

PROPRANOLOL NO TRATAMENTO DO HEMANGIOMA INFANTIL – A PROPÓSITO DE 2 CASOS

Rodrigo Carvalho¹, Isabel Freitas², Martinha Henrique³, Jorge Cardoso⁴

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology;

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology;

⁴Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head of Dermatology and Venereology Department; Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Lisboa, Portugal.

³Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head of Dermatology and Venereology Department; Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Santo André, Leiria, Portugal.

RESUMO – Introdução: O Hemangioma infantil é o tumor benigno mais frequente na idade pediátrica. A maioria tem evolução favorável, no entanto dependendo da sua localização, podem levar à distorsão de estruturas anatómicas ou a outras complicações locais ou sistémicas, tornando necessária uma abordagem terapêutica precoce e eficaz. Neste contexto, desde que Léauté-Labréze e colaboradores publicaram a sua experiência com o propranolol em 2008, têm-se multiplicado na literatura internacional, casos clínicos e pequenas séries em que este fármaco é utilizado “off-label” como terapêutica de primeira linha. O presente trabalho visa reportar a experiência de um serviço na utilização de propranolol como terapêutica de primeira linha no tratamento do hemangioma infantil em 2 doentes.

Casos clínicos: O doente 1, do sexo feminino, tinha um hemangioma infantil desde as 5 semanas, localizado na pirâmide nasal. O doente 2, do sexo masculino, tinha dois hemangiomas infantis ulcerados: um localizado na face, com atingimento do mento, lábio inferior, mucosa gengival e labial; um segundo de localização escrotal. Ambos os doentes realizaram indução terapêutica com propranolol em regime de internamento com uma dose alvo de 2 a 3 mg/Kg/dia. Ao fim de 6 meses de *follow-up*, assistiu-se a uma resposta muito satisfatória, sem complicações documentadas.

Discussão: O propranolol constitui uma alternativa segura e eficaz no tratamento do hemangioma. Embora não tenham ocorrido complicações, elas estão descritas e ocorrem principalmente durante a fase de indução terapêutica, tornando importante a monitorização durante esse período.

PALAVRAS-CHAVE – Hemangioma, Infantil; Propranolol; Tratamento; Neoplasias da Pele.

PROPRANOLOL IN INFANTILE HEMANGIOMA TREATMENT – EXPERIENCE IN 2 CASES

ABSTRACT – Introduction: Infantile hemangioma is the benign tumor more frequent in pediatric age. The majority was a good outcome however, depending on location they can distort important anatomic structures or take to local or systemic complications. In this context, since Léauté-Labréze published in 2008 their experience with propranolol, multiple case reports and small series have been reported in international literature where this drug is used “off-label” as first line therapeutic agent. The present work aims to report the experience of a department with propranolol as first line drug in infantile hemangioma treatment in 2 patients.

Clinical cases: The patient 1 was a female with infantile hemangioma since 5 weeks old localized at the nose. The patient 2 was a male with two ulcerated infantile hemangiomas: one at the face, and another at the scrotum. Both underwent therapeutic induction with propranolol on an inpatient basis, with a target dose of 2-3 mg/Kg/day. After a 6 months follow-up period, a good response was achieved with no complications noted.

Discussion: Propranolol is a safe and effective alternative in hemangioma treatment. Although no complications were noted, they are described and occur mainly during the therapeutic induction, making important the clinical vigilance during this period.

Caso Clínico

KEY-WORDS – Infant, Hemangioma; Propranolol; Skin Neoplasms; Therapy.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Correspondência:

Dr. Rodrigo Araújo Carvalho
Serviço de Dermatologia
Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência
1069-166 Lisboa, Portugal
Tel./Fax: 00351 217924274
E-mail: rodrigoaraujocarvalho@gmail.com

INTRODUÇÃO

O Hemangioma infantil (HI) cutâneo é o tumor vascular benigno mais frequente na idade pediátrica, com uma incidência que varia entre 2,5 a 5%. As lesões são observadas maioritariamente durante o primeiro mês de vida e a frequência no sexo feminino é 3 a 5 vezes maior que no masculino^{1,2}. O baixo peso ao nascer³, a prematuridade⁴, e a idade materna avançada⁵ são reconhecidos como alguns dos factores de risco para o seu desenvolvimento.

