

รายงานผู้ป่วย

Infantile Hepatic Hemangioma ซึ่งได้รับการรักษาด้วย Propranolol

เจษฎา บัวบุญนำ, ชญามน เนื่องตัน, บุญชู พงศ์ธนากุล, ณัศวีร์ วัฒนา และ กสิปสไบ สรรพกิจ

สาขาวิชาโลหิตวิทยาและอองโคโลยี ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ : แม้ว่าโรค infantile hepatic hemangioma จะเป็นเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรงแต่ผู้ป่วยหลายราย เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ได้แก่ ภาวะตับวายและภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง นอกจากนี้ยังมีการตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี ผู้พิมพ์นี้ได้รับการรักษาด้วย propranolol ในผู้ป่วย infantile hepatic hemangioma ที่มี Kasabach Merritt syndrome อายุ 1 เดือน ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย methylprednisolone และ vincristine ภายหลังจากให้การรักษาด้วยยา propranolol เพิ่มขนาดจาก 0.5 มก/กก/วัน เป็น 2 มก/กก/วัน ภายใน 72 ชั่วโมง 1 สัปดาห์ต่อมาจำนวนเกล็ดเลือดของผู้ป่วยกลับสู่ภาวะปกติ ได้ติดตามเอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง 4 เดือนหลังการรักษา พบว่าขนาดก้อนเล็กลงชัดเจนและไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากการรักษา ยกเว้นภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเล็กน้อยในช่วงสัปดาห์แรก รายงานนี้สนับสนุนการใช้ยา propranolol ในผู้ป่วย infantile hepatic hemangioma

Key Words : ● Infantile hepatic hemangioma ● Propranolol

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2554;21:33-6.

Hemangioma เป็นเนื้องอกของหลอดเลือด มักพบได้ตั้งแต่แรกเกิด และมีขนาดขยายใหญ่ขึ้นตามขนาดตัว ตำแหน่งที่พบได้บ่อย เช่น บริเวณศีรษะ ลำคอ หรือตามผิวหนังทั่วร่างกาย ส่วนอวัยวะภายในพบได้น้อยกว่า เช่น ลำไส้ ตับ หัวใจ โดยทั่วไปก้อนมักยุบหายไปได้เองโดยไม่ต้องรับการรักษาใดๆ ในบางรายที่ตัวก้อนมีขนาดใหญ่มาก อาจพิจารณาให้ยากลุ่ม corticosteroid เป็นตัวแรก หรือยากลุ่มอื่นๆ เพิ่มเติม เช่น interferon-alpha หรือ vincristine ผู้พิมพ์นี้ขอแนะนำผู้ป่วยจากโรงพยาบาลศิริราช 1 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น infantile hepatic hemangioma ที่มี Kasabach Merritt syndrome ซึ่งตอบสนองดีต่อ propranolol

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเป็นทารกแรกเกิดหญิงไทย อายุ 3 วัน คลอดครบกำหนด อายุครรภ์ 38 สัปดาห์ น้ำหนักแรกคลอด 2,310 กรัม ผ่าคลอดที่โรงพยาบาลชุมชนทั้งหมด 10 ครั้ง ไม่มีปัญหาใดๆ ผ่าตัดคลอดเนื่องจาก cephalopelvic disproportion โดยมี Apgar score ได้ 9 และ 10 หลังคลอดแพทย์ที่โรงพยาบาลชุมชนตรวจร่างกายพบก้อนในท้องขนาดใหญ่ด้านขวาบน จึงส่งตัวผู้ป่วยไป

ได้รับต้นฉบับ 17 มกราคม 2554 ให้ลงตีพิมพ์ 20 มกราคม 2554

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.เจษฎา บัวบุญนำ สาขาวิชาโลหิตวิทยาและอองโคโลยี ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล แขวงพรานนค เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700 e-mail : onco008@yahoo.com

