

Propranolol and infantile hemangioma; A randomized controlled trial.

Dr. Fouz Hassan.*
Dr. Ghazal Dib**
Zein Isshak***

(Received 5 / 9 / 2019. Accepted 13 / 10 / 2019)

□ ABSTRACT □

Background: Hemangiomas are the most common benign vascular tumors of infancy. Although most infantile hemangiomas (IHs) have the ability to involute spontaneously after initial proliferation and resolve without consequence, intervention is required in a subset of IHs, which develop complications resulting in ulceration, bleeding, or aesthetic deformity. The primary treatment for this subset of IHs is pharmacological intervention, and propranolol has become the new first-line treatment for complicated hemangiomas.

Objects: To assess propranolol efficacy and safety in complicated infantile hemangiomas in two different age groups.

Patients & methods: We report on 30 infants with infantile hemangiomas, age (1-84) months, treated with oral propranolol 2 mg \ kg \ day at different ages for a period of six months.

Inclusion criteria were all patients with infantile hemangioma at ages from 1 month who had \ had not received any previous therapy.

The evolution of all hemangiomas since baseline (pre-therapy) until the end of follow-up was assessed on the basis of clinical features (color, palpable softening, and size) and taken at follow up visits by two different physicians .

Results: Our results showed that propranolol was effective in arresting the proliferative phase and in accelerating the involution of infantile hemangiomas in 93.3 % of cases.

Propranolol efficacy was clear even when it was started after 12 months of life. bronchospasm was the most common side effect and was moderate to severe which indicated cessation of the treatment for three days in some case¹

Conclusion: Propranolol hydrochloride at a dose of 2 mg \ kg \ day is effective in treating infantile hemangioma.

Keywords: hemangioma, Propranolol, β -blocker.

* · Professor-Department of Dermatology and Venerology, Faculty of Medicine- Tishreen University, Lattakia, Syria.

** Professor-Department of Pdiatrics, Faculty of Medicine- Tishreen University, Lattakia, Syria.

*** · Master Student- Department of Dermatology and Venerology- Faculty of Medicine- Tishreen University, Lattakia, Syria.

البروبرانولول والأورام الوعائية الطفلية: دراسة تجريبية عشوائية.

د. فوز حسن *

د. غزل ديب **

زين اسحق ***

(تاريخ الإيداع 5 / 9 / 2019. قُبِلَ للنشر في 13 / 10 / 2019)

□ ملخص □

ضمت هذه الدراسة عينة من 30 طفلاً تراوحت أعمارهم بين شهر واحد و7 سنوات، مصابين بأورام وعائية طفلية، وتوزعوا على مجموعتين عمريتين. تمت معالجتهم بالبروبرانولول الفموي بجرعة 2 ملغ 1 كغ 1 اليوم لمدة ستة أشهر. معايير الاشتمال تمثلت بجميع الأطفال المصابين بالأورام الوعائية الطفلية ممن تلقوا أو لم يتلقوا علاجات سابقة.

قيمت فعالية العلاج من خلال الفحص السريري للأورام (اللون، القياس، الملمس) من قبل طبيبين غير الطبيب الفاحص الأساسي، وأخذت الصور الفوتوغرافية عند كل زيارة.

وجدنا أن البروبرانولول الفموي بجرعة 2 ملغ 1 كغ 1 اليوم تمكن من إيقاف النمو الورمي وتسريع التراجع عند 93.3% من الحالات حتى عند الأطفال بعمر أكبر من سنة.

التشنج القصي هو أشيع الآثار الجانبية، تراوح بين متوسط وشديد اضطرنا أحياناً لإيقاف العلاج لمدة لم تتجاوز الثلاث أيام غالباً.

الكلمات المفتاحية: أورام وعائية، بروبرانولول، حاصر بيتا.

* أستاذة- قسم الأمراض الجلدية والمنتقلة بالجنس- كلية الطب البشري- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية

** أستاذة- قسم أمراض الأطفال- كلية الطب البشري- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية

*** طالبة دراسات عليا (ماجستير)- قسم الأمراض الجلدية والمنتقلة بالجنس- كلية الطب البشري- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية

مقدمة:

تعد الأورام الوعائية الطفلية من أكثر أورام الطفولة شيوعاً، وتتصف بنمط التكاثر السريع خلال الأشهر الأولى للحياة، يليه طور من التراجع أكثر بطئاً قد يستمر لسنوات. معظم هذه الأورام يتراجع تلقائياً من غير أن يُخلف وراءه عقابيل، لكننا قد نلجأ أحياناً إلى العلاج لا سيما بالنسبة للآفات التي تنذر باختلاطات، كالقصور الوظيفي، التشوه الشكلي، أو التقوُّح. الآلية الإيمراضية غير معروفة لكن يرجح التأزر بين عدة عوامل كالصمة المشيمية، نقص الأكسجة، جملة الرينين أنجيوتنسين وغيرها. (ROOK)

حتى العام 2008 اعتمد علاج الأورام الوعائية المختلطة على الستيروئيدات الجهازية، الستيروئيدات حقناً ضمن الآفة، الفنكستين، الألفا انترفيرون وغيرها من العلاجات التي كثيراً ما ترافقت بآثار جانبية ملفتة. ثم جاء التقرير الصادر في العام 2008، عن الاستخدام الناجح للبروبرانولول في علاج الأورام الوعائية الطفلية، ليحدث تغييراً جذرياً في مقارنتها، إذ تبين أن البروبرانولول يحرض استجابة أسرع، وأفضل من استجابة الستيروئيدات الجهازية، مع آثار جانبية خطورتها أقل نسبياً، من خطورة المعالجات السابقة.

