



İnfanfil Hemanjiomlu Hastalarımızda Propranolol Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Arzu Akyay

Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği, Elazığ

Özet

Amaç: İnfantil hemanjiomlar (İH) infant döneminde en sık görülen iyi huylu vasküler tümörlerdir. Organ basısı, kanama, enfeksiyon, ülserasyon ve kozmetik sorunlar oluşturmeyen İH'lı olgularda herhangi bir tedavi önerilmezken, ancak sayılan problemleri olan hastalarda tümör boyutunda küçülmeyi sağlamak ve komplikasyonları ortadan kaldırmak amacıyla kortikosteroidler, propranolol, alfa-interferon, vinkristin, lazer cerrahi veya konvansiyonel cerrahi kullanılabilecek tedavi yöntemlerindedir. Çalışmamızda propranolol tedavisi alan İH'lı hastaların klinik yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, bir buçuk yıl içinde Çocuk Hematoloji Kliniğimize infanfil hemanjiom nedeniyle başvuran, İH'nın fonksiyonel kısıtlanma, kanama veya kozmetik problem oluşturduğu 6 İH olgusu klinik bulguları ve propranolol tedavisine verdikleri yanıtlar açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya yaşları 2 ay-5 yaş arası 6 hasta (5 kız, 1 erkek) alındı. Kardiyolojik değerlendirmelerin ardından propranolol tedavisine, hastanede kan şekeri, nabız ve tansiyon takipleri yapılarak, 0.5 mg/kg/gün dozundan başlandı. Yan etki yoksa 2. gün propranolol dozu 2 mg/kg/gün'e çıkarıldı ve izlem sonunda problemi olmayan hastalar üçüncü günün sabahında taburcu edildi. Hastalar başlangıçta haftalık, sonra 15 günde bir, daha sonra da ayda bir kontrole çağrılarak değerlendirildi. Bütün hastalarda ilk 2 ay içinde hemanjiom rengi ve kalınlığı açısından düzelmeye başladığı tespit edildi. Hiçbir hastada ciddi yan etki görülmedi.

Sonuç: Sonuç olarak propranolol, yan etkisinin az olması, iyi tolere edilmesi ve etkililiği ile İH tedavisinde ilk seçenek olarak güvenle kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: İnfantil Hemanjiom; Propranolol; Tedavi Yanıtı.

Evaluation of the Therapeutic Effect of Propranolol Treatment in Our Patients with Infantile Hemangioma

Abstract

Aim: Infantile hemangiomas (IH) are the most common vascular tumors of infancy. Any treatment is not recommended to cases with IH without vital organ compression, bleeding, infection, ulceration and cosmetic problems. However, corticosteroids, propranolol, alpha-interferon, vincristine, laser surgery, or conventional surgery can be used to patients with mentioned problems in order to reduce tumor size and to eliminate complications.

Material and Methods: In this study, six IH patients who had functional impairment hemorrhage, and cosmetic problems were evaluated in terms of clinical findings and responses to propranolol treatment during 1.5-year period at our pediatric hematology clinic.

Results: Six children (5 female, 1 male; 2 months to 5 years old) were included in the study. After cardiologic evaluation, propranolol treatment was started with the dose of 0.5 mg/kg/day by evaluating levels of blood sugar, pulses and blood pressures at the hospital. If no side effects were observed, propranolol dose was increased to the dose of 2 mg/kg/day by second day, and the patients without any problem were discharged on the morning of the third day. Initially, patients were followed by weekly, and then biweekly and monthly. It was found that all hemangiomas started to regress in terms of color and thickness during the first 2 months of the treatment. No serious side effects were seen in any patients.

Conclusion: As a result, propranolol can be used safely as a first line treatment in IH with less side effects, well tolerability, and effectiveness.

Key Words: Infantile Hemangiomas; Propranolol; Treatment Response.

