

## Subglottik Hemanjiyomda Propranolol Kullanımı

### Propranolol Usage in Subglottic Hemangioma: Case Report

Dr. Sevgi PEKCAN,<sup>a</sup>  
Dr. Yavuz KÖKSAL,<sup>a</sup>  
Dr. Fatih ALTINTEPE,<sup>a</sup>  
Dr. Eyüp ASLAN,<sup>a</sup>  
Dr. Bahar GÖKTÜRK,<sup>a</sup>  
Dr. Mehmet Emin SAKARYA,<sup>b</sup>  
Dr. Kemal ÖDEV<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

<sup>b</sup>Radyoloji AD,

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,  
Konya

Geliş Tarihi/Received: 24.03.2010

Kabul Tarihi/Accepted: 22.08.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Sevgi PEKCAN

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Konya,

TÜRKİYE/TURKEY

sevgipekcan@yahoo.com

**ÖZET** İnfantil hemanjiyomlar çocukluk çağının en sık rastlanan tümörleridir. Çoğunlukla baş ve boyun bölgesinde rastlanırken solunum yollarında görülmesi nadirdir. Tedavi gerektiren hemanjiyomlarda ilk olarak kullanılan ilaçlar kortikosteroidlerdir. İnterferon alfa ve vinkristin toksisiteleri nedeni ile daha az kullanılmaktadır. Son zamanlarda vasküler tümörlerde propranolol tedavisi tanımlanmıştır. Bu çalışmada, kortikosteroid tedavi ile yan etki gelişen ve solunum şikâyetleri tam olarak düzelmeyen ve oral propranolol tedavisi ile başarılı sonuç alınan 20 aylık subglottik hemanjiyomu olan bir kız hasta sunulmuştur. Propranolol tedavisi ile hastada herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Solunum yolu hemanjiyomlarında oral propranolol tedavisinin ilk tercih olarak kullanılabilceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Hemanjiyom; çocuk; propranolol; tedavi

**ABSTRACT** Infantile hemangiomas are the most common tumors of infancy. Majority of them occur in the head and neck region and rarely in the respiratory tract. Oral corticosteroids are first-line drugs for such troublesome hemangiomas; interferon alfa and vincristine are used less often because of their toxic effects. Recent literature has described propranolol treatment for the vascular tumors. We present a 20-month-old girl with subglottic hemangioma whose respiratory symptoms did not resolve completely with corticosteroid treatment despite accompanying side effects and who was successfully treated with oral propranolol. No side effects of propranolol was observed. As a conclusion, we propose that propranolol is a safe and effective treatment which markedly shortens the disease course and which should now be used as a first-line treatment in infantile subglottic hemangiomas.

**Key Words:** Hemangioma; child; propranolol; therapy

**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2011;20(3):251-5**

Subglottik hemanjiyom çocuklarda nadir stridor nedenidir. Çocuklarda stridor bulguları 2-3 aydan sonra yaşamın ilk yılında başlar. Ciddi, tekrarlayıcı ve hayatı tehdit edici obstrüksiyon gözlenebilir. Bulgular başlangıçta aralıklı iken daha sonra devamlı hale gelir. Hastaların yarısından çoğunda yüzde ve boyunda hemanjiyomlar gözlenebilir.<sup>1-3</sup> Hemanjiyom tedavisinde oral kortikosteroid, interferon alfa (IFN- $\alpha$ ), vinkristin, siklosporin, karbondioksit lazer ablasyonu, kriyoterapi gibi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Son yıllarda komplike hemanjiyomlarda propranolol tedavisi denenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.<sup>2-6</sup> Bu çalışmada, ilk olarak 2 aylık iken solunum şikâyetleri nedeni ile müracaat eden ve subglottik

hemanjiyomu saptanan hastada steroid tedavisine bağlı kuşingoid olması, kan basıncı takiplerinin yaşına göre üst sınırdaki seyretmesi nedeni ile propranolol başladığımız ve 8 aylık tedavi sonunda subglottik hemanjiyomu tamamen düzelen bir hasta sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

