

Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermekkórház Bőrgyógyászati Osztály
(osztályvezető: Szalai Zsuzsanna dr.)¹
Angiológiai szakrendelés (szakmai vezető: Tasnádi Géza dr.)²
Radiológiai Osztály (osztályvezető: Harkányi Zoltán dr.)³
Kardiológiai szakrendelés (Kiss András dr.)⁴

Nem-szelektív béta-blokkolók alkalmazása infantilis kapilláris haemangiómákban

Treatment with non-selective beta blockers in infantile capillary haemangiomas

SOLYMOSI ÁGNES DR.¹, CSITOS ÁGNES DR.¹, TASNÁDI GÉZA DR.²,
KISS ANDRÁS DR.⁴, HARKÁNYI ZOLTÁN DR.³, SZALAI ZSUZSANNA DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

SUMMARY

Az infantilis rapidan progrediáló haemangiómák sporadikus vagy familiaris előfordulása, viszonylag gyakori, jóindulatú érdaganatok csecsemőkorban. Kezelésükben ezidáig az elsővonalbeli terápia az esetenként sok mellékhatással bíró szteroidok alkalmazása volt. 2008 óta a terápiás paletta egy új gyógyszercsoporttal, a béta-blokkoló szerekkel bővült. A Heim Pál Gyermekkórház Bőrgyógyászati Osztályán eddig 11 esetben került bevezetésre a propranolol kezelés, melynek eredményét az alábbi beszámoló részletesen ismerteti. Az eredmények alapján a nem szelektív béta-blokkoló kezelés biztonságos, jó hatású terápiának bizonyult.

The infantile rapid progression hemangiomas both sporadic and familiar form exist. These often benign vascular tumor are frequent in infancy. Corticosteroids were the first line treatment with a lot of side-effects. Beta-blockers as a new novel is arisen in the therapy since 2008. Aim was to present 11 propranolol administered patients by our department. According to our result, the non-selective beta-blockers seem to be safe and effective modality.

Kulcsszavak:
infantilis haemangioma - nem-szelektív béta-blokkoló

Key words:
infantile hemangioma - non-selective beta-blocker

Az elmúlt 50 évben a csecsemőkori súlyosan progrediáló kapilláris haemangiómák kezelésében az elsővonalbeli terápia a szisztémás szteroidok alkalmazása volt. Egyes esetekben az α -interferon, illetve a vincristine is szerepelt a terápiás palettán. A haemangiómák helyi kezelése, főként az anatómiai nehezen hozzáférhető, progresszíven növekvő, bizonyos szerveket deformáló estekben alig lehetséges, és nem mindig eredményes. A szisztémás szteroidok jól ismert súlyos mellékhatásait – ezen indikáció kapcsán is – az alkalmazás kellő körültekintésének ellenére számos közlemény említi (8). A szteroidok egyik mellékhatása kapcsán derült fény egy új gyógyszercsoport alkalmazása során a haemangiómákra kifejtett pozitív eredményre.

2008-ban egy francia munkacsoport számolt be arról, hogy egy nasalis lokalizációjú haemangioma 3mg/tkg szisztémás prednisolon kezelése mellett az érintett újszülöttben a szteroid mellékhatásaként hypertrophiás obst-

ruktív cardiomyopathia alakult ki. Ennek kezelése céljából alkalmaztak egy nem-szelektív béta-blokkoló szert, mely néhány nappal a bevezetését követően a haemangioma színének halványulását, feszességének oldódását eredményezte. A szteroid kezelés a csecsemő 5,5 hónapos korára leépítésre került, míg a béta-blokkoló kezelést a csecsemő 14 hónapos koráig alkalmazták. A kezelés befejezésekor a haemangioma teljesen ellapult, színében elhalványult (7). Ezt követően további 9 esetről számoltak be a szerzők, ahol a béta-blokkoló kezeléssel hasonlóan jó eredményeket értek el.

