

Oral Propranolol for Treatment of Pediatric Hemangioma (Long-term Follow-up)

Aletaha M, MD*; Saloor H, MD; Bagheri A, MD; Rafati N, MD; Amoohashemi N, MD

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding author: maryamaletaha@lod.ir

Purpose: To assess the effect and long-term results of oral propranolol in pediatric capillary hemangiomas.

Methods: Four children aged 3 months to 5 years with periocular and orbital hemangioma of infancy (HOI) were treated with propranolol, 2 milligram per kilogram per day divided in 2 doses. Propranolol was continued in all cases until the end of the first year of life and tapered over 2-3 weeks.

Results: Significant improvement was noted in all patients in the first 2 months of treatment and continued slowly during the follow-up. No serious complications were observed during the follow-up period.

Conclusion: Oral propranolol can be used as the first line treatment in children with capillary hemangioma.

Key Words: Pediatric Hemangioma, Oral Propranolol, Case Series, Treatment

• Bina J Ophthalmol 2012; 17 (4): 363-368.

Received: 7 June 2011

Accepted: 30 August 2011

تاثیر پروپرانولول خوراکی برای درمان همانژیوم عروقی اطفال (پی‌گیری طولانی‌مدت)

دکتر مریم آل‌طه^۱، دکتر حسین سالور^۲، دکتر عباس باقری^۳، دکتر نسرین رفعتی^۴، دکتر نسیم عمو هاشمی^۵

هدف: ارزیابی تاثیر پروپرانولول خوراکی در درمان همانژیوم عروقی اطفال و نتایج پی‌گیری بلندمدت آن.
روش پژوهش: چهار کودک مبتلا به همانژیومای اطفال از انواع حدقه‌ای و پلکی که سن آن‌ها بین ۳ ماه تا ۵ سال بود، مورد درمان با پروپرانولول خوراکی به میزان روزانه ۲ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن در دو دوز منقسم قرار گرفتند. در طول مدت زمان پی‌گیری با مشاهده توقف پاسخ درمانی، دارو در مدت ۲-۳ هفته و به آهستگی قطع شد.

یافته‌ها: کلیه بیماران بهبودی قابل توجهی در مرحله ابتدایی درمان داشتند که در طول مدت پی‌گیری بعدی با سیری آهسته ادامه یافت. پس از ۲۰ ماه عارضه جدی ناشی از تجویز پروپرانولول مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: در بیماران مبتلا به همانژیومای اطفال، پروپرانولول در مرحله اولیه درمان قابل استفاده می‌باشد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۱؛ دوره ۱۷، شماره ۴: ۳۶۸-۳۶۳.

• پاسخ‌گو: دکتر مریم آل‌طه (e-mail: maryamaletaha@lod.ir)

دریافت مقاله: ۱۷ خرداد ۱۳۹۰

تایید مقاله: ۸ شهریور ۱۳۹۰

۱- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- فلوشیپ اکولوپلاستیک- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران- پاسداران- بوستان نهم- خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی)- پلاک ۲۳- مرکز تحقیقات چشم

