



RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

CASO CLÍNICO

Hemangioma ulcerado tratado con timolol tópico: Un reporte de caso

Ana Luíza dos Santos¹, Gil Simões Batista², Márcia Galdino Sampaio³, Stella Sabbatini⁴

Palabras-clave:

hemangioma,
hemangioma infantil,
hemangioma ulcerado,
propanolol,
timolol.

Resumen

El hemangioma es el tumor vascular más frecuente en la niñez. Se caracteriza por la presencia de tejido neoplásico con proliferación de células endoteliales. A pesar que generalmente la evolución es benigna, hay indicación de tratamiento para aquellos que puedan generar compresión de estructuras alrededor, con riesgo de compromiso de funciones vitales tales como la visión y la ventilación, que forman fisuras, fístulas o hemorragias y que presentan potencial riesgo de generar desfiguración. El Propanolol sistémico ha sido el medicamento elegido para el tratamiento del hemangioma infantil, sin embargo han sido descritos casos de éxito terapéutico con el uso de betabloqueador tópico. Reportamos el caso de una niña de 8 meses de vida que presentaba hemangioma ulcerado e infectado en región glútea, que obtuvo éxito con el uso de Timolol tópico. El objetivo de este reporte de caso es divulgar el uso del betabloqueador tópico en el tratamiento del hemangioma, una vez que se trata de un tratamiento de fácil administración, no caro y que, según nuestra experiencia, está exento de efectos adversos.

¹ Residente de Pediatría por el Hospital Federal de los Funcionarios Públicos del Estado - RJ.

² Pediatra. Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Federal de los Funcionarios Públicos del Estado - RJ.

³ Pediatra. Jefe del Servicio de Enfermedades infecciosas pediátricas del Hospital Federal de los Funcionarios Públicos del Estado - RJ.

⁴ Cirujana pediátrica en el Hospital Federal de los Funcionarios Públicos del Estado - RJ y del Instituto Fernandes Figueira - FIOCRUZ.

Dirección:

Ana Luíza dos Santos.

Hospital Federal dos Servidores do Estado. Rua Sacadura Cabral, nº 178, Saúde. Rio de Janeiro - RJ, Brasil. CEP: 20221-903.

INTRODUCCIÓN

El término hemangioma se ha empleado desde hace años, amplia e indiscriminadamente, para designar anomalías vasculares totalmente diferentes en cuanto a su génesis, características clínicas e histopatológica, evolución y pronóstico¹. Sin embargo, en 1996, la *International Society for the Study of Vascular Anomalies*, entidad internacional responsable de definir directrices para el tratamiento de las anomalías vasculares, ha dividido las anomalías vasculares de manera sencilla y práctica en sólo dos categorías: los tumores vasculares y las malformaciones vasculares². Las malformaciones vasculares están presentes en el nacimiento, crecen proporcionalmente al crecimiento del niño y se definen histológicamente por la presencia de células endoteliales pavimentosas³. Los tumores vasculares son neoplasias de la vasculatura, con proliferación de células endoteliales⁴.

El hemangioma de la infancia es el tumor vascular más común en este grupo de edad¹. Alcanza el 1-2% de los recién nacidos y el 10-12% de los niños hasta el primer año de vida⁵. Presenta proliferación endotelial prenatal o postnatal, crecimiento por hiperplasia e hipertrofia celular, con características microscópicas y ultramicroscópicas de tejido neoplásico².

La angiogénesis y la vasculogénesis son mecanismos que se proponen como contribuciones a la neovascularización del hemangioma. Recientemente, los *building blocks*, es decir, las células que componen el hemangioma, se han aislado. Entre ellas, se encuentran las células progenitoras/células madre del hemangioma, células endoteliales y perócitos⁶.

Durante la fase proliferativa del tumor, varios marcadores de la angiogénesis sufren aumento, tales como el factor de crecimiento básico de fibroblasto (bFGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), metaloproteinasas, antígeno de proliferación celular nuclear (PCNA), colagenasa tipo IV, uroquinasas, proteasas y E-selectina¹. Además de los anteriores marcadores, se ha identificado en los hemangiomas la presencia de marcadores positivos para GLUT-1 (*Glucose Transporter 1*), proteína transportadora de glucosa, que también se expresa en la placenta, tejidos embrionarios y fetales².

