

Komplike hemanjiyom vakalarımız ve propranolol tedavisi

Our complicated hemangiomas cases and propranolol therapy

Yasin Tuğrul Karakuş*, Bircan Savran**, Saime Ergen Dibeklioğlu*, Ünal Adıgüzel**,
Turgay Öztürk*, Harun Kaçar*

* *Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Kütahya.*

** *Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahi AD, Kütahya.*

Özet

Amaç: Hemanjiomlar; vasküler endotel hücrelerinin çoğalması sonucu oluşan, çocukluk çağının en sık görülen benign tümörleridir ve genellikle tedavi gerektirmezler. Çoğunlukla hızlı büyüme durumu, estetik kaygı, hava yolu obstrüksiyonu ve tekrarlayan ciddi kanamalar en önemli tedavi endikasyonları arasındadır. Hemanjiomların medikal tedavisinde uzun yıllar, interferon alfa, vinkristin, siklofosfamid ve steroidler kullanılmıştır. Son yıllarda nonselektif bir beta-bloker ajan olan propranolol komplike hemanjiom tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Etkisini vasküler hücrelerin apoptozisini artırarak yaptığı düşünülmektedir. Daha az yan etkiye sahip olan bu ilacın hemanjiom tedavisinde popülarlığı hergün artmaktadır. Biz de hastanemizde tanı alan komplike hemanjiomlu hastalara verdiğimiz propranolol tedavisi sonuçlarını değerlendirdik.

Gereç ve yöntem: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile Çocuk Cerrahisi polikliniklerine Ocak 2012 - Ağustos 2014 tarihleri arasında başvuran yaşları 13 ay ile 16 yaş arasında (ortalama 6.6 yaş) değişen 3 kız, 5 erkek, toplam 8 komplike hemanjiyom hastasının verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tamamına 0.5 mg/kg/gün oral propranolol tedavisi başlandı. Tedavi öncesinde yapılan kardiyak ekografileri normaldi. Hastalar 72 saat boyunca hastanede gözlem altında tutularak vital bulgular, kan basıncı ve kan şekeri takibine göre doz 2 mg/kg/gün'e çıkıldı. Tedaviye 6 ay boyunca devam edildi ve 6. ay sonunda oral propranolol kesildi. Hastaların 7'sinde totale yakın remisyon izlendi.

Bulgular: Hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile Çocuk Cerrahisi kliniklerine başvuran ve hemanjiom tanısı konulan 8 hastanın 7'sinde propranolol tedavisi ile mevcut hemanjiomlarında büyük oranda gerileme olduğunu saptadık.

Sonuç: Propranolol tedavisinin cerrahi seçenekler ve başta kortikosteroid olmak üzere yan etkisi sık görülen diğer medikal tedavi seçenekleri öncesinde ilk tercih olarak başlanabileceğini vurgulamak istedik.

Pam Tıp Derg 2016;9(1):23-27

Anahtar sözcükler: Çocuk, komplike hemanjiyom, propranolol tedavisi.

Abstract

Purpose: Hemangiomas develop from proliferation of vascular endothelial cells and are most common benign tumors in childhood that usually don't require any treatment. Most common treatment indications are usually rapid growth, esthetic problems, airway obstructions and recurrent massive bleeding. Interferon alpha, vincristine, cyclophosphamide and corticosteroids are being used for treatment for years. In recent studies non-selective beta blockers (propranolol) are reported to be a good alternative in treatment. We want to report the results of propranolol treatment in children admitted to our hospital that have complicated hemangiomas.

Materials and methods: We compared the results of 3 girls and 5 boys, total of 8 patients, aged from 13 months to 16 years that admitted to Pediatrics and Pediatric Surgery departments and diagnosed with complicated hemangiomas between the dates January 2012 and August 2014 retrospectively. We started patients on 0.5 mg/kg/day oral propranolol treatment. All patients' echocardiographies were seen before starting treatment and all were normal. Patients were admitted to hospital for 72 hours and monitored for vital parameters, blood pressure and blood glucose levels and propranolol dosage was increased to 2 mg/kg/day. Propranolol treatment continued for 6 months and 7 of 8 patients had near complete remission at the end of the treatment.

