

Propranolol Tedavisine İyi Yanıt Veren İnfanıl Hemanjiyom Olgusu

Successful Treatment of Infantile Hemangioma with Propranolol: Case Report

Serap GÜNEŞ BİLGİLİ,^a
Ayşe Serap KARADAĞ,^a
Yuhanize TAŞ DEMİRCAN,^a
Ömer ÇALKA^a

^aDermatoloji AD,
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Van

Geliş Tarihi/Received: 04.05.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 17.07.2012

*Bu olgu sunumu, 7. Ege Dermatoloji Günleri
(09-13 Mayıs, 2012, İzmir)'nde
poster bildirisi olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Serap GÜNEŞ BİLGİLİ
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, Van,
TÜRKİYE/TURKEY
drserapgunes@yahoo.com

ÖZET Hemanjiyomlar, çocukluk çağının en sık görülen iyi huylu vasküler tümörleridir. Çoğu spontan olarak gerilediğinden genellikle tedavi gerektirmeyip izlem yeterli olmaktadır. Ancak geniş, ülseratif veya hayati yapılara bası yapan hemanjiyomlarda tedavi gerekmektedir. Hemanjiyomların tedavisinde medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcut olup son yıllarda propranolol tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. Bu yazıda genital bölgesinde ülser olan ve progresif büyüme gösteren hemanjiyomu olan 11 aylık kız çocuğu sunulmaktadır. Lezyonun sık enfekte olması ve giderek büyüme göstermesi nedeniyle oral propranolol tedavisi başlandı. Hastamız, hemanjiyom tedavisinde propranololün son zamanlarda kullanılan yeni bir tedavi seçeneği olması ve oral propranolol ile başarılı bir şekilde tedavi olması nedeniyle bildirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemanjiyom; propranolol; tedavi

ABSTRACT Hemangiomas are the most common benign vascular tumors of infancy. Most of them regress spontaneously thus there is no need for treatment and follow up is good enough. However hemangiomas which are large, ulcerated and compress vital tissue must be treated. Treatment of hemangiomas include medical and surgical procedures, and recently successful outcomes of propranolol treatment were reported. In this article 11-months-old female patient with ulcerated and progressively growing hemangioma is presented. Due to progresif growth and infection of the lesion oral propranolol treatment was started. This patient presented due to successful treatment with propranolol and as known propranolol treatment is a new treatment modality in hemangiomas.

Key Words: Hemangioma; propranolol; therapy

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2012;22(2):133-6

Hemanjiyomlar, çocukluk çağının en sık görülen vasküler tümörleridir. Yenidoğanlarda %1-2,5 arasında olan insidans, 1 yaşında %10'lara kadar ulaşmaktadır.^{1,2} Küçük yama benzeri telenjiyektaziler ve hipopigmentasyonlar şeklinde görülür. Diyaskopi ile soluklaşan lezyonlar tamamen kaybolmaz. Birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen boyutlarda olup, en sık baş-boyun (%60) ve gövdede (%25) yerleşmektedir. Hemanjiyomlar %80 oranında tek lezyon olarak bulunmaktadır.^{1,3}

Çocuk olgu, sağ labium majusun tamamına yakınına kaplayan ve vajinaya kadar uzanan, keskin sınırlı, basmakla soluklaşan, erode, eritemli plak nedeniyle polikliniğimize getirildi. Hastaya klinik olarak hemanjiyom tanısı

konuldu. Lezyonun sık enfekte olması ve giderek büyüme göstermesi nedeniyle medikal tedavi seçeneği olarak 15 mg/gün propranolol başlandı. Lezyonun tedaviye dramatik yanıtı ve propranolol tedavisinin yeni bir tedavi seçeneği olması nedeniyle bildirilmesi uygun görülmüştür.