Los hemangiomas tienen un período de crecimiento (fase proliferativa), de estabilidad (*plateau*) y de regresión espontánea (involución)⁵. La fase proliferativa se produce en las primeras semanas de vida, alcanzando un pico entre el tercer y sexto mes de vida, sin embargo, el crecimiento puede continuar hasta que el niño cumpla 18-24 meses. Enseguida, entra en una fase inactiva, la cual persiste por algunos meses. La fase lentamente involutiva se inicia entre los 12-18 meses de vida. La regresión se produce en una velocidad del 10% por año, siendo que el 50% de los hemangiomas tienen regresión completa en un período de 5 años³.

Aunque el hemangioma es una lesión benigna, en algunos casos, puede resultar en compresión de estructuras próximas, formación de fisuras, úlceras o hemorragias y problemas funcionales y estéticos al secundario a⁷.

La ulceración es la complicación más frecuente (5-13% de los casos) en la fase de proliferación rápida y se produce en general en torno a los 4 meses de vida; sangrados afectan al 41% de las lesiones ulceradas y la frecuencia de infecciones de esas lesiones es del 16%. La infección secundaria es común y, en general, se restringe a la piel, pudiendo afectar estructuras profundas. Sangrados de poca intensidad pueden ocurrir y responden bien a la compresión directa, siendo raros los casos más graves, que necesitan intervención quirúrgica⁴.

Para la mayoría de los casos de hemangioma infantil, sólo la educación y la orientación de los padres son necesarios. Para los hemangiomas con amenaza potencial de la vida del niño o de la función vital y para aquellos que ulceran o causan desfiguración sustancial, debe haber una garantía de un tratamiento. Que puede incluir terapia medicamentosa o quirúrgica o una combinación de las dos. El manejo del tratamiento del hemangioma debe ser individualizado en función de su localización, tamaño e intensidad de complicaciones⁸.

REPORTE DE CASO

K.G.L., sexo femenino, 8 meses y 5 días de vida, previamente saludable, residente en el municipio de Seropédica, Rio de Janeiro, Brasil. Fue atendido en el Hospital Federal de los Funcionarios Público del Estado con su madre, quien reportó la presencia de un hemangioma en el cuadrante superior externo de la nalga izquierda desde el nacimiento de la menor, con crecimiento progresivo. Hace aproximadamente 2 meses ha percibido la presencia de prurito escrofuloso local que, de pápula oscura, evolucionó a úlcera con secreción. Ha utilizado crema dermatológica tópica de Cetoconazol asociada a Betametasona y Neomicina y crema dermatológica de Dipropionato de Betametasona, sin mejoría.

En el examen, la paciente tenía lesión superficial de color rojo brillante, con placas, con bordes bien definidos, con ulceración central crujiente, con exposición de tejido subcutáneo y la presencia de pus, sin indicación de necrosis (Figura 1). Se realizaron exámenes complementarios, tales como, conteo sanguíneo completo y pruebas bioquímicas, que sólo mostraron leucocitosis, sin la presencia de una desviación a la izquierda.

La paciente fue al hospital para tratamiento intravenoso de infección secundaria con Oxacilina (150 mg/kg/día) y para el seguimiento riguroso de la lesión. Después de la utilización de Oxacilina por 4 días, sin éxito terapéutico, se decidió suspender la Oxacilina e iniciar el uso intravenoso de Clindamicina de 40 mg/kg/día durante 7 días



Figura 1. Hemangioma ulcerado antes del tratamiento.

para ampliar el espectro antimicrobiano. Si hay una regresión de la infección secundaria, pero manteniendo la úlcera y el hemangioma sin regresión evolutiva, en el sexto día de uso de la Clindamicina y en el décimo día de hospitalización, se optó por el uso de Betabloqueante tópico, que fue el Timolol 0,5% colirio. El paciente recibió dos gotas en la región localizada 2 veces al día, con una respuesta dramática al tratamiento, con reducción de la profundidad de la úlcera. El paciente fue dado de alta para el seguimiento ambulatorio tras catorce días de hospitalización. Después de 10 días de uso de Timolol tópico, se modificó su administración, con la aplicación de 2 gotas 1 vez al día. Se hizo un monitoreo quincenal del paciente, y no hubo efectos adversos con el uso del betabloqueante (Figuras 2 a 4).



