

Léčba mnohočetné angiomatózy postihující skelet, břišní i hrudní dutinu interferonem α , thalidomidem a zoledronátem

Z. Adam¹, L. Křikavová², M. Krejčí¹, M. Mechl², L. Pour¹, M. Moulis³, J. Vaníček⁴, Č. Neumann⁵, M. Navrátil¹, K. Veselý⁶, J. Vorlíček¹

¹ Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

² Radiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil A. Válek, CSc., MBA

³ Ústav patologie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jirka Mačák, CSc.

⁴ Klinika zobrazovacích metod Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Petr Krupa, CSc.

⁵ Chirurgická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Zdeněk Kala, Ph.D.

⁶ I. patologicko-anatomický ústav Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednostka doc. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.

Souhrn: Mnohočetná angiomatóza je velmi raritní onemocnění, tvořené histologicky benigními angiomatózními útvary, které přesahují jeden orgán či tkáň. U popisovaného případu mladého muže poškozovaly hemangiomy více obratlů, prorůstaly peritoneální dutinou a zasahovaly i do žaludku a způsobovaly opakovanou hematemezi. Angiomatózní hmoty zasahovaly i do mediastinu. Pacient měl bolesti kostí a zažívací potíže. Léčba byla zahájena zprvu 2 léky s antiangiogenním působením: interferonem α (zprvu 6 milionů jednotek 3krát týdně, pro nežádoucí účinky dávka redukována na 3 miliony 3krát týdně) a zoledronátem (4 mg i.v. 1krát za 28 dní). Při této léčbě sice po 2 měsících vymizely bolesti kostí, ale dle pozdější CT kontroly došlo jen k malé regresi angiomatózních hmot v dutině břišní a v mediastinu. Teprve přidání thalidomidu (Myrin) v dávce 100 mg denně k pravidelné aplikaci výše uvedených dávek interferonu a zoledronátu způsobilo dle CT kontroly zásadní zmenšení angiomatózních hmot na pouhá rezidua, tedy parciální remisi nemoci. Po přerušení léčby však došlo po roce k recidivě, takže nyní byla obnovena léčba uvedenou trojkombinací. Při opakovaném dosažení regrese angiomatózních hmot bude následovat udržovací léčba. Kombinovaná léčba interferonem α , thalidomidem a zoledronátem prokázala velmi dobrý léčebný účinek u tohoto případu mnohočetné angiomatózy.

Klíčová slova: angiomatosis – osteolýza – mnohočetný myelom – zoledronát – thalidomid – interferon α

Treatment of multiple angiomatosis involving the skeleton and the abdominal and thoracic cavities with interferon α , thalidomide and zoledronate

Summary: Multiple angiomatosis is a very rare disease formed by histologically benign angiomas spreading beyond single organ or tissue. In the case reported herein, hemangiomas affected several vertebrae of a young man and spread through his peritoneal cavity projecting to his stomach and causing recurrent hematemesis. Also affected was the mediastinum. The patient suffered from bone pain and digestive problems. Initial treatment involved 2 drugs with antiangiogenic effect: interferon α (initial dose of 6 million units 3 times a week, later reduced to 3 million units 3 times a week due to adverse effects) and zoledronate (4 mg i.v. every 28 days). Even though the therapy eliminated bone pain after 2 months, CT check at a later stage showed but little regression of the mass of the angiomas in the abdominal cavity and the mediastinum. Substantial reduction in the mass of the angiomas to merely residual quantity, i.e. partial remission of the disease, was achieved only after the addition of 100 mg/day thalidomide (Myrin) to the above mentioned doses of interferon and zoledronate administered on a regular basis. However, the disease recurred after the therapy was interrupted, and the above triple combination therapy has had to be restored. Maintenance therapy will succeed to repeated achievement of remission of angiomas. A very good therapeutic effect was recorded for combined interferon α , thalidomide and zoledronate in this specific case of multiple angiomatosis.

Key words: angiomatosis – osteolysis – multiple myeloma – zoledronate – thalidomide – interferon α

Úvod

Vaskulární neoplazie zahrnují heterogenní skupinu cévních proliferací, skládajících 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 pa-

tří vzácné případy tzv. angiomatózy, což je klinický i patologicko-anatomický termín pro velké, neohrazené a někdy i vícečetné hemangiomy, tvořící cévní tumory, které prorůstají orgány a tkáněmi a postupně progresují. Ačkoliv gastrointestinální angiomatóza je obvykle benigní, může být příčinou náhlého úmrtí, způsobe-

ného 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 angio-

Tab. 1. 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 je lze klasifikovat do mnoha jednotek:

- kapilární hemangiom, zvláště u dětí v kůži v oblasti hlavy a krku, běžně spontánně regreduje
- kavernózní hemangiom v jakémkoli věku, běžný v játrech, kůži, subkutis; neregduje
- 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.
- 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.
- intramuskulární hemangiom se objevuje v kosterním svalstvu obvykle jako pomalu rostoucí zduření, často bolestivé, zvláště po svalové námaze. Většinou obsahuje komponentu zralé tukové tkáně, lze jej pak klasifikovat jako hemangiolipom.
- venózní hemangiom je tvořen převážně vénami různého kalibru. Čistý venózní hemangiom se objevuje v dospělém věku, velmi pomalu roste. Bývá lokalizován v kůži a podkoží, nejčastěji dolních končetin.