البروبرانولول هو حاصر بيتا غير انتقائي يستخدم لعلاج اضطرابات النظم القلبية، ارتفاع توتر وريد الباب ودوالي المري، ارتفاع التوتر الشرياني وغيرها. آلية عمله في علاج الأورام الوعائية الطفلية غير محددة بدقة لكن يرجح التأزر بين عدة عوامل أولها التقبض الوعائي الذي يؤدي لتغير لون الورم خلال عدة أيام من التطبيق (Taalat et al 2012)، ثانيها تثبيط إطلاق عوامل النمو الوعائية والتي تتظاهر بثبات حجم الورم وتوقف النمو، وثالثها تحريض الموت الخلوي المبرمج للخلايا الورمية بسببيليه الداخلي والخارجي. (Painter et al 2016)

اهمية البحث واهدافه:

أهمية البحث:

رغم طبيعتها السليمة والمحددة لذاتها، إلا أن بعض الأورام الوعائية الطفلية قد تتسبب باختلاطات هامة كالتقوُّح، النزف، التشوه الشكلي الدائم، العجز الوظيفي، خاصة لأعضاء حياتية، أو قد تنذر بتشوهات مستبطنة لأعضاء حيوية، حيث يُعدُّ العلاج ضرورة حقيقية في مثل هذه الحالات. قد نتدخل أحياناً حتى في الحالات غير المختلطة للحد من العجز الوظيفي المحتمل أو التشوه الشكلي الذي قد يؤثر على نوعية حياة المريض لاحقاً. ترافق علاج الأورام الوعائية الطفلية بالعلاجات المتبعة سابقاً بآثار جانبية هامة، كانت في أحيان كثيرة غير عكوسة أثرت سلباً على حياة الطفل، لذلك كان من الضروري البحث عن علاج بديل فعال للأورام الوعائية الطفلية من ناحية، وآمن نسبياً من ناحية أخرى.

يتميز البروبرانولول ببدء تأثير سريع بالمقارنة مع العلاجات السابقة، تحمل مقبول من قبل المرضى وآثار جانبية أقل، ومن هنا جاءت أهمية دراسة فعاليته وأمانه في علاج الأورام الوعائية الطفلية لما قد يكون له من أفضلية بالمقارنة مع العلاجات السابقة.

هدف البحث: الهدف الأساسي للبحث هو تقييم فعالية البروبرانولول في علاج الأورام الوعائية الطفلية، أما الأهداف الثانوية فأهمها كان دراسة آثاره الجانبية، ودراسة علاقة التحسن مع عمر الورم عند البدء بالعلاج

مرضى البحث:

ضمت هذه الدراسة مراجعي العيادة الجلدية وعيادات الأطفال في مشفى تشرين الجامعي خلال الفترة الممتدة من تموز 2017 حتى أيلول 2018 من الأطفال المصابين بالأورام الوعائية الطفولية

معايير الإدخال:

❖ الأطفال بعمر أكبر من شهر المصابون بالأورام الوعائية الطفولية ممن تلقوا أو لم يتلقوا علاجات سابقة.

معايير الاستبعاد:

❖ الأطفال المصابون باضطرابات نظم مع مضاد استطباب لاستخدام حاصر بيتا، الإصابات القلبية والتنفسية

الارتكاسية، مرضى الربو، المرضى مع وظيفة كلوية سيئة والمصابون باضطرابات عصبية مركزية، وجود إصابة تعوق التغذية، وجهل لأهل.

طرق البحث:

تصميم البحث:

دراسة احتمالية نمط (Pilot study)(prospective) لتوصيف العينة تم اتباع:

- الإحصاء الوصفي.

- الإحصاء الاستدلالي.

طرائق البحث ومواده:

بعد انتقاء المرضى الذين توفرت فيهم الشروط المناسبة تم قبول الطفل في المشفى بعد الحصول على موافقة خطية مستتيرة من ولي أمر الطفل، أخذت له قصة سريرية مفصلة مع فحص سريري كامل وقياس ضغط الطفل ونبضه، مستوى سكر الدم، تخطيط قلب من قبل أطباء قسم الأطفال، فحص بالأشعة فوق الصوتية ورنين مغناطيسي عند الحاجة، فحص سريري كامل مع قصة مرضية مفصلة من قبلنا في قسم الجلدية. تم أخذ صور توثيقية للطفل قبل البدء بالعلاج كما أخذت قياسات الورم يدوياً عن طريق مسطرة خاصة، أو شعاعياً عبر التصوير بالأشعة فوق الصوتية لتقييم تراجع قياسات الورم بعد العلاج.

تم البدء بتطبيق البروبرانولول فموياً بجرعة بدئية تقدر ب 1.5 ملغ ١ كغ مقسمة على ثلاث جرعات (أقراص محلولة بالتركيز المناسب ضمن السيروم الملحي). أجري تقييم كامل للطفل في المشفى من الناحية القلبية والتنفسية من قبل أطباء قسم الجلدية والأطفال، حيث قيس ضغط الطفل ونبضه بعد كل جرعة ب1-2 ساعة، وفي حال التحمل الجيد من قبل الطفل كانت تُرفع الجرعة في اليوم التالي ل 2 ملغ ١ كغ ١ اليوم مقسمة على ثلاث جرعات. تم تخريج الطفل بعد أن دريت الأم على طريقة الحل والإعطاء المناسبة للدواء والتأكيد على أهمية التواصل معنا عند حدوث أي طارئ صحي عند الطفل خاصة من الناحية التنفسية والهضمية أو في حال إدخال دواء جديد من قبل طبيب الأطفال الخاص بالطفل تجنباً للتداخل الدوائي مع البروبرانولول، التأكيد على ضرورة إعطاء الدواء بعد الطعام تجنباً لحدوث نقص في سكر الدم أو تقنيع أعراضه.

