

Šestileté sledování pacienta s mnohočetnou angiomatózou postihující skelet, břišní i hrudní dutinu a stěnu trávicí trubice

Six-year Follow-up of a Patient with Multiple Angiomas Involving Skeleton, Thoracic and Abdominal Cavities and the Gut Wall

Adam Z.¹, Matýšková M.¹, Tomiška M.¹, Řehák Z.², Koukalová R.², Křikavová L.³, Pour L.¹, Krejčí M.¹, Szturz P.¹, Zahradová L.¹, Mechl M.³, Moulis M.⁴, Vaniček J.⁵, Neuman Č.⁶, Navrátil M.¹, Veselý K.⁷, Hájek R.¹, Mayer J.¹

¹ Interní hematologická klinika, LF MU a FN Brno

² PET CT oddělení, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Radiologická klinika, LF MU a FN Brno

⁴ Ústav patologické anatomie, LF MU a FN Brno

⁵ Klinika zobrazovacích metod, LF MU a FN u sv. Anny Brno

⁶ Chirurgická klinika, LF MU a FN Brno

⁷ I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny Brno

Souhrn

Východiska: Mnohočetná angiomatóza je raritní onemocnění s postižením více orgánů a tkání angiomatózními útvary s rizikem smrtelného krvácení. **Popis případu:** V popisovaném případě byly postiženy kosti, pleurální i peritoneální dutina a trávicí trubice. Pacient dlouhodobě dostává zoledronát, již po druhé dávce zoledronátu vymizely bolesti kostní. Účinnost antiangiogenních léků jsme hodnotili dle CT a MRI zobrazení. Protože angiomatózní proliferace je spojena s chronickou diseminovanou intravaskulární koagulací (DIC) a anemizací, hodnotíme léčebnou odpověď také dle krevního obrazu a dle koncentrace fibrinogenu, D-dimerů a průkazu solubilních fibrinových monomerů. **Výsledky:** Před léčbou byly hodnoty D-dimerů vyšší než 20 µg/ml, fibrinogen 1,4 g/l a byly přítomné solubilní fibrinové monomery. Při léčbě interferonem alfa 6 mil. j. 3× týdně s redukcí dávky po 10 měsících se zvýšil medián koncentrace fibrinogenu na 1,5 (1,2–2,0) g/l, poklesl medián hodnoty D-dimerů na 17,2 (13,4–20,0) µg/ml, stále byly přítomné fibrinové monomery. Při terapii thalidomidem (100 mg/den) poklesl medián D-dimerů na 6,07 (4,71–10,21) µg/ml a zvýšil se medián hodnoty fibrinogenu na 1,9 g/l, solubilní fibrinové monomery nebyly průkazné. Dle CT zobrazení se výrazně zmenšily angiomatózní masy. Progredující neuropatie byla důvodem pro snížení dávky thalidomidu na 50 mg/den, při níž se ale zvýšily D-dimery. Při podávání lenalidomidu 10 mg/den se zvýšil medián koncentrace D-dimerů na 10,8 (8,8–17,35) µg/ml a poklesla hodnota hemoglobinu na medián 124 (117–135) g/l. Opět byl pozitivní průkaz solubilních fibrinových monomerů. Při léčbě kombinací thalidomidu (50 mg denně) a lenalidomidu (10 mg 1.–21. den ve 28denních cyklech) byl pacient stabilní po dobu 9 měsíců. Medián koncentrace hemoglobinu se zvýšil na 131 (84–141) g/l a snížil se medián hodnoty D-dimerů na 9,3 (8,0–17) µg/ml. **Závěr:** Thalidomid 100 mg/den stabilizoval mnohočetnou angiomatózu lépe než interferon alfa. Thalidomid 50 mg/den již neudržel stabilitu nemoci. Lenalidomid v dávce 10 mg byl excelentně tolerován, ale tato dávka nedostačovala pro udržení stabilně nízkých hodnot D-dimerů a normální koncentrace hemoglobinu. Kombinace lenalidomidu v dávce 10 mg a thalidomidu v dávce 50 mg stabilizovala stav po dobu 9 měsíců. Při použití thalidomidu a lenalidomidu se sčítá antiangiogenní účinek. Díky odlišnosti nežádoucích účinků obou léků je tolerance této kombinace dobrá.

Klíčová slova

angiomatosis – zoledronát – thalidomid – interferon alfa – lenalidomid – diseminovaná intravaskulární koagulace

Tato publikace vznikla v rámci aktivit následujících grantů: grantu IGA ČR NT 12215-4 a dále pak grantů MŠMT MSM0021622434, LC06027 a grantů IGA MZd ČR NT11154, NT12130, NT12215, NS10408 a výzkumného záměru MZd ČR FUNDIN MZ0MOU2005.

This publication was prepared as a part of the Internal Grant Agency of the CR grants NT 12215-4, the Ministry of Education, Youth and Sports of the CR grants MSM0021622434, LC06027 and the Ministry of Health of the Czech Republic's Internal Grant Agency grants IGA MZd NT11154, NT12130, NT12215, NS10408 and research programme FUNDIN MZ0MOU2005.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
Interní hematologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 11. 2010

Přijato/Accepted: 3. 7. 2011

Summary

Backgrounds: Multiple angiomatosis is a rare disease causing angiomatous lesions in multiple organs and tissues with a risk of life-threatening haemorrhage. **Observation:** A young man was diagnosed with multiple angiomatosis at the age of 28 after two years of back and abdominal pain. Laparotomy revealed multiple spongy lesions mostly within the retroperitoneal space. Also, an involvement of the gut wall, bones and mediastinum was evident. After 6 years of treatment, the disease has been stabilized. Bone pain ceased with a significant contribution of zoledronate. Using CT and MR imaging, the effectiveness of antiangiogenic drugs was evaluated. Furthermore, treatment response was evaluated using laboratory values for coagulation and blood count, as angiomatous proliferation is known to be associated with disseminated intravascular coagulation and anaemia. **Results:** Baseline laboratory examination revealed elevated D-dimer (more than 20 µg/mL), low fibrinogen (1.4 g/L), and the presence of fibrin monomers. After treatment with 6 mil. IU of interferon-alpha thrice weekly, there was only partial improvement in D-dimer (17.2 µg/mL) and fibrinogen (1.5 g/L) concentrations but fibrin monomers remained positive. After thalidomide (100 mg daily), D-dimer decreased to 6.1 µg/mL and fibrinogen levels increased to 1.9 g/L with the disappearance of fibrin monomers. CT scanning showed significant regression of angiomatous lesions. Progressive neuropathy was the reason to lower the dose of thalidomide by half and this caused D-dimer to rise again. Switching to lenalidomide 10 mg daily led to an increase in D-dimer to 10.8 µg/mL and decrease in haemoglobin concentration to 124 g/L. Fibrin monomers became positive again. Combined therapy with thalidomide (50 mg/day) and lenalidomide (10 mg days 1–21 in 28-day cycles) has led to stabilisation of the disease. Median concentration of haemoglobin increased to 131 (84–141) g/L. The median of D-dimer decreased to 9.3 (8.0–17) µg/mL. **Conclusion:** Thalidomide in the dose of 100 mg daily led to better stabilisation of the disease than interferon-alpha. However, lowering the dose because of adverse effects failed to be effective sufficiently. Lenalidomide 10 mg daily was well-tolerated but insufficient to improve D-dimer and haemoglobin concentrations. Therefore, for further treatment we have decided to use the combination of lenalidomide and thalidomide in doses of 10 mg and 50 mg, respectively because both drugs have desirable antiangiogenic activities with different adverse effect profiles. On this therapy, the patient's disease has been stable for 9 months.

Key words

angiomatosis – zoledronate – thalidomide – interferon alpha – lenalidomide – disseminated intravascular coagulation

Úvod

Vaskulární neoplazie zahrnují heterogenní skupinu cévních proliferací skládající se z endoteliálních buněk, hladké svaloviny a pericytů, které dohromady vytvářejí ložiska arteriálních, kapilárních, venózních nebo lymfatických cest, tak jak je uvádí tab. 1. Do skupiny s agresivnějším chováním patří vzácné případy takzvané angiomatózy, což je klinický i patologicko-anatomický termín pro velké neohraničené a někdy i vícečetné hemangiomy tvořící cévní tumory, které prorůstají orgány a tkáněmi a postupně progredují. Ačkoliv gastrointestinální angiomatóza je obvykle benigní, přesto může být příčinou náhlého úmrtí způsobeného nezastavitelným krvácením nebo střevní obstrukcí.

Následujícím popisem případu chceme upozornit na tyto vzácné a obtížně diagnostikovatelné případy. Symptomy angiomatózy lze přirovnat k chameleonovi, neboť se liší dle toho, který orgán je postižen. Relativně konstantním příznakem provázejícím angiomatózu většího rozsahu je chronická stabilní diseminovaná intravaskulární koagulace s nízkou koncentrací fibrinogenu, zvýšenými D-dimery a případně s protaženými koagulačními časy a sní-

ženým počtem trombocytů, obvykle bez zřetelných krvácivých projevů. Pokud tento typ koagulopatie zjistíme, je nutno v první radě pomýšlet na cévní neoplazie.

Popis případu

Klinický průběh a výsledky vyšetření

S mnohočetnou angiomatózou jsme se setkali u mladého muže, narozeného roku 1977. Stručně shrneme jeho anamnézu: V osmi letech prodělal nekomplikovanou apendektomií. V roce 1992 (15 let) vznikla náhle hydrokéla ve varleti vlevo a o rok později vpravo, řešena chirurgicky. Pak se mu vedlo opět dobře. První problémy související s angiomatózou se objevily v dubnu 2003 (26 let). Začal pociťovat bolesti v bederní páteři, zprvu jen při námaze, později i v klidu. Původ bolestí byl zprvu vysvětlován sportem, byly provedeny „opichy“ a rehabilitační léčba, vše bez efektu. Když se tato obvyklá léčba bolestí zad minula účinkem, byl odeslán na rentgenový snímek páteře, na němž byl abnormální nález hodnocený jako kostní dysplazie nebo Pagetova choroba. A s tímto podezřením, plynoucím z rentgenového snímku, byl poslán na ortopedickou kliniku. V roce 2003 vyslovili radiodiagnos-

tici na základě MRI páteře podezření na vícečetnou kostní formu angiomatózy (obr. 1–3). Bylo to poprvé, kdy se v dokumentaci nemocného objevil termín angiomatóza. Pro nejasný obraz na snímku páteře a pánve byla provedena první excize a histologické vyšetření kosti, bez jasného závěru. S cílem ověřit toto podezření byla provedena v říjnu 2003 angiografie tepen v oblasti pánve, která neprokázala nic patologického, a nepotvrdila tedy podezření plynoucí z MRI obrazu skeletu.

V prosinci 2003 byla provedena punkce pánve pod CT kontrolou ze suspektního ložiska, bez jednoznačného diagnostického závěru. Nejasné kostní postižení, které způsobovalo bolesti, zůstávalo pořád bez jasného pojmenování.

V únoru 2004 provedli ortopedové další excizi z lopaty kosti kyčelní. Výsledek histologie byl zavádějící, vzorek byl hodnocen jako fibróza kostní dřevě, a vzniklo tak podezření na primární myelofibrózu.

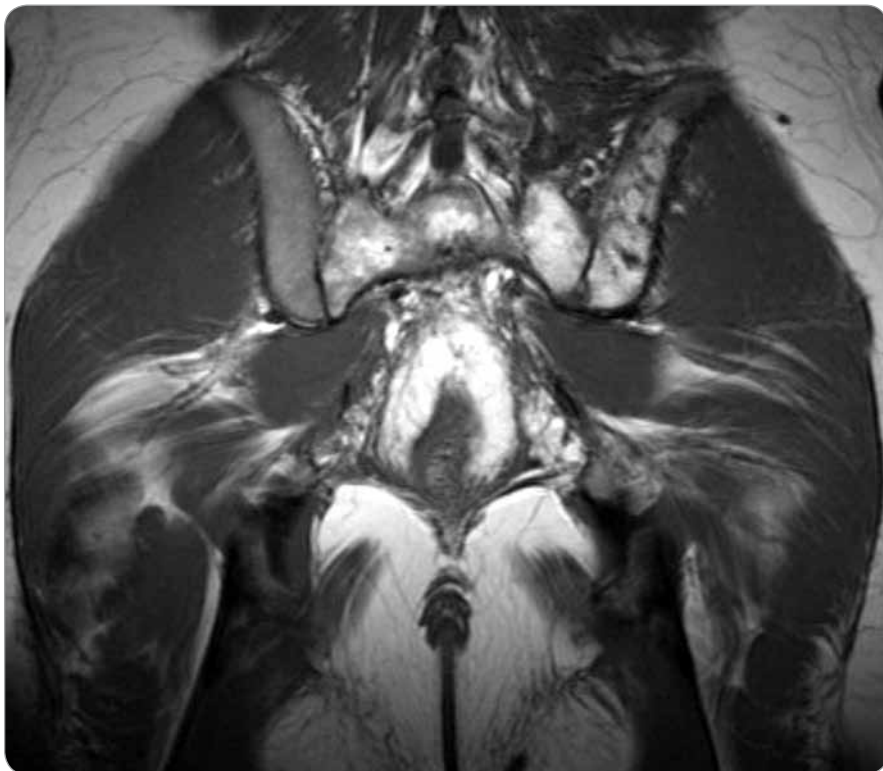
Vyslovené podezření na myelofibrózu bylo důvodem, proč byl pacient poslán na Interní hematologickou kliniku v Brně. V březnu 2004 byla provedena standardní vyšetření prováděná pro diagnostiku myelofibrózy, která však



Obr. 1. T2 vážený obraz, sagitální obraz bederní páteře. V oblasti obratlových těl je patrná nehomogenně skvrnitá struktura s převažujícím vyšším signálem, který svědčí pro patologickou infiltraci kostní dřevě.