โรงพยาบาลประจำจังหวัด เพื่อทำเอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง พบก้อนในช่องท้องขนาด 7.9 x 10.1 x 8.3 ซม ที่กลีบตับด้านขวา หลังได้ยาสลบเพื่อทำเอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์ ผู้ป่วยมีอาการหยุดหายใจ จึงได้ทำการใส่ท่อช่วยหายใจ และส่งตัวมารับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลศิริราช

แรกรับที่โรงพยาบาลศิริราชเมื่ออายุได้ 3 วัน สัญญาณชีพ body temperature 38.7°C, heart rate 125 bpm, blood pressure 65/40 mmHg, body weight 2,290 gm

ตรวจร่างกายพบ ซีดปานกลางและเหลืองมาก ท้องโตขึ้นมาก และมีก้อนขนาดใหญ่ใต้ชายโครงขวา ผิวเรียบ และ แข็ง (firm to hard consistency) ส่วนม้ามคลำไม่ได้

Complete blood count: Hb 6.9 g/dl, Hct 20%, MCV 89.3 fl, MCH 31.0 pg, MCHC 34.6 g/dL, RDW 31.2%, WBC 3,666/mm³ (N 61%, L 15.2%, Mo 11%, Eo 1%, atypical lymphocyte 1%, metamyelocyte 3%, band form 8%), platelet 149,000/mm³

Coagulogram: PT 20.4 sec, APTT 45.1 sec, D-dimer >10,000 ng/mL, fibrinogen 79.4 mg/dL

Liver function test: albumin 3.1 g/dL, globulin 1.4 g/dL, Total bilirubin (TB) 18.8 mg/dL, direct bilirubin (DB) 2.1 mg/dL, AST 150 U/L, ALT 25 U/L, ALP 77 U/L

Ultrasonography ของช่องท้องพบ heterogeneous mass 6.4 x 7.5 cm, cystic pattern with multiple internal septation

3.5 x 5.4 cm ที่กึ่งลิ้นตับด้านขวา

ผลเพาะเชื้อในเลือด: *Klebsiella pneumoniae*

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นเป็น Kasabach Merritt syndrome ร่วมกับ *Klebsiella pneumoniae* septicemia

ช่วงแรกรับที่ neonatal intensive care unit ผู้ป่วยมีปัญหาดisseminated intravascular coagulopathy (DIC) อยู่ตลอดเวลา ต้องได้รับเลือด เกล็ดเลือด และ fresh frozen plasma ทดแทนทุกวัน ร่วมกับให้ meropenem ทางหลอดเลือดดำเพื่อรักษาภาวะ septicemia และได้ให้ methylprednisolone 4 มก/กก/วัน นาน 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาเพียงเล็กน้อย กล่าวคือสามารถลดการให้เลือด เกล็ดเลือด และ fresh frozen plasma ทดแทนห่างมากขึ้น จึงลดขนาดยา methylprednisolone เหลือ 2 มก/กก/วัน นาน 3 สัปดาห์ โดยที่จากการตรวจร่างกายและผล abdominal ultrasonography พบว่าขนาดก้อนไม่เล็กลง

ต่อมาผู้ป่วยมีปัญหาคาความดันโลหิตสูง pneumothorax ร่วมกับผลเพาะเชื้อในเลือดยังคงขึ้นเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ตลอด จึงได้พิจารณาหยุดยา methylprednisolone ไป และเริ่มให้ vincristine 0.05 มก/กก/ครั้ง ทุกสัปดาห์ หลังได้ยาไปเพียง 1 ครั้ง พบว่ามีการทำงานของตับเลวลง AST 686 U/L, ALT 432 U/L, ALP 84 U/L, TB 35.5 mg/dL, DB 24.4 mg/dL ร่วมกับก้อนในท้องไม่ยุบลง จึงได้พิจารณาหยุดยา