تم تقييم الطفل بمعدل مرة كل شهر حيث أجري له فحص سريري كامل، قياس وزن الطفل وتعديل الجرعة الدوائية بحسب تغيرات الوزن لتحافظ على قيمة 2 ملغ ١ كغ ١ اليوم، تم أخذ صور فوتوغرافية للطفل بالكاميرا نفسها، قياسات الورم، كما تم الاستفسار عن الآثار الجانبية المرافقة لاستخدام البروبرانولول وشدها.

قام طبيبان آخران غير الطبيب الفاحص الأساسي بمعاينة المرضى وتقييم الصور الفوتوغرافية. تم إيقاف الدواء بعد إتمام ستة أشهر علاجية وهي مدة دراستنا.

النتائج والمناقشة:

شارك في الدراسة 32 مريضاً (11 ذكراً، 21 أنثى) (sex ratio (F:M=2.3:1) من مراجعي عيادة الأمراض الجلدية والأطفال في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الممتدة من تموز 2017 ولغاية أيلول 2018 المصابين بالأورام الوعائية الطفلية ممن حققوا معايير الدخول في الدراسة . تم استبعاد 2 حالة، الأولى لحدوث بطء في النبض وزرقة فتم إيقاف الدواء مباشرة، والثانية نتيجة لإيقاف الدواء من قبل الأم والمتابعة كانت لـ (30 طفل) لمدة ستة أشهر . جميع أطفال عينة البحث كانوا ولداناً بتمام الحمل ماعداً طفلاً واحداً خديجاً ، من دون أي مشكلة حملية تذكر لدى أي من الأمهات. السوابق المرضية عند الأطفال وجدت عند 3 مرضى حيث كان لديهم على التوالي: اضطرابات تنفسية (رئة رطبة)، سوابق قلبية وعائية (فتحة بين الأذنين) و سوء تغذية. القصة العائلية لأورام وعائية طفلية أو تشوهات خلقية وجدت عند مريضين من عينة الدراسة. 6 من أطفال عينة الدراسة خضعوا لعلاجات سابقة غير ناجحة تراوحت بين حقن ستيروئيدات موضعية ضمن الآفة، كي بالآزوت السائل، ستيروئيدات جهازية، وبروبرانولول جهازي بجرعة قليلة مقارنة بالجرعة المعيارية. تراوحت أعمار مرضى عينة الدراسة بين شهر و 7 سنوات، بلغ وسطي أعمارهم 6.75 شهراً. جميعهم شخصت إصابتهم بالورم الوعائي الطفلي بالفترة حول الولادة سواء من قبلنا أو من قبل طبيب الأطفال الخاص بهم. تم تقسيم العينة إلى مجموعتين عمريتين: المرضى بعمر أقل من سنة، والمرضى بعمر أكبر من سنة. بلغ عدد الأطفال المراجعين بعمر أقل من سنة 23 مريضاً بنسبة 76.6% بينما النسبة الأقل كانت للأطفال بعمر أكبر من سنة حيث بلغ عددهم 7 مرضى بنسبة 23.3% منهم من كان قد خضع لعلاجات سابقة غير ناجحة أو اكتفوا بالمراقبة لحين التراجع العفوي الذي لم يحصل.

جدول (1): توزع عينة 30 مريضاً بحسب الفئات العمرية من مراجعي العيادة الجلدية وعيادات الأطفال في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بين العامين 2017-2018:

عمر الورم:	عدد المرضى:
أقل من سنة:	23 مريضاً. (76.6%)
أكثر من 12 شهر:	7 مرضى. (23.3%)
المجموع:	30 مريضاً.

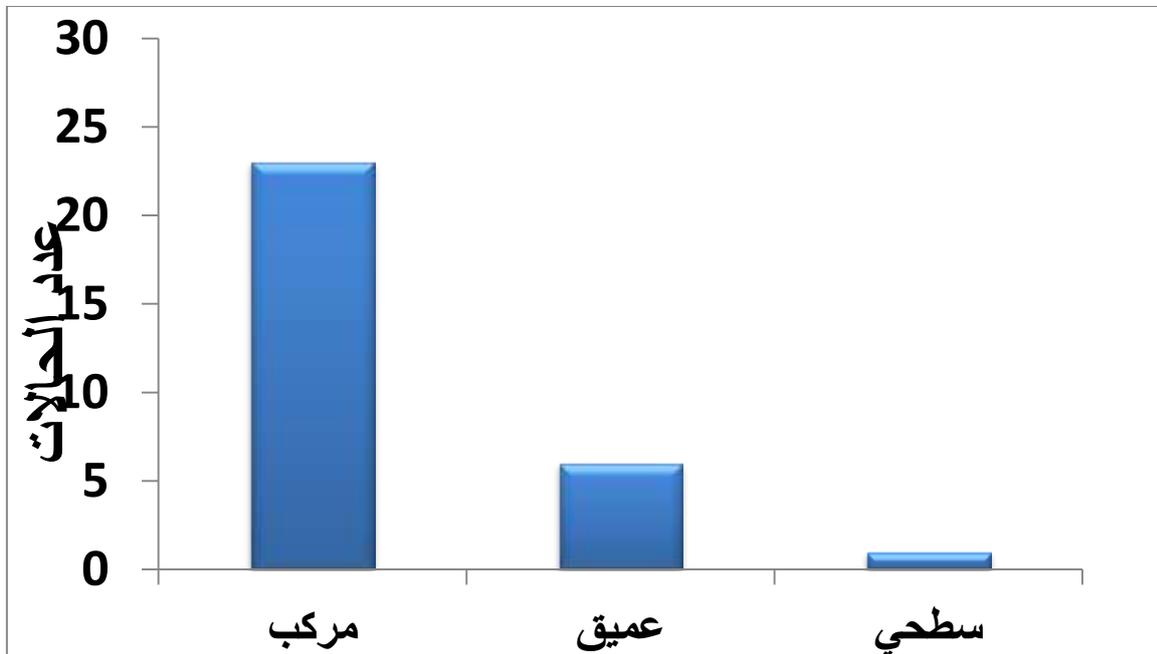
توزيع مرضى عينة الدراسة بحسب نمط الورم:

تم تقسيم عينة الدراسة بحسب الأشكال السريرية الثلاثة للورم الوعائي الطفلي: سطحي، عميق، مركب.

