

¿Cuál es su diagnóstico?

SELECCIÓN A CARGO DE JOSÉ L. CUERVO^a

Paciente de 11 años, sexo masculino, sano, consulta por presentar una tumoración en región hipotenar de mano derecha, de coloración rojiza, húmeda, de aproximadamente 0,8 cm de diámetro, con tendencia al sangrado espontáneo y ante el mínimo contacto (*Figura 1*). La lesión apareció luego de un traumatismo en dicha zona, un mes antes de la consulta, primero como una pequeña mácula y posteriormente como una pápula húmeda, la que fue creciendo hasta la fecha de consulta.

El resto del examen físico fue normal, sin presentar antecedentes infecciosos.

El paciente fue intervenido quirúrgicamente, con muy buena evolución postoperatoria, solucionándose el problema.

¿Cuál es su diagnóstico?

- a) Granuloma piógeno.
- b) Hemangioma superficial.
- c) Hemangioma congénito.
- d) Hemangioendotelioma Kaposiforme.

Figura 1. Tumoración en región hipotenar, de color rojo brillante, húmeda, de aproximadamente 0,8 cm de diámetro, con tendencia al sangrado espontáneo y ante el roce



a. Médico de planta, Unidad 12, Departamento de Cirugía. Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina.
joseluis.cuervo@gmail.com

¿Cuál es su diagnóstico?

SELECCIÓN A CARGO DE JOSÉ L. CUERVO^a

La respuesta correcta es:

A) Granuloma piógeno.

El **granuloma piógeno** o botriomicoma es una anomalía vascular perteneciente al grupo de los tumores vasculares benignos.

El término *anomalías vasculares* (AVs) engloba un amplio espectro de lesiones de los vasos sanguíneos, en general escasamente conocidas por las distintas especialidades médicas.¹

Teniendo en cuenta su evolución natural y las características patológicas del endotelio predominante, las anomalías vasculares pueden ser clasificadas en dos grandes grupos: tumores vasculares y malformaciones vasculares.²

Mientras que los tumores vasculares se originan por desordenes en la proliferación endotelial, las malformaciones vasculares surgen por desordenes en la embriogénesis vascular. Su distinta etiopatogenia determina pronósticos y tratamientos distintos.

En el *Cuadro 1* se describe esta clasificación, que ha sido adoptada por la Sociedad Internacional para el estudio de las anomalías vasculares (ISSVA por sus siglas en inglés).

En una versión más reciente, la Sociedad Internacional para el estudio de las anomalías vasculares simplifica esta clasificación (*Cuadro 2*).

Teniendo en cuenta esta nomenclatura, una historia clínica cuidadosa y un examen físico completo, permiten un diagnóstico correcto del tipo de AV en más del 90% de los casos.

Aunque esta clasificación es clínica y heurísticamente útil, en la práctica clínica diaria existen excepciones, contradicciones y anomalías que parecen integrar ambas categorías.

Por otra parte, los términos congénito y adquirido deben ser usados con mucha precaución al referirse a estas lesiones. Una malformación vascular (por naturaleza congénita) puede no manifestarse hasta la etapa adulta; en contraposición un hemangioma puede surgir intraútero y el niño nacer con dicha lesión. De esta forma, el término congénito debería quedar reservado para lesiones

Cuadro 1. Clasificación de la sociedad internacional para el estudio de las anomalías vasculares

TUMORES VASCULARES

Hemangioma infantil

- Superficial (hemangioma capilar o en fresa)
- Profundo (hemangioma cavemoso)
- Mixto

Otros

- Hemangioma congénito (RICH Y NICH)
- Granuloma piógeno
- Hemangioendotelioma kaposiforme
- Hemangioma Tufted
- Hemangiopericitoma
- Spindle-cell hemangioendotelioma
- Glomangioma
- Sarcoma de Kaposi
- Angiosarcoma

MALFORMACIONES VASCULARES

Simple (un solo endotelio comprometido)

De bajo flujo

- Capilares (MC)
- Venosas (MV)
- Linfáticas (ML)

De alto flujo

- Arteriales (MA)
- Fístula arteriovenosa (FAV)
- Malformaciones arteriovenosa (MAV)

Combinadas (más de un endotelio comprometido)

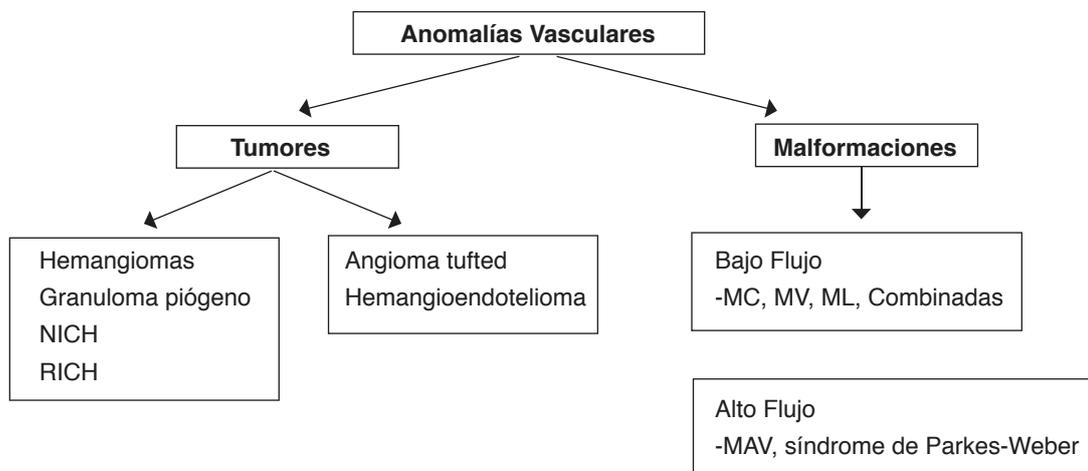
De bajo flujo

- Capilares linfáticas y venosas (MCLV)
- Capilares y venosas (MCV)
- Venosas y linfáticas (MVL)

De alto flujo

- Capilares, linfáticas, venosas y arteriovenosas (MCLVAV)

a. Médico de planta, Unidad 12, Departamento de Cirugía. Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina.
joseluis.cuervo@gmail.com

Cuadro 2. Clasificación de las anomalías vasculares (ISSVA)

NICH: *non involuting congenital hemangioma* (hemangioma congénito no involutivo).