Obr. 2. T1 vážený obraz, sagitální obraz bederní páteře. Nehomogenní signál z kostní dřevě obratlových těl s převažujícími okrsky nízkých intenzit ve srovnání s intenzitami meziobratlových plotének, které svědčí pro abnormální strukturu kostní dřevě. Páteřní kanál je volný.



Obr. 3. T2 vážený obraz, koronární obraz sakroiliakálního skloubení. Patrná je infiltrace kosti křížové (nehomogenně zvýšený signál) a dále též ilické kosti přilehlé sakroiliakálnímu skloubení vlevo.

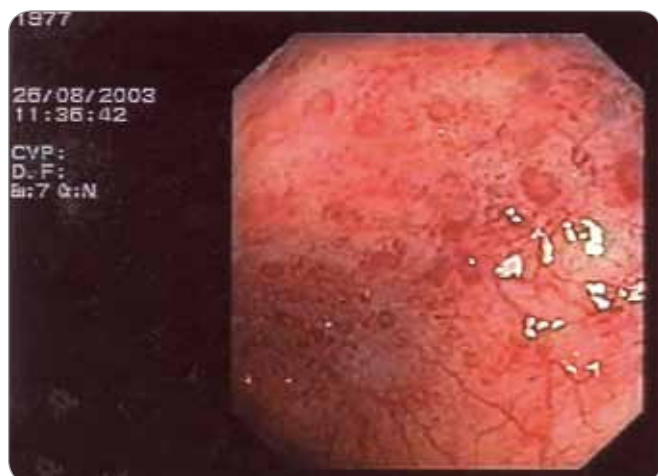
tuto nemoc nepotvrdila. Hodnoty krevního obrazu, koagulace a fibrinogenu byly zcela v normě. Aspirační hodnocení kostní dřevě ze sternální punkce (myelogram) bylo bez patologie. Hematologické vyšetření bylo ukončeno v květnu 2004 se závěrem: „myelofibróza ani jiné krevní onemocnění nepotvrzeno“.

Vzhledem k tomu, že současně s bolestmi v zádech se objevily nespecifické tlakové bolesti v oblasti břišní dutiny, začal mladý muž docházet na gastroenterologické pracoviště. Byly provedeny opakované kolonoskopie, první 20. 5. 2003. V oblasti levého tračníku byly patrné červené makuly s centrálním projasněním. V terminálním ileu pouze nodulární hyperplazie. První histologie při kolonoskopii byla odebrána v roce 2003. Závěr zněl: Mírná folikulární lymfoidní hyperplazie s lehce nadlimitní zánětlivou celulizací. Dále provedena gastroscopie bez jasně patologického makroskopického a mikroskopického nálezu. Nález na střevě přináší obr. 4 a 5.

Počátkem roku 2005 došlo ke zhoršení zdravotního stavu, bolesti v zádech se zhoršovaly, objevily se otoky nohou a sideropenická anémie.

V květnu 2005 byl přijat na naše pracoviště se závažnou anémií vyžadující transfuze. Dalším překvapivým nálezem byla hypoproteinemie. Okultní krvácení nebylo potvrzeno, vstřebávací křivka železa byla normální, a tak začala léčba preparáty železa. Proteinurie nebyla potvrzena, a proto se předpokládaly ztráty bílkovin zaživacím traktem. Opakovala se kolonoskopie se závěrem: „Obraz lehké nodulární hyperplazie na céku, v colon descendens pod lienální flexurou byl popsán okrsek skvrnitě hyperemie o průměru 3 cm. V sigmoideu drobná aftózní ložiska s hyperemickým lemem. Histologicky opět nespecifické změny.“

Pro nejasný stav byla v květnu 2005 odebrána uzlina z třísla. Ta však nevysvětli nejasný nález na CT břišní dutiny z května 2005 (obr. 6, 7, 12, 13), a proto byla v květnu 2005 provedena laparotomie. Po otevření dutiny břišní byl překvapující nález velkých hemanjiomatózních uzlů v oblasti mezenteria a retroperitonea. Potíže nemocného shrnuje tab. 1.



Obr. 4. Nález na střevě při kolonoskopii.



Obr. 5. Nález na střevě při kolonoskopii.

Tab. 1. Příznaky angiomatózy u popisovaného pacienta.

příznaky hemangiomatózy	jasná či pravděpodobná příčina potíží
bolesti v bederní páteři	narušení struktury obratle hemangiomatózní hmotou
nespefické bolesti dutiny břišní	angiomatózní hmoty v dutině břišní a ve stěně žaludku a střev
sideropenická anémie	ztráty krve krvácejícími angiomatózními útvary ve střevě
hypoproteinemie	zřejmě ztráty bílkovin angiomatózními útvary ve střevě

Operační nález z probatorní laparotomie

Peritoneální dutina bez výpotku. Revize tenkých kliček: asi do poloviny orálního jejunu patrná atypická struktura, zesílená granulovaná stěna, další tenké střevo normálního charakteru. Provedena enterotomie a odběr stěny v celé síle na histologii. Mezenterium příslušné takto změněnému střevu je zesílené, hmatné uzliny a houbovitá tkáň s dilatovanými cévami.

Revize podjaterní krajiny: celá stěna žlučníku prorostlá vaskulární tkání, ligamentum hepatoduodenale infiltrované, patrná dilatovaná cévní pletěň. Játra palpčně i vizuálně bez patologií, slezina normální velikosti a struktury.

Maximum změn nacházíme v retroperitoneu, z něhož se vyklenuje tkáň houbovité struktury, ze které prosvítají uzly charakteru hemangiomů a procházející cévy průměru 0,5–1,0 cm. Tyto změny sestupují až k ilickým svazkům. Dále je jimi prostoupeno téměř celé mesokolon. Volný úsek jen od hepatické flexury do poloviny příčného tračnicku. Směrem k lienální flexuře cévní změny patrné i při okraji střeva. Meso-

sigma již celé prostoupené, nedovoluje manipulaci se střevem, ale přesto patrné cévní malformace i na stěně břišní směrem k lopatě kosti kyčelní. Za vzestupným tračníkem hmatná stejná tkáň jako v retroperitoneu.

Žaludek bez výraznějších patologií, v oblasti pyloru až k duodenu začínají obdobné patologické změny s dilatovanými žilami. Nad žaludkem v retroperitoneu stejný nález angiomatózy. Odběr histologie z retroperitonea hrozí exsanguinací, a proto neproveden. Odebrána část tkáně, adheze mezi žlučníkem a duodenem, kterým probíhá dilatovaná céva. Dále na stěně pyloru zvoleno jedno místo s dilatovanou cévou a mezi stehy byla provedena excize. Došlo k masivnímu arteriálnímu krvácení. Stavěno prošíáním stěny žaludku. Od dalších odběrů ustoupeno, kontrola hemostázy, drén k pyloru, sutura laparotomie. Operační diagnóza: angiomatosis retroperitonei, vesicae feleae a mesocoli.

Shrnutí všech bioptických vyšetření

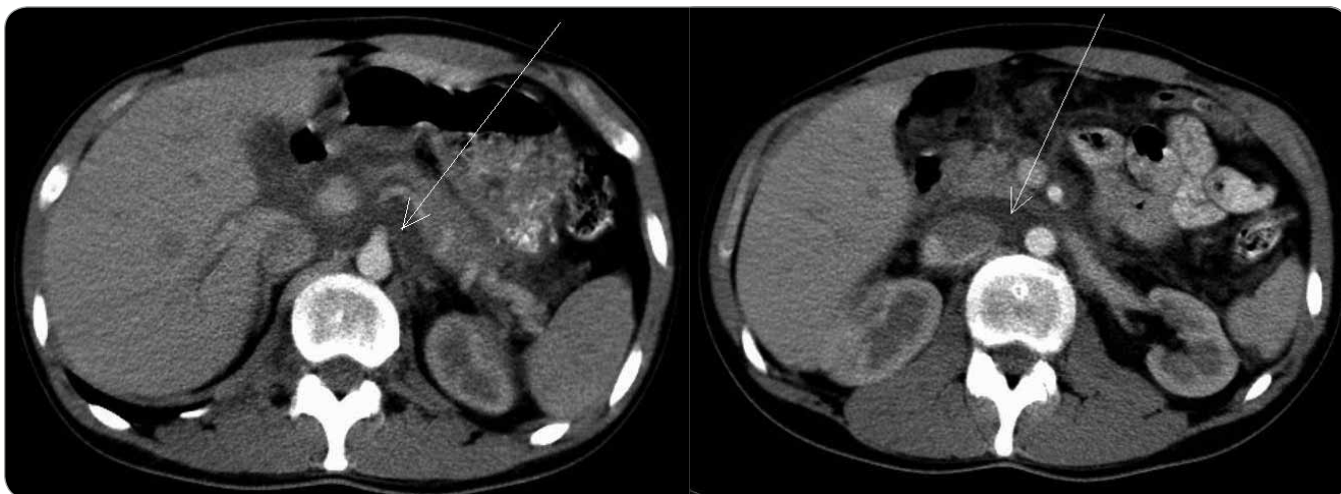
U daného pacienta byla histologicky vyšetřena excize stěny žaludku s přiléhajícími měkkými tkáněmi, provedena

biopsie levé kosti kyčelní, biopsie tříselné uzliny, opakovaně trepanobiopsie z kosti kyčelní a opakovaně mikroexcize ze sliznice duodena.

Diagnostická byla excize stěny žaludku, provedená při explorativní laparotomii. Histologicky nalezena vaskulární proliferace postihující stěnu žaludku a přiléhající měkké tkáně. Ložisko bylo tvořeno spleť krevních cév různého charakteru a kalibru: cévy byly venózního nebo kapilárního typu, přítomny i kavernózní prostory, vše náhodně roztroušené. Ojedinele zastiženy byly také typické klastry malých cév, radiálně vycházejících z centrálně lokalizované větší žíly. V korelaci s klinickým nálezem byla stanovena diagnóza angiomatózy.

Stejná vaskulární proliferace byla zjištěna i v oblasti intertrabekulárních prostorů spongiózní kosti, získané biopsií levé kosti kyčelní. V této lokalizaci byla proliferace provázena sekundární myelofibrózou.

V tříselné uzlině nalezena jako následek cirkulačních změn tzv. vaskulární transformace sinusů, morfologicky neodlišitelná od angiomatózy.



Obr. 6, 7. CT vyšetření břicha po intravenózní aplikaci jodové kontrastní látky ze dne 9. 5. 2005 – před zahájením léčby. Šipka ukazuje na patologickou infiltraci v retroperitoneu, která je hypodenzní a postkontrastně se nesytí.

V opakovaných trepanobiopsiích z kosti kyčelní a v opakovaných mikroexcizích sliznice duodena nebyly nalezeny žádné patognomické změny ve vztahu k angiomatóze.

Léčba

Vstupní CT obraz před léčbou dokumentují obr. 6, 7, 12, 13. Ta byla zahájena 23. června 2005 interferonem alfa (Introna) a zoledronátem (Zometa). Pacient má po celou dobu normální funkci ledvin, takže nebylo nutné podle ní upravovat dávky léků.