Epiteloidní hemangiom

Synonymicky 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). Diagnóza 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 angiomatóza je 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 tříslích jako tzv. cystický hygrom, zatímco kavernózní typ se objevuje v dutině ústní, ale také v oblasti břicha, v mesenteriu 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-Merittovým.

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 lymfedém.

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 a mortalita činí 10–20 %.



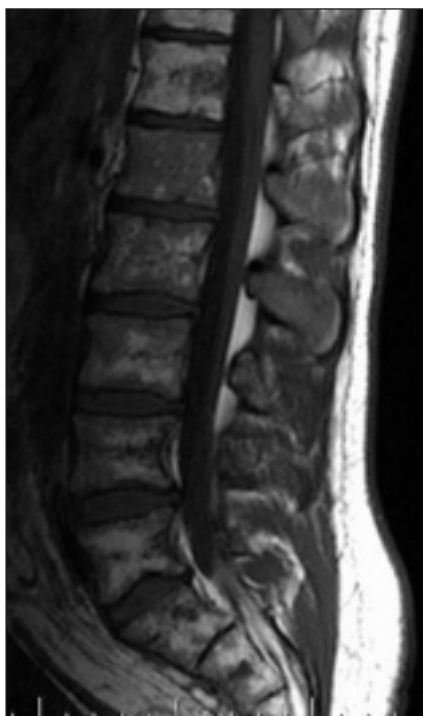
Tab. 1. Diferenciální diagnostika reaktivních a neoplastických vaskulárních lézí [7,23] – pokračování.

Angiosarkom

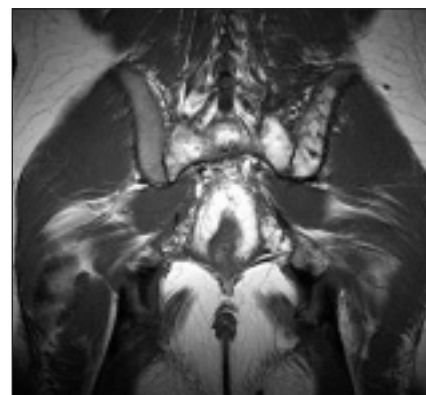
Angiosarkom je vzácný, vysoce agresivní maligní tumor vycházející z endotelií. Nejvýznamnější jsou angiosarkomy postihující kůži hlavy, končetiny s lymfédem (Stewart-Trevesův syndrom; typicky po mastektomii a lymfadenektomii) a angiosarkomy hlubokých měkkých tkání, jater a sleziny. Jsou tvořeny vřetenovitými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



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



Obr. 2. T1 vážený obraz, sagitální obraz bederní páteře. Nehomogenní signál z kostní dřevě obratlových těl s převládajícími okrsky nízkých intenzit ve srovnání s intenzitami meziobratlových plotének, které ukazují na 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.

tózu většího rozsahu, je chronická stabilní diseminovaná intravaskulární koagulace s nízkou koncentrací fibrinogenu, zvýšenými D-dimery a případně s protaženými koagulačními časy a sníženým 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 (ročník

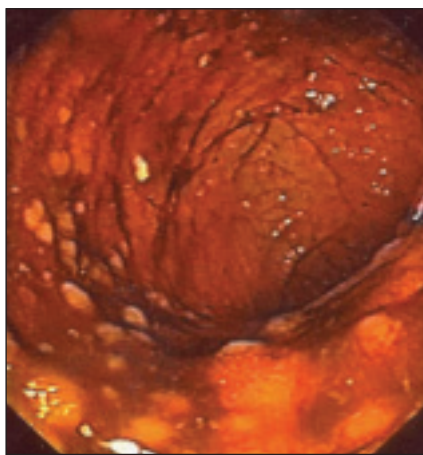
1977). Stručně shrneme jeho anamnézu. V 8 letech prodělal nekomplikovanou apendektomii. V roce 1992 (15 let) vznikla náhle hydrokéla ve varleti vlevo a o rok později vpravo, řešena chirurgicky. Pak se mu vedlo opět dobře. První problémy související s angiomatózou se objevily v dubnu roku 2003 (26 let). 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 RTG snímek páteře, na němž byl abnormální nález, hodnocený jako kostní dysplazie nebo Pagetova choroba. A s tímto podezřením, plynoucím z RTG snímku, byl poslán na ortopedickou kliniku. V roce 2003 vyslovili radiodiagnostici na základně MRI páteře podezření na vícečetnou kostní formu angiomatózy (obr. 1, 2 a 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, avšak bez jasného závěru. S cílem ověřit toto podezření byla v říjnu roku 2003 provedena angiografie tepen v oblasti pánve, která neprokázala nic patologického, a nepotvrdila tedy podezření plynoucí z MRI obrazu skeletu.

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



Obr. 4. Nález na střevě při kolonoskopii.



Obr. 5. Nález na střevě při kolonoskopii.

bolesti, zůstávalo pořád bez jasného pojmenování.

V únoru roku 2004 provedli ortopedové další excizi z lopaty kosti kyčelní. Výsledek histologie byl zavádějící, vzorek byl hodnocen jako fibróza kostní dřeně, 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 roku 2004 byla provedena standardní vyšetření, prováděná pro diagnostiku myelofibrózy, která však tuto nemoc nepotvrdila. Hodnoty krevního obrazu, koagulace a fibrinogenu byly zcela v normě. Aspiranční hodnocení kostní dřeně ze sternální punkce (myelogram) bylo bez patologie. Hematologické vyšet-

ření bylo ukončeno v květnu roku 2004 se závěrem: „Myelofibróza ani jiné krevní onemocnění nepotvrzeno“.

