

Tratamiento con propranolol en hemangioma facial de alto flujo

Onésimo Zaldívar-Reyna,* Iván Parra-Soto,* Luis Ignacio Guerrero-Ruiz,* Gerardo Gil-Hernández,** César Alí Orozco-Cervantes,** Claudia Yasmín Díaz-Aguilar,** Claudia Marina Estrada-Chávez**

RESUMEN

Introducción. Los hemangiomas son tumores vasculares de naturaleza benigna que se presentan con mayor frecuencia en la infancia; siendo el tumor benigno más común, tienen predominio en el sexo femenino. Se caracterizan por un rápido crecimiento durante el primer año de vida y una regresión lenta. Se componen de células endoteliales clonales asociadas a células dendríticas y mastocitos. La mayoría se encuentra en la cabeza y cuello y, en general, no causan problemas, las indicaciones para el tratamiento son la afección ocular, compromiso de la vía aérea, la presencia de ulceración, el deterioro funcional o una combinación de los anteriores. Las opciones de tratamiento incluyen el uso de esteroides, agentes quimioterapéuticos, la escleroterapia, embolización, la criocirugía, láser, la cirugía de reducción de volumen y la escisión quirúrgica. La literatura reporta regresión con la terapia a base de propranolol. El mecanismo de acción de propranolol no se conoce claramente, se ha propuesto que induce vasoconstricción y apoptosis de células endoteliales capilares. Interfiere con los mecanismos proangiogénicos que participan en la fase proliferativa regulando a la baja el VEGF y bFGF. También hay datos publicados que indican un papel selectivo de propranolol en la inhibición de la expresión de la MMP-9 y HBMEC, éstos juegan un papel estructural y funcional en la angiogénesis del tumor, aumentando el efecto anti-angiogénico de propranolol. **Caso clínico.** Masculino de 58 años de edad, con presencia de tumoración de 3 x 3 cm de manera inicial con crecimiento progresivo hasta afectar toda la hemicara izquierda durante ocho años de evolución que requirió sutura por episodio de sangrado, antibióticos y analgésicos, presentando tres eventos de sangrado espontáneo, los cuales ameritaron hospitalización. Se tomó TAC, reportando malformación vascular de alto flujo lado izquierdo de la cara comunicada con la vasculatura del lado derecho, con lesión dependiente de carótida externa. Se tomó biopsia de la lesión, reportando negativo a malignidad con imposibilidad de tratamiento estándar (quimioterapia, radioterapia, quirúrgico o intervencionismo). Se decidió tratar con propranolol (1 mg/kg/día) mostrando mejoría significativa, al primer mes, menor inflamación, aumento de la hemoglobina, ausencia de datos de infección, con mejoría del cuadro y posibilidad de apertura ocular. **Conclusiones.** El tratamiento con propranolol es un tratamiento relativamente nuevo, la mayoría de los reportes registrados se ha utilizado en niños, con dosis similares a la utilizada en este caso. El uso de propranolol para el tratamiento de lesiones vasculares es seguro, con buenos resultados y su uso puede evitar los efectos secundarios comunes del uso de esteroides en dosis altas prolongadas, además siempre puede recurrirse a él como medida de rescate en casos complejos como el presentado en este artículo. El tratamiento con propranolol provoca una rápida detención de la proliferación y promueve la regresión del hemangioma problemático con un buen perfil de seguridad.

Palabras clave: Hemangioma, malformaciones vasculares, tratamiento con propranolol.

ABSTRACT

Introduction. Hemangiomas are vascular benign tumors that occur most frequently in childhood; being the most of the benign tumors, with more predominance in females. They are characterized by rapid growth during the first year of life and a slow regression. They comprise of endothelial clonal cells associated with dendritic and mast cells. Most are found in head and neck and usually do not cause problems, indications for treatment are ocular involvement, airway compromise, presence of ulceration, functional impairment or a combination of the above.

* Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Juárez de México.
** Residente de Cirugía General, Hospital Juárez de México.