Zoledronát

Indikací pro léčbu zoledronátem byly osteolytické destrukce kostí způsobené

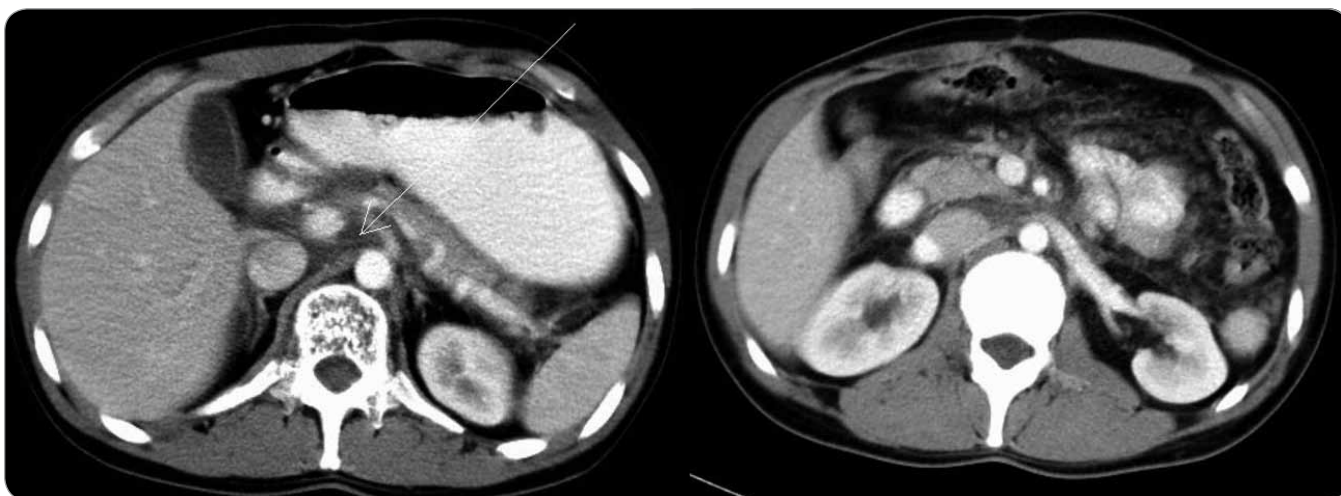
angiomatózními hmotami. Zoledronát byl po celou dobu podáván ve standardní dávce 4 mg nitrožilní infuzí v intervalech 28 týdnů po dobu prvních čtyř let. Od pátého roku jsme změнили dávkování na 1× za 2 měsíce. Bolesti kostí vymizely po 2 měsících léčby zoledronátem a po dobu 5 let jsme nepozorovali žádné nežádoucí účinky zoledronátu.

Interferon alfa

Interferon alfa (Introna) byl zpočátku podáván v dávce 6 milionů jednotek 3× týdně. Po prvních potížích byla tato dávka interferonu alfa tolerována po několik měsíců relativně dobře, ale s postupem času se intenzita nežádoucích účinků (nechuť k jídlu, fatigue, deprese)

zintenzivnila natolik, že po 10 měsících bylo nutné dávku interferonu alfa snížit na 3 miliony jednotek 3× týdně. Tuto dávku interferonu nemocný snášel zpočátku dobře, ale s postupem času se i tato dávka ukázala jako problematická a zatěžující (tab. 2).

V průběhu léčby, v září 2005, se objevila život ohrožující hematemeza. Mladý muž byl přijat na jednotku intenzivní péče. Konzervativní léčba nevedla k zastavení krvácení, proto bylo přistoupeno k angiografii a embolizaci žaludeční tepny. První MRI vyšetření mediastina bylo provedeno 26. 8. 2005 (obr. 14, 15) a první kontrolní CT vyšetření dne 17. 10. 2005 s nálezem mírné regrese patologické infiltrace (obr. 8, 9).



Obr. 8, 9. CT vyšetření břicha po intravenózní aplikaci jodové kontrastní látky ze dne 17. 10. 2005 – po zahájení léčby. Patrna je regrese retroperitoneální infiltrace (šipka), která se zmenšila z hlediska objemu, její denzity však zůstávají nezměněné.

Tab. 2. Hodnoty koagulačních parametrů a krevního obrazu před léčbou a v průběhu léčby.

Datum	Léčba	Fbg g/l	D-dim µg/ml	EGT	Hb g/l	Tromb x 10 ⁹ /l	Leu x 10 ⁹ /l
23. 5. 2005	před léčbou	1,6	> 20	poz	145	183	5,4
28. 5. 2005	před léčbou	1,3	> 20	poz	139	167	5,4
23. 6. 2005	start léčby INF alfa 6 mil j 3× týdně	1,6	> 20	N	145	183	8,2
17. 9. 2005	INF alfa 6 mil. j. 3× týdně	1,2	13	poz	137	186	6,1
18. 10. 2005	INF alfa 6 mil. j. 3× týdně	2,0	13,24	poz	126	303	9,35
24. 11. 2005	INF alfa 6 mil. j. 3× týdně	1,7	18,00	N	132	226	4,25
20. 12. 2005	INF alfa 6 mil. j. 3× týdně	1,6	18,00	N	128	199	6,46
14. 2. 2006	INF alfa 6 mil. j. 3× týdně	1,5	17,92	N	123	174	5,60
11. 4. 2006	pro hubnutí redukce INF alfa na 3 mil. j.	1,3	N	N	119	154	6,70
9. 5. 2006	INF alfa 3 mil. j. 3× týdně	1,4	N	N	136	175	6,20
8. 6. 2006	INF alfa 3 mil. j. 3× týdně	1,3	N	N	138	148	7,20
13. 6. 2006	INF alfa 3 mil. j.+ MYRIN 100 mg						
24. 6. 2006	INF alfa 3 mil. j.+ MYRIN 100 mg	1,7	13,66	N	130	124	8,60
27. 7. 2006	INF alfa 3 mil. j.+ MYRIN 100 mg	2,0	7,75	N	131	130	6,48
3. 11. 2006	INF alfa 3 mil. j.+ MYRIN 100 mg	2,0	11,70	N	132	184	8,03
12. 2006	léčba přerušena na žádost pacienta						
14. 8. 2007	krvácení z GIT, opět navrácen MYRIN 100 mg + INF alfa 3 mil. j. 3× týdně	1,3	9,23	poz	87	191	6,9
6. 3. 2008	interf. + Myrin 100 mg	1,67	13,52	N	133	125	5,95
2. 4. 2008	interf. + Myrin 100 mg	1,59	10,45	N	139	130	6,07
27. 5. 2008	interf. + Myrin 100 mg	1,86	12,98	N	134	157	5,8
26. 6. 2008		1,81	11,00	N	128	124	4,86
15. 7. 2008	INF alfa , Myrin ex pro neuropatii						
7. 8. 2008	INF alfa	1,68	15,30		121	175	4,74
28. 8. 2008	INF alfa	1,66	12,54	N	137	134	6,14
18. 9. 2008	INF alfa ex (fatigue) start Myrin 100 mg	1,8	10,21		134	143	4,92
1. 10. 2008	Myrin 100 mg/den	2,0	10,12	N	137	177	6,84
16. 10. 2008	Myrin 100 mg/den	1,9	8,07	N	140	178	7,27
13. 11. 2008	Myrin 100 mg/den	2,1	7,67	N	140	184	9,09
18. 12. 2008	Myrin 100 mg/den	1,8	6,07	N	144	151	8,39
29. 1. 2009	Myrin 100 mg/den	1,8	7,68	N	147	264	10,30
5. 3. 2009	Myrin 100 mg/den	2,0	5,2	N	146	186	8,63
9. 4. 2009		2,0	4,86	N	144	185	7,57
14. 5. 2009	Myrin 100 mg/den	2,0	4,84	N	144	204	8,94
11. 6. 2009	Myrin 100 mg/den	2,0	5,36	N	152	202	7,48
23. 7. 2009	Myrin 100 mg/den	2,2	7,08	N	145	180	5,90
27. 8. 2009	Myrin 100 mg/den	1,8	4,71	N	148	213	6,53
Dnem 27. 8. 2009 změna na léčbu INF 3 mil. j. 3× týdně (důvod ke změně neuropatie).							
24. 9. 2009	INF alfa 3 mil. j.	1,8	6,0	N	148	196	5,50
29. 10. 2009	INF alfa 3 mil. j.	1,6	9,21	N	149	171	6,18
5. 11. 2009	INF alfa 3 mil. j.						
Dnem 5. 11. 2009 INF alfa ukončen pro závažný hmotností úbytek, zvracení, fatigue a obnoven MYRIN.							
25. 11. 2009	Myrin 100 mg/den	1,8	5,74	N	138	161	5,84
12. 1. 2010	Myrin střídavě 100 a 50 mg	1,9	5,41	neg	146	174	6,61
18. 2. 2010	Myrin střídavě 100 a 50 mg	2,5	9,9	neg	144	146	7,74
4. 3. 2010	Myrin střídavě 100 a 50 mg	2,6	6,37	poz	166	227	8,39
18. 3. 2010	Myrin 50 mg/den	2,3	5,48	neg	148	216	7,36
15. 4. 2010	Myrin 50 mg/den	2,2	12	neg	144	180	7,84
13. 5. 2010	Myrin 50 mg/den	1,9	8,59	poz	135	157	5,86

Datum	Léčba	Fbg g/l	D-dim $\mu\text{g/ml}$	EGT	Hb g/l	Tromb $\times 10^9/l$	Leu $\times 10^9/l$
Od 13. 5. 2010 ukončen Myrin v dávce 50 mg denně a přechod na Revlimid 10 mg.							
25. 5. 2010	Revlimid 10 mg	1,8	10,8	neg	135	163	9,22
10. 6. 2010	Revlimid 10 mg	1,7	10,97	poz	134	175	5,81
24. 6. 2010	Revlimid 10 mg	1,9	10,8	poz	124	166	7,59
13. 7. 2010	Revlimid 10 mg	1,9	14,80	poz	115	210	6,89
22. 7. 2010	Revlimid 10 mg	2,6	17,36	poz	117	181	6,62
22. 7. 2010 provedena změna léčby – Revlimid ukončen a opět navrácen Myrin 100 mg denně.							
5. 8. 2010	Myrin 100 mg + Revlimid 10 mg	2,0	14,06	poz	121	191	5,80
9. 9. 2010	Myrin 100 mg + Revlimid 10 mg	1,9	13,43	poz	121	173	5,70
4. 11. 2010	Myrin 100 mg + Revlimid 10 mg	1,8	16,34	poz	81	196	5,88
11. 11. 2010	Myrin 100 mg + Revlimid 10 mg	2,5	15,0	poz	97	274	6,77
18. 11. 2010	Myrin 100 mg + Revlimid 10 mg	2,0	14,0	poz	110	276	6,25
30. 11. 2010	Myrin 100 mg + Revlimid 10 mg	1,6	9,0	poz	129	180	5,36
10. 12. 2010	Myrin 100 mg + Revlimid 10 mg	1,5	17	poz	124	181	6,0
23. 12. 2010	Myrin 100 mg + Revlimid 10 mg	2,8	7,77	neg	141	180	4,97
4. 1. 2011	Myrin 100 mg + Revlimid 10 mg	1,7	9,32	poz	131	226	6,35
27. 1. 2011	Myrin 100 mg + Revlimid 10 mg	1,8	8,0	poz	136	153	5,41
22. 2. 2011	Myrin 100 mg + Revlimid 10 mg	2,0	10,57	poz	139	138	4,65
23. 3. 2011	Myrin 100 mg + Revlimid 10 mg	2,1	8,26	poz	127	147	5,08
28. 4. 2011	Myrin 100 mg + Revlimid 10 mg	1,8	15	poz	84	169	5,39
3. 5. 2011	Myrin 100 mg + Revlimid 10 mg	1,7	14,4	poz	95	97	3,6

Fbg = fibrinogen (normální hodnoty 1,88–3,5 g/l); D-Dim = D-dimery (normální hodnoty 0,0–0,50 $\mu\text{g/ml}$); EGT = etanogelifikační test, prokazující solubilní fibrinové monomery, Hb = hemoglobin (normální hodnota 130–176 g/l); Tromb = trombocyty (normální hodnota 150–350 $\times 10^9$); Leu = leukocyty (normální hodnota 4–10 $\times 10^9$)

INF alfa = interferon alfa

Při kontrolním vyšetření bylo patrné pouze částečné zmenšení rozsahu patologických hmot na CT zobrazení dutiny břišní a hrudní. Bolesti kostí však ustaly velmi záhy, již po dvou měsících.

Thalidomid (Myrin)

Vzhledem k malému účinku léčby interferonem alfa a nutnosti snížit jeho dávku z 6 na 3 miliony jednotek jsme zvažovali, kterým dostupným lékem potenco- vat tuto léčbu. Po domluvě s pacientovou zdravotní pojišťovnou byl od června 2006 přidán další lék s prokázaným inhibičním vlivem na angiogenezi – thalidomid (Myrin), v dávce 100 mg denně.