Figura 2. Hemangioma ulcerado tras 10 días de betabloqueante tópico.

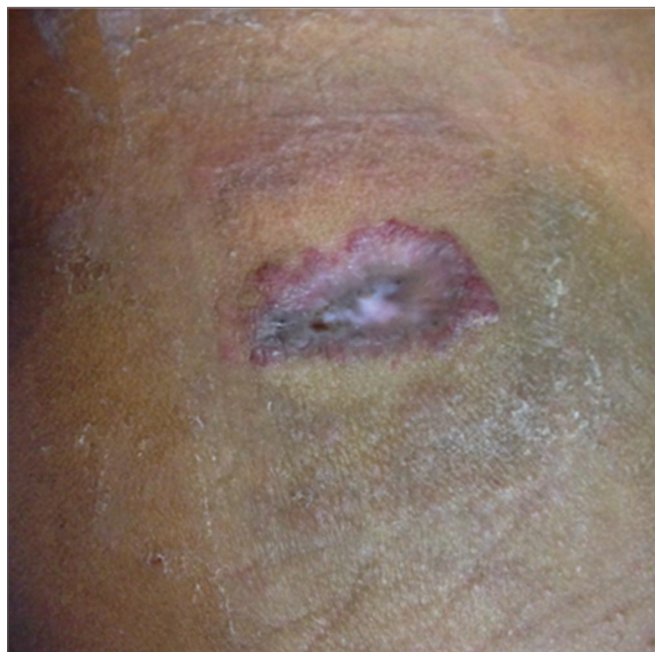


Figura 3. Hemangioma ulcerado tras 25 días de betabloqueante tópico.



Figura 4. Hemangioma ulcerado tras 40 días de betabloqueante tópico.

DISCUSIÓN

La mayoría de los hemangiomas no requieren un tratamiento específico, excepto aquellos en los que hay un riesgo potencial de complicaciones o que ya se han evolucionado. Se estima que sólo el 10-20% de los hemangiomas requieren tratamiento. En esos casos se incluyen los que resultan en deterioro de la visión, los que producen la obstrucción de las vías aéreas, del canal auditivo y del recto, así como aquellos que causan insuficiencia cardíaca y hemorragias, los que ulceran o

infectan y las lesiones que, al retroceder, producen resultados estéticamente comprometedores¹.

Hace poco, el corticosteroide sistémico era la terapia de primera línea para la mayoría de los hemangiomas complicados⁸. El mecanismo de acción de los corticosteroides no está bien determinado, pero se cree que resultan de la inhibición de la angiogénesis, aumento de mastocitos y citoquinas, aumento de la vasoconstricción y una interferencia hormonal. Zweifach y colaboradores han demostrado que los corticosteroides aumentan la sensibilidad a sustancias vasoconstrictoras en la microcirculación y, por lo tanto, impiden la proliferación endotelial. Además, se unen a los receptores de esteroides en la fase proliferativa del hemangioma, impidiendo la unión del 17-betaestradiol⁹.

El uso de los corticosteroides en niños con hemangiomas, durante 6 meses o más, frecuentemente causa efectos adversos transitorios, tales como facie cushingoide, principalmente en los primeros 1-2 meses de terapia; alteraciones en la personalidad en un tercio de los casos, como depresión, agitación e insomnio; retraso en el crecimiento de los huesos solamente hasta los 2 años, restituido por la mayoría de los niños; dispepsia gástrica en el 20% de los casos, restablecida con sintomáticos. La supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se puede ver después de 2-4 semanas de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides. Complicaciones graves, tales como hipertensión, cataratas, glaucoma con ceguera irreversible, necrosis aséptica femoral y osteoporosis son raros en niños¹⁰.

