

Algunas especificidades sobre los hemangiomas externos en niños

Some specificities on external hemangiomas in children

Dra. Lilia Esperanza Chércoles Cazate^I y Dr. Félix Javier Díaz Socarrás^{II}

^I Hospital Provincial Docente Clinicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Cardiocentro del Hospital Provincial Docente Clinicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Los hemangiomas son tumores vasculares benignos con características biológicas muy específicas en la infancia; estos se pueden localizar en órganos, y reciben el nombre de "internos", o en cabeza, cuello, tronco y extremidades, que son los denominados "externos", los cuales crecen a una velocidad variable. Con este trabajo se buscó exponer algunas particulares clinicoepidemiológicas de los hemangiomas externos, su clasificación, diagnóstico y evolución. Asimismo, se refieren aspectos relacionados con la efectividad del propranolol como propuesta terapéutica de primera elección en niños y se presentan los resultados de algunos autores al respecto, que en su mayoría convergen en cuanto a la aplicación de este medicamento como de primera línea.

Palabras clave: hemangioma, niños, propranolol, neoplasias de tejido vascular.

ABSTRACT

Hemangiomas are benign vascular tumors with very specific biological characteristics during childhood; these tumors can be located in organs, and receive the name of "internal", or in head, neck, trunk and extremities that are denominated "external", which grow to a variable speed. Some clinical epidemiological particularities of external hemangiomas were exposed with this work, such as their classification, diagnosis and clinical course. Also, there is a reference to some aspects related to the effectiveness of propranolol as therapeutic proposal of first election in children and the results of some authors in this respect are presented, most of which coincide as for its use as first line medication.

Key words: hemangioma, children, propranolol, neoplasm of vascular tissue.

INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas son tumores vasculares de naturaleza benigna, lo cual los diferencia de otros tumores vasculares. Estos presentan características biológicas muy específicas en la infancia; al momento del nacimiento están poco desarrollados, pero luego crecen durante los primeros 12 a 18 meses de vida y se identifican por la aparición de un gran número de vasos normales y anormales en la piel, que son los llamados hemangiomas externos y se encuentran en cabeza, tronco y extremidades; en la mayoría de los casos tienden a involucionar de forma espontánea en los primeros años de la vida. En general

son localizados, aunque pueden extenderse a grandes segmentos del cuerpo y entonces se les denomina angiomas. Cuando las lesiones se encuentran en órganos son denominados hemangiomas internos.^{1,2}

Esta entidad clínica se presenta en 5-10 % de los niños menores de un año, con predominio en el sexo femenino (relación de 4:1) y en personas de piel blanca; además en su aparición influyen la prematuridad del bebé, el bajo peso al nacer, la edad de la madre y algún factor genético.^{1,3,4}

Respecto a la localización, 60 % se presenta en la cabeza, 25 % en el cuello y tronco y 15 % en las extremidades; 80 % de los casos se muestran como lesiones únicas y 95 % de los hemangiomas desaparecen cuando el niño tiene alrededor de 9 años.

Algunos autores^{5,6} refieren que la regresión completa se produce en 60 % a los 4 años y en 76 % a los 7 o más años; otros⁴ plantean que 90 % de los hemangiomas desaparecen entre los 9 y 10 años.

Los hemangiomas localizados en la nariz, los labios y el área parotídea son más lentos en su involución. Alrededor de 10-15 % de los pacientes deben ser tratados durante la fase proliferativa, pues en esta se pueden afectar otras estructuras.

DESARROLLO

Desde el punto de vista histológico, los hemangiomas se caracterizan por la presencia de vestigios vasculares, con un endotelio activo y numerosas mitosis en la fase de proliferación, que muestran particulares inmunohistoquímicas diferentes del endotelio normal de la piel, y es más parecido al endotelio placentario.⁶

- Clasificación

Según el tamaño de los vasos predominantes, los hemangiomas en niños se clasifican (clasificación sugerida por Allen y Enzinger) en capilares (50-68 %), cavernosos (26-29 %) y mixtos (5-21 %).⁷ Otros autores³ los tipifican en hemangiomas superficial (65 %), profundo (15 %) y mixto (20 %).

