

# HEMANGIOM INFANTIL NEONATAL TRATAT CU PROPRANOLOL

## *Neonatal infantile hemangioma treated with propranolol*

Dr. Adriana Dănilă<sup>1</sup>, Dr. Cornelia Jurjiu<sup>2</sup>, Dr. Laura Niculescu<sup>1</sup>, Prof. Dr. Dan Mircea Enescu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinica de Chirurgie Pediatrică II, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, București

<sup>2</sup>Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, București

<sup>3</sup>Clinica de Chirurgie Plastică și Reconstructivă, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, București

### REZUMAT

Anomaliile vasculare reprezintă afecțiuni congenitale ale vaselor sanguine, fiind clasificate din punct de vedere histologic, clinic, radiologic și al comportamentului biologic în tumori vasculare și malformații vasculare. Hemangiomul infantil (HI) este cea mai frecventă tumoră vasculară benignă întâlnită la copil, fiind prezentă la 10% din populație. Circa 40% din HI necesită tratament activ: HI cu risc vital, HI însoțite de tulburări funcționale, HI ulcerate și HI ce antrenează un prejudiciu estetic major. După anul 2008 s-a folosit tot mai mult Propranololul ca tratament de primă linie al HI complicate, numeroase studii dovedind eficacitatea acestuia în regresia mai mult sau mai puțin completă a tumorii și un raport favorabil beneficii/riscuri.

Prezentăm cazul unui nou-născut cu 2 formațiuni tumorale vasculare prezente de la naștere, care au fost diagnosticate clinic și ecografic ca HI. Din cauza dimensiunilor mari, a potențialului de creștere și a riscurilor funcționale s-a decis abord terapeutic activ și s-a inițiat tratamentul cu Propranolol. Evoluția a fost favorabilă, înregistrându-se o importantă scădere în dimensiuni, fără complicații sau efecte adverse. La momentul actual se poate opta pentru o intervenție chirurgicală (excizie) cu riscuri minime sau pentru supraveghere în vederea regresiei spontane.

**Cuvinte cheie:** hemangiom infantil (HI), Propranolol

### ABSTRACT

Vascular anomalies are congenital diseases of blood vessels classified based on their histology, clinical presentation, radiological features and biological behavior in vascular tumors and vascular tumors and vascular malformations. Infantile hemangioma (IH) is the most common vascular benign tumor in infancy, occurring in 10% of the population. Around 40% of IHs require active treatment: life-threatening IHs, IHs with functional impairment, ulcerated IHs and IHs with a risk of permanent scar or disfigurement. After 2008 Propranolol was widely used as first-line treatment of complicated IHs, lot of studies proving its efficacy in more or less complete regression of the tumor and a good balance benefits/risks.

We present the case of a neonate with two vascular tumors at birth which were diagnosed clinically and with Doppler ultrasound as IHs. Because of the great dimensions, the great potential of rapid growth and of the functional risks we've decided an active therapeutic approach and the initiation of treatment with Propranolol. The evolution was favorable, with an important shrinking of the tumor without complications or adverse reactions. Now we can opt for surgical management (excision) with minimal risks or to "wait and see" for spontaneous regression.

**Keywords:** infantile hemangioma (IH), Propranolol

### INTRODUCERE

Anomaliile vasculare reprezintă afecțiuni congenitale ale vaselor sanguine clasificate din punct de vedere histologic, clinic, radiologic și al comportamentului biologic în tumori vasculare și mal-

formații vasculare. Tumorile vasculare cresc prin hiperplazie celulară (în principal endotelială), iar malformațiile vasculare reprezintă anomalii localizate de morfogeneza vasculară ale sistemelor capilar, venos, limfatic și/sau arterial. (1)

Author for correspondence:

Dr. Adriana Dănilă, Secția de Chirurgie Pediatrică II, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“,

B-dul Iancu de Hunedoara nr. 30-32, București

E-mail: adriananatu@yahoo.com

Hemangioamele infantile reprezintă cea mai frecventă tumoră vasculară a copilăriei. Ele apar la câteva zile sau săptămâni după naștere spre deosebire de hemangioamele congenitale care sunt prezente de la naștere. Malformațiile vasculare sunt prezente de la naștere, cresc lent, nu involuează niciodată și au caracter infiltrativ distructiv. (1)