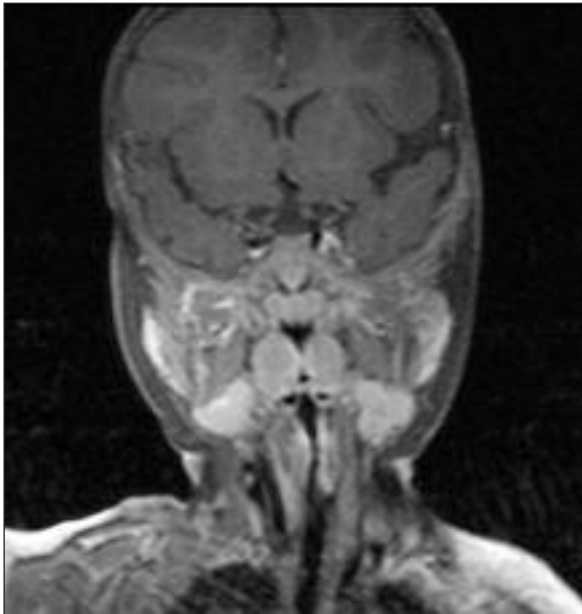
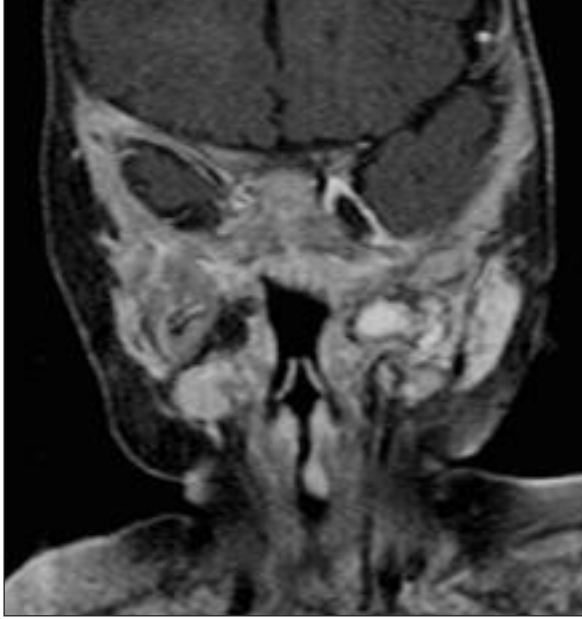
İlk olarak 2 aylık iken solunum sıkıntısı nedeni ile müracaat eden hasta bronşiyolit ön tanısıyla yatırılıp inhale salbutamol ve oksijen verildi. Düzelmemesi üzerine 1 mg/kg/doz olmak üzere üç dozda oral metilprednizolon verildi. Bu arada hastanın fizik muayenesinde sol göz kapağı, üst dudak, sol kulak arkasında ve yüzünde hemanjiyomlar fark edildi (Resim 1a). Solunum şikâyetlerinin azalması üzerine taburcu edilen hasta bir ay sonra tekrar takipne, solunum sıkıntısı ve stridor ile getirildi. İnhalasyon salbutamol alan hastanın spinal, torakal ve boyun manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nde sol paravertebral bölgede arkada cilt altında 25 x 10 mm boyutlarında ve arka mediastene de uzanan kitle, solda zigomatik bölgede yaklaşık 45 x 35 mm boyutlarında ayrıca sol parotis bölgesinde 20 x 10 mm boyutlarında hemanjiyom ile uyumlu görünümü olan hastanın subglottik bölgede de 5 mm boyutlarında ve solunum yolunu belirgin daraltan hemanjiyomu tespit edildi (Resim 2a). Hastaya 2 mg/kg/gün metilprednizolon oral, sabah tek dozda başlandı. Tedavinin 15. günü solunum bulgularında, hışıltısında belirgin düzelleme gözlemlendi ve steroid dozu iki ay içinde azaltılarak kesildi. Bir ay sonra hırıltı ve hışıltısı tekrar başlayan hastaya metilprednizolon tedavisi tekrar 1 mg/kg/gün oral olarak başlandı ve azaltıp gün aşırı olarak 3 ay devam edildi (0.5 mg/kg/gün). Solunum bulguları düzelen hastanın steroid tedavisi üç ay sonra kesildi. On beş gün sonra şikâyetleri tekrarlayan hastanın kuşingoid görünümü olması ve yaşına göre kan basınçlarının üst sınırdaki seyretmesi nedeni ile propranolol başlanması düşünüldü. Tedavi öncesi hastanın kan biyokimyası, kan basıncı, elektrokardiyografi ve ekokardiyografisi normal olarak değerlendirildi. Aileden onayı alındıktan sonra, hasta dokuz aylıkken, propranolol (Dideral® 40 mg tablet) 1 mg/kg/gün 2 dozda oral olarak başlandı. Propranolol yan etkile-



