

Actualización en el tratamiento del hemangioma infantil

Update in the infant hemangioma's treatment

Dra. Milagros Danieyis Dorrego Oduardo, Dra. Lourdes Rita Hernández Santos, Dr. Pedro Daniel Castro Pérez, Dra. Rosa María Naranjo Fernández, Dra. Yaimir Estévez Miranda, Dra. Lucy Pons Castro

Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Los hemangiomas en la infancia representan el tumor benigno más común. Un porcentaje significativo de estas lesiones es asociado con morbilidad sustancial en la infancia y la niñez. Se realiza una revisión bibliográfica con el fin de profundizar y ampliar los conocimientos sobre el diagnóstico y el tratamiento actualizado del hemangioma infantil. El diagnóstico de los hemangiomas es fundamentalmente clínico. Su cuadro es raramente confundible con otras lesiones. Sin embargo, en ocasiones los hemangiomas profundos pueden presentar problemas de diagnóstico diferencial con otras tumoraciones azuladas en esta localización. Los β -bloqueantes constituyen el tratamiento de elección de los HI. Aunque se han descrito efectos secundarios aislados, se puede afirmar que es un tratamiento seguro en la edad pediátrica.

Palabras clave: "Hemangioma infantil, diagnóstico, tratamiento, β -bloqueantes"

ABSTRACT

The hemangiomas in infancy represent the commonest benign tumor. A significant percentage of these injuries is associated with substantial morbidity in infancy and childhood. A bibliographic revision with the aim of deepening and increasing the knowledge on the diagnosis and the treatment updated of the infant hemangioma comes true. The hemangiomas's diagnosis is fundamentally clinical. Your picture is rarely easily confused with another one injuries. However, at times the deep hemangiomas can present problems of differential diagnosis with another one tubercles blued at this location. Them β -bloqueantes constitute the HI's treatment of

choice Although they have described isolated side effects, it can be affirmed that it is a safe treatment in the pediatric age.

Key words: infant hemangioma, treatment.

INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas en la infancia representan el tumor benigno más común, autolimitados, pero un porcentaje significativo de estas lesiones es asociado con morbilidad sustancial en la infancia y la niñez.^{1,2}

Su frecuencia se estima entre un 5-10 % de la población menor de 1 año de vida,³ aunque en estudios más recientes *Chang y Frieden*⁴ plantean que entre 4 y 5 %, una revisión sistemática sugiere que la incidencia real podría ser más baja.¹

El 50 % de los hemangiomas están presentes al momento del nacimiento y el resto aparece durante el primer mes de vida. Es una neoplasia compuesta de endotelio vascular hiperplásico y proliferativo. Constituye lesiones dinámicas que tienen un rápido crecimiento posnatal, conocida como fase proliferativa, hasta los 6-12 meses de edad; una fase de cese crecimiento, o meseta, hasta los 18 meses y, por último, una fase de involución, que ocurre entre los 2 y 9 años de edad.⁵

Haggstrom coincide con otros autores en que estas lesiones suelen tener un ciclo de vida propio. La mayoría de la veces no están presentes al nacer; aparecen durante las primeras semanas de vida, crecen rápidamente (fase de crecimiento), para entrar generalmente antes del año de edad en una fase de estabilización que se sucederá por una fase de regresión progresiva de años de duración. Añaden que en ocasiones, al nacer, puede verse una lesión precursora en forma de mácula rosada o con telangiectasias con un halo blanquecino en periferia. Desde el punto de vista clínico estos hemangiomas pueden ser superficiales, en forma de lesiones de color rojo intenso, poco sobre elevadas; profundos, en forma de tumoraciones de color piel o con un tinte azulado, o mixtos cuando además del componente rojo superficial tienen un componente profundo que les da volumen. En general los hemangiomas profundos proliferan durante más tiempo (hasta los 12-14 meses de edad) que los hemangiomas superficiales y al regresar suelen dejar menos secuelas que los hemangiomas mixtos o superficiales. Por otro lado, sugieren que otra forma de clasificación clínica de los hemangiomas es dividirlos en hemangiomas focales, aquellos bien circunscritos, más o menos redondeados que podrían trazarse a partir de un punto central; y hemangiomas segmentarios que son aquellos en forma de placas, que no pueden trazarse a partir de un punto central y que a menudo siguen la distribución de una unidad de desarrollo embriológico.⁶ El interés de esta clasificación radica en el hecho de que los hemangiomas segmentarios tienen un índice de complicaciones muy superior que los hemangiomas focales y pueden asociar alteraciones estructurales diversas.⁶

