

Trabajos Originales

Hemangiomas infantiles. Posibles complicaciones y tratamientos.

Paula Carolina Luna¹ y Margarita Larralde²

1. Introducción

La clasificación de las lesiones vasculares en pediatría ha sido por muchos años compleja y poco consensuada entre las distintas especialidades, lo que ha llevado a una gran confusión y dificultad en el trabajo interdisciplinario. En 1982 Mulliken y Glowaki propusieron una clasificación basada en la clínica y la histopatología que sirvió como base para la clasificación de las anomalías vasculares de la Sociedad internacional para el estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA-International Society for the Study of Vascular Anomalies). Esta clasificación básicamente divide a las lesiones

vasculares en 2 grandes grupos: los tumores vasculares y las malformaciones vasculares. (Tabla 1).

Los hemangiomas Infantiles (HI) se ubican en el grupo de los tumores vasculares siendo los tumores benignos más frecuentes de la infancia. Su prevalencia es del 2 al 10% durante el primer año, con una relación 3:1 femenino:masculino. El factor de riesgo individual más fuertemente asociado es la prematurez (13%), con un incremento inversamente proporcional al peso y edad gestacional.

1 Médica dermatóloga, Subdirectora Carrera especialistas en dermatología UBA (Sede Hospital Alemán), Médica de planta Servicio de Dermatología Hospital Alemán.

2 Profesor Titular dermatología UBA, Director Carrera especialistas en dermatología pediátrica UBA (Sede Hospital Ramos Mejía), Jefe de Servicio de Dermatología Hospital Alemán.

Correo electrónico: paulacarolinaluna@gmail.com

2. Manifestaciones clínicas

Los HI son lesiones dinámicas en los que se caracterizan 3 fases: 1. Fase de crecimiento, 2. Fase de estabilidad y 3. Fase de involución. Si bien el concepto general es que los HI están ausentes al nacimiento, hoy se reconoce que cerca del 50% de los pacientes puede tener una lesión precursora sutil que va creciendo conforme al crecimiento del niño durante los primeros meses de vida, con un pico entre los 3 y 8 meses de vida y luego inicia una lenta estabilización y finalmente desaparición. La imagen clínica más característica de los HI es el de una lesión tumoral única, de bordes bien delimitados intensamente roja, "imagen el frutilla", pero hay que tener presente que existen múltiples variantes clínicas. Se los puede clasificar dependiendo de su profundidad, en superficiales, mixtos y profundos.

3. Complicaciones

La mayoría de los hemangiomas no presentan graves complicaciones. Es muy raro que los hemangiomas puedan poner en riesgo la vida del paciente, si bien en los hemangiomas de gran

3.1 Ulceración

La complicación más frecuente, es la ulceración. Esta ocurre entre el 5 y el 15% de los pacientes y es una complicación que requiere atención inmediata. La misma está dada, generalmente, por la necrosis epidérmica secundaria al rápido crecimiento tumoral. La ulceración suele estar precedida por un blanqueamiento del área. Una vez instalada la ulceración, genera intenso dolor y sangrado, que si bien por lo general es controlable con compresión, en ocasiones puede ser severo, requerir internación y llevar a la anemia. La curación con cicatriz es la regla. Entre los factores de riesgo para la ulceración se encuentran: a. Los HI localizados en pliegues como retro auricular, axilar, inguinal o intergluteo y los localizados en labios o punta nasal b. los HI mixtos con una fase de rápido crecimiento y c. los HI segmentarios.

Dependiendo de su distribución se los clasifica en focales (lesiones únicas circunscriptas) segmentarios (siguiendo las líneas mesodérmicas embrionarias). Y dependiendo de su evolución: clásicos (crecimiento hasta el año de vida e involución posterior), crecimiento mínimo o detenido (crecimiento de menos del 25% de la lesión), crecimiento tardío (lesiones que continúan con fase proliferativa más allá del año de vida). En su involución espontánea los hemangiomas pueden retrogradar completamente, pero hasta en el 50% de los casos dejan algún tipo de lesión residual; secuelas fibroadiposas, telangiectasias, atrofia o cicatrices (especialmente cuando se han ulcerado).

tamaño puede existir riesgo de sangrado severo, insuficiencia cardíaca o compresión de órgano noble. Las posibles complicaciones se muestran en la tabla 1.

