

Zastosowanie propranololu w leczeniu naczynek krwionośnych wczesnodziecięcych – program wielośrodkowej oceny skuteczności

Projekt opracowany przez zespół:

Prof. dr hab. E. Andrzejewska, Łódź
Dr n. med. L. Bacewicz, Warszawa
Prof. dr hab. M. Bagtaj, Wrocław
Doc. dr hab. P. Czauderna, Gdańsk
Doc. dr hab. B. Dembowska-Bagińska, Warszawa
Prof. dr hab. Z. Dudkiewicz, Warszawa
Doc. dr hab. J. Godziński, Wrocław
Prof. dr hab. P. Kaliciński, Warszawa
Prof. dr hab. A. Kukwa, Warszawa
Dr n. med. E. Latos-Grażyńska, Wrocław
Doc. dr hab. D. Patkowski, Wrocław
Prof. dr hab. D. Perek, Warszawa
Dr n. med. P. Przewratil, Łódź
Doc. dr hab. E. Sawicka, Warszawa
Doc. dr hab. S. Szymik-Kantorowicz, Kraków
Prof. dr hab. W. Woźniak, Warszawa
Dr n. med. D. Wyrzykowski, Gdańsk

Wprowadzenie

Rozwojowe zmiany naczyńopochodne są najpowszechniej występującymi zaburzeniami rozwojowymi. Mogą objawiać się jako dyskretne, często przemijające defekty kosmetyczne; lecz także powodować, ze względu na rozmiary, lokalizację i/lub przebieg kliniczny poważne skutki czynnościowe, aż do bezpośredniego zagrożenia życia włącznie.

Są to zmiany spotykane powszechnie, stwierdzane u 10-12% niemowląt. U dzieci z bardzo niską urodzeniową masą ciała (<1000g) spotykane są w około 23% przypadków – 3 razy częściej niż u noworodków urodzonych o czasie.

W roku 2008 zanotowano w Polsce 414 000 żywych urodzeń, wśród których zmiany naczyniowe, przede wszystkim naczyniaki wczesnodziecięce, obserwowano u około 40 000 dzieci. Większość z nich nie wymaga leczenia, ale około 10-15% tych Dzieci potrzebuje leczenia specjalistycznego, ze względu na zagrażające zdrowiu lub życiu ciężkie zaburzenia czynności narządów, lokalizację, gwałtowne powiększanie się lub tendencję do krwawienia bądź owrzodzenia w okresie proliferacji. Sytuacja taka łącznie dotyczy około 4 000- 6 000 nowych pacjentów w każdym kolejnym roku.

Naczyniaki wczesnodziecięce to guzy charakteryzujące się wysoką aktywnością metaboliczną; ze wzmożoną wymianą komórek śródbłonna, komórek tłuszczowych, fibroblastów i makrofagów w okresie proliferacji objawiająca się zmianami wielkości, kształtu, zabarwienia i spistości; z nieuchronnie następującą fazą involucji, podczas której na skutek zmniejszenia aktywności metabolicznej guza dochodzi do jego stopniowego zaniku. Szczególną cechą naczynek jest ich gwałtowny wzrost w okresie noworodkowym, znacznie szybszy niż wzrost dziecka, rozpoczynający się w ciągu kilku tygodni po urodzeniu. Faza proliferacyjna trwa około 6 do 12, a nawet do 18 miesięcy. Kluczową rolę w tej fazie odgrywają czynniki wzrostu, takie jak podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF), czy naczyniowy,

śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), a także proteazy (urokinaza, kolagenoza typu IV) oraz cząsteczki adhezyjne. Komórki śródbłonka w danej lokalizacji zachowują się raczej jak w okresie embrionalnym, niż noworodkowym, namnażając się znacznie szybciej niż inne.

Leczenie

Najczęstszymi sposobami postępowania u dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi są:

1. Częściowe lub całkowite wycięcie chirurgiczne;
2. Ogólne podawanie środków o działaniu antyangiogenym: kortykosteroidów, interferonu, cytostatyków (endoksan, vinkrystyna, cyklofosfamid);
3. Miejscowe leczenie antyangiogenne: kortykosteroidy (wstrzyknięcie do zmiany, maść stosowana powierzchniowo);
4. Laseroterapia;
5. Zabiegi przez naczyniowe metodą radiologii interwencyjnej – selektywna embolizacja naczyń lub naczyń doprowadzających;

Wymienione metody postępowania mogą stanowić elementy leczenia skojarzonego, np. embolizacja i wycięcie naczyniaka, leczenie antyangiogenne i wycięcie itp..