Otros autores coinciden con esta clasificación planteando que son tumores vasculares benignos de la infancia que se caracterizan por la presencia de dichas fases a lo largo de su evolución: proliferativa, de involución e involutiva; pero añaden que existe unanimidad a la hora de indicar tratamiento para los hemangiomas infantiles (HI) en

fase proliferativa en las siguientes situaciones: afectación de la visión o riesgo de afectarla, HI viscerales que comprometan la vida, HI de rápido crecimiento que distorsionen la anatomía y que previsiblemente se resolverán de forma parcial con secuelas, HI que afecten a la vía aérea y, finalmente, aquellos que causen fallo cardíaco congestivo.⁷ Por otro lado, *Haggstrom* y otros plantean que los tumores que a menudo requieren tratamiento son aquellos que involucran el área periorbitaria, cara central, vía aérea, pliegues superficiales y área anogenital, sitios de alto riesgo para la ulceración, trastorno, o desfiguración.⁷

En la región de periorbitaria, los hemangiomas infantiles pueden causar pérdida de visión, astigmatismo y estrabismos.⁸ Autores como *Momtchilova* y otros⁹ afirman que los hemangiomas perioculares pueden causar ambliopía por al menos tres motivos diferentes: por anisometropía, estrabismo o por privación. También sugieren que la causa más frecuente de ambliopía es la anisometropía, generalmente por astigmatismo o por miopía asimétrica, secundarios a la comprensión del globo ocular por el hemangioma. Este efecto puede ocurrir en hemangiomas de pequeño tamaño que pueden comprimir y deformar la córnea.⁹

Para el tratamiento de los hemangiomas perioculares se ha tomado una conducta expectante, a menos que la visión se vea amenazada. Intervenciones en el pasado incluyen esteroides orales o intralesionales, el interferón, vincristine, cyclophosphamide, láseres, embolización o excisión quirúrgica.¹⁰ La cirugía y otras intervenciones también tienen riesgos. Existen recientes informes del uso exitoso de propanolol como una modalidad relativamente segura en la dirección de hemangiomas.¹¹

Este último aspecto motivó la realización de una revisión bibliográfica con el fin de profundizar y ampliar los conocimientos sobre el diagnóstico y tratamiento actualizado de esta entidad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los hemangiomas es fundamentalmente clínico. Su cuadro es raramente confundible con otras lesiones. Sin embargo, en ocasiones los hemangiomas profundos pueden presentar problemas de diagnóstico diferencial con otras tumoraciones azuladas en esta localización: las malformaciones venosas, o venolinfáticas. Es recomendable que todo niño con un hemangioma facial extenso sea evaluado mediante resonancia magnética cerebral y angiografía, incluyendo los vasos del cuello, ecocardiografía y examen oftalmológico. Por eso, aunque el diagnóstico del hemangioma es clínico, los exámenes de imagenología e histológicos han permitido estudiarlos a profundidad, pero aun se desconoce su origen.

El estudio imagenológico es de gran utilidad. En la ecografía los hemangiomas aparecen como tumoraciones con áreas de diferente reflectividad. Las áreas de baja reactividad corresponden a las zonas más hipercelulares de proliferación endotelial, las de reflectividad intermedia corresponden a luces vasculares ectáticas y las áreas de alta reflectividad corresponden a los septos fibrosos que separan los lóbulos del hemangioma. Con el ecodoppler, se observa un flujo elevado, con un índice de resistencia bajo sin fistulas arteriovenosas claras.¹² Sin duda, puede ser útil la realización de un ecodoppler ya que los hemangiomas son lesiones de alto flujo mientras que las malformaciones tienen un flujo bajo.¹²

