

Hemangioma infantil ulcerado – há alternativa ao propranolol?

Susana Lopes^I, Sílvia Álvares^{II}, José Banquart Leitão^{III}, Sara Figueiredo^I

ULCERATIVE INFANTILE HEMANGIOMA – IS THERE AN ALTERNATIVE TO PROPRANOLOL?

ABSTRACT

Introduction: Infantile hemangiomas (IH) affect nearly 5% of caucasian children, being ulceration their main complication. In the last years, systemic or topical beta-blockers became the first-line treatment of IH. However, controversy remains about the use of topical timolol in complicated IH.

Case report: A six-month-old child was referred to our General Pediatrics outpatient clinic with an ulcerative, erythematous and painful lesion located at the lumbar region. Soft tissue ultrasound confirmed the diagnosis of hemangiomatous tumefaction (31x19x20mm), with extension to muscular groups. Treatment with topical timolol 0.5% (eye drops) was started; three months later there was a complete healing of ulcerative region of IH, whose size remained stable.

Conclusion: The authors highlight the potential use of timolol in ulcerative IH. In the present case it proved to be effective, and without adverse effects.

Keywords: hemangioma; topical treatment; timolol; beta-blocker; child

RESUMO

Introdução: Os hemangiomas infantis (HI) afetam cerca de 5% das crianças caucasianas, sendo a ulceração a sua principal complicação. Nos últimos anos, os beta-bloqueadores sistémicos ou tópicos surgiram como primeira linha no tratamento dos HI, sendo ainda controverso o uso do timolol tópico nos HI complicados.

Caso clínico: Lactente de seis meses orientado para a consulta de Pediatria por lesão eritematosa ulcerada, dolorosa, localizada a nível da região lombar. A ecografia de partes moles confirmou o diagnóstico de tumefação hemangiomatosa (31x19x20mm) com extensão aos grupos musculares. Iniciado tratamento com timolol tópico 0.5% - gotas oftálmicas e após três meses de tratamento foi verificada cicatrização da região ulcerada do hemangioma, cujas dimensões permaneceram estáveis.

Discussão/Conclusões: Os autores pretendem realçar o potencial uso de timolol nos HI ulcerados, como alternativa aos agentes sistémicos. No caso presente mostrou ser eficaz, não se tendo registado efeitos adversos.

Palavras-chave: hemangioma; tratamento tópico; timolol; beta-bloqueador; criança

Nascer e Crescer 2016; 25(4): 248-50

^I S. de Pediatria do Centro Hospitalar do Médio Ave.

4780-371 Santo Tirso, Portugal.

susanapfopes@gmail.com; sara.figueiredo.lobes@gmail.com

^{II} S. de Cardiologia Pediátrica do Centro Materno-Infantil do Norte do Centro Hospitalar do Porto.

4050-371 Porto, Portugal.

silvia.c.alvares@gmail.com

^{III} S. de Cirurgia Pediátrica do Centro Materno-Infantil do Norte do Centro Hospitalar do Porto.

4050-371 Porto, Portugal.

banquartleitao@gmail.com

INTRODUÇÃO

O hemangioma infantil (HI) é o tumor vascular mais frequente na infância, podendo acometer cerca de 5 a 10% das crianças caucasianas.^{1,2} As lesões são mais frequentes na cabeça e no pescoço, podendo, contudo, surgir em qualquer localização cutânea, mucosa ou visceral.¹ Frequentemente, as lesões não são evidentes ou são mínimas ao nascimento, sofrendo posteriormente uma fase proliferativa no primeiro ano de vida e logo uma fase involutiva nos anos seguintes.³ Apesar do seu caráter habitualmente indolente, podem surgir complicações em cerca de 15% dos casos, sendo a mais frequente a ulceração.⁴

Nos últimos anos, os beta-bloqueadores sistêmicos, nomeadamente o propranolol, suplantaram os corticóides no tratamento dos HI não complicados, tendo-se revelado, também, eficazes no tratamento dos HI ulcerados.^{2,5} A eficácia dos agentes beta-bloqueadores tópicos, como o timolol, no tratamento dos HI não complicados já foi demonstrada por ensaio clínico randomizado, permanecendo, contudo, controverso o seu uso nos HI ulcerados.⁶

