

HEMANGIOMA HEPÁTICO INFANTIL TRATADO CON PROPRANOLOL

José Martín Palacios Acosta, Vanessa Carrasquel Valecillos, Elizabeth Jaramillo Cruz, Diego Herrera Ojeda.

Departamento de cirugía pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría

Resumen

INTRODUCCIÓN: El hemangioma hepático infantil (HHI), considerado una neoplasia proliferativa, tiene una frecuencia de 10% en neonatos con masas hepáticas. La intención de este trabajo es mostrar la experiencia del uso de propranolol en pacientes con esta patología en el Instituto Nacional de Pediatría.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, en donde se revisaron los expedientes clínicos y radiológicos de los pacientes con HHI entre 2007-2013, tratados con propranolol vía oral a dosis de 2.2 mg/kg/día. Se dió seguimiento desde su inicio con ultrasonido, tomografía computarizada y electrocardiograma en forma periódica, para evaluar su respuesta.

RESULTADOS: Se evaluaron 7 niños con HHI, 5 (71%) niñas y 2 (29%) niños, con edad promedio al diagnóstico de 2.8 meses. En 6 casos se sospecho al encontrar una masa abdominal palpable. Con el tratamiento mencionado, se obtuvo disminución del tamaño de las lesiones en 5 casos, los dos restantes requirieron embolización. Se administró el tratamiento por aproximadamente un año. Un sólo caso presentó síndrome de Kasabach-Merritt y posterior a falla multiorgánica, falleció 2 meses después de iniciado el tratamiento. Hasta la fecha no hay recidivas.

DISCUSIÓN: El Propranolol ha demostrado su utilidad como tratamiento de pacientes con HHI; siendo seguro y con escasos efectos secundarios.

PALABRAS CLAVE: Hemangioma, infantil, recién nacido (Hemangioma, Newborn, infantile)

PELÍCULA 3.2

PRESENTACION XLVII CONGRESO



Da Click para VER LA PRESENTACION

Correspondencia Dra. Vanessa Carrasquel Valecillos

vcarrasquel77@gmail.com

INFANTILE HEPATIC HEMANGIOMA TREATED WITH PROPRANOLOL

Abstract

INTRODUCTION: Infantile hepatic hemangioma (IHH), It is considered a proliferative neoplasia, has a frequency of 10% in neonates with hepatic masses. The aim of this paper is to show the experience of the use of propranolol in patients with IHH in a 3rd level center.

MATERIALS AND METHODS: This is a case series, in which we reviewed the clinical and radiological records of patients with HHI between 2007-2013, treated with VO Propranolol at 2.2 mg/kg/day. They were followed with ultrasound and computed tomography and electrocardiogram periodically, to evaluate their response.

RESULTS: 7 children with IHH, 5 (71%) girls and 2 boys (29 %), mean age at diagnosis of 2.8 months were evaluated. 6 cases had palpable abdominal mass. We obtained reducing the size of lesions in 5 cases. In 2 cases, embolization was required. Treatment was administered for about a year. A single case of Kasabach - Merritt syndrome and subsequent multiple organ failure. He died 2 months after starting treatment. We have no recurrences until the date.

DISCUSSION: Propranolol has proved useful as a treatment for patients with HHI; remain safe with few side effects.

KEY WORDS: Infantile hepatic hemangioma

INTRODUCCIÓN

Los tumores hepáticos tienen baja frecuencia en el periodo perinatal, desafortunadamente están asociados a un alto índice de morbilidad y mortalidad ⁽¹⁾.

El hemangioma hepático infantil (HHI), considerado una neoplasia proliferativa, que está conformada predominantemente por células endoteliales, tiene dos fases características, en una donde hay rápido crecimiento secundario a la proliferación celular y en la otra donde existe involución espontánea de la tumoración⁽²⁾. En el HHI, se describen dos formas de presentación, la tipo 1 donde el tumor es proliferativo con un potencial maligno, el cual no involuciona espontáneamente y el tipo 2, que representa una malformación vascular que puede o no involucionar ⁽²⁻³⁾.

El término HHI se refiere a un hemangioendotelioma ya que el comportamiento clínico y biológico es muy parecido al de los hemangiomas infantiles que afectan la piel y otras partes del cuerpo ⁽⁴⁾.

La mayoría de los HHI tienen un comportamiento benigno, pero algunos pueden afectar órganos vitales y ocasionar falla orgánica por insuficiencia cardíaca secundaria a cortocircuitos arteriovenosos hepáticos y poner en riesgo la vida. Los HHI representan 10% de todas las masas hepáticas primarias en niños⁽⁴⁻⁵⁾.