مقدمه

همانژیوم‌های عروقی ۱۰-۸ درصد موارد تومورهای خوش‌خیم دوران کودکی را تشکیل می‌دهند.^۱ کورتیکواستروئیدها به اشکال مختلف سیستمیک، موضعی و تزریقی داخل ضایعه سنگ بنای درمان این ضایعات می‌باشند. متاسفانه تاکنون مطالعه‌ای با استدلال کافی، تاثیر کورتیکواستروئید سیستمیک را تایید نموده است و پاسخ به این دارو که با عوارض شناخته شده‌ای همراه می‌باشد، متغیر و ناکامل می‌باشد.^۲ سایر داروهای سیستمیک به کار رفته مانند وین کریستین، اینترفرون و سیکلوفسفامید از درصد بالایی از عوارض برخوردار هستند.^{۳،۴} تزریقی داخل ضایعه کورتیکواستروئید، شایع‌ترین روش استفاده از این داروها می‌باشد که ممکن است با عوارض جدی مانند انسداد شریان چشمی و ورید مرکزی شبکیه، آمبولی عروق شبکیه، مهار غده فوق کلیوی و کاهش رنگدانه پوستی در محل تزریق همراه باشد.^۵ درمان‌های موضعی نیز فقط در تومورهای سطحی به کار رفته‌اند.^۶ اگرچه در تمام انواع این تومورها بهبودی خودبخود وجود دارد اما در مواردی چون خطر تنبلی چشم، زخم سطحی تومور و بدشکلی صورت (Facial Disfigurement) باید به سرعت مورد درمان قرار گیرند. متاسفانه در مطالعات "گزارش موارد" پیشین، اطلاعات دقیقی در مورد طول درمان با پروپرانولول، نتایج طولانی مدت و نیز عوارض مشاهده شده ارایه نشده است.^{۶-۹} این گزارش‌ها به طور عمده محدود به کودکانی می‌شوند که در یک سالگی مورد درمان با پروپرانولول قرار گرفته بودند و اکثر این افراد از همانژیوم در قسمت‌های دیگری از بدن به جز حدقه و پلک نیز رنج می‌بردند.

روش پژوهش

در این مقاله چهار بیمار که مورد درمان با پروپرانولول قرار گرفته بودند، معرفی می‌شوند. این بیماران در محدوده سنی ۳ ماه تا ۵ سال قرار داشتند. در تمام موارد، مشاوره با متخصص قلب کودکان و اکوکاردیوگرافی پایه انجام شد. درمان با میزان اولیه روزانه ۱ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن در روز اول شروع و در صورت ثبات علائم حیاتی و قند خون (یک ساعت پس از مصرف دارو)، مقدار آن به دو برابر در دو روز بعدی افزایش می‌یافت. جهت اطمینان، کلیه بیماران به مدت سه روز در بیمارستان بستری شده و پس از آن تا ۲ ماه هر ۲ هفته و پس از آن هر ماه پی‌گیری می‌شدند. در رژیم غذایی توصیه شده برای زنان یک وعده شیردهی یا تغذیه، ۲-۳ ساعت بعد از تجویز دارو در نظر گرفته شد. دارو در مرحله از رشد تومور با میزان نگه‌دارنده روزانه ۲

میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن تجویز می‌شد. در صورتی که طی پی‌گیری بیمار، تغییری در اندازه و حجم تقریبی تومور مشاهده نمی‌شد، میزان دارو در مدت ۳-۲ هفته کاهش و به تدریج قطع می‌شد. در تمام موارد رضایت نامه از والدین اخذ شد.

بیماران در تمام موارد در دو ماه اول هر دو هفته و سپس تا ۲۰ ماه پی‌گیری می‌شدند. برای کلیه بیماران قبل از شروع درمان، معاینه کامل چشم (سه مورد اول زیر بی‌هوشی) انجام می‌شد و قند، سدیم و پتاسیم خون نیز به صورت پایه در این کودکان اندازه‌گیری می‌شد. تصویربرداری از این کودکان قبل از شروع درمان، ۲ هفته، یک ماه بعد و در زمان قطع درمان انجام می‌گرفت.

موارد اول و دوم: دختران با سنین ۳ و ۴ ماه بودند که توده عروقی پلک فوقانی منجر به افتادگی کامل پلک چشم (پتوز) شده بود. هر دو در موعد مقرر به دنیا آمده بودند و عارضه سیستمیک دیگری غیر از ضایعه قرمز رنگ لبوله‌ای که با فشار (diascopy) اندکی کم‌رنگ‌تر می‌شد (blanching) وجود نداشت. در معاینه حدقه بیماران مشکل خاصی وجود نداشت. اندازه ضایعه پس از شروع درمان در فاصله زمانی ۲ هفته، ۳۰ درصد کاهش یافت که در طول مدت پی‌گیری در ماه دوم به یک سوم اندازه اولیه خود رسید. دارو در هر دو کودک تا پایان یک سالگی تجویز و سپس به آهستگی قطع شد. در مورد دوم دارو در ۴ ماهگی به مدت دو هفته توسط والدین قطع شد که با رشد مجدد ضایعه، درمان ادامه یافت. اندازه توده با شروع دوباره درمان، کاهش یافت (تصویر ۱).