Treatment options include: steroids, chemotherapeutic agents, sclerotherapy, embolization, cryosurgery, laser surgery, debulking and surgical excision. Literature reports regression based in therapy with propranolol. The mechanism of action of propranolol is not clearly understood, it has been proposed that induce vasoconstriction and capillary endothelial cell apoptosis. Interferes with pro-angiogenic mechanisms involved in the proliferative phase, leading to down regulation of factors such as VEGF and bFGF. There are also published data that indicated a selective role of propranolol in the inhibition of expression of MMP-9 and HBMEC these play a structural and functional role in tumor angiogenesis by increasing the anti-angiogenic effect of propranolol. **Case report.** Male of 58 years old, with the presence of tumor at the beginning of 3 x 3 cm on the left hemiface with hematic secretion that required stitching, antibiotic and analgesic management, with 8 years of evolution and progressive growth of lesion that involved all left hemiface, presenting three events of spontaneous bleeding that required hospitalization because of the anemia, TAC reports a high flow vascular malformation on the left face connected to the right side vasculature, depending to the external carotid. Biopsy of the lesion was negative for malignancy, we decided to treat with propranolol (1 mg/kg/day) showing significant improvement in the first month, less inflammation, increasing the hemoglobin, with no evidence of infection, and with improved of eye opening. **Conclusions.** Treatment with propranolol is a relatively new. In most of the reports it has been used in children, with similar dosage used in this case. The use can avoid the common side effects of steroids in high doses, also can always resort to it as a rescue measure in complex cases like the one presented in this article. Treatment with propranolol causes a rapid arrest of proliferation and promotes regression of problematic hemangioma with a good safety profile.

Key words: Hemangioma, vascular malformations, hemangioma treatment with propranolol.

INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas son tumores vasculares de naturaleza benigna que se presentan con mayor frecuencia en la infancia siendo el tumor benigno más común en este grupo etario,^{1,2} tienen predominio en el sexo femenino con relación 4:1 y en recién nacidos prematuros, presentando una relación inversamente proporcional al peso.^{3,4} Se caracterizan por un rápido crecimiento durante el primer año de vida (la proliferación de fase) y una regresión lenta, que por lo general se completa en siete a 10 años de edad (fase involutiva).²

Se componen de una mezcla de células endoteliales clonales asociadas a células dendríticas y mastocitos. Se han estudiado dos factores proangiogénicos, el factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).⁵⁻⁷

La mayoría de los hemangiomas se encuentra en la cabeza y cuello, aunque se pueden presentar en el tronco y las extremidades con menos frecuencia.² La mayoría de hemangiomas no causan problemas; sin embargo, aproximadamente 10% requiere tratamiento, causando morbilidad significativa.^{2,8} Las indicaciones para el tratamiento son la afección ocular, compromiso de la vía aérea, la presencia de ulceración, el deterioro funcional o una combinación de los anteriores.²

Las opciones de tratamiento incluyen esteroides intralesionales y sistémicos, agentes quimioterapéuticos (ciclofosfamida, vincristina e interferón-alfa); escleroterapia,

embolización, criocirugía, láser o la cirugía de reducción del volumen, además de escisión quirúrgica.^{9,10} Actualmente la literatura reporta que aproximadamente 91.6% de los pacientes documenta la regresión con la terapia a base de propranolol, éste ha demostrado recientemente una gran promesa como una terapia sistémica efectiva.²

El propranolol es un bloqueador beta no selectivo, disponible para el tratamiento de arritmias, hipertensión arterial, tetralogía de Fallot, tirotoxicosis, síndrome de QT largo, insuficiencia cardíaca.² Tiene una biodisponibilidad oral cercana a 26%, se elimina de manera hepática y tiene una vida media de 4-5 h.⁴

En 2008 Leaute-Labreze y cols. reportaron como hallazgo incidental una regresión de un hemangioma facial en un niño en tratamiento con propranolol para miocardiopatía hipertrófica obstructiva,¹¹ a partir de este informe se han publicado múltiples artículos en relación con el uso del propranolol para la involución de los hemangiomas.