En junio del 2008 en forma casual se observó que el propranolol causaba regresión en la proliferación de los hemangiomas en

recién nacidos con enfermedad cardiovascular tratados con este fármaco ⁽⁵⁻⁷⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, donde se revisaron los expedientes clínicos y radiológicos de los pacientes que presentaron el diagnóstico de hemangioma hepático infantil en el Instituto Nacional de Pediatría durante un periodo de enero de 2007 a diciembre de 2013. Donde se identificaron siete pacientes los cuales fueron manejados con propranolol a dosis de 2.2 mg/kg/día, vía oral durante un período de un año. Se excluyeron todos aquellos pacientes que fueron manejados con otra modalidad de tratamiento.

La recolección de datos incluyó sexo, edad, sintomatología y presencia o no de insuficiencia cardíaca congestiva.

Los datos de laboratorio (tomados al inicio y durante el seguimiento), fueron: biometría hemática completa, nivel de alfa-feto proteína y pruebas de función hepática.

También se registró los estudios de gabinete iniciales y de seguimiento como fueron la radiografía simple de abdomen, el ultrasonido abdominal, la tomografía axial computarizada (TAC) y electrocardiograma.

Se realizó una revisión periódica a cada caso para evaluar la mejoría clínica y radiológica como respuesta al tratamiento.

RESULTADOS

En el periodo de seis años (2007–2013) se presentaron 7 niños con diagnóstico HHI los cuales fueron tratados con propranolol, 5 pacientes correspondieron al sexo femenino (71%) y 2 (29%) al sexo masculino.

La edad promedio al diagnóstico fue de 2.8 meses. Seis casos fueron diagnosticados durante la exploración física al evidenciar durante la misma la presencia de hepatomegalia, cuatro de ellos en el periodo de recién nacido, dos en el período de lactante y un

caso se estableció el diagnóstico en forma prenatal por ultrasonido obstétrico al séptimo mes de gestación (Tabla I).

En la exploración física todos presentaron masa abdominal palpable, en cinco casos se evidenció además la presencia de hemangiomas cutáneos y dos presentaban distensión abdominal. Cinco niños cursaron asintomáticos, uno tuvo periodos de estreñimiento, y otro curso con anorexia y disnea (Figura 1).

TABLA 1 Datos Demográficos

| CASO | SEXO | EDAD AL DIAGNÓSTICO | MÉTODO DE DIAGNÓSTICO | EDAD ACTUAL |
|------|------|---------------------|------------------------------|---------------------------------|
| 1 | F | Al nacimiento | Clínica + Gabinete | 24 meses |
| 2 | M | 7° mes de embarazo | Ultrasonido obstétrico | 19 meses |
| 3 | F | Al nacimiento | Clínica + Gabinete + Biopsia | 21 meses |
| 4 | F | 14 meses | Clínica + Gabinete | 48 meses |
| 5 | M | 8 meses | Clínica + Gabinete + Biopsia | 42 meses |
| 6 | F | Al nacimiento | Clínica + Gabinete | 5 meses |
| 7 | F | Al nacimiento | Clínica + Gabinete | Defunción a los 2 meses de edad |

Cinco niños cursaron con patologías asociadas: hidronefrosis bilateral, cardiopatías congénitas, insuficiencia pulmonar, absceso hepático e hipertensión portal. Solo dos niños, no tuvieron patologías agregadas.

En los resultados de biometría hemática se observó nivel bajo de hemoglobina y hematocrito en tres niños, plaquetopenia y leucopenia en uno. El nivel de alfa feto proteína se encontró elevado en seis pacientes. En las pruebas de función hepática el nivel de aspartato

FIGURA 7 Niña con hemangiomas

cutáneos en zona frontal, antebrazo izquierdo, muslo derecho, pierna derecha y glúteo derecho.



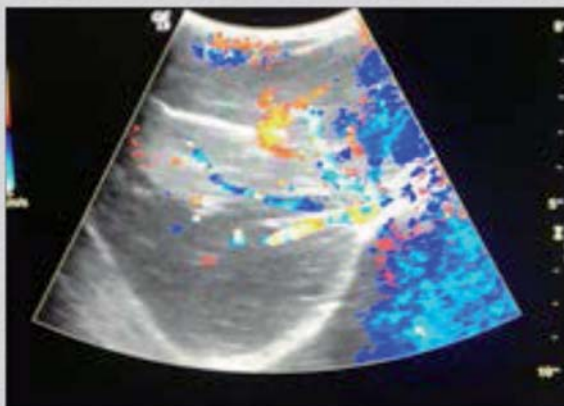
aminotransferasa, fue normal en todos los casos. Hubo elevación de alanino aminotransferasa en dos casos y en dos niñas presentaron elevación de bilirrubina total.