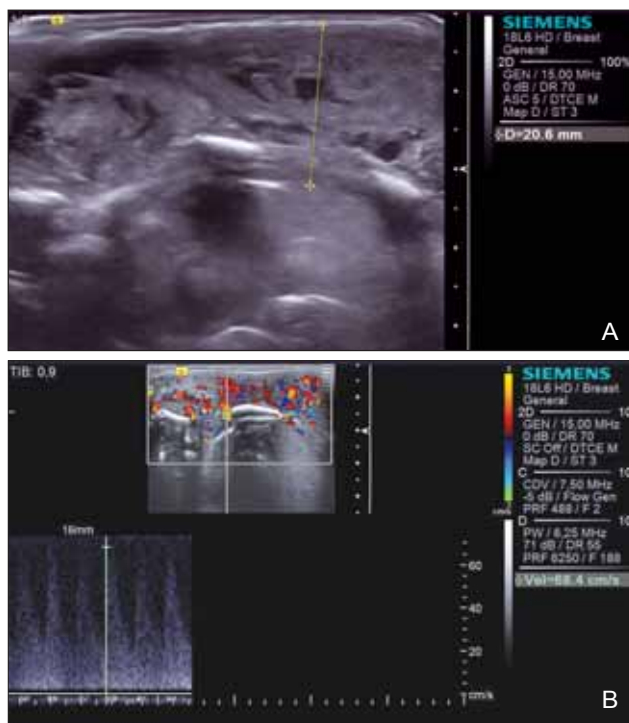
Prezentăm cazul unui nou-născut cu 2 formațiuni tumorale vasculare prezente de la naștere diagnosticate ca HI și tratate cu Propranolol.

## PACIENT, METODĂ ȘI REZULTATE

Nou-născutul M.C., de sex feminin, se prezintă la consult chirurgical la vârsta de 3 săptămâni pentru 2 formațiuni tumorale prezente de la naștere, localizate în regiunea lombară dreaptă și, respectiv, latero-toracic drept inferior. La examenul clinic se constată o formațiune tumorală de circa 7/5 cm suprapusă pe coloana toracolombară și cu extensie în regiunea lombară dreaptă, și una de circa 6/4 cm, situată laterotoracic drept inferior, elevate circa 2 cm, imobile pe planurile profunde, cu o consistență fermă, nedureroase, nonpulsatile, cu tegumente supraiacente integre, colorate albastru-violetaceu (Fig. 1). Formațiunile au fost prezente de la naștere și au crescut proporțional cu creșterea copilului. Din antecedente reținem nou-născut la termen, naștere normală, fără complicații intra-, peri- sau postpartum. Probele de laborator (Hb, număr trombocite, probe de coagulare și VSH) au fost normale. S-a practicat ecografia de părți moi (Fig. 2), care a evidențiat voluminoase formațiuni nodulare, etalate din plan hipodermic până la nivelul peretelui posterior, ajungând în contact cu organele parenchimatose retroperitoneale, cu grosime între 1 și 2 cm, ce infiltrează musculatura dorsală (mușchii paraspinali de partea dreaptă și musculatura intercostală),



