



CASO CLÍNICO

Hemangiomas diseminada; una presentación poco frecuente

Disseminated Hemangiomas: a case report

Samantha Lizbeth Tinggen-Velarde,¹ Carlos Martínez-Murillo,¹ Christian Ramos-Peñañiel,¹ Efreon Horacio Montaña-Figueroa,¹ Juan Collazo-Jaloma.²

Resumen

La hemangiomas diseminada está asociada a lesiones hemangiomas en órganos internos. El hígado es el órgano de localización extracutánea más frecuente. La evolución es tórpida incluyendo manifestaciones sistémicas y hemorragias frecuentes. El tratamiento es con base en esteroides; se han utilizado agentes quimioterapéuticos como vincristina y ciclofosfamida. La talidomida puede ser útil al inhibir la angiogénesis. Se presenta el caso de una paciente de 19 años de edad con hemangiomas diseminada, con afección cutánea, hepática y de tracto digestivo. Asimismo, se presenta una revisión y actualización del tema.

Palabras clave: Hemangiomas diseminada; hemorragia; talidomida; México.

Abstract

Diffuse hemangiomas is associated with hemangiomas of internal organs; the liver is the most frequent affected extracutaneous organ. The clinical evolution includes systemic manifestations and bleeding. Steroids and chemotherapeutic agents such as vincristine and cyclophosphamide are used for treatment. Thalidomide, due its antiangiogenic effect, could be a therapeutic option. We report the case of a 19 year old girl with diffuse hemangiomas with cutaneous, hepatic and digestive tract involvement. A literature revision and update is made of this topic.

Keywords: Diffuse hemangiomas; bleeding; thalidomide; Mexico.

1 Servicio de Hematología
 2 Jefe del Servicio de Hematología
 Hospital General de México

Correspondencia: Carlos Martínez-Murillo. Dr. Balmis N° 148. Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc. México D. F. Correo electrónico: carlosmtzmurillo@gmail.com

Introducción

Los hemangiomas son los tumores más frecuentes de la infancia. Son lesiones vasculares benignas en 90% de los casos, con tendencia a la involución espontánea, la cual se observa en el segundo año de vida. Más de 50% se resuelven a los cinco años, 75% a los siete años y 90% a los 10 años.¹ La incidencia es variable, desde 1% a 3%, más frecuente en el sexo femenino, con una relación 3:1. La prevalencia en prematuros es de 11% a 13% y hasta 30% presenta lesiones múltiples.² La hemangiomatosis benigna generalmente está circunscrita a la piel y es asintomática, a diferencia de la variedad difusa o diseminada, asociada a lesiones vasculares en órganos internos, con evolución tórpida incluyendo manifestaciones sistémicas de insuficiencia cardíaca, anemia secundaria a hemorragia, alteraciones hepáticas, oculares, cerebrales e inclusive la muerte.³ La afección visceral es de mal pronóstico; es el hígado el órgano de localización extra-cutánea más frecuente. El diagnóstico es clínico y se corrobora por estudios de imagen para valorar la afección visceral.⁴

Tradicionalmente, el tratamiento de estos pacientes ha consistido en el empleo de esteroides, alfa interferón, vincristina y ciclofosfamida. En los informes de caso y en series pequeñas de casos informan las mejores respuestas con ciclofosfamida.⁵ Debido a la fisiopatología, pueden utilizarse agentes anti-angiogénicos como la talidomida, que posee actividad anti-angiogénica más potente,⁶ debido a que inhibe factores de crecimiento endotelial vascular e induce defectos en vasos sanguíneos grandes, lo cual es demostrado por la pérdida morfológicamente, además de que presenta un efecto inmunomodulador.⁷ Se utiliza también en enfermedades malignas, las cuales se relacionan con angiogénesis anormal, entre estas tenemos al mieloma múltiple, metaplasia mieloide idiopática, sarcoma de Kaposi.⁸

Presentación del caso

Mujer de 19 años de edad que desde los tres meses de edad presenta lesiones hemangiomas generalizadas. A los cuatro años de edad requirió resección quirúrgica de un hemangioma que abarcaba aproximadamente un tercio del brazo derecho. En el resumen médico de hospital pediátrico menciona tratamiento con esteroides y apoyo con transfusiones. Cumplida

la mayoría de edad, la paciente fue referida al Servicio de Angiología del Hospital General de México. Inicialmente recibió tratamiento con cinco millones de unidades de interferón dos veces por semana, inicialmente programada para 45 días, y prednisona 40 mg vía oral (VO) cada 24 horas. La paciente presentó intolerancia a la aplicación de interferón (fiebre, dolores musculares generalizados, vómito), que ameritó la suspensión del medicamento a los veinte días de iniciado.

