



Liviana Fontanel, Laura Premoli, Alessandra Cantarelli, Attilia Bianchi, Sara Feltre, Paolo Radice, Simone Donati

*Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università dell'Insubria, Varese
Scuola di Specializzazione in Oftalmologia, Università di Brescia
U.O.C. Oculistica, Azienda Ospedaliero Universitaria ASST Sette Laghi, Varese*

Caso clinico pediatrico: quando l'ostruzione congenita del dotto nasolacrimale non è la risposta...

Abstract: *Riportiamo il caso di un paziente di 3 mesi di vita con una sospetta ostruzione congenita del dotto nasolacrimale destro, che ha necessitato di approfondimento diagnostico per la comparsa di una massa bluastro, rilevata, inferiormente al canto nasale. L'esecuzione di un'ecografia dei tessuti molli con ecocolordoppler e una RMN encefalo con studio orbite ci ha condotto alla diagnosi di emangioma infantile (IH) profondo periorbitario extraconale, una neoplasia benigna comune in età pediatrica, caratterizzata un'anomala proliferazione clonale di cellule endoteliali vascolari, che generalmente va incontro ad una regressione spontanea attorno ai 5 anni di età. Tuttavia, considerando la posizione e lo stadio iniziale della lesione, si è deciso di sottoporre il paziente al trattamento con soluzione orale a base di Propanololo Cloridrato, allo scopo di ridurne le dimensioni e il rischio di complicanze.*

Keywords: *Emangioma infantile profondo, Epifora, Neonato, Propanololo Cloridrato orale, Dacriocistocele.*

Introduzione

L'emangioma infantile (IH) è la più comune neoplasia benigna in età pediatrica ed è caratterizzato da una proliferazione clonale anomala di cellule endoteliali vascolari. Esso generalmente non è presente alla nascita, ma compare durante le prime settimane di vita, presenta una rapida crescita iniziale (1), e successivamente va incontro ad un'involuzione spontanea entro i 5-10 anni. Vista la sua storia naturale, la gran parte degli emangiomi infantili non richiede trattamento, che risulta indicato soltanto in presenza di complicanze (2).

Il 12% dei casi di emangioma infantile insorge nella regione periorbitaria (2) ed espone il

paziente al rischio di complicanze oculari, che includono: l'ambliopia, dovuta ad astigmatismo indotto, a strabismo, oppure ad ostruzione dell'asse visivo causata da eventuale ptosi, l'ostruzione del dotto nasolacrimale, la compressione delle strutture intraorbitarie, incluso il nervo ottico, e l'ulcerazione (3),(4).

Riportiamo qui di seguito il caso di un paziente pediatrico presentatosi con una sospetta ostruzione del dotto nasolacrimale e che ha necessitato di approfondimento diagnostico.

Caso clinico

Un paziente di tre mesi di vita è giunto in visita

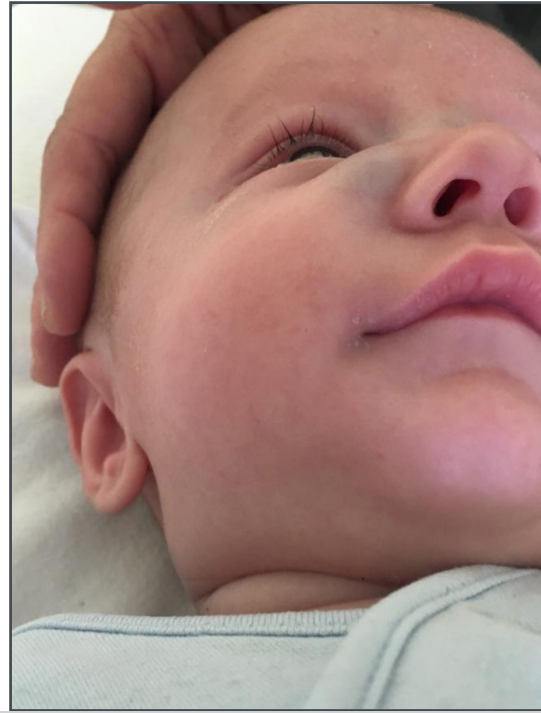


Figura 1 - Massa bluastro, rilevata, di consistenza teso-elastica, inferiormente al canto mediale destro del piccolo paziente.