شكل النمط المركب الغالبية العظمى من مرضى عينتنا هذه، فقد بلغ عدد المرضى المصابين بالأورام الوعائية الطفلية من النمط المركب، 23 مريضاً، أي بنسبة 76.7% من مجمل العينة. بينما شكلت الفئة الثانية وهي فئة المرضى المصابين بالأورام الوعائية الطفلية النمط العميق نسبة 20% من العينة وبعدهم مرضى قدره 6. أما الفئة الأخيرة وهي فئة المرضى المصابين بالأورام الوعائية الطفلية النمط السطحي، فقد ضمت طفلاً واحداً فقط، أي بنسبة 3.3%.

جدول (3) توزع عينة 30 مريضاً بحسب نمط الورم لدى مراجعي عيادة الأمراض الجلدية والأطفال في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة (2017-2018).

نمط الورم	العدد	النسبة
مركب	23	76.7%
عميق	6	20%
سطحي	1	3.3%
المجموع	30	100%



الشكل (1) توزع عينة 30 مريضاً بحسب نمط الورم لدى مراجعي عيادة الأمراض الجلدية والأطفال في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة (2017-2018).

بالنسبة لتقييم فعالية العلاج بالبرويرانولول فقد اعتمدنا الفحص السريري (لمس الورم وقياساته ولونه) بالإضافة إلى الصور الفوتوغرافية وأجري التقييم من قبل طبيبين غير الطبيب الفاحص الأساسي. توزيع مرضى العينة بحسب الفروقات اللونية:

قسمنا مرضى العينة بحسب الفروقات اللونية لسطح الورم، إلى أربع مجموعات بحسب مقياس HASI هي: المجموعة الأولى مجموعة الأورام الوعائية ذات اللون الأحمر الفاتح، وقد ضمت 10 مرضى شكّلوا 33.3% من مجموع مرضى العينة.

المجموعة الثانية هي مجموعة الأورام الوعائية ذات اللون الأحمر الغامق، وقد ضمت 11 مريضاً شكّلوا 36.6% من مرضى العينة.

المجموعة الثالثة هي مجموعة الأورام الوعائية ذات اللونين الأحمر الفاتح والغامق ضمت 4 مرضى شكّلوا 13.3% من المجموع.

المجموعة الرابعة هي مجموعة الأورام الوعائية التي تظاهرت بلون الجلد أو بتوسع بسيط للأوعية الشعرية، وقد ضمت 5 مرضى شكّلوا 16.6% من العينة.

جدول (12) توزع مرضى العينة بحسب الفروقات اللونية لسطح الورم من مراجعي العيادة الجلدية وعيادات الأطفال في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بين عامي 2017-2018:

النسبة	العدد	اللون
33.3%	10	أحمر فاتح
36.6%	11	أحمر غامق
13.3%	4	أحمر فاتح وغامق
16.6%	5	لون الجلد

توزع مرضى العينة بحسب درجة التحسن اللوني بعد العلاج:

أول علامات الاستجابة للعلاج التي لاحظناها خلال متابعة المرضى في دراستنا هذه هي التغير اللوني الباكر خلال فترة تراوحت بين 7-10 أيام بعد البدء بجرعة 2 ملغ كغ ١ اليوم خاصة عند المرضى مع الأورام ذات اللون الفاتح حيث تحولت سريعاً إلى الغامق واستمر التراجع اللوني خلال فترة العلاج عند المرضى الذين التزموا بالعلاج. أما بالنسبة لحالات التعنيد فقد صادفناها عند أكثر من حالة ممن اضطررنا إلى إيقاف العلاج مؤقتاً لديهم حين حدث عندهم تشنج قصبي شديد، كما لدى من حدث عندهم إنتان معوي وما تلاه من إعاقة تغذية.

قسمنا مرضى دراستنا بحسب التحسن اللوني بعد العلاج إلى مجموعتين هما:

المجموعة الأولى وهي مجموعة المرضى مع تراجع لوني كامل تقريباً وبقاء بقعة متوسعة الشعريات، وهي المجموعة الغالبة حيث ضمت 22 مريضاً شكّلوا 73.3% من عدد المرضى.

المجموعة الثانية، هي مجموعة المرضى مع أورام وعائية ذات لون أحمر غامق أو فاتح، أي لم تحقق التراجع اللوني الكامل بعد العلاج. ضمت هذه المجموعة 8 مرضى شكّلوا 26.6% من مجمل العينة.