مورد سوم: دختر بچه ۳ ماهه‌ای بود که از ضایعه وسیع در سمت چپ صورت و گوش چپ و نکروز لبه پلک فوقانی ثانویه به زخم سطح تومور رنج می‌برد و به دلیل افتادگی پلک چپ در خطر تنبلی چشم بود. کودک، مورد درمان با پروپرانولول خوراکی قرار گرفت و در فاصله زمانی یک ماه، اندازه ضایعه به یک‌دوم اندازه ابتدایی کاهش یافت. پس از یک سالگی، درمان در طول ۳-۲ هفته قطع شد (تصویر ۲).

مورد چهارم: دختر بچه ۵ ساله با سابقه جراحی حدقه راست به دلیل بیرون زدگی (پروپتوز) چشم، با بدشکلی ظاهری مراجعه کرده بود (تصویر ۳). بیمار در سال اول زندگی مورد عمل جراحی نمونه‌برداری تشخیصی از توده قرار گرفته بود و در گزارش آسیب‌شناسی، همانژیوم عروقی مطرح شده بود که پس از آن تاریخ اقدام خاصی انجام نشده بود. قبل از شروع به درمان با پروپرانولول، در اندازه بین دو چشم با اکزوفتالمومتری (توسط دستگاه هرتل) بیش از پنج میلی‌متر اختلاف وجود داشت. پس از

پی‌گیری، درمان دارویی قطع شد. در سی‌تی اسکن ابتدایی (تصویر ۴) توده ارتشاحی در بخش فوقانی داخلی حدقه راست مشهود بود که بعد از درمان، اندازه آن به طور قابل توجهی کاهش یافت (تصویر ۵).

شروع درمان در فاصله دو هفته، یک میلی‌متر تغییر در اگزوفتالمومتری اولیه اتفاق افتاد، کاهش بیرون‌زدگی چشم (پروپتوز) به میزان دو میلی‌متر به آهستگی و در طول مدت درمان (شش ماه) ادامه یافت و با مشاهده عدم پاسخ در ماه هشتم

بیمار اول

سه ماه بعد از درمان



دو هفته بعد از درمان



قبل از درمان



بیمار دوم



تصویر ۱- تصاویر بیماران اول و دوم مبتلا به همانژیوم عروقی پلک قبل و پس از درمان با پروپرانولول خوراکی

سه ماه بعد از درمان



دو هفته بعد از درمان



قبل از درمان



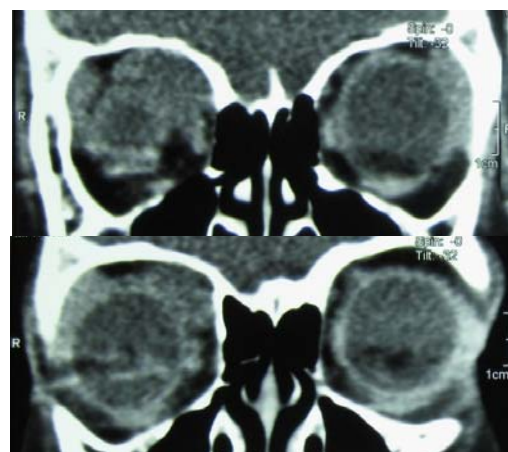
تصویر ۲- بیمار سوم مبتلا به همانژیوم عروقی که نیمه چپ صورت علاوه بر پلک‌های چشم چپ درگیر شده بود. لبه پلک فوقانی در اثر درگیری تومور زخم شده و کودک قادر به باز نمودن چشم‌ها نبود که سه ماه پس از درمان بهبود یافت.



تصویر ۳- تصویر بیمار چهارم مبتلا به همانژیوم حدقه راست. اسکار پوستی مربوط به جراحی حدقه در پلک فوقانی راست قابل مشاهده می‌باشد. پروپتوز چشم راست بعد از شروع درمان کاهش یافت.