RICH: *rapidly involuting congenital hemangioma* (hemangioma congénito rápidamente involutivo)

MC: malformación capilar.

MV: malformación venosa.

ML: malformación linfática.

MAV: malformación arterio-venosa.

vasculares totalmente desarrolladas al momento de nacer.

En el *Cuadro 3* se resumen las principales diferencias entre hemangiomas y malformaciones vasculares.

Para comprender la patogenia de las distintas AVs, es preciso conocer primero los fundamentos del desarrollo embriológico normal. El sistema vascular humano se forma por la combinación de dos procesos: vasculogénesis y angiogénesis. La *vasculogénesis* es el proceso por el cual se conforma una red endotelial inmadura a partir de la unión de células precursoras mesodérmicas extraembrionarias; y la *angiogénesis* es el proceso por el cual esta red primitiva se expande por todo el organismo, para constituir un sistema funcional integral. Una vez formada esta vasculatura, las células mesodérmicas recubren el endotelio, produciendo estabilización de la pared vascular.

GRANULOMA PIOGENO

El granuloma piógeno o botriomicoma o hemangioma capilar lobulillar se presenta como una pequeña tumoración, sésil o pediculada, de pocos mm a 1-2 cm. de diáme-

tro, generalmente única, de superficie lisa, color rojo brillante y aspecto húmedo (*Figura 2*), que emerge rápidamente desde piel sana (*Figura 3*) o desde una malformación capilar previa (*Figura 4*); y tiende a sangrar en forma recurrente (*Figura 5*). Se localiza preferentemente en cara, cuello y manos (*Figura 6*), y raramente aparece antes de los 6 meses de vida (promedio de edad de aparición: 6, 7 años), pudiendo aparecer en etapa adulta (*Figura 7*).³

Con el tiempo se oscurece y se cubre de costras. No tiene tendencia a la regresión espontánea. Puede ser tratado con éxito mediante cirugía, electrocoagulación, curetaje, láser pulsado o criocirugía. En algunos casos se observa satelitosis*.

HEMANGIOMA

El *hemangioma* (H), es un tumor verdadero originado a partir de un desorden en la proliferación endotelial, que presenta un com-

* Acumulación de células neurogliales alrededor de las neuronas dañadas. Por extensión, acumulación de células inflamatorias.

portamiento único: crece rápidamente, involucre lentamente y no presenta recurrencias. Histológicamente está constituido por nódulos de capilares bien formados.¹

Es el tumor más común de la infancia, con una incidencia perinatal de 1 a 2,6%, cifra que aumenta durante el primer año de vida. Hasta un 30% de recién nacidos pre-terminos con peso menor a 1000 grs. pueden presentar Hs. Predominan en el sexo femenino, en una relación de 3:1 a 5:1; y esta relación tiende a aumentar en niños con Hs problemáticos o en Hs asociados a otras anomalías estructurales¹.

La mayoría de los Hs aparecen durante la primera o segunda semana de vida, y solo un 30% están presentes desde el nacimiento. Sin embargo, en el 30-50% de los niños afectados, existe en el momento del nacimiento alguna mínima lesión cutánea premonitoria, como una mácula rosada o azulada, o un punto pálido, o una lesión telangiectásica, o un parche púrpura equimótico, siendo en este momento imposible predecir su evolución.

Pueden localizarse en cualquier sitio de la superficie cutánea, pero son más frecuentes en cabeza y cuello (60%), tronco (25%) y extremidades (15%).¹ También pueden afectar órganos internos, más frecuentemente hígado, tracto gastrointestinal, pulmones y

cerebro. Habitualmente se presentan como una lesión cutánea única, pero en un 20% de los casos, existe más de un H (en la mayoría entre 2 y 5). Cuando existen 5 o más Hs, es frecuente el compromiso visceral.

De acuerdo a su ubicación se los clasifica en localizados (71%), segmentarios (18%), múltiples (más de cinco) (3%) e indeterminados (8%)¹ (Figura 8).

Figura 2. Granuloma piógeno. Tumoración sésil, ulcerada, de pocos mm, en región frontal derecha, de superficie lisa, color rojo brillante y aspecto húmedo, de dos semanas de evolución



Cuadro 3. Principales diferencias entre hemangiomas y malformaciones vasculares

	Hemangiomas	Malformaciones vasculares
Patogenia	Desorden en la proliferación endotelial	Desorden en la embriogénesis vascular
Estirpe	Tumoral	Malformativa
Incidencia	Alta	Baja
Sexo	Femenino (3:1 a 5:1)	Ambos sexos (1:1)
Evidencia clínica desde nacimiento	Infrecuente	Frecuente
Lesión precursora	Frecuente	Infrecuente
Momento de aparición	En general primeras semanas de vida	Usualmente desde el nacimiento
Velocidad de crecimiento	Rápido	Lento
Mecanismo de crecimiento	Hiperplasia de células endoteliales	Ectasia e hipertrofia de vasos
Involución	Sí (espontánea)	No (persistencia en la edad adulta)
Respuesta a drogas antiangiogénicas	Sí	No

Según su profundidad respecto a la piel, los Hs se clasifican en superficiales (50-60%), profundos (15%) y mixtos (25-35%) (Figura 9).

El H en su ciclo vital, presenta 3 fases contiguas características: 1) de proliferación

(0-1 año), 2) de involución (1-7 años), 3) e involucionado (luego de los 7 años).¹

La fase de proliferación que se extiende hasta aproximadamente un año, se caracteriza por un rápido crecimiento del tumor, por

Figura 3. A. Granuloma piógeno emergiendo desde piel sana. A, antes de cirugía; B, luego de cirugía



Figura 4. Granuloma piógeno emergiendo desde una malformación capilar preexistente. A: antes de cirugía; B: luego de cirugía



hiperplasia endotelial, estimulada por distintos factores angiogénicos. Durante la misma, el H aumenta de tamaño y acentúa su coloración. En algunos pacientes, se aprecian dos ciclos de crecimiento; uno desde el nacimiento hasta los dos meses y otro entre los 4 y los 6 meses.

