

Tratamiento con propranolol en el síndrome de Kasabach-Merritt secundario a hemangioma hepático congénito. Caso clínico

Propranolol treatment in Kasabach-Merritt Syndrome secondary to congenital hepatic hemangioma. Clinical case

Dra. Erika M. Selzer Soria^a y Dra. Ivone Malla^a

RESUMEN

El hemangioma hepático es el tumor benigno de hígado más frecuente. Puede ser congénito o infantil, con diferentes evoluciones y complicaciones. La evolución clínica es muy variable, desde pacientes asintomáticos hasta cuadros de gravedad con insuficiencia cardíaca, síndrome de Kasabach-Merritt o síndrome compartimental. El diagnóstico se basa en la historia clínica y los estudios por imágenes, especialmente, la ecografía y el examen doppler en manos experimentadas. Resulta fundamental el diagnóstico diferencial con otras lesiones hepáticas, sobre todo, el hepatoblastoma. En los pacientes sintomáticos, el propranolol surge como primera línea terapéutica con buenos resultados y baja frecuencia de efectos adversos. Se presenta el caso de un recién nacido con hemangioma hepático asociado a síndrome de Kasabach-Merritt, con excelente respuesta y tolerancia al propranolol.

Palabras clave: hemangioma, neoplasias hepáticas, síndrome de Kasabach-Merritt, propranolol.

ABSTRACT

Hepatic hemangioma is the most common benign liver tumor. It can be congenital or infantile with different outcomes and complications. The clinical manifestation varies from asymptomatic to severe conditions with heart failure, Kasabach-Merritt syndrome or compartment syndrome. Diagnosis depends on medical history and imaging studies, especially ultrasound and Doppler examination in experienced hands. Differential diagnosis is essential with other hepatic lesions, mainly hepatoblastoma. In symptomatic patients, propranolol emerges as the first line treatment with good results and low frequency of adverse effects. We present the case of a newborn with a hepatic hemangioma and Kasabach-Merritt syndrome with an excellent response and tolerance to propranolol.

Key words: hemangioma, liver neoplasms, Kasabach-Merritt syndrome, propranolol.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e65>

a. Sección Hepatología Infantil y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Austral, Pilar, provincia de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Erika M. Selzer Soria: erikaselzer2@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 7-7-2020

Aceptado: 21-8-2020

Cómo citar: Selzer Soria EM, Malla I. Tratamiento con propranolol en el síndrome de Kasabach-Merritt secundario a hemangioma hepático congénito. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e65-e69.

INTRODUCCIÓN

El hemangioma hepático (HH) es el tumor hepático benigno más frecuente en el primer año de vida. La mortalidad asociada es del 11-18 %, pero, históricamente, ha sido mayor.¹ Los HH se clasifican, considerando su desarrollo y características anatomopatológicas, en congénitos e infantiles.² También, por su distribución, en lesiones focales, multifocales o difusas.

Los HH focales suelen ser congénitos; se caracterizan por tener alto flujo sanguíneo con comunicaciones arteriovenosas intralesionales, por lo cual pueden asociarse con insuficiencia cardíaca hiperdinámica. El desarrollo de síndrome de Kasabach-Merritt, definido como la aparición de coagulopatía por consumo asociada a la presencia de una lesión vascular, es una complicación descrita. Los hemangiomas focales suelen involucionar hacia los 18 meses de edad.

Las lesiones multifocales se asocian más frecuentemente a hemangiomas múltiples en la piel; por lo tanto, se diagnostican, en muchas oportunidades, en estudios realizados por pesquisa o *screening* (se realiza el estudio ecográfico abdominal ante la presencia de cinco o más lesiones en la piel). Suelen tener un comportamiento clínico más benigno.

Por último, las lesiones difusas son clínicamente más agresivas. Generan un síndrome compartimental que puede evolucionar con falla multiorgánica y presentan mayor mortalidad.¹⁻⁴