Jak interferon alfa, tak thalidomid mají nežádoucí účinky, které se zintenzivňují v závislosti na délce léčby. Interferon alfa byl zpočátku dobře tolerován i v dávce 6 milionů jednotek, posléze pro výrazný úbytek hmotnosti, patologickou únavu (*fatigue*) a depresi musel být snížen na 3 miliony jednotek. Postupně se nežádoucí účinky i této dávky staly nesnesitelnými. Stejně tak thalidomid (Myrin), zpo-

čátku velmi dobře tolerovaný, začal být po měsících léčby problematický kvůli postupnému zhoršování neuropatie.

Proto, jak je zřetelné z přehledné tab. 2, dávky i složení léčby se v čase měnily dle převládajících nežádoucích účinků toho či onoho preparátu. Pro nežádoucí účinky 100 mg thalidomidu jsme začali testovat nižší dávky: střídání 100 a 50 mg/den a posléze 50 mg/den. Při snížení dávky thalidomidu se však začaly postupně zvyšovat hodnoty D-dimerů.

Lenalidomid 10 mg v monoterapii

V květnu roku 2010 jsme pro výrazné nežádoucí účinky (závažná neuropatie) přerušili podávání thalidomidu a přešli jsme na aplikaci lenalidomidu (Revlimid), který má také výrazný inhibiční vliv na angiogenezi, nezpůsobuje však neuropatii. Zvolili jsme nejnižší dostupnou dávku, 10mg tablety 1 \times denně, ve stejném schématu jako u mnohočetného myelomu v rámci udržovací léčby, tedy denní podávání 10 mg/den po dobu 3 týdnů s týdenní pauzou před další dávkou lenalidomidu.

Intenzita neuropatických potíží po změně léčby – nahrazení thalidomidu preparátem lenalidomid – poklesla.

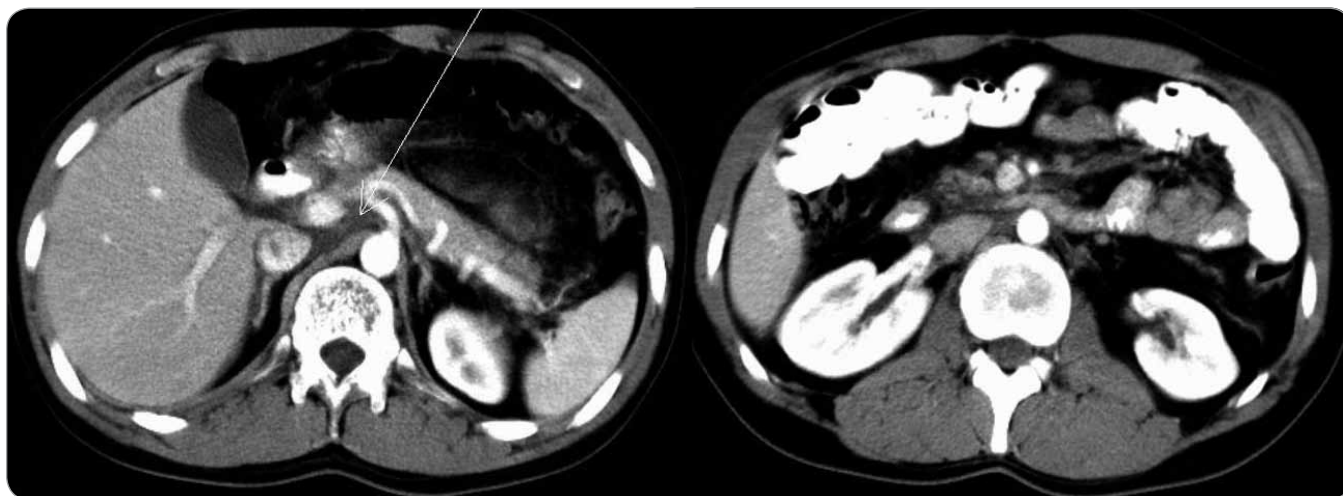
Lenalidomid v kombinaci s thalidomidem

Protože ke konci monoterapie lenalidomidem se mírně navýšila hodnota D-dimerů a také nepatrně poklesla koncentrace hemoglobinu, rozhodli jsme se pro kombinovanou léčbu thalidomidem v nízké dávce 50 mg denně s lenalidomidem. Oba léky se shodují v tom, že mají antiangiogenní působení, ale jejich nežádoucí účinky jsou různé. Tolerance této léčby byla dobrá. Při uvedené dávce nedocházelo k žádnému poklesu neutrofilů, pacient subjektivně tuto léčbu snášel dobře a díky ní byl jeho stav dlouhodobě stabilizovaný až do poslední kontroly počátkem května 2011.

Hodnocení účinku léčby

CT a MRI vyšetření

Rozsah angiomatózních hmot je viditelný na MRI i na CT zobrazení mediastina a břišní dutiny. Vyhodnocení



Obr. 10, 11. CT vyšetření břicha po intravenózní aplikaci jodové kontrastní látky ze dne 29. 1. 2007 – po léčbě – již jen zcela minimální rezidua patologických hmot v retroperitoneu (šipka), a to především paraaortálně vpravo v úrovni hlavy pankreatu.

dosažené léčebné odpovědi bylo provedeno měsíc po jejím ukončení, v lednu 2007 (obr. 10, 11, 16, 17). Byla prokázána výrazná regrese patologických tkání v břišní dutině a v mediastinu na pouhé reziduální hmoty. Pro hodnocení léčebné odpovědi u angiomatózy jsme nenalezli kritéria. Pokud bychom se vyjadřovali v termínech používaných u solidních nádorů, lze dle zobrazovacích vyšetření hodnotit léčebný efekt jako parciální remisi nemoci; kompletní remise nebylo dosaženo, protože rezidua byla stále zřetelná, i když již nevelká. Vzhledem k mnohočetnosti ložisek není možné hodnotit míru zmenšení v procentech a přesná kvantifikace

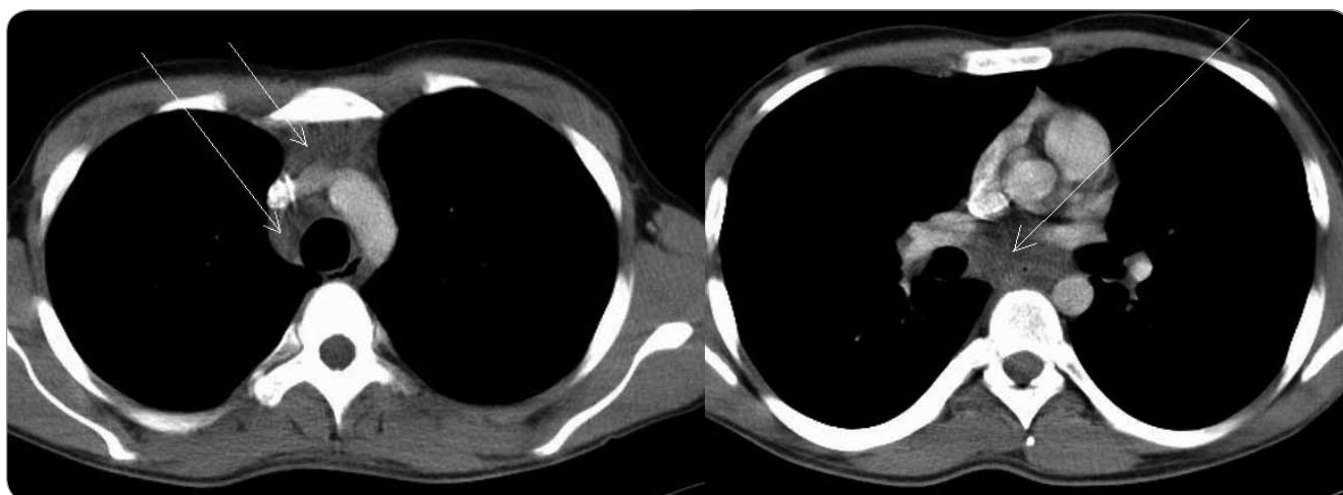
míry zmenšení všech ložisek není tedy možná.

PET/CT vyšetření s nitrožilním podáním kontrastu

O přínosu PET/CT pro diagnostiku angiomatózy nejsou žádné publikace. CT komponenta PET/CT vyšetření umožňuje velmi dobře detekovat četné hemangiomy patrné v obratlích hrudní páteře (v obratlích Th7-8, Th10-12) a v bederní páteři (v obratlích L4-S1) a dále v levé kosti kyčelní. PET komponenta PET/CT vyšetření detekuje v místech s destrukcí kosti hemangiomy se sníženou akumulací fluorodeoxyglukózy. Míra akumulace fluorodeoxyglu-

kózy je v místech postižení obratlů hemangiomovými hmotami nižší, než je normální (fyziologická) akumulace fluorodeoxyglukózy v nepostížených obratlích (obr. 18).

Dále při PET/CT zobrazení jsou viditelné nepravidelné (cárovité) hypodenzní (hemangiomatózní) infiltráty prostupující mediastinem, břišní dutinou; jsou viditelné v jaterním hilu a prostupují kaudálně celé retroperitoneum. Metabolická aktivita tohoto infiltrátu (míra akumulace fluorodeoxyglukózy) je srovnatelná s pozadím obr. 19. Lze tedy říct, že ani kostní postižení, ani infiltrát v mediastinu, retroperitoneu nevykazovaly patologicky zvýšenou akumulaci



Obr. 12, 13. CT vyšetření hrudníku po intravenózní aplikaci jodové kontrastní látky ze dne 6. 5. 2005 – před zahájením léčby – hypodenzní patologická infiltrace mediastina retrosternálně, paratracheálně a subkarinálně (šipky), která má stejné denzitní charakteristiky jako infiltrace v retroperitoneu.



Obr. 14, 15. MR vyšetření mediastina ze dne 26. 8. 2005, T1 vážený obraz v sagitální (obr. 14) a koronární (obr. 15) rovině – po zahájení léčby – patologická tkáň v předním mediastinu retrosternálně má v T1 smíšeně nízký signál a je jednoznačně ohraničena oproti okolnímu tuku (šipka). Oboustranná infiltrace paravertebrálně navazuje na obratlová těla, která mají abnormální strukturu (Th 8, 10, 12), což je obraz hemangiomatózy postihující skelet i měkké tkáně.

fluorodeoxyglukózy, kterou běžně vídáme u většiny ložisek maligní etiologie.

Laboratorní známky aktivity procesu

Intenzivní proliferace angiomatózních struktur je spojená s tvorbou specifických působků, například vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). Tyto hodnoty však nejsou rutinně vyšetřovány. Proliferace angiomatózních struktur však způsobuje disseminovanou intervaskulární koagulaci (DIK) s následným snížením hodnot fibrinogenu, výrazným navýšením hodnot

D-dimerů a přítomností solubilních fibrinových monomerů. V závažných případech dojde i k poklesu počtu trombocytů.

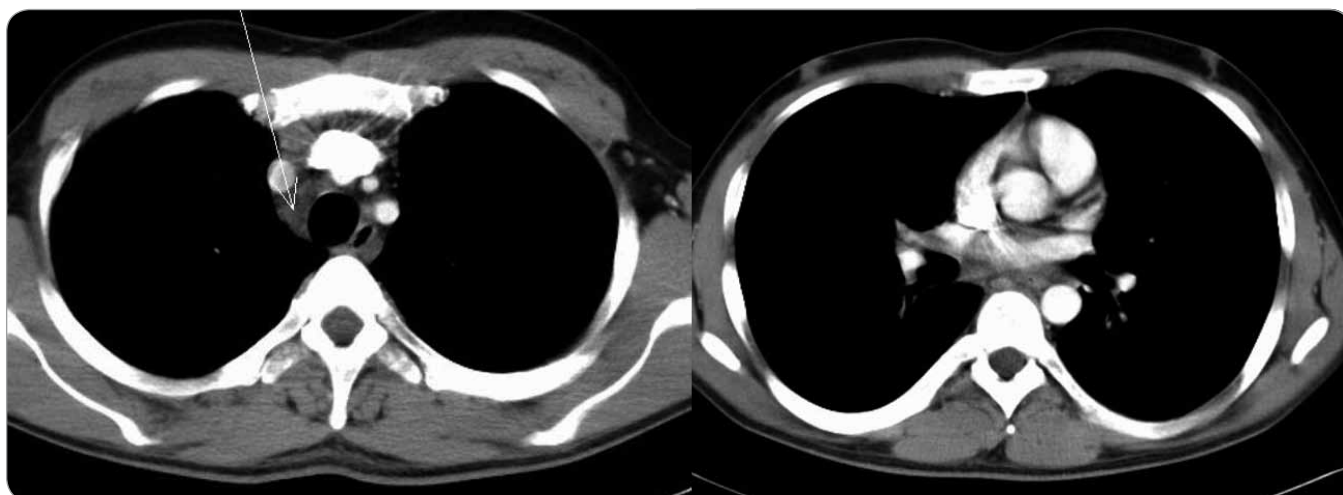
Tento chronicky probíhající DIK v angiomatózních masách není ovlivnitelný aplikací heparinu, jak popisuje literatura a jak jsme ověřili u tohoto pacienta. Aplikace nízkomolekulárního heparinu vůbec tyto hodnoty neovlivnila, zůstávaly stejné jak během jeho podávání, tak i po ukončení jeho aplikace.

