

Propranolol förstahandsval vid infantila hemangiom

Stora randomiserade studier behövs för att fastställa dos och behandlingstid



CARL-FREDRIK WAHLGREN, professor, överläkare, hudkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
carl-fredrik.wahlgren@ki.se

I veckans nummer av Läkartidningen beskriver Carl Johan Rosenkvist et al från Kalmar sina erfarenheter av att behandla barn med hemangiom med propranolol. I en annan artikel presenterar Markus Granholm och Ulf Hjalmars från Umeå hur ett barn med luftvägshinder på grund av ett trakealt hemangiom framgångsrikt behandlades med propranolol.

Nedan ges en bakgrund och kommentar angående infantila hemangiom och propranololbehandling av dem.

Nomenklaturen har förändrats

Tidigare användes av tradition termen hemangiom för att beteckna allehanda vaskulära förändringar, vilket skapade stor oklarhet. År 1982 presenterade Mulliken och Glowacki ett förslag till ny klassificering av vaskulära förändringar baserad på klinisk bild, naturläggelse och histopatologi [1]. Denna biologiskt baserade indelning har senare modifierats ytterligare och är i dag allmänt accepterad [2].

Uppdelningen gör en rågång mellan vaskulära tumörer (tex infantila hemangiom, »smultronmärken») och vaskulära missbildningar (tex naevus flammeus, »eldsmärke»). Var och en förstår att en vaskulär tumör kan tillväxa, medan en vaskulär missbildning saknar endotelcellsproliferation, är medfödd och inte kommer att försvinna.

De flesta hemangiom läker

Hemangiom förekommer hos cirka 5–10 procent av 1-åringarna [3]. De finns som regel inte vid födelsen, utan ger sig tillkänna först efter 2–3 veckor, då en snabb tillväxt startar. Ett ytligt hemangiom känns igen som en klarröd ganska fast elastisk papel, nodulus, plack eller tumör, medan ett djupare subkutant beläget hemangiom yttrar sig som en blåskimrande, mot underlaget fritt för-

skjutbar komprimerbar resistens; 25–30 procent har både en ytlig och en djup komponent [2], dvs både en klarröd ytligare och en blåskimrande djupare del. Storleken varierar från någon halv centimeter till flera decimeter; 20 procent har mer än ett hemangiom [3].

Proliferationsfasen fortsätter ofta upp till 9–12 månaders ålder, ibland längre, inte minst för de djupare hemangiomen. Under proliferationsfasens senare del planar tillväxten av för sedan upphöra. Så småningom inträder involutionsfasen då tumören bleknar och börjar krympa.

De flesta hemangiomen läker så småningom utan att lämna kosmetiskt störande ärr eller andra kvarstående förändringar. Tidtabellen för involutionen varierar stort, men i genomsnitt har 50 procent av hemangiomen läkt vid 5 års ålder och 90 procent vid 9 år [4]. Det är klokt att i det enskilda fallet inte ge utfästelser om utläkning till en viss ålder.

Ibland kan hemangiomet efterlämna rester i form av telangiektasier, hudatrofi, ärr eller slapp överskottshud bestående av fibrös vävnad med insprängt fett. Hemangiom på nästippen, läpparna eller inom parotisområdet brukar läka långsammare, och stora ytliga infantila hemangiom i ansiktet efterlämnar oftare ärr [3].

Kan ha sitt ursprung i placenta

Mikromorfologiskt kännetecknas infantila hemangiom av proliferation av endotelliknande celler, som uttrycker vissa histokemiska markörer, såsom merosin och GLUT-1. GLUT-1 underlättar transporten av glukos över cellmembran, och dess uttryck stimuleras av hypoxi [5].

En intressant hypotes är att infantila hemangiom har sitt ursprung i cellembolier från placenta [6]. Detta stöds av att merosin och GLUT-1 uttrycks också i placentas blodkärl [7] och av att molekylärgenetiska studier visat att genexpressionen i placenta och i infantila hemangiom har stora likheter [8].

En särskild typ av endoteliala vaskulära stamceller (CD133+) har isolerats från infantila hemangiom [9]. När såda-



Foto: Mike Devlin/Science Photo Library/IBL

De flesta hemangiom läker så småningom; 90 procent är utläkta vid 9 års ålder. I 10 procent av fallen krävs dock specialistvård.

na celler injiceras i en musmodell utvecklar mössen GLUT-1-positiva vaskulära tumörer liknande infantila hemangiom [10].

Hypotesen att infantila hemangiom skulle härröra från placenta är attraktiv, eftersom hemangiomens unika självbegränsande tillväxt då skulle kunna förklaras av livscykeln hos placentaendotel.