A partir de los 6-12 meses, el H suele estabilizar su crecimiento, para luego comenzar a involucionar lentamente, proceso durante el cual la apoptosis predomina sobre la mitosis. La lesión disminuye progresivamente de ta-

maño, se torna más blanda, adquiere un tinte pálido en el centro y va cambiando la coloración roja intensa a un tono azulado, parduzco o grisáceo. Estos cambios no son clínicamente evidentes en los hemangiomas profundos, aunque la evolución es similar. Se considera que el 50% de las lesiones involucionan para los 5 años y el 70% para los 7 años; en el resto pueden persistir hasta los 10-12 años (principalmente en nariz y labio superior).

En la fase de involucionado, la piel de la zona involucrada queda restaurada a su nor-

Figura 5. Granuloma piógeno sangrante. A: antes de cirugía; B: luego de cirugía; nótese la presencia en el mismo paciente de un hemangioma mixto en región temporal izquierda



Figura 6. Granuloma piógeno. Se localiza preferentemente en cara, cuello y manos

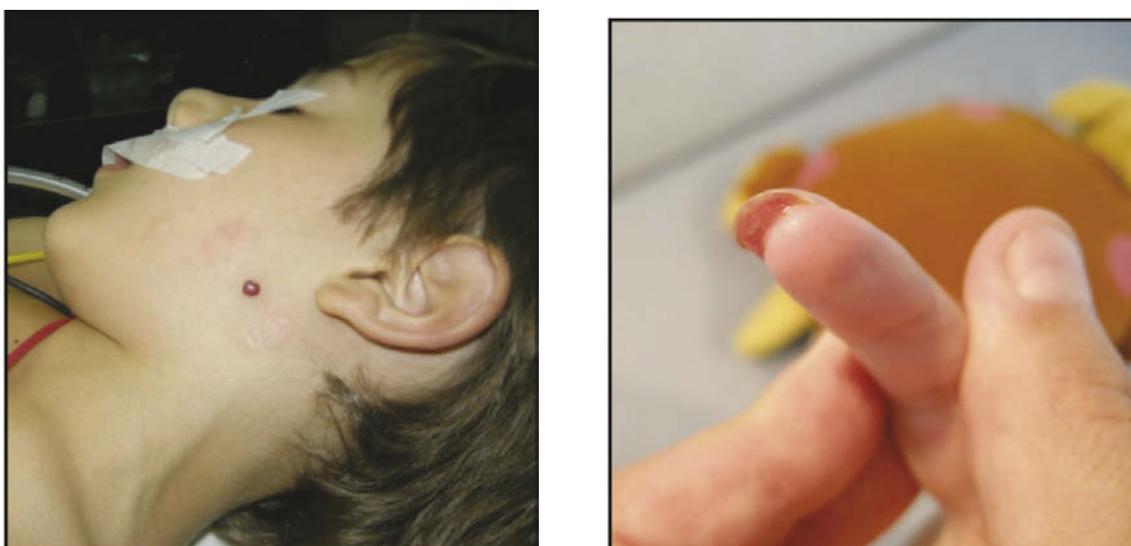


Figura 7. Granuloma piógeno en una paciente adulta. A: antes de cirugía; B: luego de cirugía

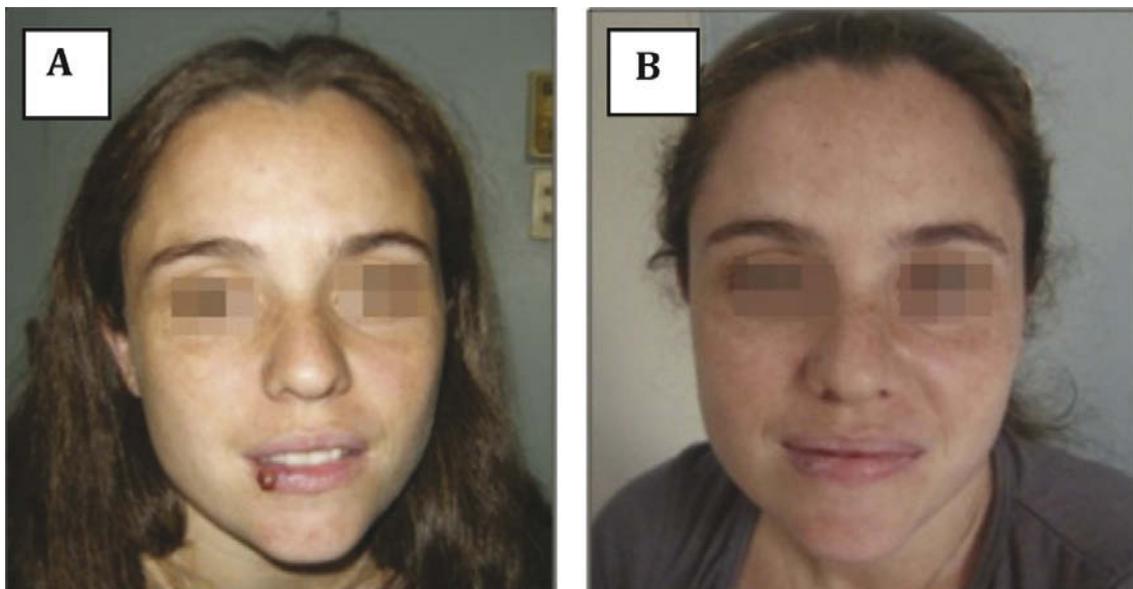


Figura 8. Hemangiomas según su localización. A: localizados; B: segmentarios; C: múltiples



Figura 9. Hemangiomas según su profundidad respecto a la piel



Hemangioma superficial: Tumor rojo brillante, sobre elevado, de consistencia gomosa y superficie lisa o discretamente lobulada, localizado en dermis superficial.