presso l'Ambulatorio di Oftalmologia Pediatrica della nostra struttura, poiché i genitori hanno notato epifora e secrezioni perioculari nell'occhio destro da circa un mese.

Dall'anamnesi raccolta dai genitori, è emerso che il piccolo era nato prematuro, a 31+1 settimane di gestazione, con ritardo di crescita intrauterina e rottura prematura delle membrane amniocoriali. Alla nascita, il bambino pesava 1.6 kg e aveva manifestato un distress respiratorio che si è risolto dopo un breve ricovero in terapia intensiva neonatale.

Alla prima valutazione oculistica, è stato descritto un lieve gonfiore al canto nasale destro, in corrispondenza della regione del sacco lacrimale e, alla digitopressione sullo stesso, si apprezzava un reflusso di materiale mucopurulento dal puntino lacrimale inferiore; all'esame del segmento anteriore e del fundus oculi non è stata rilevata alcuna anomalia.

Fatta diagnosi di ostruzione congenita del dotto nasolacrimale, si è consigliato ai genitori di eseguire massaggi idrostatici del sacco lacrimale

destro, 3 spinte 5 volte al giorno.

Alla visita di controllo dopo circa un mese, il paziente presentava una massa bluastro, rilevata, di consistenza teso-elastica, inferiormente al canto mediale destro (Fig. 1) e i genitori riferivano la persistenza della sintomatologia, associata all'insorgenza di un respiro russante. Il sospetto diagnostico è stato quindi orientato verso un dacriocistocele e sono stati richiesti una valutazione otorinolaringoiatrica e un'ecografia dei tessuti molli con ecocolordoppler. La fibrosocopia nasale ha mostrato vie aeree superiori indenni, in assenza di cisti, neoformazioni e teleangectasie. L'ecografia dei tessuti molli (Fig. 2), invece, ha rivelato la presenza di una formazione ovalare ipoecogena in sede paranasale destra, dotata di componente reticolare iperecogena al suo interno e dimensioni pari a 14x8x13 mm; i margini erano ben definiti, senza segni di infiltrazione dei tessuti circostanti. L'ecocolordoppler (Fig. 3) ha evidenziato la natura vascolare della neoformazione, mostrando la presenza di un flusso turbolento, più evidente

