

Il propranololo nel trattamento dei gravi emangiomi

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Gli **emangiomi infantili** sono i più comuni **tumori dei tessuti molli** dei bambini: essi sono presenti nel 4-10% dei soggetti in età inferiore all'anno, con un'evidente predominanza delle femmine rispetto ai maschi (2,5-4 a 1). Alla nascita essi possono non essere evidenti o possono apparire come lesioni teleangectasiche piatte e circoscritte, ma nelle prime settimane di vita, essi entrano in una fase di rapido sviluppo sia come estensione che come profondità, che dura 3-6 mesi e che talvolta si può prolungare fino a 24 mesi.

Segue un periodo di stabilizzazione di pochi mesi e fa seguito usualmente un'involuzione spontanea che dura molti anni. La regressione è completa nel 60% dei bambini a 4 anni e nel 76% dei bambini a 7 anni. Gli **esiti** sono **minimi**: essi vanno da abbondanza di cute a residui grassi e fibrosi e a teleangectasie, che possono essere trattate in seguito con la chirurgia o con il laser pulsed-dye.

Sugli esiti a distanza e sul loro **trattamento con propranololo** è comparsa una recente pubblicazione francese (Sans V, Dumas de la Roque E, Berge J et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009;124:e423-31).

Il 10% degli emangiomi richiede un **trattamento** durante la **fase proliferativa**:

- Per la loro localizzazione, che mette in pericolo la vita
- Per le complicazioni locali
- Per i rischi cosmetici/funzionali

Gli emangiomi possono essere pericolosi per la vita quando sono presenti nelle vie aeree superiori e nel fegato, perchè può portare rispettivamente a un'insufficienza respiratoria acuta o a un'insufficienza cardiaca congestizia.

Le complicazioni locali, come le emorragie, le ulcerazioni e la necrosi, possono essere molto dolorose e possono portare a cicatrici, che possono essere difficili da riparare. L'emangioma in alcune sedi può disturbare la sensibilità. L'emangioma della palpebra superiore può dare anisometria, astigmatismo e ambliopia. In altre localizzazioni, come il labbro, la piega nasale e l'orecchio può portare a deformità permanenti. Inoltre può causare deformazioni cosmetiche che possono portare a conseguenze psicologiche prima nei genitori e poi nei bambini colpiti.

L'**approccio convenzionale** nei casi complicati prevede l'uso sistemico dei corticosteroidi, come trattamento di prima linea e poi l'interferon e la vincristina come trattamento di seconda linea. Anche con dosaggi elevati (2-5 mg/kg/die), le percentuali di risposta ai corticosteroidi sistemici (stabilizzazione o incompleta nella maggioranza dei casi) vanno dal 30 al 60%, con una risposta che di solito si verifica dopo due o tre settimane di trattamento. Tuttavia con queste terapie si possono verificare **effetti collaterali**, di cui alcuni transitori e limitati (come faccia cushingoide, insonnia, irritabilità, arresto della crescita e sintomi gastrointestinali) e altri molto più gravi, come ipertensione, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica. I corticosteroidi intralesionali, usati per trattare gli emangiomi della palpebra, possono portare a occlusione arteriosa. Dal 40 al 50% dei casi complicati dimostrano una risposta completa al trattamento giornaliero con interferon α sia 2a o 2b (da 1×10^6 a 3×10^6) con i primi segni di regressione dopo 2-4 settimane di trattamento. I frequenti effetti collaterali consistono di febbre e dolori muscolari all'inizio del trattamento. Tossicità ematologica ed epatica, ipotiroidismo e depressione possono inoltre insorgere. Neurotossicità con diplegia spastica e ritardi di sviluppo possono avvenire nel 10-30% dei casi. Un altro tipo di trattamento si basa sulla vincristina. L'efficacia è del 100% con 0,05 mg/kg o 1 mg/m² una volta alla settimana con un'involuzione che inizia dopo 3 settimane di trattamento. Effetti collaterali significativi comprendono dolore JAW transitorio, neuropatia periferica, tossicità ematologica e inappropriata secrezione di ADH.

Gli Autori riportano la loro esperienza con il propranololo, un β -bloccante dei recettori beta-adrenergici ben tollerato, non selettivo, comunemente usato per indicazioni cardiologiche, che può controllare efficacemente la crescita degli emangiomi.

