

Hemanjiyom İçin Propranolol Tedavisi Alan Bir İnfantta Gelişen Semptomatik Hipoglisemi: Olgu Raporu ve Önlemler

Kısa başlık: Propranolol tedavisi sırasında hipoglisemi

Anahtar kelimeler: hipoglisemi, infantil hemanjiyom, propranolol

Ahu Paketçi¹, Sezer Acar¹, Korcan Demir¹, Ayhan Abacı¹, Ece Böber¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi, İZMİR, Türkiye

Yazışma:

Doç. Dr. Korcan Demir

Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi BD

Tel no: 0505 525 27 43

Hemanjiyom İçin Propranolol Tedavisi Alan Bir İnfantta Gelişen Semptomatik Hipoglisemi: Olgu Raporu ve Önlemler

Kısa başlık: Propranolol tedavisi sırasında hipoglisemi

Anahtar kelimeler: hipoglisemi, infantil hemanjiyom, propranolol

Hasta Onamı: Bu sunum için hastanın ailesinden sözlü onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir. Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Özet

İnfantil hemanjiyom erken çocukluk döneminde sık görülen benign vasküler bir tümördür. Tipik olarak küçük bir lezyon olarak başlar, ilk dokuz ayda hızla büyür ve yıllar içinde geriler. İnfantil hemanjiyom vakalarının yaklaşık %20'si kanama, ülserasyon ve obstrüksiyon nedeniyle tedavi gerektirir. Bir beta bloker olan propranolol günümüzde infantil hemanjiyom tedavisinde ilk seçenektir. Büyümeyi engellemek için olabildiğince erken başlanması, lezyonun tekrar etme riskini azaltmak için de en az bir yıl süreyle kullanılması gerekmektedir. Propranolol, etkin ve güvenilir bir tedavi olmakla birlikte, hipoglisemi ve buna bağlı konvülziyon, bradikardi, hipotansiyon, atriyoventriküler blok ve bronkospazm gibi ciddi yan etkilere neden olabilir. Bu makalede, hemanjiyoma yönelik propranolol tedavisi altında iken ciddi hipoglisemi gelişen 18 aylık (bir kız) olgunun klinik özellikleri sunulmuştur.

An Infant Who Developed Symptomatic Hypoglycemia During Propranolol Treatment for Hemangioma: Case Report and Precautions

Runnig tittle: Hypoglycemia During Propranolol Treatment

Key words: hypoglycemia , infantile hemangioma, propranolol

Informed Consent: Informed consent was obtained from the parents of the patient.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors. Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Summary

Infantile hemangioma is common benign vascular tumor in early childhood. It typically appears as a small lesion, grows rapidly during the first nine months of life, and resolves over years. Approximately 20% of cases with infantile hemangioma require treatment due to bleeding, ulceration, and obstruction. Propranolol, a beta-blocker, is the first-choice treatment for infantile hemangioma. It must be started as soon as possible to prevent growth and must be used for at least one year to reduce the risk of recurrence of the lesion. Propranolol is an effective and safe treatment, however, it may cause severe side effects such as hypoglycemia and associated convulsion, bradycardia, hypotension, atrioventricular block, and bronchospasm. In this report, we present the clinical features of an 18-month-old female infant with severe hypoglycemia under propranolol therapy for hemangioma.

Giriş

İnfanıl hemanjiyom (İH) insidansı %3-10 arasında değişen çocukluk çağının en sık görülen benign tümürüdür (1). Derin yerleşimli, yüzeysel yerleşimli veya hem derin hem de yüzeysel komponentli mikst tipte görülebilir. İH'ler proliferatif dönem, stabil dönem ve rezidü oluşum evresi olmak üzere 3 evreden oluşmaktadır. Karakteristik olarak doğum sonrası 3-12 ay arasında hızlıca büyür ve 3-7 yaşlar arasında kendiliğinden gerilerler (1,2). Bununla birlikte, kendiliğinden gerileme kozmetik açıdan tatmin edici sonuçlara ulaşmayabilir. Ayrıca ülserasyon, kanama, skar ve yaşamsal olarak önemli organlarda (solunum sistemi, gastrointestinal sistem, özefagus, göz vb.) obstrüksiyonla komplike olabilir (1,2).

İnfanıl hemanjiyomun patogenezi bilinmemekle birlikte, doku hipoksisi, plasental endotel hücrelerinin embolizasyonu, artmış anjiyojenik ve vaskülojenik aktivite sonucu geliştiği düşünülmektedir. Bu üç mekanizma birbirinden bağımsız olmadan birlikte hareket ediyor olabilir. Patogenezi ne olursa olsun, İH oluşumunun proliferatif fazında pro-anjiyojenik faktörler, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) artmış ekspresyon gösterirken, gerileme döneminde VEGF ve FGF ekspresyonunun azalması nedeniyle fonksiyonu düşüktür (2).