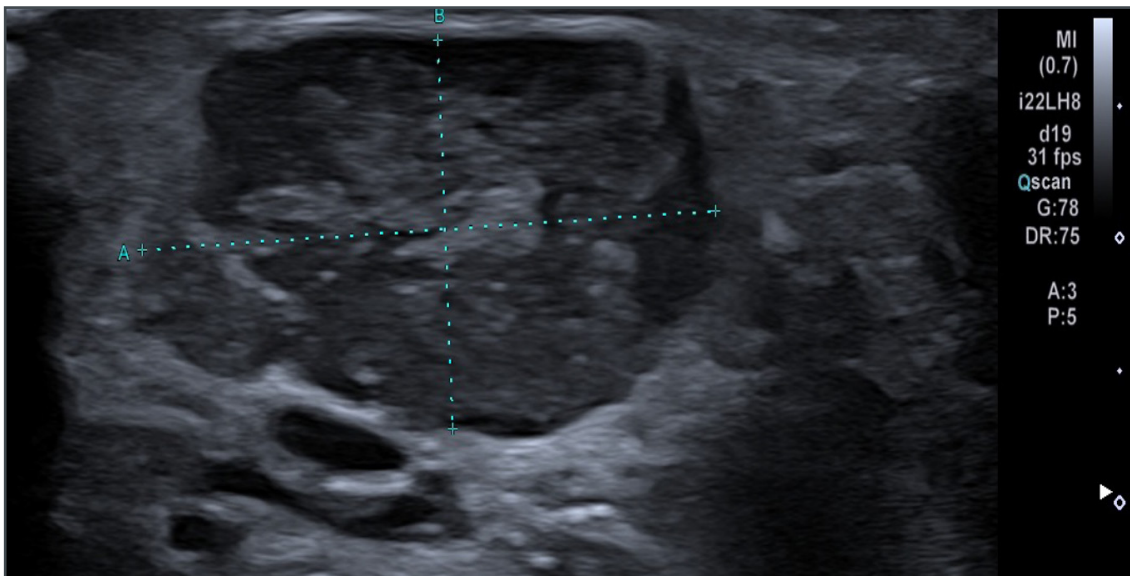


Figura 2 - Ecografia dei tessuti molli. L'esame mostra una formazione ovoidale ipoecogena in sede para-nasale destra, di dimensioni pari a 14x8x13 mm, dotata di componente reticolare iperecogena al suo interno e margini ben definiti, in assenza di segni di infiltrazione dei tessuti circostanti.

all'esecuzione della manovra di Valsalva.

Dopo aver discusso il caso con il collega chirurgo vascolare, è stata prescritta una RMN encefalo con studio orbite, che ha rilevato una massa ipointensa nelle sequenze T1 (Fig. 4), che entrava in contatto con la parete anteriore del seno mascellare, senza infiltrarla. Le sequenze STIR (Fig. 5) mostravano una lesione iperintensa in contatto con la radice nasale, in presenza di fossa nasale libera e assenza di alterazioni di segnale sinusali.

La clinica e l'imaging hanno quindi portato alla diagnosi di emangioma infantile (IH) profondo periorbitario extraconale e, considerata la sua posizione e il suo stadio iniziale, si è deciso di sottoporre il paziente al trattamento di prima linea, con soluzione orale a base di Propanololo Cloridrato, previa valutazione cardiologica e pneumologica, visto il distress respiratorio manifestato alla nascita.

La prima somministrazione di Propanololo Cloridrato 1 mg/kg per 2 volte al dì è avvenuta in regime di day hospital, per monitorare i parametri vitali del paziente ed escludere l'insorgenza

di eventuali effetti avversi sistemici; il paziente ha successivamente continuato il trattamento al domicilio, e dopo i primi 7 giorni, ha aumentato il dosaggio a 1.5 mg/kg per 2 volte al dì. Il trattamento è stato ben tollerato dal paziente. Attendiamo ora la progressiva regressione della neoformazione nel corso del follow up.

Discussione e conclusioni

L'IH colpisce il 4.5% dei neonati e presenta un'incidenza maggiore nel sesso femminile e nella razza caucasica (5). I principali fattori di rischio per l'insorgenza di IH comprendono: parto pretermine, basso peso alla nascita, gravidanze multiple, terapia con progesterone e storia familiare di IH (6).

Ad oggi, la patogenesi dell'IH non è chiara, ma si ipotizza sia legata ad una risposta aberrante delle cellule staminali pluripotenti a stimoli come l'ipossia e il sistema renina-angiotensina (7).

Dal punto di vista istologico, si tratta di un amartoma, costituito da canali vascolari anastomotici rivestiti da cellule endoteliali e periciti.