Módszer és eredmények

A propranolol kezelés a Heim Pál Gyermekkórház Bőrgyógyászati Osztályán, 2008 végén került bevezetésre rapidan progrediáló csecsemőkori haemangiomás betegek-nél. A propranolol alkalmazása 2 esetben befejeződött, to-

Eset	Életkor	Lokalizáció	Méret	Kezelés időtartama	Dózis	Eredmény
1.	10 hó	felső ajak	4cm ø	7 hónap	2mg/kg/nap	dekolorizáció, felpuhulás, regresszió
2.	5 hó	bal váll	12x10 cm ø, regresszióban	6 hónap	1mg/kg/nap	dekolorizáció, regresszió
3.	5 hó	Jobb medialis szemzug (intraorbitalis terjedéssel)	2cm ø	3,5 hónap,	1,5mg/kg/nap	dekolorizáció, felpuhulás, regresszió
4.	3 hó	jobb preauricularis régió, alsó ajak, buccalis nyh., nyelvgyök	4cm-4cm-1cm-1cm	5 hónap, folyamatban	2mg/kg/nap	dekolorizáció, felpuhulás, regresszió
5.	5 hó	bal orca, orbita zsírszövetébe terjedve	8cm ø	3 hónap, folyamatban	2mg/kg/nap	mérsékelt dekolorizáció, felpuhulás, jelentős regresszió
6.	2 hó	jobb preauricularis régió	4cm ø	2 hónap, folyamatban	2mg/kg/nap	dekolorizáció, felpuhulás, kezdődő regresszió
7.	2 hó	jobb preauricularis régió	4,5cm ø	1,5 hónap, folyamatban	2mg/kg/nap	dekolorizáció, felpuhulás, vastagság csökkenése

1. táblázat

vábbi 9 csecsemőnél már zajlik és a napokban további 5 csecsemőnél kezdtük el a kivizsgálást a terápia beállítására céljából. A kezelés beállításánál fontos szempont volt az újszülött/csecsemő kora, a haemangioma lokalizációja, mérete, és a progresszív növekedés. A kezelésbe bevont legfiatalabb csecsemő 2 hónapos, a legidősebb 10 hónapos volt.

A gyógyszer beállítását minden esetben részletes kardiológiai és laboratóriumi vizsgálat előzte meg. A haemangioma pontos méretének, kiterjedésének megállapítására képzővizsgálatok (ultrahang, szükség esetén CT/MR vizsgálat) történtek. A kezdő propranolol dózist 2mg/ttkg/nap mennyiségben határoztuk meg osztott por formájában, két részletben elosztva, az irodalmi ajánlásoknak megfelelően (3). A terápia bevezetése szigorúan kórházi körülmények között történt. Minden esetben szükséges volt a rendszeres pulzus, vérnyomás és vércukor ellenőrzés az első 72-96 órában. A 2mg/ttkg/nap dózist két esetben kellett 0,5mg/ttkg-al csökkentenünk a kórházi megfigyelés alatt észlelt bradycardia miatt. A kívánt hatás elérése után a gyógyszer leépítése is fokozatosan történt, a beállított dózis felezésével (2mg-1mg-0,5mg).

Az 1. táblázat összefoglalóan mutatja be 7 eset életkorát, a haemangioma lokalizációját és méretét, a kezelés időtartamát, dózisát és a terápia mellett észlelt eredményt.

Az 1. esetben a lokalizáció miatti állandó mechanikai irritáció és a később kialakuló progresszió volt a viszonylag későn elkezdett kezelés indoka (1. ábra). A hét hónapos propranolol terápiát követően közel 40%-os regressziót értünk el, mely lehetővé tette a maradványtünetek lézer kezelését (2., 3. ábra).

A 2. esetben nagy kiterjedésű, de regresszióban lévő haemangiómát észleltünk. Az eddigi szakirodalmak ajánlásai alapján a propranolol kezelést az aktív növekedési stádiumban kell elkezdeni, a regresszió állapotában a kezeléstől javulás nem várható. A mechanikai irritáció kapcsán kialakult, makacs, a kezelés mellett is progresszív ulceráció miatt azonban a terápia megkezdése mellett döntöttünk. A fél éves kezelés alatt a haemangioma kezdeti



1. ábra

1. eset: A felső ajakról induló, az orrbemenetbe terjedő haemangioma propranolol kezelést követően, az aktív növekedési fázisban



2. ábra

1. eset: A propranolol kezelés 2. hónapja után



3. ábra

1. eset: A propranolol kezelés 7. hónapja után, lézer kezelés előtt



5. ábra

6. eset: A propranolol kezelés 4. hónapja után, dekolorizáció, regresszió



4. ábra

6. eset: A jobb preauricularis régióra és fülcimpára lokalizálódó haemangioma propranolol kezelés előtt

dekolorizációját követően látványos méretbeli csökkenést értünk el az ulcerált terület ugyancsak látványos gyógyulása mellett.