Por su parte, los estudios histológicos han estado encaminados a lograr comprender la fisiopatología de los hemangiomas con el fin de ubicar el punto clave para su tratamiento. Investigaciones recientes (*Sans y Boscolo, 2009*) plantean que el análisis histológico de los hemangiomas infantiles muestra que son tumores altamente celulares. Estos incluyen mayormente células endoteliales, pericitos, células dendríticas y células mastoides, las que adoptan apariencias arracimadas y expresan marcadores propios, con pequeños canales vasculares con luz apenas visible. La expresión de factores angiogénicos, incluyendo el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) —el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF)— colocan a los hemangiomas como resultado de un cuadro angiogénico; pero por hallazgo dentro de ellos de células inmaduras sugieren un origen a partir de células progenitoras cuyo reservorio sería la placenta o medula ósea. Hasta el momento los hemangiomas son un conglomerado de células endoteliales de origen no preciso.¹³

Acevedo, Annabia y Frieden coinciden con los dos autores anteriores en que hay un aumento de VEGF y en sus células endoteliales existe una mayor actividad de los receptores de VEGF-R2 (receptores relacionados con la proliferación celular), debido a que la expresión de VEGF-R1, que es la contraparte, es suprimida por la actividad del NFAT (nuclear factor of activated T cells), el cual también regula la actividad de la b1-integrina y de marcador 8 del endotelio tumoral (TEM8), los cuales forman complejos con el VEGF-R2. Por lo tanto, los tratamientos que actúen a estos niveles, ya sea interfiriendo la unión con el receptor (VEGF-VEGF.R2) o con la liberación de b1-integrina o TEM8, alterarían la actividad de las células endoteliales, disminuirían el proceso de proliferación y por tanto disminuirían el crecimiento de los hemangiomas. El NFAT también es un inductor de la secreción de metalo-proteinasa 9 (MMP-9), la cual induce angiogénesis en células endoteliales de la microvasculatura humana.^{13,14}

Desde el punto de vista histológico los hemangiomas se caracterizan por la presencia de luces vasculares con un endotelio activo con numerosas mitosis en la fase de proliferación. El endotelio de los hemangiomas tiene características inmunohistoquímicas diferentes del endotelio normal de la piel y es más parecido al endotelio placentario.¹⁵ Otros marcadores que se hallan presentes en los hemangiomas y en los vasos placentarios son la merosina, el antígeno Lewis Y, y el receptor de la FC de baja afinidad (FcYRII). Estos hallazgos han llevado a plantear si los hemangiomas pueden representar "embolias" placentarias o si son el resultado de un precursor endotelial aberrante.¹⁵

TRATAMIENTO

En relación con los HI no complicados, el enfoque actual está experimentando un cambio hacia una actitud terapéutica más activa, si bien todavía persiste la postura de "esperar y ver" en muchos casos. Esta decisión puede estar justificada por el carácter benigno y la tendencia natural a la involución espontánea. Sin embargo, un porcentaje elevado de pacientes requerirá algún tipo de intervención al finalizar el período de involución, consecuencia de una regresión incompleta. La dificultad para predecir en cada caso particular la duración del periodo de involución, así como el grado que alcanzará, justifica adoptar una actitud activa en edades tempranas.¹⁶

Los hemangiomas localizados en los párpados pueden producir ptosis, estrabismo y anisometropía. El resultado final de un hemangioma no tratado que obstruya el campo visual es ambliopía por privación, secundario a la obstrucción del eje visual. En niños menores de 2 años, dos semanas de privación visual pueden llevar a déficit visual cortical permanente¹⁰ y esto es lo que se trata de prevenir con intervenciones tempranas. El tratamiento médico en estos casos debe ser sistémico y

el manejo se debe realizar en forma conjunta con un oftalmólogo, para prevenir la pérdida visual permanente.

Mientras las sofisticadas investigaciones se centran en el entendimiento de los mecanismos celulares y moleculares que contribuyen al crecimiento e involución de los hemangiomas, un día en forma fortuita aparece el control del crecimiento de los hemangiomas con el uso del propanolol.^{11,13} El uso de este betabloqueador no selectivo en esta población se dio inicialmente como tratamiento de la hipertensión que algunos pacientes desarrollaban por el uso de los esteroides orales. Los médicos tratantes vieron que al iniciar el propanolol para la hipertensión, los hemangiomas

mejoraban notablemente (dosis de 2 a 3 mg/Kg/día). Por estas observaciones nació la opción de tratar estos pacientes con propanolol y se han reportado buenos resultados con esta intervención. La menor cantidad de efectos secundarios asociados al uso del propanolol, en especial cuando se compara a los vistos con esteroides, hacen muy atractivo su uso, y en muchos centros el propanolol está desplazando el uso de esteroides como primera línea de tratamiento en HI.¹⁷