CASO CLÍNICO

Lactente de seis meses, sem antecedentes familiares ou pessoais relevantes e com desenvolvimento psicomotor e crescimento estatura-ponderal adequados, orientado para consulta de Pediatria Geral por lesão eritematosa ulcerada na região lombar direita. A lesão ter-se-á tornado evidente na primeira semana de vida, ulcerando em poucas semanas, com crescimento progressivo e noção de dor ao toque, sem evidência de hemorragia. Ao exame objetivo, apresentava lesão avermelhada com limites bem definidos com aproximadamente 5x3cm, com área de ulceração ocupando praticamente toda a sua superfície, sem hemorragia (figura 1). O restante exame objetivo não revelou outras particularidades, nomeadamente outras lesões cutâneas ou mucosas. A ecografia de partes moles confirmou a presença de uma tumefação angiomasiosa com extensão aos grupos musculares adjacentes. Foram também realizados hemograma e estudo da coagulação, ecografia abdomino-pélvica com estudo doppler, eletrocardiograma e ecocardiograma, que foram normais. Foi iniciado tratamento com timolol 0.5% (gotas oftálmicas), duas gotas duas vezes por dia. Manteve seguimento quinzenal e posteriormente mensal na consulta de Pediatria Geral e após três meses de tratamento constatou-se cicatrização completa da área ulcerada e as dimensões do hemangioma permaneceram estáveis (figura 2). Não foram detetados quaisquer efeitos adversos locais ou sistêmicos associados ao timolol. Atualmente a doente mantém vigilância nas consultas de Pediatria Geral e Cirurgia Pediátrica, não se verificando recorrência da ulceração ou crescimento do HI após mais de doze meses de seguimento.

DISCUSSÃO/CONCLUSÕES

Pela sua tendência frequentemente involutiva, a maioria dos HI não requer qualquer tipo de tratamento. Contudo, consideram-se indicações para o seu tratamento o comprometimento de uma função vital (localização peri-ocular ou risco de obstrução da via aérea), risco de desfiguração permanente ou de ul-



Figura 1 – hemangioma infantil ulcerado antes do tratamento.



Figura 2 – hemangioma infantil após tratamento com timolol tópico.

ceração, que por sua vez pode levar a hemorragia, infeção ou dor local.^{2,5} A estes fatores poder-se-ão associar as questões estéticas intrinsecamente associadas ao constrangimento social destas crianças, fator também tido em conta no caso descrito.

O propranolol é um beta-bloqueador sistémico não seletivo com ações inotrópicas e cronotrópicas negativas e efeito hipotensor.⁵ Dos mecanismos propostos para o seu efeito terapêutico nos HI, ainda não totalmente esclarecidos, destacam-se a vasoconstricção local, a inibição da produção de renina, inibição da angiogénese e a promoção da apoptose.⁷⁻⁹ Pelo seu efeito sistémico e não seletivo, o propranolol é um fármaco não isento de efeitos adversos, dos quais se destacam a hipotensão ou bradicardia sintomáticas, broncoconstricção e hipoglicemia.⁵ Para além destes efeitos, foram também associados ao uso do propranolol em idade pediátrica, distúrbios do sono, nomeadamente pesadelos, hipersónia, diarreia ou refluxo gastro-esofágico.⁵

Por seu lado, o timolol é um beta-bloqueador tópico não seletivo, comercializado sob a formulação de gotas oftálmicas a 0.5%, usadas há largos anos no tratamento do glaucoma.⁶ Para além da sua eficácia no tratamento dos HI não complicados, principalmente aqueles superficiais e de pequenas dimensões, têm surgido relatos de casos do uso com sucesso em HI ulcerados, isoladamente ou em associação a agentes anti-angiogénicos tópicos.^{6,10-14} Com o uso do timolol não têm sido reportadas recorrências da ulceração, enquanto que com o tratamento com propranolol apresenta recorrência em 12% dos casos.¹⁵ Por outro lado, parece haver ainda um efeito benéfico local de minimização de dor associado ao uso do tratamento tópico.¹⁵ Não existindo até ao momento recomendações ou *guidelines* envolvendo o uso de timolol nos HI, nomeadamente na avaliação pré-tratamento, posologia ou seguimento clínico, os autores basearam a sua atuação em relatos prévios, optando por uma avaliação cardiovascular completa, considerada facultativa por alguns autores.