A további esetekben a propranolol kezelést a haemangioma aktív növekedési fázisában kezdtük el. A lokalizáció minden esetben a fej valamely régiója volt. A kezelés megkezdését követő néhány nap után már észlelhető volt

a haemangioma dekolorizációja, majd a két hetes kontroll során tapintható volt a fesszég oldódása, egy-másfél hónap elteltével pedig egyértelműen látható volt a haemangioma méretbeli csökkenése is (4., 5. ábra).

Az 5. esetet az orbitába terjedő és az egész orcát érintő, exulceráció szempontjából kifejezetten veszélyes lokalizáció miatt érdemes még kiemelni. Az öt hónapos csecsemőnél a születést követően a bal orrszárny mellett csak halványan látható érrajzolat intenzív növekedésnek indult. Az élénk málnaszínű haemangioma a teljes bal orcát elfedte, a bal szem nyitását akadályozva, a bal bulbust komprimálva CT vizsgálattal is igazolva az orbita zsírszövetébe történő terjedést mutatott (6. ábra). A kezelés második hetében már észlelhető volt a kezdeti dekolorizáció, majd a következő két hétben a haemangioma felpuhult. A harmadik hónapra látható volt a közel 30%-os méretbeli csökkenés, mely a bal szem szabad kinyitását eredmé-



6. ábra

5. eset: Bal arcfélre lokalizálódó, a szemnyitást akadályozó, bulbust komprimáló haemangioma propranolol kezelés előtt



7. ábra

5. eset: A propranolol kezelés 3. hónapja után, jelentős regresszió

nyezte (7. ábra). Ezzel nemcsak esztétikai javulást értünk el, de a bal szemet veszélyeztető amblyopia kialakulását is meggátoltuk.

Megbeszélés

A haemangiómák kialakulásának oka a mai napig nem tisztázott. A legtöbb haemangioma sporadikus előfordulású, de ismert autoszómális dominánsan öröklődő familiáris forma is, amelynek génjét az 5q31-33 lókuszon azonosították (2). Egy hipotézis szerint a haemangiómák kialakulásában szerepet játszó endothel sejtek gyors osztódása szomatikus mutáció következménye, mely a tumor szupresszor gén működésének elvesztését eredményezi. Ugyanaz a génlókuszt felelős a fenti sporadikus mutáció létrejöttéért is mint a familiáris öröklődésért.

Az infantilis kapilláris haemangioma (ICH) jól ismert klinikopatológiai entitás, mely esetenként spontán regresszióra hajlamos. Emellett fontos megemlíteni a gyors visszahúzódásra képes congenitalis haemangiómákat (RICH), melyek már in utero növekednek és születéskor a már végleges nagyságuk látható (9). Ezek a haemangiómák két éves korra képesek jelentősen visszahúzódni, mely tulajdonságuknál fogva a propranolol kezelés szempontjából fontos csoportot képviselnek, bár lényegesen ritkábban találkozunk velük. A kezelés szempontjából elhanyagolható csoport a visszahúzódásra nem hajlamos kapilláris haemangiómák (NICH) csoportja.

Az infantilis haemangiómák aktívan osztódó endothel sejtekből állnak. A proliferáció kezdeti fázisában a sejtek rendezetlen halmaza figyelhető meg, majd idővel ezek a sejtek létrehozzák a vascularis tereket és az alakos elemekben gazdag véredényeket. A haemangiómák lebenyes szerkezetet kialakítva lassítják és befejezik a proliferáció fázisát. A hízósejtek hozzájárulnak a lebenyes szerkezetű haemangiómák artériás és vénás táplálásához. Az involutio fázisában a hízósejtek nagy számban vannak jelen.