L'IH non è delimitato da una capsula, perciò

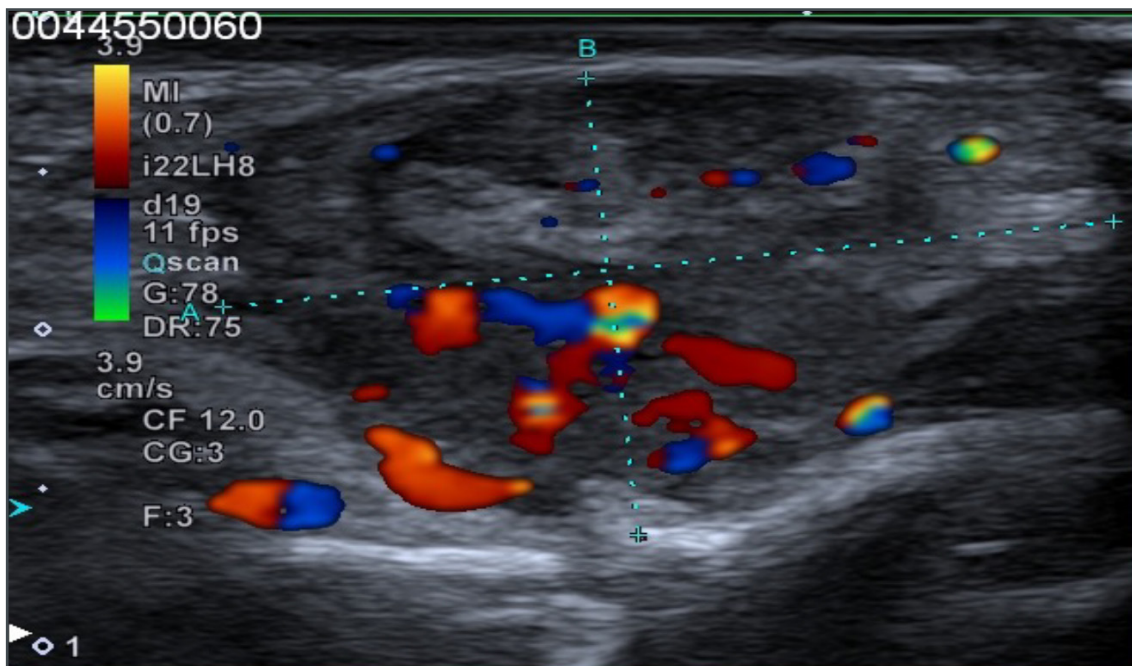


Figura 3 - Ecocolor Doppler. L'esame rivela la presenza di un flusso vascolare turbolento all'interno della lesione, più evidente all'esecuzione della manovra di Valsalva.

presenta la tendenza ad infiltrare i tessuti circostanti (8).

La storia naturale dell'IH è ben nota e include una fase proliferativa, distinta a sua volta in precoce e tardiva, e una fase involutiva.

La fase proliferativa precoce si verifica nei primi 3-5 mesi di vita e comprende una rapida crescita di cellule endoteliali immature, fino al raggiungimento di circa l'80% della dimensione finale dell'emangioma.

La fase proliferativa tardiva, invece, comincia attorno ai 5 mesi di vita, si completa solitamente ai 9-12 mesi ed è caratterizzata da una crescita cellulare più lenta, che in alcuni casi può estendersi anche oltre i 36 mesi (7). Successivamente, a partire dall'anno di età, comincia la fase involutiva, in cui si verifica l'apoptosi delle cellule endoteliali, associata a deposizione di tessuto fibroadiposo che sostituisce la lesione (9).

Gli emangiomi infantili possono insorgere isolati o multipli, hanno dimensioni variabili e una presentazione clinica differente in base alla loro localizzazione.

L'IH superficiale, detto "nevo a fragola", si localizza nell'epidermide e nel derma superficiale e si presenta come una placca lobulata di colore rosso vivo; l'IH profondo è localizzato nel derma più profondo e nel tessuto sottocutaneo e può apparire come un nodulo rilevato di colorito bluastrò oppure risultare invisibile all'ispezione. Le lesioni miste, invece, coinvolgono sia il derma che i tessuti sottocutanei e possono presentare le peculiarità di entrambe le tipologie (10).

