excision of an important fatty overgrowth and lymphangioma from the posterior part of the right calf

Some of the biopsy tissues were sent to the National Institute of Health USA for the molecular confirmation of the PS. The pathologic examination confirmed the presence of acanthosis, hyperkeratosis and a highly collagenized connective tissue, intramuscular lymphangiomas and fat hyperplasia with small necrosis areas.

Nowadays, the patient is socially integrated and the lower limb length discrepancy is of 7 cm. The quality of life does not impose a surgical approach of the abdominal wall mass or of the intraperitoneal cysts. The rectal daily bleedings and the anemic syndrome persist and require further investigations.

Discussions

PS is an extremely rare disorder characterized by multiple tissues overgrowth, especially bone and fat, vascular malformations, cerebriform lesions or epidermal nevi. Due to its rarity and high variability, it has been difficult to establish sensitive and specific diagnostic criteria. Misdiagnosis of PS has been common before the publication of the diagnostic criteria, first in 1999, by Biesecker, completed by Turner in 2004 (Table 1) [2]. Patients must satisfy both the general criteria and the specific categorical criteria in order to be conferred the diagnosis of PS. Those who do not meet the stringent diagnostic criteria for PS have been reclassified as patients with overgrowth non Proteus Syndrome [3,4]. In our case, the patient fulfilled all the general criteria (mosaic distribution, progressive evolution and sporadic occurrence), together with 3 specific criteria from the B category, presence of the epidermal nevi, asymmetric disproportionate overgrowth of two limbs and splenomegaly.

Patients affected by PS have a unique clinical presentation due to the mosaic pattern of the disease distribution. Two genetically different populations of cells that originated from a zygote with uniform cells can be found in their organism. The mutated cells distribute randomly into the body and create different clinical phenotypes of PS [2,4]. Our patient had multiple lesions affecting the lower limbs, abdomen wall, lymphatic system, and intraperitoneal findings. In 2011, the responsible gene mutation has been identified at the level of AKT1 gene, confirming the molecular basis of the syndrome [1,2].

Overgrowth of the tissues in PS is not only asymmetric and disproportionate but also progressive, distorting and relentless. The lower limb length discrepancy of our patient progressed in 4 years from 3 to 9 cm, imposing a surgical approach in order to stop this distorting process.

The last general criteria, a sporadic occurrence, refer to the fact that the patient was the only sibling affected by this syndrome. There are references in literature of at least three PS patients who have given birth to unaffected offspring [2].

Guidelines for the evaluation and management of the patients with PS have been elaborated including clinical photos, skeletal X-rays of the affected body areas, CT scans, MRI and other consults such as dermatology, neurology, ophthalmology and hematology [2,5]. About 20% of the PS patients have had premature deaths resulting from pulmonary embolism, postoperative complications and pneumonia. The risk of a deep venous thrombosis has to be considered when managing such a patient. The advantages and risks of a surgical procedure must be carefully evaluated and all precautions must be taken if an intervention is absolutely necessary [2,4]. In our case, antithrombotic prophylaxis was performed before and after surgery and the treatment and evolution was supervised by a cardiologist.

The last issue to discuss is the important psychosocial impact that this syndrome has upon the affected children and their parents. The pathology is a rare, progressively disfiguring condition and becomes a social stigma in many cases [2,4]. Our patient is integrated in the social life, attends kindergarten. Unfortunately, the child and his parents are not under psychological counseling and, in our country, there are no support groups. His mental development was normal and there were no life threatening lesions present at the time of his last evaluation.

Conclusions

Following the natural relentless evolution of the pathology, we recommend frequent clinical and imagistic follow-ups, in order to detect and avoid life threatening or distorting complications, such as progressive skeletal deformities, invasive lipomas and lymphangiomas, benign and malignant tumors. The dangers of deep venous thrombosis with pulmonary embolism limit the surgical approach to a minimum. A multidisciplinary team aware of these complications and their management is essential in order to provide the best optimal care for the patients with PS.