Results: We found that there was near complete remission in 7 patients diagnosed with hemangiomas after propranolol treatment.

Conclusion: We wanted to state that propranolol treatment can be a good alternative first choice treatment in hemangiomas instead of surgery and other medical treatments that have severe side effects like corticosteroids.

Pam Med J 2016;9(1):23-27

Key words: Child, complicated hemangiomas, propranolol treatment.

Yasin Tuğrul Karakuş

Yazışma Adresi: Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Kütahya.

e-mail: tugrul.karakuş@mynet.com

Gönderilme tarihi: 15.03.2015

Kabul tarihi: 22.07.2015

Giriş

Hemanjiomlar; vasküler endotel hücrelerinin çoğalmasi ile ortaya çıkan, çocukluk çağının en sık görülen benign tümörleridir ve genellikle tedavi gerektirmezler. Çoğunlukla hızlı büyüme durumu, estetik kaygı, hava yolu obstrüksiyonu ve tekrarlayan ciddi kanamalar en önemli tedavi endikasyonları arasındadır. Hemanjiomların %50'si baş-boyun bölgesinde yerleşirken, %25'i gövdede, %15'i ekstremitelerde yerleşir. Tanısı çoğu zaman hikaye ve fizik muayene ile konmakta, çok az hastada tanı için radyolojik görüntülemeye başvurulmaktadır. Tedavisinde cerrahi girişim, laser ablasyonu, kortikosteroidler, sitotoksik ilaçlar ve alfa interferon gibi çok farklı seçenekler vardır. Nonselektif bir beta-bloker ajan olan propranolol; bazı anjiogenetik faktörleri azaltarak, kapiller endotel hücrelerin apoptozunu artırarak veya hemanjom içinde vasokonstrüksiyona neden olarak hemanjiomun kanlanmasını belirgin azaltıp tümörü küçültmektedir. Biz de hastanemizde tanı alan komplike hemanjiomlu hastalara verdiğimiz propranolol tedavisi sonuçlarını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile Çocuk Cerrahisi polikliniklerine Ocak 2012 - Ağustos

2014 tarihleri arasında başvuran, yaşları 13 ay ile 16 yaş arasında değişen (ortalama 6.6 yaş) ve ekografileri normal olan 3 kız, 5 erkek, toplam 8 komplike hemanjiyom hastasının verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tamamına 0.5 mg/kg/gün oral propranolol tedavisi başlandı. Hastalar 72 saat boyunca hastanede gözlem altında tutularak vital bulgular, kan basıncı ve kan şekeri takibine göre doz 2 mg/kg/gün'e çıkıldı. Tedaviye 6 ay boyunca devam edildi, hastalar aylık olarak kontrole çağrılarak propranolol tedavisinin etkisi ve yan etkisi değerlendirildi. Altıncı ay sonunda oral propranolol kesildi.

Bulgular

Hiçbirisinde aile öyküsünde hemanjiom olmayan sekiz hastanın 3'ünde lezyon genital bölgede idi. Bir hastada gluteal bölgede, 1 hastada ekstremitede, 1 hastada yüz bölgesinde, 1 hastada sırt bölgesinde, 1 hastada da dudakta tutulum mevcuttu. Hastaların 7'sinde totale yakın remisyona izlendi. Genital bölgede hemanjiomu olup gerileme saptanan hastanın tedavi öncesi ve sonrası görüntüleri resim 1 ve resim 2'de izlenmektedir. Yüz bölge tutulumu olan bir hastada lezyonda remisyona izlenmedi (Resim 3).