Una caratteristica clinica dell'IH è un aumento delle dimensioni o un cambiamento di colore in blu scuro durante il pianto o lo sforzo del bambino, dovute all'accumulo di sangue deossigenato. Questa condizione è tipica di lesioni caratterizzate da anomalie vascolari, ma non è patognomica di IH (8).

Gli emangiomi periorbitali possono essere ulteriormente differenziati in base alla loro posizione rispetto all'orbita. Si distinguono, infatti, gli IH palpebrali (localizzati anteriormente al bulbo oculare), gli IH extraconali (sviluppati all'interno dell'orbita, ma esternamente ai muscoli extrao-

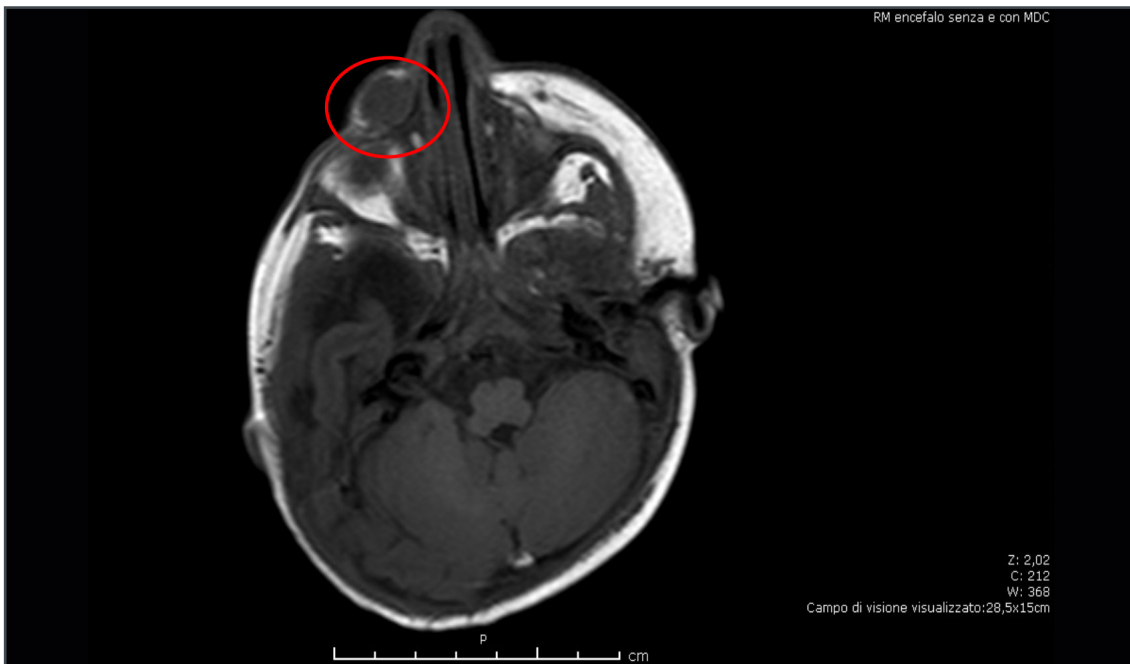


Figura 4 - RMN encefalo con studio orbite, sequenze pesate in T1. L'esame evidenzia una massa ipointensa in contatto con la parete anteriore del seno mascellare, senza infiltrazione della stessa.

culari) e gli IH intraconali (posti all'interno del cono muscolare) (11).

È importante differenziare l'emangioma infantile da altre neoformazioni di aspetto simile, che si presentano come un nodulo sottocutaneo bluastro, quali linfangiomi, malformazioni artero-venose, dacriocèle, mucocele, meningocele e meningoencefalocele. Inoltre, le lesioni che causano proptosi a rapida insorgenza possono mimare il rhabdomyosarcoma (3),(8).