Egyes feltételezések szerint, a magzati fejlődés utolsó trimeszterén túl a postnatalis szak bizonyos periódusáig

az éretlen endothel sejtek és az éretlen pericyták megtartják aktív osztódó képességüket (11). Az angiogenesisre ható peptidok, úgy, mint a béta-fibroblast növekedési faktor (β -FGF), a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) az éretlen sejtek proliferációját idézik elő létrehozva ezzel a haemangiómák kialakulását. Az endothel sejtek differenciálódása során hízósejtek és különböző myeloid sejtek áramlanak be és a szöveti metalloproteinázok gátlása jön létre. A szöveti metalloproteinázok, a hízósejtek által termelt interferonnal és transzformáló növekedési faktorról (TGF) együtt megállítják az endothel sejtek proliferációját létrehozva ezzel a haemangioma visszahúzódását (10).

Az infantilis haemangiómák az érett újszülöttek kb. 10%-nál fordulnak elő. Az 1000 grammnál kisebb súlyú koraszülöttekben az incidencia magasabb, 22-30% körüli. Az 1500 gramm fölötti koraszülöttekben a haemangiómák kialakulásának valószínűsége az érett újszülöttekre jellemző érték, kb. 10% (1). Az előfordulás gyakorisága nő az anyai életkor előrehaladtával, placenta previa illetve preeclampsia kialakulása esetén. Néhány felmérés beszámol arról is, hogy szintén nagyobb a haemangiómák előfordulása a chorionboholly biopszián átesett anyák újszülöttjeinél (6).

Az újszülöttkori haemangiómák legtöbbször jóindulatú, esetenként azonban, lokalizációtól és mérettől függően az életfontos szervek működését (légzés, keringés, nyelés, hallás, látás) veszélyeztethetik. A szegmentális haemangiómák felhívhatják a figyelmet az alattuk elhelyezkedő szervek, szervrendszerek társuló fejlődési rendellenességeire. Két jól ismert, haemangiómához társult szindróma a PHACES és a PELVIS szindróma, melyek a betegségek angol elnevezéséből képzett mozaikszavakként váltak ismertté. Az előbbi esetében Arnold-Chiari és Dandy-Walker malformáció, cervicofaciális vagy laryngeális lokalizációjú haemangiómák, cerebrális, vertebrális artériák, illetve a carotis fejlődési rendellenessége, szívfejlődési rendellenesség (coartatio aortae), szemeltérések és a sternum fejlődési rendellenessége fordul elő. Az utóbbinál a gáttájékra lokalizálódó haemangioma mellett a külső genitáliák fejlődési rendellenességeit, lipomyelomeningocele, a húgyhólyagot és vesét érintő malformációkat és anus atresiát láthatunk (4, 5).

Multiplax megjelenésű haemangiómák esetén szűrő képalkotó vizsgálatokkal kell kizárni, illetve igazolni a parenchymás belső szervek (máj, lép) lehetséges haemangiómáit, és az intracranialis lokalizációjú haemangiómákat. Emellett ki kell zárni az esetleges fent említett társuló fejlődési rendellenességeket is.

A jóindulatú érdaganatok már csecsemőkorban is számos esetben súlyos kozmetikai problémát jelentenek, emellett egyes lokalizációkban szerveket komprimálhatnak. Elsősorban ezen esetekben fontos egy gyors és kevés mellékhatással bíró terápia megválasztása. Az elmúlt évekig a szisztémás szteroid terápia bizonyult leghatásosabbnak, illetve ez volt a leggyakrabban elérhető lehetséges kezelés a számos ismert mellékhatása ellenére is. Az anti-angiogén hatású vincristine, cyclophosphami-

de és interferon alfa-2a egyes esetekben szintén szerepet kapott a kezelésben. A fenti gyógyszeres terápiák mellett lehetőség van egyéb kiegészítő kezelések alkalmazására is. Bizonyos jól hozzáférhető lokalizációkban, (elsősorban végtagok) ép felszínű haemangiómák esetében alkalmazható a kompressziós kezelés. A késői regressziós vagy nyugalmi fázisban, kisebb kiterjedésű kapillaris haemangiómák esetében jó eredmények érhetők el lézerkezeléssel is.