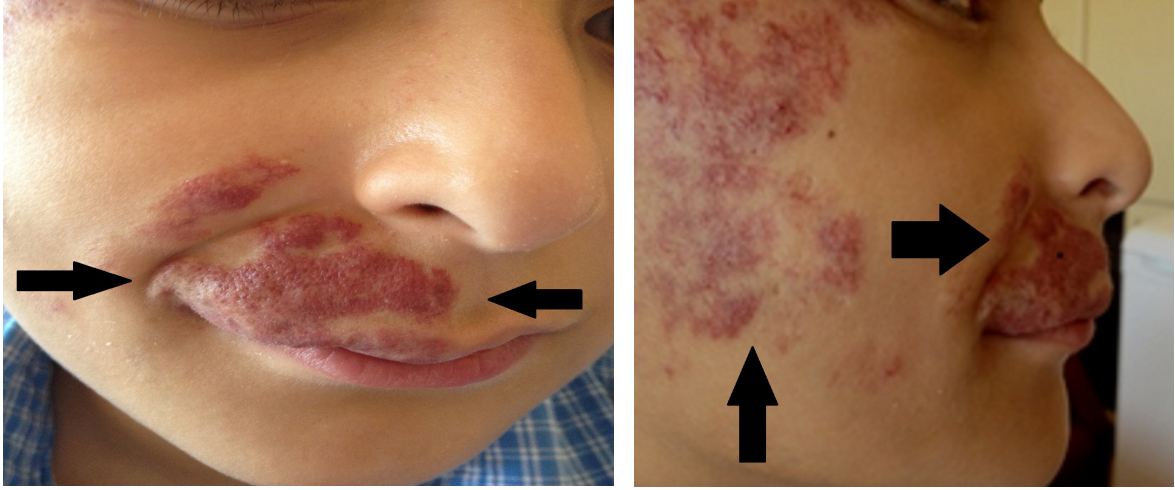


Resim 1. (A) Tedaviden önce, (B) Tedaviden sonra.

Tartışma

Hemanjiomlar çocukluk yaş grubunda en sık karşımıza çıkan tümör gurubudur. Çoğunlukla doğumdan itibaren izlenmekte, en sık baş ve boyun bölgesinde, ikinci sıklıkla gövdede lokalize olmaktadır. Kızlarda erkeklerden daha sık olarak karşılaşılmaktadır. Çoğunlukla tek bir lezyon

olarak karşımıza çıkmakla birlikte %20 hasta grubunda birden fazla lezyon izlenebilmektedir [1]. Bizim çalışmamızda hastalarımızın %62.5'i erkek hastalardan oluşmaktaydı. Literatüre uyumlu olarak tüm hastalarımızda tek bir lezyon mevcuttu.



Resim 2. Tedavi ile remisyona girmeyen hasta, tedavi öncesi resmi.

İnfanstil hemanjiomlar sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte özellikle subglottik ve trakeal hemanjiomlar bazen hayatı tehdit edici bulgularla karşımıza çıkmakta bazen de organ fonksiyonunda kayıp şeklinde bulgu vermektedir. Özellikle baş boyun bölgesinde yer alan kütanöz hemanjiomlarda hekime başvuru nedeni daha çok estetik kaygılar içermesinden dolayı olmaktadır [2,3]. Hemanjiomların %50'si baş ve boyun bölgesinde yerleşirken, %25'i gövdede, %15'i ekstremitelerde yerleşmektedir. Polikliniklerimize başvuran hastalardan sadece 2 tanesinde (%25) baş ve boyun bölgesinde hemanjiom mevcuttu. En sık yerleşim yeri 3 hasta (%37.5) ile gluteal bölge olarak saptandı.

Literatürde hemanjiomlarda genetik geçiş olmamasına rağmen %10 hemanjiom vakasında aile öyküsü mevcuttur. Ailesel hemanjiomlar otozomal dominant geçişli olup ilgili lokusun; 5. kromozomun uzun kolunda olduğu düşünülmüştür [4,5]. Bizim çalışmamızda olguların hiç birisinde aile öyküsü yoktu.