جدول (13) توزع مرضى العينة بحسب التحسن اللوني بعد العلاج من مراجعي العيادة الجلدية وعيادات الأطفال في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بين عامي 2017-2018:

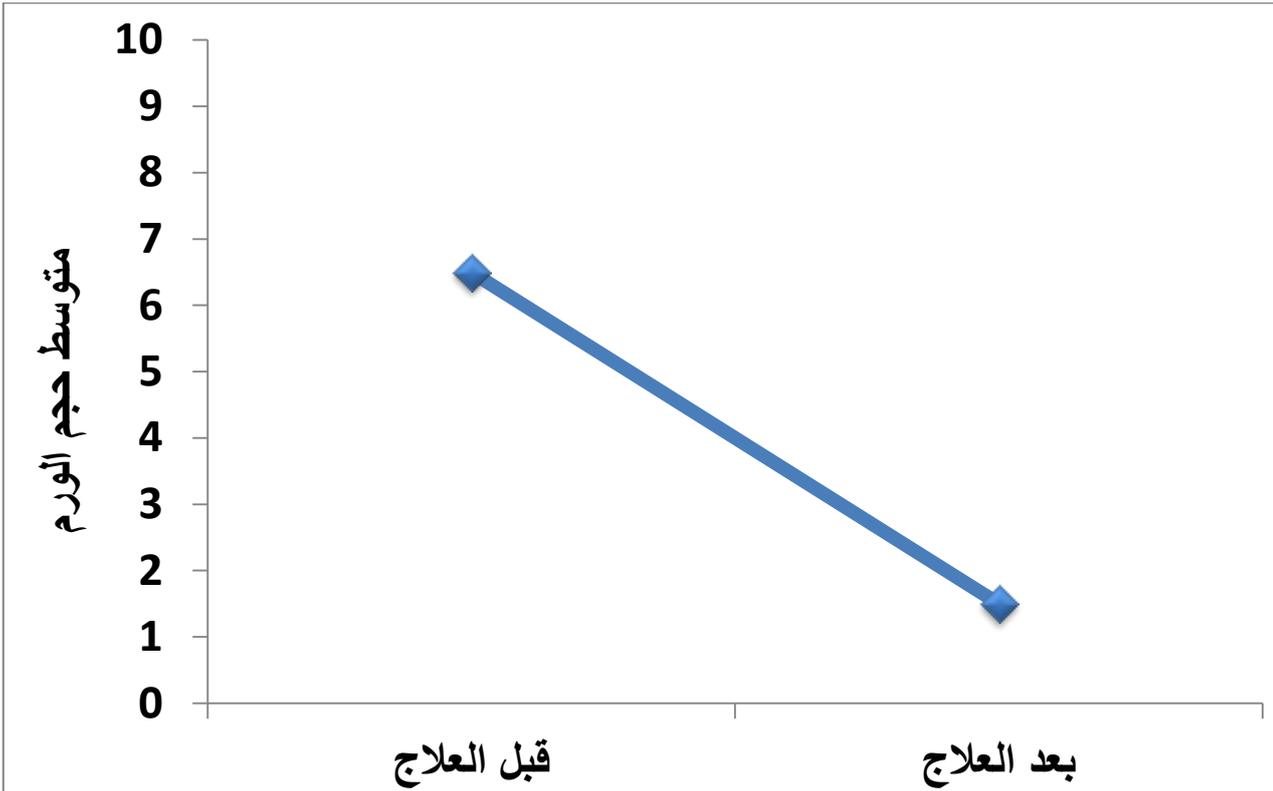
النسبة	العدد	اللون
73.3%	22	توسعات شعرية
26.6%	8	أحمر غامق أو فاتح

توزع مرضى العينة بحسب الفروقات في المساحة قبل بدء العلاج، وبعد إيقاف العلاج بالبروبرانولول الفموي: بلغ المتوسط الحسابي لمساحة الكتلة الورمية قبل بدء العلاج 6.5 ± 4.1 قيست إما باستخدام مسطرة خاصة أو عبر التصوير بالأمواج فوق الصوتية، بعد تطبيق البروبرانولول الفموي بجرعة 2 ملغ \ كغ \ اليوم سجل تراجع واضح في مساحة الكتلة الورمية حيث بلغ المتوسط الحسابي 2.7 ± 1.5 وبلغت نسبة هذا التراجع 77% من القيمة الكلية مع $p\text{-value} = 0.0001$.

جدول (14) فروق متوسط مساحة الورم قبل العلاج وبعد العلاج لدى المرضى المراجعين عيادة الأمراض الجلدية والأطفال في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة (2017-2018):

الزمن	N	Mean \pm SD	P- value
قبل بدء العلاج	30	6.5 ± 4.1	0.0001
بعد الانتهاء من العلاج		1.5 ± 2.7	

نلاحظ من الجدول السابق تناقصاً واضحاً في متوسط مساحة الورم عند الانتهاء من العلاج مقارنة مع القيم قبل العلاج، حيث كان هناك تناقص بنسبة 77% بين التقييم الأول والأخير مع وجود فرق ذي أهمية إحصائية.



الشكل (4) فروق متوسط مساحة الورم قبل العلاج وبعد العلاج لدى المرضى المراجعين عيادة الأمراض الجلدية والأطفال في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة (2017-2018).

توزع مرضى عينة الدراسة بحسب نسبة التحسن في المساحة:

قسمنا مرضى عينة الدراسة إلى أربع مجموعات بحسب نسبة التحسن في المساحة هي:

المجموعة الأولى هم من حققوا تحسناً ممتازاً في القيم أي $< 75\%$ ، بلغ عددهم 18 مريضاً أي 60% من مساحة العينة مع ملاحظة أن 9 مرضى حققوا تراجعاً تاماً في المساحة ومعظمها كان موقعها في الرأس والعنق. المجموعة الثانية مجموعة التحسن الجيد أي $50\%-75\%$ ، بلغ عددهم 9 مرضى ونسبتهم 30% من مساحة العينة. المجموعة الثالثة، هي مجموعة التحسن المتوسط $25\%-50\%$ ، وقد ضمت مريضاً واحداً شكّل 3.3% من مجمل العينة. أما المجموعة الأخيرة فهي مجموعة التحسن الضعيف أي $> 25\%$ ، سجل فيها مريضان بنسبة 6.7% من مجمل العينة. جدول (15) توزع عينة 30 مريضاً بحسب التحسن في مساحة الورم عند مراجعي عيادة الأمراض الجلدية والأطفال في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة (2017-2018):