Patologické hodnoty koagulace však byly ovlivnitelné léky inhibujícími angioogenezu, jak vyplývá z tab. 2.

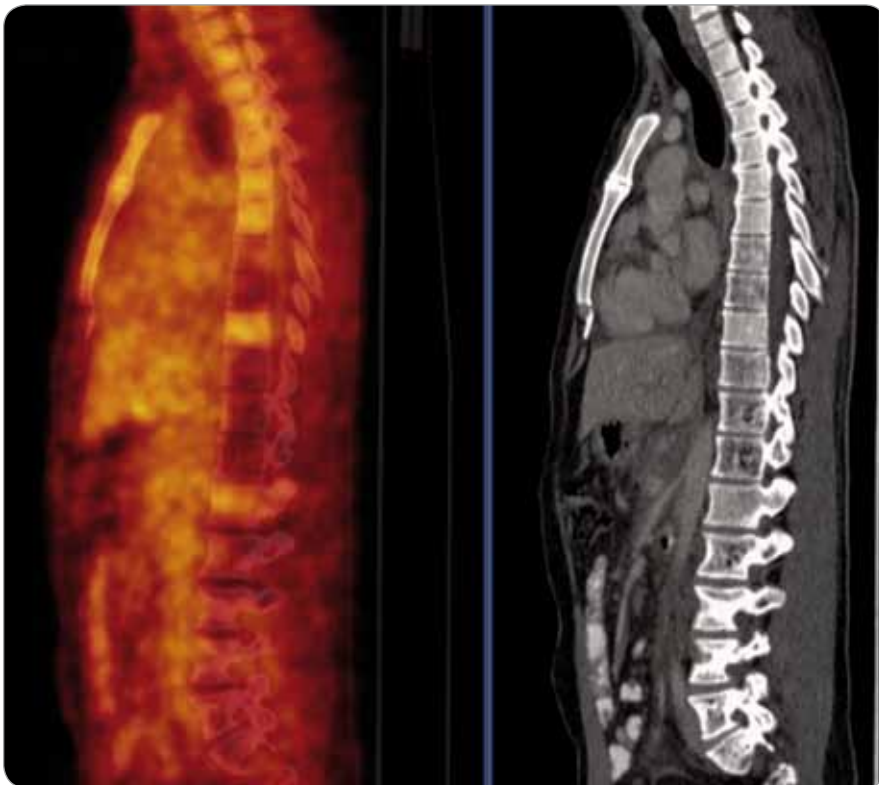
Při úspěšné léčbě interferonem alfa (Introna) a thalidomidem (Myrin) se snížily hodnoty D-dimerů (stanovené testem STA LIATEST DDI firmy Stago), zvýšila se hodnota fibrinogenu a vymizely fibrinové monomery prokazované etanolgelifikačním testem. Zároveň se stabilizovala hodnota hemoglobinu.

Uvedené koagulační parametry spolu s hodnotou hemoglobinu nyní používáme k průběžnému hodnocení aktivity jednotlivých typů léčby, byť s jistým omezením, protože organismus člověka i onemocnění angiomatózou se vyvíjejí v čase.

- Před zahájením léčby byly hodnoty D-dimerů vyšší než 20 µg/ml, hodnota fibrinogenu byla snižena na 1,4 g/l a byly prokazatelné solubilní fibrinové monomery etanolgelifikačním testem.
- Při terapii interferonem alfa (Introna) v dávce 6 mil. j. 3× týdně, po 10 měsících snižené na 3 mil. j. 3× týdně byl medián koncentrace fibrinogenu 1,5 (1,2–2,0) g/l, medián hodnoty D-dimerů 17,2 (13,4–20,0) µg/ml, etanolgelifikační test nebyl vždy vyšetřen, pokud však byl vyšetřen, tak zůstal pozitivní. První léčba interferonem probíhala od 23. 6. 2005 až do 13. 6. 2006.
- Při monoterapii thalidomidem (Myrin) v dávce 100 mg (18. 9. 2008 až 27. 8. 2009) byl medián hodnoty D-dimerů 6,07 (4,71–10,21) µg/ml, medián hodnoty hemoglobinu 144 g/l, medián



Obr. 16, 17. CT vyšetření hrudníku po intravenózní aplikaci jodové kontrastní látky ze dne 1. 2. 2007 – po léčbě – patrná je podstatná regrese mediastinálních infiltrátů subkarinálně, s pouze malými reziduy paratracheálně.



Obr. 18. PET/CT vyšetření s podáním i.v. kontrastu provedené v září 2010. Jsou patrné četné hemangiomy patrné v obratlích Th (Th7,8 a Th10-12) a LS (L4-S1) páteře a levé kosti kyčelní, v těchto místech detekujeme sníženou metabolickou aktivitu, která nedosahuje ani fyziologické aktivity v okolních nepostížených obratlích (obr. 18).

hodnoty fibrinogenu 1,9 g/l, etanolgelifikační test nebyl prováděn.

- Při použití 50 mg Myrinu (18. 3. 2010 až 13. 5. 2010) je zřetelné postupné narůstání hodnot D-dimerů.
- Při použití lenalidomidu (Revlimid) v dávce 10 mg došlo ke zvýšení hodnoty D-dimerů na medián 10,8 (10,8–17,35) µg/ml a poklesla hodnota hemoglobinu, medián 124 (117–135) g/l. Byl pozitivní průkaz fibrinových monomerů etanolgelifikačním testem.
- Při léčbě kombinací thalidomidu (50 mg denně) a lenalidomidu (10 mg 1.–21. den ve 28denních cyklech) byl pacient stabilní po dobu 9 měsíců. Medián koncentrace hemoglobinu se zvýšil na 131 (84–141) g/l. Medián hodnoty D-dimerů se snížil na 9,3 (8,0–17) µg/ml. Vše uvedené shrnuje tab. 2.

Diskuze

Mnohočetná angiomatóza diagnostikovaná v dospělosti je velmi vzácným onemocněním, o němž lze získat informace z popisu případů, nikoliv z klinických stu-

dií. Údaje o incidenci mnohočetné angiomatózy jsme v literatuře nenašli [1–6].

Příznaky angiomatózy

Hemangiomy mohou v dospělosti postihnout kterýkoliv orgán a projevit se v kterémkoliv věku. Expandující hemangiomy mohou způsobit jak lokální kompresi, tak destrukci okolí a mohou být zjevné jako viditelný či hmatný patologický útvar [7–11].

Pokud vzniknou významné arteriovenózní zkraty, mohou být příčinou hyperkinetického oběhu a někdy i srdečního selhání.

V případech, kdy tyto cévní neoplazie postihují dlouhé kosti a obratle, způsobují bolesti pohybového aparátu. Osteolytická ložiska patrná na rentgenovém snímku mohou připomínat mnohočetný myelom [12].

Je-li hemangiom dostatečně velký, může být příčinou permanentní lokalizované intravaskulární koagulace s konzumpcí koagulačních faktorů, snížením fibrinogenu a trvalým zvýšením D-di-

merů. Někdy dochází i k sekvestraci destiček a k trombocytopenii. Klasický Kasabachův-Merittův syndrom je popisován jako hypokoagulace s deficitem trombocytů [13,14].

Nejzávažnější a vždy akutní komplikací je krvácení z hemangiomu, které může být smrtelné. V této kritické a život ohrožující situaci se ukázal přírodním rekombinantní faktor VIIa [15].

Místo angiomatózy v rámci WHO klasifikace cévních neoplazií

V tab. 3 informujeme o současné WHO klasifikaci cévních neoplazií. Rozlišuje vaskulární malformace, benigní, semimaligní a maligní vaskulární tumory. Angiosarkomy jsou velmi vzácné a vyskytují se ve věku kolem 60–70 let. Vyznačují se velmi agresivním chováním. Dříve zmiňované dělení hemangiomů na kapilární, kavernózní a smíšené ztratilo význam, protože v sobě neobsahuje prognostickou informaci. Termíny hemangiom či lymfangiom se používají pro ložiskové, dobře ohraničené procesy. V posledních letech byly popsány některé markery, které umožní odlišit proliferativní a neproliferativní hemangiomy [16,17].

Termín angiomatóza se používá pro víceložiskové a nepřesně ohraničené cévní tumory, které prorůstají více orgány a prostupují více tkáněmi.

Angiomatóza může postihovat oblast gastrointestinálního traktu, střevní stěnu, mezenterium, retroperitoneum a břišní orgány, například játra. Ačkoliv gastrointestinální angiomatóza je obvykle benigní, může být příčinou náhlého úmrtí způsobeného nezastavitelným krvácením nebo střevní obstrukcí. Kavernózní střevní hemangiomy někdy vytvářejí polypoidní útvary, postihují celé střevo, ale i okolní tkáně a orgány. Přibližně dvě třetiny případů angiomatózy jsou diagnostikovány v prvních dvou dekádách života a téměř všechny případy se projeví do 40 let [11–14, 18–22] (tab. 3).

Detekce hemangiomů a angiomatózy zobrazovacími metodami

Sonografie

Hemangiomy je možné zviditelnit sonograficky, zobrazují se jako hyperechogenní noduly s nepatrným posteriorním

Tab. 3. Diferenciální diagnostika reaktivních a neoplastických vaskulárních lézí [7,23].**Benigní****Hemangiom**

Benigní cévní proliferace, ne vždy neoplastického původu, často se jedná o malformaci nebo o reaktivní afekci. Mohou se vyskytnout v jakékoli anatomické lokalizaci. Dle lokalizace a typu konstituujících cév lze klasifikovat do mnoha jednotek.

a) kapilární hemangiom, zvláště u dětí v kůži v oblasti hlavy a krku, běžně spontánně regreduje.

b) kavernózní hemangiom v jakémkoli věku, běžný v játrech, kůži, subkutis. Neregreduje.

c) arteriovenózní hemangiom nemá nádorovou povahu, je charakterizován přítomností arteriovenózního zkratu. Postihují dominantně hlavu a krk. Na rozdíl od juvenilních kožních hemangiomů nemají tendenci ke spontánní regresi. Jejich velikost může být dostačující ke vzniku konzumpční koagulopatie.

d) synoviální hemangiom postihuje mladé jedince v podobě benigní proliferace krevních cév v synoviální tkáni, nejčastěji kolene. Častá je recidivující bolest, otok a výpotek v postiženém kloubu.

e) intramuskulární hemangiom se objevuje v kosterním svalstvu obvykle jako pomalu rostoucí zduření, často bolestivé, zvláště po svalové námaze. Většinou obsahují komponentu zralé tukové tkáně, lze je pak klasifikovat jako hemangioliomy.

f) venózní hemangiomy jsou tvořeny převážně vénami různého kalibru. Čistě venózní hemangiomy se objevují v dospělém věku, velmi pomalu rostou. Jsou lokalizovány v kůži a podkoží, nejčastěji dolních končetin.

Epiteloidní hemangiom

Synonymem angiolymfoidní hyperplazie s eozinofilii je benigní vaskulární tumor s nezralými cévami, většinou velikosti kapilár s objemnými epiteloidními endoteliálními buňkami. Majorita případů je spojena s výraznou zánětlivou komponentou, tvořenou eozinofily a lymfocyty. Postihuje často podkoží hlavy nebo distální části končetin.

Angiomatóza

Jde o difuzní formu hemangiomů, které postihují větší segment těla a prostupují více tkáněmi a orgány (podkoží, svaly, kosti). Diagnostika angiomatózy je tedy založena nejen na morfologii, ale také na klinických a zobrazovacích vyšetřeních. Ložiska angiomatózy dosahují od několika centimetrů po 10–20 cm velké tumory. Ačkoliv je angiomatóza charakterizována jako benigní záležitost, v 90 % případů dochází k perzistenci ložisek. Metastazování či maligní transformace nebyla popsána.

Lymfangiom

Benigní afekce složené z dilatovaných lymfatických cest, běžně postihující malé děti. Nejčastěji se vyskytují v podpaží, na krku či v tříšlech jako tzv. cystický hygrom, zatímco kavernózní typ se objevuje v dutině ústní, ale také v oblasti břicha, v mezenteriu a v retroperitoneu.

Lymfangiomatóza

Lymfangiomy vyskytující se v měkkých tkáních, parenchymových orgánech nebo kostech difuzně nebo multifokálně, analogicky jako u angiomatózy. Jde o velmi vzácný stav.

