

Kdy je indikována léčba infantilních hemangiomů propranololem?

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.¹, MUDr. Zbyněk Novák¹,

Eva Hůlková¹, MUDr. Kamila Michálková²

¹Dětská klinika LF UP a FN v Olomouci

²Radiologická klinika LF UP a FN v Olomouci

Infantilní hemangiomy (IH) jsou nejčastější benigní nádory kojenců. I když většina IH má neškodný průběh a 85–90 % spontánně regreduje, některé IH se mohou stát život nebo funkci ohrožující a vyžadují bezodkladnou léčbu. Předchozí standardní léčebné možnosti zahrnovaly systémovou léčbu kortikoidy, v těžkých případech také vinkristin, -interferon α nebo cyklofosfamid, ale všechny uvedené modalit mají limitovaný terapeutický benefit se širokým profilem vedlejších nežádoucích účinků a potencionálních rizik. Orální propranolol je poslední moderní léčebná možnost pro komplikované (alarmující) IH s impozantním účinkem a obyčejně s velmi dobrou tolerancí.

Klíčová slova: komplikované (alarmující) infantilní hemangiomy, propranolol.

When the treatment of infantile haemangiomas is indicated?

Infantile haemangiomas (IH) are the most common benign tumours of infancy. Although most IH are innocuous and 85–90 % regress spontaneously, some may become life- or function-threatening and require immediate treatment. Previous standard therapeutic options include systemic corticosteroids, in severe cases also vincristine, -interferon α or cyclophosphamide, all bearing the risk of serious side-effects. Oral propranolol is a very recent therapeutic option for complicated (alarming) IH with impressive efficacy and generally good tolerance.

Key words: complicated (alarming) infantile haemangiomas, propranolol.

Pediatr. praxi 2011; 12(2): 108–110

Úvod

Cévní léze u novorozenců a dětí jsou klasifikovány do dvou hlavních typů: tumory a cévní malformace (1). Infantilní hemangiomy jsou nejčastějšími cévními tumory. Mezi další cévní tumory dětí zahrnujeme pyogenní granulom, kaposiformní hemangioendoteliom a angiom („tufted angioma“). Takzvané rychle regredující (RICH – rapidly involving congenital hemangiomas) a neregredující (NICH) „kongenitální“ hemangiomy se jeví histopatologicky jako hybridy se znaky jak cévních nádorů, tak cévních malformací.

U infantilních hemangiomů (IH) rozlišujeme několik vývojových fází (obrázek 1): zrození hemangiomu (do 4 týdnů), proliferační fáze 1 (do

8 měsíců), proliferační fáze 2 (do 14 měsíců), časná involuční fáze (do 5 let) a pozdní involuční fáze (do 10 let). Kompletní spontánní involuce IH byla pozorována u 50 % IH do 5 let, 70 % do 7 let a 90 % do 9 let věku.

Cévní malformace, které se vyznačují strukturálními anomáliemi odvozenými z kapilár, arterií, žil, lymfatických cév nebo jejich kombinací, rostou proporcionálně s růstem dítěte a obvykle nepodléhají regresi/involuci. Incidence IH v kojeneckém věku je 4–5 % a obvykle jsou viditelné již v prvních dnech po narození jako drobné skvrny (teleangiektazie) s výbledem (vliv sekundární vazokonstrikce v místě IH). Tyto časné léze IH bývají sotva patrné a často mylně považovány za škrábance nebo podlitiny. Méně často se IH mohou prezentovat jako drobné světle červené skvrny podobné barvě portského vína. IH jsou většinou solitární, mnohočetné léze IH, které však pozorujeme až u 20–25 % novorozenců. Převážně se vyskytují na hlavě a krku, i když je můžeme najít na jiných místech kůže, na sliznicích nebo vnitřních orgánech (2, 3). Velikost IH bývá v rozmezí několika milimetrů až mnoha centimetrů. Mohou být povrchové, hluboké nebo kombinované (složené hemangiomy).