Otra asociación posible es un cuadro de hipotiroidismo por producción tumoral de una iodotironina deiodinasa tipo 3, que inactiva la hormona tiroidea y que se observa, típicamente, en los hemangiomas infantiles.³ Existen factores de riesgo asociados para los HH infantiles, como sexo femenino, bajo peso al nacer, prematuridad o historia familiar positiva. En cambio, no se han reportado, en la literatura, factores de riesgo

asociados a los HH congénitos.⁵

Históricamente, el tratamiento de primera línea fueron los corticoides. También se han indicado interferón, vincristina, con resultados variables y alta frecuencia de efectos adversos. Además, se han utilizado la embolización por técnicas de intervencionismo y procedimientos quirúrgicos, incluido el trasplante hepático. En 2008, se describió por primera vez el uso de propranolol, un betabloqueante no selectivo, como tratamiento de los hemangiomas. Desde entonces, continúa sumándose evidencia en favor de su uso y se ha convertido, actualmente, en el tratamiento de primera línea.^{5,7}

Se presenta el caso de un recién nacido con diagnóstico prenatal de tumor hepático y posterior confirmación diagnóstica de HH congénito. Se asoció a síndrome de Kasabach-Merritt; recibió propranolol y presentó rápida y progresiva mejoría hasta la resolución completa.

CASO CLÍNICO

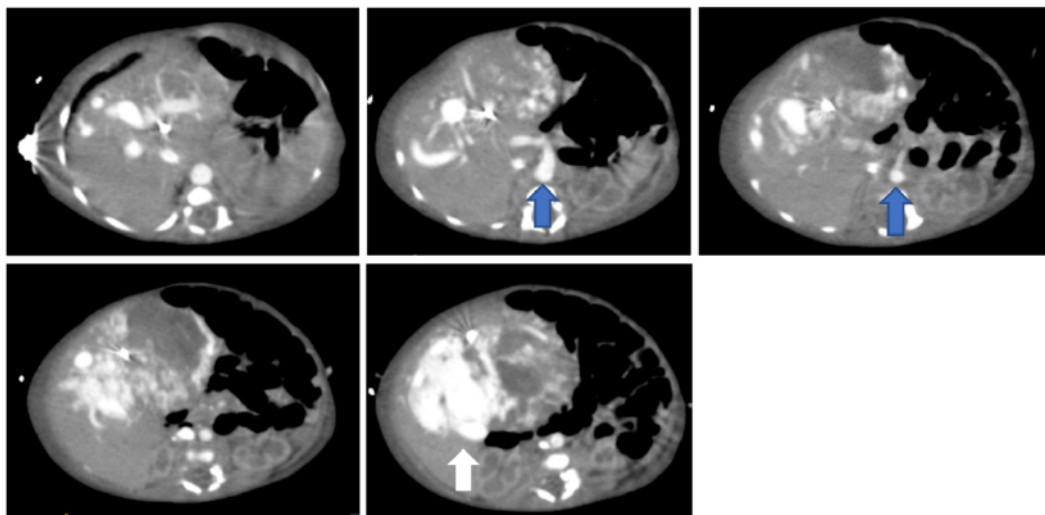
Paciente masculino nacido a las 34 semanas de edad gestacional con peso de 1850 gramos. Tercer hijo de padres no consanguíneos, con antecedente de dos abortos en la pareja. Con maduración pulmonar completa, se indicó cesárea por doppler alterado y diagnóstico prenatal de tumor hepático. Ingresó en Neonatología con insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, plaquetopenia y coagulopatía con altos requerimientos transfusionales. Se realizó perfil tiroideo normal, alfa-fetoproteína de 50000 UI/ml.

En la ecografía abdominal con examen doppler posnatal, se observó un hígado aumentado de tamaño por la lesión de ecogenicidad mixta en el lóbulo izquierdo, vascularizada al momento del examen doppler, con dilatación del tronco celíaco y la arteria hepática. Se observó un marcado afinamiento de la aorta por debajo de la emergencia del tronco celíaco (estrechamiento o *tapering*). Se completó la evaluación con una angiotomografía abdominal (*Figura 1*), en la cual se evidenció una masa hepática de 69 x 48 x 62 mm con cortocircuitos vasculares intralesionales y hallazgos vasculares similares a los observados en el examen doppler.

Con diagnóstico de hemangioma congénito focal, se inició el tratamiento con metilprednisolona en las primeras horas de vida. El paciente persistió con altos requerimientos transfusionales, de inotrópicos y soporte ventilatorio, por lo cual se indicó propranolol a razón de 2 mg/kg/día por vía oral el tercer día de vida. Se inició el descenso de metilprednisolona por evaluarse la falta de respuesta a este tratamiento.

