

## Hemangioendotelioma hepático difuso de evolución fatal: antes y después del propranolol

M. Ballbé<sup>1</sup>, M.J. Ferrández<sup>1</sup>, M.A. Fuentes<sup>1</sup>, J.L. Quiles<sup>2</sup>, F. Ardoy<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>Jefe Sección de Neonatos. <sup>3</sup>Jefe servicio de Radiodiagnóstico.

Hospital General Universitario de Elche

### Resumen

El hemangioendotelioma hepático difuso neonatal es una entidad que, en los casos sintomáticos progresivos, puede tener un pronóstico infausto pese al tratamiento clásico. Desde hace 2 años se viene utilizando el propranolol con resultados óptimos, aunque no existen comunicaciones en este sentido a nivel nacional.

**Palabras clave:** Hemangioendotelioma hepático, insuficiencia cardiaca, propranolol

### Abstract

*Title:* Diffuse hepatic hemangiomatosis fatal outcome: before and after propranolol

The diffuse neonatal hemangiomatosis is an entity that, in the symptomatic and progressive cases, can have a bad prognostic despite receiving the classic treatment. Since two years ago, propranolol is used with successful results, but there are not many articles in that sense at national level.

**Keywords:** Hepatic hemangiomatosis, heart failure, propranolol

### Introducción

Los hemangiomas son los tumores hepáticos benignos más frecuentes en los 2 primeros años de vida. Son tumores vasculares benignos compuestos de endotelio en proliferación, con tendencia a crecer y que aparecen durante el primer mes de edad en la mayoría de los casos. Casi siempre son asintomáticos y de curso autolimitado, pero en un pequeño porcentaje (especialmente los difusos) evolucionan de manera fatal, dado el escaso resultado de los tratamientos actuales (corticoides y/o interferón alfa). Las técnicas

Fecha de recepción: 28/11/12. Fecha de aceptación: 8/01/13.

**Correspondencia:** M. Ballbé Blasi. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Elche. Camí de L'Almassera, 11. 03203 Elche (Alicante). Correo electrónico: marta\_ballbe@hotmail.com

**Cómo citar este artículo:** Ballbé M, Ferrández MJ, Fuentes MA, Quiles JL, Ardoy F. Hemangioendotelioma hepático difuso de evolución fatal: antes y después del propranolol. Acta Pediatr Esp. 2013; 71(11): e376-e380.

quirúrgicas, la radioterapia, la quimioterapia y el trasplante hepático son opciones empleadas ante la falta de respuesta al tratamiento médico.

### **Caso clínico**

Niña de 20 días de edad, ingresada en la unidad de cuidados intensivos neonatales, con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Se trataba de una primera gestación controlada, cuyas ecografías prenatales normales. El parto fue espontáneo, eutócico, en la semana 36 de gestación. El test de Apgar fue 8/9/10. El proceso perinatal cursó sin incidencias. En la somatometría al nacer se obtuvieron los siguientes parámetros: peso 3.060 g (p50), longitud 48 cm (p50-90) y perímetro craneal 33 cm (p50). Al ingreso, el peso era de 2.930 g. Los valores de las constantes vitales fueron los siguientes: temperatura 36,5 °C, frecuencia cardíaca 120 lpm, frecuencia respiratoria 40 rpm y presión arterial 120/73 mmHg.

Los padres consultaron por apreciar en el recién nacido decaimiento, rechazo alimentario y quejido continuo en las últimas 12 horas. En la exploración física presentaba un mal aspecto general, una coloración pálida-ictérica generalizada y un quejido respiratorio audible sin fonendoscopio. Se observaba un relleno capilar enlentecido y una mala perfusión periférica. Presentaba angiomas cutáneos puntiformes con un tamaño máximo de 4 x 4 mm (localizados en la cara, la mamila, la axila y el flanco derecho); el latido era hiperdinámico, con un soplo sistólico 1/6 en el borde esternal izquierdo, y una hepatomegalia de 3,5 cm bajo el reborde costal derecho, que sobrepasaba la línea media, de consistencia firme. La paciente estaba hipoactiva pero reactiva a estímulos.