GİRİŞ

İnfanfil hemanjiomlar (İH) çocukluk çağında görülen benign vasküler tümörlerdir. İH'ların çoğu cilt ve cilt altı dokuyu tutar ve sonuçta sorun oluşturmaz kendiliğinden geriler. Ancak İH'ların yaklaşık %10'u hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir, özellikle yüzde yerleşenler kozmetik ve psikolojik problemleri de beraberinde getirmektedirler (1). Bazı hastalarda İH'lar çok sayıda görülebilir ve cilt dışında karaciğer gibi derin dokularda da bulunabilirler (2). Organ basısı, kanama,

enfeksiyon, kozmetik nedenler ve ülserasyon gibi sorunlar oluşturmeyen İH'lı olgularda herhangi bir tedavi önerilmezken, sayılan problemleri olan hastalarda tümör boyutunda küçülmeyi sağlamak ve komplikasyonları ortadan kaldırmak amacıyla kortikosteroidler, alfa-interferon, vinkristin, lazer cerrahi veya konvansiyonel cerrahi yöntemleri kullanılagelen yöntemler olmuştur, ancak hasta yaşının azalması ile bu tedavilerin yan etkilerinin arttığı da göz önünde bulundurulmalıdır (3-5).

Oral kortikosteroidlerin Cushing sendromu, büyümede gerilik, hirsutizm, arteriyel hipertansiyon, kardiyolo-

miyopati, immun supresyon ve enfeksiyona eğilim oluşturma gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır. İn-terferon-alfa, vinkristin ve siklofosamid gibi tıbbi tedaviye kullanılan diğer ajanların da ciddi toksik etkileri mevcuttur. İH'ların medikal tedavisinde kortikosteroidler ilk seçenek olarak kullanılsa da 2008'de propranololün İH'lar üzerinde etkili olduğu tesadüfen farkedilince, bu tarihten itibaren propranolol İH tedavisinde başarılı olarak kullanılmaya başlanılmıştır (6,7). Propranolol tedavisi komplikasyon oranının düşük olması, invazif olmaması, tedaviye yanıtın iyi olması ve ucuz olması nedeniyle birçok merkezde ilk seçenek tedavi olarak kullanılmaktadır. Burada Çocuk Hematoloji Kliniğimizde propranolol tedavisi almış olan 6 İH'lı hasta klinik bulguları ve propranolol tedavisine verdikleri yanıtlar açısından değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bir buçuk yıl içinde kliniğimize İH nedeniyle başvuran, fonksiyonel kısıtlanma, kanama veya kozmetik problem oluşturan 6 İH olgusu klinik bulguları ve propranolol tedavisine verdikleri yanıtlar açısından değerlendirilmiştir. Bütün hastaların ailelerinden yazılı onam alındıktan sonra hastaların tedavi öncesi fotoğrafları çekilmiş ve kardiyovasküler herhangi bir sorunlarının olup olmadığını anlaşılması için Pediatrik Kardiyoloji Bölümü'nce değerlendirmeleri yaptırılmıştır. Başlangıçta bütün hastaların tam kan sayımları, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, abdominal ultrasonografileri değerlendirilmiş ve tedavi yan etkilerini gözlemleyebilmek amacıyla ilk iki gün hastalar hastanede yatırılarak tedavilerine başlanmıştır.

Propranolol preperatı olarak Dideral (40 mg tablet, Sanofi-Aventis) kullanılmış, Dideral tabletin dörtte biri 10 ml distile su içinde çözdürülmüş, her kullanım öncesi iyice çalkalanarak karıştırılmak şartıyla 24 saat buzdolabında saklanarak tekrar kullanılmıştır. Başlangıç dozu 0,5 mg/kg/gün (3 doza bölünerek) belirlenmiş, herhangi bir yan etki görülmezse 2. gün kademeli olarak 2 mg/kg/gün dozuna yükseltilmiştir. Kalp hızı ve kan basıncı 2 saatte, kan şekeri 8 saatte bir kontrol edilmiş, herhangi bir yan etki gözlenmezse tedaviye evde devam edilmiştir. İlk 2 hafta haftada bir, sonra iki haftada bir, daha sonra ayda bir hastalar tekrar değerlendirilmiştir. Hastalar propranolol yan etkileri açısından bilgilendirilmiş, herhangi bir sorunda hemen hastaneye başvurmaları tavsiye edilmiştir. Hastaların her başvuruda fizik muayeneleri yapılmış ve objektif değerlendirme için fotoğrafları çekilmiştir. Ayrıca doz ayarlaması için vücut ağırlıkları ölçülmüş, ilaca uyum ve yan etkiler sorgulanmıştır.