ต่อมาได้เริ่มให้ propranolol 0.5 มก/กก/วัน และค่อยๆ เพิ่มระดับยา เป็นขนาด 2 มก/กก/วัน ภายใน 72 ชั่วโมง ผล Echocardiogram ก่อนให้ยา propranolol พบว่า Ejection fraction 40% โดยระดับยาขนาดเดิมไปตลอด แบ่งยาให้ทุก 8 ชั่วโมง

ในรูปแบบการรับประทาน ช่วงระหว่างที่ผู้ป่วยได้ยา ไม่พบว่าผลเพาะเชื้อในเลือดขึ้นเชื้อใดๆ อีก สามารถหยุดการให้เลือด เกล็ดเลือด และ fresh frozen plasma ทดแทนไปได้หลังเริ่มยาไปแล้วประมาณ 1 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยมีปัญหาน้ำตาลในเลือดต่ำเล็กน้อยซึ่งหายได้เอง แต่ไม่มีความดันโลหิตต่ำผิดปกติในช่วงระหว่างที่ได้ยา

หนึ่งเดือนหลังเริ่มยา propranolol 2 มก/กก/วัน ได้ติดตามเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องพบว่าก้อนมีขนาดลดลงบ้าง เหลือขนาด 9.6 x 7.7 x 7.2 ซม (รูปที่ 1) ได้ปรึกษารังสีร่วมรักษา (Interventional radiology) เพื่อทำ embolization แต่พบว่าขนาดหลอดเลือดที่สามารถใส่ catheter ได้มีขนาดเล็กเกินไป จึงได้ปรึกษาทางศัลยศาสตร์ทรวงอกเพื่อทำการผ่าตัด แต่เนื่องจากในขณะนั้นผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวน้อย ค่าการทำงานของตับยังไม่ใกล้เคียงค่าปกติ ขอติดตามดูอาการไปก่อน และนัดเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องเป็นระยะ

สี่เดือนหลังจากได้ยา propranolol มาตลอด

CBC: Hb 13.2 g/dL, Hct 40.7%, MCV 81.6 fl, MCH 26.5 pg, MCHC 32.4 g/dL, RDW 20.8%, WBC 9,380/mm³ (N 64%, L 16%, Mo 17%, Eo 3%), platelet 205,000/mm³

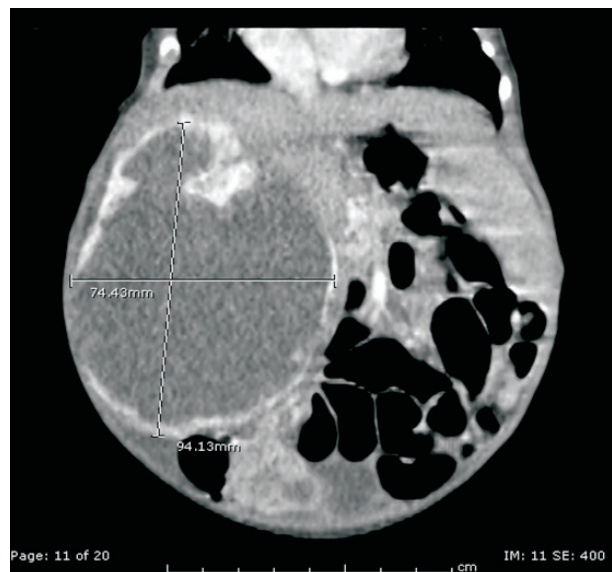
Coagulogram: PT 14.9 sec, APTT 33.2 sec, D-dimer 2,371 ng/mL, fibrinogen 166.8 mg/dL

Liver function test: albumin 4.0 g/dL, globulin 1.3 g/dL, TB 6.4 mg/dL, DB 5.5 mg/dL, AST 104 U/L, ALT 102 U/L, ALP 315 U/L