O HI é caracterizado por uma proliferação endotelial pré ou pós-natal, crescimento por hiperplasia e hipertrofia celular. A sua génese permanece por esclarecer totalmente, mas teorias propostas incluem alterações intrínsecas do feto, resposta inadequada das células endoteliais aos factores estimuladores e inibidores da angiogenese, modulação hormonal materna e defeitos clonais nos precursores das células endoteliais⁶.

De acordo com a sua localização, os HI podem ser classificados em cutâneos ou viscerais. A forma cutânea é dividida sob dois aspectos: profundidade e extensão. Quanto à profundidade, podem ser superficiais, profundos ou mistos. Quanto à extensão, podem ser localizados ou segmentares¹.

O quadro clínico apresenta três fases bem definidas: proliferativa, involutiva e involuída. Durante a fase proliferativa, ocorre um crescimento rápido, mais marcado nos primeiros 3 a 6 meses de vida e, na maior parte dos casos, o tamanho máximo da lesão é atingido aos 9 a 12 meses de vida¹. Durante a proliferação, o tumor consiste numa lesão sólida, compressível, quente, bem

delimitada e sem sinais de hiperfluxo. Pode ser observado um aumento da vascularização peritumoral, o que explica o aumento de volume com o esforço e o choro. A fase de involução ocorre posteriormente, caracterizada pela mudança de cor, do vermelho vivo para o cinzento, e torna-se mais compressível à medida que é substituído por tecido fibro-adiposo, num processo biologicamente caracterizado por indução de apoptose celular, do centro para a periferia da lesão¹. Estima-se que o ritmo de involução seja cerca de 10% ao ano e que cerca de 70% das lesões estejam involuídas aos 7 anos de idade. Uma vez concluída esta fase, considera-se o hemangioma involuído que pode dar lugar a um tumor residual, atrofia cutânea, áreas cicatriciais, telangiectasias, hipo/hipercromia ou alopecia^{7,8}. A maioria dos HI tem resolução favorável para regressão completa, sem complicações e sem necessidade de intervenção terapêutica activa. No entanto, alguns deles podem apresentar complicações locais como distorsão de estruturas anatómicas, ulceração, infecção e hemorragia ou complicações sistémicas durante sua evolução. São exemplos de complicações sistémicas a insuficiência cardíaca congestiva, obstrução de vias aéreas, síndrome de Kasabach-Merritt e alterações oftalmológicas⁸.

Doentes em risco de desenvolvimento de complicações, locais ou sistémicas, correspondem aos casos em que há indicação para uma terapêutica precoce e eficaz. Neste caso, diversas opções terapêuticas estão descritas, dividindo-se classicamente em terapêutica cirúrgica e médica. No que respeita à terapêutica médica, a primeira linha nas últimas décadas tem consistido na utilização de corticoesteróides⁹. Taxas de eficácia

Caso Clínico

até 89% são conhecidas quando utilizado na fase expansiva em doses elevadas¹⁰. No entanto até 35% dos doentes desenvolvem efeitos secundários que incluem irritabilidade, perturbação do eixo supra-renal e hipertensão¹¹. A utilização experimental de outras moléculas incluiu o interferão alfa, vincristina e a ciclofosfamida, no entanto a sua utilização nunca foi amplamente difundida devido aos seus efeitos colaterais.

O propranolol é um beta-bloqueante não selectivo, desenvolvido para a prática clínica na década de 50, pelo Nobel da medicina *Sir James White Black*. É utilizado desde há décadas para o tratamento de HTA, arritmias, doença isquémica cardíaca, patologia endocrinológica, neurológica e oftalmológica. Em 2008 *Léauté-Labrèze* e colaboradores¹² publicaram a sua experiência com o propranolol para o tratamento do HI, com boa resposta e bom perfil de segurança. Curiosamente tratou-se de um achado accidental que decorreu da utilização do propranolol para o tratamento dos efeitos acessórios do uso de corticóides no HI. Desde então têm-se multiplicado na literatura internacional, casos clínicos e pequenas séries em que este fármaco é utilizado "off-label" como terapêutica de primeira linha.

O presente trabalho visa reportar a experiência de um serviço na utilização de propranolol como terapêutica de primeira linha no tratamento do hemangioma infantil em 2 doentes.