درجات التحسن	العدد	النسبة
ممتاز ($75-100\%$)	18	60%
جيد ($50-75\%$)	9	30%
متوسط ($25-50\%$)	1	3.3%
ضعيف ($> 25\%$)	2	6.7%

دراسة علاقة التحسن في مساحة الورم مع نمط الورم:

كما ذكرنا سابقاً، قسمنا مرضى الدراسة بحسب نمط الورم إلى ثلاث مجموعات هي: الورم السطحي، العميق، المركب، وكانت الغلبة لمجموعة الأورام المركبة حيث بلغ عدد الأطفال المصابين بها 23 مريضاً، 14 منهم حققوا تحسناً ممتازاً في قيم مساحة المرض، 7 مرضى منهم حققوا تحسناً متوسطاً، ومريضان حققوا تحسناً ضعيفاً. المجموعة الثانية وهي مجموعة الأورام العميقة، وقد بلغ عدد مرضاها 6، حقق 3 منهم تحسناً ممتازاً، ومريضان حققوا تحسناً جيداً، ومريض واحد كان تحسنه متوسطاً. أما بالنسبة للمجموعة الثالثة وهي مجموعة الورم السطحي فلم يسجل فيها سوى مريض واحد، حقق تحسناً ممتازاً في القيم.

عند دراسة العلاقة بين التحسن في قيم مساحة الورم ونمط الورم السريري من خلال اختبار Fisher exact تبين أن هناك علاقة إحصائية هامة بينهما، حيث كانت ال $p\text{-value} = 0.04$ مع ملاحظة أن غالبية حالات التحسن سجلتها في المجموعة الأولى، مجموعة الأورام المركبة.

جدول (17) علاقة التحسن بين مساحة الورم ونمط الورم:

شكل الورم	التحسن في المساحة			
	ضعيف	متوسط	جيد	ممتاز
سطحي	0	0	0	1
عميق	0	1	2	3
مركب	2	0	7	14
المجموع	2	1	9	18

علاقة التحسن بين مساحة الورم وعمر الورم عند بدء العلاج:

قسمنا مرضى العينة إلى مجموعتين عمريتين، هما الأطفال بعمر أقل من سنة، والأطفال بعمر أكبر من سنة، وكانت الغالبية للمجموعة الأولى التي بلغ عدد مرضاها 23 مريضاً، 16 منهم حققوا تحسناً ممتازاً في القيم، 5 مرضى كان تحسنهم جيداً، ومريضان اثنان لم يحققوا إلا تحسناً ضعيفاً في قيم مساحة الورم. أما بالنسبة للمجموعة الثانية التي بلغ عدد مرضاها 7 مرضى، فلم يحقق سوى مريضين اثنين منهم تحسناً ممتازاً في القيم، بينما حقق 4 مرضى تحسناً جيداً، ومريض واحد تحسناً متوسطاً.

عند دراسة علاقة التحسن بين قيم مساحة الورم وعمر الورم عند بدء العلاج من خلال اختبار Fisher exact تبين وجود علاقة هامة إحصائياً بينهما، حيث كانت قيم ال $p\text{-value} = 0.03$ ونلاحظ أن غالبية حالات التحسن كانت عند الأطفال بعمر أقل من سنة.

جدول (18) علاقة التحسن بين مساحة الورم وعمر الورم عند بدء العلاج:

عمر الورم	التحسن في مساحة الورم			
	ضعيف	متوسط	جيد	ممتاز
أقل من سنة	2	0	5	16
أكثر من سنة	0	1	4	2
المجموع	2	1	9	18

الاختلاطات والآثار الجانبية:

بالنسبة للاختلاطات فإن 80% من مرضى دراستنا راجعونا بقصة أورام وعائية طفلية غير مختلطة، أمّا ال 20% الباقية فقد تراوحت اختلاطات أورامهم بين التقرح أو النزف أو اجتماعهما.

تم تقييم المرضى مرة شهرياً لمدة ستة أشهر كما ذكرنا سابقاً والسؤال عن الآثار الجانبية المرافقة للعلاج وشدتها، لم يسجل أي أثر جانبي هام عند مرضى الدراسة باستثناء التشنج القصي الذي تراوح بين متوسط وشديد تمت السيطرة عليه إمّا بالعلاج الدوائي أو بمشاركته مع إيقاف البروبرانولول لمدة لم تتجاوز الثلاثة أيام غالباً.

العلامات الحيوية (الضغط، النبض، قيم الأكسجة) كانت جميعها ضمن القيم الطبيعية عند جميع المرضى باستثناء طفل واحد فقط حدث لديه بطء نبض وزرقة بعد إعطاء جرعة البروبرانولول الأولى مما اضطرنا لإيقاف الدواء فوراً. وبالعودة إلى سجلات الدراسات الطبية نجد العديد من الدراسات التي توافقت مع دراستنا كالدراسة التي أجرتها في جنوا (إيطاليا) Nadia Vercellino وزملاؤها في العام 2013 بعنوان استخدام البروبرانولول للأورام الوعائية المختلطة وضمت 68 مريضاً مصاباً بالأورام الوعائية الطفلية من فئات عمرية مختلفة وأعطوا البروبرانولول بجرعة 2 ملغ 1 كغ 1 اليوم لفترة استمرت ستة أشهر مع مدة متابعة بلغت 30 شهراً بالمقارنة مع دراستنا التي ضمت 30 مريضاً فقط أعطوا البروبرانولول بالجرعة نفسها وللفترة نفسها، بينما لم تتجاوز فترة المتابعة في دراستنا العام.