El mecanismo de acción de propranolol en hemangioma no se conoce claramente; sin embargo, el mecanismo propuesto es que induce vasoconstricción y apoptosis de células endoteliales capilares. También interfiere con los mecanismos de proangiogénicos que participan en la fase proliferativa regulando a la baja el VEGF y bFGF. También hay datos publicados que indican un papel selectivo del propranolol en la inhibición de la expresión de la MMP-9 (enzima degradante de matriz extracelular y angiogénica) y HBMEC (células endoteliales microvasculares del cerebro

humano); éstos juegan un papel estructural y funcional en la angiogénesis del tumor, aumentando el efecto anti-angiogénico de propranolol.^{5,9}

No existen dosis establecidas sobre el uso de propranolol para el tratamiento en esta patología; sin embargo, se sugiere un rango de 1 a 3 mg/kg/día. Se sugiere que una buena respuesta al tratamiento puede estar relacionada con la dosis (dosis máxima de seguridad 3 mg/kg/día). Algunos estudios recomiendan usar la escalada gradual de la dosis y un estrecho seguimiento durante los primeros días de tratamiento con el fin de minimizar el riesgo de efectos adversos.^{9,12} Los efectos secundarios del propranolol son bien conocidos e incluyen bradicardia transitoria, hipotensión, hipoglucemia, hiperpotasemia, diarrea y broncoespasmo en pacientes susceptibles, además de hiperhidrosis, extremidades frías y diarrea.^{9,13,14} Estos efectos secundarios pueden estar asociados con las formulaciones líquidas de propranolol vía oral, que contienen diversas cantidades de manitol, propilenglicol, sorbitol, etanol y bencilo alcohol.¹⁵

CASO CLÍNICO

Masculino de 58 años de edad. Inició padecimiento con presencia de tumoración de 3 x 3 cm, aproximadamente a 6 cm de comisura labial, cerca de rama ascendente del maxilar inferior lado izquierdo, presentó secreción espontánea hemática que ameritó sutura, antibióticos



Figura 1. Lesión en hemicara izquierda, deformante con sitios de sangrado activo de tipo arterial, con zonas de necrosis y abscesos múltiples, edema que imposibilitaba la apertura palpebral.

y analgésicos durante ocho años de evolución. Posteriormente, presentó otros dos eventos de sangrado espontáneo, las cuales ameritaron hospitalización por anemia, con cifras de hemoglobina < 6 mg/dL. Acudió por tercer evento de sangrado con lesión deformante en cara de aspecto exófitico, nodular, tortuoso con sitios de sangrado activo de tipo arterial, con zonas de necrosis y abscesos múltiples, además de edema que lo imposibilitaba para la apertura palpebral (Figura 1), por lo que se decidió hospitalización, hemotransfusión, impregnación antibiótica y apoyo nutricional. Posteriormente, por sospecha de



Figura 2. Reconstrucción 3D de TAC de cráneo vista frontal, se aprecia malformación vascular dependiente de carótida izquierda con comunicación al lado derecho.

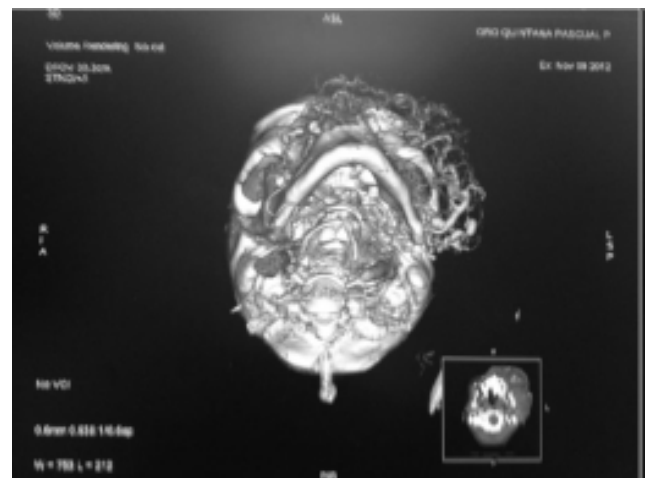


Figura 3. Vista inferior de reconstrucción 3D de TAC de cráneo.



Figura 4. Paciente al mes de recibir tratamiento, ya sin edema, con apertura ocular, con escasas zonas de necrosis

patología maligna vascular, se tomó TAC (Figuras 2 y 3) donde se reportó malformación vascular de alto flujo del lado izquierdo comunicada con lado derecho, dependiente de carótida externa; se tomó biopsia de la lesión, reportándose como negativo a malignidad. Paciente con imposibilidad de tratamiento a base de quimioterapéuticos o radioterapia, quirúrgico o intervencionismo, se decidió tratar con propranolol (1 mg/kg/día) con mejoría significativa. Al primer mes ya sin inflamación, aumento de la hemoglobina, ausencia de datos de infección (Figura 4), mejoría del cuadro y posibilidad de apertura ocular. Se decidió egreso y seguimiento por Consulta Externa (Figura 5).