Vzhledem k tomu, že se současně s bolestmi v zádech 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 byla provedena gastroskopie bez jasné patologického makroskopického a mikroskopického nálezu. Ná-

lez na střevě při kolonoskopii 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 roku 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 tak se předpokládaly ztráty bílkovin zažívacím 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 pacientovi v květnu roku 2005 odebrána uzlina z třísla. Ta však neobjasnila nejasný nález na CT břišní dutiny z května roku 2005 (obr. 6, 7, 12 a 13), a proto byla v květnu roku 2005 provedena laparotomie. Po otevření dutiny břišní byl překvapující nález velkých hemangiomatózních uzlů v oblasti mezenteria a retroperitonea.

Operační nález z probatorní laparotomie: peritoneální dutina bez výpotku.



Obr. 6 a 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.



Obr. 8 a 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 zmenšila svůj objem, její denzity však zůstávají nezměněné.



Obr. 10 a 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.



Obr. 12 a 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.

- Revize *tenkých kliček*: asi do 1/2 orálního jejunu patrná atypická struktura, zesílená granulovaná stěna, další tenké střevo normálního charakteru. Provedena enterotomie a odběr stěny v celé síle na histologii. Mesenterium 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 pletě. Játra palpačně i vizuálně bez patologií, slezina normální velikosti a struktury.
- Maximum změn nacházíme v *retroperitoneu*, z něhož se vyklenuje tkáň houbovitě struktury, ze které prosvítají uzly charakteru hemangiomů a procházející cévy průměru 0,5 až 1,0 cm. Tyto změny sestupují až k ilickým svazkům. Dále je jimi prostoupeno téměř celé mezokolon. Volný úsek jen od hepatické flexury do 1/2 příčného tračníku. Směrem k lienální flexuře cévní změny jsou patrné i při okraji střeva. Mezosigma je již celé prostoupené, nedovoluje manipulaci se střevem, ale přesto jsou patrné cévní malformace i na stěně břišní směrem k lopatě kosti kyčelní. Za vzestupným tračníkem je 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 nebyl proveden. Byla odebrána část tkáně z adheze mezi žlučníkem a duodenem, kterým probíhá dilatovaná céva. Dále na stěně pyloru volíme jedno místo s dilatovanou cévou a mezi stehy provádíme excizi. Došlo k masivnímu arteriálnímu krvácení, které bylo stavěno prošíáním stěny žaludku. Od dalších odběrů se ustoupilo a byla učiněna následující

opatření: kontrola hemostázy, drén k pyloru, sutura laparotomie.

- *Operační diagnóza*: angiomatosis retroperitonei, vesicae feleae a mesocoli.

Shrnutí všech biopsických vyšetření

U daného pacienta byla histologicky vyšetřena excize stěny žaludku s přiléhajícími měkkými tkáněmi, 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 byla 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, byly přítomny i kavernózní prostory, vše náhodně roztroušené. Ojedinele zastíženy 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 byla nalezena jako následek cirkulačních změn tzv. vaskulární transformace sinusů, morfologicky neodlišitelná od angiomatózy.

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

Léčba a její výsledky

Vstupní CT obraz před léčbou dokumentují obr. 6, 7, 12 a 13. Ta byla zahájena 23. června 2005 interferonem α (Introna) a zoledronátem (Zometa). Interferon α byl zpočátku podáván v dávce 6 milionů jednotek 3krát týdně. Tato dávka však byla spojena s výraznými nežádoucími účinky, které ne-

mocný nebyl schopen dlouhodobě snášet, a proto byly dávky interferonu postupně sníženy na 3 miliony jednotek 3krát týdně. V této dávce toleroval interferon α dlouhodobě.