Propranolol w leczeniu naczyniaków

W czerwcu 2008 roku Christine Leaute-Labreze i WSP. Z Bordeaux Children's Hospital po raz pierwszy przedstawili wyniki zastosowania Propranololu u dzieci z olbrzymimi naczyniakami wczesnodziecięcymi twarzy i szyi. Dzieci te otrzymały Propranolol z powodów kardiologicznych, ponadto miały naczyniaki twarzy i szyi. Po wprowadzeniu Propranololu nastąpiła spektakularna regresja naczyniaków u 11 dzieci. Propranolol, znany od 1964 roku jako nieselektywny beta-bloker, okazał się być skuteczny w leczeniu dużych naczyniaków wczesnodziecięcych. Mechanizm jego działania nie został do końca poznany. Przypuszcza się, że mechanizm działania Propranololu na naczyniaki może polegać na:

- efekcie naczynioskurczowym – wyraźnie widoczne zmniejszenie intensywności zabarwienia naczyniaka, zmniejszenie spistości zmiany,
- zmniejszeniu ekspresji czynników wzrostu: podstawowego czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF), naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF),
- zmniejszeniu ekspresji proteaz (uroginaza, kolagenoza typu IV),
- zwiększeniu apoptozy komórek śródbłonka naczyń kapilarnych.

Propranolol stosowany jest od ponad 50 lat. Znane są jego działania niepożądane – i w stosunku do sterydów, interferonu oraz cytostatyków, alternatywnie stosowanych w leczeniu naczyniaków, jest lekiem znacznie bezpieczniejszym, a ponadto:

- wywołuje szybszy efekt leczniczy
- ma korzystną formę podaży (doustnie), można stosować w warunkach ambulatoryjnych
- leczenie jest ekonomiczne, mało kosztowne – lek jest bardzo tani

Lek posiada nieliczne i łagodne działania niepożądane:

- zwolnienie akcji serca
- obniżenie ciśnienia krwi
- uczucie zimna, mrowienia, drętwienia stóp i dłoni
- depresja, halucynacje, zaburzenia pamięci
- biegunka, zaparcia, słaby przyrost masy ciała
- astma, trudności z oddychaniem
- hipoglikemia na skutek hamowania glikolizy, glikogenolizy i glukoneogenezy.

Metodyka proponowanego badania obserwacyjnego wieloośrodkowego

Do leczenia Propranololem kwalifikują się Dzieci z naczyniakami krwionośnymi w fazie proliferacji, ale leczenie nie może być rozpoczęte później niż przed ukończeniem 1 roku życia.

Wskazania do leczenia Propranololem – kryteria wyłączenia do badania

- rozpoznanie naczyniaka wczesnodziecięcego w fazie proliferacji
- wiek do 12 miesiąca życia
- obecność następujących objawów:
 - **ucisk** lub interferencja z naturalnymi otworami ciała (szpary powiekowe, nozdrza, przewody słuchowe, usta, odbył, cewka moczowa);
 - **obturacyja** dróg oddechowych spowodowana guzem naczyniowym
 - **utrudnienie odżywiania**
 - **zagrożenie rozwojem wady wymowy i/lub zgryzu** – wskutek - obecności zmiany naczyniowej warg lub jamy ustnej;
 - wysoki stopień zagrożenia owrzodzeniem lub **obecność owrzodzenia**, szczególnie w przypadku naczyniaków położonych w bezpośrednim sąsiedztwie krocza i narządów płciowych;
 - **zespół Kasabach – Merritt’a** u noworodków z rozległymi guzami naczyniowymi
 - zagrożenie **trwałymi zaburzeniami czynności** w przypadku naczyniaków zlokalizowanych w obrębie rąk i/lub palców
 - naczyniaki rosnące, z potencjałem do spowodowania istotnego **zniekształcenia kosmetycznego** (np. obejmujące czubek nosa, małżowinę uszną, policzek, szyję itd.)