**RESİM 1a, b:** 1a'da hastanın yüzündeki hemanjiyomların propranolol tedavisi başlanmadan 9 aylıkken görünümü. 1b'de 8 aylık propranolol tedavisi sonrası 17 aylıkken görünümü.

rini gözlemek için kalp hızı ve kan basıncı izlemi açısından hasta monitörize edildi, olası hipoglisemi açısından da düzenli aralıklarla kan şekeri ölçümü yapıldı. Bir hafta sonra propranolol dozu 2 mg/kg/gün'e çıkıldı. Propranolole bağlı herhangi bir yan etki gözlenmedi ve propranolol iyi tolere edildi. Tedavinin başlangıcından 10 gün sonra solunum şikâyeti tamamiyle düzeldi. Daha sonra tedavisine evde devam edilen hastanın ilk olarak ayda bir, daha sonra 2 ayda bir boyun MRG'si çekilip hemanjiyomların büyüklüğü kontrol edildi. Yan etki

yönünden hasta kan basıncı, kan şekeri kalp hızı kontrol edildi. Propranolol tedavisinin sekizinci ayında yüz, boyun ve solunum yolundaki hemanjiyomda tama yakın kaybolma izlendi, ilaç kesiminden sonraki 6 ayda hastada solunum şikâyetlerinde tekrarlama görülmedi (Resim 1b, 2b).



**RESİM 2a, b:** 2a'da 9 aylık olan hastamızda boyun MRG'sinde solda zigomatik bölgede yaklaşık 45 x 35mm ayrıca sol parotis bölgesinde 20 x 10mm boyutlarında hemanjiyom ile uyumlu görünüm ve subglottik bölgede de 5 mm boyutlarında hemanjiyomu, 2b'de ise 17 aylık olan hastamızda tedavi sonrası parotis bölgesinde ve subglottik bölgede tama yakın kaybolma gözlenmektedir.

## TARTIŞMA

İnfantil hemanjiyomlar sık görülen damarsal tümörlerdir ve çocukluk çağının en yaygın tümörleridir. Solunum yolu, göz kapağı, burun, parotis bölgesinde görülebilir. Genellikle tedavi gerektirmemekle beraber görme kusuru, solunum yolu daralması ve yüzeyinde doku kaybı geliştiğinde tedavi gereklidir.<sup>4,5</sup> Subglottik hemanjiyomlar çocuklarda nadir stridor nedenidir. Hemanjiyomlar çocukluk çağına %1.5 oranında subglottik yerleşimlidir. Yaşamın ilk bir yılında hemanjiyomlu çocuklarda stridor erken bulgudur.<sup>7</sup> Bulgular solunum yolundaki tıkanıklığın derecesi ile ilgilidir ve huzursuzluk, ağlama, solunum yolu enfeksiyonunda daha belirgin hale gelir. Stridor genellikle bifaziktir, fakat nefes alırken daha belirgin hale gelir.<sup>7</sup> Kız çocuklarda erkeklerle göre iki kat daha sık görülür. Çocuklar doğumda semptomsuzdur. Lezyon 2-12 ay arasında hızla büyür. Belirtiler 2-3 ayda başlar. Başlangıçta aralıklı sonra devamlı olan ilerleyici solunum sıkıntısı gelişir. Başlangıçta laringotrakeobronşit olarak yanlış tanı alabilirler.<sup>1,5,6</sup> Subglottik hemanjiyomlu hastaların yarısında, beraberinde boyunda ve yüzde hemanjiyom vardır. Bizim hastamız da kız idi ve ilk olarak iki aylıkken bronşiolit tanısı alıp hastaneye yatırılmış, daha sonra da solunum bulguları devam etmişti. Bu hastalarda fleksibl bronkoskopi lezyonu göstermek için şart değildir, fakat diğer solunum yolu anomalilerini dışlamak için gerekebilir. Rijid bronkoskopi ise subglottik hemanjiyomlarda tanıda uygulanabilir. MRG yumuşak dokuyu gösterdiğinden tanıda yardımcıdır. Biz hastamızın göz kapağında, yüzünde, boynunda yaygın hemanjiyomu olması, MRG bulgularının hemanjiyomla uyumlu olması nedeni ile ve yaygın hemanjiyomları olan hastada kanama riskine karşı başlangıç aşamasında bronkoskopi yapmadık. Literatürde de Léauté-Labrèze ve ark.<sup>8</sup> yüzünde hemanjiyomu olan vakalarında MRG'de trakeal basıyı göstermiş, propranolol tedavisi başlamış, hastalarına bronkoskopi uygulamamışlardır. Saetti ve ark.<sup>2</sup> ise bu hastalarda tanı aşamasında rijid bronkoskopi uygulamışlardır.