Posteriormente fue enviada al Servicio de Hematología. En la valoración médica inicial, se observan lesiones dérmicas múltiples, exofíticas, redondeadas, de superficie lisa, color rojo violáceo, algunas rojo brillante, de 5 mm hasta 3 cm, que abarcaban todo el cuerpo e incluyen mucosa oral, región palmar y plantar de ambos pies, predominando en tórax posterior (**Figuras 1 y 2**). Se completó su protocolo de estudio de púrpura vascular. El estudio de endoscopia alta informó múltiples lesiones elevadas, sésiles, color púrpura, entre 7 mm y 15 mm de diámetro, de aspecto vascular en estómago, así como en porción descendente de colon. La colonoscopia señaló túnica mucosa con 35 a 40 lesiones elevadas de entre 5 mm y 12 mm de diámetro, sésiles y otras pedunculadas, color morado-rojizo. Radiografía de tórax con aumento de la silueta cardíaca.

El ultrasonido de abdomen mostró múltiples imágenes redondeadas, menores de 4 cm en hígado, hiperecogénicas en la periferia, con centro hipocóico, localización de predominio en el lóbulo derecho. Bazo con morfología habitual. La tomografía computarizada de abdomen corroboró las lesiones vasculares hepáticas. Se concluyó el diagnóstico de hemangiomatosis múltiple, con afectación visceral (hepática, tracto digestivo y cutáneo).

A inicios de noviembre de 2009, tuvo hemorragia del aparato digestivo alto y bajo, que ameritó internamiento en varias ocasiones. Durante este tiempo requirió apoyo de transfusiones; en promedio de dos a tres concentrados eritrocitarios cada mes, por presencia de síndrome anémico secundario a sangrado intenso. Las cifras de hemoglobina se mantuvieron entre 2.5 a 6 mg/dL durante dicho periodo.

En diciembre 2009 se inició tratamiento con talidomida, 100 mg VO por día y prednisona 50 mg cada 24 horas VO; en febrero 2010 se observó mejoría clínica y disminución importante del requerimiento transfusional (un concentrado eritrocitario por mes). Hasta la fecha la paciente se mantiene estable con este tratamiento.

» **Figura 1.** Lesiones dérmicas múltiples, exofíticas, redondeadas, de superficie lisa, color rojo violáceo, algunas rojo brillante, de 5 mm hasta 3 cm en la zona plantar.



» **Figura 2.** Lesiones dérmicas múltiples, exofíticas, redondeadas, de superficie lisa, color rojo violáceo, algunas rojo brillante, en el cuello.



» Discusión

El pronóstico de la hemangiomatosis diseminada es grave, con una tasa de mortalidad alta: de 50% a 95%. La razón principal de muerte es la falla cardiaca de alto gasto debido a hemangiomas hepáticos causando alto flujo sanguíneo.⁹ Otras complicaciones pueden ser falla hepática, que incluye coagulopatía por consumo, así como sangrado cutáneo, gastrointestinal y cerebral. Debido a la rápida progresión, la intervención temprana va dirigida a detener la progresión o inducir la regresión de las lesiones.¹⁰

Su origen es a partir de restos embrionarios de brotes vasculares; el crecimiento es debido a factores angiogénicos. Se han detectado concentraciones altas de receptores de estrógenos de hemangiomas en proliferación, por lo que podría presentar un involucro hormonal sobre el predominio de estas lesiones, afectando al sexo femenino, sin embargo este dato es inespecífico.¹¹

Entre las partes afectadas está la piel (en prácticamente 100% de los casos), incluyendo párpados, piel cabelluda, extremidades, genitales, tronco y mucosas. Las lesiones varían de pocos milímetros hasta 5 cm. Con variedades exofíticas, endofíticas y mixtas. Los órganos mayormente afectados son: hígado (64%), cerebro (52%), tracto gastrointestinal (52%), pulmón (52%), cavidad oral (44%), y ojos (32%).¹²

Las características clínicas de la hemangiomatosis neonatal diseminada y la forma benigna no se pueden

distinguir. Para la valoración integral, inicialmente se requiere de citometría hemática en búsqueda de trombocitopenia para descartar un Síndrome de Kasabach-Merritt, urianálisis para detectar hematuria, sangre oculta en heces, radiografía de tórax y electrocardiograma, si se sospecha en falla cardiaca. Sólo en casos estrictamente necesarios, se recomienda realizar biopsia de piel ya que el riesgo de hemorragia intensa es muy alto. Los estudios de imagen deben incluir ultrasonograma abdominal y resonancia magnética para valorar lesiones de sistema nervioso central. En cuanto a medicina nuclear, en la que se utiliza el tecnecio 99, se informa utilidad para diferenciar hemangiomas cavernosos de otras lesiones ocupativas del hígado o bazo.^{13,14}