Acknowledgement

This paper is supported by the Sectoral Operational Program Human Resources Development (SOP HRD) 2007-2013, financed from the European Social Fund and by the Romanian Government under the contract number: POSDRU/159/1.5/S/137390

Disclosures

None

References

1. **Lublin M, Schwartzentruber DJ, Lukish J, Chester C, Biesecker LG, Newman KD.** Principles for the Surgical Management of Patients With Proteus Syndrome and Patients With Overgrowth Not Meeting Proteus Criteria. *Journal of Pediatric Surgery.* 2002; 37, 7: 1013-1020.
2. **Cohen MM Jr.** Proteus Syndrome: An Update. *American Journal of Medical Genetics.* 2005; Part C, 137C: 38 -52.
3. **Furquim I, Honjo R, Bae R, Andrade W, Santos M, Tannuri U, Kima C.** Proteus syndrome: report of a case with recurrent abdominal lipomatosis. *Journal of Pediatric Surgery.* 2009; 44.
4. **Panteliadis C, Benjamin R, Cremer HJ, Hagel C, Omran H.** Proteus Syndrome. *Neurocutaneous Disorders Hemangiomas.* 2007; 115-117.
5. **Jamis-Dow CA, Turner J, Biesecker LG, Choyke PL.** Radiologic Manifestations of Proteus Syndrome. *Radio Graphics.* 2004; 24, 1051-1068.

Proposal for future diagnosis and management of vascular tumors by using automatic software for image processing and statistic prediction

Popescu MD* **, Draghici L* ***, Secheli I**, Secheli M**, Codrescu M**, Draghici I* **

**Carol Davila' University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

**Department of Pediatric Surgery, "Maria Sklodowska Curie" Clinical Emergency Hospital for Children, Bucharest, Romania

***Department of General Surgery, "Sf. Ioan" Clinical Emergency Hospital, Bucharest, Romania

Correspondence to: Maria Delia Popescu, MD, PhD student

**Carol Davila' University of Medicine and Pharmacy,

2 Otto Calin Street, District 2, Bucharest, Romania,

Mobile phone: +40 723 426 867, Fax: +4021 250 99 39, E-mail: popescumariadelia@yahoo.com

Received: September 24th, 2014 – Accepted: December 16th, 2014

Abstract

Rationale. Infantile Hemangiomas (IH) are the most frequent tumors of vascular origin, and the differential diagnosis from vascular malformations is difficult to establish. Specific types of IH due to the location, dimensions and fast evolution, can determine important functional and esthetic sequels. To avoid these unfortunate consequences it is necessary to establish the exact appropriate moment to begin the treatment and decide which the most adequate therapeutic procedure is.

Objective. Based on clinical data collected by a serial clinical observations correlated with imaging data, and processed by a computer-aided diagnosis system (CAD), the study intended to develop a treatment algorithm to accurately predict the best final results, from the esthetical and functional point of view, for a certain type of lesion.

Methods and Results. The preliminary database was composed of 75 patients divided into 4 groups according to the treatment management they received: medical therapy, sclerotherapy, surgical excision and no treatment. The serial clinical observation was performed each month and all the data was processed by using CAD.

Discussions. The project goal was to create a software that incorporated advanced methods to accurately measure the specific IH lesions, integrated medical information, statistical methods and computational methods to correlate this information with that obtained from the processing of images. Based on these correlations, a prediction mechanism of the evolution of hemangioma, which helped determine the best method of therapeutic intervention to minimize further complications, was established.

Keywords: infantile hemangioma, computer-aided diagnosis, esthetic sequels, color-coded duplex sonography

Abbreviations: Infantile Hemangiomas = IH, Computer Aided Diagnosis = CAD, Society for the Study of Vascular Anomalies = ISSVA, Color-coded duplex sonography = CCDS

Introduction

The spectrum of vascular anomalies includes two distinct entities: malformations and vascular tumors. Vascular tumors are represented by infantile hemangiomas (IH), the most frequent type of benign tumor in children and other types of hemangiomas (hemangioendothelioma). IH are benign vascular tumors characterized by the proliferation of endothelial cells and which, during the stages of development, present an increase of the number of sanguine vessels starting from the periphery towards the center of the formation. Because of this vascular development, the dimension and the texture of the tumor are constantly changing, making it difficult to diagnose and to elect the therapeutic methods [1].