Vzhledem ke spontánní regresi IH je aktivní non-intervence hlavní součástí léčby pro většinu

nekomplikovaných hemangiomů. Alarmující IH jsou léze, které svým růstem interferují s vitální strukturou nebo její funkcí, a vyžadují proto neprodlenou intervenci:

- léze v oblasti dýchacích cest, jater nebo GIT
- léze v periorbitální oblasti
- léze v lumbosakrální oblasti
- obrovské, rychle rostoucí kožní hemangiomy
- hemangiomy doprovázené intenzivní bolestí

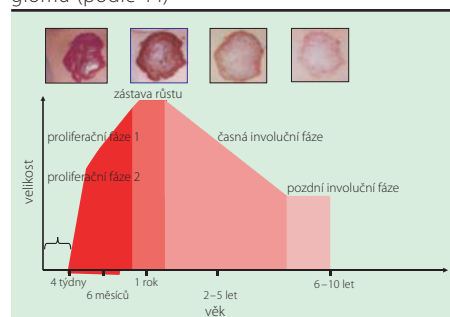
Intervence může být dále indikována u všech lézí spojených s komplikacemi, jakými jsou ulcerace s krvácením a zvýšené riziko zjizvení nebo zohyzdění. Mezi ně patří:

- léze, které se komplikují ulcerací
- léze lokalizované na nose (tzv. nos Cyrana), rtech a uších
- rozsáhlé, segmentální hemangiomy tváře
- stopkaté hemangiomy

Systémová farmakoterapie problémových hemangiomů

Systémová léčba kortikoidy, i když je léčebná odpověď značně variabilní a vedlejší nežádoucí účinky jsou závažné a obtížně se monitorují,

Obrázek 1. Vývojové fáze infantilního hemangiomu (podle 14)



zůstává pro většinu komplikovaných (alarmujících) infantilních hemangiomů léčbou první volby. Kortikosteroidy zamezují dalšímu růstu, ale ke skutečnému smrštění IH dochází pouze u 1/3 léčených pacientů (4). Dalšími léčebnými možnostmi pro problematické IH jsou lokální aplikace kortikosteroidů do léze, systémová léčba vinkristinem, interferonem alfa (5–7), cyklofosfamidem, laser, sklerotizace (8), chirurgická exstirpace nebo kombinace těchto léčebných modalit. Všechny uvedené modalitty mají limitovaný terapeutický benefit se širokým profilem vedlejších nežádoucích účinků a potencionálních rizik.

Léčba propranololem

V roce 2008 publikovala Léauté-Labrèze, a spol. (9) „revoluční“ sérii kazuistik dětí s IH, u kterých léčba propranolonem, neselektivním betablokátozem vedla k jejich rychlé regresi. Tato práce byla přijata s velkým zájmem a entuziasmem, v opakovaném podání propranololu na vysokém počtu dětí s problémovým IH byl potvrzen nejenom velmi dobrý účinek léku, ale i jeho bezpečnost a dobrá tolerance (10–12). Propranolol, jako neselektivní antagonist beta-receptoru, byl dříve používán u kojenců při různých indikacích, jakými jsou arteriální hypertenze, supraventrikulární tachykardie, městnavé (kongestivní) srdeční selhání a tyreotoxikóza (13). Rovněž Léauté-Labrèze použila propranolon z indikace léčby kongestivní kardiomyopatie, která se rozvinula u dítěte s periorbitálním IH léčeným systémovým podáváním prednisonu. Protože francouzští kolegové pozorovali po zahájení léčby propranolonem dramatické „odbarvení“ hemangiomu a následně jeho rychlou regresi, připsali tento efekt neselektivnímu betablokátoru. Svou hypotézu ověřili při léčbě dalších dětí s problémovým hemangiomem a svá pozorování o doposud nepoznaném účinku propranololu publikovali. Mezi potenciální mechanismy účinku propranolonu zahrnujeme vazokonstrikci, snížení exprese vaskulárního endotelálního růstového faktoru (VEGF) a bazického fibroblastického růstového faktoru (bFGF) a/nebo nastartování procesu apoptózy (9). Storch, a spol. nedávno shrnuli nejnovější poznatky mechanismu účinku propranolonu na molekulární úrovni (obrázek 2). Pozoruhodný efekt propranololu na proliferující IH je přisuzován třem molekulárními mechanismům (cílům): vazokonstrikci, inhibici angiogeneze a indukci apoptózy. Tyto mechanismy odpovídají za včasné (zběhlání povrchu hemangiomu), pokročilé (zástava růstu)

a dlouhotrvající (regrese) klinická pozorování (14) (obrázek 3).