CONCLUSIONES

Existen diversos tipos de malformaciones vasculares y con gran variedad de tamaño, se pueden localizar en toda la economía del cuerpo. Las grandes, localizadas en cara, son de difícil manejo, como en el caso presentado, aún más cuando reciben flujo de lado contralateral. Tratamientos como radioterapia ya se han desechado por sus complicaciones y pocos beneficios, el tratamiento por medio de radiología intervencionista está limitado a lesiones pequeñas y disponibilidad de los materiales para embolizar, los cuales son caros, como el ónix. El tratamiento quirúrgico llega a dar resultados en lesiones aisladas o de moderada complejidad, siempre con la intención de disminuir

el aporte sanguíneo a esta zona. El tratamiento con propranolol es un tratamiento relativamente nuevo, la mayoría de los reportes registrados se ha utilizado en niños, con dosis similares a la utilizada en este caso. El uso de propranolol para el tratamiento de lesiones vasculares tal vez no sea el de primera instancia, pero es seguro, con buenos resultados y siempre puede recurrirse a él como medida de rescate en casos complejos como el presentado en este artículo. El propranolol es una alternativa terapéutica atractiva, ya que su uso puede evitar los efectos secundarios comunes del uso de esteroides en dosis altas prolongadas y tienen respuesta significativa y rápida. El tratamiento con propranolol provoca una rápida detención de la proliferación y promueve la regresión de hemangioma problemático con un buen perfil de seguridad.

REFERENCIAS

1. Zimmermann AP, Wiegand S, Werner JA, Eivazi B. Propranolol therapy for infantile haemangiomas: Review of the literature. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2010; 74(4): 338-42.
2. 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.
3. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999; 341(3): 173-81.
4. Kramer D, et al. Propranolol en el tratamiento de los hemangiomas de la infancia. *Rev Chil Pediatr* 2010; 81(6): 523-30.
5. Xiao Q, Li Q, Zhang B, Yu W. Propranolol therapy of infantile hemangiomas: efficacy, adverse effects, and recurrence. *Pediatr Surg Int* 2013; 29(6): 575-81.
6. Werner JA, Dünne AA, Lippert BM, Folz BJ. Optimal treatment of vascular birthmarks. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 745-56.
7. Nguyen J, Fay A. Pharmacological therapy for periorcular infantile haemangiomas: a review of the literature. *Semin Ophthalmol* 2009; 24: 178-84.
8. Starkey E, Shahidullah H. Propranolol for infantile haemangiomas: a review. *Arch Dis Child* 2011; 96(9): 890.
9. Chung SH, et al. Successful and safe treatment of hemangioma with oral propranolol in a single institution. *Korean J Pediatr* 2012; 55(5): 164-70.
10. Pandey A, Gangopadhyay AN, Upadhyay VD. Evaluation and management of infantile hemangioma: an overview. *Ostomy Wound Manage* 2008; 54: 16-8, 20, 22-6, 28-9.
11. Leaute-Labreze C, de la Roque ED, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2649-51.
12. Holmes WJ, Mishra A, Gorst C, Liew SH. Propranolol as first-line treatment for rapidly proliferating infantile haemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; 64: 445-51.



13. Rosbe KW, Suh KY, Meyer AK, Maguiness SM, Frieden IJ. Propranolol in the management of airway infantile hemangiomas. Arch OtolaryngolHead Neck Surg 2010; 136: 658-65.
14. Frieden IJ, Drolet BA. Propranolol for infantile hemangiomas: promise, peril, pathogenesis. Pediatr Dermatol 2009; 26: 642-4.
15. Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. Pediatr Dermatol 2009; 26: 610-4.

Solicitud de sobreiros:

Dr. César Alí Orozco-Cervantes
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160
Col. Magdalena de las Salinas
Del. Gustavo A. Madero
C.P. 07760, México D.F.
Tel.: 5747-7560
Correo electrónico: rasec102@hotmail.com
onezalre@aol.com