

İnfantil Hemanjiom ve Oral Propranolol Tedavisi

Mustafa Dilek¹, Mervan Bekdaş¹, Sevil Bilir Göksüğü¹, Fatih Demircioğlu², Zehra Karataş¹,
Mustafa Erkoçoğlu¹, Erol Kısmet³

ÖZET:

İnfantil hemanjiom ve oral propranolol tedavisi

İnfantil hemanjiom bebeklik döneminin en sık görülen selim tümörüdür. Tedavi endikasyonları arasında; havayolu tıkanıklıkları, ülserasyon, enfeksiyon, görme bozukluğu, emme bozukluğu gibi fonksiyon kayıplarına yol açması durumları sayılabilir. İnfantil hemanjiomun tedavisinde kortikosteroidler uzun yıllardır ilk tercih olmakla beraber son yıllarda oral propranolol de kullanılmaya başlanmıştır. Yüzün sağ tarafında geniş hemanjiomu bulunan 3 aylık hastada, propranolol tedavisi ile belirgin iyileşme sağlanmış ve güncel tedavi ile ilgili çalışmalar tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: İnfantil hemanjiom, propranolol

ABSTRACT:

Infantile hemangioma and oral propranolol therapy

Infantile hemangioma is the most common benign tumors of infancy. Common treatment indications include airway obstruction, ulceration, infection, visual impairment or feeding difficulties. Besides the steroids were the first choice in treatment of infantile hemangiomas for years, propranolol was also used in recent years.. This report presents a 3-month-old patient with infantile hemangioma in the right side of her face has been treated with oral propranolol therapy, accompanied by brief review of literature with treatment options.

Key words: Infantile hemangioma, propranolol

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2015;49(2):148-51



¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu-Türkiye

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Bolu-Türkiye

³Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Mustafa Dilek,
Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi, Gölköy,
Bolu-Türkiye

Telefon / Phone: +90-505-377-9509

E-posta / E-mail:
mustafadilek@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
2 Ekim 2014 / October 2, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance:
6 Ocak 2015 / January 6, 2015

GİRİŞ

Doğumda veya sıklıkla yaşamın ilk ayı içerisinde ortaya çıkan ve çocukluk çağının en sık selim vasküler tümörü olan infantil hemanjiomun sıklığı, yenidoğan döneminde %1-2, bebeklik döneminde ise %10 civarındadır (1). Olguların çoğunluğu sporadik olup, bazı ailelerde 5. kromozomun q kolundaki mutasyona bağlı otozomal dominant kalıtım tanımlanmıştır (2). İnfantil hemanjiomun tedavisinde önceki yıllarda steroidler sıklıkla kullanılmakla birlikte yan etkilerinden dolayı alternatif tedavi seçenekleri üzerinde durulmaktadır. Son zamanlarda oral propranolol tedavisi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (1).

OLGU

Doğumdan itibaren sağ kulak ve sağ yanakta git-tikçe büyüyen kırmızı renkte şişlik yakınması ile getirilen 3 aylık kız hastanın öz geçmişinde ve soy geçmişinde bir özellik belirtilmedi. Fizik incelemede vücut ölçüleri ve vital bulguları yaşına uygun aralıktaydı. Sağ temporal bölgeden başlayan ve sağ zigomatik bölgeye uzanan koyu kırmızı renkli, 5.5 cm x 5 cm çapında cilt altı kitle ele gelmekte olup, lezyon kapiller hemanjiomla uyumlu olarak değerlendirildi (Resim 1). Diğer sistem muayeneleri olağan sınırlarda idi. Laboratuvar değerlendirmesinde kan sayımı ve kan biyokimyası sonuçları yaşına uygun aralıktaydı. Eşlik edebilecek patolojiler açısından yapılan batın