Solunum yolundaki hemanjiyomların yerleşimine bakıldığında lezyonlar genellikle subglottik

bölgede submukozada posterolateral yerleşimlidir. Bizim hastamızda da hemanjiyomun yerleşimi subglottikti.

İnfanıl hemanjiyomların 5 yaşına kadar %50'si, 7 yaşına kadar da %70'i tamamen küçülebilir. Medikal tedavi, klinik olarak ciddi seyreden hemanjiyomlarda lokal veya oral kortikosteroid, IFN- $\alpha$ , vinkristin, siklosporin gibi az sayıda ilaçla sınırlıdır. Son zamanlarda beta-blokerlerden propranolol özellikle infanıl hemanjiyomları küçültücü özelliği nedeni ile denenmiştir. Karbondioksit lazer ablasyonu, kriyoterapi diğer tedavi yöntemleridir. Bizim hastamızda da tedavide ilk olarak oral steroid uygulandı, tedavi sırasında bulguları kaybolan ve steroid tedavisi kesilince bulguları tekrarlayan ve yan etki olarak kuşingoid yüz görünümü gelişen hastada diğer tedavi yöntemleri düşünüldü

İlk olarak 2008 yılında Léauté-Labreze<sup>8,9</sup> ve ark. 9 haftalık, yüzünde ve göz kapağında hemanjiyomu olan ve dört haftalık steroid tedavisi alan bir bebeğe kalp yetmezliği gelişmesi sonrası propranolol tedavisi başlamıştır. Yedi gün sonra hemanjiyomun ciddi olarak küçüldüğü görülmüştür. Sans ve ark.<sup>10</sup> 32 hemanjiyomlu hastada propranolol kullanmıştır. Bir hastada propranololün solunum sistemine ait yan etkileri gözleendiği için tedaviye devam edilmemiş, diğer 31 hastada hemanjiyomun renginde ve büyüklüğünde propranolol tedavisi ile belirgin değişiklik gözlenmiştir. Jephson ve ark.<sup>11</sup> da 9 cilt hemanjiyomu ve 2 subglottik hemanjiyomu olan hastada propranolol kullanmış ve başarılı olmuştur.

İnfanıl hemanjiyomlarda propranololün etki mekanizmasının; endotelial hücrelerindeki  $\beta$ 2-adrenerjik reseptörler üzerinden olduğu düşünülmektedir.  $\beta$ 2-adrenerjik reseptör stimülasyonu "vascular endothelial growth factor (VEGF)" veya "basic fibroblast growth factor (bFGF)" gibi anjiyojenik faktörlerin sinyal iletim yolu aktivasyonunu uyarır. VEGF ve bFGF'un gen ekspresyonunu azaltıp damarlarda daralmaya yol açar ve kapiller endotelial hücrelerin fizyolojik hücre ölümünü tetikler.<sup>8,9,12</sup>

Propranolol tedavisinin güvenilir olduğu ve hastalığın süresini belirgin olarak azalttığı Sans ve

ark.<sup>10</sup> tarafından gösterilmiştir. Propranolol tedavisinde hipotansiyon, hipoglisemi, bradikardi, hipersomnolans, bronkospazm, döküntü gibi yan etkiler görülebilir, fakat steroid tedavisine göre daha güvenilir bir tedavi yöntemidir.<sup>6,13</sup> Hemanjiyom tedavisinde en sık kullanılan ajan olan kortikosteroid tedavisi hipertrofik kardiyomiyopati, hiperglisemi, tuz retansiyonu, osteopeni, gastrit, enfeksiyonlara eğilim, büyüme geriliği gibi yan etkilere sahiptir.<sup>2,5,8</sup> İlaç kesiminden sonra hemanjiyomda tekrar büyüme görülebilir. Ciddi risk taşıyan hemanjiyomlu hastalarda tedavide kullanılmaktadır.<sup>2</sup> Propranolol ise farmakolojik olarak optimal dozda 6 saatte bir verildiğinde iyi tolere edilmektedir ve yan etkiler daha az görülmektedir.<sup>14</sup> Lawley ve Siegfried propranolol kullanımı ile hipoglisemi ve bradikardi bildirmişlerdir.<sup>15</sup> Leaute-Lebreze ve ark. hemanjiyom tedavisinde propranolol tedavisini yemekten sonra 2 mg/kg/gün olarak verdiklerinde bradikardi, hipoglisemi ve hipotansiyon gibi yan etkileri daha az görmüşlerdir.<sup>8</sup> Bizim hastamızda da propranolol tedavisi 2 mg/kg/gün olarak yemekten sonra uygulandı ve herhangi bir yan etki görülmedi.