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1: Criança do sexo feminino, observada pela primeira vez com 7 semanas de vida. Tinha um hemangioma infantil misto desde as 5 semanas, em fase expansiva, localizado na pirâmide nasal (dorso, ala e

columela), com extensão ao sulco nasogeniano esquerdo. Após contacto com serviço de Cardiologia Pediátrica, programou-se internamento para indução terapêutica, tendo alta ao fim de 5 dias com uma dose de 2mg/Kg/dia de propranolol, administrado per os de 8 em 8 horas. Após 48 horas era já evidente uma diminuição do volume e da consistência. Manteve doses terapêuticas entre os 2 a 3mg/Kg/dia, sem complicações documentadas e encontra-se actualmente com 6 meses de *follow-up*, com uma resposta clínica muito favorável (Fig. 1).

Caso clínico 2: Criança do sexo masculino, prematuro com 30 semanas de gestação, com dois hemangiomas superficiais ulcerados em fase expansiva: um localizado na face, com atingimento do mento, lábio inferior e mucosa gengival; um segundo localizado no escroto. Tinha iniciado terapêutica com propranolol em internamento às 3 semanas de vida, com boa resposta inicial. Entre as 7 e 10 semanas, apenas doses infra-terapêuticas foram administradas em ambulatório por iniciativa materna por suspeita de hipotensão e hipoglicémia, não confirmadas clinicamente. Optou-se pela optimização da dose terapêutica com 2,4 a 2,7mg/Kg/dia antes de ponderar a introdução de outro agente terapêutico, com uma resposta clínica muito favorável. Manteve doses terapêuticas entre os 2 a 3mg/Kg/dia, sem complicações documentadas, e encontra-se actualmente com 6 meses de *follow-up* com uma resposta global muito satisfatória (Fig. 2).

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos nestes dois doentes, são concordantes com aqueles que têm sido publicados onde o propranolol é utilizado como fármaco de primeira linha,



Fig. 1 - Criança do sexo feminino; a) 7 semanas de vida, com HI localizado na pirâmide nasal; b) 1 mês de *follow-up*; c) 6 meses de *follow-up*.

Caso Clínico



Fig. 2 - Criança do sexo masculino, 10 semanas de vida, com dois HI's: a) na face e no escroto; b) 1 mês de *follow-up*; c) 6 meses de *follow-up*.

parecendo constituir uma alternativa segura e eficaz no tratamento do HI em doses que variam entre 2 a 3mg/Kg/dia¹². Por outro lado, a própria descoberta da utilidade terapêutica do propranolol no HI tem dado pistas quanto à sua patogénese. Assim, sendo o propranolol um bloqueador beta não selectivo (receptores beta 1 e beta 2), é legítimo pressupor o eventual papel da libertação de catecolaminas na génese dos HI, em que stress induzido por uma diminuição da tensão de oxigénio, favorecido por alterações da placenta e prematuridade poderiam ser responsáveis por um desequilíbrio da angiogénese. Além disso, identificam-se alterações nas células do estroma reconhecidas pela imunohistoquímica com um padrão específico para os HI. Entre os marcadores de proliferação celular, são reconhecidos elevados valores de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e bFGF (*basic fibroblast growth factor*). Também foram encontrados marcadores positivos para GLUT-1 (*Glucose Transporter 1*), proteína transportadora de glicose, que é também expresso na placenta, tecidos embrionários e fetais¹³.

O mecanismo de acção do propranolol no tratamento do hemangioma embora ainda se encontre por esclarecer, parece envolver mecanismos de vasoconstrição, bloqueio na angiogénese e indução da apoptose celular^{1,2}. Os receptores beta-adrenérgicos são expres-

sos na membrana de diferentes tipos celulares. Nas células endoteliais, além de contribuírem na regulação do tónus vascular, vão levar à activação de proteínas intracelulares responsáveis pela regulação de funções biológicas como a proliferação celular e apoptose. Uma das acções dos receptores beta endoteliais consiste na modulação da libertação de óxido nítrico (ON) e consequente vasodilatação. Assim, o seu bloqueio explica a vasoconstrição que clinicamente se reflecte na resposta a curto prazo com descoloração e diminuição de dimensões. Por outro lado, a resposta a longo prazo resulta do bloqueio da angiogénese e indução da apoptose. O bloqueio das proteínas intracelulares vai originar a inibição da expressão do VEGF e bFGF, com consequente interrupção da proliferação endotelial e ao mesmo tempo induzir a morte celular quer pela acumulação de espécies reactivas de oxigénio, quer pelo bloqueio das GLUT-1.