De igual forma, 80 % aparece después del nacimiento y 20 % al momento de nacer. Los hemangiomas superficiales, llamados también "en frutilla", miden entre 1 y 25 cm, y de ellos se visualiza inicialmente un área macular hiperémica. Su crecimiento es rápido, de 3 a 10 meses, y su involución oscila entre 2 y 10 años. Se localizan en cualquier zona, pero con mayor frecuencia en la cabeza y el cuello.³

Los hemangiomas profundos se presentan como masas redondeadas azul-blanquecinas, son calientes al tacto (semejante a una bolsa de gusanos) y bajo la piel se observa un área macular de telangectasias.⁴

Por otra parte, los hemangiomas viscerales son raros, representan 11 %, y se localizan principalmente en el hígado y el bazo.

- Manifestaciones clínicas

Desde el punto de vista clínico, los hemangiomas externos pueden ser superficiales, en forma de lesiones de color rojo intenso o "en frutilla" de 1 a 25 cm, visibles desde el nacimiento. Se observa el área macular hiperémica poco sobreelevada, de crecimiento rápido, entre 3-10 meses, e involución de 2-10 años. Se localizan en cualquier lugar: 60

% en la cabeza y el cuello, 20 % diseminados, con daño sistémico, y 80 % como lesión única.

Los profundos presentan forma de tumoraciones, como masas redondeadas; la piel que los recubre es de color azul-blancuzco, caliente al tacto y debajo de ella da la sensación de tener una bolsa de gusanos.

Se les denomina como mixtos cuando además del componente rojo intenso superficial poseen un componente profundo que les da volumen.

En general los profundos proliferan durante más tiempo (hasta los 12-14 meses de edad) que los superficiales y al involucionar suelen dejar menos secuelas que los mixtos.³

- Diagnóstico

Se establece por medio del examen clínico y el estudio imagenológico.

El estudio de imágenes se utiliza como complemento si existen dudas respecto al diagnóstico, en el caso de lesiones hepáticas y en la hemangiomatosis neonatal benigna, para determinar si existe daño visceral o no.¹ Los más utilizados son la ecografía Doppler y la resonancia magnética (RM), a través de las cuales se observan los hemangiomas con alto flujo, lo que los diferencia de las malformaciones vasculares, pues estas poseen bajo flujo.^{7,8}

En la actualidad existe un marcador específico de los hemangiomas, el Glut-1 (isoforma I de la proteína transportadora de glucosa), que se expresa fuertemente en el endotelio de sus vasos constitutivos (Glut-1 positivos), pero que está ausente en otros tumores vasculares.^{6,9,10}

- Evolución y complicaciones

Según su ubicación y tamaño, la mayoría no requiere tratamiento específico por su evolución benigna y autolimitada.¹¹

De 10 a 15 % de los hemangiomas deben ser tratados durante la fase proliferativa para evitar la afectación de estructuras vitales (vías respiratorias), además de que pueden ulcerarse, sangrar, infectarse y producir alteraciones estéticas, entre otros.^{12,13}

Las complicaciones más frecuentes son las siguientes:¹⁴

- La ulceración en 20 % de los casos (esta es la más usual).
- La compresión u obstrucción de estructuras vecinas, que varían según su localización.
- Las cicatrices o complicaciones después de la extirpación quirúrgica.
- El sufrimiento emocional como consecuencia de la apariencia física.

La conducta clínica en cuanto a los hemangiomas en niños continúa siendo controvertida, y en la actualidad se aplican diversos tratamientos. Durante mucho tiempo los corticoides sistémicos se habían aceptado como la primera opción terapéutica; sin embargo, su uso se basa en recomendaciones empíricas y varía entre los médicos; además producen efectos secundarios graves, sobre todo en los lactantes. Los estudios sobre su eficacia real en este tipo de lesiones son pocos y difieren en sus conclusiones.^{12,14}

Asimismo, en los pacientes con hemangiomas invasivos que no responden a los corticoides y en aquellos en quienes fue necesario suspenderlos debido a efectos

secundarios, se han empleado medicamentos sistémicos alternativos, como la vincristina o el interferón, pero estos dos presentan como inconvenientes el ser costosos y producir efectos secundarios graves. También se han utilizado la criocirugía, la laserterapia, la embolización, la esclerosis, la compresión, la intervención quirúrgica convencional y, en los últimos años, el propranolol.¹⁴

En el 2008, Léauté-Labréze *et al*¹⁵ hallaron, por casualidad, una mejoría evidente del tamaño y el color de la lesión en uno de los 9 niños ingresados por hemangiomas capilares graves y desfigurantes, en la sala de dermatología, a quien el día antes le habían administrado propranolol por presentar una descompensación cardíaca. El niño no mostró reacciones adversas relevantes relacionadas con el medicamento.