Se observa en algunos casos que la suspensión de los corticosteroides sistémicos puede causar rebote y nuevo crecimiento de la lesión².

La indicación de corticoides intralesionales es polémica, y los que se oponen a su utilización argumentan que el efecto de la droga es, posiblemente, sistémica y no local. El intento de reducir los efectos secundarios de los corticosteroides sistémicos es la justificación para su uso¹.

Otras opciones de tratamiento incluyen el interferón alfa, el láser, la embolización, la escleroterapia y la radiación, la quimioterapia (vincristina y ciclofosfamida) y los inmunomoduladores (imiquimod, bleomicina y becaplemin)^{2,4}.

El Interferón-alfa actúa como inhibidor de la proliferación endotelial y resulta en la disminución de la expresión de bFGF (*basic fibroblast growth factor*). En general, los efectos terapéuticos surgen más tarde en comparación con los corticoides orales, sin embargo, su eficacia es mayor². Sus efectos secundarios incluyen fiebre, dentro de un contexto de la infección viral, que se puede resolver con paracetamol, elevación de las enzimas hepáticas, insuficiencia renal, supresión de la médula ósea y toxicidad neurológica significativa en el 10% de los pacientes tratados. Hay un caso de diplejía espástica en el 20% de los pacientes tratados con Interferón-alfa 2a y en el 5%, con interferón-alfa 2b⁹.

El láser puede resultar en cicatriz, atrofia o depresión de la piel, hiperpigmentación transitoria o permanente, así como aumento de los costes para el paciente⁴.

La embolización debe ser realizada solamente por un equipo especializado en esta técnica, ya que en los recién nacidos y bebés las arteriografías selectivas son difíciles de realizar y los vasos, pequeños y estrechos, tienen tendencia al espasmo arterial y a la trombosis. Las complicaciones incluyen accidente cerebrovascular, embolización de otros órganos distales y necrosis cutánea⁹.

Se utiliza también escleroterapia, y sus efectos no deseados puede ser tromboflebitis, embolia pulmonar, necrosis de la piel y anafilaxia⁴.

La radioterapia, muy utilizada en el pasado, está prácticamente abandonada en la actualidad debido a sus secuelas a largo plazo¹. Aunque es un procedimiento eficaz (en torno al 50% de las lesiones irradiadas pueden retroceder), tiene el inconveniente de favorecer el efecto cancerígenos cutáneo⁹. Reservado para los casos que ponen en peligro la vida y que no han respondido a otros tratamientos¹.

Otras drogas han sido utilizadas como los fármacos quimioterapéuticos (vincristina y ciclofosfamida), que actúan como inhibidores de la angiogénesis tumoral y los inmunomoduladores (imiquimod, bleomicina y becaplemin). Sin embargo, los estudios publicados tratan de pequeños casos, sin grandes estudios de población o el seguimiento a largo plazo para justificar su uso rutinario².

En 2008, un grupo de médicos del *Bordeaux Children's Hospital*, en Francia, describió una observación interesante en algunos pacientes con hemangioma infantil extenso⁸. El primer niño tenía un hemangioma capilar nasal y, con el uso de corticosteroides para estabilizar la lesión, desarrolló miocardiopatía hipertrófica. Enseguida se ha iniciado tratamiento para la cardiopatía con Propranolol. En el primer día de tratamiento, hubo una alteración en la coloración del hemangioma, que se suavizó. Tras este resultado, el Propranolol se ha utilizado en más de 10 niños con hemangiomas graves o desfigurantes y los resultados fueron positivos, convirtiéndose en prácticamente planos con sólo algunas telangiectasias residuales¹¹.

El propranolol, un betabloqueante más utilizado contra el hemangioma infantil, es un antagonista de los receptores ortostéricos β_1 -e β_2 -adrenérgicos. A pesar de su uso generalizado, su mecanismo de acción no está muy claro. La expresión de los 3 tipos de receptores β -adrenérgicos se ha demostrado en tumores de hemangioma infantil⁷. Su uso, además de prevenir el crecimiento del tumor, promueve la reducción de volumen de la lesión de forma más regular que el corticoide⁵. Hay reporte de 3 posibles vías de actuación: a) por su efecto vasoconstrictor, clínicamente visible al observarse una alteración en la coloración, b) por las vías involucradas en la regulación de la expresión de genes angiogénicos, reduciendo la expresión de factores próangiogénicos que intervienen en el crecimiento del hemangioma infantil como VEGF y bFGF, por medio la reducción de la proteína quinasa mitógeno-activada RAF y c) finalmente resultan en la apoptosis de las células endoteliales¹².