Hemanjiomların gerilemesini belirlemede lezyon boyutunda küçülme, kalınlıkta azalma ve yumuşama, renginin parlak kırmızıdan daha soluk kırmızı-kahverengiye dönmesi ve lezyon içinde yer yer tamamen normal cilt alanlarının görülmesi kriterleri kullanılmıştır.

BULGULAR

İzlenen 6 hastanın 5'i kız, 1'i erkek cinsiyette idi. Olguların tedaviye başlama yaşı 2 ay ile 5 yaş arasında değişiyordu. Dört hasta bir yaşından küçük, iki hasta ise bir yaşından büyüktü. Tedaviye başlama endikasyonları; bir hastada kozmetik neden, bir hastada enfeksiyon ve ülserasyon, bir hastada göğüste bası hissi ve ağrı, 2 hastada fonksiyon bozukluğu ve kozmetik neden, 1 hastada kanama, ülserasyon ve kozmetik nedendi. İH'nin bulunduğu bölgeler olgu 1'de burun dorsumu, olgu 2'de sağ yanak, sol göz kapağı, burun ucu ve karaciğer, olgu 3'te sol yanak, olgu 4'te sol göğüs duvarı, olgu 5'te sol üst kol ve koltuk altı, ve olgu 6'da alt dudaktı. Hastanede yatış süresince hiçbir hastada kan şekeri, nabız ve tansiyon değişikliğine rastlanmadı. Bütün hastalara iç organlardaki olası İH'yi değerlendirmek amacıyla abdominal ultrasonografi yapıldı ve 1 hastada (olgu 2) karaciğerde İH'ya rastlandı.

Bütün hastalar minimum 3 ay takip edildi (3-10 ay). Bütün hemanjiomlarda tedavi süresince renk ve kalınlık açısından ilk 2 ay içinde düzelmeye başladığı tespit edildi. Bir yaş altı çocuklar kadar bir yaşından büyük hastalarda da tedavi yanıtı iyiydi. Beş yaşındaki bir hastada (Olgu 4) bulantı şikayeti olduğu için tedaviye bir süre ara verilip tekrar başlandı. Daha sonra aynı şikayet tekrarlamadı. Diğer hastalarda hipoglisemi, bradikardi, hipotansiyon, hırıltılı solunum, diare, ajitasyon, aşırı terleme gibi herhangi bir yan etki gözlemlenmedi. Tüm hastalar 2 mg/kg/gün dozunda tedaviye devam etti ancak bir hasta (olgu 3) daha sonra taşınma nedeniyle başka bir merkezde tedavisine 3 mg/kg/gün dozuyla devam etti. Olgu 3'ün tedavisi 10. ayda ve olgu 4'ün tedavisi 8. ayda iyi yanıtlar elde edilerek kesildi. Diğer hastaların tedavileri 3-6 aylık süreçlerle devam etmektedir. Olgu 1, 2 ve 5'in tedavi öncesi ve tedavi devamında propranolole verdikleri yanıtlar Şekil 1,2 ve 3'te gösterilmiştir. Karaciğerde İH'sı olan hastanın kontrol ultrasonografilerinde hemanjiom boyutunun yaşla birlikte büyümediği ve aynı kaldığı tespit edildi. Propranolol tedavisi alan hastaların demografik bilgileri ve tedavi yanıtları Tablo 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Olgu 1'in tedavi öncesi görünümü ve propranolol tedavisine verdiği yanıtlar.