Embora não tenham ocorrido complicações nos dois doentes submetidos ao propranolol, elas estão descritas e ocorrem principalmente durante a fase de indução terapêutica, tornando importante a monitorização durante esse período. Ocorrem em função da sua acção beta-bloqueante não selectiva e incluem bradicardia, hipotensão e hipoglicémia, que se manifestam clinicamente

por letargia, insônia, dificuldade respiratória, atraso preenchimento capilar e diminuição do apetite. Deve existir a consciência da possibilidade de ocorrência deste tipo de complicações tendo em conta a inexistência de dados da farmacocinética do propranolol nesta faixa etária. Neste contexto, a coordenação de esforços com a cardiologia pediátrica, familiarizada com a manipulação deste fármaco em outras indicações, assume particular importância. São preferidos protocolos que assentem no aumento gradual da dose e monitorização atenta da frequência cardíaca, tensão arterial e glicose sérica (maior risco de hipoglicémia nas crianças com menos de 3 meses de idade) nas primeiras doses administradas, e preferencialmente 1 hora após cada administração (corresponde ao pico de absorção), vigilância esta otimizada com curtos períodos de internamento. Após o período de indução, os prestadores de cuidados deverão ser educados para o reconhecimento precoce de sinais de alerta para hipotensão, bradicardia e hipoglicémia, sabendo que refeições frequentes, principalmente 2 a 3 horas após a administração do fármaco ajudam a prevenir estes efeitos¹⁴.

Após a obtenção dos resultados pretendidos, também a interrupção do fármaco parece mais segura quando realizada de forma gradual, estando descrito um período de 2 semanas como suficiente¹⁴. Esta interrupção gradual parece diminuir o risco de hipersensibilidade cardíaca que pode ocorrer 24 a 48 horas após a sua interrupção, com um pico entre os 4 e 8 dias, tornando também nesta fase importante a articulação com a cardiologia pediátrica.

CONCLUSÃO

O HI cutâneo é o tumor vascular benigno mais frequente na idade pediátrica, no entanto apenas uma minoria estão em risco de desenvolvimento de complicações e são estes os casos em que há indicação para uma terapêutica precoce. Neste contexto, o propranolol parece constituir uma alternativa segura e eficaz. No entanto, embora não tenham ocorrido complicações nos 2 doentes em questão apresentados pelos autores, elas estão descritas e ocorrem principalmente durante a fase de indução terapêutica, tornando importante a monitorização durante esse período.

REFERÊNCIAS

1. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med*. 1999; 341(3):173-81.
2. Metry DW, Hebert AA. Benign cutaneous vascular tumors of infancy: when to worry, what to do. *Arch Dermatol*. 2000; 136(7):905-14.
3. Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, Frieden IJ, Rieu PN, Drouet L, et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *J Pediatr*. 1997; 130(4):631-40.
4. Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP, Rogers RA, Folkman J, Ezekowitz RA. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest*. 1994; 93(6):2357-64.
5. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118(3):882-7.
6. Bauland CG, van Steensel MA, Steijlen PM, Rieu PN, Spauwen PH. The pathogenesis of hemangiomas: a review. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(2):29e-35e.
7. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48(4):477-93.
8. Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 37(4):631-7.
9. Pandey A, Gangopadhyay AN, Gopal SC et al. Twenty years' experience of steroids in infantile hemangioma – a developing country's perspective. *J Pediatr Surg*. 2009; 44: 688-94.
10. Thedenat B, Leaute-Labreze C, Boralevi F, Roul S, Labbé L, Marlière V, et al. Surveillance tensionnelle des nourrissons traités par corticothérapie générale pour un hémangiome *Ann Dermatol Venereol*. 2002; 129: 183-5.
11. Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg*. 1999; 104: 1616-23.
12. Léauté-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Tambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008; 358(24):2649-51.
13. Boye E, Jinnin M, Olsen BR. Infantile hemangioma: challenges, new insights, and therapeutic promise. *J Craniofac Surg*. 2009;20(Suppl1):678-84.
14. Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol*. 2009; 26: 610-4.