**FIGURA 1.** Aspectul clinic al tumorilor la vârsta de 3 săptămâni

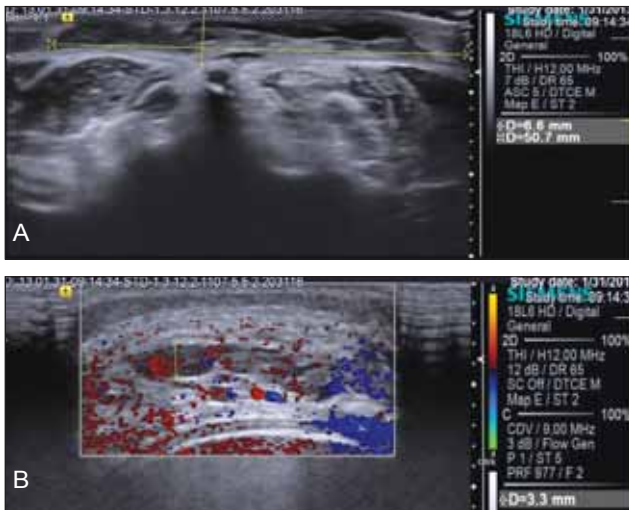


**FIGURA 2 (A și B).** Examen ultrasonografic la vârsta de 3 săptămâni

determină estomparea capsulei hepatice și nu infiltrează capsula renală, disecă pediculul vertebral de partea dreaptă, fără a invada spațiul endinimal, cu interfețe osoase indemne (coaste, pediculi vertebrali). Ambele formațiuni prezintă numeroase trasee lichidiene cu grosime de până la 2,2 mm. Examenul Doppler evidențiază pletoră de vase malformate, turbionare, turbulente, dispuse inegal, cu multiple comunicări cu vasele profunde și extensie în profunzime a vaselor malformate dorsale (burează spațiul perirenal și pararenal posterior, comunică cu plexurile venoase paravertebrale). Vasele malformate prezintă atât pattern venos, cât și arterial, cu viteze între 7-68 cm/sec. Prezența de semnal turbulent sugerează existența fistulelor arteriovenoase. Ultrasonografia abdominală și transfontanelară nu evidențiază leziuni de tip vascular.

În urma examenului clinic și ecografic se stabilește diagnosticul de hemangiom infantil profund și se instituie tratament cu Propranolol după evaluare cardiologică (măsurare tensiune arterială și frecvență cardiacă, electrocardiogramă și ecografie de cord) și determinarea glicemiei. Se începe tratamentul la vârsta de 2 luni cu 1 mg/kgc/zi și se continuă cu 1,5 mg/kgc după 1 lună sub atenta monitorizare a pulsului și tensiunii arteriale timp de 1 an. Sugarul nu a prezentat reacții adverse pe parcursul tratamentului și s-a constatat regresia treptată a formațiunilor tumorale. La vârsta de 1 an și 3 luni se constată clinic dispariția aproape în totalitate a

formațiunilor tumorale, cu persistența unei zone discret denivelate corespunzător formațiunii tumorale lombare, violacee, cu dimensiuni reduse (diametru maxim 5 cm), consistență comparabilă cu a zonelor adiacente, fără modificări tegumentare. Examenul ecografic evidențiază o marcată ameliorare a formațiunilor vasculare (Fig. 3). Formațiunea lombară prezintă grosime maximă de 7,6 mm, contur net față de structurile adipoase adiacente și față de structurile fasciale musculare și capsulare, aspect buretos, intralezional, existând lacuri venoase



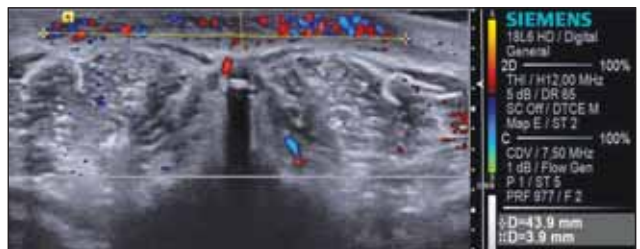
**FIGURA 3 (A și B).** Examen ultrasonografic după 13 luni de tratament cu Propranolol

depresibile cu calibru de până la 3,2 mm, cu flux Doppler decelabil inconstant și cu regim presional redus, cu estomparea comunicărilor cu structurile profunde, cu excepția unui vas central arterial provenit din rețeaua spinală, cu viteză redusă (11 cm/s) și viteză redusă la nivelul venelor (1,6 cm/s). Formațiunea laterotoracică se menține în plan profund, muscular, disecând fasciculele musculare, fără a ajunge în contact cu structurile hepatice sau renale; hipodermul este intact, cu grosimea de 7,3 mm, etalată transversal pe lungime de 5 cm. Lacurile venoase intramusculare au grosime de până la 3,3 mm și prezintă viteză redusă (1-2 cm/s). Ținând cont de evoluția clinică și ecografică, se decide întreruperea tratamentului și supraveghere clinică și ecografică. Întrucât examenul clinic și ecografic efectuat după 6 luni evidențiază aspect constant față de examenul anterior, dar cu reapariția unui vas de comunicare între formațiunea mediană și planul paravertebral spinal, s-a luat în considerare posibilitatea unei recăderi sau a unei faze proliferative prelungite și s-a decis reluarea tratamentului cu Propranolol în doză de 2 mg/kgc. După 4 luni de tratament examenul clinic evidențiază aspect constant (Fig. 4), fără creșterea în dimensiuni a forma-