La dosis del propranolol es de 1 a 3 mg/kg/día dividida en 3 dosis con intervalo mínimo de 6 horas entre ellas. La dosis debe obtenerse gradualmente con una dosis inicial

baja de 1 mg/kg/día¹³. Para los niños menores de 3 meses, se recomienda la dosis más baja⁵.

Aunque se considere seguro, el Propranolol se ha asociado con efectos adversos, tales como broncoespasmo, arritmias, bradicardia, hipotensión e hipoglucemia¹⁴. Las contraindicaciones para el uso de propranolol incluyen: shock cardiogénico, bradicardia sinusal, hipotensión, bloqueo cardíaco (más que primero grado), insuficiencia cardíaca, asma e hipersensibilidad al propranolol¹³.

Antes de iniciar el tratamiento para el hemangioma infantil con Propranolol, debe realizarse una selección previa para los riesgos asociados con el uso del mismo. Los elementos clave de la historia son la mala alimentación, disnea, taquipnea, sudoración, sibilancia, soplo cardíaco o antecedente familiar de bloqueo cardíaco o arritmias¹⁵.

El monitoreo cardíaco cuando se inicia Propranolol debe incluir la medición de la frecuencia cardíaca y la presión arterial en el momento inicial y 1 y 2 horas después de la primera dosis. Esto debe repetirse en cualquier aumento significativo de la dosis (> 0,5 mg/kg/día). La bradicardia puede ser el parámetro más seguro de toxicidad. No presenta datos de monitoreo con holter¹³.

No hay un consenso establecido sobre el uso de ECG (electrocardiograma) para los niños con hemangioma infantil, pero el ECG debe ser parte de la evaluación antes del tratamiento cuando: 1. El HR (ritmo cardíaco) está por debajo de lo normal para la edad: Recién nacido (< 1 mes de vida): < 70 latidos por minuto; Bebés (1-12 meses de vida): < 80 latidos por minuto y niños (> 12 meses de vida): < 70 latidos por minuto; 2. Hay antecedentes familiares de enfermedades cardíacas congénitas o arritmias (por ejemplo, bloqueo cardíaco, síndrome del QT largo y muerte súbita) o antecedentes maternos de enfermedades del tejido conjuntivo; 3. Cuando hay antecedentes de arritmia o se ausculta arritmia durante el examen¹⁵.

Considerar la hospitalización para comenzar el tratamiento con Propranolol en las siguientes situaciones: niños con edad gestacional corregida menor o igual a 8 semanas, apoyo social inadecuado o comorbilidades que afectan al sistema respiratorio, cardiovascular o el mantenimiento de la glicemia¹³.

La hipoglucemia es una complicación grave. La prevención de la hipoglucemia incluye la educación para los padres, evitar ayuno prolongado y discontinuación de la droga cuando todavía hay la enfermedad, sobre todo si se reduce la ingestión oral¹³.

Basándose en la buena respuesta del Propranolol oral es importante preguntar sobre su aplicación tópica en los casos de hemangioma infantil de tamaño pequeño y del tipo superficial¹². Sugin Guo y Nina Ni describieron por primera vez, en febrero de 2010, el uso del Timolol tópico para el tratamiento de un hemangioma infantil en el párpado en un paciente de 4 meses de vida. Este betabloqueante se ha aplicado dos veces al día y se obtuvieron excelentes resultados en pocas semanas de tratamiento¹⁶. Publicaciones posteriores también han demostrado la eficacia del tratamiento tópico, sin efectos adversos.