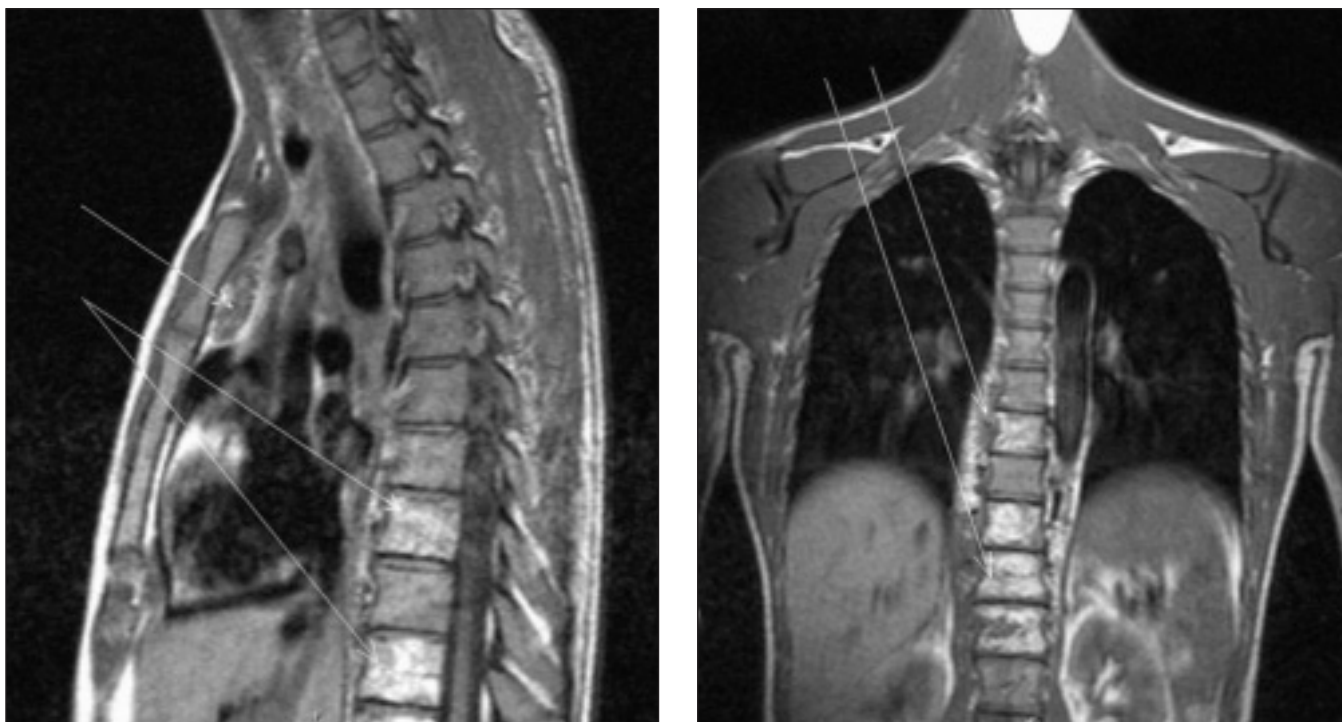
Zoledronát byl po celou dobu podáván ve standardní dávce 4 mg nitrožilní infuzí v intervalech 28 týdnů, bez jakýchkoliv průvodních nežádoucích projevů.

V průběhu léčby, v září roku 2005, se objevila život ohrožující hematemeze. 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 bylo provedeno 26. 8. 2005 (obr. 14 a 15) a první kontrolní CT vyšetření dne 17. 10. 2005 s nálezem mírné regrese patologické infiltrace (obr. 8 a 9).

Při kontrolním vyšetření po 4měsíční léčbě bylo na CT zobrazení dutiny břišní a hrudní zjištěno pouze částečné zmenšení rozsahu patologických hmot. Bolesti kostí však ustaly velmi záhy, již po 2 měsících.

Vzhledem k malému účinku výše uvedených 4měsíční léčby interferonem α a vzhledem k nutnosti redukovat v prvních 3 měsících používané vyšší dávky interferonu α (6 milionů jednotek) na 3 miliony jednotek 3krát týdně jsme zvažovali, kterým dostupným lékem potencionovat tuto léčbu. Po domluvě s pacientovou zdravotní pojišťovnou byl od června roku 2006 přidán další lék s prokázaným inhibičním vlivem na angiogenezi – thalidomid (Myrin), v dávce 100 mg denně.

V červenci roku 2006 se objevily epiparoxysmy. Pacient do té doby nikdy neměl epileptický záchvat. Nabízel se souvislost s krvácením v oblasti CNS, proto byl mozek zobrazen metodami MRI a CT. Žádné krvácení či hemangiomy nebyly prokázány. Také EEG neprokázalo patologickou aktivitu v CNS. Thalidomid má nežádoucí účinky na periferní nervy, u některých nemocných ovlivňuje i funkci vyšší



Obr. 14 a 15. MR vyšetření mediastina ze dne 26. 8. 2005, T1 vážený obraz v sagitální (obr. 9) a koronární (obr. 10) 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.

nervové soustavy ale epiparoxysmy nejsou u tohoto léku popisovány a ani u ostatních nemocných léčených u nás thalidomidem pro mnohočetný myelom jsme epiparoxysmus nepozorovali. Proto bylo rozhodnuto nepodávat dlouhodobou antiepileptickou léčbu.

Na velmi dobrý léčebný efekt bylo možné usuzovat také z vyšetření koagulace. Při zahájení léčby byly zřetelné známky diseminované intravaskulární koagulace (nízká koncentrace fibrinogenu, pohybující se v rozmezí 1,3–1,5 g/l a vysoké hodnoty D-dimerů, pohybující se mezi hodnotami 10 a 15). Při úspěšné léčbě se intenzita diseminované intravaskulární koagulace zmenšila, takže došlo k vzestupu fibrinogenu na hodnotu 2,6 g/l a také poklesla hodnota D-dimerů na hodnotu kolem 3,0, což je však stále ještě v pásmu patologicky vyšších hodnot.

Podávání trojkombinace (interferon α , thalidomid a zoledronát) bylo přerušeno v prosinci roku 2006 na

žádost nemocného. Důvodem pro přerušeni nebyly nežádoucí účinky této léčby, ale zásadní a pochopitelné přání mladého muže – založit vlastní rodinu. Thalidomid je teratogenní, interferon α sice nemá prokázané nežádoucí vlivy na spermie, u žen bylo popsáno opakované početí a donošení zdravého plodu v průběhu interferonové léčby, takže zde tak rigorózní doporučení pro přerušeni léčby není, nicméně interferon α má další nežádoucí účinky (fatigue, často indukuje depresivní nálady), což není optimální situace pro plánované rodičovství.