تصویر ۴- سی تی اسکن محوری (چپ) افقی (سمت راست) از بیمار چهارم قبل از شروع درمان با پروپرانولول. یک توده ارتشاحی در بخش فوقانی و داخلی حدقه راست مشهود است که به شکل چشم درآمده و موجب جابه‌جایی چشم به سمت پایین و خارج شده است.



تصویر ۵- تصویر سی تی اسکن محوری (سمت چپ) و افقی (سمت راست) از بیمار چهارم بعد از شروع درمان که اندازه توده به میزان قابل توجهی کاهش یافت.

بحث

این توده‌ها در کودکان شایع بوده و در دو سال ابتدای زندگی به بیش‌ترین تعداد و رشد خود می‌رسند^{۱-۴}. بهبودی کامل بدون درمان تا سن چهار سالگی در ۶۰-۳۲ درصد موارد دیده می‌شود که این میزان در ۷ سالگی به ۷۶-۷۲ درصد می‌رسد^{۱۵}. بنابراین بروز عوارض به دلیل نزدیک‌بینی محوری ثانویه به بسته شدن پلک یا آستیگماتیسم (محور مثبت آستیگماتیسم هم جهت با توده) محتمل به نظر می‌رسد. آمبلیوپی در ۶۴-۴۴ درصد موارد وابسته به **آنژیوم** و محرومیت بینایی رخ می‌دهد. هم‌چنین همانژیومای بزرگ تغییرات غیر قابل برگشتی در ساختار پوست ایجاد می‌کند، که با بدشکلی در صورت خود را نشان می‌دهد. در موارد حدقه‌ای و ایجاد بیرون‌زدگی چشم نیز با امکان بروز کراتوپاتی ناشی از در معرض هوا قرار گرفتن چشم و فشار بر روی عصب بینایی، می‌تواند منجر به آسیب بینایی در این افراد شود^{۱۵،۱۶}. بنابراین مداخله درمانی در موارد ذکر شده ضروری است و در کلیه موارد گزارش شده در بیماران ما درمان به دلیل موارد اشاره شده انجام گرفته است.

گزارش‌های محدودی از اثر مطلوب مصرف پروپرانولول بر روی کاهش اندازه و حجم توده عروقی وجود دارد، که مطالعه ما نیز نتایج آن‌ها را تایید می‌کند. نکته قابل توجه آن است که اولین پاسخ درمانی در موارد سطحی در ۴۸ ساعت اولیه و در مورد بیرون‌زدگی چشم در مدت یک هفته قابل مشاهده می‌باشد که نسبت به درمان‌های قبلی سریع‌تر است (این درمان‌ها بر مبنای مصرف کورتیکواستروئیدها شکل گرفته بودند). پاسخ سریع‌تر درمانی با توجه به سن کم بیماران، در کاهش احتمال آمبلیوپی نهایی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

با وجود تاثیر مثبت پروپرانولول در پس‌رفت تومور عروقی که احتمال می‌رود به دلیل القا انقباض عروق ناشی از کاهش تظاهر (Expression) ژن‌های فیبروبلاست ابتدایی (Basic Fibroblast)، Angiogenic and Extracellular Matrix Degrading Enzyme (MMP-9) عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، عامل رشد (bFaF) و تحریک آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌ها باشد^۲، نحوه بیماری‌زایی و اثر این تنظیم‌کننده‌ها در رشد همانژیوم به خوبی شناخته نشده‌اند.

برای آن چه در رابطه با پاسخ درمانی مورد چهارم که مربوط به کودک پنج ساله است مشاهده گردید، با توجه به دانش فعلی ما در مورد فیزیوپاتولوژی بیماری و نحوه عملکرد دارو توجهی وجود ندارد. اما به نظر می‌رسد که برنامه درمانی ذکر شده در کودکان بالاتر از دو سال، پاسخ درمانی کم‌تری نسبت به گروه سنی کم‌تر از دو سال دارد. شاید میزان داروی مورد نیاز برای درمان این گروه سنی نیاز به تغییر داشته باشد.