Los resultados de las exploraciones complementarias fueron los siguientes:

- Bioquímica al ingreso: proteína C reactiva <2 mg/L, procalcitonina <0,5 ng/mL, urea 12 mg/dL, creatinina 0,75 mg/dL.
- Hemograma al ingreso: hemoglobina 10,2 mg/dL, hematocrito 29,1%, leucocitos 7.770/mm<sup>3</sup> (N/65%, L/29%, M/6%, C/0%), plaquetas 392.000/mm<sup>3</sup>.
- Función hepática al ingreso: GOT 194, GPT 58, GGT 466, bilirrubina 13,89 mg/dL, bilirrubina directa 0,99 mg/dL.
- Coagulación al ingreso: TP 18,7 s, IQ 39%, APTT 62,8, fibrinógeno 141 mg/dL.
- Radiografía de tórax: cardiomegalia moderada, sin patología pulmonar.
- Ecografía abdominal: hepatomegalia heterogénea con múltiples imágenes nodulares hipoecógenas, sólidas y difusas (figura 1), que con la aplicación del Doppler presentaban una señal muy elevada. Importante aumento del calibre y el flujo de la arteria hepática y el tronco celiaco, así como de múltiples colaterales intraparenquimatosas.
- Tomografía computarizada abdominal: lesiones nodulares sólidas e hipodensas, con alta captación en la fase arterial y rápido lavado de contraste en la fase portal. La arteria hepática era del mismo calibre que la porta. Distalmente al tronco celiaco, la aorta mostraba una disminución de calibre.
- Ecografía cerebral: normal.

- Ecocardiografía: hipertrofia ventricular generalizada (más acusada en el ventrículo izquierdo) con función ventricular conservada.

Se inició tratamiento con antibióticos, diuréticos e inotrópicos. La paciente precisó transfusiones de plasma fresco diarias y tratamiento con vitamina K.

Como tratamiento específico se estableció una pauta de corticoides (metilprednisolona 4 mg/kg/día i.v.). Pese a todas las medidas utilizadas, persistían la hipertensión arterial, la alteración de las enzimas hepáticas y la alteración de los factores de coagulación, y aparecieron nuevos angiomas cutáneos con un aumento de su tamaño y coloración (rojo vino).

Ante la falta de mejoría clínica, con escasa respuesta al tratamiento corticoideo, se decide el traslado de la paciente al hospital de referencia, donde se le realizó inicialmente una ligadura de la arteria hepática, como medida de estabilización. Los días posteriores a la cirugía presentó un empeoramiento de la función hepática inicial, con una discreta recuperación posterior. A pesar de la cirugía y de mantener la corticoterapia durante 1 mes, no se observó mejoría en la patología de base, y la paciente precisaba transfusiones de plasma a diario, por lo que se decidió iniciar tratamiento con ciclofosfamida i.v. Precisó una hemofiltración venovenosa continua para mantener el balance negativo. Pese a todas las medidas terapéuticas y de soporte utilizadas, la paciente presentó un empeoramiento progresivo con fracaso multiorgánico, sin que fuera posible plantearse un trasplante hepático, dada la inestabilidad clínica, y falleció a los 51 días de vida.

## Discusión

La historia natural de los hemangioendoteliomas hepáticos, al igual que la de los angiomas cutáneos, suele ser la involución espontánea en un periodo de 8-12 meses, después de una fase proliferativa en los primeros 6 meses aproximadamente. En los casos graves no hay consenso sobre las medidas terapéuticas específicas que deben utilizarse, ni tampoco en qué orden. Hasta ahora los corticoides y/o el interferón alfa i.v. han sido las primeras opciones terapéuticas; como segunda línea de tratamiento se ha usado la quimioterapia (ciclofosfamida, adriamicina o vincristina), la cirugía (ligadura de la arteria hepática o embolización transarterial) y el trasplante hepático. Pese a todo ello, en los casos agresivos persiste una alta mortalidad (70-90%).

A falta de estudios prospectivos aleatorizados, y según las series de casos publicadas recientemente, el propranolol es muy efectivo en el tratamiento de los hemangiomas, por lo que se ha planteado su paso a la primera línea de tratamiento<sup>1</sup>. Los efectos del propranolol en los hemangiomas se pueden atribuir principalmente a 3 mecanismos moleculares: vasoconstricción, inhibición de la angiogénesis e inducción de la apoptosis. En el caso de los hemangiomas con afectación hepática, se ha utilizado el propranolol en algunos estudios con resultados muy esperanzadores. Mazereeuw-Hautier et al. publicaron un primer caso en 2009, y estos mismos autores publicaron en 2010 una serie de 8 casos de

hemangioendoteliomas hepáticos tratados con propranolol, que fue efectivo en todos los casos (hemangiomas difuso o multifocal, con o sin presencia de insuficiencia cardiaca), independientemente de si se había usado o no como tratamiento de primera línea, solo o en combinación con otros tratamientos<sup>1</sup>.