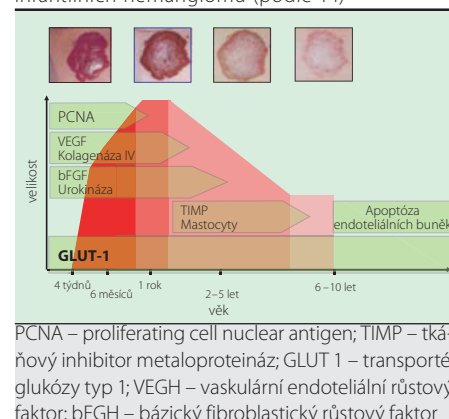
Léčebný protokol

Léauté-Labrèze, a spol. (9) ve své práci předložili svůj doporučený léčebný protokol pro léčbu IH propranololem, který byl několika autory mírně modifikován (12, 15). Postupně byly vymezeny následující kontraindikace pro léčbu propranolonem (12):

- riziko asthma bronchiale v anamnéze
- reaktivní nemoci dýchacích cest
- porušená funkce ledvin
- vrozené vady srdce a arytmie s kontraindikací pro užití betablokátorů
- děti s onemocněním CNS
- novorozenci do věku 2 týdnů
- nezralí novorozenci před dovršením gestačního věku 40 týdnů

Po odebrání anamnézy a provedení fotodokumentace je dítě před zahájením léčby propranololem vyšetřeno dětským kardiologem (echokardiografie, EKG), měříme bazální počet pulzu a krevní tlak, provádíme vyšetření IH ultrazvukem a celkové pediatrické vyšetření. Dále vyšetřujeme sérové hodnoty urey, kreatininu, glykemie, aminotransferáz, minerálů a funkční testy štítné žlázy. Děti v doprovodu rodičů hospitalizujeme za účelem pozorování iniciační léčby po

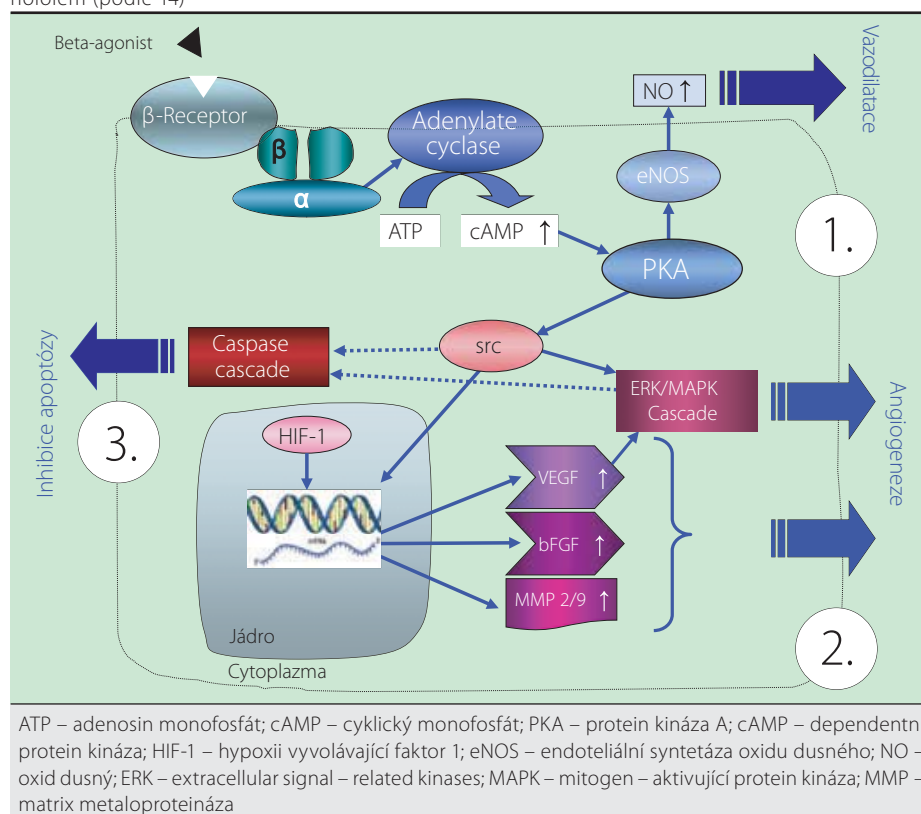
Obrázek 2. Molekulární znaky jednotlivých fází infantilních hemangiomů (podle 14)