**FIGURA 4.** Aspectul clinic la vârsta de 2 ani și 3 luni

țiunii tumorale lombare, iar ultrasonografia de părți moi evidențiază evoluție global pozitivă, cu diminuarea semnalului Doppler la nivelul lacurilor venoase, cu viteză extrem de redusă și reducerea diametrelor și cu menținerea comunicării cu două vase provenite din musculatura paravertebrală, extrem de gracile, fără caracter malformativ, cu viteză maximă 25 cm/s (Fig. 5).



**FIGURA 5.** Examen ultrasonografic la vârsta de 2 ani și 3 luni

## DISCUȚII

În anul 1996 Societatea Internațională pentru Studiul Anomaliilor Vasculare (ISSVA) a adoptat în cadrul workshop-ului de la Roma un sistem de clasificare al anomaliilor vasculare în 2 mari grupe: tumori vasculare și malformații vasculare (2). Tumori vasculare includ hemangioamele infantile, hemangioamele congenitale (RICH – hemangioame infantile rapid involutive și NICH – hemangioame infantile non-involutive), hemangioedoteliomul kaposiform și angiomul „tufted”. Malformațiile vasculare sunt clasificate în malformații vasculare cu flux scăzut (capilare, venoase, limfatice), cu flux rapid (malformații arteriale, fistule arteriovenoase, malformații arteriovenoase) și malformații vasculare complexe-combinate (capilaro-venoase, capilaro-limfatice, capilaro-limfatico-venoase, limfatico-venoase, capilaro-arterio-venoase, limfatico-arterio-venoase).

Hemangiomul infantil reprezintă cea mai frecventă tumoră vasculară a nou-născutului, apărând la circa 10% din populație (1). Sunt tumori benigne, GLUT1 pozitive, rar fiind prezente de la naștere, de obicei dezvoltându-se în primele săptămâni de viață, dar putând prezenta leziuni precursori (teleangiectazii, zone de paloare sau macule albastrii). (3) Se caracterizează evolutiv printr-o fază de proliferare cu o creștere rapidă a tumorii în primele 6-8 luni de viață sau chiar până la 12-24 de luni în formele profunde, urmată de o fază de involuție în care se produce regresia spontană, lentă și progresivă încheiată la vârsta de 7-10 ani. Hemangioendoteliomul congenital reprezintă o tumoră vasculară GLUT1 negativă care se dezvoltă în utero, fiind prezentă de la naștere. Hemangioamele congenitale rapid involutive (RICH) sunt tumori complet maturate prenatal, regresează spontan începând cu primele zile după naștere, regresia fiind încheiată în 3 luni – 1 an. Hemangioendoteliomul congenital noninvolutive (NICH) poate fi doar parțial dezvoltat la naștere, prezintă o creștere progresivă în primii anii (accentuată de infecții) și persistă toată viața, fiind posibilă în cursul fazei active o tranziție spre hemangioendoteliom Kaposi-like (4). Malformațiile vasculare cele mai frecvente sunt cele limfatice, capilaro-venoase, venoase și arteriovenoase (1). Malformațiile venoase și limfaticovenozice pot fi prezente de la naștere, dar pot fi observate mai târziu. Ele persistă și progresează lent, proporțional cu creșterea copilului, putând prezenta o creștere rapidă la pubertate, sarcină sau posttraumatic. Malformațiile limfatice sunt de obicei evidente de la naștere și majoritatea sunt prezente la vârsta de 2 ani (5). Malformațiile arteriovenoase sunt malformații cu flux crescut care sunt frecvent staționare pentru ani de zile și se măresc apoi proporțional cu creșterea copilului, având caracter infiltrativ și distructiv la nivelul țesuturilor moi și al oaselor (1).