Echocardiogram: Ejection fraction 63%



Axial cut

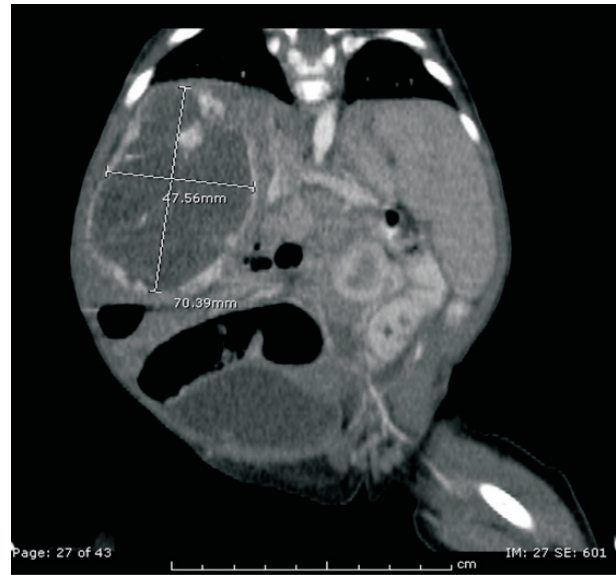


Coronal cut

รูปที่ 1. หลังให้ยา propranolol 1 เดือน ก้อนขนาด 9.6 x 7.7 x 7.2 ซม



Axial cut



Coronal cut

รูปที่ 2. หลังให้ยา propranolol 4 เดือน ก้อนขนาด 5.2 x 5.2 x 7.2 ซม

Computerized tomography of abdomen: Decrease in size of lobulated, heterogenous soft tissue mass with central calcifications involving almost entirely right lobe of liver. This mass is measured about 5.2 x 5.2 x 7.2 cm. (รูปที่ 2)

เนื่องจากผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาดี โดยก้อนมีขนาดเล็กลงชัดเจน ผลการตรวจเลือดต่างๆอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยยังคงได้รับยา propranolol 2 มก/กก/วัน และมีนัดตรวจติดตามอีกเป็นระยะกับทางหน่วยโลหิตวิทยาโดยตลอด

สรุป

Infantile hemangioma เป็น soft tissue tumor ที่พบบ่อยในเด็กทารก แม้ว่าเนื้องอกดังกล่าวจะสามารถหายได้เอง เมื่ออายุมากขึ้นในผู้ป่วยบางรายที่เนื้องอกมีขนาดใหญ่มากหรืออยู่ในตำแหน่งที่สำคัญอาจจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้ เช่น Kasabach-Merritt syndrome, Respiratory distress จากการอุดตันทางเดินหายใจ หรือ High output failure ได้

ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม hemangioma ของอวัยวะภายใน และ Kasabach Merritt syndrome มียาหลายชนิดที่นำมาใช้ ส่วนใหญ่จะมีฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) ได้แก่ corticosteroid และ/หรือ vincristine ซึ่งได้ผลในการรักษาร้อยละ 60-70^{1,2,3} แต่ยาดังกล่าวผลข้างเคียงค่อนข้างมาก ทำให้มีข้อจำกัดในการใช้ มีรายงานการใช้ interferon $\alpha 2a$ ใน

Kasabach Merritt syndrome ซึ่งให้ผลดีพอสมควร โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของ endothelial cell ยาดังกล่าวมีราคาแพงและมีผลข้างเคียงที่รุนแรง คือ spastic diplegia จึงทำให้ไม่เป็นที่นิยมในทางคลินิก⁴