Resim 1

ultrasonografisi ve göz muayenesi normal olarak değerlendirildi. Propranolol tedavisi planlanan hastanın yan etkiler açısından ritm bozukluğunun ve kardiyak anomalisinin olup olmadığı elektrokardiografi ve çocuk kardiyolojisi konsültasyonu ile değerlendirildi, bir patolojiye rastlanmadı. Hastaya infantil hemanjiom tanısı ile öncelikle 0.5 mg/kg/gün dozunda propranolol tedavisi oral olarak başlandı. Hasta gelişebilecek hipoglisemi, hipotansiyon, bradikardi ve bronkospazm komplikasyonları açısından 3 saat süre ile monitörize edildi. Sonrasında haftalık 0.5 mg/kg/g'lük artışlar ile 2 mg/kg/g dozuna ulaşıldı (3). Doz artırımlarında hasta vital bulgular açısından 3'er saatlik monitör takipleri ile izlendi. Aileye gelişebilecek hipoglisemi semptomları hakkında bilgi verildi, hastanın düzenli aralarla beslenmesi, ilacı günde 2 doz şeklinde ve yemekten hemen önce alması önerildi. Oral propranololün süspansiyon formunun ülkemizde bulunmamasından dolayı 40 mg tablet formu sulandırılarak hazırlanan karışımdan gerekli doz verildi. Ara kontrollerinde ilacı doğru ve düzenli bir şekilde kullanılıp kullanılmadığı sorgulandı. Yeni kilosuna göre propranolol dozu ayarlandı ve yan etkileri açısından nabız, kan basıncı ve kan şekeri ölçümü yapıldı. Lezyon boyutları değerlendirildi. Hastanın izleminde özellikle 2. aydan sonra lezyonda belirgin gerilme gözlemlendi. Tedavinin 2. yılı sonunda propranolol tedavisi kesildi (Resim 2).



Resim 2

TARTIŞMA

İnfantil hemanjiom; damar endotelinin proliferatif hamartomu olup, etyopatogenezinde GLUT 1 reseptörleri, artmış damarsal büyüme faktörleri ve fetal hayattaki koryon villus hücrelerinin uygunsuz dağılımı gibi faktörler sorumlu tutulmuşlardır. Hem anjiogenezin hem de vaskülarizasyonun infantil hemanjiom gelişmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Anjiogenezis önceden var olan damarların ve bağ dokusunun incelenmesi, damar yapısının büyüme ve gelişimi, hızlı endotel hücre göçü ve lümenleşmeyi tanımlarken; vaskülogenezis damar kök ve öncül hücrelerinden yeni damarların oluşması olarak tanımlanmaktadır (4).

Hemanjiom hayatın ilk 5 ayında hızlı bir büyümenin ardından plato dönemine girer. Takiplerinde ilk 5-7 yaşta %70'inin ciddi oranda gerilediği görülür. Hızlı büyüme döneminde immatür endotel hücrelerinde proliferasyon ve düzensiz damarlanma artışı gerçekleşmektedir. Zamanla damarlarda azalma ve olgun endotel hücrelerin artması ile spontan olarak küçülme olup, yerini fibroblastlar ile yağ ve bağ dokusu hücrelerine bırakmaktadır (5).

İnfantil hemanjiom vücudun her hangi bir bölgesinde gelişebilmesine rağmen sıklıkla baş-boyun bölgesinde görülmektedir. Özellikle kulak çevresi, burun ucu, dudak çevresi, subglottik ve trakeal lez-

yonlar obstrüksiyonlara neden olurken, periorbital bölgede olanlar optik sinir basısına, görme sorunlarına ve göz kapağı hareketlerinde kısıtlılığa yol açabilmektedirler. Ayrıca bazı lezyon tiplerinde masif kanama ve enfeksiyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmekte ve küçülme sonrası nedbe dokusu kalabilmektedir (1,6). Olgumuzda infanfil hemanjiom sağ kulak çevresinden yanak ve zigomatik bölgeye uzanan bir bölgede bulunmaktaydı.

Tedavi endikasyonları; bulunduğu bölgede fonksiyon kaybına yol açması, kanama ve/veya enfeksiyon gibi komplikasyonlara yol açması, hızlı büyüme ve çok büyük bir lezyon olması olarak sayılabilir. İnanfil hemanjiom tedavisinde kortikosteroid, propranolol, interferon alfa, siklofosfamid ve vinkristin gibi kemoterapotik ilaçların yanında lokal olarak da lazer tedavisi, intralezyonel steroid, intralezyonel propranolol ve cerrahi çıkartma gibi yöntemler kullanılmaktadır (1,6). Sistemik steroidin etkinliği ile ilgili yapılan bir meta-analize göre tedavi başarısı %84 olup, nüks oranı %36'dır (7). Ancak büyüme geriliği, hirsutizm, hipertansiyon, hiperglisemi, kardiyomyopati, immünsüpresyon ve enfeksiyona eğilim gibi çok ciddi yan etkileri nedeniyle çekinilen bir tedavi seçeneğidir (6). Steroide bağlı bu yan etkiler alternatif tedavi seçeneklerinin araştırılmasına neden olmaktadır. Obstruktif kardiyomyopati nedeniyle propranolol kullanmakta olan bir olgunun nazal hemanjiomunda belirgin gerileme gözlenmesi üzerine, propranolol yeni bir tedavi seçeneği olarak gündeme gelmiştir (8,9).