Conocer estos factores de riesgo nos permite la instauración temprana de tratamiento antes de que las lesiones se compliquen y la cicatriz sea definitiva. Hay que tener presente que si bien la instauración temprana de los beta bloqueantes previniendo el crecimiento, también prevendría el desarrollo de ulceración, cuando los beta-bloqueantes (tanto tópicos como sistémicos) se inician una vez que esta ya está instalada, por su efecto vasoconstrictor, reagudizar momentáneamente la ulcera para luego comenzar a mejorarla.

3.2 Complicaciones de algunas localizaciones

La presencia de hemangiomas **orbitarios** son una urgencia ya que deben ser tratados antes que los mismos produzcan una obstrucción de la visión y no permitan el desarrollo de la visión de ambos ojos por ausencia del estímulo lumínico. Además los hemangiomas en esta localización pueden llevar a compresión del globo ocular, ptosis, estrabismos y ambliopía. Los HI de la **punta nasal** (hemangiomas en Cirano) también requieren atención urgente ya que librados a su evolución natural, durante su crecimiento pueden oradar el cartílago por compresión e hipoxia dejando una secuela definitiva ya que ese cartílago no se regenera al resolver el hemangioma. Los HI

localizados en **labio** además de tener mayor riesgo de ulceración, pueden también interferir en la succión por su efecto de masa. Los hemangiomas de esta localización, frecuentemente resuelven con alteraciones cosméticas, ya que los tejidos del labio no suelen reparar tan efectivamente como el resto de la piel. Los HI de la región **parotídea** requieren una intervención temprana ya que pueden afectar, en su crecimiento, al nervio facial y la función glandular. La región **mamaria** también ha sido descrita como un área que requiere tratamiento temprano, dado que si bien las complicaciones no son en el corto plazo, el efecto de masa podría afectar el desarrollo de la glándula mamaria a futuro.

3.3 HI como marcadores de compromiso extra cutáneo.

Se denomina "**hemangioma de la barba**", a aquellas lesiones que se localizan en el área mandibular inferior. Este tipo de hemangioma debe alertar a la presencia de un HI subglótico, (65% de los casos). El HI subglótico puede ser inicialmente asintomático para luego presentar estridor laríngeo, tos, ronquera y eventualmente obstrucción de la vía aérea, poniendo en riesgo la vida del paciente, por lo tanto la evaluación temprana de la vía aérea en los pacientes con hemangioma de la barba es de suma importancia. El **síndrome PHACES** es un acrónimo que describe la asociación de alteraciones de fosa posterior, **H**emangioma infantil, alteración de las **A**rterias cerebrales, **C**oartación aortica, anomalías oculares (**E**ye) y alteraciones **e**Sternales. En estos casos el HI suele ser segmentario (85% afectación S1) y de gran tamaño (a mayor cantidad de segmentos afectados, mayor probabilidad de PHACES). El 30% de los HI segmentarios localizados en la región cérvico facial están asociados a este síndrome, por lo cual la presencia del mismo debe alertar al estudio. Las alteraciones extracutáneas (tabla) incluyen: alteraciones vasculares y estructurales cerebrales, oculares y del rafe medio (incluyendo esternón). (Tabla 2). La presencia de un HI segmentarios perianales o sacros también pueden ser marcadores de patología subyacente. Se lo conoce con los acrónimos PELVIS/LUMBAR o SACRAL. Estos