Hemanjiomlar hızlı büyüme fazı, bunu takip eden durağan dönem ve uzun süren aşamalı gerileme dönemlerinden oluşmaktadır [6-8]. Genellikle hızlı büyüme evresi 6-10 ay kadar sürmekte ve 1 yaşındaki bebeklerde en büyük çapa ulaşan hemanjiom zamanla spontan olarak gerilemektedir. Bu yüzden takip ettiğimiz olgularda tedavi başlama yaşı 1 yaş olarak baz alınmıştır.

Hemanjiomun büyüklüğünün, derinliğinin, doğumda varlığının ve proliferatif faz süresinin gerilemeye etkisi yoktur [9-11]. Bu konuda tek

istisna dudak komşuluğundaki hemanjiomlardır. Labial arterden beslenen bu hemanjiomlar ya hiç gerilemez ya da kısmen gerileme gösterir. Dudak tutulumu olan hastamızın hemanjiomunda gerileme gözlenirken, yüz bölgesinde hemanjiom izlenen hastamızda ise gerileme saptanmadı (Resim 3).

Hemanjiomlarda kanama, ülserleşme, enfeksiyon ve bası bulguları gibi çeşitli komplikasyonlar görülür. Komplikasyonlar için risk faktörlerini araştıran çok merkezli, geniş bir prospektif serinin verilerine göre 12 yaşından küçük 1058 hemanjiomlu çocuk değerlendirilmiş, bu hastaların %24'ünde hemanjioma ait komplikasyonlar görülmüştür. Daha büyük, segmental hemanjiomu olan çocuklarda komplikasyon riski küçük hemanjiomlara göre 11 kat yüksek bulunmuştur. En sık görülen komplikasyon ülserleşmedir [12]. Bizim de genital bölgesinde hemanjiom olan olgumuzda hemanjiom komplikasyonu olarak ülserleşme saptanmıştır (Resim 1). Diğer bir komplikasyon ise trakeaya bası yapmasıdır. Bu tür hastalara acil treakeostomi yapılmalıdır. Hastalarımızın hiçbirinde trakeaya bası bulunmamaktaydı.

Hemanjiomların tedavi seçenekleri arasında seçilmiş ve uygun vakalarda endoskopik ya da açık cerrahi, lazer tedavisi gibi tedaviler kullanılmaktadır [2].

Hemanjiomların medikal tedavisinde uzun yıllar, interferon alfa, vinkristin, siklofosamid ve özellikle steroidler ilk seçenek olarak kullanılmıştır [13,14]. Oral steroidlerin uzun süreli kullanımlarında, Cushing Sendromu, büyümede

gerilik, hirsutizm, arteriyel hipertansiyon, kardiyomiyopati, immunsupresyon ve enfeksiyona eğilim oluşturma gibi ciddi yan etkileri bildirilmiştir. İnterferon-alfa, vinkristin ve siklofosfamid gibi tedavide kullanılan diğer ajanların da ciddi toksik etkileri mevcuttur.