Hemangioma subcutáneo o profundo: Tumor azulado, sobre elevado, de consistencia blanda y superficie lisa, localizado en dermis reticular, tejido celular y a veces plano muscular.

Hemangioma mixto: Comparte características de ambos hemangiomas.

malidad solo en el 50% de los niños afectados, quedando en el resto una cicatriz, piel redundante o atrófica, un residuo fibroadiposo, o decoloración amarillenta, que requerirán reparación quirúrgica; o telangiectasias que podrán ser satisfactoriamente tratadas con láser de tinte pulsado.

Los estudios histoquímicos muestran diferencias etiopatogénicas entre los Hs, los otros tumores vasculares y las malformaciones vasculares; una proteína transportadora de glucosa (GLUT-1) intensamente inmunoreactiva, exclusiva de los Hs en cualquier fase de su ciclo vital, constituye un excelente marcador de los mismos.

El mecanismo que determina la aparición de un H es desconocido, aunque ha sido postulado, pero nunca confirmado, un origen viral; lo más probable es que el inicio de la hemangiogénesis involucre una alteración genética.¹

El tejido de origen de estos progenitores endoteliales permanece incierto. Algunos estudios sugieren que una población de angioblastos residentes, detenida en etapa temprana del desarrollo vascular, daría origen a estas células endoteliales. Una segunda teoría sostiene que las mismas derivarían de una población de precursores endoteliales distantes, transportados hacia un microambiente propicio por canales vasculares existentes. Las fuentes potenciales de estas células incluyen médula ósea y placenta. Un pequeño nido embólico de células endoteliales placentarias, podría llegar a los tejidos fetales, a través del circuito de derecha a izquierda de la circulación fetal, esto explicaría en parte, la elevada incidencia de hemangiomas de hasta 10 veces mayor tamaño en niños hijos de mujeres a las que se les ha efectuado una biopsia de vellosidad coriónica. Recientemente, una comparación de los transcritores de la placenta humana y del H apoyaría el origen placentario del tumor.

Aunque no es una enfermedad hereditaria, ni existe una clara predisposición genética, el 10% de los casos presenta una historia familiar.

En ciertas ocasiones, los Hs pueden estar asociados con otras malformaciones. El síndrome PHACE acrónimo usado para designar las características de este cuadro, es una combinación de malformación quística de Dandy-Walker u otra malformación de fosa

posterior (P), hemangioma cervico-facial (H), anomalías arteriales (A); defectos cardíacos (C); y alteraciones oculares (E) (Figura 10).

El H lumbo-sacro, al igual que otras lesiones ectodérmicas de la zona, puede ser marcador de lesiones espinales ocultas subyacentes tales como lipomeningocele, médula anclada y diastematomelia. Existen casos publicados de asociación de H pélvico o perineal con anomalías ano-rectales o urogenitales.

Siempre que exista un H en la línea media cefálica o espinal, se deberán descartar lesiones profundas asociadas mediante ecografía y/o resonancia magnética nuclear.

En el diagnóstico diferencial de un H y de cualquier otra lesión vascular, dos máximas se deberán tener en cuenta: "No todos los Hs lucen como frutillas" y "No todas las lesiones tipo frutilla son Hs". Los Hs profundos, dado que están recubiertos por piel normal y tienden a presentar una tonalidad azulada, pueden ser confundidos con una malformación venosa, linfática o veno-linfática. Por otra parte, puede resultar difícil diferenciar un H profundo de tumores como miofibromas,

Figura 10. Síndrome PHACE



Acrónimo inglés utilizado para describir un síndrome caracterizado por la asociación de malformaciones de fosa posterior cerebral, grandes hemangiomas faciales, anomalías anatómicas de las arterias cerebrales, coartación aórtica y otras anomalías cardíacas, y anomalías oculares.

rabdomiosarcomas y neuroblastomas. Un H macular puede imitar un *nevus flammeus* neonatal o una malformación capilar. Algunos Hs pueden simular el enrojecimiento de una malformación arterio-venosa silenciosa; e incluso una variante rara de H cutáneo que exhibe flujo rápido, se presta a confusión con una malformación arterio-venosa. Los Hs localizados en la línea media facial deberán diferenciarse del meningocele, encefalocele, quiste dermoide, teratoma y glioma nasal.

La mayoría de los Hs se resuelven espontáneamente en un período variable de tiempo, y no requieren estudios ni otro tratamiento más que educación y asesoramiento familiar, exámenes pediátricos seriados y documentación fotográfica para su seguimiento.

Los niños con diagnóstico dudoso, Hs múltiples, Hs que comprometen la vida del paciente por insuficiencia cardíaca, hemorragia masiva o coagulopatía por consumo; Hs que causan compromiso respiratorio o hemorragia digestiva, Hs localizados en áreas problemáticas que ocluyen orificios naturales o comprometen funciones importantes (respiración, alimentación, visión, audición), Hs de crecimiento rápido que ocasionan destrucción tisular y desfiguración cosmética; y Hs complicados, son los que requerirán un examen clínico cuidadoso, estudios por imágenes y manejo multidisciplinario.

Existe un largo debate sobre cuando intervenir un H. Desafortunadamente, como existen escasos indicadores pronósticos, la decisión se apoya en la experiencia del grupo tratante. En un extremo del espectro, están los Hs pequeños y asintomáticos, que no requieren ningún tratamiento, y se les debe permitir cumplir su ciclo vital, ya que la mayoría involucionará dejando poca o ninguna evidencia. En el otro extremo del espectro están los Hs capaces de producir, en su evolución natural, serias complicaciones, por lo que deben ser tratados activamente. La discrepancia se presenta con los Hs que se encuentran en el medio del espectro. En tales casos, la opinión de los padres, influenciada por los posibles problemas psicosociales que le pueden ocasionar al niño, es un elemento valioso a tener en cuenta.

Existe consenso en cuanto al tratamiento de los Hs está indicado en lesiones complicadas, sintomáticas o residuales.