acrónimos hacen referencia a la presencia de un HI asociado a alteraciones genitales, de la columna lumbo sacra, vesico renales, anales y acrocordones. Por lo tanto, la presencia de un HI lumbosacro o perianal, segmentario, debe hacer pensar en esta asociación para descartar de manera temprano posibles patologías subyacentes. La presencia de ulceración en estos hemangiomas aumentaría la posibilidad de una alteración subyacente. La presencia de múltiples lesiones en piel debe alertar sobre la potencial presencia de **Hemangiomas multifocales y viscerales**. Si bien entre el 10 y el 25% de los pacientes pueden tener más de un HI, la presencia de más de 5 lesiones, especialmente si estas son pequeñas, aumenta la posibilidad de presentar hemangiomas en otras localizaciones. Las localizaciones más habituales son: hígado, gastrointestinal, pulmón, sistema nervioso central, y ojos. Dado que los hemangiomas hepáticos son los más frecuentes, se sugiere realizar una ecografía hepática en los pacientes con más de 5 lesiones. En algunas oportunidades, como estas lesiones también son evolutivas y van creciendo durante el primer año de vida, puede requerirse más de una ecografía para descartar la presencia de lesiones. Debe tenerse presente que estos hemangiomas pueden ser causa de **hipotiroidismo por consumo**, secundario a la desactivación de la tiroxina por parte de la iodotironina deodina producida en esta lesión. Dado que este hipotiroidismo es evolutivo, al igual que el hemangioma, el screening de hipotiroidismo

neonatal no es de utilidad para detectarlo ya que muchas veces se instala a medida que el HI va

creciendo. Por lo que ante la sospecha, hay que repetir el dosaje a los pocos meses de vida

3.4 Secuelas estéticas

Si bien los HI son lesiones dinámicas que involucionan en su etapa final, se calcula que más del 50% de las lesiones puede dejar algún tipo de secuela estética. El 84% resuelve con telangiectasias, el 47% con tejido fibroadiposo y el

36% con anetodermia. Los hemangiomas superficiales y los hemangiomas profundos suelen dejar menos secuelas que los combinados. La presencia de bordes abruptos o bien definidos y una superficie rugosa o de aspecto en empedrado son otros factores de riesgo para dejar secuelas estéticas.

4. Tratamiento:

El tratamiento de los hemangiomas dependerá de las características clínicas de cada HI en particular, así como de su momento evolutivo. Está indicado para aquellos pacientes con factores de riesgo para algún tipo de complicación. Son indicación de tratamiento activo la presencia de lesiones ulceradas o sangrantes, de HI que comprometen la

vida (hemangiomas de la vía aérea, hemangiomas hepáticos, hemangiomas que llevan a falla cardíaca), o la función de un órgano (hemangiomas orbitarios, de los labios, o parotídeos, etc), o hemangiomas que puedan causar secuelas estéticas permanentes (punta nasal, hemangiomas localizados en cara o en la región mamaria de las niñas).

4.1 Tratamiento sistémico

4.1.1 Propranolol

El primer reporte de uso de propranolol oral para el tratamiento de los HI fue publicado en 2008 por Léauté-Labrèze y colaboradores. Luego de este hito que revolucionó por completo el manejo de los hemangiomas, su uso rápidamente se masificó ya que se trataba de una droga con muchos años de uso y con un excelente perfil de seguridad. En un inicio se publicaron numerosas series de casos y finalmente en 2015 se publicó el estudio randomizado que llevó a su aprobación para la indicación en hemangiomas infantiles. Este estudio demostró que el propranolol en una dosis de 2-3mg/kg día presentó una respuesta del 98-98% a los 6 meses de tratamiento. Se postula que el efecto del propranolol en los HI sería debido a la regulación de la proliferación de las células endoteliales por medio de las catecolaminas y la vía del VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), la vasoconstricción y la apoptosis endotelial también jugarían un rol. El perfil de efectos adversos es muy bueno, ya que la mayoría son leves y reversibles. Los eventos adversos mas habituales (20-25%) son las alteraciones del sueño (tanto irritabilidad como somnolencia), pero es muy

difícil de valorar en niños tan pequeños. Otros eventos reportados, en menos de 1% de los pacientes incluye al broncoespasmo y la bronquiolitis así como la hipotensión asintomática. Los eventos potencialmente severos son principalmente la bradicardia y el bloqueo aurículo ventricular, en pacientes con patología de base. El desarrollo de hipoglucemia, también ha sido reportado y deben instaurarse las medidas adecuadas para evitar los largos periodos de ayuno que pueden potenciar este efecto.