Przeciwwskazania – kryteria wyłączenia z badania:

- wiek >12 mż,
- zakończenie fazy proliferacji naczyniaka
- pierwotna hipoglikemia lub w reakcji na propranolol
- cukrzyca
- astma
- hipotensja
- uszkodzenie czynności wątroby

Dawkowanie

Leczenie rozpoczyna się od dawki 0,5 – 1 mg/kg (w zależności od decyzji poszczególnych ośrodków), jeśli funkcja układu krążenia i stężenie cukru w surowicy pozostaje w normie, dawkę zwiększa się codziennie dwukrotnie do maksymalnej – wynoszącej 2-3 mg/kg/dobę podawanej w 3 podzielonych dawkach co 8 godzin (np. 1 doba – 0,5-1 mg/kg; 2 doba – 1,5- 2 mg/kg; ew. 3 doba 2-3 mg/kg).

Leczenie propranololem rozpoczyna się w fazie proliferacji – we wczesnym okresie niemowlęcym i powinno być kontynuowane zwykle przez 4-6 miesięcy, w wybranych przypadkach nawet do 12 miesięcy.

Leczenie należy przerwać jeśli po 1 miesiącu nie stwierdza się jakiegokolwiek poprawy. Zaleca się wówczas pobranie wycinka ze zmiany i oznaczenie markera GLUT1.

Metodyka badań kardiologicznych

Konsultacja kardiologiczna oraz badania kardiologiczne przed włączeniem propranololu

- wywiad kardiologiczny, badanie przedmiotowe
- pomiar ciśnienia tętniczego krwi
- spoczynkowy zapis EKG
- rtg klatki piersiowej z oceną sylwetki serca i przepływu płucnego
- badanie echokardiograficzne serca (w zależności od wskazań)

Konsultacja kardiologiczna oraz badania kardiologiczne po uzyskaniu pełnej dawki propranololu (2-3 mg/kg/dobę doustnie)

- badanie przedmiotowe,
- pomiar ciśnienia tętniczego krwi,
- spoczynkowy zapis EKG
- w wybranych przypadkach w zależności od decyzji konsultanta kardiologa 24 godzinny zapis EKG metodą Holtera

Inne badania, które należy wykonać dziecku przez rozpoczęciem leczenia

- badanie fizykalne oraz dokumentację fotograficzną naczyniaka
- badania obrazowe:
 - usg zmiany naczyniowej
 - angioCT u pacjentów z naczyniakami położonymi wewnątrz jam ciała (jama brzuszna, śródpiersie) oraz w obrębie twarzoczaszki
 - usg przezciemiączkowe (ewentualnie w miarę możliwości lub wskazań)
- badania laboratoryjne: Morfologia krwi, układ krzepnięcia, stężenie glukozy, próby wątrobowe, jonogram i ew. inne w zależności od wskazań:

Zasady obserwacji pacjenta w trakcie leczenia

- okresowy pomiar ciśnienia tętniczego oraz rytmu serca
- okresowe badania laboratoryjne (stężenie glukozy, morfologii krwi i in. w zależności od wskazań
- 1 x/miesiąc wizyta w poradni do zakończenia leczenia
- dokumentacja fotograficzna przebiegu leczenia podczas wizyt w poradni
- dostosowanie dawki propranololu wobec przyrostu masy ciała Dziecka i w zależności od wystąpienia działań niepożądanych

Piśmiennictwo:

1. Leaute-Labreze C, de la Roque ED, Hubiche T, Boralevi F: Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New Engl J. Med* 2008; 358: 2649-2651
2. Siegfried EC, Keenan WJ, Al-jureidini S: More on propranolol for hemangiomas of infancy. *New Engl J Med* 2008; 359: 2846-2847

3. Denoyelle F, Leboulanger N, Enjolras O, Hariis R, Roger G, Garabedian EN: Role of propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *Int J Ped Otorhinolaryng* 2009; 73(8): 1168-1172
4. Truong MT, Chang K, Messner A: Propranolol for the treatment of airway hemangiomas. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, 2009, 141 (suppl 1): P102
5. Léauté-Labrèze C, Taïeb A. Efficacité des bêtabloquants dans les hémangiomes capillaires infantiles: signification physiopathologique et conséquences thérapeutiques. Data on file, *Annales de Dermatologie*, December 2008
6. Sommers Smith SK, Smith DM, Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2002; 38: 298-304