The majority of vascular tumors appear in the first weeks of life; only 30% are present at the moment of

birth. The incidence in newborn is of 1, 1 – 2, 6% and significantly increases up to 12% in the first year of life [2]. IH are more frequently met in feminine sex and have an increased incidence with premature infants (30% frequency). In terms of localization, 56% are at the head and neck level, 23% at the body level, 19% affecting extremities and 2% in the genital area [3].

Until present, the therapeutical options have been multiple and have varied significantly in connection with the equipment of the treatment center and the experience of the physician. Due to the fact that the majority of IH do not present complications during the course of evolution and involute spontaneously, a treatment by intervention is not usually indicated. One can relate to therapeutical methods in case of hemangiomas that present complications (ulcerations, bleedings), for

"dangerous hemangiomas", or for those with rapid proliferation. The therapeutical principles currently applicable are the following: 1. Stopping the proliferation phase; 2. Speeding the regression of specific important hemangiomas; 3. Preventing, but also treating the functional problems; 4. The sooner the proliferation phase is ended, the better the final result after regression.

The following treatment methods are employed at present: laser therapy, surgical excision, medical therapy, sclerotherapy, waiting and surveillance. Only four of these treatments can be performed in our clinic, and we have hopes of implementing the laser therapy in the next year, as well [2].

Materials and method

75 cases of IH who received one of the four treatment methods presented before were registered in 2013, in the Department of Pediatric and Orthopedic Surgery of "M.S. Curie Hospital", Bucharest. 39 cases were new patients, with the average age of the first clinical exam at 4 months, and 36 cases were follow-ups of previously known cases. 54,6% of the patients were females, 45,33% males (Fig. 1) and 38% of them had the age under one year, 24% between one and two years and 38% over 2 years (Fig. 2).

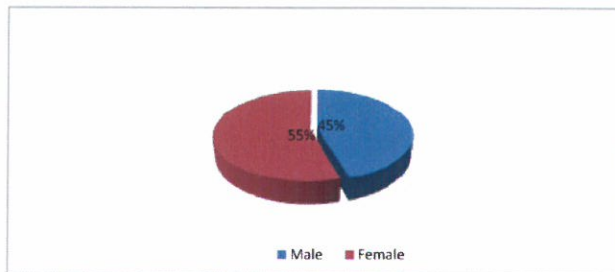


Fig. 1 Sex distribution of IH

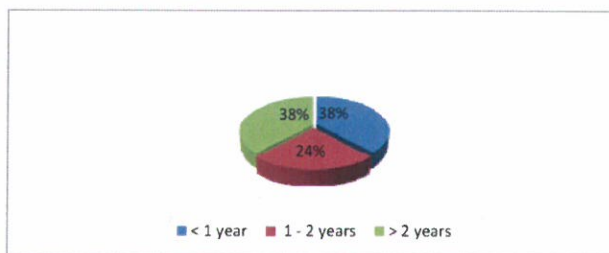


Fig. 2 Age distribution of patients with IH at the beginning of treatment

Of these patients, 17 cases were treated by sclerotherapy, using Bleomycine, 24 cases underwent surgery for excision of the IH, 25 received medical therapy with Propranolol and 10 cases did not receive any

treatment (Fig. 3). The last treatment was not yet available in our clinic, thus all the data collected refer only to four therapeutic measures.