براساس تجربه ما، اولین پاسخ درمانی در موارد همانژیوم سطحی پلک در فاصله ۴۸ ساعت و در مورد حدقه‌ای پس از ۲ هفته اتفاق می‌افتد، در فاصله زمانی دو ماه ضایعه به حداقل ۵۰ درصد حجم و اندازه خود می‌رسد و در این زمان احتمال تنبلی چشم به واسطه بسته بودن مسیر بینایی یا وجود آنیزومترپسی از بین می‌رود.

شایع‌ترین عوارض گزارش شده پس از مصرف پروپرانولول، کاهش ضربان قلب و افت فشارخون می‌باشند^{۵،۶}. کاهش قند خون ناشی از دارو و پوشیده شدن علایم این عارضه توسط دارو، از اهمیت ویژه‌ای در اطفال برخوردار است که با رعایت موارد اشاره شده که با مطالعات دیگر هم‌خوانی دارد، قابل تشخیص و درمان است. لازم به ذکر است که نوزادان با سابقه تولد زودرس، اطفال با سن کم‌تر از سه ماه، وجود هرگونه بیماری مادرزادی و سابقه آسم از عوامل احتمالی برای تظاهر عوارض اشاره شده می‌باشند^۳.

در طول مدت پی‌گیری و پس از قطع درمان هیچگونه عارضه دارویی یا نشانه‌ای از بازگشت توده یا اشکال در رشد طبیعی بیماران مشاهده نشد. آنیزومترپسی در هیچ یک از بیماران وجود نداشت و مسیر بینایی در این افراد بدون مشکل بود. در مورد چهارم نیز نیاز به اقدام درمانی دیگری وجود نداشت.

به نظر می‌رسد انجام یک بررسی به صورت مطالعه کارآزمایی بالینی برای افزایش تجربیات و اطلاعات موجود برای برخورد و درمان (management) مطلوب‌تر همانژیوم‌های پلکی و حدقه‌ای ضروری است و می‌توان تحقیقات بعدی را روی بیماران با سنین بالاتر و یا مواردی که فقط جنبه زیبایی دارند، انجام داد.

نتیجه‌گیری

پروپرانولول خوراکی را می‌توان به عنوان درمان اول همانژیوم عروقی اطفال توصیه نمود.

منابع

1. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999;341:173-181.
2. Nguyen J, Fay A. Pharmacologic therapy for periocular infantile hemangiomas: a review of the literature. *Semin Ophthalmol* 2009;24:178-184.
3. Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol* 2009;26:610-614.
4. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:477-493; quiz 94-6.
5. Buckmiller LM. Propranolol treatment for infantile hemangiomas. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;17:458-459.
6. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-2651.
7. Shields CL, Shields JA, Minzter R, Singh AD. Cutaneous capillary hemangiomas of the eyelid, scalp, and digits in premature triplets. *Am J Ophthalmol* 2000;129:528-531.
8. Verma K, Verma KK. Infantile periocular haemangioma treated with two days in a week betamethasone oral mini pulse therapy. *Indian J Pediatr* 2001;68:355-356.
9. 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.
10. Fridman G, Grieser E, Hill R, Khuddus N, Bersani T, Slonim C. Propranolol for the treatment of orbital infantile hemangiomas. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2011;27:190-194.
11. Mai C, Vega-Pérez A, Koch M, Bertelmann E. Successful treatment of orbital capillary hemangioma with propranolol. *Ophthalmology* 2011;108:364-367.
12. Li YC, McCahon E, Rowe NA, Martin PA, Wilcsek GA, Martin FJ. Successful treatment of infantile haemangiomas of the orbit with propranolol. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38:554-559.
13. Taban M, Goldberg RA. Propranolol for orbital hemangioma. *Ophthalmology* 2010;117:195-195.
14. Ni N, Wagner RS, Langer P, Guo S. New Developments in the management of periocular capillary hemangioma in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2010;21:1-8.
15. Hastings MM, Milot J, Barsoum-Homsy M, Hershon L, Dubois J, Leclerc JM. Recombinant interferon alfa-2b in the treatment of vision-threatening capillary hemangiomas in childhood. *JAAPOS* 1997;1:226-230.
16. Tanner JL, Dechert MP, Frieden IJ. Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation. *Pediatrics* 1998;101:446-452.

Archive