Propranolol diğer medikal ve cerrahi tedavi yöntemlere göre hipoglisemi, bradikardi, hipotansiyon gibi kısmen tolere edilebilir ve daha az sayıdaki yan etkileri nedeni ile infanfil hemanjiomun tedavisinde tercih edilmeye başlanmıştır. Ayrıca tedaviye hızlı

cevap alınması da önemli bir avantajdır. Hastamızın tedavi izlem sürecinde herhangi bir komplikasyon gözlenmemiş ve lezyonda belirgin küçülme gözlenmiştir.

Yaklaşık 50 yıldır antihipertansif tedavide kullanılan, non-selektif beta bloker olan propranololun anti-proliferatif, anti-anjiogenetik ve anti-tümöral etkileri son yılların araştırma konusu olmuştur. Erişkinlerde ayrıca cilt, kolon ve meme kanserlerinde tedavinin etkinliğini arttıran bir yöntem olarak kullanılmaktadır (10). Nöroblastom hücreleri nakledilmiş farelerde propranololun vasküler endothelial growth faktör (VEGF), metalloproteinase-2 ve metalloproteinase-9 düzeylerini düşürdüğü ve bu sayede anjiogenesisi ve tümör büyümesini azalttığı gösterilmiştir (11).

VEGF, anjiogenezis ve vaskülarizasyonda rol oynayan başlıca faktördür (12). Hemanjiom dokusundan alınan CD 133 işaretli hemanjiom kök hücre kültüründe propranololun VEGF ve basic fibroblast growth factor (bFGF) mRNA sentezini baskıladığı bildirilmiştir (13). Hemanjiom kaynaklı endotel hücrelerinde, hem beta-1 ve hem de beta-2 adrenoreseptör sentezlenmektedir. Beta agonist uyarı, VEGF ve ekstraselüler signal regulated kinase (ERK) inhibitörlerince baskılanabilmektedir. Bunlara dayanılarak propranololun temel etki mekanizmasının mitoz bölünmenin hücre içi tetiği olan ERK fosforilasyonunu engellemek olduğu düşünülmektedir (14).

Sonuç olarak; İnanfil hemanjiom oldukça sık görülen çocukluk yaş grubunun selim vasküler tümörüdür. Tedavi endikasyonu bulunan vakalarda kortikosteroidlerin yan etkilerinin fazlalığı göz önünde bulundurularak, alternatif olarak propranololun güvenli ve etkin bir tedavi aracı olduğu akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Karaca İ, Türk E, Meşe T, Demirağ B. The use of propranolol as first-step treatment of infantile hemangioma: Case Presentation. *Behcet Uz Çocuk Hast Derg* 2014; 4: 65-8.
2. Walter JW, Blei F, Anderson JL, Orlow SJ, Speer MC, Marchuk DA. Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangioma. *Am J Med Genet* 1999; 82: 77-83.
3. Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy. *The New England journal of medicine* 2008; 359: 2846; author reply -7.
4. Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics* 2013; 131: 99-108.
5. Greenberger S, Bischoff J. Pathogenesis of infantile haemangioma. *The British journal of dermatology* 2013; 169: 12-9.
6. Torun YA, Ergül AB, Dursun İ. Propranolol infanfil hemanjiomda birinci basamak tedavisi olarak kullanılabilir mi. *Dicle Medical Journal* 2011; 38: 95-7.

7. Bennett ML, Fleischer AB, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1208-13.
8. Leaute-Labreze C, Taieb A. Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences. *Annales de dermatologie et de venereologie* 2008; 135: 860-2.
9. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *The New England journal of medicine* 2008; 358: 2649-51.
10. Kozanoglu I, Yandim MK, Cincin ZB, Ozdogu H, Cakmakoglu B, Baran Y. New indication for therapeutic potential of an old well-known drug (propranolol) for multiple myeloma. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2013; 139: 327-35.
11. Xu T, Xiao X, Zheng S, Zheng J, Zhu H, Ji Y, et al. Antiangiogenic effect of propranolol on the growth of the neuroblastoma xenografts in nude mice. *Journal of pediatric surgery* 2013; 48: 2460-5.
12. Bautch VL. VEGF-directed blood vessel patterning: from cells to organism. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a006452.
13. Zhang L, Mai HM, Zheng J, Zheng JW, Wang YA, Qin ZP, et al. Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell. *International journal of clinical and experimental pathology* 2014; 7: 48-55.
14. Ji Y, Chen S, Li K, Xiao X, Zheng S, Xu T. The role of beta-adrenergic receptor signaling in the proliferation of hemangioma-derived endothelial cells. *Cell division* 2013; 8: 1.