A 2008 óta ismert és sikerrel alkalmazott nem szelektív béta-blokkoló terápia csecsemőkori haemangiómák esetében egyelőre csak „off label” indikációban adható. Ezért minden egyes esetben az Országos Gyógyszerészeti Intéztől kért egyedi engedély után került a terápia bevezetésre.

A béta-blokkoló gyógyszereket az 1950-es évek végén fedezték fel. Szerkezetüket N-alkil-oxi-propanol-amin lánc alkotja. Egyik csoportjuk a nem szelektív béta-blokkolók, melyek mind a β_1 - és β_2 -receptorokra hatással vannak, másik csoportba a szelektív, csak a β_1 -receptorokra ható gyógyszerek tartoznak. β_1 -receptor található a szívizomban, a vesék juxtaglomeruláris apparátusában, míg β_2 -receptorokat az erek falában, bronchusok és az uterus simaizmaiban találhatunk. A β_2 -receptor hatás vasodilatációt, gátlása vasonstrictiót idéz elő. Ez utóbbi hatás lehet felelős a gyorsan bekövetkező színbeli változásért (halványodás). A propranolol által előidézett VEGF és β FGF gének expressziójának csökkenése, illetve az ér endothelsejtjeire gyakorolt apoptotikus hatása áll feltételezhetően a haemangioma további tartós méretbeli csökkenésének a hátterében.

Lehetséges mellékhatásai közül a hypotonia, bradycardia, bronchusconstrictio, hypoglikæmia, fáradtság emelendő ki. Ennek megfelelően alkalmazása kontraindikált asthma bronchialisban, labilis diabetesben, hypotóniában, nagyfokú bradycardiában, atrioventricularis blokkban. A gyógyszer a májban metabolizálódik, veséken keresztül választódik ki, így veleszületett májbetegségekben az adása szintén kontraindikált.

A propranolol 11 esetben történő alkalmazása során 2 esetben lehetett megfigyelni mellékhatásként bradycardiát, mely a gyógyszer fentiekben részletezett dózisának csök-

kentése mellett normalizálódott. Más mellékhatást az alkalmazás során nem lehetett detektálni.

A fenti eredmények alapján az eddigi munkacsoportok – beleértve intézményünket is – kevés mellékhatással bíróról, megfelelően kontrollálva biztonságos, eredményes kezelésnek tartja a propranolol terápiát, amely kiváló alternatívát jelent a rapidan progresszív haemangiómák kezelésében. A megfelelő terápiás tartomány meghatározása, a mellékhatások teljes körű rögzítése, illetve összehasonlító tanulmányok, amelyek a kezelés nélküli progresszió folyamatát, illetve a szteroid kezeléssel történő összehasonlítását célozzák, a jövőben szükségesek.

IRODALOM

1. *Amir J. és mtsai:* Strawberry hemangioma in preterm infants. *Ped Derm.* (1986) 3(4), 331-332.
2. *Berg J. N. és mtsai:* Evidence for loss of heterozygosity of 5q in sporadic haemangiomas: are somatic mutations involved in haemangioma formation? *J Clin Path* (2001) 54, 249-252.
3. *Bonifazi E. és mtsai:* Propranolol in rapidly growing haemangiomas. *Eur J Ped Derm* (2008) 18, 185-192.
4. *Frieden I. J. és mtsai:* PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* (1996) 32(3), 307-311.
5. *Girard C. és mtsai:* PELVIS Syndrome. *Arch Dermatol.* (2006) 142(7), 884-888.
6. *Haggstrom A. N. és mtsai:* Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr.* (2007) 150(3), 291-294.
7. *Leaute-Labreze C. és mtsai:* A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* (2008) 358(24), 2649-2651.
8. *Lomenick J. P és mtsai:* Growth, bone mineral accretion, and adrenal function in glucocorticoid-treated infants with haemangiomas. A retrospective study. *Ped Derm* (2008) 23, 169-174.
9. *Mulliken J. B. és mtsai:* Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* (1982) 69(3), 412-422.
10. *Ritter M. R. és mtsai:* Myeloid cells in infantile hemangioma. *Am J Pathol.* (2006) 168(2), 621-628.
11. *Takahashi K és mtsai:* Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest* (1994) 93(6), 2357-2364.

Érkezett: 2010. I. 6.

Közlésre elfogadva: 2010. III. 31.