La diagnosi di IH non è solamente clinica, ma si avvale di fondamentali tecniche di imaging, quali ecografia, ecocolordoppler, TC e RMN. In ecografia gli emangiomi appaiono come masse irregolari, dotate di un'ecogenicità variabile da bassa a media, associate ad alcuni picchi di iperecogenicità al loro interno, causati dalla presenza di setti. L'ecocolordoppler permette, invece, di individuare la presenza di un flusso sanguigno all'interno della lesione. La TC consente di evidenziare la precisa localizzazione degli emangiomi all'interno dell'orbita, e li rileva come masse di aspetto più o meno irregola-

re, che risultano più evidenti con l'impiego del mezzo di contrasto; le calcificazioni e l'erosione ossea sono molto rari. Alla RMN, gli emangiomi appaiono ipointensi nelle sequenze pesate in T1 e iperintensi in T2, risultano più visibili con l'utilizzo del gadolinio e si apprezzano maggiormente nelle sequenze STIR con soppressione del grasso (8),(9). Gli emangiomi infantili risultano nella gran parte dei casi asintomatici e vanno spontaneamente incontro ad involuzione, senza lasciare sequele, perciò non richiedono trattamento. Le indicazioni alla terapia includono condizioni pericolose per la sopravvivenza (ostruzione delle vie aeree per effetto massa, compressione delle strutture nervose, compromissione cardiaca o disfunzione epatica causate da emangioma ad alto flusso, ipotiroidismo severo), compromissione funzionale dei distretti contigui alla lesione (alterazioni visive, uditive o limitazione alla nutrizione) oppure emangiomi che presentano ulcerazione, e sanguinamento ricorrente (1), (9), (12).

Tra le alterazioni visive associate all'IH, va sot-



Figura 5 - RMN encefalo con studio orbite, sequenze STIR. L'esame mostra una lesione iperintensa in contatto con la radice nasale, in presenza di fossa nasale libera e assenza di alterazioni di segnale sinusali.

tolineato il rischio di ambliopia profonda, che può determinare una deprivazione visiva grave e permanente. È fondamentale monitorare questi pazienti per identificare eventuali cambiamenti nella preferenza di fissazione, insorgenza di strabismo o segni di ambliopia, per capire quando è necessario iniziare un trattamento anti-ambliopico e una terapia per l'IH (8),(13). La chirurgia dello strabismo viene solitamente ritardata fino al completamento della terapia contro l'ambliopia e alla regressione dell'emangioma, per ridurre il rischio di complicanze emorragiche ed avere una migliore prevedibilità del risultato chirurgico; inoltre, spesso lo strabismo si risolve con la regressione del tumore e la chirurgia non è necessaria (13). L'IH profondo e misto presentano una probabilità circa tre volte maggiore di causare un'ostruzione dell'asse visivo o un danno funzionale all'occhio rispetto all'IH superficiale (2).

Nel 2008, Léauté-Labrèze e colleghi hanno reso noto quanto il propranololo, β -bloccante non selettivo utilizzato da decenni per trattare i disturbi

cardiaci nei bambini, fosse efficace e ben tollerato nella gestione dell'IH (14). Il Propranololo Cloridrato in soluzione orale è diventato ben presto il trattamento di prima linea per l'IH, nonostante il suo meccanismo d'azione sia tutt'oggi sconosciuto. Si ipotizza che la vasocostrizione, l'inibizione dell'angiogenesi, la regolazione del sistema renina-angiotensina e l'inibizione della produzione di ossido nitrico abbiano un ruolo nell'effetto terapeutico di questo farmaco sull'IH. È stato, infatti, dimostrato che i recettori β 2-adrenergici sono presenti nelle cellule endoteliali dell'IH in fase proliferativa e che il VEGF (vascular endothelial growth factor) viene soppresso quando il recettore β -adrenergico è bloccato. È stato anche suggerito che il propranololo possa impedire la differenziazione delle cellule staminali in cellule endoteliali o periciti, ridurre la contrattilità dei periciti e promuovere l'adipogenesi (1).