O mare parte din anomalii vasculare și în special HI pot fi diagnosticate clinic pe baza istoricului și a examenului fizic, nefiind necesare investigații imagistice (1,5). În cazul formelor profunde sau subcutanate de hemangioame, un examen ecografic gray-scale și Doppler și/sau MRI sau chiar biopsia pentru evidențierea markerului GLUT 1 în caz de dubiu pot fi necesare pentru diagnostic diferențial (1,5,6).

În cazul clinic prezentat există elemente de istoric (prezența de la naștere a leziunilor) și prezentare clinică care fac dificilă stabilirea cu certitudine a diagnosticului. Prezența de la naștere a formațiunii tumorale și examenul fizic pot sugera un hemangiom congenital sau o malformație ve-

noasă. Examenul ecografic fiind sugestiv pentru HI (mase solide hipervasculare, cu densitate vasculară crescută și vase ce prezintă atât pattern venos, cât și arterial) și, având în vedere dimensiunea mare a leziunilor, s-a preferat o atitudine terapeutică activă și s-a ales din variantele de tratament actuale terapia cu Propranolol.

După ce în 2008 Leaute-Labreze et al au publicat pentru prima oară un raport despre eficacitatea Propranololului în tratamentul HI (7), acesta a început să fie folosit tot mai mult ca tratament de primă linie în cazul hemangioamelor cu risc, majoritatea studiilor publicate raportând rezultate pozitive. Într-un review publicat în 2013 care a analizat rezultatele a 41 de studii (1.264 de pacienți), publicate între iunie 2008 și iunie 2012, cu privire la eficacitatea și efectele adverse ale Propranololului, rata medie de răspuns pozitiv a fost de 98%, doza medie folosită a fost de 2,1 mg/kgc/zi, tratamentul a fost inițiat la o vârstă medie de 6,6 luni, durata medie de tratament a fost de 6,4 luni, rata medie de rebound de 17% și efectele adverse severe au fost rare, apărând la mai puțin de 1% din pacienți (8). Indicația primară de tratament în studiile publicate a fost riscul funcțional și estetic, ulcerarea, complicațiile cu risc vital, distribuția segmentară, stresul psihosocial, creșterea rapidă și evitarea procedurilor chirurgicale agresive (8). Fiind un tratament recent introdus și neexistând încă protocoale aprobate de FDA, este greu de stabilit durata de tratament și posibilitatea de recurență după întreruperea tratamentului. Oprirea tratamentului înainte de vârsta de 1 an pare să crească riscul de rebound în special în cazul HI cu componentă subcutanată importantă a căror fază proliferativă poate continua până la 1 an și chiar după (9).

Sunt descrise în literatură și cazuri de rezistență la tratament sau de recidive tardive la distanță de la întreruperea tratamentului. În ciuda efectului favorabil al Propranololului pe reducerea dimensiunii HI, la până la 50% din pacienți e nevoie de terapie adjuvantă (7). Durata tratamentului trebuie individualizată în funcție de pacient și tipul hemangiomului, mulți pacienți necesitând tratament de 1 an și chiar mai mult (10). Reacțiile adverse bine cunoscute ale Propranololului – hiperreactivitatea bronșică, hipoglicemia, hipotensiunea simptomatică și bradicardia sunt rare la dozele folosite pentru tratamentul HI (8). Cele mai comune efecte adverse observate au fost tulburările de somn și acrocianoza (8). În Franța, la ora actuală, tratamentul se face conform recomandărilor Agenției Naționale de Securitate a Medicamentului (ANSM): instituirea tratamentului se face în spital, cu monitorizarea funcțiilor car-