İlk defa 2008 yılında Le'aute'-Labre'ze ve arkadaşları (1) propranolol tedavisinin kapiller hemajiyomları küçülttüğünü gözlemlemiştir. Hemen ardından, İH'nin tedavisinde oral ve lokal kortikosteroid enjeksiyon tedavisinin yerine ilk basamakta propranolol kullanılmaya başlanmıştır (1). Propranololun İH tedavisinde etkinliği, dozu, kullanım sıklılığı, yan etki profili, kortikosteroid gibi diğer tedavi protokollere göre üstünlüğünü gösteren birçok çalışma yapılmıştır (3-6). İH'nin tedavisinde hipoglisemi ve buna bağlı konvülziyon, bradikardi, hipotansiyon, atriyoventriküler blok, bronkospazm ve bronşiyal hiperaktivite şeklinde ciddi yan etkiler görülebilir. Uyku bozukluğu, diyare, konstipasyon ve ekstermitelerde soğukluk gibi daha hafif yan etkileri de bulunmaktadır.(1,4).

Propranolol lipofilik, non-selektif bir beta blokerdir; hem beta₁ hem beta₂ adrenerjik reseptörlerde katekolaminlerin yarışmalı antagonistidir. Propranololün hipoglisemiye neden olan etki mekanizmasının beta₂ adrenerjik reseptör antagonizması olduğu düşünülmektedir (1,4). İnfantlarda görülen hipogliseminin uzun dönemde çeşitli nörolojik morbiditeler ile ilişkili olduğu bilinmektedir (1,4). İnfant ve küçük çocuklar düşük glikojen rezervleri, artmış glikoz kullanım hızları ve araya giren enfeksiyon dönemleri nedeniyle hipoglisemi açısından özellikle risk altındadır. Literatürde, propranolola bağlı hipogliseminin genellikle araya giren bir hastalık ya da zayıf oral alım sonrası ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (4,5). Bu makalede, hemanjiyom nedeni ile propranolol tedavisi almakta olan bir olgumuzda gelişen ağır hipoglisemi atağını sunmak ve propranolol tedavisinin bu önemli yan etkisine dikkat çekmeyi amaçladık.

Olgu

18 aylık bir kız olgu terleme, halsizlik, ataksik yürüme, iştahsızlık ve vücut sıcaklığının düşük olması (evde 34,5 °C ölçülmüş) şikayetleri ile hastanemiz acil polikliniğine getirildi. Son 24 saat içinde beslenmesi bozulan ve aralıklı olarak meyve suyu verilen olgunun acil serviste bakılan kan şekeri 25 mg/dl olarak saptandı. Hastanın yedi aylıktan beri hemanjiyom nedeni ile iki mg/kg/gün dozunda propranolol tedavisini kullanmakta olduğu öğrenildi.

Hastanın özgeçmişinde sağlıklı anneden zamanında G1P1 olarak, 3500 g doğduğu, gebelik döneminde ilaç, sigara ve alkol kullanımının olmadığı, takiplerinin düzenli yapıldığı saptandı. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Takiplerinde kilo alımı ve gelişim basamakları normaldi.

Fizik muayenede vücut ağırlığı 10,3 kg (-0,88 SDS), boyu 83 cm (0,38 SDS), baş çevresi 48 cm (1,05 SDS), vücut sıcaklığı 36,2 °C, nabız 136/dk, tansiyon 112/63 mmHg olarak ölçüldü ve posterior servikal bölgede 3x1,5 cm boyutlarında hemanjiyomu vardı.

Laboratuvar incelemesinde, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri normal saptandı. Olgunun acil serviste bakılan kapiller kan şekeri 25 mg/dl olarak saptandı. Hipoglisemik koşullarda alınan venöz kan örneğinden yapılan laboratuvar analizleri normal sınırlarda saptandı (**Tablo 1**). Hastanın propranolol tedavisi kesilerek kan şekeri izlemine alındı. Düzenli olarak beslenen hastanın kan şekeri değerleri 70 mg/dL üzerinde seyretti. İzleminin ikinci gününde bakılan trigliserid 70 mg/dL, total kolesterol 151 mg/dL, HDL 61 mg/dL, LDL 76 mg/dL kortizol 10,1 µg/dL, insülin 3,14 µIU/mL (4-12 saat açlık sonrası <2-13) olarak ölçüldü. İdrar tahlili normaldi. İzlemde hipoglisemileri olmayan ve laboratuvar değerleri normale gelen olgu üç günlük izleminin sonunda taburcu edildi. Sonrasında, propranolol tedavisine devam edilmediği ve şikayetlerinin tekrarlamadığı öğrenildi.

