

Propranolol: Una nueva opción terapéutica para los hemangiomas

M. Fernanda Greco¹, Juan Pablo Gallo², Gonzalo Rojo³, Andrés Sibbald⁴

¹ Médica Pediatra y Dermatóloga infantil. Servicio de Pediatría.

² Cardiólogo infantil. Servicio de Cardiología.

³ Médico Pediatra. Servicio de Pediatría.

⁴ Médico Pediatra. Jefe del Servicio de Pediatría.

Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dra. M. Fernanda Greco

Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011-4309-6400 (int. 2610)

fergreco@hotmail.com

Resumen

Los hemangiomas son los tumores benignos más frecuentes de la infancia, se presentan en el 3-10 % de la población durante el primer año de vida. El 25% de los mismos pueden presentar complicaciones y requerir tratamiento.

La complicación más frecuente de los hemangiomas son las úlceras, generando dolor y gran malestar. De acuerdo a su localización y crecimiento, pueden comprometer funciones vitales como la respiración, interferir en el desarrollo de la visión y audición, como así también, ocasionar desfiguramiento dejando secuelas cicatrizales permanentes de gran impacto psico-social para el paciente y la familia.

El tratamiento de elección durante años han sido los corticoides orales y en segunda línea el interferón alfa y la vincristina.

El propranolol, un beta bloqueante no selectivo, se presenta como una nueva opción terapéutica para dichos tumores, siendo la dosis via oral de 2 mg/kg/día.

Introducción

Los hemangiomas son tumores benignos, comunes en la infancia, que se originan de las células endoteliales vasculares. Se observan en el 1-2% de los recién nacidos y en el 5-10% de los niños antes del año, principalmente en los de origen caucásico¹.

Se desarrollan generalmente dentro de las primeras semanas o meses de vida. Su evolución natural consta de una etapa inicial o fase proliferativa, con un crecimiento acelerado (angiogénesis) que suele durar hasta los 10 a 18 meses. Luego su crecimiento se detiene y disminuye gradualmente de tamaño, siendo reemplazado por tejido fibroadiposo, característico de la fase involutiva. Dicha fase puede extenderse hasta los 7-10 años.

Los hemangiomas complicados (10-20%) son aquellos que pueden generar cierta morbilidad, debido a la posibilidad de ulceración en áreas críticas como la oral o genital, de obstrucción de orificios naturales dificultando la respiración, de alteración del desarrollo de la visión o audición y de desfiguración con impacto cosimético. El tratamiento de elección de los hemangiomas complicados se ha basado en los corticoides orales², y en menor medida, en el interferón alfa y la vincristina^{3,4}. Sin embargo, desde el año 2008 han surgido trabajos y exposiciones en congresos reportando las cualidades del tratamiento con propranolol para estos tumores.

El propranolol es un beta bloqueante no selectivo que se administra por vía oral a una dosis de 2 mg/kg/día. El tratamiento con propranolol ha demostrado ser altamente efectivo con una rápida respuesta,

Figura 1a. Hemangioma ulcerado. Inicio del tratamiento con Propranolol.

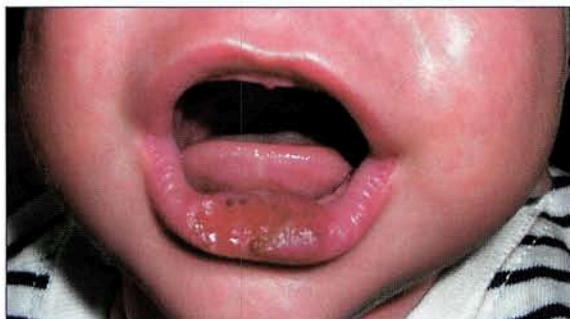
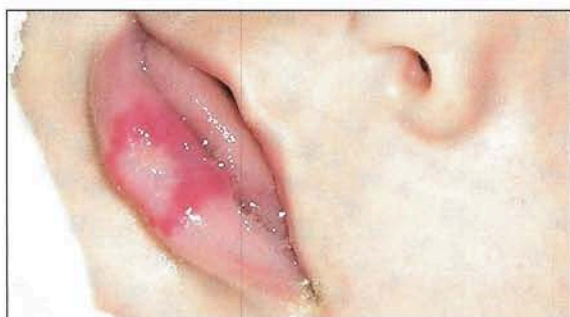


Figura 1b. 1 y 3 meses post tratamiento con propranolol



posicionándose actualmente como la droga de elección para los hemangiomas complicados⁵.

Casos Clínicos

Se resumen a continuación dos casos de hemangiomas complicados tratados con propranolol por vía oral.

