



Efficacia della terapia con propranololo negli emangiomi infantili: studio di un caso difficile

Anna Chiara Lorusso¹, Andrea Carugno¹, Alessia Claudia Codazzi²,
Savina Mannarino², Chryssoula Tziialla², Stefania Barruscotti¹, Valeria Brazzelli¹

¹*Clinica Dermatologica e* ²*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Efficacia della terapia con propranololo negli emangiomi infantili: studio di un caso difficile

Gli emangiomi infantili rappresentano il tumore più frequente dell'infanzia, con un'incidenza del 4-5% dei bambini di età inferiore a un anno e del 10% dei bambini di razza caucasica. La maggior parte di essi compare nelle prime quattro settimane di vita, in una minoranza dei casi le lesioni sono presenti già alla nascita. La patologia risulta più frequente nelle femmine rispetto ai maschi, con un rapporto di 3:1. Le lesioni sono caratterizzate da una rapida crescita neonatale, seguita da una fase di lenta regressione, con scomparsa delle lesioni entro i primi anni di vita. Nonostante si tratti di tumori benigni dell'endotelio capillare con tendenza all'involuzione spontanea la loro gestione deve essere attentamente valutata. Nella maggior parte dei casi può essere indicato un approccio wait and, see, ma nei casi di emangiomi problematici a rischio di complicanze deve essere preso in considerazione un approccio terapeutico. Per oltre quarant'anni i corticosteroidi sono stati utilizzati come terapia di prima linea, seguiti da vincristina e interferone alfa. Tutti questi farmaci tuttavia erano gravati da numerosi effetti collaterali. Dopo la scoperta dell'utilità del propranololo nel trattamento degli emangiomi infantili numerosi studi hanno confermato la sua efficacia nell'indurre la regressione di lesioni emangiomatose in assenza di effetti collaterali importanti. Presentiamo il caso di una paziente affetta da un emangioma infantile problematico e trattata con propranololo, che ha mostrato una regressione stabile della lesione dopo 12 mesi complessivi di trattamento.

Efficacy of propranolol in infantile hemangiomas: a case report

The infantile hemangiomas are the most common tumor of childhood, occurring in 4-5% of children under the age of one year and in 10% of Caucasian children. Most of them appear in the first four weeks of life, in a minority of cases the lesions are already present at birth. The disease is more frequent in females than in males, with a ratio of 3:1. The lesions are characterized by a rapid neonatal growth, followed by a phase of slow regression, with disappearance of the lesions within the first few years of life. Although the benign capillary hemangiomas have a tendency to spontaneous involution their management should be carefully considered. In most cases the preferred approach is wait and see, but in cases of problematic hemangiomas with complications risk, a therapeutic approach should be taken into consideration. For over forty years corticosteroids have been used as first-line therapy, with vincristine and interferon alpha. However all these drugs had many side effects. After the discovery of the usefulness of propranolol in the treatment of infantile hemangiomas numerous studies have confirmed the efficacy of the drug in inducing regression of hemangiomatous lesions, with no evidence of significant side effects. We present the case of a patient with a problematic hemangioma treated with propranolol, showing a steady regression of the lesion after 12 months of total treatment.

Introduzione

Gli emangiomi infantili rappresentano il tumore più frequente dell'infanzia, con un'incidenza stimata maggiore del 4-5% nei bambini di età inferiore a un anno. Sono tumori benigni che prendono origine dall'endotelio capillare e possono avere localizzazione cutanea o viscerale. Possono essere presenti già alla nascita o comparire nelle prime settimane di vita, vanno incontro a rapida proliferazione nei primi 8-18 mesi e successivamente regrediscono lentamente entro i 5-8 anni di vita. La patologia è più frequente negli individui di razza caucasica e nel sesso femminile rispetto a quello maschile, con un rapporto di circa 3:1. Prematurità, basso peso alla nascita, multigemellarità e familiarità positiva rappresentano i maggiori fattori di rischio [1]. Nonostante i meccanismi precisi che controllano la crescita e l'evoluzione degli emangiomi siano ancora oggetto di studio, è stato dimostrato che alla base dello sviluppo delle lesioni vi sia l'alterazione dei fisiologici processi angiogenetici, in particolare l'iperproliferazione delle cellule endoteliali sotto lo stimolo anomalo di fattori di crescita, come il VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) e B-FGF (Basic Fibroblastic Growth Factor) [2].