Evolucionó con la disminución progresiva del requerimiento de inotrópicos y del soporte ventilatorio. Presentó franca mejoría de parámetros hematológicos (*Figura 2*) y recibió una última transfusión a los ocho días de vida. Con buena tolerancia oral, buen progreso ponderal, sin evidencia de aumento de tamaño de la lesión ni hipoglucemias o alteraciones electrocardiográficas como efectos adversos asociados al tratamiento, se otorgó el egreso hospitalario.

FIGURA 1. Angiotomografía de abdomen con contraste: masa hepática única de 69 x 48 x 62 mm que ocupa casi la totalidad del parénquima hepático (flecha blanca). Aumento de tamaño del tronco celíaco y arteria hepática. Afinamiento de la aorta por debajo de la emergencia del tronco celíaco (estrechamiento o *tapering*) (flechas azules)



Continuó en seguimiento ambulatorio y se observó la disminución progresiva del tamaño lesional hasta su resolución completa mediante evaluaciones ecográficas periódicas (Figura 3). Finalmente, se suspendió el tratamiento con propranolol luego del año de vida, sin complicaciones durante todo el período de seguimiento.

DISCUSIÓN

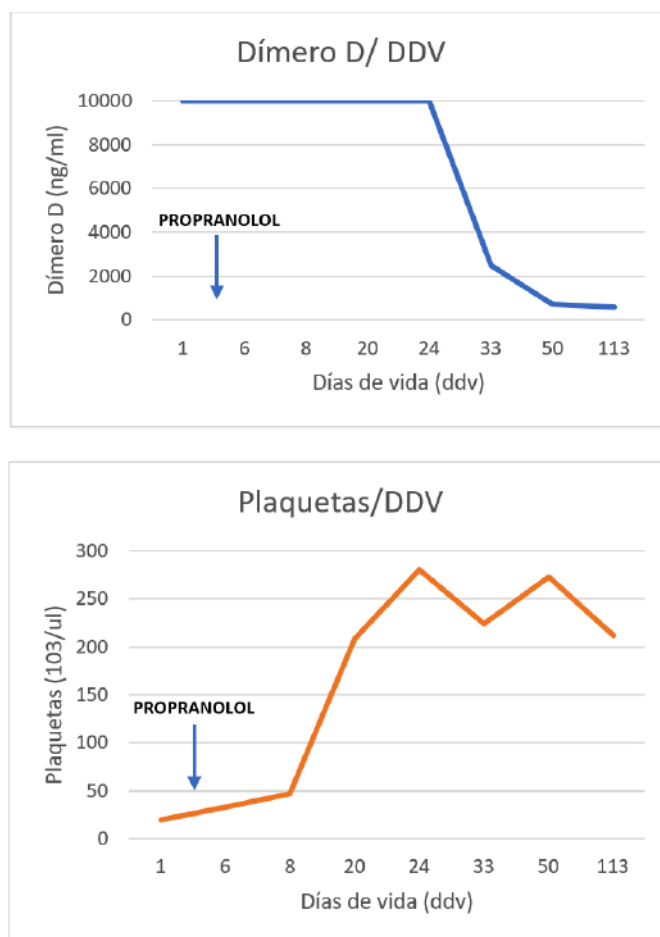
El HH es un tumor vascular benigno que presenta un comportamiento clínico variable, desde lesiones asintomáticas, frecuentemente, detectadas durante el estudio de pacientes con hemangiomas cutáneos, hasta aquellas que ponen en riesgo la vida. Según la Sociedad Internacional para el Estudio de Anomalías Vasculares, se los clasifica en hemangiomas congénitos y hemangiomas infantiles (Tabla 1). Esta clasificación se basa en el momento de

desarrollo de la lesión, las características inmunohistoquímicas en el estudio anatomopatológico (en caso de realizarse) y su evolución.

Los HH congénitos, menos frecuentes, se desarrollan *in utero* y presentan, en el estudio anatomopatológico, inmunohistoquímica negativa para el transportador de glucosa-1 (GLUT-1) y marcadores linfáticos. Los HH infantiles pueden detectarse en el período neonatal y hasta los 6-12 meses de edad. Se desarrollan e involucionan en los años subsiguientes. Tienen marcación positiva GLUT-1.^{1,2}

El diagnóstico es clínico mediante anamnesis, examen físico, estudios por imágenes y, raramente, se requiere la evaluación histológica, en cuyo caso corresponde a un hemangioendotelioma tipo I. Las lesiones de mayor tamaño se pueden asociar a insuficiencia cardíaca por la presencia de cortocircuitos