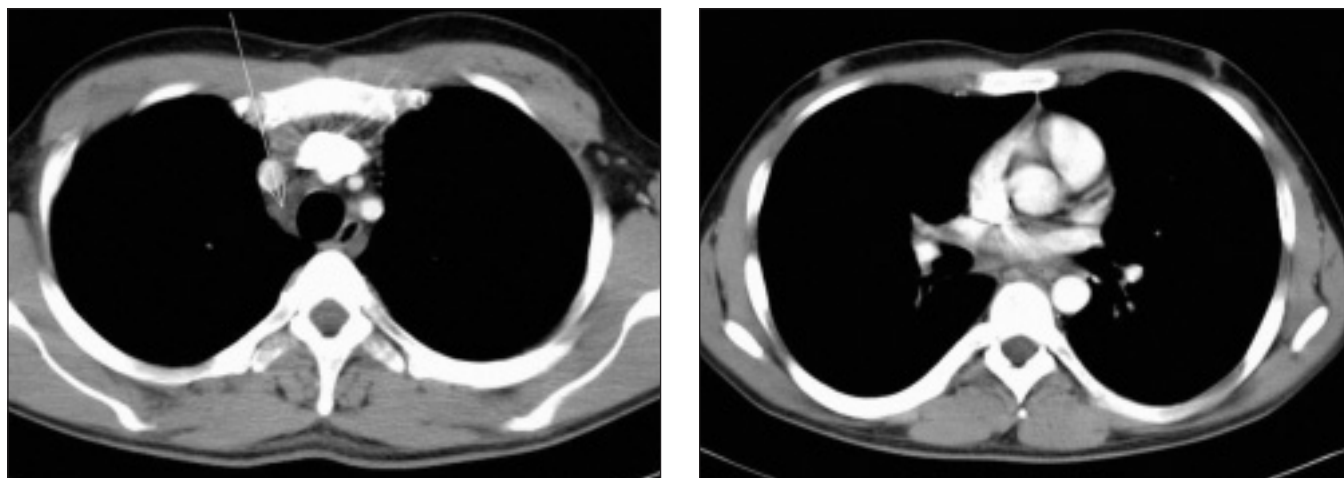
Vyhodnocení dosažené léčebné odezvy bylo provedeno měsíc po jejím ukončení, v lednu roku 2007 (obr. 10, 11, 16 a 17). Byla prokázána výrazná regrese patologických tkání v břišní dutině a v mediastinu na pouhé reziduální hmoty. Pro hodnocení léčebné odezvy u angiomatózy jsme nenalezli kritéria. Pokud bychom se vyjadřovali v termínech používaných u solidních nádorů, tak dle zobrazovacích vyšetření lze 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.

Léčba tedy byla ukončena a domluvili jsme se na kontrolním vyšetření a na obnovení léčby nejpozději do roka a do dne.

Nemoc však předstihla plánovanou kontrolu, mladý muž byl v září roku 2007 opět přijat pro akutní krvácení do žaludku. Při provedeném CT zobrazení byly opět prokázány patologické hmoty v dutině břišní i mediastinu, které dosahovaly téměř původní velikosti před zahájením léčby v červnu roku 2005.

Takže v současnosti nemocný opět pokračuje v pravidelné aplikaci interferonu α v dávce 3 miliony jednotek 3krát týdně, thalidomidu v dávce 100 mg denně se zvažováním navýšením dávky při dobré toleranci na 150–200 mg denně a pravidelnou aplikací zoledronátu.



Obr. 16 a 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 rezidui paratracheálně.

Diskuse

Hemangiomy se vyskytují nejčastěji v raném dětském věku, incidence se v jednotlivých publikacích pohybuje mezi 3 a 10 %. Hemangiomy nejsou výjimečným nálezem ani v dospělosti, jsou často diagnostikovány náhodně při vyšetřování orgánů či tkání metodou sonografie. Mnohočetná angiomatóza, diagnostikovaná v dospělosti, je však velmi raritním onemocněním, o němž lze získat informace z popisu případů, nikoliv z klinických studií. Údaje o incidenci mnohočetné angiomatózy jsme v literatuře nenašli [1–6].

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, tak případně způsobí hyperkinetický oběh a někdy srdeční selhání.

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

Je-li hemangiom dostatečně velký, může být příčinou stabilní lokalizované intravaskulární koagulace s konzumpcí koagulačních faktorů, snížením fibri-

nogenu a trvalým zvýšením D-dimerů. Někdy dochází i k sekvestraci destiček a ke 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 přínosným rekombinantní faktor VIIa [15].

V tab. 1 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 tkání.

Angiomatóza může postihovat oblast gastrointestinálního traktu, střevní stěnu, mezenterium, retroperitoneum a břišní orgány, např. játra. Ačkoliv

gastrointestinální angiomatóza je obvykle benigní, přesto 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 2/3 případů angiomatózy jsou diagnostikovány v prvních 2 dekádách života a téměř všechny případy se projeví do 40 let [11–14,18–22].

Hemangiomy je možné zviditelnit sonograficky, zobrazují se jako hyperechogenní noduly s nepatrným posteriorním akustickým zvýrazněním, lze je prokázat dopplerovským vyšetřením. Vzhledem k difuznímu růstu angiomatózních hmot však v našem případě sonografické vyšetření k rozpoznání této nemoci nevedlo.