Hemanjiyomlarda propranolol tedavisi ile ilgili kesin süre ve doz henüz tam olarak kesinleşmemiştir. Tedavi süresi Sans ve ark.<sup>10</sup> tarafından ortalama 6.1 ay olarak belirlenmiştir. Truong ve ark.<sup>16</sup> propranolol tedavisi kullandıkları hemanjiyomlu hastada propranolol tedavisinin birinci haftasında hastanın hemanjiyom boyutlarında %50 küçülme olmuştur. Bizim vakamızda subglottik bölgedeki hemanjiyomu MRG görüntüsünde tamamen kaybolunca 8 ay propranolol tedavisi aldıktan sonra tedavi sonlandırıldı.

Sonuç olarak yüzünde hemanjiyomu olan bir hastada beraberinde solunum sıkıntısı ve düzelmeyen hışıltı varsa solunum yollarının hemanjiyom nedeni ile araştırılması gereklidir. Bu hastalarda değişik tedavi seçenekleri olmakla beraber propranolol tedavisi de son zamanlarda kullanılan bir tedavi yöntemidir ve bizim hastamız da propranolol tedavisinden fayda görmüştür. İnanıl hemanjiyomlarda propranolol tedavisi henüz birinci seçenek değildir çünkü, sadece ciddi vakalarda kullanılmıştır. Halen en uygun doz, verilecek en fazla doz ve

tedavi süresi, en erken tedaviyi bitirme zamanı ile ilgili bilgiler kesinleşmemiştir.

Sonuç olarak, propranololün, kortikosteroid tedavisine göre daha güvenli ve daha az yan etkiye sahip olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle solu-

num yollarında daralmaya neden olan hemanjiyomlarda ilk basamak tedavisi olarak kullanılabilceğini önermekteyiz. Tedavi rehberlerinde yer alabilmesi için, daha fazla sayıda vaka ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. O-Lee TJ, Messner A. Subglottic hemangioma. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41(5): 903-11.
2. Saetti R, Silvestrini M, Cutrone C, Narne S. Treatment of congenital subglottic hemangiomas: our experience compared with reports in the literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(8):848-51.
3. Ermiş B, Ökten A, Zülfikar B, Yılmaz K, İler M, Söğüt A. [Hemangiomas]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1996;16(6):423-6.
4. Shikhani AH, Jones MM, Marsh BR, Holliday MJ. Infantile subglottic hemangiomas. An update. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986; 95(4 Pt 1):336-47.
5. Boye E, Jinnin M, Olsen BR. Infantile hemangioma: challenges, new insights, and therapeutic promise. *J Craniofac Surg* 2009;20 Suppl 1:678-84.
6. Bitar MA, Moukarbel RV, Zalzal GH. Management of congenital subglottic hemangioma: trends and success over the past 17 years. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132(2): 226-31.
7. Holinger PH, Brown BT. Congenital webs, cysts, laryngoceles and other anomalies of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1967;76(4): 744-2
8. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo J-B, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358(24):2649-51.
9. Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S, Leaute-Labreze C, de la Roque ED, Taieb A. More on propranolol for hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;359(26):2846-7.
10. 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.
11. Jephson CG, Manunza F, Syed S, Mills NA, Harper J, Hartley BE. Successful treatment of isolated subglottic haemangioma with propranolol alone. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73(12):1821-3.
12. Shyu KG, Liou JY, Wang BW, Fang WJ, Chang H. Carvedilol prevents cardiac hypertrophy and overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha and vascular endothelial growth factor in pressure-overloaded rat heart. *J Biomed Sci* 2005;12(2):409-20.
13. Patnaik SK, Sondhi V. Treating subglottic hemangioma with methylprednisolone and interferon(alpha)-2a. *BMJ Case Reports* 2009; doi:10.1136/bcr.11.2008.1214
14. Buckmiller LM. Propranolol treatment for infantile hemangiomas. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;17(6):458-9.
15. Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol* 2009;26(5):610-4.
16. Truong MT, Chang KW, Berk DR, Heerema-McKenney A, Bruckner AL. Propranolol for the treatment of a life-threatening subglottic and mediastinal infantile hemangioma. *J Pediatr* 2010;156(2):335-8.