En el estudio de radiografía simple de abdomen el hallazgo más relevante fue masa abdominal con desplazamiento de asas intestinales hacia el lado contralateral.

El dato característico en el ultrasonido abdominal simple fue la presencia de una tumoración de origen vascular de aspecto heterogéneo de forma redonda a nivel hepático. En cuatro casos afectó ambos lóbulos, en dos casos sólo afectó el lóbulo izquierdo y en un caso el lóbulo derecho (figura 2).

FIGURA 8 Ultrasonido.

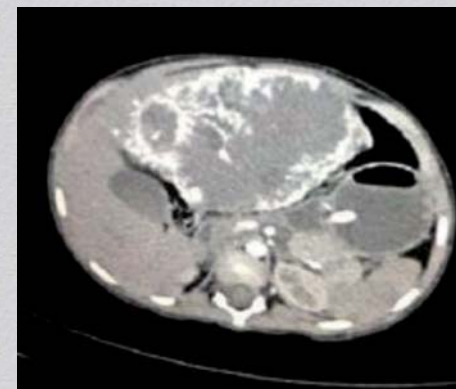
Áreas de mayor y menor ecogenicidad correspondientes a estructuras vasculares tortuosas y dilatadas



En la TAC simple de abdomen, se observó parénquima hepático heterogéneo, aumento de tamaño hepático a expensas de lesión vascular, el segmento VII fue el que en la mayoría de los casos estuvo implicado. En un niño se observó en la tomografía computarizada contrastada dilatación del calibre de los vasos suprahepáticos y portales (figura 3).

FIGURA 9 Tomografía computarizada.

Observe vascularización anormal hepática de predominio periférico.



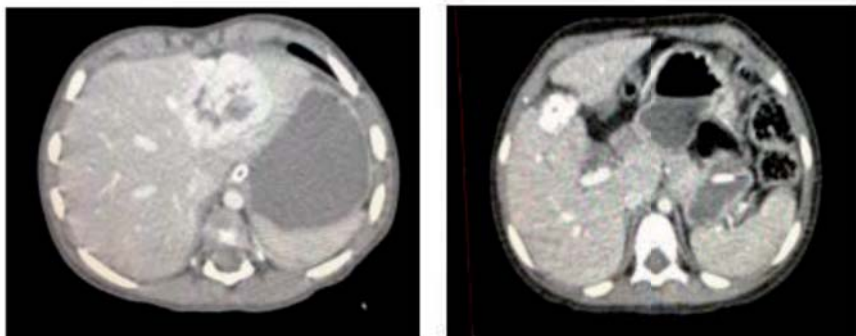
Se realizó seguimiento de los niños mediante tomografía computarizada (figura 4), en promedio cada tres meses después de iniciado el tratamiento con propranolol, donde se evidenció en 6 pacientes necrosis de la lesión de manera central. En una niña se observaron solo cambios mínimos de la lesión.

Se les realizó valoración por parte del servicio de cardiología, donde se encontró una niña sin alteraciones electrocardiográficas, una con cardiopatía acianógena de flujo pulmonar aumentado, un niño con insuficiencia cardíaca congestiva, dos con dilatación auricular derecha y en dos casos hipertrofia ventricular derecha.

A dos niños se les tomó biopsia hepática, ya que el diagnóstico no se pudo establecer por radiología, en el reporte de

FIGURA 10 Tomografía computarizada.

Se observa disminución del tamaño de malformación vascular hepática después de tratamiento con propranolol



histopatología de uno de ellos se demostró la presencia de HHI. En otro caso, la toma de biopsia fue insuficiente con reporte de tumor hepático con proliferación vascular inespecífica por lo que se sugirió una nueva biopsia, tomando en cuenta el riesgo de sangrado fatal se decidió el uso de propranolol como prueba diagnóstico-terapéutica.

Todos los niños fueron tratados con propranolol vía oral a dosis media de 2.2 g/kg/día. La duración del tratamiento fue en promedio de un año. Además a tres niños se les administró esteroide, dos con prednisona a 3mg/día y uno con metilprednisolona a 2mg/día.

En un caso se realizó como medida terapéutica embolización por la arteria hepática, debido a que se observó en la TAC de control

que no hubo disminución en las dimensiones del HHI, posterior a dicho procedimiento continuó con la administración de propranolol 4mg/kg/día y TAC de control. La evolución fue favorable, con disminución en el tamaño del tumor.