بلغت نسبة تحسن المساحة الورمية في الدراسة الإيطالية عند المجموعة الأولى 94%، وفي دراستنا 91.3% بالمقابل بلغت نسبة التحسن في المجموعة الثانية في الدراسة الإيطالية 90.6%، وفي دراستنا 100% (جميعهم تراوحت درجات التحسن لديهم بين متوسط وممتاز ولم يسجل التحسن الضعيف عند أي منهم). نسبة التحسن في المساحة الورمية عموماً في الدراسة الإيطالية بلغت 92.6%، بالمقابل بلغت في دراستنا 93.3%. لم يسجل حدوث آثار جانبية في الدراسة الإيطالية، بينما سجّل في دراستنا حدوث بطء قلب جيبى عند مريض واحد وتشنج قسبي عند 15 مريضاً.

كذلك الأمر بالنسبة للدراسة الإيرلندية التي أجرتها Pauline McGee وزملاؤها في العام 2012، لتقييم الجرعة المستخدمة في مركزهم لعلاج الأورام الوعائية الطفلية والتي حملت عنوان: البروبرانولول في علاج الأورام الوعائية الطفلية: تقييم للنظام العلاجي المتبع حالياً في مشفى الأطفال الناحي. بلغت نسبة التحسن في مساحة الورم في الدراسة الإيرلندية 91.6% مقابل 93.3% في دراستنا. وبالنسبة للآثار الجانبية، سجلت الدراسة الإيرلندية حدوث بطء قلب جيبى عند طفل واحد وتم تخفيض الجرعة تدريجياً وهذا ما سجل لدينا أيضاً. عند جرعة 2 ملغ 1 كغ

حدثت لدى ثلاثة أطفال الآثار الجانبية التالية: وهن عام عند طفلين، واضطراب نوم عند طفل واحد، بينما لم يسجل أي منها في دراستنا.

بالعودة إلى العام 2009 والدراسة التي أجرتها Veronique Sans وزملاؤها في بوردو (فرنسا) بعنوان البروبرانولول والأورام الوعائية الخطيرة فقد أعطي البروبرانولول بجرعة 2-3 ملغ 1 كغ 1 اليوم مقسمة لثلاث جرعات بينما لم تتجاوز الجرعة المعطاة في دراستنا ال 2 ملغ 1 كغ 1 اليوم. لوحظ التأثير الفوري للدواء على لون الورم ونموه، خاصة الأورام المختلطة بعسرة تنفس أو تهديد للرؤيا أو غير ذلك، وهذا ما لم يسجل في دراستنا. في الحالات المتقرحة حصل الشفاء التام خلال أقل من شهرين. وبالنسبة للآثار الجانبية فقد سجل انخفاض ضغط عابر عند مريض واحد، وتشنج قصبي مع وزير عند مريض واحد أيضاً اضطهرهم لإيقاف العلاج الفموي بالبروبرانولول واستبعاده من الدراسة، أمّا دراستنا فقد سجلت التشنج القسبي عند 15 مريضاً جميعهم تم تدبيرهم دوائياً مع الحاجة أحياناً لإيقاف العلاج، لكن لمدة لم تتجاوز الثلاثة أيام غالباً. سجل النكس عند 3 مرضى في الدراسة الفرنسية أعيد تطبيق البروبرانولول عند مريضين منهم، مقابل مريضين في دراستنا سجلت عودة نمو خفيفة عندهم تم تدبيرهم بالمراقبة.

أما بالنسبة لخطورة البروبرانولول القلبية وتأثيراته الهيموديناميكية على الأطفال المعالين وما يتطلبه ذلك من مراقبة لصيقة من قبل الكادر الطبي فقد درست Lucinda S.Liu وزملاؤها في العام 2013 في كونيتيكت (الولايات المتحدة الأمريكية) في دراسة استرجاعية الحاجة للاستشفاء عند بدء العلاج بالبروبرانولول تحت عنوان: الاستشفاء لمدة 24 ساعة عند البدء باستخدام البروبرانولول لعلاج الأورام الوعائية الطفلية-هل يستطب؟ لم يسجل تأثيرات هامة إحصائياً للدواء على قيم الضغط الانبساطي أو سكر الدم، وهذا ما توافقت معه دراستنا، لكن تم تسجيل 10 نوبات هبوط ضغط انبساطي عند 8 مرضى، 3 منها بعد الجرعة الأولى للدواء في الدراسة الأمريكية، كما سجلت ستة نوبات هبوط ضغط إنقباضي عند خمسة مرضى، أربعة منها بعد الجرعة الأولى، وهذا ما لم يسجل في دراستنا، حيث بقيت قيم الضغط الانقباضي والانبساطي ضمن الحدود الطبيعية.

وبالمقارنة مع الدراسة الاسترجاعية التي قامت بها Clemans Schiest وزملاؤها في زيوريخ عام 2010 بعنوان فعالية وأمان البروبرانولول كخط علاجي أول في علاج الأورام الوعائية الطفلية على مجموعتين من الأطفال المصابين بأورام وعائية طفلية مختلطة ضمن المرحلة النكاثية معالين بالبروبرانولول بجرعة 2 ملغ 1 كغ 1 اليوم والتي بلغ عدد مرضاها 25 مريضاً تابع منهم 14 مريضاً. حقق جميع مرضى الدراسة السويسرية تراجعاً لونياً واضحاً، بينما لم يحققه في دراستنا سوى 22 مريضاً. أما بالنسبة لمساحة الورم فقد حقق جميع مرضى الدراسة السويسرية تراجعاً واضحاً بمساحة الورم خلال سبعة أشهر. أما بالنسبة لأطفال دراستنا فقد حققنا تراجعاً هاماً بمساحة الورم عند 27 مريضاً بعد ستة أشهر علاجية.

