

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

Rodrigo Carvalho<sup>1</sup>, Isabel Freitas<sup>2</sup>, Martinha Henrique<sup>3</sup>, Jorge Cardoso<sup>4</sup>

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

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

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

<sup>3</sup>Director 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<sup>1,2</sup>. O baixo peso ao nascer<sup>3</sup>, a prematuridade<sup>4</sup>, e a idade materna avançada<sup>5</sup> 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 endoteliais<sup>6</sup>.

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 segmentares<sup>1</sup>.

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 vida<sup>1</sup>. 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 lesão<sup>1</sup>. 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<sup>7,8</sup>. 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 oftalmológicas<sup>8</sup>.

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 corticoesteróides<sup>9</sup>. Taxas de eficácia

## Caso Clínico

até 89% são conhecidas quando utilizado na fase expansiva em doses elevadas<sup>10</sup>. No entanto até 35% dos doentes desenvolvem efeitos secundários que incluem irritabilidade, perturbação do eixo supra-renal e hipertensão<sup>11</sup>. 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 colaboradores<sup>12</sup> 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/dia<sup>12</sup>. 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 fetais<sup>13</sup>.

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<sup>1,2</sup>. 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 efeitos<sup>14</sup>.

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 suficiente<sup>14</sup>. 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-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo 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.