Propranolol non-selektif bir beta-bloker ajan olup ilk kez 2008 yılında Léauté-Labrèze tarafından kutanöz hemanjiomu olan hastaların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Etkisini hemanjom içinde vasokonstrüksiyona neden olarak ve tümör kanlanmasını belirgin azaltarak sağladığı düşünülmektedir. Diğer bir muhtemel etkisi de vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi anjiogenetik faktörlerin azaltılması ve kapiller endotel hücrelerin apoptozunu artırmasıdır [15]. Propranolol genelde yan etki açısından güvenli bir ilaç olmakla beraber, uzun süreli kullanımda kardiyak performansta azalmaya ve erken kardiyak yetmezliğe neden olabilmektedir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce tam bir kardiyak muayene yapılmalı ve şüphede kalınan olgularda ekokardiyografiden yararlanılmalıdır [16]. Tüm hastalarımızın tedavi öncesinde elektrokardiyografileri ve ekokardiyografileri yapılmıştı ve normal olarak değerlendirilmişti. Propranololün akut olarak kullanımında ise bronkokonstrüksiyon, bradikardi, hipotansiyon ve hipoglisemi karşımıza çıkabilmektedir. Bu sebeple tedavi sırasında vital bulgular yakın takip edilmeli hipoglisemi açısından günde en az 3 defa kan şekeri takibi yapılmalıdır. Hedef doza tedrici olarak çıkılması komplikasyonların oluşmasını azaltır. Bu nedenle hastalar ilaç dozu maximum düzeyi olan 2 mg/kg/gün'e çıkılıncaya kadar hastaneye yatırılarak, 72 saat gözlenmelidir. İlaç maximum doza çıkıldıktan sonra tedaviye 6 ay devam edilmelidir. Hastalar bu süre içinde aylık kontrole gelmelidir [16]. Biz de tüm hastalarımızı hastaneye yatırarak 72 saat vital parametrelerinin ve kan şekerinin takibini yaptık. Yüz bölgesinde hemanjiomu olan bir olgumuz dışında hastalarımızın vital parametrelerinde ve kan şekeri düzeyinde bir anormallik saptanmadı (Resim 2). Yüz bölgesinde hemanjiomu olan hastamızın takipleri sırasında bradikardi saptandı. İlaç dozu yarıya düşürülerek takibine bu şekilde devam edilmiş, sonrasında doz tekrar artırılarak tedavi dozuna çıkılmıştır. Tüm hastalarımızı aylık kontrollere çağırıp ilaç etki-yan etki açısından değerlendirdik. Literatüre

uygun biçimde 6 ay sonunda propranolol tedavisini sonlandırdık.

Hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile Çocuk Cerrahisi Klinikleri'ne başvuran ve komplike hemanjiom tanısı konulan 8 hastanın 7'sinde propranolol tedavisi ile mevcut hemanjiomlarında büyük oranda gerileme olduğunu saptadık.

Propranolol tedavisinin, yan etkisi sık görülen diğer medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri yerine ilk tercih olarak başlanabileceğini vurgulamak istedik.

Sonuç olarak; komplike hemanjiom tedavisinde propranolol kullanımının diğer tedavi seçenekleri ile kıyaslandığında daha güvenilir ve etkili bir yöntem olduğu görülmektedir. Tedavi öncesinde mutlaka kardiyovasküler inceleme yapılmalı, tedavi sırasında hastalar yakın takip edilmeli ve tedavi planı her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Denoyelle F, Leboulanger N, Enjolras O, et al. Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1168-1172.
2. 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;358:2649-2651.
3. Léauté-Labrèze C, Taïeb A. Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:860-862.
4. Smolinski KN, Yan AC. Hemangiomas of infancy: clinical and biological characteristics. *Clin Pediatr* 2005;44:747-766.
5. Gampper TJ, Morgan RF. Vascular anomalies-hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 2002;110:572-585.
6. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1997;13:375-423.
7. Powell J. Update on hemangiomas and vascular malformations. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:457-463.
8. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:875-882.

9. Silverman RA. Hemangiomas and vascular malformations. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:811-834.
10. Aydemir EH, Tüzün Y, Kotoğyon A. Vasküler lezyonlar. *Dermatoloji*. 2.baskı İstanbul: Nobel Kitabevi, 1994;6237.
11. Wahrman JE, Honig PG. Hemangiomas. *Pediatr Rev* 1994;15:266-271.
12. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006;118:882-887.
13. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008;122:360-367.
14. Zimmermann AP, Wiegand S, Werner JA, Eivazi B. Propranolol therapy for infantile haemangiomas: review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:338-342.
15. 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;60:438-445.
16. Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;359:2846-2847.