Durante la *fase de crecimiento rápido*,

aproximadamente un 10-20% de Hs requieren algún tipo de tratamiento, porque comprometen la vida del paciente por insuficiencia cardíaca, hemorragia masiva o coagulopatía por consumo; o porque causan compromiso respiratorio o hemorragia digestiva; o porque ocluyen orificios naturales o comprometen funciones vitales como respiración, alimentación, visión, audición; asimismo presentan un crecimiento rápido que ocasiona destrucción tisular y desfiguración cosmética; o porque sufren complicaciones locales como la ulceración, infección, sangrado con presencia de dolor. La resección total de un hemangioma ulcerado, es muchas veces el tratamiento más expeditivo.

Durante la *fase de H involucionado*, los niños con lesiones residuales serán reevaluados, antes del ingreso escolar, para decidir o no alguna terapéutica quirúrgica.

Clásicamente los *corticoides* constituían la primera línea de tratamiento farmacológico de estas lesiones, en tanto que el interferon alfa y la vincristina eran considerados agentes de segunda línea. Sin embargo, el uso de estas drogas no se encuentra exento de riesgos, y no siempre logran el efecto deseado. La terapia láser y la cirugía también pueden estar indicadas en ciertos hemangiomas.

Actualmente el propanolol, ha desplazado a las drogas antes mencionadas, y constituye la primera línea de tratamiento de los Hs problemáticos, solo o en combinación con los corticoides.

El uso de propanolol para el tratamiento de los hemangiomas severos es muy reciente y la primera publicación data de junio del 2008.⁴ Su hallazgo fue casual, al observar los autores del trabajo, la involucion progresiva de un hemangioma nasal a partir del tratamiento con propanolol en un lactante con miocardiopatía hipertrófica obstructiva asociada, y sin buena respuesta a la terapia con corticoides sistémicos. A partir de dicho hallazgo, los autores aplicaron terapia con propanolol a otros 10 niños con hemangiomas severos, observando primero inhibición del crecimiento y luego involucion de las lesiones. Los efectos del tratamiento fueron casi inmediatos, observándose en los días siguientes a su implementación, primero un cambio de coloración (de rojo intenso a púrpura) y un reblandecimiento del hemangioma, y posteriormente, una reducción del tamaño del mismo hasta

tornarse casi plano, con discretas telangiectasias residuales. Estos cambios se produjeron durante la fase de crecimiento rápido (donde cabría esperar el agrandamiento del hemangioma), y a pesar de la reducción y/o suspensión de la terapia con corticoides (Figura 11).

Los hemangiomas están compuestos de una mezcla de células endoteliales (CD31+), pericitos (SMA+), células dendríticas (factor XIIIa+), y células mastoideas.⁵ A pesar de su alta incidencia, pocos son los conocimientos que se tienen sobre los factores reguladores de su crecimiento e involución. Dos factores angiogénicos han sido involucrados en la regulación de la fase de crecimiento rápido: el factor básico de crecimiento fibroblástico y el factor de crecimiento vascular endotelial.⁶ Los estudios histológicos muestran que durante esta fase, tanto las células endoteliales como las células intersticiales se multiplican activamente, en tanto que en la fase de involución la apoptosis predomina sobre la mitosis.⁷

El efecto benéfico del propranolol bloqueante beta adrenérgico no selectivo, sobre los hemangiomas capilares incluye vasoconstricción, la cual es visible inmediatamente por

un cambio de color, asociada a un reblandecimiento del hemangioma; expresión disminuida de los genes reguladores de los factores antes mencionada⁸ (lo cual explicaría la progresiva involución del hemangioma), y/o la estimulación de la apoptosis de las células endoteliales.⁹

Existe una amplia experiencia con el uso de propranolol en niños con cardiopatía, con un buen perfil de seguridad. Sus efectos adversos más frecuentes, aunque raros, son bradicardia e hipotensión. También puede observarse una exacerbación de la obstrucción bronquial en pacientes predispuestos, y excepcionalmente determinar cuadros de hipoglucemia.

Durante la suspensión de la medicación, el propranolol debe ser reducido gradualmente durante 2 semanas hasta su supresión total.

HEMANGIOMA CONGÉNITO

El *hemangioma congénito* (HC) es un hemangioma que cumple su fase de proliferación durante la etapa intrauterina, y se presenta totalmente desarrollado al momento del nacimiento.¹⁰ Se han detectado HCs mediante ecografía, desde las 12 semanas de gestación. Se puede presentar como un tumor protuberante de color gris o violáceo, rodeado de vasos venosos o de un halo pálido, o como un tumor esférico cubierto de piel con telangiectasias, o como un tumor esférico muy vascularizado recubierto de piel normal (Figuras 12-14). A pesar que puede afectar cualquier

Figura 11. Paciente con hemangioma periorbitario derecho tratado con propranolol a una dosis de 2 mg/kg/día por vía oral en tres tomas



A: a los 45 días de vida y previo al tratamiento: hemangioma periorbitario derecho que imposibilita la apertura palpebral y la visualización del globo ocular; **B:** a la semana de tratamiento; **C:** a los 2 meses de tratamiento; **D:** a los 4 meses de tratamiento

Figura 12. Hemangioma congénito. Tumor protuberante de color gris o violáceo, rodeado de un halo pálido



superficie cutánea, es más frecuente en las extremidades. Su diagnóstico puede confirmarse mediante inmunomarcación (inmuno-histoquímica): CD34: positivo, Glut1: negativo, D2-40: positivo focal.

De acuerdo a su evolución se reconocen dos tipos de HC; el RICH y el NICH. Ambas variantes tienen muchas similitudes con los Hs. El RICH es un HC rápidamente involutivo, que puede complicarse con ulceración y necrosis, dejando a veces lesiones cicatrizales; el NICH es un HC que no tiende a involucionar, y por lo tanto difícil de diferenciar clínicamente de una malformación vascular. En muchos casos, puede ser necesario reali-

zar resonancia magnética y una biopsia, para distinguir al HC de otros tumores congénitos tales como angioma en penacho, hemangiopericitoma, rhabdomioma, fibrosarcoma, neuroblastoma, glioma nasal y miofibromatosis infantil; o bien de malformaciones vasculares presentes desde el nacimiento.