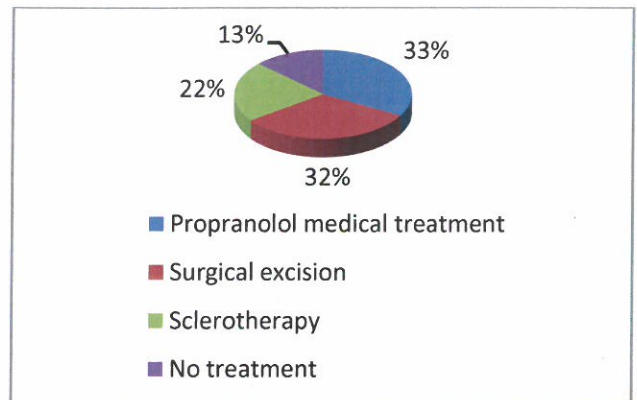


Fig. 3 Percentage of patients treated by using one of the four types of therapy

The localization of the IH in our study group was slightly different from the one found in literature, having fewer cases affecting the head and neck area (40%) and more involving the body level (33%) and extremities (25%) (Fig. 4).

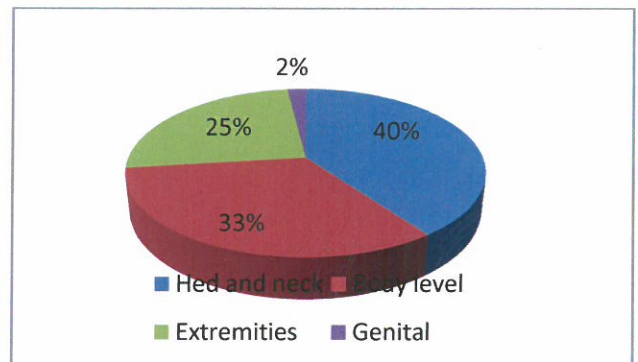


Fig. 4 Localization of IH in our study group

We were in the process of creating a database of photographic, ultrasound images, video recording, clinical and anamnestic data obtained as a result of a careful examination and surveillance. The acquisition of such items continued during the entire project, each patient having at least 5 different examination sheets. The follow up period was of 1 month or 3 months after a procedure and all the measurements and images were collected by using the same devices.

Among the technical challenges that occurred, the most important was represented by the poor quality of the digital images or of the video recordings. This problem occurred especially because of the patients. It should be mentioned once again that the study had as subject

infants and small children, who had a diminished capacity of complying with the logistic requirements for the recordings. The agitation of the patient during the clinical examination and the imagistic investigation led to unclear photos, inadequate video recordings and inexact ultrasound recordings. As a measure of diminishing this impediment, a close co-operation with the family of the patients was required, together with a permanent exchange of information. The challenge was solved by centralizing a sufficient number of medical cases and associated images. The number of images collected for each studied period was sufficiently high in order to choose the most relevant data that were sent for processing.

The clinical documentation was the input data set that was taken by the engineering and mathematical researchers, which worked together on two successive levels: on one hand, the information extracted from the images was be processed, on the other hand, the results of this processing were correlated (i.e. put into a mathematical correlation) with the clinical observations. The result of this correlation allowed the obtaining of a prediction method that was made available to the medical side, so that with new information from imaging (and of course by using the developed software) the most likely evolution was anticipated. The clinical results subsequently obtained showed the attained level of accuracy of the developed prediction method and, either were a confirmation of it, or generated an additional step in refining the method.

Discussions

At present, the pathology benefits of very little study in our country and there is no well-defined protocol to supervise in time or to treat this affection.

Until the beginning of the '80s, the classification described both the vascular tumors and the malformations as "vascular birth signs" [4]. In 1982, the first classification of the vascular anomalies was established by separating them into hemangiomas (vascular tumors) and malformations. The key factor of this separation was the identification of an accentuated proliferation phase of the vascular tumors followed by an involution phase. In 2012, a new classification was proposed, taking into consideration the clinical aspect and the degree of tissue damage: localized hemangiomas, segmented hemangiomas, undetermined and multifocal hemangiomas [5].