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 a 13). Velmi dobře se znázorňují pomocí MRI zobrazení. V T1 váženém obraze mají hemangiomy nízkou intenzitu signálu, zatímco při T2 zobrazení vykazují vysokou intenzitu, která umožní velmi dobře odlišit hemangiomatózní struktury od ostatních orgánů [18–21,24–27].

U popsaného případu mladého muže nebyly v mládí přítomny žádné kožní hemangiomy a ani při appendek-

Tab. 2. 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 cyklofosfamid. Jedním z používaných režimů je podávání vinkristinu v dávce 1,5 mg/m² i.v. 1krát týdně a cyklofosfamid 300 mg/m² 1krát za 4 týdny po dobu 2 měsíců. Následně pak jenom aplikace vinkristinu 1krát za 3 týdny [32,33].

Interferon α

Od počátku 90. let minulého století je k dispozici první lék s prokázaným antiangiogenním působením, interferon α . Antiangiogenní efekt je však pouze jedním z biologických účinků interferonu α . Účinnost interferonu α je v této indikaci známa, byla zmíněna již v roce 1990 [34] a od té doby narostl počet publikací popisujících úspěchy interferonu α na několik desítek a stále přibývají další a další popisy případů potvrzující účinek interferonu α , a to nejen u běžných hemangiomů, ale také u agresivněji rostoucích retroperitoneálních hemangioendoteliomů. Doporučené dávky kolísají od 3 do 6 milionů celkově, případně na m², 3krát týdně. Interferon α 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].

Thalidomid

Thalidomid se dostal poprvé na trh v roce 1958 jako sedativum a antiemetikum, vhodné pro gravidní ženy. Pro teratogenní účinky byl však 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 β -fibroblastového růstového faktoru (bFGF) [38–43]. V současnosti je v ČR používán pro léčbu mnohočetného myelomu, ale i dalších maligních krevních chorob.

Koxiby

Antiangiogenní vliv mají i léky ze skupiny koxibů. Proto zpomalují recidivu střevních polypů a jejich antiangiogenní vliv souvisí 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 antiantiogenním lékem je monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu faktoru. O jeho použití u hemangiomů je zatím 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].

Lokální léčebné postupy

Pro léčbu dobře lokálně dostupných hemangiomů bylo 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 krvavé komplikace hemangiomů [61–63].

tomii v dětství nebyla v břišní dutině nalezena žádná patologická angiomatózní ložiska.

První příznaky mnohočetné angiomatózy způsobila destrukce obratlů a pánve pozvolně progredujícími hemangiomy – které již 2 roky před operací potvrzenou diagnózou tvořily vysoce suspektní obrazy pro tuto diagnózu na MRI zobrazení.

Logickým krokem ortopedů bylo provedení excize z nejasného ložiska. Od-

běr z lopaty kyčelní kosti byl patologi mylně interpretován jako myelofibróza s podezřením na primární myelofibrózu. Musíme zdůraznit, že při odběrech malého vzorku materiálu při biopsii kosti je stanovení diagnózy angiomatózy téměř nemožné. V literatuře se uvádí, že při histologickém vyšetření kosti, postižené agresivně rostoucím hemangiomem, bývá v histologickém preparátu vždy výrazné fibrozní stroma, které bývá díky krvácení

plné depozit hemosiderinu. Pouze v případě, že se provede speciální imuno-histochemie – znázornění endoteliálních povrchů pomocí přítomnosti znaků CD31 a CD34, je možné vyslovit podezření na hemangiom [12].

První příznaky angiomatózy, bolesti kostí ani první pokus o histologickou diagnózu z kostní excize tedy nevedly k objasnění.

Pacient však měl i břišní diskomfort, byla diagnostikována hypoalbu-

minemie a také hypochromní anémie. Žaživací 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 bílkovin. 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]. Nicméně nemůžeme přesně vysvětlit, proč v určité době došlo k hypoalbuminemii a co přesně způsobilo změny v středním lumen.

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

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

Přehled léčebných možností stručně uvádí tab. 2.

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

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

Při první CT kontrole, provedené přibližně po 5měsíční léčbě, byla patrná regrese patologických hmot, ale stále ještě byly hmoty dosti zřetelné. Přesnější vyjádření léčebné odezvy 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.

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

Zcela horkou novinkou je protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (anti VEGF) bevacizumab (Avastin). V roce 2006 jsme však v literatuře nenašli žádnou zmínku o použití tohoto léku u angiomatózy. Publikovány byly pouze četné zprávy o použití Avastinu v onkologických indikacích, v nichž má klinickými studiemi dokumentovanou léčebnou odezvu. U nemocných s plicními metastázami byly popisovány i případy krvácení z metastáz, velmi pravděpodobně související s léčbou bevacizumabem. A tyto případy s hemoragickou komplikací v nás vzbudily obavy z podání bevacizumabu nemocnému s angiomatózou. 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 thalidomidem, interferonem a zoledronátem měl mladý muž jen 6 měsíců, pak byla provedena kontrola metodou CT. Překvapujícím výsledkem bylo téměř kompletní vymizení patologických hmot na CT zobrazení. Tento excelentní nálezní na CT a touha mít vlastní děti vedly mladého muže k žádosti o přerušení léčby, neboť thalidomid má známé teratogenní účinky, interferon α sice nemá mutagenní ani teratogenní účinky, ale mimo jiné způsobuje určitou míru fatigue čili patologické únavy.