Recientemente han aparecido tres estudios más publicados en 2011-2012, en los que se utiliza el tratamiento con propranolol con buenos resultados. La duración del tratamiento fue variable (con un rango que va desde los 2 meses a más de 17 meses). La dosis en los casos revisados es de 1-2 mg/kg/día (sólo en 1 paciente se utilizó una dosis de 3,5 mg/kg/día). Un paciente presentó una bradicardia de 40-50 lpm tras 11 días de tratamiento, lo que obligó a bajar la dosis del propranolol (de 1 a 0,5 mg/kg/día); dicha disminución de la dosis coincidió con un aumento del hemangioendotelioma en los controles ecográficos, por lo que se aumentó de nuevo la dosis de manera gradual, esta vez con buena tolerancia<sup>2-4</sup>.

Es reseñable que todos los casos descritos en la literatura hasta ahora con este nuevo tratamiento han evolucionado hacia la curación, hasta el punto de que los autores plantean que debe usarse como tratamiento de primera línea.

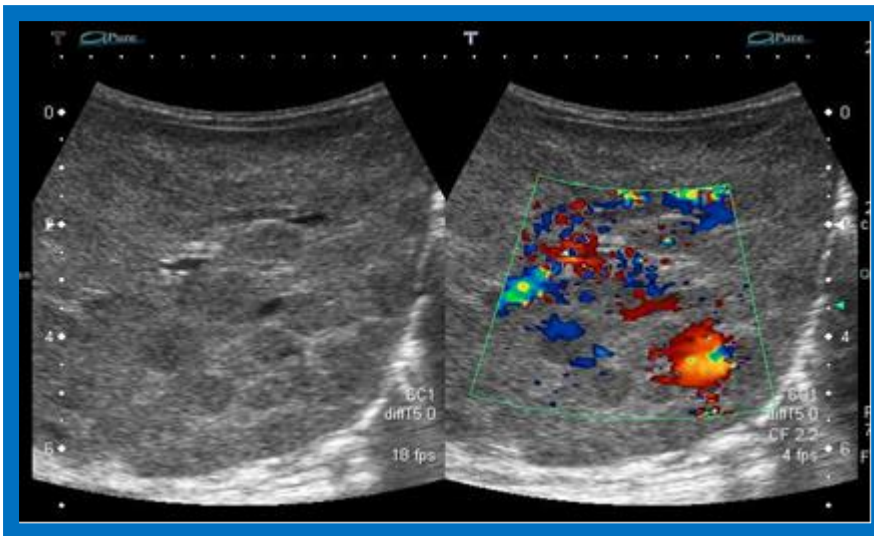
## Conclusiones

El hemangioendotelioma hepático difuso, en los casos agresivos, presenta una mala respuesta al tratamiento convencional con corticoides e interferón alfa. Las alternativas terapéuticas, sin mejorar la mortalidad, conllevan una yatrogenia considerable y, en muchos casos, el traslado de un paciente inestable a un centro de referencia. El propranolol se ha mostrado efectivo y accesible, lo que facilita su uso precoz. A falta de estudios prospectivos aleatorizados con una potencia estadística suficiente, el tratamiento con propranolol parece una opción deseable en estos momentos.

## Bibliografía

1. Mazereeuw-Hautier J, Hoeger PH, Benlahrech S, et al. Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomatosis. *J Pediatr.* 2010; 157(2): 340-432.
2. Mhanna A, Franklin WH, Mancini AJ. Hepatic infantile hemangiomas treated with oral propranolol: a case series. *Pediatr Dermatol.* 2011; 28(1): 39-45.
3. Sciveres M, Marrone G, Pipitone S, et al. Successful first-line treatment with propranolol of multifocal infantile hepatic. *JPGN.* 2011; 53(6).
4. Bosemani T. Multifocal infantile hepatic hemangiomas imaging strategy and response to treatment after propranolol. *Eur J Pediatr.* 2012.
5. Ferreira H, Archiva MM. Hemangioendotelioma hepático infantil: características clínicas e imagenológicas. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *MedUNAB.* 2006; 9: 151-155.
6. Los Arcos Solas M, Medina Villanueva A, Concha Torre A, Rey Galán C, Prieto Espuñes S. ¿Cuál es su diagnóstico? Hepatomegalia y hemangiomas cutáneos. *An Pediatr (Barc).* 2004; 61: 569-570.

7. Park EA, Seo JW, Lee SW, Choi HY, Lee SJ. Infantile hemangioendothelioma treated with high dose methylprednisolone pulse therapy. *J Korean Med Sci.* 2001; 16: 127-129.
8. Léauté-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Tambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008; 348: 2.649-2.651.
9. Starkley E, Shahidullah H. Propranolol for infantile hemangiomas: a review. *Arch Dis Child.* 2011.



**Figura 1.** Múltiples imágenes nodulares hipocógenas, sólidas y difusas, en todos los segmentos hepáticos