El tratamiento principal es el encaminado a evitar la descompensación hemodinámica aguda, secundaria a hemorragia aguda o crónica, con reemplazo de factores de coagulación, así como concentrados eritrocitarios. Existen múltiples informes de hemangiomatosis diseminada, tratados con corticoesteroides, el cual frena la proliferación de vasos sanguíneos inmaduros e induce involución de los hemangiomas. La tasa de respuesta es de 30% a 50%, la dosis recomendada de esteroide de de 2 mg/kg/día a 5 mg/kg/día de prednisona; suele utilizarse de forma tópica e intralesional.^{15,16}

El interferón α -2 (IFNa) bloquea la proliferación de células endoteliales activadas por factores del crecimiento que estimulan la angiogénesis, es utilizado

en dosis de uno a tres millones de unidades por metro cuadrado de superficie corporal/día, por vía subcutánea.¹⁷

La vincristina (alcaloide de la vinca) ha sido utilizada en el tratamiento de la eliminación de hemangiomas en piel y diferentes vísceras, con efectos tóxicos aceptables. Esta es utilizada en diferentes tipos de cánceres, con lo que se reduce la proliferación de los vasos sanguíneos.¹⁸

El caso que presentamos es el de una paciente con lesiones dérmicas típicas de hemangiomas, en quién se documentó afectación extracutánea extensa. La paciente presentó buena respuesta a la ministración de talidomida. Es importante reconocer las lesiones dérmicas causadas por esta patología y realizar una valoración completa a fin de establecer la extensión de la enfermedad, iniciar el tratamiento más apropiado, pero principalmente para evitar complicaciones fatales.

Referencias

1. Valverde MG. Hemangiomas múltiples con afectación visceral a propósito de un caso. *Rev Soc Bol Ped* 2007;46:108-12.
2. Arabi SJ. Hemangiomas neonatales difusos. Presentación de un caso y de la literatura. *Rev Mex Pediatr* 2000;67:270-273.
3. Ollague J. Hemangiomas neonatales difusos. *Folia Dermatol Peru* 2007;18:28-31.
4. Sung MW, Chul YH. Diffuse hepatic hemangiomas in an adult. *J Korean Med Sci* 2000;15:471-474.
5. Gotschling S, et al. Two infants with life-threatening diffuse neonatal hemangiomas treated with cyclophosphamide. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:239-242.
6. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2002;2:727-739.
7. Hlatky L, Hahnfeldt P, Folkman J. Clinical application of antiangiogenic therapy: microvessel density. *J Natl Cancer Ins* 2002;94:883-893.
8. Sakurada S, Kato T, Mashiba K, Mori S. Involvement of vascular endothelial growth factor in Kaposi's sarcoma associated with acquired immunodeficiency syndrome. *J Cancer Res* 1996;87:1143-1152.
9. Sara A, Hurvitz, M.D., Carole H. Hurvitz, M.D., Liliana Sloninsky, M.D and Margaret C. Sanford, Successful Treatment With Cyclophosphamide of Life-threatening Diffuse Hemangiomas involving the liver. *J Pediatric Hematol Oncol* 2000;22:527-532.
10. Leung AKC. Benign neonatal hemangiomas. *Pediatric Dermatology* 2003; Vol. 20 No. 2 161-163.
11. Ho V, Krol A, Bhargava R, Osioviich H. Diffuse neonatal haemangiomas. *J Ped Child Health* 2000;36:286-289.
12. Kaabi A, Yanofsky R, Bunge M, et al. Diffuse hemangiomas with predominant central nervous system involvement. *Pediatr Neurol* 2009;40:54-57.
13. Chan YC, Giam YC. Guidelines of care for treatment cutaneous haemangiomas. *Ann Acad Med Sin*. 2005;34:117-123.
14. Drolet BA., Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1993;341:73-81.
15. Chan YC. Current treatment practices in the management of cutaneous haemangioma. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5:1937-1942.
16. Hideki Endo, et al. The successful treatment of diffuse neonatal hemangiomas with flashlamp pulsed dye laser. *Pediatr Dermatol* 2001;18:146-148.
17. Chang E, Boyd A, Nelson CC, Crowley D, et al. Successful treatment of infantile haemangiomas with interferon-alpha. *Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:27-44.
18. Perez-Valle, Peinador M, Herraiz P, et al. Vincristine, an efficacious alternative for diffuse neonatal haemangiomas. *Acta Pediatr* 2010;99:311-315.