PCNA – proliferating cell nuclear antigen; TIMP – tkáňový inhibitor metaloproteináz; GLUT 1 – transportér glukózy typ 1; VEGF – vaskulární endotelální růstový faktor; bFGF – bazický fibroblastický růstový faktor

dobu 48–72 hodin. První den podáváme orálně propranolol v dávce 1 mg/kg/24 hod. rozdělený do 2 nebo 3 dávek, dávku zvyšujeme druhý den hospitalizace na 2 mg/kg/24 hod., v případě, že dítě lék dobře toleruje. Glykemií, srdeční pulz a krevní tlak monitorujeme vždy 1 hodinu po podání propranololu a v monitoringu pulzů pokračujeme i ve spánku dítěte. Druhý den po posledním podání léku opakovaně provádíme vyšetření ultrazvukem, EKG, pořizujeme kontrolní fotodokumentaci a dítě propouštíme do ambulantní péče na dávce propranololu 2 mg/kg/24 hod., který podáváme ve 2 nebo 3 dávkách denně. Následující vyšetření provádíme vždy po 1 týdnu, 1 měsíci a každé 2 měsíce, při kterých

Obrázek 3. Molekulární procesy v infantilních hemangiomech, které mohou být ovlivněny propranololem (podle 14)



ATP – adenosin monofosfát; cAMP – cyklický monofosfát; PKA – protein kináza A; cAMP – dependentní protein kináza; HIF-1 – hypoxii vyvolávající faktor 1; eNOS – endotelální syntetáza oxidu dusného; NO – oxid dusný; ERK – extracellular signal – related kinases; MAPK – mitogen – aktivující protein kináza; MMP – matrix metaloproteináza

Obrázek 4. Efekt léčby IH propranololem (vlastní pozorování): a) před, b) po 2 dnech – zběhlání, c) po 1 měsíci léčby – výrazná regrese



vyžadujeme kompletní pediatrické vyšetření, měření krevního tlaku a pulzu a kontrolní fotodokumentaci (obrázek 4). Pacienti s periorbitálním IH jsou navíc vždy vyšetřeni dětským oftalmologem. Dávka propranololu je upravována podle aktuální hmotnosti dítěte. Doporučuje se pokračovat v léčbě propranololem až do věku > 12 měsíců. Po dosažení klinického efektu se dávka propranololu po dobu 4 týdnů snižuje na 1 mg/kg/den a následně přerušuje. Malé množství IH může po ukončení léčby propranololem recidivovat (12). Mezi vedlejší nežádoucí účinky zahrnujeme hypotenzi, bradykardii, bronchospasmus, hypoglykemii a vzácně i hyperkalémii (16, 17).

U kojenců s nedostatečným příjmem potravy nebo v průběhu akutního onemocnění můžeme snížení rizika hypoglykemie dosáhnout přerušným podáváním propranolonu. Více ohrožené jsou i děti, které před zahájením léčby propranololem byly léčeny systémovými kortikoidy (18).

Diskuze

V průběhu 40 let klinických zkušeností s dlouhodobým podáním betablokátorů nebyly u dětí zaznamenány žádné závažné kardiovaskulární události. Hypoglykemie jako následek léčby propranololem byla pozorována pouze u 4 dětí s IH (19). Pravidelný monitoring glykemie 1 hodinu po podání v průběhu iniciace léčby propranololem i přesto považujeme za vhodný. Nežádoucí vedlejší účinky léčby propranololem jsou v porovnání s léčbou kortikoidy (imunosuprese, suprese hypotalo-hypofyzárních funkcí, hypertenze, hyperglykemie, oční změny, myozitida, osteoporóza, kardiomyopatie a poruchy chování), vin-kristinem (periferní neuropatie a iritabilita) nebo interferonem- α (u 25 % kojenců rozvoj spastické diplegie) minoritní. Existuje reálný předpoklad, že po doplnění klinických údajů z homogennějších randomizovaných studií se propranolol u dětí s alarmujícími IH může stát lékem první linie.