TARTIŞMA

Non-selektif beta bloker olan propranolol İH tedavisinde FDA (*Food and Drug Administration*) tarafından ilk seçenек ilaç olarak onaylanmıştır (1). Propranolol tedavisinin perioküler hemanjiyomlar üzerindeki etkinliğini inceleyen bir çalışmada, sekiz aydan daha kısa kullanıldığında tekrar büyüme oranı %90'larda iken, 12 ayın üzerinde kullanıldığında bu oran %5 olarak saptanmıştır (6). Olgumuzda da ilk seçenек olarak propranolol tedavisi tercih edilmiş ve 10 aylık izleminde boyutlarında azalma olduğu tespit edilmiştir.

Propranolol tedavisinin bulantı, kusma, bradikardi, hipotansiyon, huzursuzluk ve hipoglisemi gibi yan etkilere neden olduğu bilinmektedir. Bu yan etkiler içerisinde özellikle hipoglisemi potansiyel ağır sonuçları nedeniyle önemlidir (1,4-5). Propranolol non-selektif β blokerdir ve β_1 ve β_2 adrenerjik reseptörlerini bloke ederek özellikle infantlarda, glikojenoliz, glukoneogenez, lipoliz ve epinefrin salınımını engelleyerek hipoglisemi engelleyici mekanizmaları bozmaktadır. Özellikle glikojen depoları yetersiz ve glikoz kullanım hızları artmış infantlar bu nedenle hipoglisemi açısından risk altındadır (1,4-5). Hipoglisemi sırasında artan karşıt-düzenleyici hormonlardan epinefrinin semptomimetik etkisiyle terleme, titreme, taşikardi, huzursuzluk, anksiyete ve açlık hissi gibi otonomik semptomlar ortaya çıkabilmektedir (6). Olgumuzda da bunu destekler nitelikte hipoglisemi saptandığı sırada terleme, taşikardi ve terleme şikayetleri mevcuttu. Ancak propranolol'ün adrenerjik blokaj etkisinin bu bulguları maskeleyebildiği akılda bulundurulmalıdır. 2013 yılında yayınlanan bir derlemede, infantil hemanjiyom tanısıyla propranolol tedavisi alan 1264 hastanın yer aldığı 41 çalışmanın verileri incelenmiş ve yalnızca dört hastada (%0,31) hipoglisemi saptandığı, bunların birinde hipoglisemik konvülsiyon geliştiği görülmüştür (7). MacIsaac ve arkadaşlarının (4) 2016 yılında yayınladıkları bir çalışmada ise, İH tanısıyla propranolol tedavisi alan 23 olgunun ikisinde (%8,7) komplike olmayan sınırdaki hipoglisemi geliştiği, olguların birinde klinik tabloya eşlik eden akut gastroenterit bulunduğu bildirilmiştir (4).

Olgumuzda da aktif enfeksiyon kanıtı olamamakla birlikte, birkaç gündür oral alım yetersizliği olduğu öğrenildi.

İdeal doz ve tedavi rejimlerinin belirsizliği hala devam etmekle birlikte; en sık tercih edilen rejim iki eşit dozda, iki mg/kg/gün şeklindedir. Yan etki sıklığı, iki mg/kg/gün üzerinde tedavi verilen olgularda iki kat daha fazladır. Diğer taraftan iki mg/kg/gün altında kalan dozlarında tedavi edici etkinliği daha düşüktür (8). 2015 yılında Wedgeworth ve arkadaşlarının (9) yaptığı bir çalışmada yan etkiler, sıklığı azalan sırayla uyku bozuklukları, soğuk ekstremiteler, hışıltı, diyare, hipotansiyon, hipoglisemi ve bradikardi olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, yan etki sıklığının iki mg/kg/gün üzeri dozlarda ve terapötik dozun direkt başlandığı grupta daha sık olduğuna dikkat çekmişlerdir (9). Ancak Graaf ve arkadaşları (5) tarafından bildirilen, İH nedeni ile kullanılan propranolol ile ilişkili hipoglisemi gelişen iki olgudan birinin iki mg/kg/gün, diğerinin ise dört mg/kg/gün dozunda tedavi aldığına dikkat çekerek, doz ile hipoglisemi gelişimi arasında ilişki saptamadığını bildirmişlerdir (5). Buna paralel olarak olgumuzun da iki mg/kg/gün propranolol alırken hipoglisemi ortaya çıkması bu sonucu destekler niteliktedir. Hipogliseminin sıklıkla enfeksiyon, beslenme yetersizliğinin olduğu durumlarda bir, dört mg/kg/gün arası verilen dozlarda ve genellikle tedavinin başlanmasından 10-160 gün sonra görüldüğünü belirten çalışmalar olduğu gibi, daha geç saptandığı olgularda mevcuttur. Bu nedenle tedavi ile ilişkili hipogliseminin ne kadar süre sonra veya hangi dozda ortaya çıkacağı net olarak öngörülememektedir (8). Olgumuzun izleminde de hipoglisemi tedavinin 10. ayında gelişmiştir.