Desde la década de los 60 del pasado siglo se conocen las características del propranolol y su perfil de seguridad. Es un antagonista no selectivo de los receptores beta-adrenérgicos, con una biodisponibilidad por vía oral cercana a 26 %; se elimina por vía hepática casi en su totalidad y su vida media es de 4 a 5 horas. Este actúa en la inhibición de la metalo-proteinasa (MMP-9), por lo que aumenta sus propiedades antiangiogénicas y regula la apoptosis de células endoteliales, con lo cual disminuye la actividad del factor de crecimiento del endotelio vascular y del factor básico de crecimiento fibroblástico; de modo que interviene tanto en la fase proliferativa del hemangioma como después de ella.^{8,14,16,17}

Léauté-Labréze *et al*¹⁵ suministraron el medicamento al resto de los niños hospitalizados y constataron una buena evolución en ellos, igual a la del primer niño tratado. Luego decidieron divulgar el hallazgo como opción terapéutica en la Jornada Dermatológica de París y, consecutivamente, en el *17 International Workshop for the Study of Vascular Anomalies*, realizado en Boston, en junio de 2008, donde presentaron una serie de 18 pacientes tratados con propranolol en dosis de 2 mg/kg por día, quienes evolucionaron satisfactoriamente.

La duración del tratamiento depende de la edad del niño y de su reacción a este, aunque lo habitual es mantener la medicación por lo menos hasta finalizar la fase de proliferación del hemangioma (hacia los 12 meses de edad), para evitar recidivas tempranas; también puede ser aumentada en dependencia de la evolución de la lesión y de la aparición de efectos secundarios. La dosis máxima eficaz del propranolol todavía no ha sido determinada, pero su incremento se correspondería con la gravedad de los síntomas y con su eficacia inicial.¹⁸

En la bibliografía médica^{18,19} se han descrito como principales efectos secundarios del propranolol la hipoglucemia, la hipotensión, la bradicardia, la irritabilidad, los trastornos del sueño, el broncoespasmo y la disnea; estos dos últimos en pacientes con hiperreactividad bronquial, aunque en general están relacionados con la dosis. De igual manera se han señalado reacciones adversas leves y transitorias, como agitación e insomnio, hiperhidrosis y diarrea.²

Durante los últimos años se ha destacado el éxito terapéutico al usar el propranolol por vía oral en niños con hemangiomas, con buena tolerancia clínica y prácticamente sin efectos adversos.

Sans *et al*²¹ presentan una serie de 32 niños con una respuesta inmediata y eficaz a la administración por vía oral del propranolol, en dosis de 2-3 mg/kg diarios, en quienes existió una buena tolerancia clínica y un escaso número de recidivas al suspender el fármaco.

Sorprendentemente, el acortamiento de la fase de proliferación fue aún más notorio en los hemangiomas ulcerados, así como en aquellos que ocasionaban oclusión palpebral, daño hemodinámico o disnea en el paciente.

Baselga²² publicó su experiencia médica con 5 pacientes que presentaban hemangiomas localizados en cabeza y cuello, tratados exitosamente con propranolol por vía oral en dosis de 1,5 mg/kg por día, en quienes se observó una mejoría inmediata del aspecto de las lesiones, con una disminución notable del volumen y el aclaramiento de su color en las 2-3 semanas siguientes; ninguno de los pacientes presentó efectos secundarios graves. Resulta oportuno agregar que a excepción de un paciente, los restantes habían sido tratados con corticoides sistémicos en dosis altas y no se obtuvo reacción alguna.

La dosis de propranolol varía según las series, pero lo más habitual es una pauta de 1-3 mg/kg por día, repartida 3 veces al día.²³

Respecto a los hemangiomas gigantes, complicados o que producen afectación funcional, la evolución es difícil de pronosticar y no depende del tamaño ni de la localización. La conducta a seguir es la observación y el control evolutivo; en estos el tratamiento con propranolol puede ser una alternativa para su curación.