Borderline maligní**Kaposiformní hemangioendoteliom**

Jde o lokálně agresivní vaskulární tumor z nezralých cévních struktur. Často začíná v retroperitoneu, vytváří ascites a příznaky z komprese okolních struktur.

Může však postihovat dutinu hrudní i podkoží. Kaposiformní hemangioendoteliom nemá tendence ke spontánní regresi, většinou je provázen syndromem Kasabachovým Merittové.

Retiformní hemangioendoteliom

Je rovněž lokálně agresivní, vzácně metastazující vaskulární afekce. Postihuje nejčastěji kůži a podkoží dolních končetin. Tento typ cévní neoplazie je charakterizován typickou arborizací cév a morfologií vysokých nádorových endotelových buněk.

Papilární intralymfatický angioendoteliom

Klinicky lokálně agresivní, vzácně metastazující tumor, charakterizovaný kanálky podobnými lymfatickým cévám a s papilární endoteliální proliferací. Velmi často přechází do retiformního hemangioendoteliomu, ke kterému má tato jednotka těsný vztah. Nejčastěji postihuje kůži a podkoží dolních končetin.

Kompozitní hemangioendoteliom

Je velmi vzácný, lokálně agresivní, vzácně metastazující neoplazie s vaskulární diferenciací, která obsahuje jak benigní, tak intermediární a maligní komponentu. Typicky postihuje distální části končetin. 25 % osob s touto cévní neoplazií má lymfédém.

Maligní**Kaposiho sarkom**

Je endoteliální tumor se 4 klinicko-epidemiologickými formami s různým biologickým chováním, typicky postihující kůži, ale i sliznice, lymfatické uzliny a vnitřní orgány. Pro Kaposiho sarkom je typická asociace s infekcí humánním herpesvirem 8.

Epiteloidní hemangioendoteliom

Jde o vaskulární tumor s metastatickým potenciálem, který je tvořen epiteloidními endoteliálními buňkami uspořádanými v krátkých pruzích a hnízdech v myxohyalinním stromatu. Obvykle postihuje povrchové či hluboké tkáně končetin, ale objevuje se i ve vnitřních orgánech, zvláště v játrech. Ve skeletu je běžný multifokální výskyt. Biologické chování je mezi konvenčním hemangiomem a angiosarkomem. Metastázy se popisují u 20–30 % osob. Mortalita činí 10–20 %.

Angiosarkom

Angiosarkom je vzácný vysoce agresivní maligní tumor vycházející z endotelií. Nejvýznamnější jsou angiosarkomy postihující kůži hlavy, končetiny s lymfédémem (Stewart-Trevesův syndrom; typicky po mastektomii a lymfadenektomii) a angiosarkomy hlubokých měkkých tkání, jater a sleziny. Jsou tvořeny vřetenitými nebo epiteloidními zřetelně anaplastickými nádorovými buňkami s tvorbou rudimentárních vaskulárních kanálů. K histologické diagnóze je často nutný imunohistochemický průkaz endoteliální diferenciacie. Postižena je především dospělá populace, pediatrické případy jsou raritní.

Tab. 4. Přehled léčebných postupů použitých při léčbě hemangiomů.**Kortikoidy**

Z medikamentů, které mají potenciál ovlivnit růst hemangiomů, zpomalit jej či vést k jeho regresi, je nutno v první řadě jmenovat kortikoidy. Lze použít jak ložiskovou, tak i systémovou aplikaci. Je popsán účinek perorální léčby metylprednisolonem nebo prednisonem v dávce 2–5 mg/kg/den, podávané po dobu 3–4 týdnů s následným snižováním po dalších 8 týdnů. Léčebná odpověď byla popsána v 30 % případů [29–31].

Cytostatika

Pokud nepomáhají kortikoidy, jsou používána cytostatika, nejčastěji vinkristin a cyklofosamid. Jedním z používaných režimů je podávání vinkristinu v dávce 1,5 mg/m² i.v. 1× týdně a cyklofosmidu 300 mg/m² 1× za 4 týdny po dobu dvou měsíců. Následně pak jenom aplikace vinkristinu 1× za 3 týdny [32,33].

Interferon alfa

Od počátku 90. let je k dispozici první lék s prokázaným antiangiogenním působením, interferon alfa. Antiangiogenní efekt je však pouze jedním z biologických účinků interferonu alfa. Účinnost interferonu alfa je v této indikaci známa a zmiňována již od roku 1990 [34] a od té doby v literatuře narostl počet publikací popisujících úspěchy interferonu alfa na několik desítek publikací a stále přibývají další a další popisy případů, potvrzující účinek interferonu alfa, a to nejen u běžných hemangiomů, ale také u agresivněji rostoucích retroperitoneálních hemangioendoteliomů.

Doporučené dávky kolísají od 3 do 6 mil. celkově, případně na m² 3krát týdně. Interferon alfa má velmi pestré nežádoucí účinky a vysoké dávky obvykle nejsou dobře tolerovány. Výhodnou této léčby je, že nemá mutagenní a kancerogenní účinky [2,35–37,80,81].

Thalidomid

Thalidomid se dostal poprvé na trh v roce 1958 jako sedativum a antiemetikum, vhodné pro gravidní ženy. Pro teratogenní účinky byl v roce 1962 stažen z veškerého klinického užívání. V posledních 10 letech se však znovu objevil, používá se pro léčbu erythema nodosum leprae, léčbě aftózních ulcerací u Behcetovy nemoci a v poslední době byl prokázán jeho přínos pro léčbu mnohočetného myelomu, ale i dalších maligních nemocí. Thalidomid má imunomodulační a dále antiangiogenní účinky, inhibuje tvorbu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) a beta fibroblastového růstového faktoru (bFGF) [38–43]. V současnosti je v ČR používán pro léčbu mnohočetného myelomu, ale i dalších maligních krevních chorob.

Lenalidomid

Jde o imunomodulační lék s prokázaným antiangiogenním účinkem. Jeho standardní indikací je mnohočetný myelom a některé formy myelodysplastického syndromu. Zatím se v literatuře vyskytla pouze jedna zpráva popisující dokonce lepší léčebný efekt dávky 15 mg a posléze 25 mg podávané obden, než měl thalidomid v dávce 100 mg. Při dávce 15 mg denně byla po 15 týdnech dosažena závažná myelosuprese s nutností dočasného přerušování léčby [65].

Koxiby

Antiangiogenní vliv mají i léky ze skupiny koxibů. Proto zpomalují recidivu střevních polypů a jejich antiangiogenní vliv souvisel se zvýšenou kardiovaskulární mortalitou při dlouhodobé pravidelné aplikaci. To vedlo ke stažení nejúčinnějších z nich ke škodě nemocných s angiomatózou. Dnes je dostupný pouze preparát Celebrex [44,45].

Bevacizumab

Nejnovějším již komerčně dostupným antiangiogenním lékem je monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu faktoru. O jeho použití u hemangiomů je na rozdíl od onkologických indikací velmi málo publikací, zatím jen formou abstraktů z konferencí [46–51].

Zoledronát

Zoledronát je nejúčinnějším bisfosfonátem používaným pro léčbu maligní osteolýzy a Pagetovy nemoci. Dominantním účinkem je inhibice osteoklastů, a tím odbourávání kosti. Dále bylo v in vitro studiích popsáno i protitumorózní a antiangiogenní působení této látky. Z těchto důvodů je tato látka přínosná pro léčbu kostních hemangiomů [52–60].

Propranolol

Beta blokátor propranolol u nás není registrovaný, nicméně o přínosu propranololu pro léčbu dětských hemangiomů a angiomatózy nalezneme mnoho reportů v Medline, citujeme pouze některé z posledních publikací [67–79].

Lokální léčebné postupy

Pro léčbu dobře lokálně dostupných hemangiomů je popsáno použití chirurgických postupů i kryochirurgické léčby a léčby laserovým zářením. Sklerotizující léčba je doporučována jen pro nízké průtokové hemangiomy. Embolizační léčbou lze řešit i krvácivé komplikace hemangiomů [61–63,82].

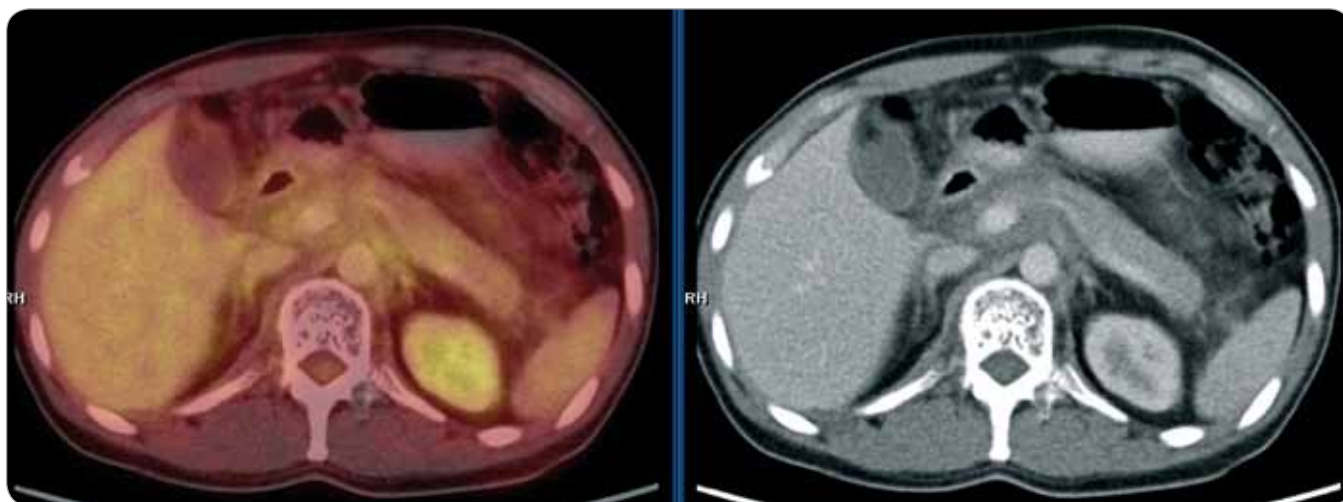
akustickým zvýrazněním, lze je prokázat dopplerovským vyšetřením. Vzhledem k difuznímu růstu angiomatózních hmot však v tomto případě sonografické vyšetření nevedlo k rozpoznání této nemoci.

CT zobrazení

Při CT se zobrazují jako hypodenzní ložiska s denzitou odpovídající cévním strukturám, které lze potvrdit typickým syčením po aplikaci kontrastní látky (obr. 2, 6, 7, 13).

MRI zobrazení

Velmi dobře se znázorňují pomocí MRI zobrazení. VT1 váženém obraze mají hemangiomy nízkou intenzitu signálu, zatímco při T2 zobrazení vykazují vysokou



Obr. 19. PET/CT vyšetření s podáním i.v. kontrastu provedené v září 2010.

Mediastinem, jaterním hilem a kaudálněji celým retroperitoneálním prostorem se spolu s cévami pruhovitě táhne „cárovitě“ hypodenzní (hemangiomatózní) infiltrát, jehož metabolická aktivita je srovnatelná s pozadím. Lze tedy říct, že ani kostní postižení, ani infiltrát v mediastinu, retroperitoneu nevykazoval patologickou míru konzumpce FDG, kterou běžně vidáme u většiny ložisek maligní etiologie.

intenzitu, která umožní velmi dobře odlišit hemangiomatózní struktury od ostatních orgánů [18–21,24–27].

PET/CT zobrazení

O zobrazení angiomasie při PET/CT vyšetření není dostatek údajů. V naší kauzistice postižené obratle vykazovaly velmi nízkou metabolickou aktivitu (až výpadek aktivity neboli fotopenii), tedy výrazně nižší aktivitu než u okolních zdravých obratlů. V takovém případě byl předpoklad nálezu metabolicky neaktivní struktury. Tak nízkou aktivitu vykazují solitární hemangiomy, kostní cysty nebo nejčastěji iatrogenní útlum metabolismu v kostní dřeni po provedené radioterapii. Většina benigních kostních tumorů vykazuje aktivitu spíše na úrovni fyziologické aktivity, tedy mohou být svou aktivitou k nerozeznání od zdravých tkání.

Problémy s rozpoznáním diagnózy u popisovaného pacienta

U popsaného případu mladého muže nebyly v mládí přítomny žádné kožní hemangiomy a ani při apendektomii v dětství nebyla v břišní dutině nalezena žádná patologická angiomasie ložiska.

První příznaky mnohočetné angiomasie způsobila destrukce obratlů a pánve pozvolně progredujícími hemangiomy, které již dva roky před ope-

račně potvrzenou diagnózou tvořily výsoce suspektní obrazy pro tuto diagnózu na MRI zobrazení.