Olgumuzda gelişen hipoglisemi sırasında yapılan laboratuvar incelemelerinde kortizol, büyüme hormonu değerleri beklenildiği gibi yüksek saptandı ve hipoglisemiyi kolaylaştıracak endokrin hastalık olmadığı görüldü. İdrardaki keton pozitifliği hastanın uzun süreli açlığı ile açıklandı. Olgunun izleminde hipoglisemi atağının tekrar etmemesi, idrarda keton pozitifliğinin

bulunması hiperinsülinemi tanısından uzaklaştırdı. Bunun yanında propranolol tedavisi kesildikten sonraki üç aylık izlemde hipoglisemi bulgusu tekrarlamadı.

Hipoglisemi, konvülsiyon eşlik etsin ya da etmesin propranolol tedavisinin en ciddi yan etkilerinden biridir. Buna yönelik olarak, İH'da propranolol tedavisi başlatılması ve kullanımıyla ilgili 2013 yılında yayınlanan bir uzlaşma raporunda, altı haftanın altındaki infantlara en az dört saat, altı hafta- dört ay arasında en az beş saat, dört ay üzerinelere en az altı-sekiz saat arayla beslenme, özellikle oral alımı engelleyen hastalıklarda propranolol tedavisine ara verilmesi önerilmektedir (10). Bununla uyumlu olarak aileler yaşına uygun sık besleme, uyku öncesi kompleks karbonhidrat ile beslenme ve hastalık halinde tedaviye bir süre ara verilmesi gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Leaute-Labreze C, Boccara O, Degrugillier-Chopinnet C, et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. *Pediatrics* 2016; 138(4).
2. Janmohamed SR, Madern GC, de Laat PC, Oranje AP. Educational paper: Pathogenesis of infantile haemangioma, an update 2014 (part I). *European journal of pediatrics* 2015; 174(1): 97-103.
3. Leaute-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *The New England journal of medicine* 2015; 372(8): 735-746.
4. MacIsaac ZM, Nayar HS, Gehris R, Mehta D, Geisler S, Grunwaldt LJ. Treatment for Infantile Hemangiomas: Selection Criteria, Safety, and Outcomes Using Oral Propranolol During the Early Phase of Propranolol Use for Hemangiomas. *The Journal of craniofacial surgery* 2016; 27(1): 159-162.
5. de Graaf M, Breur JM, Raphael MF, Vos M, Breugem CC, Pasmans SG. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: a case series of 28 infants. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011; 65(2): 320-327.
6. Nguyen HP, Pickrell BB, Wright TS. Beta-blockers as therapy for infantile hemangiomas. *Seminars in plastic surgery* 2014; 28(2): 87-90.
7. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatric dermatology* 2013; 30(2): 182-191.

8. Taylor RH. Infantile Periocular Haemangioma: Optimising the Therapeutic Response. *Paediatric drugs* 2016; 18(3): 157-160.

9. Wedgeworth E, Glover M, Irvine AD, et al. Propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: lessons from the European Propranolol In the Treatment of Complicated Haemangiomas (PITCH) Taskforce survey. *The British journal of dermatology* 2016; 174(3): 594-601.

10. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013; 131(1): 128-140.

Tablo 1. Hastanın başvuru anındaki laboratuvar parametreleri

Parametreler	18 aylık, ♀	Referans Aralık
Glukoz (kapiller) (mg/dL)	25	60-100
pH	7,37	7,35-7,45
HbA1c (%)	4,8	%4.5 -6.4
İnsülin (μ IU/mL)	3,14 ^a	<15
Büyüme hormonu (ng/mL)	27,1	>7-10
Kortizol (μ g/dL)	30,99	>18

^aHipoglisemi düzeldikten sonra alınabilmiştir.