Bohužel při přerušení léčby došlo k recidivě angiomatózy do původních rozměrů. A ani ne za rok od přerušení léčby přivedla mladého muže masivní hematemeze zpět na JIP našeho pracoviště. CT potvrdilo recidivu a mladý muž je již opět léčen thalidomidem, interferonem α a zoledronátem, tentokrát je plánována minimálně roční léčba a v případě, že by došlo k vymizení patologických angiomatózních změn při CT zobrazení, plánujeme přejít na udržovací léčbu. V případě

neúspěchu by bylo na zvážení podání bevacizumabu.

Závěr

Mnohočetná angiomatóza je agresivní, byť nemaligní cévní onemocnění. Pro léčbu byl standardně používán prednison a interferon α . V případně opakované hematemezy nejsou glukokortikoidy bezpečné. Kombinace interferonu α se zoledronátem a thalidomidem však vedla k objektivní léčebné odezvě dle CT zobrazení.

Tato práce vznikla a byla podporována v rámci projektu MŠMT: LC 06027 a VZ 0021622434.

Literatura

1. 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: 291–294.
2. Kalousová J. Komplexní léčba hemangiomatózy jater. *Čes Slov Pediatr* 1994; 49: 698–699.
3. Bláhová K, Mottl M, Tůma S. Hemangiomatóza jater u tříměsíčního kojence. *Čes Slov Pediatr* 1991; 46: 434–436.
4. Mottl H, Koutecký J, Buncová M et al. Sdružený výskyt preaurikulárního hemangiomu s hemangiomatózou tenkého střeva a mesenteria. *Čes Slov Pediatr* 1985; 40: 523–526.
5. Mottl H. Teleangiektatický hemangiom: Difúzní hemangiomatóza mesenteria a střeva. *Čes Slov Pediatr* 1985; 40: 523–526.
6. Srbová J. Hemangiomatóza. *Sestra* 2005; 15: 46.
7. Langer C, Thonhofer R, Hagenbarth K et al. Diffuse Hämangiomatose von Leber und Milz bei Erwachsenen. *Pathologie* 2001; 22: 424–428.
8. Ito K, Ichiki T, Ohi K et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis with severe pulmonary hypertension. *Circ J* 2003; 67: 793–795.
9. Kawasaki I, Ito T, Ksuchia 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: 400–406.
10. Dufau JP, Tournau A, Audouin J et al. Isolated diffuse hemangiomatosis of the spleen with Kasabach–Merritt-like