Una valutazione cardiologica e polmonare risultano utili nel paziente candidato ad iniziare un trattamento con propranololo, per escludere

eventuali controindicazioni sistemiche (bradicardia sinusale, ipotensione, blocco cardiaco superiore al primo grado, insufficienza cardiaca, asma bronchiale), come anche un monitoraggio intraospedaliero alla prima somministrazione (12),(15). Tra gli effetti avversi di questo trattamento, infatti, si annoverano bradicardia, ipotensione, vasocostrizione, disturbi del sonno, broncospasmo e, meno comunemente, ipoglicemia, il cui rischio di può essere ridotto al minimo effettuando la somministrazione in concomitanza con il pasto (15),(16). Il dosaggio della terapia può variare in base alla risposta e si raccomanda un follow up mensile fino ai primi segni di involuzione, e successivamente ogni 3 mesi, fino al termine del trattamento (12).

Il Timololo Maleato 0,5%, anch'esso β -bloccante non selettivo, rappresenta un trattamento topico ben tollerato, sicuro ed efficace per l'IH superficiale. Viene applicato sulla lesione due volte al giorno per tutta la fase proliferativa dell'IH e, una volta ottenuta la regressione, la somministrazione viene ridotta gradualmente, per evitare un rebound. Gli eventi avversi sono poco frequenti, per lo più locali e lievi; tuttavia, in rari casi è stato documentato l'assorbimento sistemico, associato ad effetti collaterali simili a quelli del propanololo (8),(16).

Per decenni, i corticosteroidi sistemici sono stati il cardine del trattamento dell'IH, ma sono stati ampiamente sostituiti dal propanololo poiché ha dimostrato una maggior efficacia ed un profilo di effetti collaterali più favorevole. Tuttavia, i corticosteroidi possono essere utilizzati per il trattamento in caso di controindicazioni o risposta inadeguata al propanololo orale, anche in combinazione ad esso, nonostante la loro vasta gamma di effetti collaterali.

Anche il Sirolimus, inibitore di mTOR (mammalian target of Rapamycin), rappresenta un'alternativa o un'aggiunta terapeutica al propanololo.

Si tratta di un immunosoppressore in grado di indurre una riduzione della differenziazione delle cellule staminali e bloccare la vasculogenesi e la proliferazione endoteliale (16). Tuttavia, in letteratura mancano studi sul profilo di sicurezza del Sirolimus nelle popolazioni pediatriche. Gli effetti indesiderati a cui è più comunemente associato comprendono nausea, affaticamento, mal di testa, afte orali, acne, iperlipidemia, neutropenia ipoglicemia ed epatotossicità (17). La resezione chirurgica di un IH durante la fase proliferativa non è generalmente necessaria e talvolta è sconsigliata, data la giovane età dei pazienti e l'intensa vascolarizzazione del tumore, che si associano ad un maggior rischio anestesilogico, una cospicua emorragia e una possibile compromissione funzionale dovuta a lesioni iatrogene.

La resezione viene quindi utilizzata soltanto in caso di controindicazione o fallimento della terapia farmacologica, compressione o ulcerazione. Solitamente l'intervento viene eseguito dopo i 3 anni di età, in modo che il tumore abbia avuto il tempo di evolvere, facilitando la procedura chirurgica e migliorando il risultato estetico finale (1). Inoltre, la resezione completa spesso risulta difficoltosa, a causa della natura non capsulata della lesione, e la principale complicanza dell'intervento chirurgico è la lesione iatrogena al muscolo elevatore o alla sua aponeurosi (8). Infine, l'embolizzazione può essere presa in considerazione nelle lesioni resistenti alla terapia medica, che causano compromissione d'organo o insufficienza cardiaca e sono inadatte alla chirurgia (16).