OLGU SUNUMU

On bir aylık kız çocuğu polikliniğimize genital bölgede kanamalı, iltihaplı yara şikâyeti ile getirildi. Hikâyesinden doğumdan beri genital bölgede kırmızı leke olduğu, lekenin giderek büyüme gösterdiği ve zamanla üzerinde yara ve iltihaplı akıntı olduğu öğrenildi. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Dermatolojik muayenesinde vulvada sağ labium majusun medialinde, labium majusun tamamına yakınına kaplayan vajinaya kadar uzanan keskin sınırlı basmakla solan, serohemorajik akıntısı olan, 4x5 cm ebatlı, yer yer erode, eritemli plak vardı (Resim 1). Yapılan laboratuvar tetkiklerinde hemogram, rutin biyokimya, tam idrar tetkiki ve batin ultrasonografisi (USG) normaldi. Doppler USG ile incelemede lezyon komşuluğundaki cilt altında hafif heterojenite ve vasküler orijinli lezyon olarak değerlendirildi. Hastaya klinik olarak infantil hemanjiyom tanısı konuldu. Hastanın lezyonunun sık enfekte olması ve giderek büyüme göstermesi nedeniyle medikal tedavi seçeneği olarak 15 mg/gün propranolol başlanması planlandı. Hastanın ailesi tedavi ve yan etkileri konusunda bilgilendirildi ve yazılı onam formu alındı. Hasta tedavi öncesi pediatrik kardiyoloji bölümüne konsülte edildi. Yapılan ekokardiyografi (EKO), elektrokardiyogram (EKG) ile kardiyak muayenesi normal olarak değerlendirildi. Hastanın vucut ağırlığı 10 kg, kan basıncı 90/45 mmHg ve kan glukozu ise 112 mg/dL idi. Hastaya oral propranolol (Dideral® 40 mg tablet) 1,5 mg/kg/gün dozunda sabah 10 mg/gün, akşam 5 mg/gün ve topikal olarak da fusidik asit krem 2x1/gün başlandı. Hastanede yatırırlar vital bulguları ve kan şekeri takibi yapılarak izlenen hasta 48 saatin sonunda taburcu edildi. Hastanın ülser lezyonu 3 haftada belirgin olarak kapandı, tüm lezyonunda gerileme ve renginde soluklaşma gözlemlendi (Resim 2). Beşinci ayın sonunda lezyon boyutu küçülmeye devam ederken plak



RESİM 1: Hemanjiyomun tedavi öncesi görünümü. Vulvada sağ labium majusun tamamına yakınına kaplayan vajinaya kadar uzanan keskin sınırlı basmakla solan, 4x5 cm ebatlı yer yer erode eritemli plak. (Renkli hali için Bkz. <http://dermatoloji.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 2: Propranolol tedavisi ile 1. ayın sonunda hemanjiyomun renginde soluklaşma. (Renkli hali için Bkz. <http://dermatoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

üzerinde yer yer eritemli alanda soluklaşma olduğu ve bu alanların sağlam dokuyla örtüldüğü görüldü (Resim 3). Beşinci ayın sonunda ailenin de isteği ile tedavi sonlandırıldı. İlaça bağlı herhangi bir yan etki görülmedi. Tedavi sonlandırıldıktan sonraki 8 ayda nüks görülmedi.

TARTIŞMA

Çocukluk döneminin en yaygın vasküler tümörü olan infantil hemanjiyomlar, kızlarda erkeklerden yaklaşık olarak 4 kat daha fazla görülmektedir.^{1,4}



RESİM 3: Propranolol tedavisi ile 5. ayın sonunda hemanjiyomun görünümü. (Renkli hali için Bkz. <http://dermatoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

Doğumda belirsiz veya yüzeyinde telanjiektazik damarların olduğu sınırlı düz lezyonlar şeklinde iken yaşamın ilk 6 ayında belirginleşir. Sekiz-on iki aylar arasında yüzeysel ve/veya derin bileşenleri ile hızlı bir büyüme evresine girer (yüksek akımlı evre) ve sonrasında 1-12 yaşlar arasında uzun süreli kendiliğinden gerileme (invölüsyon dönemi) dönemi izlenir.¹⁻³

İnfantil hemanjiyomlar çoğalan, şişkin endotel hücrelerinden oluşur.⁵ Endotel hücreleri proliferatif nükleer antijen, ürokinaz, von Willebrand faktör ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) eksprese eder.^{6,7} Glukoz transporter 1 (GLUT 1), infantil hemanjiyom için faydalı ve spesifik bir belirteçdir. GLUT 1, glukoz taşıyıcı protein olup hemanjiyomların tüm fazlarında eksprese edildiği gösterilirken diğer vasküler tümör ve malformasyonlarda tespit edilmemiştir.⁷