En una niña hubo aumento del volumen tumoral en un 30%, motivo por el cual se realizó embolización por la arteria hepática, y continuó el manejo con propranolol, no mostró disminución del tumor. Se decidió realizar embolización selectiva, y continuar manejo con propranolol 2mg/kg/día, más prednisona 2mg/kg/día. Dos meses después en la TAC de control se observó disminución de 1 cm de la masa tumoral.

Las complicaciones que se presentaron a lo largo del manejo fueron: un caso con insuficiencia cardíaca, uno con paro cardiorrespiratorio y uno con síndrome de Kasabach–Merritt.

Actualmente seis niños están en vigilancia, tienen disminución del tamaño tumoral, ningún caso tiene recaída, ni malignización.

El caso del paciente con síndrome de Kasabach–Merritt, presentó choque séptico e insuficiencia renal aguda, que fueron tratados a base de la administración de líquidos, antibióticos y hemodiálisis, posteriormente presentó falla multiorgánica y falleció 2 meses después de iniciado el tratamiento, a la edad de dos meses.

DISCUSIÓN

Los tumores hepáticos son poco frecuentes en el periodo perinatal. El hemangioma hepático infantil (HHI) es el principal,

seguido en orden de frecuencia por el hamartoma mesenquimal y el hepatoblastoma⁽¹⁾.

El término hemangioendotelioma fue acuñado por primera vez en 1982 por Weiss y Enzinger, quienes describieron unos tumores originados en las células endoteliales vasculares de comportamiento intermedio entre el hemangioma y el angiosarcoma. El término HHI se prefiere a hemangioendotelioma porque el comportamiento clínico y biológico es muy parecido al de los hemangiomas infantiles que afectan la piel y otras partes del cuerpo⁽⁷⁻⁸⁾.

El HHI es el tumor benigno más común del hígado en la edad pediátrica, representa 86% de estos en niños menores de 6 meses, el 30% se presenta en el primer mes de vida^(5,9). En nuestra serie de casos la presencia de HHI es del 71% antes de los seis meses de edad.

Es raro encontrar esta lesión en niños mayores de 3 años. Las niñas se afectan con mayor frecuencia, la relación reportada en la bibliografía es de 1.7–4:1 con respecto a los niños^(5,9), la nuestra es de 5:2, lo que concuerda con nuestra serie.

La sintomatología es variable e inespecífica. Lo más frecuente es que cursen asintomáticos, pero puede presentarse dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia y pérdida de peso. En esta serie cinco pacientes cursaron asintomáticos. Un subgrupo de hemangiomas cursan con síntomas debidos al tamaño de la lesión, la localización y el efecto hemodinámico que pueda

causar. Este subgrupo se asocia con insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, y síndrome abdominal compartamental⁽⁸⁻⁹⁾.

El síndrome de Kasabach Merritt ocurre en 1% de los niños con hemangiomas y tiene 50% de mortalidad a pesar de un tratamiento intensivo; este síndrome causa secuestro de plaquetas por el hemangioma y provoca coagulopatía por consumo. En esta serie una niña presentó el síndrome de Kasabach–Merritt, cursando con alteraciones hemodinámicas importantes, y a pesar del tratamiento falleció⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Los exámenes de laboratorio suelen estar alterados en la mayoría de los casos, la alfafetoproteína suele ser normal, a pesar que en esta serie estuvo elevada en seis niños. Los HHI tienen características de imagen y formas vasculares variables. El ultrasonido abdominal en los pacientes con HHI revela nódulos hipoecoicos o hiperecoicos con vías vasculares anormales y cortocircuitos. En la TC la imagen de los HHI son hipodensas⁽¹¹⁻¹²⁾.

El diagnóstico de HHI se hizo en base a las características clínicas y de imagen, solo en dos casos en donde los hallazgos encontrados no fueron certeros, fue necesario tomar biopsia hepática y hacer análisis histopatológico para su confirmación⁽¹³⁾.

Las opciones terapéuticas son múltiples en incluyen vigilancia sin tratamiento, esteroides, interferón alfa-2a, quimioterapia, radioterapia, quimioembolización, hormonoterapia; estas medidas están asociadas con efectos secundarios que incluyen

cardiomiopatía, diplejía espástica y complicaciones de catéteres venosos centrales. Otra alternativa es la resección de la malformación, y en caso de que el tratamiento médico y quirúrgico no tenga la respuesta esperada se puede realizar trasplante hepático^(8,4,14,15).

Las lesiones hepáticas vasculares que cursan sin síntomas usualmente pueden ser manejadas con un tratamiento conservador mediante el seguimiento por ultrasonografía para vigilar su regresión. En niños que presentan síntomas hemodinámicos está indicada la terapia con fármacos^(13,16,17).