وبالنسبة للآثار الجانبية، فقد سجلت الدراسة السويسرية بطء قلب عابر عند 4 مرضى، هبوط ضغط خلال النوم تحسن عند الاستيقاظ، عند 6 مرضى، نعاس عند مريض واحد وكذلك الأمر، بالنسبة للقلق واضطرابات النوم. أمّا دراستنا فقد سجلت حدوث بطء قلب وزرقة، عند مريض واحد فقط، وتشنجاً قصبياً تراوح بين متوسط وشديد عند 15 مريضاً تم تدبيره دوائياً غالباً.

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

وجدت دراستنا:

1. يعد البروبرانولول علاجاً فعالاً للأورام الوعائية الطفلية بجرعة 2 ملغ 1 كغ 1 اليوم حيث سجلنا تراجعاً واضحاً في المساحة الورمية بعد انتهاء فترة العلاج مع أهمية إحصائية .
 2. التشنج القصي هو أكثر الآثار الجانبية حدوثاً، وتراوح شدته بين متوسط تم تدبيره دوائياً، وشديد تطلب إيقاف العلاج لفترة لم تتجاوز ثلاثة أيام.
 3. بقيت العلامات الحيوية عند الأطفال ضمن القيم الطبيعية بعد البدء بتطبيق البروبرانولول ولم نسجل أيّ تغيير إحصائي هام.
 4. غالبية حالات التحسن في المساحة الورمية كانت عند المرضى المصابين بأورام وعائية طفلية من النمط المركب مع أهمية إحصائية.
 5. غالبية حالات التحسن في المساحة الورمية حدثت عند الأطفال الذين بدؤوا بالعلاج بعمر أقل من سنة مع أهمية إحصائية.
- التوصيات:

1. اعتماد البروبرانولول كخط علاجي أول للأورام الوعائية الطفلية نظراً لفعاليتها وأمانه النسبي وقلة آثاره الجانبية.
 2. حصر حالات الاستشفاء بالأطفال بعمر أقل من 8 أسابيع أو الأطفال مع إصابات مرافقة والاكتفاء بمراقبة الأطفال ضمن عيادة متخصصة أو في قسم الإسعاف.
 3. دعم هذه الاستنتاجات والتوصيات بإجراء دراسات لاحقة تستمر لفترة زمنية أطول بالتالي تشمل عدداً أكبر من المرضى.
- الملاحق:

ملحق (1): مقياس HASI اللوني:

Guide to HASI scoring	
Bright red	
Matt red	
Telangiectasia	
Regression < 25%	
Regression > 75%	

ملحق (2):



المراجع:

1. Rook textbook of dermatology.
2. Talaat AA, Elbasiouny MS, Elgendy DS, Elwakil TF. Propranolol treatment of infantile hemangioma: Clinical and radiologic evaluations. *J Pediatr*
3. Painter SL, Hildebrand GD. Review of topical beta blockers as treatment for infantile hemangiomas. Vol. 61, *Survey of Ophthalmology*. Elsevier USA; 2016. p. 51–8. *Surg.* 2012 Apr;47(4):707–14.
4. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma: Executive Summary. *Pediatrics* [Internet]. 2015 Oct 1;136(4):786–91. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2015-2482>
5. Harter N, Mancini AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas in the Neonate. Vol. 66, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 437–59.
6. Holland KE, Drolet BA. Approach to the Patient with an Infantile Hemangioma. Vol. 31, *Dermatologic Clinics*. 2013. p. 289–301.
7. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas.
8. Saint-Jean M, Léauté-Labrze C, Mazereeuw-Hautier J, Bodak N, Hamel-Teillac D, Kupfer-Bessaguet I, et al. Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2011 May;64(5):827–32.
9. Satterfield KR, Chambers CB. Current treatment and management of infantile hemangiomas. *Survey of Ophthalmology*. Elsevier USA; 2019.
10. Liu LS, Sokoloff D, Antaya RJ. Twenty-four-hour hospitalization for patients initiating systemic propranolol therapy for infantile hemangiomas - Is it indicated? *Pediatr Dermatol*. 2013;30(5):554–60.
11. Weber FC, Greene AK, Adams DM, Liang MG, Alomari MH, Voss SD, et al. Role of imaging in the diagnosis of parotid infantile hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017 Nov 1;102:61–6.
12. Semkova K, Kazandjieva J, Kadurina M, Tsankov N. Hemangioma Activity and Severity Index (HASI), an instrument for evaluating infantile hemangioma: Development and preliminary validation. *Int J Dermatol*. 2015 Apr 1;54(4):494–8.

13. 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(4):493–501.
14. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2014;372(8):735–46.
15. 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(3).
16. Vercellino N, Romanini MV, Pelegri M, Rimini A, Occella C, Dalmonte P. The use of propranolol for complicated infantile hemangiomas. *Int J Dermatol*. 2013;52(9):1140–6.
17. McGee P, Miller S, Black C, Hoey S. Propranolol for infantile haemangioma: A review of current dosing regime in a regional paediatric hospital. *Ulster Med J*. 2013;82(1):16–20.
18. El Hachem M, Gesualdo F, Diociaiuti A, Berti I, Vercellino N, Boccaletti V, et al. Safety and effectiveness of oral propranolol for infantile hemangiomas started before 5 weeks and after 5 months of age: An Italian multicenter experience. *Ital J Pediatr*. 2017 Apr 19;43(1).
19. P. Mansouri, S. Hejazi, M. Ranjbar, and S. Shakoei, “Propranolol in Infantile Hemangioma : A Review Article,” vol. 1, no. 2, pp. 1–5, 2014.
20. Medscape.