Leaute Labreze y otros, en una pequeña serie de casos de infantes con hemangioma, documentan una mejora dramática luego del tratamiento con propanolol oral.¹¹ Interessantemente, esta respuesta observada era descubierta en un esfuerzo por tratar los efectos cardíacos adversos que desarrollaron como resultado de las altas dosis de corticosteroides sistémico. La serie de 11 pacientes incitó a muchos dermatólogos pediátricos para prescribir propanolol para los infantes con lesiones de alto riesgo. Desgraciadamente, el informe no incluyó una discusión en los detalles de arranque y supervisión de la terapia con propanolol, o los riesgos potenciales que pueden ser distintos en esta población de pacientes. El riesgo más común son los efectos adversos hemodinámicos del propanolol, tales como la bradicardia y la hipotensión.¹⁸

Recientes informes reportan el uso exitoso de propanolol como una modalidad relativamente segura en la dirección de hemangiomas el exitoso uso del propanolol por *Leaute Labreze* ha revolucionado el manejo del hemangioma infantil.¹¹ A pesar de estos éxitos, han habido algunas preocupaciones sobre los efectos secundarios del uso del propanolol en estos infantes.¹⁹

El propanolol ha sido utilizado para tratar condiciones cardíacas de forma segura en niños durante más de 40 años. Dosis tan altas como 1 200 mg en un día, accidentalmente ingerida en un niño de 3 años, se había publicado sin reacciones adversas.¹⁹

Hay numerosas publicaciones que muestran la seguridad de propanolol en la edad infantil, sin que se hayan constatado casos de muertes o complicaciones graves.²⁰ Tampoco hay hasta la fecha ninguna complicación grave en niños con HI tratados con β -bloqueantes, por lo que puede afirmarse que es un fármaco seguro.²⁰ El propanolol puede ser una buena alternativa para HI en localización periorbitaria. En la mayoría de los artículos se menciona la rapidez de su acción, ya que objetiva cambios notables en el tamaño en las primeras 48-72 h de iniciarlo.²⁰ En la primera publicación se incluyeron 11 pacientes con respuesta clínica muy llamativa. Estos resultados han ido confirmándose en posteriores series clínicas y en casos aislados publicados. Solo los HI parecen responder al propanolol.²¹ No responden los hemangiomas congénitos (NICH), ni el angioma en penacho (JCLG, observaciones no publicadas) ni lesiones vasculares de otro tipo como el granuloma piógeno, que son Glut-1 negativos.²²

Basándose en la buena respuesta al propranolol oral, cabría preguntarse si su aplicación tópica es eficaz para los casos de HI de pequeño tamaño, de tipo superficial. La primera publicación recoge una serie de 6 pacientes con hemangiomas superficiales tratados con propranolol tópico, con una respuesta buena.²³ Posteriormente se han publicado casos aislados.

La dosis indicada de propranolol varía según las series, y es lo más habitual una pauta de 1-3 mg/kg/día, repartida 3 veces al día.²⁴ En general se recomienda mantener la medicación hasta que finalice la fase proliferativa o hasta los 12 meses de edad. En la

práctica diaria se suspende de forma brusca el tratamiento, sin detectar ninguna anomalía.

Solo cabe mencionar que estos fármacos no están libres de efectos adversos como: bradicardia, hipotensión e hipoglucemia como los más relevantes, motivo por el cual debe fraccionarse la dosis y debe indicarse a los familiares que la administración con alimentos es obligatoria. Parece más lógico educar a los padres para que reconozcan tanto los síntomas iniciales asociados a la hipoglucemia —como sudoración, temblor, taquicardia y hambre— como las manifestaciones tardías como estupor, letargia, apneas, epilepsias, alimentación pobre, pérdida de conciencia e hipotermia. Dentro de los efectos secundarios digestivos descritos se encuentra la diarrea y el reflujo.

CONCLUSIONES

Se considera necesario el reporte de esta experiencia y su difusión en el mundo de nuestros pediatras, ya que son ellos los receptores iniciales de estos pacientes, y sus indicaciones oportunas son vitales para iniciar un tratamiento precoz en casos necesarios.