Existen distintas guías y consensos sobre el uso de propranolol, bastante similares, peor con algunas variables. La dosis de 2 a 3 mg/kg día puede ser repartida en 2 o 3 tomas diarias, puede iniciarse a dosis plena o con una dosis de 1 mg/kg durante la primer semana, para luego aumentarla si la tolerancia es adecuada. Hay centros que evalúan a todos pacientes por un cardiólogo pediátrico antes de iniciar el propranolol, mientras para otros es suficiente con un control pediátrico de rutina que mida TA y FC. Algunos grupos abogan por iniciar la medicación con los pacientes internados, mientras la mayoría lo hace de manera ambulatoria. Independientemente de la

preferencia, se sugiere que todos los pacientes con edad corregida menor de 8 semanas o 2000 gr de peso, niños con otras comorbilidades o con un contexto social inadecuado inicien la medicación en el hospital. El propranolol debe darse durante el día, con no menos de 8 hs de diferencia entre toma y toma y preferentemente junto con la alimentación. Se debe alertar a los padres sobre la suspensión momentánea de la medicación cuando los niños presenten cuadros febriles, bronquiales o gastrointestinales que no aseguren una buena tolerancia digestiva. Se recomienda luego, un

4.1.2 Otros Beta bloqueantes

Existen reportes del uso de otros betabloqueantes como el nadolol, el atenolol y el acebutolol. Se trata de pequeñas series de casos, pero estos betabloqueantes más selectivos e hidrofílicos no pasan barrera-hematoencefalica (evitando los

4.1.3 Otros Tratamientos orales

Hasta el descubrimiento del efecto benéfico del propranolol, los corticoides orales eran el tratamiento de elección para los hemangiomas complicados. En la actualidad han quedado en

4.2 Tratamiento tópico

El descubrimiento del efecto del propranolol oral en los hemangiomas llevó a la hipótesis de que los betabloqueantes tópicos podrían ser una alternativa terapéutica válida y supuestamente más segura. La disponibilidad en el mercado de la preparación de timolol al 0,5% (aprobado para el uso intraocular en glaucoma) permitió los primeros reportes respecto a su efectividad y su uso se masificó. El maleato de timolol es efectivo para el tratamiento de lesiones pequeñas y en zonas donde podría haber un defecto estético posterior, pero debe tenerse presente que el timolol tiene una actividad betabloqueante 8-10 veces mayor que el propranolol. La absorción cutánea del timolol es desconocida y que varía dependiendo del tamaño,

seguimiento mensual para monitorear potenciales eventos adversos y principalmente para ajuste de dosis, ya que en esta etapa el aumento del peso del niño suele ser muy rápido. El uso de propranolol debe continuarse por al menos 6 meses. Dado que la etapa proliferativa del hemangioma a veces puede ser más prolongada, se puede continuar con su uso mientras la lesión continúe respondiendo favorablemente. No es necesario un destete lento, pudiendo suspenderse de manera abrupta. Ante la evidencia de re-crecimiento, puede reinstaurarse el propranolol con resultados satisfactorios.

trastornos del sueño), ni actúan en los receptores pancreáticos ni bronquiales por lo que disminuirían el riesgo de hipoglucemia y broncoespasmo. No hay al momento, estudios randomizados ni suficiente evidencia ni experiencia que avale el uso de estos por sobre el propranolol.

desuso ya que su efectividad es mucho menor y su perfil de efectos adversos es mucho mayor. Su uso en la actualidad quedó restringido a los pocos pacientes en los que el propranolol no responde suficientemente, o en aquellos ulcerados, en los cuales puede sumarse como coadyuvante del propranolol.

vascularización, ulceración y ubicación anatómica del hemangioma, siendo mayor en HI de mayor tamaño, en la etapa de proliferación y en los localizados en el cuero cabelludo. Al indicar el timolol debe instruirse a los padres a colocar 2 gotas cada 12 hs sobre la lesión, independientemente del tamaño de la misma (ya que a mayor tamaño, mayor absorción). Se prefiere la formulación en gel, donde la aplicación es más controlada y limitada al hemangioma. Si bien es un tratamiento seguro para los hemangiomas pequeños, se sugiere, en cada consulta, interrogar sobre potenciales efectos adversos y desalentar periodos prolongados de ayuno, análogo a lo indicado en el propranolol oral.

