

Patogenesi degli emangiomi infantili e meccanismo d'azione del propranololo

L. Filippi

Neonatal Intensive Care Unit "A.Meyer" University Children's Hospital

Gli emangiomi infantili (IHs) rappresentano il tumore benigno più frequente dell'infanzia, interessando il 5-10% di tutti i neonati, con una predilezione 3:1 per il sesso femminile, ed una incidenza significativamente superiore (fino al 30%) nei neonati prematuri.

La patogenesi degli IHs non è stata ancora completamente chiarita. Al momento, esistono alcune differenti teorie, che includono l'ipotesi di una mutazione somatica in una cellula staminale precursore in un gene critico capace di indurre angiogenesi, o l'ipotesi di una embolizzazione di tessuti fetali da parte di cellule di origine placentare. Dato interessante, le cellule staminali emangioma-derivati sono capaci di riprodurre lesioni emangioma-like in topi immunodeficienti, suggerendo così l'origine degli IHs da parte di queste cellule. Recentemente, tuttavia, l'ipossia è stata ipotizzata giocare un ruolo centrale nella patogenesi degli IHs. La più alta incidenza in neonati di basso peso alla nascita con insufficienza placentare, la forte correlazione con anomalie placentari responsabili di disturbi della circolazione placentare, e la associazione tra IHs e la Retinopatia del Prematuro (ROP), una malattia retinica caratterizzata da una neo-vascolarizzazione indotta dall'ipossia, ha suggerito che queste lesioni siano intrinsecamente ipossiche e che gli IHs possano rappresentare un tentativo di rivascularizzazione di aree tessutali relativamente ipossiche. L'analisi istologica ha mostrato che l'endotelio sia degli IHs sia dei neo-vasi retinici nella ROP condividono la espressione di GLUT1. In entrambe queste patologie la neo-vascolarizzazione è guidata da alti livelli di fattori proangiogenici quali il VEGF o le matrix metalloproteinases (MMPs), come confermato dalla osservazione che le concentrazioni sieriche di VEGF e urinarie di MMP-9 in bambini con IHs proliferativi sono decisamente più elevati rispetto ai pazienti con emangiomi involventi.

A livello locale, anche l'ossido nitrico (NO) gioca un importante ruolo nella modulazione paracrina del tono microvascolare e del flusso ematico, attraverso il suo potente effetto vasodilatante.

Il coinvolgimento delle vie di trasduzione del sistema β -adrenergico nello sviluppo degli IHs attraverso la via β_2 -AR-proteina G stimolatoria-accumulo di cAMP, è stata recentemente ben chiarita, e questi meccanismi sono alla base della evidente efficacia terapeutica del propranololo.

La maggior parte degli IHs sono piccoli e non espongono a rischi, e destinati alla regressione spontanea, ma il trattamento è imperativo quando essi crescono in modo drammatico, distruggono o comprimono organi vitali. Fin dal 2008, un ampio numero di studi ha riportato una inattesa rapida regressione degli IHs in bambini trattati con propranololo. Molte ricerche hanno dimostrato che la espressione dei principali fattori di crescita proangiogenici (VEGF in testa) è down-regolata dal propranololo in modo dose-dipendente e, recentemente, una significativa riduzione dei livelli sierici di VEGF è stata osservata in bambini dopo un mese di trattamento orale con propranololo; anche la escrezione urinaria di MMP-9 è stata trovata essere significativamente attenuata dal propranololo. Il propranololo è inoltre capace di ridurre in modo dose-dipendente il richiamo di cellule staminali ematopoietiche. Infine, il propranololo induce una significativa riduzione dell'espressione di eNOS.

In conclusione, la complessa rete di fattori proangiogenici coinvolti nella patogenesi degli IHs si sta gradualmente chiarendo. Tuttavia, molti aspetti rimangono da chiarire. In primo luogo, la natura del legame chimico che lega l'ipossia e la attivazione dei β_2 -ARs non è chiaro. L'ipossia tissutale è solitamente caratterizzata da aumentati livelli plasmatici di NE, soprattutto attraverso il rilascio abbondante di NE dalle terminazioni dei nervi simpatici. E' pertanto probabile che anche all'interno

degli IHs, come recentemente dimostrato nel cancro, i livelli di catecolamine siano alti e possano indurre la espressione β -AR-mediata di VEGF. Inoltre, recentemente, non solo i β_2 , ma anche i β_3 -ARs sono stati osservati espressi nelle diverse fasi evolutive degli IHs. Finora nessuno studio ha valutato il ruolo dei β_3 -ARs negli IHs, ma recentemente uno studio ha mostrato in cellule staminali derivate da emangioma, che i β_3 -ARs sono il sottotipo di β -ARs più espresso, mentre in un altro studio non erano stati osservati in cellule endoteliali umane mature di IH. Questa osservazione, insieme con l'importanza dei β_3 -ARs nel promuovere la attivazione di eNOS e la conseguente vasodilatazione, suggeriscono che anche questo tipo di β -ARs partecipi alla crescita degli IHs.