Paciente 1: Paciente de sexo masculino, de 1 mes y 8 días de edad, que presenta desde la primera semana de vida una lesión vascular superficial y profunda en el labio inferior, correspondiente a un hemangioma en etapa proliferativa. En el área central del mismo, se halla una ulceración de 2 x 3 cm de 7 días de evolución. No presenta antecedentes perinatológicos o familiares de importancia y su estado de salud y maduración se encuentran dentro de parámetros normales para la edad (Fig. 1a). El hemangioma ulcerado es doloroso, dificulta la alimentación y posee un gran potencial de cicatriz residual, por lo cual junto con sus padres se decide iniciar el tratamiento con propranolol. La valoración cardiológica previa de rutina, con electrocardiograma y ecocardiograma, es normal. Se inicia tratamiento a 1 mg/kg/día por 1 semana y luego de constatar buena tolerancia se incrementa a 2 mg/kg/día. La lesión respondió rápida y favorablemente cicatrizando la úlcera, dentro de los 7 días a dosis de trata-

miento. El hemangioma presentó una significativa disminución de su tamaño (Fig. 1b). El tratamiento se mantuvo durante 3 meses, tiempo considerado suficiente para evitar nuevas complicaciones. El descenso del propranolol se realizó en forma gradual y la valoración cardiológica posterior fue normal.

Paciente 2: Paciente de 14 meses, sexo femenino, sin antecedentes patológicos de importancia, se presenta con una tumoración blanda, con componente vascular superficial y profundo en la región parotídea derecha de 10 cm de diámetro (Fig. 2a). La lesión, presente desde la segunda semana de vida y con crecimiento gradual, es compatible con un hemangioma mixto en etapa proliferativa constatado con Tomografía Computada (TC) con y sin contraste con gadolinio (Fig. 2b). Debido al riesgo de desfiguración, se decide junto con sus familiares iniciar tratamiento con propranolol vía oral, del mismo modo que en el paciente anterior. Una semana posterior al inicio del tratamiento se observa reblandecimiento de la lesión, y luego una marcada y progresiva disminución de su tamaño (Fig. 2c). La paciente lleva tres meses de tratamiento con buena tolerancia al mismo hasta la fecha.

Discusión

Los hemangiomas son tumores formados por célu-

Figura 2a. Hemangioma parotídeo.
Inicio de tratamiento con propranolol



Figura 2b. TC Corte axial y coronal. Tumoración parotídea derecha.



Figura 2c. Hemangioma parotídeo. 2 meses posteriores



las principalmente endoteliales, acompañados de pericitos, mastocitos y células dendríticas que presentan un crecimiento acelerado y desorganizado. Sue-

len ser más frecuentes en el sexo femenino con una relación de 2.5-4:1 con respecto a los varones. También se observa mayor prevalencia en los recién nacidos de pretérmino, en niños de bajo peso para la edad gestacional, en embarazos múltiples, con antecedentes de punción de vellosidad coriónica o de líquido amniótico, en madres con antecedentes de preeclampsia, edad avanzada y alteraciones placentarias⁶⁻⁷⁻⁸. Si bien ocurren en forma esporádica, el 12% de los pacientes tiene un familiar de primer grado con antecedentes de un hemangioma⁸. Algunos autores plantean la transmisión autosómica dominante⁹. Los hemangiomas pueden ser únicos o múltiples; cutáneos o extracutáneos. La mayoría de los pacientes posee sólo un hemangioma, aunque un 20% presenta al menos dos. La incidencia de hemangiomas múltiples (> de 5) es de 29.5%⁸. La localización extracutánea más frecuente es la hepática.

En su mayoría (60%) se localizan a nivel de cabeza y cuello, aunque pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo. La localización más común es la región centofacial, en áreas de líneas de fusión embrionaria¹⁰.

La fase proliferativa de los hemangiomas se caracteriza por una marcada y desorganizada angiogénesis que es responsable de su extensión, volumen y velocidad de crecimiento. Esta etapa dura aproximadamente hasta los 10-18 meses de vida, pero el mayor crecimiento se evidencia dentro de los 3 primeros meses. Por lo tanto, su valoración inicial es crítica para prevenir sus complicaciones.

La fase involutiva comienza aproximadamente a los 18 meses y se caracteriza por la detención de la angiogénesis, apoptosis celular e involución del hemangioma. Esta etapa es gradual y puede durar hasta los diez años.

Si bien la mayoría de los hemangiomas, por ser localizados y autolimitados no necesitan tratamiento, existe un grupo menor (24%) de hemangiomas complicados, que sí lo requerirá¹¹.

El propranolol es un beta bloqueante no selectivo que se administra por vía oral a una dosis de 2mg/kg día y cuyos efectos adversos, no frecuentes a considerar, incluyen principalmente palidez, hipotensión, bradicardia y broncoconstricción en pacientes susceptibles.