Logický krok ortopedů bylo provedení excize z nejasného ložiska. Odběr z lopaty kosti kyčelní byl patologií mylně interpretován jako myelofibróza s podezřením na primární myelofibrózu. Musíme zdůraznit, že při odběrech malého vzorku materiálu při biopsii kosti je stanovení diagnózy angiomasie téměř nemožné. V literatuře se uvádí, že při histologickém vyšetření kosti postižené agresivně rostoucím hemangiomem bývá v histologickém preparátu vždy výrazné fibrózní stroma, které v důsledku krvácení bývá plné depozit hemosiderinu. Pouze v případě, že se provede speciální imunohistochemie – znázornění endoteliálních povrchů pomocí přítomnosti znaků CD31 a CD34 – je možné vyslovit podezření na hemangiom [12].

První příznaky angiomasie (bolesti kostí) a první pokus o histologickou diagnózu z kostní excize tedy nevedly k objasnění diagnózy.

Pacient však trpěl i břišním dyskomfortem, byla diagnostikována hypoalbuminémie a také hypochromní anémie. Zažívací potíže byly důvodem k opakovaným endoskopickým vyšetřením. Je zřejmé, že u pacienta dočasně docházelo nejen ke ztrátám krve a železa zažívacím traktem, ale také ke ztrátám bílko-

vin. Makroskopický obraz střevní sliznice byl sice abnormální, ale nedovolil žádnou jasnou diagnózu, ani biopsie sliznice nepomohla objasnit etiologii viditelných změn. Podobné komplikace popisují i další autoři [7,13,18,28,64,65]. Nicméně nemůžeme přesně vysvětlit, proč v určité době došlo k hypoalbuminémii a co přesně způsobilo změny ve střevním lumen.

V roce 2005 však byla u pacienta nalezena zvětšená uzlina v třísele. Z diagnostických důvodů byla exstirpována a následovalo CT mediastina a břicha v rámci diferenciativní diagnostiky lymfadenopatie.

Překvapením byly nejasné infiltrativní změny v oblasti mediastina a břicha. Ty vedly k probatorní laparotomii a makroskopickému i histologickému stanovení diagnózy.

Léčebné postupy u hemangiomů a angiomasie

Pro léčbu angiomasie neexistují žádné oficiálně doporučené postupy. Informace o tom, co je možné těmto nemocným nabídnout, lze najít pouze formou popisů jednotlivých případů, v nichž je popsána léčba, které měla u jednotlivého pacienta či malého souboru pacientů nějaký efekt. Přehled publikovaných léčebných možností stručně uvádí tab. 4.

V našem případě jsme záměrně nepoužívali prednison, neboť pacient měl opakovaně život ohrožující hematemezu.

Z tohoto relativně nevelkého výběru léků s prokázaným antiangiogenním účinkem jsme vybrali interferon alfa a zoledronát.

Při první CT kontrole provedené přibližně po 5měsíční léčbě byla patrná regrese patologických hmot, ale pořád ještě byly hmoty dosti zřetelné (obr. 8, 9). Přesnější vyjádření léčebné odpovědi v procentech zmenšení patologické tkáně vzhledem k difuznosti projevů není reálné.

Co se týká kostních projevů, vedla léčba interferonem a zoledronátem k vymizení bolestí do 2 měsíců od zahájení léčby. Postižení skeletu angiomatózními hmotami je však velmi rozsáhlé, takže je nutné pokračovat v aplikaci zoledronátu i po vymizení bolestí, a to dlouhodobě. V prvních 4 letech to bylo v měsíčních intervalech, nyní ve dvouměsíčních.

Vzhledem k neúplné regresi patologických hmot jsme po 5měsíční léčbě interferonem alfa zvažovali další léčebné možnosti.

Zcela horkou novinkou je protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (anti VEGF) bevacizumab, firemním názvem Avastin. V roce 2011 jsme však v literatuře nenašli žádnou zmínku o použití tohoto léku u angiomatózy. A tak jsme do kombinace zvolili thalidomid, lék, který má také antiangiogenní působení, ale který v žádném z případů nevede ke krvácivým komplikacím.

Kombinovanou léčbu thalidomid, interferon a zoledronát měl náš mladý muž jen 6 měsíců, pak byla provedena kontrola metodou CT. Překvapujícím výsledkem bylo téměř kompletní vymizení patologických hmot na CT zobrazení. Tento excelentní nález na CT a touha mít vlastní děti vedly mladého muže k žádosti o přerušeni léčby, neboť thalidomid má známé teratogenní účinky, interferon alfa sice nemá mutagenní ani teratogenní účinky, ale mimo jiné způsobuje určitou míru fatigue čili patologické únavy.

Bohužel při přerušeni léčby došlo k recidivě angiomatózy do původních rozměrů. A ani ne za rok od přerušeni léčby

přivedla mladého muže masivní hematemeza zpět na JIP našeho pracoviště. CT potvrdilo recidivu, a tedy nutnost trvalé léčby s cílem udržet stabilitu nemoci. Nemáme zatím lék, který by ji eradikoval.

Zoledronát je tolerován excelentně a bez problémů. Původní dávka interferonu alfa musela být pro patologickou únavu (fatigue), úbytek hmotnosti a depresi snížena ze 6 mil. jednotek na 3 mil. jednotek. Ale i dávka 3 miliony jednotek vedla po více měsících k tak intenzivním nežádoucím účinkům, že bylo nutné jej vynechat. Thalidomid v dávce 100 mg dlouhodobě udržel stabilitu nemoci. Ale v průběhu této léčby se zintenzivňují jeho nežádoucí účinky – zhoršují se nepříjemné projevy neuropatie, a tak jsme zkusili snížit dávku na 50 mg/den. Při této dávce však začala narůstat koncentrace D-dimerů a z toho usuzujeme, že thalidomid v této dávce nemá potenciál dlouhodobě udržet stabilní angiomatózu bez progresu a s ní spojených krvácivých projevů. V podobném případě mnohočetných angiodyspazií střevního traktu byla nemoc zcela kontrolována dávkou 100 mg, zatímco při dávce 50 mg recidivovalo krvácení [64].

V rámci akce CUP jsme mohli otestovat vliv lenalidomidu na tuto nemoc. Lenalidomid je derivát odvozený od thalidomidu, který má na angiogenezu podobné inhibiční účinky jako thalidomid, ale liší se nežádoucími účinky. Zatímco u thalidomidu je převažujícím nežádoucím účinkem neurotoxicita, je u lenalidomidu převažujícím nežádoucím účinkem myelosuprese, zatímco neurotoxicitu tento lék nevyvolává. Zvolili jsme nejnižší dostupné dávkování lenalidomidu 10 mg denně. Tato dávka je standardně používána u pacientů s mnohočetným myelomem v rámci udržovací léčby. V rámci indukční léčby se však u mnohočetného myelomu podává 25 mg denně po 3 týdny s týdenní pauzou před dalším cyklem. Tuto vyšší dávku jsme nepoužili z obavy, aby její dlouhodobé podávání nevedlo k myelosupresi. Našemu pacientovi jsme tedy po seznámení a podepsání informovaného souhlasu s aplikací registrovaného léčiva a nestandardní indikací podali lenalidomid (Revlimid) v dávce 10 mg.

Při použité dávce lenalidomidu se však postupně zvyšovaly hodnoty D-dimerů, a že toto zvyšování hodnoty D-dimerů je klinicky signifikantní, jsme usoudili z poklesu hodnoty hemoglobinu, který byl s vysokou pravděpodobností způsoben krevními ztrátami, a ne myelosupresivním vlivem lenalidomidu, protože hodnoty leukocytů a trombocytů se při používání lenalidomidu oproti hodnotám v době užívání thalidomidu nijak signifikantně neměnily. Při Myrinu 100 mg denně byl medián počtu leukocytů $7,57 (4,92-10,3) \times 10^9/l$ a trombocytů $144 (143-213) \times 10^9/l$, při lenalidomidu byl medián počtu leukocytů $6,89 (5,81-9,22) \times 10^9/l$ a trombocytů $166 (163-210) \times 10^9/l$.

Z této zkušenosti soudíme, že lenalidomid (Revlimid) v dávce 10 mg není u této nemoci tak účinný jako Myrin v dávce 100 mg.

Ve světovém písemnictví jsme našli pouze jednu zprávu o úspěšném podání lenalidomidu v indikaci mnohočetného postižení střeva hereditární hemorrhagickou teleangiodyspazií. V této zprávě se udává, že léčbu zahájili 10 mg lenalidomidu, které postupně zvýšili na 15 mg denně. Po 15 týdnech museli tuto léčbu přerušit pro cytopenii a po úpravě krvetvorby přešli na dávku 15 mg a posléze 25 mg ob den a uvádějí, že při této dávce lenalidomidu má pacient menší krevní ztráty než při 100 mg thalidomidu [65]. Dále se lenalidomid osvědčil u další nemoci z této skupiny chorob – u multifokálního epiteloidního hemangioendotelioomu [66].

Vzhledem k pozitivním zahraničním zkušenostem s lenalidomidem u angiomatózy jsme u tohoto pacienta přistoupili ke kombinované léčbě thalidomid (v redukované dávce 50 mg denně) a lenalidomid (10 mg 1.–21. den ve 28denních cyklech). Oba léky se shodují v žádoucím antiangiogenním účinku, ale mají odlišné nežádoucí účinky. Od zahájení této kombinované léčby v září 2010 až do poslední kontroly počátkem května 2011 byl pacient stabilní, bez známek krvácení až do května roku 2011. Kombinovaná léčba thalidomidem a lenalidomidem představuje nový léčebný postup u pacientů s mnohočetnou angiomatózou.

Závěr

Mnohočetná angiomatóza je agresivní, byť nemaligní cévní onemocnění. Pro léčbu byl standardně používán prednison a interferon alfa. V případě opakovaně hematemezy nejsou glukokortikoidy bezpečné. Kombinace interferonu alfa se zoledronátem a thalidomidem však vedla k objektivní léčebné odpovědi dle CT zobrazení a dle poklesu hodnoty D-dimerů a ke vzestupu koncentrace fibrinogenu.

Dle koagulačních parametrů, které vypovídají o intenzitě diseminované intravaskulární koagulace, lze za velmi účinnou léčbu považovat thalidomid v dávce 100 mg, při nižší dávce již docházelo k nárůstu těchto parametrů.

Interferon alfa v dávce 6 mil. jednotek 3× týdně, po čase redukováno na 3 miliony jednotek 3× týdně, je dle uvedených parametrů méně účinný než thalidomid, byť příznivý účinek monoterapie interferonem alfa je nesporný.

Při léčbě lenalidomidem (Revlimid) v dávce 10 mg 1.–21. den ve 28denních cyklech došlo k postupnému vzestupu hodnoty D-dimerů a poklesu koncentrace hemoglobinu, z čehož usuzujeme, že lenalidomid (Revlimid) v dávce 10 mg denně má u této nemoci menší efekt než thalidomid 100 mg denně.

Léčba kombinací lenalidomidu (10 mg denně 1.–21. den ve 28denních cyklech) a thalidomidu (v redukováno dávce 50 mg denně) vedla ke stabilizaci nemoci.

Poděkování

Léčba pacienta se uskutečnila za laskavé podpory firmy Celgene s.r.o. z projektu Compassionate Use Program, určeného pro pacienty se vzácnými hematologickými onemocněními.

Literatura

- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E et al. Hemangioma Investigators Group. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007; 150(3): 291–294.
- Kalousová J. Komplexní léčba hemangiomatózy jater. *Čes Slov Pediat* 1994; 49(11): 698–699.
- Bláhová K, Mottl M, Tůma S. Hemangiomatóza jater u tříměsíčního kojence. *Čes Slov Pediat* 1991; 46: 434–436.
- Mottl H, Koutecký J, Buncová M et al. Sdružený výskyt preaurikulárního hemangiomu s hemangiomatózou tenkého střeva a mesenteria. *Čes Slov Pediat* 1985; 40: 523–526.