Nonostante si tratti di tumori benigni con tendenza alla regressione spontanea, la loro gestione deve essere attentamente valutata. Nella maggior parte dei casi può essere sufficiente un approccio definito dagli anglosassoni *wait and see*, che permette di monitorare le lesioni e, in caso di progressione o complicanze, di impostare un'eventuale terapia. Tuttavia in circa il 10-20% dei pazienti gli emangiomi si configurano come problematici, per via della localizzazione gravata dal rischio di ulcerazione, per la possibile compromissione delle funzioni vitali, per le conseguenti alterazioni del profilo cutaneo e sottocutaneo o per l'associazione ad anomalie strutturali. In questi casi si rende necessario un intervento terapeutico precoce [3].

L'ulcerazione rappresenta la complicanza più comune degli emangiomi, stimata attorno al 5-13% dei casi e osservabile più comunemente durante il picco della fase proliferativa, a 3-4 mesi dalla nascita. È più frequente nelle aree soggette a traumi meccanici, come la zona del pannolino, la regione occipitale e la zona periorale [1]. Le ulcerazioni, oltre ad essere dolorose per i pazienti, predispongono al rischio di infezioni sia locali che sistemiche e possono dare esiti cicatriziali importanti [4].

Nel corso degli anni sono state proposte diverse terapie. In particolare, i corticosteroidi per via sistemica sono stati per oltre quarant'anni la terapia d'elezione dei casi problematici, pur essendo gravati da importanti effetti collaterali. Altre terapie proposte sono state: interferone alfa, ciclofosfamide, bleomicina e vincristina [3]. Negli ultimi quattro anni il propranololo, farmaco β -bloccante non selettivo, è stato proposto come valida terapia di prima linea negli emangiomi infantili, in alternativa ai corticosteroidi. La scoperta casuale della sua utilità risale al 2008, quando Léaute-Labréz et al., in una lettera all'editore sul *New England Journal of Medicine*, descrissero un caso di remissione di una lesione emangiomatosa in un paziente pediatrico del *Bordeaux Children Hospital*, trattato con propranololo per una cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva [5]. Negli ultimi quattro anni diversi studi hanno confermato l'efficacia del farmaco nell'indurre la regressione di lesioni emangiomatose in diversi distretti corporei, confermando l'ottimo profilo di sicurezza del farmaco. Studi *in vitro* suggeriscono che l'effetto antiproliferativo del propranololo sugli emangiomi sia dovuto a tre meccanismi principali: vasocostrizione nel contesto della lesione, induzione dell'apoptosi delle cellule endoteliali e inibizione del processo di angiogenesi che sta alla base della proliferazione emangiomatosa [6]. Gli effetti collaterali legati all'assunzione del farmaco, seppure rari, comprendono: ipoglicemia transitoria, bradicardia, ipotensione e broncospasmo, quest'ultimo frequente in soggetti con iperreattività delle vie respiratorie. Al fine di evitare l'insorgenza di questi eventi avversi è necessario un attento monitoraggio clinico, ematochimico e cardiologico. Per quanto riguarda il dosaggio del farmaco la maggior parte dei dati in letteratura suggerisce di somministrare una dose compresa fra 2 e 3 mg/Kg/die, in 2-4 dosi giornaliere per una durata media di un anno [7]. L'interruzione della terapia quando l'emangioma si trova ancora nella sua fase proliferativa o un programma terapeutico

co discontinuo possono essere responsabili di una recidiva della lesione – fenomeno che in letteratura è detto rebound growth – che tuttavia risponde positivamente alla reintroduzione della terapia [8].