Questa procedura, se eseguita prima della resezione chirurgica, riduce la perdita di sangue intraoperatoria e aiuta a delimitare il tessuto sano dal tessuto tumorale, poiché induce una reazione infiammatoria acuta che crea edema all'interno e intorno alla lesione: questa demar-

cazione consente al chirurgo di resecare efficacemente i margini dell'emangioma (18).

In conclusione, è importante saper identificare l'IH, poiché in alcuni pazienti è necessario effettuare un trattamento precoce. In questi casi, l'approccio multidisciplinare, che coin-

volge oftalmologi, otorinolaringoiatri, chirurghi vascolari e oncologi è fondamentale per una corretta gestione dei piccoli pazienti affetti da IH complicati. Dal punto di vista oculistico, particolare attenzione dovrebbe essere prestata alla valutazione del rischio di ambliopia.

REFERENCES

1. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ, Cohen BA, Antaya RJ, et al. Diagnosis and management of infantile Hemangioma. *Pediatrics*. 2015;136(4):e1060–104.
2. Zhao J, Huang AH, Rainer BM, Kryatova MS, Eghrari AO, Wang J, et al. Periocular infantile hemangiomas: Characteristics, ocular sequelae, and outcomes. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(6):830–4.
3. Bonafede L, Go M, Cheng J, Belcastro AA, Bellet JS, Gabr H, et al. Periocular infantile hemangioma masquerading as dacryocoele. *J AAPOS [Internet]*. 2020;24(5):326–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2020.07.001>
4. Ceisler E, Blei F. Ophthalmic issues in hemangiomas of infancy. *Lymphat Res Biol*. 2003;1(4):321–30.
5. Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet [Internet]*. 2017;390(10089):85–94. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00645-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00645-0)
6. Ding Y, Zhan J, Shi Z, Yu R, Xiang F, Jing X. Risk factors for infantile hemangioma : a meta analysis. *World J Pediatr [Internet]*. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00327-2>
7. Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF, Wargon O, Wong LCF. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2021;85(6):1379–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.08.019>
8. Koka K, Patel BC. Capillary Infantile Hemangiomas. *StatPearls [Internet]*. 2019; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30855837>
9. Tavakoli M, Yadegari S, Mosallaei M, Aletaha M, Salour H, Lee W. Infantile periocular hemangioma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2017;12(2):205–11.
10. Smith CJF, Friedlander SF, Guma M, Kavanaugh A, Chambers CD. Infantile Hemangiomas: An Updated Review on Risk Factors, Pathogenesis, and Treatment. *Birth Defects Res*. 2017;109(11):809–15.
11. Spence-Shishido AA, Good W V, Baselga E, Frieden IJ. Hemangiomas and the eye. *Clin Dermatol*. 2015;33(2):170–82.
12. Smithson SL, Rademaker M, Adams S, Bade S, Bekhor P, Davidson S, et al. Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. *Australas J Dermatol*. 2017;58(2):155–9.
13. Setabutr P, Bang G. Periocular capillary hemangiomas: Indications and options for treatment. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010;17(2):121.
14. Christine Léauté-Labrèze MD, Eric Dumas de la Roque MD, Thomas Hubiche MD, Franck Boralevi, M.D. PD. Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2649–51.
15. Naughton A, Ong AY, Hildebrand GD. Safe and effective treatment of intracranial infantile hemangiomas with beta-blockers. *Pediatr Rep*. 2021;13(3):347–56.
16. Sebaratnam DF, Rodríguez Bandera A I., Wong LCF, Wargon O. Infantile hemangioma. Part 2: Management. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2021;85(6):1395–404. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.08.020>
17. Dávila-Osorio VL, Iznardo H, Roé E, Puig L, Baselga E. Propranolol-resistant infantile hemangioma successfully treated with sirolimus. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(4):684–6.
18. Menapace D, Mitkov M, Towbin R, Hogeling M. The changing face of complicated infantile hemangioma treatment. *Pediatr Radiol [Internet]*. 2016;46(11):1494–506. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-016-3643-6>