diace, nu mai devreme de ziua 35 de viață (vârsta corectată în caz de prematuritate), bilanțul preterapeutic include ecografia cardiacă, măsurarea tensiunii arteriale, frecvenței cardiace, a ritmului respirator și a glicemiei, tratamentul se începe cu doza de 1 mg/kgc/zi în două prize (dimineața și seara), pacientul fiind urmărit timp de 4 ore pentru a decela eventuale efecte adverse (cu măsurarea la fiecare oră a tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace și a ritmului respirator și, respectiv, EKG și măsurarea glicemiei la 2, respectiv 4 ore după administrarea medicației), doza se crește la 2 mg/kgc/zi la o săptămână de la inițierea tratamentului, se poate face o creștere a dozei la 3 mg/kgc/zi în cazul unui răspuns terapeutic insuficient și în cazul HI voluminoase, tratamentul se continuă ambulator cu reevaluare lunară pentru reajustarea dozei la greutatea corporală și se menține până la sfârșitul perioadei de creștere a HI (de obicei până la vârsta de 1 an). Se reevaluează pacientul la 12 și 24 de luni de la întreruperea definitivă a tratamentului. Tratamentul este contraindicat în caz de astm, bradicardie, hipotensiune arterială, nou-născut alimentat la sân de mamă aflată sub tratament cu betablocante, fenomene Raynaud sau probleme arteriale periferice,

predispoziție la hipoglicemie (6). Într-o conferință de consens ținută în decembrie 2011 în SUA, se menționează posibilitatea instituirii tratamentului cu Propranolol în ambulator în cazul nou-născuților la termen și fără factori de risc, utilizarea unei soluții orale de propranolol hydrochloride de 20 mg/5 ml și administrarea dozei zilnice medii de 2 mg/kgc/zi divizată în 3 doze, cu un interval minim de 6 ore între doze (11).

În cazul prezentat, luând în considerare dimensiunea mare a tumorilor încă de la naștere și potențialul de creștere rapidă în faza proliferativă, s-a impus adoptarea unei atitudini terapeutice active. Având în vedere amploarea și riscurile unei intervenții chirurgicale, s-a optat pentru instituirea tratamentului cu Propranolol. Evoluția a fost favorabilă, cu importantă scădere în dimensiuni, dar fără dispariție completă (răspuns parțial), a formațiunilor tumorale și nu s-au constatat efecte adverse pe parcursul tratamentului. În momentul prezent se ia în considerare posibilitatea intervenției chirurgicale pentru îndepărtarea hemangioamelor restante, dar și posibilitatea unei supravegheri atente până la regresia spontană.

## BIBLIOGRAFIE

1. Richter G.T., Friedman A.B. Hemangiomas and Vascular Malformations Current Theory and Management. *Int J Pediatr* 2012; 2012:645678. doi: 10.1155/2012/645678. Epub 2012 May 7.
2. Enjolras O., Muliken J.B. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatology* 1997; 13, 375-423.
3. Chen T.S., Eichenfield L.F., Friedlander S.F. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics* 2013 Jan; 131(1): 99-108.
4. Berlien H.P., Classification of Infantile Hemangiomas and Other Congenital Vascular Tumors. In: R. Mattassi, D.A. Loose, M. Vaghi (eds), Hemangiomas and Vascular Malformations, Springer Verlag Italia 2009: 22-34.
5. Lowe L.H., Marchant T.C., Rivard D.C. et al. Vascular malformations: classification and terminology the radiologist needs to know. *Semin. Roentgenol* 2012; 47:106-117.
6. Dreyfus I., Maza A., Mazereeuw-Hautier J. Quoi de neuf dans les hemangiomes infantiles? What's new about infantile hemangiomas? *Archives de pediatrie* 2013; 20(7):809-816.
7. Léauté-Labrèze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T. et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2649-2651.
8. Marqueling A.L., Oza V., Frieden I.J., et al. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol*, 2013 Mar; 30(2):182-191.
9. Hogeling M., Adams S., Wargon O. A Randomized Controlled Trial of Propranolol for Infantile Hemangiomas. *Pediatrics* 2011 Aug; 128(2): e259-266.
10. Craiglow B.G., Antaya R.J. Management of infantile hemangiomas: Current and potential pharmacotherapeutic approaches. *Paediatr Drugs* 2013 Apr; 15(2):133-138.
11. Drolet B.A., Frommelt P.C., Chamlin S.L. et al. Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. *Pediatrics* 2013 Jan; 131(1):128-140.