Scopo del nostro studio è stato valutare l'efficacia e il profilo di sicurezza della terapia con propranololo nella gestione di una paziente affetta da emangioma infantile problematico localizzato in sede occipitale e complicato da ulcerazione.

Caso clinico

Nel dicembre 2010 R.V., paziente pediatrica di 2 mesi, nata pretermine da una gravidanza triggemella-re, giungeva alla nostra osservazione per la comparsa, a partire dai 20 giorni circa di vita, di un emangioma cutaneo in sede occipitale, ulcerato e sanguinante, di diametro massimo di 3.5 cm. Alla prima visita dermatologica è stata acquisita la documentazione fotografica della lesione per mezzo di fotocamera digitale SAMSUNG WB500 e le dimensioni della stessa (3.5x2.5 cm) sono state documentate per mezzo di un comune righello. La severità della lesione è stata valutata assegnando un valore numerico ai seguenti parametri clinici:

- diametro maggiore: con punteggio di 1 (<2 cm), 2 (2-3 cm), 3 (3-4 cm), 4 (>4 cm);
- colore: con punteggio di 0 (pallido), 1 (moderatamente intenso), 2 (molto intenso);
- consistenza alla palpazione: con punteggio di 0 (soffice), 1 (duro).

Il punteggio complessivo alla prima visita risultava essere di 5, presentando la lesione un diametro maggiore di 3.5 cm, colore molto intenso e consistenza soffice alla palpazione.

Allo scopo di approfondire lo studio della lesione e di escludere la presenza di lesioni emangiomatose non rilevabili all'esame ispettivo, sono stati eseguiti i seguenti esami strumentali: ecografia dei tessuti molli perilesionali, ecografia dell'addome ed ecografia cerebrale.

In relazione alla gravità clinica della lesione e alla presenza di sanguinamento e ulcerazione, alla luce degli esami ematochimici (emocromo completo con formula leucocitaria, funzionalità epatica, renale e tiroidea, glicemia ed elettrolitemia) e cardiologici di screening (ecocardiografia ed elettrocardiogramma), risultati tutti nella norma, in maniera collegiale con Pediatri, Patologi Neonatali e Cardiologi Pediatrici, è stata intrapresa la terapia con propranololo, a partire dal settembre 2011. Il farmaco è stato somministrato per os alla dose iniziale di 1 mg/kg/die, in tre somministrazioni giornaliere, per una settimana. Dopo tale periodo, la paziente è stata valutata nuovamente dal cardiologo, al fine di assicurare la tollerabilità del farmaco. La dose è stata pertanto aumentata a 2 mg/kg/die e successivamente adattata in base al peso della paziente. Per tutta la durata della terapia sono state effettuate visite dermatologiche di controllo, che hanno evidenziato una regressione parziale della lesione già dopo i primi sei mesi di terapia. Tuttavia la paziente ha sospeso l'assunzione del farmaco nel periodo estivo per dimenticanza del farmaco stesso al proprio domicilio e, prontamente, la lesione è andata incontro a recidiva. Alla reintroduzione del farmaco alla dose di 3 mg/kg/die, l'angioma ha ripreso a migliorare, andando incontro a regressione pressoché completa dopo altri 6 mesi di trattamento. Al termine dei 12 mesi complessivi di terapia la lesione mostrava diametro maggiore inferiore ai 2 cm, colore pallido e consistenza molto diminuita. Il punteggio di gravità clinica risultava essere di 2. Il follow-up a 6 mesi dalla sospensione ha messo in evidenza la stabilità della regressione clinica. Durante la terapia non sono stati documentati eventi avversi.