Hemanjiyomların en sık görülen komplikasyonu ülserasyon olup enfeksiyon, ağrı ve/veya skatrisleşme ile sonuçlanabilir.² Enfeksiyon intraoral ve perianal bölgeler gibi bakımı zor anatomik bölgelerde primer komplikasyon olarak da görülmektedir.^{3,6} Bunun yanında büyük hemanjiyomlar kalp yetmezliğine, perioküler hemanjiyomlar çeşitli görme bozukluklarına, subglottik hemanjiyomlar hava yolu obstrüksiyonuna, ağızdaki hemanjiyomlar beslenme güçlüğüne ve nazal obstrüksiyonuna neden olabilir.^{6,8}

Çoğu spontan olarak gerilediğinden ilk tedavi seçeneği izlemdir. Alman Dermatoloji Birliği'nin 2008'deki kılavuzuna göre hemanjiyom tedavisinin hedefi, "hemanjiyom büyümesini durdurmak, büyük hemanjiyomların hızlı gerilemesini sağlamak ve fonksiyonel ve estetik problemleri önlemek ve ortadan kaldırmak" olarak belirlenmiştir. Yüz, anogenital bölge gibi problemlili bölgelerde hızlı büyüme gösteren hemanjiyomlar erken dönemde komplikasyonları önlemek için tedavi edilmelidir.⁹ Cerrahi ve tıbbi tedavi yöntemleri arasında sürekli dalga veya pulse dye lazer, kriyocerrahi, intralezyonel veya sistemik yüksek doz glukokortikoidler, timolol, Becaplermin (rekombinant insan platelet kökenli büyüme faktörü), %5 imikimod krem, aralıklı pnömatik kompresyon ve sürekli kompresyon, interferon-alfa, intralezyonel bleomisin, siklofosfamid, vinkristin ve propranolol bulunmaktadır.^{1,2,6,7,10} Olgumuzda genital bölge yerleşimli ülseratif hemanjiyom bulunmasından dolayı izlem yerine tıbbi tedavi planlandı.

Sistemik kortikosteroidler hemanjiyom tedavisinde ilk seçenek olarak tercih edilse de yüksek dozda verildiği için bebekte geçici büyüme geriliği, iştah azalması, fasyal ödem, hipertansiyon, su ve tuz retansiyonu, otitis media, pnömoni gibi enfeksiyonlar için artmış risk ortaya çıkabilmektedir. Siklofosfamid, interferon-alfa ve vinkristin gibi diğer ilaçların da ciddi yan etkileri vardır.¹⁰ Bu yan etkilerden dolayı tedavide sistemik steroid ve diğer immünsüpresif ilaçlar düşünülmedi.

Propranolol bebeklerde supraventriküler taşikardi, uzun QT sendromu, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aritmiler, konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak problemler için uzun süredir kullanılan bir sistemik-beta blokerdir. Beta 1 ve 2 antagonistleri non-selektif olarak bloke eder. Hemanjiyomlardaki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.^{8,10-12} Bununla birlikte VEGF ve fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ekspresyonunu azaltarak endotelial hücre apoptozunu tetiklediği düşünülmektedir.^{5,13} Ayrıca beta-blokerler GLUT-1 reseptörlerini antagonize ederek apoptozisi indüklüyor olabilir.^{5,12,13} Son dönemlerde tatminkâr sonuçları ve kortikosteroidlerden daha az yan etkisi olması nedeni ile hemanjiyomların tedavisinde yeni bir se-

çenek olarak kullanılmaya başlanmıştır.^{12,13} Özellikle hemanjiyomların proliferatif dönemlerinde önerilmektedir.^{5,12,13} Hastamızda da hemanjiyomun büyüme ve ülserasyon göstermesi nedeni ile propranolol tedavisi planlandı.