Los β -bloqueantes constituyen el tratamiento de elección de los HI. Hay todavía muchas cuestiones controvertidas, como por ejemplo, la dosis óptima, el tipo de β -bloqueante más eficaz o la monitorización necesaria durante el tratamiento, entre otras. Aunque se han descrito efectos secundarios aislados, se puede afirmar que es un tratamiento seguro en la edad pediátrica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008;25(2):168-73.
2. Boye E, Jinnin M, Olsen BR. Infantile hemangioma: challenges, new insights, and therapeutic promise. *J Craniofac Surg* 2009;20 (Sup 1):678-84.
3. Schwartz RA, Sidor MI, Musumeci ML, Lin RL, Micali G. Infantile haemangiomas: a challenge in Paediatric Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:631-8.

4. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin S, Garzón MC, et al. Growth Characteristics of Infantile Hemangiomas: Implications for Management. *Pediatrics*. 2008;122(2):360-7.
5. Escutia Muñoz B, Febrer Bosch I. Tratamiento médico de los hemangiomas. *Piel*. 2002;17(3):139-44.
6. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics*. 2006;117(3):698-703.
7. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangioma: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118(3):882-7.
8. Weiss AH, Kelly JP. Reappraisal of astigmatism induced by periocular capillary haemangioma and treatment with intralesional corticosteroid injection. *Ophthalmology*. 2008;115(2):390-7.
9. Momtchilova M, Pelosse B, Diner PA, Vazquez MP, Laroche L. Amblyopie et hemangiome orbito-palpebral capillaire chez le jeune enfant: depistage et evolution pre et post-chirurgicale. *J Fr Ophtalmol* 2004;27(10):1135-40.
10. Frank RC, Cowan BJ, Harrop AR, Astle WF, McPhalen DF. Visual development in infants: visual complications of periocular haemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(1):18.
11. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe haemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2649-51.
12. Dubois J, Patriquin HB, Garel L, Powell J, Filiatrault D, David M, et al. Soft-tissue hemangiomas in infants and children: diagnosis using Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171(1):247-52.
13. Sans V, Dumas de la Roque E, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for Severe Infantile Hemangiomas: Follow-Up Report. *Pediatrics* 2009;124(3):e423-e431.
14. Boscolo E, Bischoff J. Vasculogenesis in infantile hemangioma. *Angiogenesis*. 2009;12(2):197-201.
15. North PE, Waner M, Brodsky MC. Are infantile hemangioma of placental origin? *Ophthalmology*. 2002;109(2):223-4.
16. Sánchez Carpintero I, Waner M, Mihm MC. Hemangiomas infantiles. En: Torres Losada V, Camacho FM, Sober A, Mihm MC, Sánchez Carpintero I, editores. *Dermatología Práctica Ibero-latinoamericana*. Cali: Ediciones Nieto; 2005. p. 1284-305.
17. Denoyelle F, Leboulanger N, Enjolras O, Harris R, Roger G, Garabedian EN. Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(8):1168-72.

18. Hoffman BB. Adrenoceptor antagonist drugs. In: Katzung BG, ed. Basic and clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill; 2007. p. 147-58.
19. Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol Treatment for hemangioma of infancy: risk and recommendations. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(5):610-14.
20. Jadhav VM, Tolat SN. Dramatic response of propranolol in hemangioma: report of two cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(6):691-4.
21. Buckmiller LM, Munson PD, Dyamenahalli U, Dai Y, Richter GT. Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center. *Laryngoscope.* 2010;120(4):676-81.
22. Truong MT, Perkins JA, Messner AH, Chang KW. Propranolol for the treatment of airway hemangiomas: a case series and treatment algorithm. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(9):1043-8.
23. Bonifazi E, Colonna V, Mazzotta F, Balducci G, Laforgia N. Propranolol in rapidly growing hemangiomas. *Eur J Ped Dermatol.* 2008;18(2):185-92.
24. Tan ST, Itinteang T, Leadbitter P. Low-dose propranolol for infantile haemangioma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(3):292-9.

Recibido: 28 de diciembre de 2012.

Aprobado: 05 de febrero de 2013.

Dra. *Milagros Danieyis Dorrego Oduardo*. Instituto Cubano de Oftalmología «Ramón Pando Ferrer». Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41 Marianao, La Habana, Cuba. Correo electrónico: teresitaj.mendez@infomed.sld.cu