Propranolol ซึ่งเป็น non selective β blocker เริ่มมีการนำมาใช้ในผู้ป่วย infantile hemangioma หลายราย โดยเฉพาะเนื้องอกในตำแหน่งหน้าและคอ พบว่าผู้ป่วยเกือบทั้งหมดตอบสนองต่อการรักษาและเห็นผลการรักษาเร็ว โดยการสังเกตด้วยตาเปล่าใน 72 ชั่วโมง⁵ โดยขนาดยาที่ให้ประมาณ 2-3 มก/กก/วัน ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ยังไม่ทราบชัดเจน แต่เชื่อว่ายาออกฤทธิ์ผ่าน β adrenergic receptor บน endothelial cell ของหลอดเลือดฝอยทำให้เกิด vasoconstriction นอกจากนี้ยังเชื่อว่ายาออกฤทธิ์ยับยั้ง signal transduction pathways ของ angiogenic growth factor เช่น vascular endothelial growth factor (VEGF), β fibroblast growth factor (FGF)^{6,7,8,9}

รายงานการศึกษาการใช้ยา propranolol ใน infantile hemangioma ส่วนใหญ่จะใช้กับเนื้องอกบริเวณหน้าและทางเดินหายใจ ส่วนรายงานการใช้ยาใน infantile hepatic hemangioma ยังมีน้อยและผู้ป่วยข้างต้นเป็นผู้ป่วย hemangioma ที่ตับรายแรกของโรงพยาบาลศิริราชที่ใช้ยา propranolol ซึ่งผลข้างเคียงจากยาที่พบได้บ่อยได้แก่ ความดันต่ำ น้ำตาลในเลือดต่ำ แต่จากหลายๆ การศึกษาพบว่าผลข้างเคียงไม่รุนแรงและสามารถรักษาได้ ซึ่งผลข้างเคียงดังกล่าวไม่พบในผู้ป่วยของเรา

เอกสารอ้างอิง

1. Frieden IJ, Haggstrom A, Drolet BA, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions: proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2005;22:383-406.
2. Bennett ML, Fleischer AB, Chamlin SL, et al. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol*. 2001;137:1208-13.
3. Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, et al. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics*. 1990;85:491-8.
4. Ezekowitz RAB, Phil CBD, Mulliken JB, et al. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992;326:1456-63.
5. Le'aute' -Labre' ze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358:2649-51.
6. Verhoeckx KC, Doornbos RP, Witkamp RF, et al. Beta-Adrenergic receptor agonists induce the release of granulocyte chemotactic protein-2, oncostatin M, and vascular endothelial growth factor from macrophages. *Int Immunopharmacol*. 2006;6:1-7.
7. Kleinman ME, Greives MR, Churgin SS, et al. Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2664 -70.
8. Giatromanolaki A, Arvanitidou V, Hatzimichael A et al. The HIF- 2 alpha/VEGF pathway activation in cutaneous capillary hemangiomas. *Pathology* 2005;37:149-51.
9. Sommers Smith SK, Smith DM. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2002;38:298-304.

Case Report

Infantile Hepatic Hemangioma Treated with Propranolol

Jassada Buaboonnam, Chayamon Neungton, Bunchoo Pongtanakul, Nassawee Vathana and Kleesabai Sanpakit

Division of Hematology and oncology, Department of Pediatrics, Siriraj hospital, Mahidol university e-mail : onco008@yahoo.com

Abstract : Although infantile hepatic hemangioma (IHH) is a benign tumor, many patients have dismal outcomes from liver failure and uncontrollable bleeding. A major obstacle is the uncertainty of responsiveness to the treatment. Here, we report a 1-month old girl who was diagnosed as IHH with Kasabach Merritt syndrome responding poorly to methylprednisolone and vincristine. Propranolol was given with escalated doses from 0.5 mg/kg/day to 2 mg/kg/day within 72 hours. After 7 days of propranolol, her platelet count dramatically turned to normal. Additionally, at 4 months of treatment the shrinkage of the tumor was noticed both clinically and radiographically. The manageable hypoglycemia was observed in the first week of treatment without any serious complication. Our report supports the role of propranolol in infantile hepatic hemangioma.

Key Words : ● Infantile hepatic hemangioma ● Propranolol

J Hematol Transfus Med 2011;21:33-6.