Şekil 2. Olgu 2'nin tedavi öncesi görünümü ve propranolol tedavisine verdiği yanıtlar



Şekil 3. Olgu 5'in tedavi öncesi görünümü ve propranolol tedavisine verdiği yanıtlar

Tablo 1. İnfantil hemanjiomlu olguların demografik bilgileri ve tedavi yanıtları

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 6
Tedaviye başlama yaşı	4 ay	6 ay	2 ay	5 yaş	2 ay	2 yaş
Cinsiyet	Kız	Kız	Kız	Kız	Kız	Erkek
Hemanjiom yeri	Burun dorsumu	Sağ yanak, sol göz kapağı, KC burun ucu	Sol yanak	Sol göğüs duvarı	Sol üst kol, koltuk altı	Alt dudak
Tedavi endikasyonu	Kozmetik neden	Fonksiyonel bozukluk, kozmetik neden	Kanama, enfeksiyon, kozmetik neden	Göğüste ağrı ve bası hissi	Enfeksiyon	Fonksiyon bozukluğu, kozmetik neden
Propranolol dozu	2mg/kg/g	2mg/kg/g	3mg/kg/g	2mg/kg/g	2mg/kg/g	2mg/kg/g
Tedavi yan etkisi	Yok	Yok	Yok	Bulantı	Yok	Yok
Tedavi süresi	2 ay, tedavi devam ediyor.	6 ay, tedavi devam ediyor.	10 ay, tedavi kesildi.	8 ay, tedavi kesildi.	3 ay, tedavi devam ediyor.	3,5 ay, tedavi devam ediyor.
Tedavi cevabı	2. ayda lezyonda solma, kalınlıkta azalma	Cilt lezyonlarında belirgin düzelme	Belirgin düzelme	Ağrı ve bası hissinde düzelme, hemanjiomda solma	Hemanjiomda solma, enfeksiyonda düzelme	Hemanjiomda küçülme

TARTIŞMA

İH'lar kanama, enfeksiyon, organ basısı veya fonksiyon kaybı, ülserasyon veya hayatı tehdit edici değişik komplikasyonlarla karşımıza çıkabilirler. Medikal tedavinin amacı tümör boyutunda küçülmeyi sağlamak, fonksiyon

kaybı, kanama ve diğer komplikasyonları ortadan kaldırmaktır. Propranolol kapillerlerde vazokonstrüksiyon, kapiller endotel hücrelerinde apoptozda artma ve vasküler endotelial büyüme faktörlerinde azalmaya neden olarak hemanjiomda gerilemeye neden olmaktadır (8). Propranolol verilen hastalarda yan etki olarak bronkokonstrüksiyon, bradikardi, hipotansiyon ve

hipoglisemi görülebilir, ancak şu ana kadar herhangi bir ölüm veya ağır yan etki bildirilmemiştir. Propranolol kardiyak performansta azalmaya neden olabileceği için tedaviye başlamadan önce ekokardiyografiyi içeren tam bir kardiyolojik inceleme yapılmalı ve tedavi sırasında vital bulgular yakın takip edilmelidir. Hastaların tedaviye başlamadan önce hastanede yatırılarak 48 saat gözlenmesi tavsiye edilmektedir (9).

Olgularımızın çoğunu literatürle uyumlu olarak kız hastalar ve tek lezyonu olan hastalar oluşturmaktaydı (10). Çalışmamızda 1 yaş altındaki çocuklar kadar, 18-24 aydan büyük hastalarımızda da (olgu 4 ve olgu 6) propranolol tedavisine iyi yanıtlar alınmıştır. Literatürde 1 yaş üzerinde İH'sı olan proliferatif faza geçmiş çocuklarda propranolol tedavisinin başarısı ile ilgili az sayıda veri vardır, bu konuyla ilgili geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (11,12). Propranolol tedavisi kesilen bazı hastalarda İH boyutları yeniden büyümekte ve hastalık progresyonu görülebilmektedir (11). Bizim tedavisi kesilen 2 hastamızda da hemanjiomda progresyon gözlenmedi ve tedaviye yeniden başlama ihtiyacı olmadı.

Ülsere İH'larda tedavinin bir parçası olarak lokal yara bakımı son derece önemlidir. Ülsere İH vakalarında oklüzif ve antimikrobiyal topikal kremlerin 2-3 ay kullanılması iyileşmeyi hızlandırması ve ikincil enfeksiyonların önlenmesi açısından tavsiye edilmektedir (13). Bizim bir hastamızın ülsere lezyonu mevcuttu ve o hastada epitelize edici ve antimikrobiyal krem kombinasyonu ile kısa sürede iyi sonuç alındı.