The project proposal was based upon the development of advance methods for the precise and objective measuring of specific lesions of infantile hemangiomas and upon the prediction of the evolution of the hemangiomas in order to determine the best

therapeutical solution. The natural evolution of IH was unique and presented 5 stages of development, as described in **Table 1**. The clinical characteristics of each stage were co-related with the data registered with the help of a Doppler ultrasound (CCDS) which codified the colors [2].

Table 1. The 5 stages evolution of IH [2]

Stage	Clinic	CCDS
1.Prodromal	Red/ white spot, telangiectasia	Structureless;
2.Initial	Increasing thickness and induration	Hipervascularization beginning at edges
3.Proliferation	Bright red cutaneous, indurated skin, growth of thickness, infiltrated margins, rapid increase in size	Increasing intratumoral hyperperfusion; center vessel density; one notices vessels feeding the tumor
4.Maturation	Color becomes light red or purple; possible central ulceration; decreasing growth	Declining central vessel density; increasing ectatic drainage veins; declining arterialization of drainage veins; central increasing hypersonore
5.Regression	Hypopigmentation; wrinkled skin the induration area remains subcutaneous, palpable; thickness observed in peripheral venous drainage	Loss of specific structure; the disappearance of almost all central vessels with residual tumor feeding vessels; residual drainage vessels in the periphery

Besides the growth speed of the IH, their localization was the most important criteria that had to be followed as a therapeutical attitude. The therapy generated systemic or local adverse reactions, especially in the presence of disfigurative scars. Because of this reason, the interventional treatment was limited in case of IH that determined important functional or esthetical complications. Out of the group of problematic IH which necessitated treatment, the following could be identified: the hemangiomas of the facial area (periorbital, perioral, ears area, lips area or nose area), the anal and genital area (vulva, urethra, anus), and the ones which had an accelerated, diffuse and infiltrative proliferation, independently of the affected region [2].

Due to the possibility of the IH of spontaneously regressing, waiting and watching remained viable therapeutical methods, in the case of lesions small and without complications localized in non-problematic areas of the body. IH of the head and neck area were the most frequent and were also the most disfigurative because of the affected areas (**Fig. 5 a,b**), as well as the hemangiomas with an important dimension, both in length and in depth. These made the taking of a rapid decision regarding the best therapeutical method, imperative.



Fig. 5 a) IH age 1 month b) Same patient age 2 years

In the usual clinical practice, the evolution of an IH was estimated only by the simple measuring with a ruler of the dimensions of the lesion during the periodical clinical examinations. The possible commencement of the regression stage, as well as the regression degree were estimated only by the visual inspection of the affected area and the registration of the surface percentage which became more blurred, in comparison with the rest of the IH which was still reddish. Of course, this way of following the evolution is totally imprecise, as measuring errors may occur, and the estimation of the regression percentage is very subjective [6].

At present, there are no modalities that can enable the prediction of the way in which an IH will evolve in time, from the clinical point of view and by taking into consideration the complications that might occur. Moreover, there are no well-known characteristics that may affect the speed of involution of the infantile hemangiomas and which may predict its ending [2], aspects that underline the imperative necessity of identifying a method of detection and prediction in this field [1].

Advances in computer science and artificial intelligence have a direct impact on the interpretation of medical images [7], computer aided diagnosis (CAD) is about to become part of clinical routine in more and more areas of medical practice [8]. Computer Aided Diagnosis aims to provide an answer from the computer as a second opinion to help the physician detect anomalies and quantify the disease progress. For the lesion characterization, the physician's interpretation errors can occur due to complex anatomical structures, specific differences between evolution stages and finally its abilities. CAD systems are designed to facilitate the stages of detection and characterization of the lesion by enhancing the physician's capabilities and reducing the time required for a precise diagnosis [7,9,10].