Hos 10 procent krävs specialistvård

De flesta infantila hemangiom är harmlösa, men man räknar med att cirka 10 procent föranleder remiss till specialist. Den vanligaste komplikationen är sårbildning i hemangiomet [11]. Denna kan vara mycket smärtsam och lätt bli sekundärinficerad. Ulcerationer kan behandlas med särskilda förband med eller utan lokala glukokortikoider eller med pulsad färglaser. Smärta kan kräva analgetikum och hudinfektion peroralt antibiotikum.

Om dessa åtgärder inte räcker kan

SAMMANFATTAT

Ett infantilt hemangiom är en vaskulär tumör med en proliferationsfas och en involutionsfas.

De allra flesta infantila hemangiom spon- tanläker, även om det kan ta flera år, och behöver inte behandlas.

Komplicerade infantila hemangiom, exempelvis de som hotar en viktig funktion, behandlas i första hand med propranolol per os.

■ FAKTA 1. Riktlinjer från amerikanskt konsensusmöte

Några slutsatser från ett amerikanskt konsensusmöte om propranololbehandling av barn med hemangiom [18].

- Nyttan av behandling ska nog vägas mot risken för biverkningar.
- Det finns en betydande osäkerhet och delade meningar om hur dosökning och säkerhetsövervakning ska ske.
- EKG ska alltid tas om hjärtfrekvensen är under den normala, vid misstanke om eller hereditet för hjärtarytmi samt hos barn till mödrar med kolangenos.
- Lämplig startdos är 1 mg/kg kroppsvikt/dygn, var efter dosen titreras upp till måldosen, oftast 2 mg/kg/dygn.
- Dygnsdosen bör delas på tre med hänsyn till substansens korta halveringstid, men ges med minst 6 timmar mellan doserna.
- Insättning bör ske i slutenvård om barnet är <8 veckor gammalt och hos alla med komorbiditet.
- Störst effekt på hjärtfrekvens och blodtryck ses 1–3 timmar efter administration.
- Bradykardi är troligen det mest pålitliga måttet på för hög dos, eftersom blodtrycksmätning på små barn kan vara svår.
- Hjärtfrekvens och blodtryck bör mätas före samt 1 och 2 timmar efter insättning eller dosökning >0,5 mg/kg/dygn.
- Hypoglykemi är en av de allvarligaste biverkningarna. Det är därför viktigt att barnet får i sig näring regelbundet. Om så inte är fallet, tex i samband med infektion, bör tillfälligt uppehåll göras i medicinerings.

man behöva ge intern behandling (se nedan). Ibland kan hemangiom genom sin lokalisering och storlek hota viktiga funktioner såsom syn, hörsel, andning, miktation, defekation, förmågan att suga eller röra kroppsdelar.

Vid vissa typer av infantila hemangiom krävs särskild utredning, tex med magnetkameraundersökning. Lumbosakrala hemangiom kan ibland vara associerade med ryggmärgsdefekter. Segmentella hemangiom är ofta unilaterala, välvägränsade och i högre utsträckning associerade med andra avvikelser. PHACE-syndromet är ett exempel på detta. Akronymen står för »posterior fossa brain malformations, hemangioma (segmentellt i ansiktet/på huvudet), arterial anomalies, cardiac anomalies or aortic coarctation och eye abnormalities» [12].

Infantila hemangiom kan även förekomma extrakutant, oftast i levern, vilket kan föranleda ultraljudsundersökning, inte minst vid många kutana hemangiom.

Systembehandling kan behövas

Systembehandling av infantila hemangiom blir aktuell när en viktig funktion hotas, när de leder till ulceration som inte kan läkas med lokalbehandling eller laser, eller vid ansiktslokalisering där man befärar deformation och kvarstående vanprydande ärr.

Under många år har peroralt prednisolon i dosen 2–4 mg/kg kroppsvikt/dygn varit förstahandsval. Eftersom behandlingen behövt pågå under hela proliferationsfasen, dvs i flera månader, har biverkningarna dock varit många [13]. Även vid behandling med intraleSIONELLA glukokortikoidinjektioner har systembiverkningar påvisats [14]. Barn med mycket allvarliga hemangiom som

inte svarat på systemiska glukokortikoider har i stället behandlats med vinkristin eller interferon, men allvarliga biverkningar har begränsat bruket av dessa läkemedel.

Propranololbehandling – av en slump

År 2008 rapporterade Christine Léauté-Labrèze och medarbetare en fallserie där 11 barn med infantila hemangiom framgångsrikt behandlats med peroralt propranolol [15].