Propranolola bağlı bazı yan etkiler görülmektedir. Bunlardan başlıcaları hipoglisemi, bradikardi, hipotansiyon, letarji, huzursuzluk, nefes darlığı, soğuk nemli cilt, gecikmiş kapiller dolum ve iştah azalmasıdır.^{6,11-14} Hastamız pediatrik kardiyolojiye konsülte edildi ve birlikte değerlendirilerek izlendi. Takiplerinde belirtilen yan etkilerin hiçbirini görülmedi. İnfantil hemanjiyom tedavisinde propranolol kullanımı ile ilgili ülkemizde yapılan, 12 ve 16 hastadan oluşan iki çalışmada da tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek herhangi bir ciddi yan etki ile karşılaşmadığı bildirilmiştir.^{11,14} Kalp atım hızı, kan basıncı, kan glukozu ve EKG tedavi öncesi ve sırasında değerlendirilmelidir.^{12,13} Genel kullanımı 8 saatlik aralarla 0,17 mg/kg dozla başla-

nıp yavaş yavaş 0,67 mg/kg'a kadar doz arttırılarak 2 mg/kg/gün doza ulaşma şeklindedir.¹³ Hipoglisemi riski nedeniyle 3 aylıktan küçük çocuklar için daha düşük dozlarda kullanım tavsiye edilir.^{4,6,13} Olgumuza 1,5 mg/kg/gün dozunda propranolol verildi ve günlük 2 doz şeklinde uygulandı. Hasta yatırılarak ilk 48 saat süresince kalp atım hızı, kan basıncı ve kan glukozu takip edildi. Herhangi bir yan etki görülmeyen hasta taburcu edilerek 5 ay boyunca geldiği poliklinik takipleriyle izlendi. Takiplerde hemanjiyomun renginde solma ve boyutlarında küçülme şeklinde klinik iyileşme gözlemlendi. Beşinci ayın sonunda propranolol tedavisi sonlandırıldı.

Sonuç olarak, hemanjiyom tedavisinde propranololün yan etkilerinin diğer tedavi seçeneklerine göre daha az olması, ucuz olması ve hızlı cevap alınması nedeni ile sistemik tedavi gereken hastalarda ilk seçeneklerden biri olarak kullanılabilirliğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Miller T, Frieden IJ. Vascular tumors. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Lefell DJ, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw Hill Company; 2008. p.1164-72.
2. Turanlı AY, Aydın F. [Cutaneous vascular tumors of childhood]. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B, Mat MC, editörler. Pediyatrik Dermatoloji. Birinci Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. p.487-92.
3. Güneş D, Çeçen E, Özgüven AA, Kocaoğlu S, Kenan Y, Gül S, et al. [Hemangiomas of childhood: analysis of 116 cases]. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(5):1137-48.
4. Tlougan BE, Gonzalez ME, Orlow SJ. Abortive segmental perineal hemangioma. Dermatol Online J 2011;17(10):8.
5. Mendiratta V, Jabeen M. Infantile hemangioma: an update. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2010;76(5):469-75.
6. 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(3):e423-31.
7. Dođramacı AÇ, Bails S. Hemangiomas of infancy. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2008;18(3):160-5.
8. Chan YC, Giam YC. Guidelines of care for cutaneous haemangiomas. Ann Acad Med Singapore 2005;34(1):117-23.
9. Grantzow R, Schmittenbecher P, Cremer H, Höger P, Rössler J, Hamm H, et al. Hemangiomas in infancy and childhood. S 2k Guideline of the German Society of Dermatology with the working group Pediatric Dermatology together with the German Society for Pediatric Surgery and the German Society for Pediatric Medicine. J Dtsch Dermatol Ges 2008;6(4):324-9.
10. Açıkgöz G, Öztürk MA. [Approach to cutaneous hemangiomas]. Dermatol 2011;2(3):347-53.
11. Corapcioğlu F, Büyükkapı-Bay S, Binnetoğlu K, Babaoğlu A, Anik Y, Tugay M. Preliminary results of propranolol treatment for patients with infantile hemangioma. Turk J Pediatr 2011;53(2):137-41.
12. Bayliss SJ, Berk DR, Van Hare GF, Balzer D, Yamada K, Lueder G, et al. Re: Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. Pediatr Dermatol 2010;27(3):319-20; author reply 320-1.
13. Bonini FK, Bellodi FS, Souza EM. Propranolol treatment for hemangioma of infancy. An Bras Dermatol 2011;86(4):763-6.
14. Erbay A, Sarialioğlu F, Malbora B, Yıldırım SV, 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(5):450-6.