- Mottl H. Teleangiektatický hemangiom: Difúzní hemangiomatóza mesenteria a střeva. *Čes Slov Pediat* 1985; 40: 523–526.
- Srbová J. Hemangiomatóza. *Sestra* 2005; 15(1): 46.
- Langner C, Thonhofer R, Hagenbarth K et al. Diffuse Hämangiomatose von Leber und Milz bei Erwachsenen. *Pathologie* 2001; 22(6): 424–428.
- Ito K, Ichiki T, Ohi K et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis with severe pulmonary hypertension. *Circ J* 2003; 67(9): 793–795.
- Kawasaki K, Ito T, Tsuchiya T et al. Is angiomatosis an intrinsic pathohistological features of massive osteolysis? Report of an autopsy case and review of the literature. *Virchows Arch* 2003; 442(4): 400–406.
- Dufau JP, Tourneau A, Audouin J et al. Isolated diffuse hemangiomatosis of the spleen with Kasabach-Merritt-like syndrome. *Histopathology* 1999; 35(4): 337–344.
- Kairi-Vassilatou E, Grapsa D, Kontogianni-Katsarou K et al. Clinicopathological features of unusual vascular lesions of the pelvis, retroperitoneum and colon in females: a report of five cases and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27(3): 250–255.
- Bölke E, Gripp S, Peiper M et al. Multifocal epithelia hemangioendotelioma: a case report of a clinical chemelion. *Eur J Med Res* 2006; 11: 1–15.
- Marinis A, Kairi E, Theodosopoulos T et al. Right colon and liver hemangiomatosis: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2006; 12(39): 6405–6407.
- Moon WS, Yy HC, Lee JM et al. Diffuse hepatic hemangiomatosis in an adult. *J Korean Med Sci* 2000; 15(4): 471–474.
- Blatný J, Štěrba J, Magnová O. Léčba život ohrožujícího krvácení u kojence s hemangiomatózou a s projevy Kasabacha-Merrittové pomocí rekombinantního faktoru VIIA. *Čes Slov Pediat* 2002; 57(7): 401–402.
- Werner JA, Eivazi B, Folz BJ et al. State of the Art zur Klassifikation, Diagnostik und Therapie von zervikofazialen Hämangiomen und vaskulären Malformationen. *Laryngorhinootologie* 2006; 85(12): 883–891.
- Neuman J, Rosioreanu A, Schuss A et al. Radiology-pathology conference: sclerosing hemangioma of the lung. *Clin Imaging* 2006; 30(6): 409–412.
- Levy AD, Abbott RM, Rohrmann CA Jr et al. Gastrointestinal hemangiomas: imaging findings pathologic correlation in pediatric and adult patients. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177(5): 1073–1081.
- Scafidi DE, McLeary MS, Young LW. Diffuse neonatal gastrointestinal hemangiomatosis: CT finding. *Pediatr Radiol* 1998; 28(7): 512–514.
- Hsu RM, Horton KM, Fishman EK. Diffuse cavernous hemangiomatosis of the colon: findings on three-dimensional CT colonography. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179(4): 1042–1044.
- Djouhri A, Arrivé L, Bouras T et al. Diffuse cavernous hemangioma of the rectosigmoid colon: imaging findings. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22(6): 851–855.
- Lyon DG, Mantia AG. Large-bowel hemangiomas. *Dis Colon Rectum* 1984; 27(6): 404–414.
- Weiss SW, Goldblum JR. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 4th ed. Philadelphia, PA: Mosby 2001: 891–914.
- Bank ER, Hernandez RJ, Byrne WJ. Gastrointestinal hemangiomatosis in children: demonstration with CT. *Radiology* 1987; 165(3): 657–658.
- Park DD, Ricketts RR. Infantile gastrointestinal hemangioma as a cause of chronic anemia. *South Med J* 1992; 85(2): 201–203.
- Caseiro-Alves F, Brito J, Araujo AE et al. Liver haemangioma: common and uncommon findings and how to improve the differential diagnosis. *Eur Radiol* 2007; 17(6): 1544–1554.
- Goodman P, Dominquez R, Castillo M. Diffuse neonatal hemangiomatosis: imaging finding in two patients. *Comput Med Imaging Graph* 1992; 16(2): 117–120.
- Lin CH, Hsieh HF, Yy JC et al. Spontaneous rupture of a large exogastric hemangioma complicated by hemoperitoneum and sepsis. *J Formos Med Assoc* 2006; 105(12): 1027–1030.
- Mulliken JB, Boon LM, Takahashi et al. Pharmacologic therapy for endangering hemangiomas. *Curr Opin Dermatol* 1995; 2: 109–113.
- Hasan Q, Tan ST, Gush J et al. Steroid therapy of a proliferating hemangioma: histochemical and molecular changes. *Pediatrics* 2000; 105(1 Pt 1): 117–120.
- Uysal KM, Olgun N, Erbay A et al. High-dose oral methylprednisolone therapy in childhood hemangiomas. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18(5): 335–341.
- Hurvitz SA, Hurvitz CH, Sloninsky L et al. Successful treatment with cyclophosphamide of life-threatening diffuse hemangiomatosis involving the liver. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22(6): 527–532.
- Gottschling S, Schneider G, Meyer S et al. Two infants with life-threatening diffuse neonatal hemangiomatosis treated with cyclophosphamide. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(2): 239–242.
- White CW. Treatment of hemangiomatosis with recombinant interferon alpha. *Semin Hematol* 1990; 27(3 Suppl 4): 15–22.
- Takahashi A, Ogawa C, Kanazawa T et al. Remission induced by interferon alpha in a patient with massive osteolysis and extension of lymph-hemangiomatosis: a severe case of Gorham-Stout syndrome. *J Pediatr Surg* 2005; 40(3): E47–E50.
- Nevolová P, Bláhová K, Kabelka Z. Úspěchy léčby rozsáhlé hemangiomatózy u 17měsíčního dítěte po podání interferonu alfa. *Ref Vyběr Dermatovenereol* 1996; 2: 83.
- Harper L, Michael JL, Enjolras O et al. Successful management of a retroperitoneal kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon using alpha-interferon. *Eur J Pediatr Surg* 2006; 16(5): 369–372.
- D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(9): 4082–4085.
- Kenyon BM, Browne F, D'Amato RJ. Effects of thalidomide and related metabolites in a mouse corneal model of neovascularization. *Exp Eye Res* 1997; 64(6): 971–978.
- Or R, Feferman R, Shoshan S. Thalidomide reduces vascular density in granulation tissue of subcutaneously implanted polyvinyl alcohol sponges in guinea pigs. *Exp Hematol* 1998; 26(3): 217–221.
- Bauer KS, Dixon SC, Figg WD. Inhibition of angiogenesis by thalidomide requires metabolic activation, which is species dependent. *Biochem Pharmacol* 1998; 55(11): 1827–1834.
- Rajkumar SV, Witzig TE. A review of angiogenesis and antiangiogenic therapy with thalidomide in multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2000; 26(5): 351–362.
- Vacca A, Scavelli C, Montefusco V et al. Thalidomide downregulates angiogenic genes in bone marrow endothelial cells of patients with active multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23(23): 5334–5346.
- Ma L, del Soldato P, Wallace JL. Divergent effects of new cyclooxygenase inhibitors on gastric ulcer healing: Shifting the angiogenic balance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(20): 13243–13247.
- Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* 2000; 60(5): 1306–1311.
- Gilheeny SW, Scott, RM, Turner C et al. Treatment of Von Hippel Lindau associated hemangioblastoma in pediatric patients with bevacizumab (Avastin). *Neuro-Oncology* 2007; 9(2): Abstract 168.
- Nelson SC, Bostrom BC. Successful use of bevacizumab in life threatening steroid-resistant infantile hepatic hemangioendotelioma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: Abstract 611.
- Ramasamy-Karthik Stehen L, Jackie C et al. Bevacizumab for POEMS syndrome. *Blood* 2006; 108(11 part 2): Abstract 366B.

49. Ziemssen F, Voelker M, Inhoffen W et al. Combined treatment of juxtapapillary retinal capillary haemangioma with intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy. *Eye* 2007; 21(8): 1125–1126.
50. von Buelow M, Pape S, Hoerauf H. Systemic bevacizumab treatment of a juxtapapillary retinal haemangioma. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85(1): 114–116.
51. Meyerle CB, Freund KB, Iturralde D et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal angiomatic proliferation. *Retina* 2007; 27(4): 451–457.
52. Li EC, Davis LE. Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonate. *Clin Ther* 2003; 25(11): 2669–2708.
53. Wood JM, Bonjean K, Ruetz S et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302(3): 1055–1061.
54. Hasmim M, Bieler G, Rüegg C. Zoledronate inhibits endothelial cell adhesion, migration and survival through the suppression of multiple, prenylation-dependent signaling pathways. *J Thromb Haemost* 2007; 5(1): 166–173.
55. Bellahcène A, Chaplet M, Bonjean K et al. Zoledronate inhibits α v β 3 and α v β 5 integrin cell surface expression in endothelial cells. *Endothelium* 2007; 14(2): 123–130.
56. Giraud E, Inoue M, Hanahan D. An amino-bisphosphonate targets MMP-9-expressing macrophages and angiogenesis to impair cervical carcinogenesis. *J Clin Invest* 2004; 114(5): 623–633.
57. Croucher PJ, De Hendrik R, Perry MJ et al. Zoledronic acid treatment of 5T2MM-bearing mice inhibits the development of myeloma bone disease: evidence for decreased osteolysis, tumor burden and angiogenesis, and increased survival. *J Bone Miner Res* 2003; 18(3): 482–492.
58. Fournier P, Boissier S, Filleur S et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62(22): 6538–6544.
59. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J et al. Kostní nádorová choroba. Praha: Grada 2004.
60. Wood J, Bonjean K, Ruetz S et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302(3): 1055–1061.
61. Loo WJ, Lanigan SW. Recent advances in laser therapy for the treatment of cutaneous vascular disorders. *Lasers Med Sci* 2002; 17(1): 9–12.
62. Winter H, Dräger E, Sterry W. Sclerotherapy for treatment of hemangiomas. *Dermatol Surg* 2000; 26(2): 105–108.
63. Geh JL, Geh VS, Jemec B et al. Surgical treatment of periocular hemangiomas: a single-center experience. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119(5): 1553–1562.
64. Heidt J, Langers AM, van der Meer FJ et al. Thalidomide as treatment for digestive tract angiodyplasias. *Neth J Med* 2006; 64(11): 425–428.
65. Bowcock SJ, Patrick HE. Lenalidomide to control gastrointestinal bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia: potential implications for angiodyplasias? *Br J Haematol* 2009; 146(2): 220–222.
66. Sumrall A, Fredericks R, Berthold A et al. Lenalidomide stops progression of multifocal epithelioid hemangioendothelioma including intracranial disease. *J Neurooncol* 2010; 97(2): 275–277.
67. Kim LH, Hogeling M, Wargon O et al. S. Propranolol: useful therapeutic agent for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J Pediatr Surg* 2011; 46(4): 759–763.
68. Cushing SL, Boucek RJ, Manning SC et al. Initial experience with a multidisciplinary strategy for initiation of propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 144(1): 78–84.
69. Erbay A, Sarialioglu F, Malbora B et al. Propranolol for infantile hemangiomas: a preliminary report on efficacy and safety in very low birth weight infants. *Turk J Pediatr* 2010; 52(5): 450–456.
70. Bonanno C, Paccanaro M, Fontanelli A. Propranolol for severe hemangioma of infancy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011; 12(1): 73.
71. Jadhav VM, Tolat SN. Dramatic response of propranolol in hemangioma: report of two cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76(6): 691–694.
72. Arneja JS, Pappas PN, Shwayder TA et al. Management of complicated facial hemangiomas with beta-blocker (propranolol) therapy. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126(3): 889–895.
73. Holmes WJ, Mishra A, Gorst C et al. Propranolol as first-line treatment for rapidly proliferating infantile hemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; 64(4): 445–451.
74. Truong MT, Perkins JA, Messner AH et al. Propranolol for the treatment of airway hemangiomas: a case series and treatment algorithm. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74(9): 1043–1048.
75. Mazereeuw-Hautier J, Hoeger PH, Benlahrech S et al. Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomatosis. *J Pediatr* 2010; 157(2): 340–342.
76. Vanlander A, Decaluwe W, Vandelanotte M et al. Propranolol as a novel treatment for congenital visceral hemangioma. *Neonatology* 2010; 98(3): 229–231.
77. Löffler H, Kosel C, Cremer H et al. Propranolol therapy to treat problematic hemangiomas: a new standard therapy makes its debut. *Hautarzt* 2009; 60(12): 1013–1016.
78. Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol* 2009; 26(5): 610–614.
79. Mihál V, Novák Z, Hůlková E et al. Kdy je indikována léčba infantilních hemangiomů propranololem? *Pediatr Praxi* 2011; 12(2): 108–110.
80. Mihál V, Michálková K, Novák Z. Kapilární hemangiom sleziny. *Pediatr praxi* 2003; 4: 214–216.
81. Justová E, Pazdera J, Michál V. Systémové terapie interferonem u nemocných s nádory z vaziformní tkáně a infantilní fibromatózy. *Čes Slov Pediatr* 1998; 143(2): 53–55.
82. Justová E, Mihál V, Pazdera J. Sklerotizace v terapii nádorů z vazoforní tkáně. *Pediatr Praxi* 2007; 3: 173–175.