- syndrome. *Histopathology* 1999; 35: 337–344.
11. Kairi-Vassilatou E, Grapa 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 Gynecol Oncol* 2006; 27: 250–255.
 12. Bölke E, Gripp S, Peiper M et al. Multifocal epitheloid hemangioendoteloma: a case report of a clinical chameleon. *Eur J Med Res* 2006; 11: 1–15.
 13. 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: 6405–6407.
 14. Moon WA, Yy HCh, Lee JM et al. Diffuse hepatic hemangiomatosis in an adult. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 471–474.
 15. 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 Pediatr* 2002; 57: 401–402.
 16. Werner JA, Eivazi BJ, Folz AA et al. State of the Art zur Klassifikation, Diagnostik und Therapie von zervikofazialen Hämangiomen und vaskulären Malformationen. *Laryngo Rhino Otol* 2006; 85: 883–891.
 17. Neuman J, Rosioreanu A, Schuss A et al. Radiology Patology Conference: sclerosing hemangioma of the lung. *Clinical Imaging* 2006; 30: 409–412.
 18. Levy AD, Abbot RM, Rohrmann CA et al. Gastrointestinal hemangiomas. *AJR Am Roentgenol* 2001; 177: 1073–1077.
 19. Scafidi DE, Mcleary MS, Young LW. Diffuse neonatal gastrointestinal hemangiomatosis. CT finding. *Pediatric Radiol* 1998; 28: 512–518.
 20. Hsu RM, Horton KM, Fishman EK. Diffuse cavernous hemangiomatosis of the colon. Findings on three dimensional CT colonography. *AJR Amer J Roentgenol* 2002; 179: 1042–1048.
 21. Djouhri A, Arrive L, Bouras T et al. Diffuse cavernous hemangiomatosis of the rectosigmoid colon: imaging findings. *J Comp Assist Tomogr* 1998; 22: 851–855.
 22. Lyon DG, Mantia AG. Large bowel hemangiomas. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 404–407.
 23. Weiss SW, Goldblum J, Enzinger FM et al. *Soft Tissue Tumors* 4th ed. Philadelphia, PA: Mosby 2001, 891–914.
 24. Bank ER, McLeary MS, Young LW. Diffuse neonatal gastrointestinal hemangiomas. CT finding. *Radiology* 1987; 165: 657–661.
 25. Park DDE, Ricketts RR. Infantile gastrointestinal hemangioma as a cause of chronic anemia. *South Med J* 1992; 85: 201–205.
 26. 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; 15: 300–306.
 27. Goodman P, Domínguez R, Castillo M. Diffuse, neonatal hemangiomatosis: imaging finding in two patients. *J Comp Assist Tomogr* 1992; 16: 117–121.
 28. Lin ChH, Hsieh HF, Yy JCh et al. Spontaneous rupture of a large exogastric hemangioma. Complicated by hemoperitoneum and sepsis. *J Formos Med Ass* 2006; 105: 1027–1030.
 29. Mulliken JB, Boon LM, Takahashi H et al. Pharmacologic therapy for endangering hemangiomas. *Curr Opin Dermatol* 1995; 10: 110–113.
 30. Hasan Q, Swee TT, Gush J et al. Steroid therapy of a proliferating hemangiomas: histochemical and molecular changes. *Pediatrics* 2000; 105: 117–121.
 31. Uysal KM, Olgun N, Erbay A et al. High dose oral methylprednisolone therapy in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18: 335–341.
 32. Hurovitz 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: 527–532.
 33. Gottschling S, Schneider G, Meyer S et al. Two infants with life threatening diffuse neonatal hemangiomatosis treated with cyclophosphamide. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 239–242.
 34. White CW. Treatment of hemangiomatosis with recombinant interferon alpha. *Semin Hematol* 1990; 27: 15–22.
 35. Takahashi A, Ogawa Ch, Kanazawa T et al. Remission induced by interferon alpha in a patient with massive osteolysis: a severe case of Gorham-Stout syndrome. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 47–50.
 36. Nevolová P, Bláhová K, Kabelka Z. Úspěchy léčby rozsáhlé hemangiomatózy u 17měsíčního dítěte po podání interferonu alfa. *Ref výběr Dermatovenereol* 1996; 2: 83.
 37. Harper L, Michael JL, Enjolras O et al. Successful management of a retroperitoneal Kaposiform hemangioendoteloma with Kasabach-Merritt phenomenon using alpha interferon. *Eur J Pediatr Surg* 2006; 16: 369–372.
 38. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082–4085.
 39. 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: 971–978.
 40. Or R, Feferman R, Shoshan S. Thalidomide reduces vascular density in granulosomatous tissue of subcutaneously implanted polyvinyl alcohol sponges in Quinea pigs. *Exp Hematol* 1998; 26: 217–221.
 41. Bauer KS, Dixon SC, Figg WD. Inhibition of angiogenesis by thalidomide requires metabolic activation, which is species dependent. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 1827–1834.
 42. Rajkumar SV, Witzig TE. A review of angiogenesis and antiangiogenic therapy with thalidomide in multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 351–362.
 43. Vacca A, Scavelli C, Montefusco V et al. Thalidomide downregulates angiogenic genes in bone marrow endothelial cell of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5334–5346.
 44. Ma L, del Soldato P, Wallace JL. Divergent effects of new cyclooxygenase inhibitors on gastric ulcer healing. Shifting the antiogenic balance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13243–13247.
 45. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* 2000; 60: 1306–1311.
 46. 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: Abstr. 168.
 47. Nelson SC, Bostrom BC. Successful use of bevacizumab in live threatening steroid-resistant infantile hepatic hemangioendoteloma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: Abstr. 611.
 48. Ramasamy-Karthik Stehen L, Jackie Ch et al. Bevacizumab for POEMS syndrome. *Blood* 2006; 108: Abstr. 366B.
 49. Ziemssen F, Voelker M, Inhoffen W et al. Combined treatment of juxtaepapillary haemangioma with intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy. *Eye* 2007; 21: 1125–1126.
 50. Von Buelow M, Pape S, Hoerauf H. Systemic bevacizumab treatment of a jux-

tapapillary retinal haemangioma. Acta Ophthalmol Scand 2007; 85: 114–116.

51. Meyerle-Catherine B, Bailay FK, Diana I et al. Intravitreal bevacizumab for retinal angiomatous proliferation. Retina 2007; 27: 451–457.

52. Li EC, Davis LE. Zoledronic acid: A new parenteral bisphosphonate. Clin Ther 2003; 25: 2666–2708.

53. Wood JM, Bonjean K, Ruetz S et al. Novel anti-angiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid, a potent inhibitor of bone resorption. J Pharmacol Exp Ther 2002; 302: 1055–1061.

54. Hasmim M, Bieler G, Rüegg C. Zoledronic acid inhibits endothelial cell adhesion, migration and survival through the suppression of multiple, prenylation-dependent signaling pathways. J Thromb Haemost 2007; 5: 166–173.

55. Bellahcene A, Chaplet M, Bonjean K et al. Zoledronic acid inhibits alpha-be-

ta3 and alpha-beta5 integrin cell surface expression in endothelial cells. Endothelium 2007; 14: 123–130.

56. Giraudo E, Inoue M, Hanahan D. An amino-bisphosphonate targets MMP-9-expressing macrophages and angiogenesis to impair cervical carcinogenesis. J Clin Invest 2004; 114: 623–633.

57. Croucher PJ, De Raeye H, Perry M 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: 482–492.

58. Fournier P, Boissier S, Filleul S et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. Cancer Res 2002; 2: 6538–6544.

59. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J et al.: Kostní nádorová choroba. Praha: Grada Publishing 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: 1055–1061.

61. Loo WJ, Lanigan SW. Recent advances in laser therapy for the treatment of cutaneous vascular disorders. Lasers Med Sci 2002; 17: 9–12.

62. Winter H, Drager E, Sterry W. Sclerotherapy for treatment of hemangiomas. Dermatol Surg 2000; 26: 105–108.

63. Geh JLC, Geh VSY, Jemec B et al. Surgical treatment of periocular hemangiomas. A single center experience. Plast Reconstr Surg 2007; 119: 1553–1562.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 3. 1. 2008

Přijato po recenzi: 19. 3. 2008

www.praktickagynekologie.cz