Discussione

Gli emangiomi infantili sono tumori benigni dell'endotelio capillare molto comuni nei bambini di età inferiore a un anno, in particolare nei nati pretermine [1]. Tuttavia gli emangiomi definiti problematici necessitano di un intervento terapeutico precoce. I corticosteroidi sono stati utilizzati come terapia di prima linea per oltre quarant'anni, nonostante i numerosi effetti collaterali associati, come il ritardo di crescita staturo-ponderale, la sindrome di Cushing, la cardiomiopatia ipertrofica e l'immunosoppressione [3]. L'efficacia del propranololo nel ridurre le dimensioni degli emangiomi è stata scoperta casualmente nel 2008 da Léaute-Labréz et al. e, dopo la loro prima pubblicazione, sono stati condotti numerosi studi clinici che ne hanno confermato l'efficacia e la tollerabilità nei casi problematici (grosse dimensioni, sedi nobili come il volto, compressione di organi e strutture, rischio di dismorfismi e di ulcerazioni) [5]. L'efficacia del propranololo nel diminuire le dimensioni degli emangiomi è dovuta alla sua azione di inibitore non selettivo dei recettori beta adrenergici, con conseguente vasocostrizione, inibizione dell'angiogenesi e apoptosi delle cellule endoteliali [6].

La paziente oggetto del nostro studio presentava un emangioma infantile in sede occipitale complicato da ulcerazione, che ha reso necessario l'intervento terapeutico con farmaci sistemici. In relazione ai numerosi studi effettuati e ai conseguenti dati incoraggianti riportati dalla letteratura negli ultimi quattro anni, è stato ritenuto più idoneo il trattamento con propranololo tra le diverse opzioni terapeutiche a disposizione. La somministrazione del farmaco ha portato alla regressione clinica della lesione dopo un periodo complessivo di 12 mesi di trattamento, con riduzione del punteggio di gravità clinica da 5 a 2. Tuttavia la lesione emangiomatosa, a seguito dell'interruzione della terapia dopo i primi 6 mesi, è andata incontro a recidiva, fenomeno descritto in letteratura dopo la sospensione improvvisa del farmaco, per poi andare incontro a regressione totale dopo ulteriori 6 mesi di trattamento. Infatti, nonostante nei diversi studi clinici non vi sia unanimità circa la durata del trattamento, la maggior parte di essi consiglia di non sospendere la terapia prima dei 12 mesi [8]. Durante tutta la durata del trattamento non sono stati evidenziati effetti collaterali importanti.

In conclusione, nel caso della paziente oggetto del nostro studio, il propranololo si è dimostrato efficace e ben tollerato, confermando i dati della letteratura che lo hanno proposto negli ultimi anni come terapia di prima linea in tutti quei pazienti affetti da emangiomi problematici e che non presentino controindicazioni polmonari o cardiovascolari all'assunzione del farmaco stesso. Nonostante questi dati incoraggianti supportati da numerosi studi non bisogna dimenticare che il propranololo è un farmaco sistemico e che, pertanto, durante tutta la terapia è fondamentale un attento e puntuale monitoraggio clinico, cardiologico ed ematochimico.

Tabelle e figure



Figura 1. Lesione alla prima visita.



Figura 2. Lesione dopo 12 mesi di trattamento.

Bibliografia

1. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:477-493.
2. Kleiman A, Keats EC, Chan NG et al. Evolution of hemangioma endothelium. *Exp Mol Pathol* 2012;93:264-272.
3. Katona G, Csákányi Z, Gács E et al. Propranolol for infantile hemangiomas: striking effect in the first weeks. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:1746-1750.
4. Thomas J, Kumar P, Kumar DD. Ulcerated infantile haemangioma of leg successfully treated with propranolol. *J Cutan Aesthet Surg* 2011;4:211-213.
5. 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.
6. Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol* 2009;26:610-614.
7. Zimmermann AP, Wiegand S, Werner JA et al. Propranolol therapy for infantile haemangiomas: review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:338-342.
8. Holmes WJ, Mishra A, Gorst C et al. Propranolol as first line treatment for rapidly proliferating infantile hemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64:445-451.