À imagem do relatado por outros autores, não foram registados quaisquer efeitos adversos associados ao timolol durante todo o tratamento, fato apontado como grande vantagem face ao uso do propranolol, aliado à maior comodidade de administração e menor necessidade de monitorização clínica.^{6,10-14} De igual modo, não devem ser negligenciadas as vantagens do timolol face aos corticoides orais e outros imunomoduladores, ou quando comparado com tratamentos mais invasivos, como a cirurgia ou *laser*, permitindo evitar procedimentos anestésicos. Um fator a ter em conta relativamente ao uso do timolol, prende-se com a necessidade de um tratamento mais prolongado até à resolução da lesão, comparativamente ao propranolol.^{2,10-14} Pelo risco de menor adesão, este aspeto deve ser explicado aos cuidadores no início do tratamento. No caso apresentado, para além da cicatrização completa da ulceração, não se verificou recorrência da mesma, apoiando a ausência de efeito *rebound*. Pelo tamanho e profundidade da lesão, sem regressão ou crescimento até à data, resolvida a ulceração é imperativo o seguimento da doente em consulta de Pediatria e Cirurgia Pediátrica, valorizando-se a necessidade de um tratamento mais invasivo, de acordo com a evolução clínica nos próximos anos.

Muito embora o propranolol seja considerado como o tratamento de primeira linha nos HI complicados, com o presente caso clínico, os autores pretendem realçar o uso do timolol tópico nos HI ulcerados, como alternativa, a qual se revelou eficaz, não se tendo registado efeitos adversos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008; 25(2):168-73.
2. Kim LHC, Hogeling M, Wargon O, Jiwane A, Adams S. Propranolol: useful therapeutic agent for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J Pediatr Surg* 2011; 46:759-63.
3. Chan LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC *et al.* Growth characteristics of infantile

hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008;122:360-7.

4. Pandey A, Gangopadhyay AN, Sharma SP, Kumar V, Saroj Gopal C, Gupta DK. Conservative management of ulcerated jaemangioma – twenty years experience. *Int Wound J* 2009; 6:59-62.
5. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom AN, Bauman NM, Chiu YE *et al.* Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: report of a Consensus Conference. *Pediatrics* 2013;131:128-40.
6. Chan H, McKay C, Adams S, Wargon O. RCT of Timolol Maeleate Gel for Superficial Infantile Hemangiomas in 5- to 24-Week-Olds. *Pediatrics* 2013;131:1739-47.
7. Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J *et al.* Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009; 124:423-31.
8. Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, Subotic U, Forster-Kuebler I, Michels R *et al.* Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr*. 2011;170:493-501.
9. Chim H, Armijo BS, Miller E, Gliniak C, Serret MA, Gosain AK. Propranolol induces regression of hemangioma cells through HIF-1 -mediated inhibition of VEGF-A. *Ann Surg*. 2012;256:146-56.
10. Fernandes S, Amaro C, Cardoso J. Hemangioma infantil ulcerado do sulco interglúteo tratado com timolol tópico. *Revista SPDV* 2013;71:285-7.
11. Cante V, Pham-Ledard A, Imbert E, Ezzedine K, Léauté-Labrèze C. First report of topical timolol treatment in primarily ulcerated perineal haemangioma. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2012;97:155-6.
12. Chakkittakandiyil A, Phillips R, Frieden IJ, Siegfried E, Lara-Corrales I, Lam J *et al.* Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study. *Pediatr Dermatol* 2012; 29:28-31.
13. Moherle M, Léauté-Labrèze C, Schmidt V, Röcken M, Poets CF, Goelz R. Topical timolol for Small Hemangiomas of Infancy. *Pediatr Dermatol* 2013; 30:245-9.
14. Thomas J, Kumar P, Kumar DD. Ulcerated Infantile Haemangioma of Buttock Successfully Treated With Topical Timolol. *J Cutan Aesthet Surg* 2013;6:168-9.
15. Chang CS, Kang GCW. Healing of Ulcerated Infantile Hemangiomas Using Topical Timolol Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016 Feb 16;4:621.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Susana Lopes
Serviço de Pediatria
Centro Hospitalar do Médio Ave
Largo Domingos Moreira,
4780-371 Santo Tirso
Email: susanapfopes@gmail.com

Recebido a 11.02.2016 | Aceite a 17.05.2016