OBIETTIVO DELLA RICERCA E METODO

L'esperienza fa riferimento a 32 bambini con emangiomi (21 soggetti di sesso femminile e 9 Maschi, in età media di mesi 4,2 all'inizio del trattamento), valutati clinicamente e con ultrasuoni e trattati con propranololo.

Dopo una valutazione elettrocardiografica e ecocardiografica, il propranololo è stato somministrato partendo da una dose iniziale di 2-3 mg/kg die, suddivisa in 2-3 dosi. Sono state monitorate la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca durante le prime 6 ore di trattamento. In assenza di effetti collaterali il trattamento venne continuato a domicilio e il bambino venne rivalutato dopo 10 giorni di trattamento e poi ogni mese.

Gli ultrasuoni vennero ripetuti dopo 60 giorni di trattamento.

RISULTATI

Sono stati osservati effetti immediati sul colore e sulla crescita dell'emangioma, che furono drammatici quando si trattava di bambini con dispnea, compromissione emodinamica e occlusione palpebrale. Negli emangiomi ulcerati la guarigione si è verificata entro due mesi. Il trattamento generale con corticosteroidi è stato sospeso entro poche settimane.

Le ricadute sono state lievi e hanno risposto al ritrattamento.

Gli effetti collaterali sono stati limitati e lievi. Solo un paziente sospese il trattamento per la comparsa di broncospasmo.

13 bambini erano stati trattati con corticosteroidi senza alcun effetto o al meglio con una stabilizzazione della lesione.

Nessun paziente aveva ricevuto interferone o vincristina.

Entro 24 ore dall'inizio del trattamento con propranololo, è stato costantemente notato un cambiamento di colore della lesione da rosso intenso a rosso spento, associato a uno sgonfiamento della lesione alla palpazione. Sintomi come dispnea e compromissione emodinamica sono regrediti in 48 ore, mentre l'apertura spontanea della palpebra si è verificata mediamente in 7 giorni (*Figura 1*). Le ulcerazioni dolorose sono guarite completamente entro due mesi (*Figura 2*). Dopo una drammatica risposta iniziale, l'emangioma continua a migliorare progressivamente rispetto sia al colore che alla tensione. A 60 giorni dall'inizio del trattamento agli ultrasuoni è stata osservata una regressione dello spessore massimo (in media del 40%).



Figura 1. Paziente con occlusione palpebrale.

- Occlusione palpebrale a due mesi di età, dopo una settimana con trattamento con steroidi (2 mg/kg/die) e un giorno prima del trattamento con propranololo.
- Riapertura spontanea dell'occhio dopo trattamento con 2 mg/kg di propranololo al giorno.
- Ulteriore miglioramento dopo 2 mesi, mentre il trattamento viene sospeso progressivamente.
- Teleangectasie residue a 12 mesi di età, dopo sospensione del trattamento con propranololo.

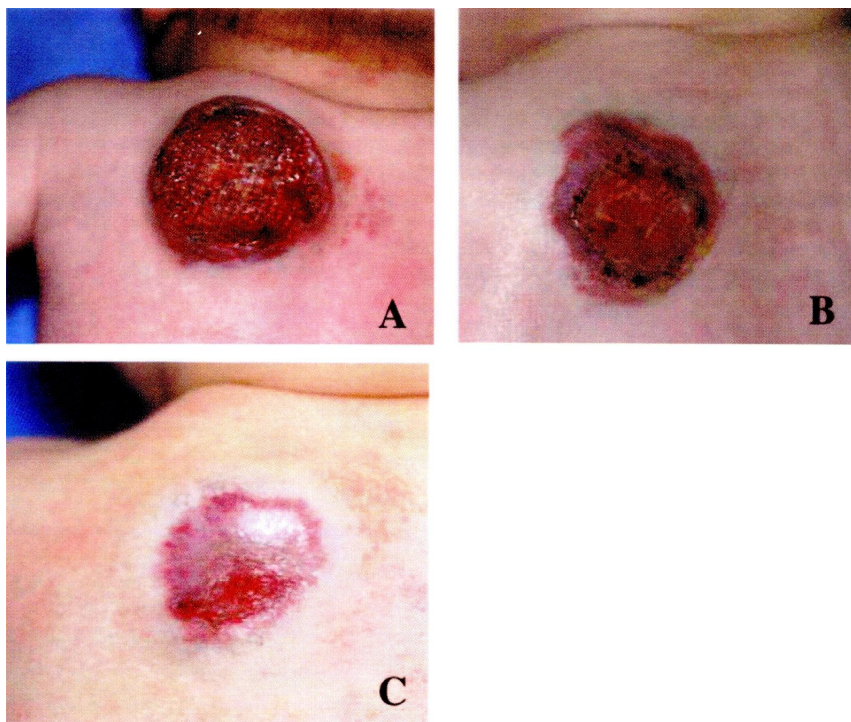


Figura 2. Paziente con emangioma ulcerato e doloroso.