FIGURA 2. Evolución del recuento de plaquetas y dímero D postratamiento con propranolol



vasculares intralesionales y, en ocasiones, a fenómeno o síndrome de Kasabach-Merritt, como en el caso del paciente descrito.²

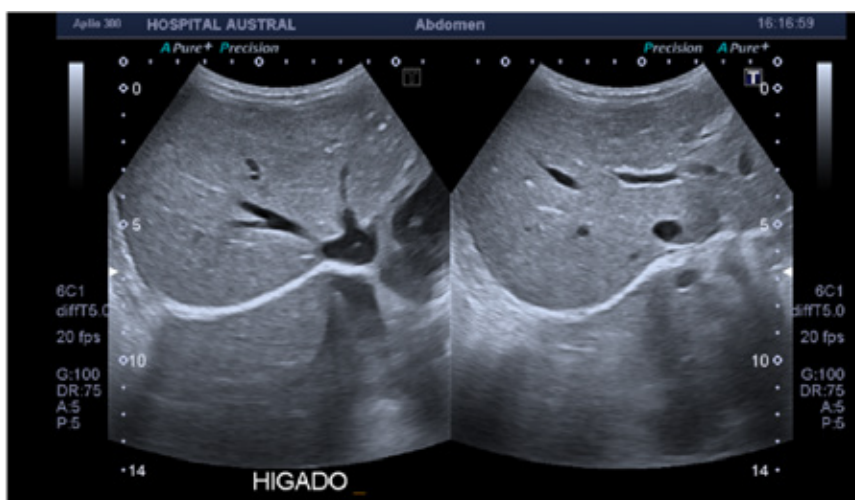
Ante la sospecha diagnóstica, la ecografía con examen doppler es el estudio inicial de elección por su disponibilidad, seguridad, costo y rendimiento diagnóstico cuando es realizada por médicos con experiencia. En caso de dudas diagnósticas, se sugiere la resonancia magnética con contraste o angiotomografía para la confirmación. En los estudios ecográficos, se observan lesiones únicas o múltiples hipoecogénicas o mixtas (especialmente, cuando son de gran tamaño); pueden presentar calcificaciones y, en general, bordes regulares.

En el examen doppler, se describen cortocircuitos vasculares intralesionales, aumento de diámetro del tronco celíaco y arteria hepática por el incremento del flujo vascular hacia la lesión

y disminución del calibre de la aorta por debajo de esta (signo llamado estrechamiento o *tapering*). En la resonancia magnética, típicamente, las lesiones son homogéneas o heterogéneas, hiperintensas en T2 e hipointensas en T1 con refuerzo centrípeto del contraste. En la tomografía, se observan lesiones hipodensas con refuerzo homogéneo o heterogéneo y patrón de llenado centrípeto, como se observó en nuestro paciente.

Existen características ecográficas similares entre los HH y otras lesiones hepáticas, como hepatoblastomas y hepatocarcinomas. En los dos casos, son masas solitarias o múltiples hipoecogénicas o mixtas; en ambos grupos, pueden verse calcificaciones (el 66,7 % en HH y el 57,8 % en otras lesiones hepáticas). Por esto, resulta fundamental el examen doppler y la historia clínica. En caso de persistir la duda diagnóstica, puede ser necesaria la biopsia de la lesión.^{2,8}

FIGURA 3. Ecografía abdominal doppler



Se observa la involución completa de la lesión a los 2 años de edad.

TABLA 1. Definiciones para hemangiomas hepáticos²

Clasificación de la SIEAV	Hemangioma congénito	Hemangioma infantil
Período de proliferación	<i>In utero</i> .	Del nacimiento hasta los 6-12 meses.
Involución	<i>RICH</i> : involución rápida hacia los 2 años. <i>PICH</i> : involución parcial. <i>NICH</i> : no involucionan.	Involución gradual entre los 3 y los 9 años de edad.
Marcadores histológicos	GLUT-1 negativos. No expresan marcadores linfáticos.	GLUT-1 positivos.

SIEAV: Sociedad Internacional para el Estudio de Anomalías Vasculares; *NICH*: hemangioma congénito no involutivo; *PICH*: hemangioma congénito parcialmente involutivo; *RICH*: hemangioma congénito rápidamente involutivo; GLUT-1: transportador de glucosa-1.