4.3 Tratamiento Laser

En la actualidad, con el advenimiento de los betabloqueantes, el uso de láseres en el tratamiento de los HI ha quedado limitado a ser coadyuvante del tratamiento farmacológico, para mejorar la

aparición de las lesiones residuales y para mejorar el dolor en las lesiones ulceradas. Por lo general se utiliza PDL de pulsos largos, pero debe tenerse presente que para realizar estos tratamientos los pacientes tienen que ser anestesiados.

4.4 Tratamiento quirúrgico

Al igual que los láseres, la cirugía hoy ha quedado relegada al tratamiento de secuelas estéticas y no

se recomienda, en general, esperar a la involución para que la intervención sea menor.

TABLA 1

Complicaciones de los HI

Ulceracion. Riesgo aumentado en

- Pliegues
- Labio
- HI segmentarios

Afectacion de estructura noble.

- Orbita
- Punta nasal
- Labio
- Parotida
- Region mamaria

Marcador de afectacion extra cutánea

- “de la barba” → riesgo de HI subglótico
- Segmentario cervicofacial → riesgo de Síndrome PHACES
- Segmentario sacro → riesgo de Síndrome SACRAL/LUMBAR/PELVIS
- Mas de 5 HI → riesgo de hemangiomas diseminados
- HI hepático o de gran tamaño → riesgo de hipotiroidismo

Tabla 2

Alteraciones asociadas al síndrome PHACES

- Cerebrales
- Estructurales (fosa posterior uni o bilaterales)

- Cerebrovasculares (arteria carotida, trigeminal, vertebral)
- Cardiovasculares
- Coartacion de Aorta
- Aneurisma de aorta
- Arco transverso tortuoso
- Ocular
- Vasos retineales persistentes
- Esternales (rafe medio)
- Ausencia de esternon
- Rafe supraumbilical
- Pits y fositas

BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso Argentino de Hemangiomas Infantiles. Sociedad Argentina de Dermatología. Disponible en (acceso 4/3/18): <http://www.sad.org.ar/wp-content/uploads/2016/04/HEMANGIOMAS-INFANTILES-FINAL.pdf>.
2. Bagazgoitia L, Torrelo A, Gutiérrez JC, et al. Propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2011; 28: 108-114.
3. Borok J, Gangar P, Admani S, et al. Safety and efficacy of topical timolol treatment of infantile haemangioma: a prospective trial. *Br J Dermatol*. 2018; 178 (1): e51-e52.
4. Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T. Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review. *Lasers Surg Med*. 2016; 48: 221-233.
5. Hoeger PH, Harper JJ, Baselga E, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 2015; 174: 855-865.
6. Horii KA, Drolet BA, Frieden IJ, Baselga E, et al. Hemangioma Investigator Group. Prospective study of the frequency of hepatic hemangiomas in infants with multiple cutaneous infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2011; 28: 245-253.
7. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015; 372: 735-746.
8. Leaute-Labreze C, Boralevi F, Tambho J, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of Infancy. *New Engl J Med*. 2008; 358: 2649-2651.
9. McMahon P, Oza V, Frieden IJ. Topical timolol for infantile hemangiomas: putting a note of caution in "cautiously optimistic". *Pediatr Dermatol*. 2012; 29: 127-130.
10. Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study. *Arch Dermatol*. 2010; 146: 564-565.
11. Tawfik AA, Alsharnoubi J. Topical timolol solution versus laser in treatment of infantile hemangioma: a comparative study. *Pediatr Dermatol*. 2015; 32: 369-376.
12. Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics*. 2012; 130 (2): e314-320.
13. Wedgeworth E, Glover M, Irvine AD, et al. Propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: lessons from the European Propranolol in the treatment of complicated Haemangiomas (PITCH) Taskforce survey. *Br J Dermatol*. 2016; 174: 594-601.
14. Yu J, Keuter T, Schilter K, Seefeldt M, et al. Variability of Delivery of Timolol for the Treatment of Infantile Hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2017; 34: 458-460.