İH'da propranololün maksimum dozu 2-3 mg/kg/gün olup tedavi 6-12 ay sürdürülebilir (11). Daha düşük dozlarla başarılı sonuçların alındığı çalışmalar da mevcuttur (13). Tedaviye düşük dozlarla başlanıp hastanın tedaviye verdiği yanıt değerlendirilerek, iyi yanıt verenlerde düşük dozda devam edip cevap vermeyenlerde daha yüksek dozlara (maksimum 3mg/kg) çıkılması iyi bir yaklaşım gibi görünmektedir.

Sonuç olarak propranolol tedavisi yan etkisinin diğer tedavi seçeneklerine göre az olması, noninvazif olması, ucuz olması ve tedaviye hızlı cevap alınması ile İH tedavisinde ilk seçenek olarak güvenle kullanılabilir. Ancak propranololün optimal dozu, gerçek etki mekanizması, endikasyon genişliği konusundaki soru işaretleri hala devam etmektedir. Yakın gelecekte İH'da propranolol kullanımı ile ilgili iyi tasarlanmış randomize,

prospektif çalışmalar bu ümit verici ilacın uygun kullanımı hakkında daha net bilgiler verecektir.

24-28 Mayıs 2013'de Van'da düzenlenen 9. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresinde yazılı bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. J Am Acad Dermatol 2003;48:477-93.
2. Boon LM, Burrows PE, Paltiel HJ, Lund DP, Ezekowitz RA, Folkman J, et al. Hepatic vascular anomalies in infancy: a twenty-seven-year experience. J Pediatr 1996;129:346-54.
3. Akyüz C, Yariş N, Kutluk MT, Büyükpamukçu M. Management of cutaneous hemangiomas: a retrospective analysis of 1109 cases and comparison of conventional dose prednisolone with high-dose methylprednisolone therapy. Pediatr Hematol Oncol 2001;18:47-55.
4. Enjolras O, Brevière GM, Roger G, Tovi M, Pellegrino B, Varotti E, et al. Vincristine treatment for function- and life-threatening infantile hemangioma. Arch Pediatr 2004;11:99-107.
5. Rizzo C, Brightman L, Chapas AM, Hale EK, Cantatore-Francis JL, Bernstein LJ, et al. Outcomes of childhood hemangiomas treated with the pulsed-dye laser with dynamic cooling: a retrospective chart analysis. Dermatol Surg 2009;35:1947-54.
6. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Engl J Med 2008;12;358:2649-51.
7. Zimmermann AP, Wiegand S, Werner JA, Eivazi B. Propranolol therapy for infantile haemangiomas: review of the literature. Int J Otorhinolaryngol 2010;74:338-42.
8. Annabi B, Lachambre MP, Plouffe K, Moumdjian R, Béliveau R. Propranolol adrenergic blockade inhibits human brain endothelial cells tubulogenesis and matrix metalloproteinase-9 secretion. Pharmacol Res 2009;135:438-45.
9. Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy. N Engl J Med 2008;359:2846-47.
10. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. Pediatrics 2008;122:360-7.
11. Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. Pediatrics 2009;124:e423-31.
12. Erbay A, Sarılioğlu F, Malbora B, Yıldırım SF, Varan B, Tarcan A, et al. Propranolol for infantile hemangiomas: a preliminary report on efficacy and safety in very low birth weight infants. Turk J Pediatr 2010;52:450-6.
13. Esther H, Fischer G. Propranolol for recalcitrant ulcerated hemangioma of infancy. Pediatr Dermatol 2012;29:64-7.

Received/Başvuru: 08.06.2013, Accepted/Kabul: 19.06.2013

Correspondence/İletişim

Arzu AKYAY
Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji,
ELAZIĞ
E-mail: arzuakyay@yahoo.com

For citing/Atıf için

Akyay A. Evaluation of the therapeutic effect of propranolol treatment in our patients with infantile hemangioma. J Turgut Ozal Med Cent 2013;20:334-7. DOI: 10.7247/jtomc.2013.958