La respuesta al propranolol de los hemangiomas fue

un hallazgo casual: un paciente con un hemangioma nasal complicado fue tratado con corticoides sistémicos sin mayor respuesta; se le diagnosticó luego una miocardiopatía hipertrófica obstructiva por la cual fue tratado con propranolol, al día siguiente de iniciado el propranolol el hemangioma disminuyó su coloración, y en días posteriores la consistencia. Los corticoides se suprimieron en forma gradual y el hemangioma continuó involucionando. El segundo paciente presentaba un hemangioma extenso en miembro superior y facial, con aumento del gasto cardíaco atribuible a la lesión. Se inició propranolol con la misma rápida respuesta involutiva. Así fueron sucediéndose los casos reportados. Se han presentado nuevas series avalando buenos resultados con propranolol, acebutolol y recientemente con timolol tópico para los hemangiomas superficiales¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶.

Se postula que el efecto terapéutico del propranolol se debería a una vasoconstricción, por inhibición de los receptores rVEGF1 (receptor del factor de crecimiento vascular endotelial 1) y bFGF (factor de crecimiento fibroblástico)^{5,17}. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) tiene un rol crucial en la angiogénesis de los hemangiomas. El desbalance de los factores proangiogénicos (rVEGF2) y antiangiogénicos (rVEGF1), serían los responsables del crecimiento del tumor¹⁷. Se han demostrado niveles séricos de VEGF y urinarios de bFGF aumentados en pacientes con hemangiomas en etapa proliferativa¹⁸.

Conclusión

El propranolol surge como una nueva opción terapéutica para los hemangiomas complicados por su rapidez de acción y eficacia.

A pesar de los resultados satisfactorios actuales, su utilización sólo lleva un año de experiencia a nivel mundial y se requiere aún mayor evidencia para confirmar estos hallazgos, así como también, para poder compararlos con las terapéuticas previas.

Bibliografía

1. Frieden et al. Infantile Hemangiomas: Current knowledge, future directions. *Pediatr Dermatol* 2005; 22:383-406.

2. Bennett ML, Fleischer AB, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas; an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol* 2001; 137:1208-1213.
3. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992;326:1456-1463.
4. Payarols JP, Masferre JP, Bellvert CG. Treatment of life threatening hemangiomas with vincristin. *N Engl J Med* 1995; 333:69.
5. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51.
6. Frieden I, Eichfield L, Esterly N, Geronemus R, Malory S. Guidelines Outcomes committee Guidelines of care for hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:631-7.
7. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of Infancy. *Arch Dermatol*; 2002 Dec; 138(12):1567-76.
8. The hemangiomas investigator group. Haggstrom A et al. Prospective study of Infantile Hemangiomas: Demographic, Prenatal and Perinatal Characteristics. *J Pediatr* 2007;150:291-4.
9. Walter JW, Blei F, Anderson JL, Orlow SJ, Speer MC, Marchuk DA. Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangiomas. *Am J Med Genet* 1999;82:77-83.
10. Waner M, North P, Scherer K, Frieden I, Waner A, Mihm M. *Arch Dermatol* 2003;139:869-875.
11. HIG: Haggstrom et al. Prospective study of Infantile Hemangiomas: Clinical Characteristics Predicting Complications and Treatment. *Pediatr* 2006;118:882-887.
12. Leaute-Labreze C, Taieb A. Efficacy of beta blockers in infantile capillary hemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences. *Ann Dermatol Ve-nerol* 2008;135:860-2.
13. Fritz KI, Bhat AM. Effect of beta-blockade on symptomatic dexamethasone-induced hypertrophic obstructive cardiomyopathy in premature infants: three case reports and literature review. *J Perinatol* 1998;18:38-44.
14. Bigorre M, Khau Van Kien A, Valette H. Beta-blocking agent for treatment of infantile hemangioma. Presentación oral. 17th International Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA), Boston, MA, USA, 21-24 de junio, 2008.
15. Baselga E. Propranolol for the treatment of infantile hemangiomas of infancy. Póster. 34th Annual Meeting of the Society for Pediatric Dermatology, Snowbird, UT, USA, 9-12 de Julio, 2008.
16. Pope E, Ajith C. Timolol gel for infantile Hemangiomas: A pilot study. Poster. 35th Annual Meeting of the Society for Pediatric Dermatology, Philadelphia, PA, USA, 9-12 de Julio, 2009.
17. Jinnin M et al. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangiomas. *Nat Med* 2008;14:1236-46.
18. Przewratil P, Sitkiewicz A, Wyka K, Andrzejewska E. Serum levels of VEGF and bFGF in Children with Hemangiomas and Vascular Malformations. *Pediatr Dermatol* 2009; 26:399-404.