Závěr

Závěrem lze konstatovat (take home message), že i když propranolol dnes není zatím lékem první volby:

- léčba propranololem je při dodržení doporučeného postupu bezpečná
- léčba by měla být zahájena co nejdříve v proliferační fázi růstu IH (nejpozději do 8.-10. měsíce věku dítěte)
- léčba propranololem je doporučována pro IH v periorbitální oblasti, v okolí dýchacích cest, ale i pro rozsáhlé segmentální IH tváře
- komplikace léčby jsou málo významné, ale při kombinaci kortikoidů s betablokátry lze vzácně pozorovat rozvoj hypoglykemie
- v experimentálních studiích jsou dnes již testovány selektivní beta-1-blokátory s nízkou beta-2 aktivitou (atenolol a metoprolol)

Článek doručen redakci: 1. 2. 2011

Článek přijat k publikaci: 7. 3. 2011

Literatura

1. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol*, 1997; 13: 375–423.
2. Mihál V, Michálková K, Horák D, et al. Náhle vzniklé polykací potíže jako první projev sublinguálního kavernózního hemangiomu. *Pediatr praxi* 2003; 2: 99–102.
3. Mihál V, Michálková K, Novák Z, et al. Kapilární hemangiom sleziny. *Pediatr. praxi* 2004; 4: 214–216.
4. Bennett ML, Fleischer AB, Jr, Chamlin SL, et al. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol*, 2001; 137: 1208–1213.
5. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*, 1992; 326: 1456.
6. Justová E, Pazdera J, Mihál V. Systémová terapie interferonem alfa u nemocných s nádory z vazoforní tkáně a infantilní fibromatózy. *Česko-Slov Pediatr*, 1998; 143(2): 53.
7. Justová E, Pazdera J, Mihál V. Contemporary possibilities of treating vasoformative tissue tumours. *Acta Univ Palacki Olomouc Fac Med*, 2000; 143: 37–42.
8. Justová E, Mihál V, Pazdera J. Sklerotizace v terapii nádorů z vazoforní tkáně. *Pediatr. praxi*, 2007; 3: 173–175.
9. Léauté-Labrèze C, Dumas DE, la Roque E, Hubice T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2649–2651.
10. Cheng JF, Gole GA, Sullivan TJ. Propranolol in the management of periorbital infantile haemangioma. *J Exp Ophthalmol*, 2010; 38: 547–553.
11. Maguiness SM, Frieden IJ. Current management of infantile hemangiomas. *Semin Cutan Med Surg*, 2010; 29: 106–114.
12. Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr*, 2010; doi 10.1007/s00431-010-1324-2.
13. Garin EH, Araya CE. Treatment of systemic hypertension in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*, 2009; 21: 600–604.
14. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas-insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*, 2010; 163: 269–274.
15. Manunza F, Syed S, Laguna B, et al. Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of 30 infants. *Br J Dermatol*, 2010; 162: 466–468.
16. Metry DW. Epidemiology; pathogenesis; clinical features; and complications of infantile hemangiomas. Dostupné na: <http://www.uptodate.com>.
17. Pavlakovic H, Kietz S, Lauerer P, et al. Hyperkalemia complicating propranolol treatment of an infantile hemangioma. *Pediatrics* 2010; 126(6): 1589–1593.
18. Breur JM, de Graf M, Breugem CC, et al. Hypoglycemia as a result of propranolol during treatment of infantile hemangioma: a case report. *Pediatr Dermatol*, 2010, Abstract.
19. Holland KE, Frieden IJ, Frommelt PC, et al. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma. *Arch Dermatol*, 2010; 146: 775–778.

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.

Dětská klinika LF UP a FN

Puškinova 5, 775 20 Olomouc

vladimir.mihal@fnol.cz