Timolol es un betabloqueante no selectivo, similar al Propranolol. El medicamento está disponible en varias

formas: colirio 0,5%, gel 0,5% y gel 0,1%¹². Con el colirio 0,5%, prácticamente no hay exposición sistémica, con variación del pico promedio de concentración plasmática de 0,35 a 0,46 ng/ml. No hay estudios con la indicación del tiempo de utilización del Timolol, pero se considera que el medicamento se debe usar continuamente, por lo menos durante toda la fase de crecimiento del hemangioma infantil con el objetivo de evitar su recurrencia¹⁶.

CONCLUSIÓN

Por ser un hemangioma ulcerado, hemos elegido un tratamiento activo. Entre todas las opciones terapéuticas, hemos elegido el uso del betabloqueante tópico. El Timolol colirio de 0,5% se presentó como una opción rápidamente efectiva, sin la presencia de efectos secundarios, además de ser un medicamento de fácil aplicación y bajo costo.

REFERENCIAS

1. Gontijo B, Silva CMR, Pereira LB. Hemangioma da Infância. An. Bras. Dermatol. 2003;78(6):651-73
2. Hiraki P, Goldenberg DC. Diagnóstico e tratamento do hemangioma infantil. Rev. Bras. Cir. Plást. 2010;25(2):388-97
3. Serra MAS, Soares FM, Júnior AGC, Costa IMC. Therapeutic management of skin hemangiomas in children. An. Bras. Dermatol. 2010;85(3):307-17
4. Pitta GBB, Gomes RR. Tratamento de hemangioma ulcerado: relato de caso. J. vasc. bras. 2009;8(3):263-66
5. Bonini FK, Bellodi FS, Souza EM. Hemangioma infantil tratado com Propranolol. An. Bras. Dermatol. 2011;86(4):763-66
6. Greenberger S, Bischoff J. Pathogenesis of infantile haemangioma. British Journal of Dermatology 2013;169(1):12-19 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12435>
7. Côrrea PH, Nunes LCC, Johann ACBR, Aguiar MCF, Gomez RS, Mesquita RA. Prevalência de hemangioma, malformação vascular e variz de boca numa população brasileira Braz. Oral Res. 2007;21(1):40-5
8. Shayan YA, Prendiville, MB, Goldman RD. Use of propranolol in treating hemangiomas. Can Fam Physician 2011;57(3):302-03
9. Lloret P. Tratamiento médico de los hemangiomas. An. Sist. Sanit. Navar. 2004;27(1):81-92 DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272004000200008>
10. Pereira PMR, Rodrigues CAC, Lima LL, Mariano AVO, Romero SAR. Hemangiomas periorbitários: necessidade de conduta ativa - relato de dois casos. An. Bras. Dermatol. 2011;86(3):545-08
11. 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;358:2649-51 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM0708819>
12. Sánchez-Carpintero I, Ruiz-Rodríguez R, López-Gutiérrez JC. Propranolol en hemangiomas infantiles: eficacia clínica, riesgos y recomendaciones. Actas Dermosifiliogr. 2011;102:766-79 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2011.05.003>
13. Biesbroeck L, Brandling-Bennet HA. Propranolol for infantile haemangiomas: review of report of a consensus conference. Arch. Dis Child Educ Pract 2014; 99:95-97 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-305027>
14. Fernández-Ballesteros MD, Vera-Casaño A, Escudero-Gómez J, Hiraldo-Gamero A. Infantile Hemangioma of the Eyelid Treated with Timolol Gel. Actas Dermosifiliogr. 2012;103(5):444-6 PMID: 22265012 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2011.06.014>
15. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, Chun RH, Garzon MC, Holland KE, Liberman L, MacLellan-Tobert S, Mancini AJ, Metry D, Puttgen KB, Seefeldt M, Sidbury R, Ward KM, Blei F, Baselga E, Cassidy L, Darrow DH, Joachim S, Kwon EM, Martin K, Perkins J, Siegel DH, Boucek RJ, Frieden IJ. Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. Pediatrics 2013;131:128-140 DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-1691>
16. Fernández S, Luna PC. Uso de timolol en hemangiomas de la infancia. Dermatología Pediátrica Latinoamericana 2011;1(9):38-41