Los HCs se manifiestan como lesiones de alto flujo en el eco-Doppler, y como imágenes de vacío de flujo en la RMN. Se diferencian de las malformaciones arterio-venosas, porque en los HCs no existe el típico drenaje venoso precoz de las primeras.

Tanto RICH como NICH pueden presentarse como tumores o placas almohadilladas.

Figura 13. Hemangioma congénito. Tumor esférico cubierto de telangiectasias



Figura 14. Hemangioma congénito. Tumor esférico muy vascularizado recubierto de piel normal



Hemangioma tipo RICH

Existen tres variantes morfológicas del RICH:

1. Tumor con un característico color rojo púrpura, a menudo con telangiectasias sobre su superficie o en la periferia del tumor,
2. Placa infiltrativa cubierta por piel violácea,
3. Tumor grisáceo con múltiples pequeñas telangiectasias, rodeado por un halo pálido.

Sus localizaciones más frecuentes son extremidades, cabeza y cuello.

En el centro de la lesión, este hemangioma puede involucionar rápidamente luego del nacimiento y dar lugar a una fisura o ulceración de difícil cicatrización, que podría requerir exéresis quirúrgica.

En la mayoría de los casos, su curso natural es hacia una rápida involución entre los 6 y 14 meses de vida, dejando un exceso de piel.

En un porcentaje menor, la regresión puede resultar incompleta observándose una placa con telangiectasias rodeada de un halo pálido, indistinguible de un NICH. Mulliken y Enjolras han propuesto que los NICH podrían ser un estadio tardío de los RICH, mientras que en pacientes con NICH, la involución sería intraútero.¹¹

El control/seguimiento de niños con RICH es sencillo, ya que sólo requieren observación. La prevención de la posible ulceración se realiza mediante aplicación tópica de vaselina líquida varias veces por día.

Las lesiones firmes o sin tendencia a la regresión pueden ser difíciles de diferenciar de un fibrosarcoma congénito o rhabdomioma, y requieren rápida biopsia y/o exéresis.

La exéresis quirúrgica está indicada en lesiones con ulceración persistente, o en lesiones dudosas, o en lesiones involucionadas que dejan exceso de piel en una edad en la que el paciente comienza a tener conciencia del problema (en general a partir de los 3-4 años).

Hemangioma tipo NICH

Son mucho menos comunes que los RICH,¹⁻⁹ la mayoría asientan en cabeza y cuello, tronco y extremidades, tienden a ser lesiones en placa, con color rosado o púrpura con prominentes telangiectasias sobre su superficie, de mayor temperatura que la piel normal adyacente.

Estas lesiones nunca involucionan, y permanecen sin cambios con el tiempo, excepto que crecen con el crecimiento del niño. Está indicada la exéresis quirúrgica.

HEMANGIOENDOTELIOMA KAPOSIFORME

El hemangioendotelioma kaposiforme (HEK), descrito por Zuerkeberg en 1993, es un tumor vascular raro, unifocal, de crecimiento muy agresivo, y con tendencia a invadir planos profundos.

Afecta por igual a ambos sexos, ocurre casi exclusivamente en edad pediátrica, y se asocia a menudo a fenómeno de Kasabach-Merritt y/o a linfangiomatosis.¹²

El nombre hemangioendotelioma es un término usado frecuentemente para designar tumores vasculares *borderline* entre benignos y malignos.¹³

Generalmente está presente desde el nacimiento, aunque puede aparecer más tardíamente, y tiene tendencia a localizarse en miembros inferiores, tronco y cara; pero también puede afectar vísceras, mediastino, retroperitoneo, pelvis y cerebro.

Es de consistencia leñosa y rápidamente expansivo en forma centrífuga, la piel que lo recubre, de color rojo púrpura intenso, se encuentra tensa y brillante y con zonas de equimosis, y el paciente presenta petequias generalizadas.

A pesar de su comportamiento muy agresivo, no se asocia a metástasis a distancia.

Muchos de estos niños desarrollan *fenómeno de Kasabach-Merritt (trombocitopenia por atrapamiento plaquetario, hipofibrinogenemia y coagulopatía por consumo)*, cuadro

descrito en 1940 por el radiólogo Kasabach y el pediatra Merritt, en un niño con un hemangioma gigante, trombocitopenia severa, petequias y sangrado. Sin embargo, solo en años recientes se descubrió que este fenómeno nunca ocurre en pacientes con H; y solamente se asocia con el HEK y el angioma tufted.^{14,15}

En ocasiones el fenómeno de Kasabach-Merritt es provocado por otro tumor vascular distinto del HEK, el angioma en penacho o angioblastoma de Nakagawa, pero existen evidencias que sugieren que ambos tumores pertenecerían a un mismo espectro histopatológico de origen similar y en diferente estadio evolutivo, con abundante proliferación linfática puesta de manifiesto por el anticuerpo monoclonal D2-40 en los estudios inmunohistoquímicos.

En estudios tales como ecografía y eco-Doppler aparece como una lesión heterogénea con zonas de alto flujo, pero la resonancia magnética nuclear (RMN) constituye el mejor estudio para caracterizar un HEK y determinar su extensión anatómica, y se presenta como un tumor sólido de captación heterogénea, con vasos dilatados, con alto flujo a su través, que compromete simultáneamente piel, tejido celular subcutáneo y músculos.

Si bien el diagnóstico definitivo se establece por biopsia, la misma raramente es efectuada, debido al elevado riesgo de que surja sangrado de difícil control, dada la hipervascularización de la masa tumoral y la coagulopatía frecuentemente asociada.

En estas circunstancias, el aspecto violáceo con márgenes equimóticos, el curso clínico característico y los hallazgos radiológicos en la RMN son suficientes para establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento farmacológico.