Upprinnelsen var som så ofta inom medicinen förmågan att av en lycklig slump göra en viktig upptäckt. Ett barn med ett nasalt hemangiom behandlades med systemisk glukokortikoid med viss effekt på hemangiomet, men utvecklade som biverkan kardiomyopati. Denna behandlades med propranolol peroralt. Redan efter 1 dygns propranololbehandling blev hemangiomet mjukare och ändrade färg, och man kunde trappa ut prednisolonet utan att hemangiomet återkom.

Sedan den första rapporten har över 100 fallrapporter/fallserier publicerats i den engelskspråkiga medicinska litteraturen. De flesta är dock retrospektiva och med få patienter.

Propranolol är nu förstahandsval

Propranolol blev snabbt förstahandsval vid behandling av infantila hemangiom, trots avsaknad av större prospektiva studier och inte minst randomiserade kontrollerade sådana. Det är lättförståeligt, eftersom preparatet har mycket mindre allvarliga biverkningar än interna glukokortikoider. Medlet finns också tillgängligt i flytande form och har använts inom barnkardiologin under lång tid.

Först 2011 publicerades en randomiserad dubbelblindad studie, där effekten av propranolol 2 mg/kg/dygn under

6 månader jämfördes med placebo [16]. Propranolol minskade hemangiomens volym, höjd och färg signifikant bättre än placebo och gav inga allvarliga biverkningar. Studien har dock flera svagheter; antalet deltagare var få, barnens ålder vid interventionen varierade stort (mellan 9 veckor och 5 år), hemangiomen var av olika typer och behandlingstiden kort.

Propranolol är en icke-selektiv betablockerare, som använts under årtionden vid behandling av exempelvis hypertoni och hjärtsjukdom. Verkningsmekanismen vid infantila hemangiom är fortfarande inte helt klarlagd, men antas vara vasokonstriktion, nedreglering av vaskulära tillväxtfaktorer, blockering av GLUT-1-receptorer samt induktion av apoptos [17].

Större randomiserade studier behövs

Som Carl Johan Rosenkvist et al mycket riktigt påpekar i sin artikel finns fortfarande mycket som behöver klarläggas kring propranololbehandling av hemangiom. I väntan på större randomiserade placebokontrollerade studier med olika doser, olika behandlingstider och noggrann uppföljning av säkerhetsprofilen förlitar sig de flesta behandlande läkare på fallrapporter sammanvägda med lokala rutiner.

Den intresserade kan också ha god nytta av att studera de amerikanska riktlinjerna från ett konsensusmöte i Chicago i december 2011 [18]. Några av slutsatserna från detta möte finns sammanfattade i Fakta 1.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69(3):412-22.
2. Paller A, Mancini A. *Hurwitz clinical pediatric dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2006.
3. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med*. 1999;341(3):173-81.
4. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(4):477-93.
5. Mobasher A, Richardson S, Mobasher R, et al. Hypoxia inducible factor-1 and facilitative glucose transporters GLUT1 and GLUT3: putative molecular components of the oxygen and glucose sensing apparatus in articular chondrocytes. *Histol Histopathol*. 2005;20(4):1327-38.
6. Mihm MC Jr, Nelson JS. Hypothesis: the metastatic niche theory can elucidate infantile hemangioma development. *J Cutan Pathol*. 2010;37 Suppl 1:83-7.
7. North PE, Waner M, Mizeracki A, et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol*. 2001;137(5):559-70.
8. Barnes CM, Huang S, Kaipainen A, et al. Evidence by molecular profiling for a placental origin

- of infantile hemangioma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(52):19097-102.
9. Ritter MR, Butschek RA, Friedlander M, et al. Pathogenesis of infantile haemangioma: new molecular and cellular insights. *Expert Rev Mol Med*. 2007;9(32):1-19.
 10. Khan ZA, Boscolo E, Picard A, et al. Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice. *J Clin Invest*. 2008;118(7):2592-9.
 11. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006;118(3):882-7.
 12. Metry DW, Dowd CF, Barkovich AJ, et al. The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr*. 2001;139(1):117-23.
 13. George ME, Sharma V, Jacobson J, et al. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2004;140(8):963-9.
 14. Morkane C, Gregory JW, Watts P, et al. Adrenal suppression following intralesional corticosteroids for periocular haemangiomas. *Arch Dis Child*. 2011 Jun;96(6):587-9.
 15. 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 Jun 12;358(24):2649-51.
 16. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011;128(2):e259-66.
 17. Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics*. 2013;131(1):99-108.
 18. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013;131(1):128-40.