Ante la confirmación diagnóstica, el paciente requerirá monitoreo clínico multidisciplinario y ecográfico frecuente para detectar signos o síntomas asociados, así como constatar la regresión de la lesión. No hay consenso bibliográfico acerca de la frecuencia más adecuada de los controles; por lo tanto, queda a criterio del equipo tratante.²

Las lesiones asintomáticas requieren solo seguimiento hasta su resolución espontánea.² En cambio, las lesiones sintomáticas, históricamente, han sido tratadas con esteroides, interferón, vincristina, ciclofosfamida, con resultados variables en los distintos reportes e importantes efectos adversos asociados.

En cuanto al abordaje quirúrgico, se han utilizado embolización selectiva, ligadura de la arteria hepática, hepatectomía e, incluso, trasplante hepático en casos graves. En 2008, se describió por primera vez el uso del propranolol para favorecer la regresión de los hemangiomas cutáneos graves, que se convirtió, desde 2010, en el tratamiento de primera línea y resultó efectivo también en lesiones hepáticas. Los mecanismos de acción incluirían vasoconstricción por inhibición de la liberación de óxido nítrico, bloqueo de señales proangiogénicas e inducción de apoptosis en las células endoteliales.^{2,3,6,7,9}

En cuanto a la indicación de tratamiento, el uso de propranolol está limitado a las lesiones sintomáticas con insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de Kasabach-Merritt o compartimental. La dosis recomendada es de 1-3 mg/kg/día cada 6-8 horas por vía oral con la evaluación cardiológica previa que descarte contraindicaciones, como bloqueos cardíacos. Además, resulta fundamental el tratamiento de sostén adecuado y el aporte de levotiroxina en caso de hipotiroidismo asociado. Considerando esto último, cabe destacar que dichos pacientes requieren altas dosis de levotiroxina por la inactivación de la hormona exógena asociada a la presencia de la iodotironina deiodinasa tipo 3.^{1,3,7,10}

En el caso de los hemangiomas hepáticos difusos, el tratamiento estaría justificado, aun en pacientes asintomáticos, por el alto riesgo de progresión clínica.^{1,6} En nuestro paciente en particular, se indicó tratamiento inicial con esteroides sin respuesta a este, por lo que se inició propranolol al tercer día de vida, con muy buena respuesta clínica. Se cree que es útil el reporte de este caso, considerando la gravedad clínica de estos pacientes y la excelente respuesta a un tratamiento con demostrada efectividad y baja frecuencia de efectos adversos. ■

REFERENCIAS

1. Rialon K, Murillo R, Fevurly R, Kulungowski A, et al. Impact of Screening for Hepatic Hemangiomas in Patients with Multiple Cutaneous Infantile Hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2015; 32(6):808-12.
2. Iacobas I, Phung, Adams D, Trenor C, et al. Guidance Document for Hepatic Hemangioma (Infantile and Congenital). Evaluation and Monitoring. *J Pediatr*. 2018; 203:294-300.
3. Saralioğlu F, Yazıcı N, Erbay A, Boyvat F, et al. A New Perspective for Infantile Hepatic Hemangioma in the Age of Propranolol: Experience at Baskent University. *Exp Clin Transplant*. 2017; 15(Suppl 2):74-8.
4. Rialon K, Murillo R, Fevurly R, Kulungowski A, et al. Risk factors for mortality in patients with multifocal and diffuse hepatic hemangiomas. *J Pediatr Surg*. 2015; 50(5):837-41.
5. Lewis D, Vaidya R. Hepatic Hemangioma. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
6. Varrasso G, Schiavetti A, Lanciotti S, Sapio M, et al. Propranolol as First Line Treatment for Life-threatening Diffuse Infantile Hepatic Hemangioma: a Case Report. *Hepatology*. 2017; 66(1):283-5.
7. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, et al. A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. *N Engl J Med*. 2015; 372(8):735-46.
8. Xu M, Pan F, Wang W, Zhang X, et al. The value of clinical and ultrasound features for the diagnosis of infantile hepatic hemangioma: Comparison with contrast-enhanced CT/MRI. *Clin Imaging*. 2018; 51:311-7.
9. Léauté-Labrèze C, Boccara O, Degrugillier-Chopin C, Mazereeuw-Hautier J, et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2016; 138(4):e20160353.
10. Chang L, Gu Y, Yu Z, Ying H, et al. When to stop propranolol for infantile hemangioma. *Sci Rep*. 2017; 7:43292.