A. 5 mesi di età, 1 giorno prima del trattamento con propranololo. B. Inizio della guarigione, dopo 2 settimane di propranololo a 2 mg/kg/die. C. Ricaduta con limitata ulcerazione a 8

mesi di età dopo 3 mesi di trattamento con propranololo. Una guarigione completa è stata ottenuta dopo che il dosaggio del propranololo è stato portato a 3 mg/kg/die.



Figura 3. Paziente a rischio di conseguenze cosmetiche e ulcerazioni per un largo emangioma del labbro inferiore.

- 4 mesi di età, un giorno prima del trattamento con propranololo.
- Dopo due mesi di trattamento con propranololo alla dose di 2 mg/kg/die.
- Dopo 3 mesi di trattamento con le stese dosi.
- Dopo 5 mesi di trattamento con propranololo alla dose di 2 mg/kg/die.



Figura 4. Paziente con emangioma laringeo, pericoloso per la vita. Viene dimostrato il miglioramento della componente cutanea.

- Due mesi di età, il giorno prima del trattamento con propranololo.
- Sette giorni dopo l'inizio del trattamento con propranololo con un cambiamento di colore da rosso intenso a rosso meno vivo e ridotta tensione alla palpazione.
- Ulteriore miglioramento dopo 2 mesi di trattamento con propranololo alla stessa dose.
- Residue teleangectasie a 11 mesi di età dopo la cessazione del trattamento con propranololo.

Il trattamento con corticosteroidi (13 casi), è stato sospeso dopo poche settimane, senza nessuna ripresa successiva, in tutti i casi. Il trattamento con propranololo è stato sospeso in 15 casi all'età fra 6 e 14 mesi dall'inizio (media 9,4 mesi), o dopo 2-10 mesi (media 6,2 mesi). Alla cessazione del trattamento la lesione è quasi piatta, con residue teleangectasie (Figura 1, Figura 2, Figura 3, Figura 4). Nessuna ricaduta in 10 casi (durata del trattamento 11,2 mesi); lieve ripresa del colore in 4 casi (media 9 mesi) e lieve ricrescita in 3 casi (a 6, 9 e 10 mesi di età). Il propranololo venne ripreso in 2 casi, a 9 e 10 mesi. In 12 pazienti con interessamento delle palpebre, fu osservata una buona correzione dell'astigmatismo e della ambliopia.

Sono stati osservati pochi effetti collaterali della somministrazione di propranololo (Tabella 1). In un paziente la pressione arteriosa era diminuita dopo 3 ore alla prima dose, mentre il bambino stava dormendo (62/25 mm Hg). Questo episodio si risolve spontaneamente senza alcun trattamento. Un bambino con respiro sibilante sospese il trattamento. Questo episodio comparve dopo 3 mesi di cura, in un bambino che venne ritenuto affetto da asma bronchiale non riconosciuta. Il broncospasmo migliorò dopo qualche giorno la sospensione del trattamento.

Tabella 1. Effetti collaterali del propranololo

Segni e sintomi	Casi
Diminuzione della pressione sanguigna 3 ore dopo la 1° dose	1
Asma	1
insonnia	2
Agitazione	2
Incubi	1
Sudorazione profusa	1
Mani fredde	1

L'efficacia del propranololo raggiunse il 100%, con i primi effetti entro poche ore dall'inizio del trattamento. L'effetto fu simile sia quando il trattamento è stato precoce che quando è stato tardivo. In caso d'intervento precoce tutte le ricadute, dopo la cessazione del trattamento, avvennero prima dell'età di 11 mesi.

Questa caratteristica suggerisce che il trattamento ottimale con propranololo deve coprire almeno la fase proliferativa dell'emangioma, che usualmente è massima a 4 mesi di età, ma può durare fino a 8-12 mesi, specialmente se l'emangioma ha una componente sottocutanea. Per i trattamenti tardivi (iniziati dopo la fase proliferativa), gli Autori pensano che il trattamento debba essere continuato empiricamente fino a quando il miglioramento massimo non sia stato raggiunto.