El propranolol, como opción terapéutica, fue propuesto por la doctora Cristhine Léauté-Labrèze en su trabajo presentado en la Jornada Dermatológica de París, en diciembre del 2007 con buenos resultados^(5,16,18).

Posteriormente en el 2008 se presentó una serie de 18 pacientes en el 17th Workshop on Vascular Anomalies realizado en Boston, quienes fueron tratados con propranolol a 2 mg/kg diarios, y en todos hubo cambios en el color y tamaño de las lesiones a las 24 horas de comenzado el tratamiento^(16,19).

El propranolol es un fármaco antagonista no selectivo de los receptores beta adrenérgicos. Tiene una biodisponibilidad oral cercana a 26%, se elimina por vía hepática casi en su totalidad y tiene una vida media de 4 a 5 horas. Su seguridad ha quedado demostrada en diversos reportes, por lo que es ampliamente usado en pediatría para el manejo de diversas patologías tales como la hipertensión arterial, taquicardia supra ventricular,

síndrome de QT largo, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo y en la prevención de crisis anoxémicas en la Tetralogía de Fallot^(5,15,16,19).

El mecanismo de acción del propranolol en el tratamiento de los hemangiomas sigue siendo poco claro, sin embargo se postula que estimula la vasoconstricción, induce la apoptosis de las células endoteliales modificando la expresión de los genes del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y del factor de crecimiento fibroblástico básico (FGFb), así como una regulación en citoquinas hemodinámicas^(5,6,16,17).

Basado en la eficacia que tiene el propranolol (2–3 mg/kg/día), en el manejo de los hemangiomas cutáneos, este surgió como fármaco de primera línea en el tratamiento de las lesiones vasculares hepáticas^(13,17,18).

Existen reportes de una rápida respuesta al propranolol en un paciente que se presentó con HHI y que fue tratado inicialmente con esteroides sistémicos altas dosis y posteriormente vincristina y ciclofosfamida, sin una mejora significativa. Una semana después de comenzar el propranolol, se observó una respuesta clínica espectacular a pesar de la interrupción de los otros medicamentos⁽¹⁴⁾.

Pavlakovic reporta ocho pacientes con HHI, tres de los cuales estaban experimentando insuficiencia cardíaca fueron tratados con propranolol. Todos los pacientes reportados experimentaron mejoría clínica, radiológica, o ambas⁽¹⁹⁾.

En esta muestra, se describen siete pacientes que fueron diagnosticados con HHI, los cuales fueron manejados con propranolol, seis de ellos tuvieron mejora clínica y radiológica en promedio un año después de iniciado el tratamiento. Un paciente falleció debido a complicaciones hemodinámicas después de dos meses de tratamiento.

Podemos concluir que el uso de propranolol en los pacientes con HHI es efectivo, con resultados satisfactorios y escasos efectos colaterales. Sin embargo, es necesario grupos de seguimiento a largo plazo para ver su efectividad y evaluación de efectos secundarios.

BIBLIOGRAFIA

1. Isaacs H. Fetal and neonatal hepatic tumors. J Pediatr Surg. 2007;42:1797-803.
2. Falke DG, Exeni A, Vallone P, Boglione M, Serrani R, Rojas L, et al. Tumores benignos de hígado. Revista de Cirugía Infantil. Buenos Aires, Argentina; 1994. p. 85-8.
3. Leal N, Santamaría ML, Gámez M, Murcia J, Gutiérrez JCL, Larrauri J, et al. Hemangioendotelioma multifocal hepático infantil ¿ Es siempre un tumor benigno ? *. Cirugía Pediatr. 2004;17(1):8-11.
4. Valencia JCD, Elvir CAC, Aguilar JMR, Solórzano S, Marín JPA, Ramírez RM. Tratamiento de hemangioma hepático con alfa interferón. Informe de un caso. Acta Pediátrica México. 1998;19(4):171-6.
5. Sevilla EB, Viel VH. El propranolol revoluciona el tratamiento de los hemangiomas en la infancia The propranolol revolutionizes the treatment of hemangiomas in childhood. MEDISAN. 2013;17(7):2065-7.
6. Richter GT, Friedman AB. Hemangiomas and vascular malformations: current theory and management. International journal of pediatrics. 2012. p. 645-78.
7. Mhanna A, Franklin WH, Mancini AJ. Hepatic infantile hemangiomas treated with oral propranolol--a case series. Pediatr Dermatol. 2011;28(1):39-45.
8. Kassarian A, Zurakowski D, Dubois J, Paltiel HJ, Fishman SJ, Burrows PE. Infantile hepatic hemangiomas: clinical and imaging