Based upon the clinical data collected by serial clinical observation, co-related to imagistic data, the project intended to develop an algorithm of treatment that accurately predicted the best final results in terms of esthetics and functionality for a specific type of lesion. The algorithm of treatment was transposed by an easy to access medical software and of real use for all medical personnel who diagnose this pathology. This automatic image processing software was able to accurately and objectively determine what stage of development the IH was (proliferation or regression) in, as well as to provide an exact percentage of the area of regression. To achieve this, one would use and/ or develop modern methods of medical image processing and intelligent algorithms for aid in diagnosis (CAD). The software integrated the medical information resulting from clinical observations and incorporated statistical methods and/ or computational methods inspired by nature (i.e. nonlinear dynamics, artificial cellular neural networks) to correlate this information with the results of image processing. Based on these correlations, one would establish a prediction mechanism for the evolution of hemangiomas, which will help choosing the best therapeutic intervention method. By using this medical software, family physicians, neonatologists, pediatrics or pediatric surgeons would be able to decide which the appropriate treatment is and what would most likely be the best attitude for the given type of IH, from the first contact with the patient. Thus, one proposed the implementation of a new method for the prevention of disfiguring complications, both aesthetically and functionally, by determining the exact type of interventional method to be applied at the right moment of time.

However, although computer-aided diagnosis has become a part of the clinical assessment in certain medical areas, such as detection of breast cancer through mammography, its applications in various other skin lesions obtained by different modalities is still at an early stage.

Conclusions

The results of the study implied real health benefits for both patients and the health system, receiving a minimization of costs per patient in this condition. By decreasing the number of procedures and defining a single therapeutic strategy for the treatment of a patient, amounts could be saved and consequently allocated for the benefit of other needs. Moreover, if the aesthetic and functional result is maximized, the resources allocated for the patient's reintegration into society will be saved, which is more costly if the degree of failure is higher. Decreasing the disease follow up period, speeding the diagnosis, diminishing the hospitalization time, a faster social integration of the patients, are only a few benefits that

such a study brings, not only for the patients, but also for the national and European medical system.

Acknowledgement

This paper is supported by the Sectorial Operational Program Human Resources Development (SOP HRD) 2007-2013, financed from the European Social Fund and by the Romanian Government under the contract number: POSDRU/159/1.5/S/137390.

This paper is supported by the Funding Application for Joint Applied Research Projects PN-II-PT-PCCA-2013-4

Disclosures

None

References

1. **Yi Ji, Kai Li, Xianmin Xiao, Shan Zheng.** Effects of propranolol on the proliferation and apoptosis of hemangioma-derived endothelial cells. *Journal of Pediatric Surgery.* 2012; 47: 2216-2223.
2. **Mattassi R, Loose DA, Vaghi M.** Hemangiomas and vascular malformations. 2009, Springer-Verlag, Italy, 9-96.
3. **Pandey A, Gangopadhyay AN, Sinaha CK.** Twenty years' experience of steroids in infantile hemangioma—a developing country's perspective. *Journal of Pediatric Surgery.* 2008; 44: 688-694.
4. **Panteliadis C, Benjamin R, Cremer H, Hagel C.** Neurocutaneous disorders. Hemangiomas- a clinical and diagnostic approach. *Anshan Uk.* 2010; 239-284.
5. **Enjolras O, Wassef M, Chapot R.** Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations. Introduction: ISSVA. Classification. 2012, Cambridge University Press, 1-11.
6. **Donnelly LF, Adams DM, Bisset GS.** Vascular Malformations and Hemangiomas. *American Journal of Roentgenology.* 2000; 174:3. 597-608.
7. **Stoitsis J et al.** Computer aided diagnosis based on medical image processing and artificial intelligence methods. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research.* 2006; A 569. 591–595.
8. **Doi K.** Computer-aided diagnosis in medical imaging: Historical review, current status and future potential. *Computerized Medical Imaging and Graphics.* 2007; 31:198–211.
9. **Fujita H et al.** An Introduction and Survey of Computer-aided Detection/ Diagnosis (CAD). *Proceedings of the 2010 IEEE International Conference on Future Computer, Control and Communication.* 2010, 200-205.
10. **Schmid-Saugeon P et al.** Towards a computer-aided diagnosis system for pigmented skin lesions. *Computerized Medical Imaging and Graphics.* 2003; 27: 65–78.