Histológicamente el HEK presenta un aspecto característico con zonas de fibrosis con vasos dilatados con forma de hendidura o de luna creciente, que contienen hemosiderina y eritrocitos fragmentados, y nódulos de células fusiformes que recuerdan a las del sarcoma de Kaposi, pero sin infiltrado de células plasmáticas. Los vasos están frecuentemente pobremente canalizados y carecen de un revestimiento completo de lámina basal y pericitos.¹³

Como se mencionó, el HEK presenta en

algunas zonas una similitud con el sarcoma de Kaposi. Ambos presentan vasos en forma de hendidura, acompañados en algunos casos por glóbulos hialinos intra y extracelulares, presumiblemente remanentes de eritrocitos, y la inmunomarcación es similar, ya que ambos expresan positividad para CD34, carencia de factor VIII-AG y están rodeados de células positivas para factor XIIIa; pero el HEK además de contener células endoteliales en forma de huso, presenta una población de células endoteliales más redondeadas. Por otra parte, las lesiones del sarcoma de Kaposi están usualmente rodeadas de un infiltrado inflamatorio crónico, en contraste con la fibrosis hialina densa que caracteriza a los nódulos infiltrantes en la piel del HEK. Finalmente el HEK es unifocal y no multifocal como el SK.

Estos niños deben ser tratados activamente, ya que las cifras de mortalidad reportadas oscilan entre un 10-24%, con un índice más alto para aquellas lesiones con compromiso profundo de tejidos blandos o compromiso visceral, en especial en niños menores de 6 meses.¹⁶

En cualquier caso el éxito en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad se vincula con el trabajo multidisciplinario de pediatras o neonatólogos, dermatólogos, patólogos, radiólogos y cirujanos.

La extirpación radical de la lesión sin provocar mutilaciones o secuelas funcionales y/o estéticas graves, sólo es posible en muy contadas ocasiones, y por lo tanto queda reservada como último recurso, luego de haber probado y fracasado con las terapéuticas clínicas disponibles.

La embolización arterial podría ser útil como coadyuvante preoperatorio, ya que en los pacientes con tumores irresecables la embolización estimula el desarrollo de arterias colaterales, sin conseguir a largo plazo mejora alguna en los síntomas.

La coagulopatía por consumo debe ser tratada mediante múltiples transfusiones con plasma fresco congelado, crioprecipitados, plaquetas y glóbulos rojos, y eventualmente mediante ácido aminocaproico a 100 mg/kg/dosis por vía endovenosa cada 6 horas se disminuye la tendencia al sangrado al inhibir la actividad proteolítica de la plasmina y la conversión del plasminógeno a plasmina por los activadores del plasminógeno, y también la ticlopidina y/o el ácido acetilsalicílico

a 10 mg/kg/día actuando como antiagregantes plaquetarios y se han mostrado extremadamente eficaces en el control de la trombocitopenia que no responde a los corticoides y vincristina.

El tratamiento farmacológico de la lesión está basado principalmente en el uso de agentes antiangiogénicos. Las drogas más usadas son los corticoides, vincristina e interferón, y más recientemente el sirolimus.

1. Corticoides (metilprednisolona). Clásicamente considerado como droga de primera línea, su éxito terapéutico varía considerablemente según las publicaciones. En dosis habituales de 2 mg/kg/día, la tasa de respuesta es poco consistente, alrededor del 10%. Por este motivo, es habitual incrementar la dosis hasta los 5 e incluso los 10 mg/kg/día en caso de trombocitopenia grave y antes de considerar que no hay respuesta e iniciar el tratamiento con interferón, vincristina o sirolimus.

Las altas dosis requeridas pueden producir efectos adversos significativos como limitación del crecimiento, propensión a infecciones, facies cushingoide, osteoporosis, cambios psicológicos, etc.

2. Interferón Alfa se utiliza aplicando 250.000 unidades/día por vía subcutánea por tres meses y luego 600.000 unidades tres veces por semana por otros tres meses (*Figura 15*). Es un agente biológico que limita la angiogenesis al disminuir la expresión de factor básico de crecimiento fibroblástico y de factor de crecimiento vascular endotelial, pero su uso se encuentra limitado en niños menores de un año, debido al riesgo potencial de efectos adversos neurológicos.¹⁷

La tasa de respuesta es del 50 al 60% y se puede predecir detectando el factor básico de crecimiento de fibroblastos en orina previamente. A mayor elevación, mejor respuesta al interferón.

No hay estudios que certifiquen mejor respuesta del interferón 2a o 2b. El riesgo de diplejía espástica debe ser considerado en tratamientos prolongados de más de 6 meses siendo la evaluación neurológica imprescindible durante el tratamiento.¹⁸

3. Vincristina a una dosis de 0,05 mg/kg/dosis por vía endovenosa, 1 vez por semana. Es un agente anti-mitótico que bloquea la

formación de microtúbulos en las células y en general representa la segunda línea de tratamiento, una vez que se demuestra que la terapia con corticoides no ha brindado los resultados esperados.¹⁹

4. Otros agentes quimioterapéuticos usados con variable éxito son la ciclofosfamida, a 10 mg/kg/día y la actinomicina 15 mcg IV/kg/día.²⁰
5. Sirolimus se inicia con una dosis de 0,8 mg/m² dosis, cada 12 horas, por vía oral, y luego se ajusta la dosis para mantener un nivel en sangre de 10-15 ng/ml) (Figura 16).

El sirolimus (también conocido como rapamicina®), es un macrólido descubierto en 1965 por un grupo de investigadores canadienses como un producto de la bacteria *Streptomyces hygroscopicus* en una muestra de suelo de la isla de Pascua, que ha demostrado exhibir propiedades antifúngicas, antitumorales e inmunosupresoras.²¹ Es una proteína quinasa serina/treonina, que regula el crecimiento, la proliferación, la motilidad y la supervivencia celular, la síntesis de proteínas y la transcripción celular, mediante la inhibición de la vía del mTOR (del inglés *mammalian target of rapamycin*), al unirse al mismo.

El complejo mTOR es también llamado FRAP (del inglés *FKBP-rapamycin associated protein*) o RAFT (del inglés *rapamycin and FKBP target*). La denominación FRAP y RAFT son actualmente más adecuados dado que reflejan el hecho que el sirolimus debe unirse primero al FKBP12 y solo el comple-

Figura 16. Hemangioendelioma kaposiforme en un recién nacido. A: antes de tratamiento. B: luego de una semana de tratamiento



Figura 15. Hemangioendelioma kaposiforme en un recién nacido. A: antes de tratamiento. B: luego de dos semanas de tratamiento con corticoides e interferón



jo FKBP12/rapamycin puede unirse al FRAP/RAFT/mTOR.