En Cuba, en el año 2011, en un estudio²⁴ realizado en el Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez", se presentan 3 casos tratados con propranolol por vía oral, en los cuales se evidenció una respuesta favorable al tratamiento desde las primeras semanas, con muy buena evolución de los pacientes y sin efectos adversos.

Otra serie del 2014 presenta 21 niños con hemangiomas en fase proliferativa, fueron atendidos en la consulta de Dermatología del mismo Hospital y tratados con propranolol por vía oral a 2 mg/kg/ diarios en 2 subdosis; estos fueron evaluados en consulta quincenal hasta el tercer mes del tratamiento y después mensualmente, hasta los 6 meses. Se realizó un registro de los efectos secundarios, y la evolución fue positiva con cambios favorables en la coloración y dimensión de los tumores.²⁵

En el 2013, en Santiago de Cuba, Berdión Sevilla y Hernández Viel²⁶ comunicaron acerca del uso del propranolol como opción terapéutica para curar o paliar los hemangiomas en niños, aunque no mostraron resultados prácticos.

Por otra parte, investigadores del tema han observado que al suspender el medicamento en ciertos casos, existe una tendencia al crecimiento del hemangioma; no obstante, este supone un avance notable en el tratamiento de dichos procesos morbosos.²⁷

Otros autores refieren que el uso del propranolol debe reducirse de forma lenta para evitar la aparición de efectos adversos relacionados con una suspensión brusca después de administraciones prolongadas, como taquicardia, nerviosismo y aumento de la tensión arterial.^{28,29}

Debido al número escaso de estudios observacionales publicados y a la ausencia de ensayos clínicos, aún no está bien establecido cómo y cuándo reducir la dosis.

Actualmente no existe consenso acerca de la duración del tratamiento con propranolol en la infancia, pero se sugiere que debiera cubrir toda la fase de crecimiento del hemangioma con el objetivo de disminuir el riesgo de rebote.^{28,30}

Cabe agregar que la mayoría de los hemangiomas superficiales y profundos se pueden resolver sin intervención terapéutica, por ello siempre se debe valorar la relación

beneficio-riesgo de un tratamiento frente a la no intervención, antes de proceder a manipular la lesión.

Son necesarios estudios más amplios para establecer una dosis de forma definitiva e identificar los efectos secundarios, pues se han descrito alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, sudoración, temblor, taquicardia y hambre; también se refieren trastornos digestivos, como diarrea y reflujo. Cabe mencionar que estos fármacos no están libres de otras reacciones adversas, como bradicardia, hipotensión e hipoglucemia; motivo por el cual debe fraccionarse la dosis y debe indicarse a los familiares la administración del medicamento con alimentos.

Hoy día se conoce que los efectos del propranolol en la regresión de los hemangiomas cutáneos se explica a través de varios mecanismos: al inicio se produce una vasoconstricción dando lugar a un rápido aclaramiento en el color y el ablandamiento de la lesión, lo cual lleva a comprender la mejoría progresiva y sostenida del hemangioma; se favorece la apoptosis de las células endoteliales capilares y la disminución de la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y del factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), mediante la regulación de la proteína quinasa activadora de mitogénesis (RAF); también tiene una función selectiva en la inhibición de la expresión de la metalo-proteinasa (MMP-9), por lo que aumenta su propiedad antiangiogénica.^{1,14,16,17}

CONCLUSIONES

Finalmente, los autores de este trabajo consideran que el tratamiento que se ha empleado durante años en los niños con hemangiomas externos no ha aportado los resultados esperados. Luego de presentar todos los argumentos anteriores, se sugiere el propranolol como tratamiento de primera línea de elección en los niños con hemangiomas externos y que este sea administrado con prontitud para evitar complicaciones potenciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013; 131(1):128-40.
2. Haggstrom AN, Drolet BA, Beselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangioma: clinical characteristics, predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006; 118(6): 882-7.
3. Gunturi N, Ramgopal S, Balagopal S, Scott JX. Propranolol therapy for infantile hemangioma. *Indian Pediatr*. 2013; 50(3): 307-13.
4. Laranjo S, Costa G, Paramés F, Freitas I, Martins JD, Trigo C, et al. The role of propranolol in the treatment of infantile hemangioma. *Rev Port Cardiol*. 2014; 33(5): 289-95.
5. Yilmaz L, Dangoisse C, Semaille P. Infantile hemangioma and propranolol: a therapeutic "revolution". Literature review. *Rev Med Brux*. 2013; 34(6): 479-84.
6. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982; 69(3): 412-20.