El mTOR actúa como interruptor maestro de numerosos procesos celulares, incluyendo el catabolismo y el anabolismo celular, la motilidad celular, la angiogenesis y el crecimiento celular.

El mecanismo de acción del sirolimus es mediante la unión a las proteínas citosolicas FKBP12 (del inglés *FK-binding protein 12*) de forma similar al tacrolimus. Sin embargo, a diferencia del complejo tacrolimus/FKBP12 que inhibe la calcineurina (PP2B), el complejo sirolimus/FKBP12 inhibe la vía del mTOR.

En un principio esta droga fue usada para evitar el rechazo de órganos trasplantados, especialmente en el trasplante de riñón. Tiempo después, el medicamento mostró eficacia para combatir algunos cánceres, al frenar la proliferación celular y el crecimiento de los tumores. Por esta propiedad, igualmente se usa para recubrir stents medicados de uso intracoronario y evitar la reestenosis.

Posteriormente se demostró que este medicamento prolongó hasta en un 38% la vida de unos ratones,²⁰ hallazgo que abre expectativas sobre su uso en tratamientos para retrasar el envejecimiento humano.

Finalmente algunas publicaciones mostraron su eficacia en el tratamiento de pacientes con anomalías vasculares complejas²¹⁻²³ y una publicación reciente mostró remisión de signos y síntomas en los seis pacientes tratados con HEK refractario a cualquier tratamiento.²⁴

A diferencia de su similar, el tacrolimus, el sirolimus no es un inhibidor de calcineurina. Sin embargo, tiene un efecto inmunosupresor similar sobre el sistema inmune. El sirolimus inhibe la respuesta a la interleucina-2 (IL-2) y de esa forma bloquea la activación de los linfocitos T y B. El tacrolimus además inhibe la producción de IL-2.

La droga en general es bien tolerada con algunos casos descriptos de hiperlipidemia, y dado el riesgo potencial de inmunosupresión, es recomendable la profilaxis del *Pneumocystis* con cotrimoxazol.

Dado que los dos fármacos tradicionales (corticoides y vincristina) no siempre logran el éxito deseado en el control del HEK, y el riesgo neurológico implícito con el uso de interferon, es esperable que el sirolimus se convierta en la droga de elección en el tra-

tamiento de estos pacientes, si se confirma su aparente eficacia terapéutica y la falta de efectos adversos de importancia^{22,23,24}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cuervo JL, Tonini S, Viola B, Joaquin W, et al. Anomalías vasculares. Experiencia de un equipo multidisciplinario. Rev Hosp Niños BAires 2007 Vol. 49(224):204-28.
2. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. Plast Reconstr Surg 1982; 69:412-22.
3. Patrice SJ, Wiss K, Mulliken JB. Pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma): a clinicopathologic of 178 cases. Pediatr Dermatol 1991; 8:267-76.
4. 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 Jun 12;358(24):2649-51.
5. Adams D, Lucky A, Cervicofacial vascular anomalies. I. Hemangiomas and other benign vascular tumors. Seminars in Pediatric Surgery 2006);15:124-32.
6. Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions: proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. Pediatr Dermatol 2005;22:383-406.
7. Razon MJ, Kraling BM, Mulliken JB, et al. Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma. Microcirculation 1998;5(2-3):188-95.
8. D'Angelo G, Lee H, Weiner RI. cAMP-dependent protein kinase inhibits the mitogenic action of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor in capillary endothelial cells by blocking Raf activation. J Cell Biochem 1997;67:353-66.
9. Sommers Smith SK, Smith DM. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. In Vitro Cell Dev Biol Anim 2002;38:298-304.
10. Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution. J Pediatr 1996;128:329-35.
11. Enjolras O, Mulliken J, Boon L, et al. Noninvoluting Congenital. Hemangioma: A Rare Cutaneous Vascular Anomaly. Plastic and reconstructive surgery 2001:107;1647-54
12. Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. Curr Probl Surg. 2000 Aug; 37(8):517-84.
13. Zukerberg LR, Nickoloff BJ, Weiss SW. Kaposiform Hemangioendothelioma of Infancy and Childhood. The American Journal of Surgical Pathology 1993;17(4):321-8.
14. Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura: report of a case. Am J Dis Child 1940;59:1063-70.
15. Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not

- have "true" hemangiomas. *J Pediatr* 1997; 130:631-40.
16. O'Regan G, Irvine A, Yao N, et al. Mediastinal and Neck Kaposiform Hemangioendothelioma: Report of Three Cases. *Pediatric Dermatology* 2009;Vol. 26(3):331-7.
 17. Deb G Kaposiform hemangioendothelioma and therapy with interferon-alpha. *Med Pediatr Oncol* 2003;41(6):593.
 18. Hartman K, Moncur J, Minniti C, et al. Mediastinal Kaposiform Hemangioendothelioma and Kasabach-Merritt Phenomenon in an Infant. Treatment With Interferon. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;Vol. 31(9).
 19. Fahrtash F, McCahon E, Arbuckle S. Successful treatment of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma with vincristine. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32(6):506-10.
 20. Fuchimoto Y, Morikawa N, Kuroda T, et al. Vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide: chemotherapy resolves Kasabach-Merritt syndrome resistant to conventional therapies. *Pediatr Int* 2012; 54(2):285-7.
 21. Harrison D, Strong R, Sharp Z, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 2009;460: 392-5.
 22. Kaylani S, Theos AJ, Pressey JG. Treatment of infantile hemangiomas with sirolimus in a patient with PHACE syndrome. *Pediatr Dermatol* 2013;30(6):e194-e197.
 23. Trenor CR. Sirolimus for refractory vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(6):904-5.
 24. Wang L, Yao W, Dong K, et al. Sirolimus, a promising treatment for refractory Kaposiform hemangioendothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:471-6.