7. Püttgen KB. Diagnosis and management of infantile hemangiomas. *Pediatr Clin North Am.* 2014; 61(2):383-402.
8. 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.
9. El Fekih N, Hafsi W, Jones M, Zine N, Khaled A, Zeglaoui F, et al. Propranolol in the treatment of infantile haemangioma in Tunisia. *Ann Dermatol Venereol.* 2013; 140(6-7): 465-6.
10. Lucas Laguna R. Angiomas y malformaciones vasculares, ¿qué debo saber? En: AEPap. Curso de actualización pediatría 2013. Madrid: Exlibris Ediciones; 2013. p. 49-56.
11. Sharma VK, Fraulin FO, Dumestre DO, Walker L, Harrop AR Can J. Beta blockers for the treatment of problematic hemangiomas. *Plast Surg.* 2013; 21(1):23-8.
12. Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, Shin JJ, Oh AK, Preciado DA, et al. Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 140(4): 323-30.
13. Al Dosari S, Riad H. Ulcerated nasal infantile haemangioma treated by oral propranolol. *Dermatol Online J.* 2013; 19(5):18298.
14. Ji Y, Li K, Xiao X, Zheng S, Xu T, Chen S. Effects of propranolol on the proliferation and apoptosis of hemangioma-derived endothelial cells. *J Pediatr Surg.* 2012; 47(12): 2216-23.
15. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008; 358(24): 2649-51.
16. Zhang L, Mai HM, Zheng J, Zheng JW, Wang YA, Qin ZP, et al. Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013; 7(1):48-55.
17. Ma X, Zhao T, Ouyang T, Xin S, Ma Y, Chang M. Propranolol enhanced adipogenesis instead of induction of apoptosis of hemangiomas stem cells. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(7):3809-17.
18. Liu X, Tai M, Qin Z, Li K, Ge C. Clinical analysis for treatment of 1 080 cases of infantile hemangiomas with oral propranolol. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014; 94(24):1878-81.
19. De Graaf M, Breur JM, Raphaël MF, Vos M, Breugem CC, Pasmans SG. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: A case series of 28 infants. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(2): 320-7.
20. Janmohamed SR, de Laat PC, Madern GC, Dorresteijn EM, Jan Danser AH, Oranje AP. Treating hemangioma of infancy with beta-blockers: is there really a risk of hypotension? *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67(2):315-6.

21. 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): 423-31.
22. Baselga E. Hemangiomas de la infancia: pasado, presente y futuro del tratamiento con Propranolol. *Actas Dermosifiliogr*. 2011; 102(7): 484-6.
23. Mc Gee 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.
24. Moredo Romo E, Pastrana Fundora FM. Experiencia en el tratamiento de los hemangiomas infantiles con propranolol de producción nacional. *Rev Cubana Pediatr*. 2014; 86(2): 147-58.
25. Albornoz López del Castillo CM, Oliva Céspedes CM, Bueno Rivero R, Arranz Pozo JC. Propranolol en el tratamiento de los hemangiomas infantiles complicados. *AMC*. 2014 [citado 14 Jul 2017]; 18(1).
26. Berdión Sevilla E, Hernández Viel V. El propranolol revoluciona el tratamiento de los hemangiomas en la infancia. *MEDISAN*. 2013 [citado 14 Jul 2017]; 17(7).
27. Sethuraman G, Yenamandra VK, Gupta V. Management of infantile hemangiomas: current trends. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014; 7(2):75-85.
28. Luo Y, Zeng Y, Zhou B, Tang J. A retrospective study of propranolol therapy in 635 infants with infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol*. 2015; 32(1): 151-2.
29. Hermans DJ, Bauland CG, Zweegers J, van Beynum IM, van der Vleuten CJ. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. *Br J Dermatol*. 2013; 168(4):837-43.
30. Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet*. 2017; 390(10089): 85-94.

Recibido: 30 de octubre de 2017.

Aprobado: 7 de febrero de 2018.

Lilia Esperanza Chércoles Cazate. Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", avenida de los Libertadores s/n, entre calles 4ta y 6ta, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: lilia.chercoles@infomed.sld.cu