



UNIVERSIDAD AUTONOMA NACIONAL DE MEXICO

**Tratamiento exitoso de un Hemangioendotelioma
Hepático Infantil Gigante con Propranolol,
Vincristina, Prednisona e Interferon**

Que para obtener el título de
Especialista en Pediatría

Presenta

Christian Rodrigo Alcocer Arreguín

Tutor

Dra. Aurora Medina Sanson
Dr. Eduardo Bracho Blanchet
Dr. Alberto Orozco Gutiérrez

México, D.F Noviembre 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION

A pesar de que los tumores hepáticos representan aproximadamente 1-4% de todos los tumores sólidos en niños, no dejan de ser un reto diagnóstico.¹

Los tumores hepáticos en pediatría pueden ser benignos o malignos y originarse de distintas estructuras.

Los tumores benignos incluyen a los hamartomas hepáticos, teratomas maduros, hemangiomas y a los hemangioendoteliomas.

Los tumores malignos pueden ser primarios del tejido hepático, primarios de tejidos que rodean al hígado y metastásicos. Los tumores primarios incluyen al el hepatoblastoma y al carcinoma hepatocelular; dentro de los tumores no primarios, se encuentran el sarcoma indiferenciado, los sarcomas de vías biliares y los hemangiosarcomas, y finalmente los tumores que diseminan al hígado por vía hematogéna incluyen al neuroblastoma, algunos sarcomas y al tumor de Wilms, entre otros.

El hemangioendotelioma hepático infantil (HEHI) , descrito por primera vez en 1942 es un tumor benigno, raro, de origen vascular de etiología desconocida que se ha asociado a trauma y a malformaciones vasculares preexistentes.²

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente 86% de los HEHI se presentan antes de los seis meses de edad^{3,4} y únicamente el 5% se presenta después del primer año de vida.^{1,5}

Las niñas son más frecuentemente afectadas, en una proporción de 2:1 y no existe una verdadera predilección racial.^{1,5}

HISTOLOGIA

De acuerdo a la estructura de origen, las lesiones benignas del hígado se clasifican en hepatocelulares, colangiocelulares, mesenquimales y de tejido heterotópico.¹

Dentro de las neoplasias de origen vascular, las células pueden ser cualquiera de las encontradas normalmente en los vasos sanguíneos, incluyendo células endoteliales, pericitos o miocitos. Y estos tumores pueden aparecer en sitios diversos, tales como la piel, tejidos blandos, hígado, bazo, y glándula parótida.²

Usando criterios histológicos, los tumores vasculares hepáticos pueden ser clasificados como hemangiomaendotelioma, hemangioma cavernoso y angiosarcoma.¹

Dentro de las variantes que pueden malignizarse, se encuentra el hemangioendotelioma retiforme, que es una neoplasia vascular poco frecuente común, de malignidad intermedia o de límite.⁶

Se han descrito dos tipos de HEHI:

Tipo I, con proliferación ordenada de pequeños canales vasculares y áreas cavernosas, dilatación de canales vasculares revestidos de células endoteliales que son citológicamente benignas.

Tipo II: tiene una estructura más irregular y tendencia a la fibrosis, las mitosis son generalmente poco comunes y no se ven áreas sarcomatosas.^{1,3}

Muchas veces coexisten ambos tipos en el mismo paciente y por ello esta clasificación es con frecuencia difícil de aplicar.³

En los HEHI, las áreas no infartadas de la lesión contienen canales vasculares tapizados por células endoteliales simples, que a su vez están recubiertas por estroma fibroso que puede contener conductos biliares. Es frecuente encontrar focos de hematopoyesis extramedular, así como áreas de grandes canales vasculares que recuerdan a los hemangiomas cavernosos, estas áreas se observan en aproximadamente 50 a 60% de los casos.

Los pacientes que han sido sometidos a embolización transarterial pueden mostrar áreas de hemorragia, infarto, fibrosis y calcificaciones que comprometen pequeñas o grandes áreas de la lesión.¹

COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO

La biología del HEHI parece estar relacionada con la edad. Se presenta proliferación agresiva y formación de fístulas en neonatos y lactantes, y el comportamiento maligno es más común en niños mayores de 6 meses.¹

La regresión espontánea después de los 18 a 24 meses es comúnmente observada.⁷

Una rápida evolución de los síntomas, la falta de respuesta al tratamiento médico y una histología con mayor número de mitosis, sobre todo en pacientes mayores de 6 meses, obliga a considerar potencial maligno.

La variante más agresiva y más común del hemangioendotelioma es la epiteloide. Aunque es raro que estos tumores desarrollen metástasis, más del 10% de los pacientes tratados con resección inicial desarrollan recurrencia local del tumor.⁸

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica del HEHI tiene un espectro amplio, principalmente relacionado con el tamaño del tumor.

La triada clásica del HEHI es hepatomegalia, falla cardíaca, hemangiomas cutáneos.^{1,7}

La presentación clínica usualmente incluye abdomen globoso secundario a hepatomegalia.¹

En algunos pacientes el tumor es multicéntrico y ocupa prácticamente la totalidad del hígado y en estos casos la mortalidad es significativa y se relaciona habitualmente con la ruptura espontánea del tumor o con las complicaciones hemodinámicas derivadas de su gran tamaño.

Los HEHI tienen espacios vasculares tortuosos que pueden favorecer el atrapamiento plaquetario causando trombocitopenia y coagulopatía de consumo (Síndrome de Kasabach Merritt).³

Puede presentarse falla cardíaca congestiva en 25% de los casos debido a la presencia de comunicaciones arteriovenosas de alto flujo, con aumento de la presión al final de la diástole, e hipertensión arterial sistémica¹. La falla cardíaca puede causar la muerte hasta en el 70% de los pacientes que no son tratados antes de que ocurra la regresión espontánea de las lesiones.³

Los pacientes pueden desarrollar signos y síntomas de hipotiroidismo secundario al incremento del catabolismo de la tiroxina por el tumor. El mecanismo del hipotiroidismo en estos pacientes se atribuye a los altos niveles de deiodinasa iodotironina tipo 3 encontrados en el tejido del tumor. Esta enzima es responsable de la conversión de T4 y T3 a metabolitos inactivos. La deiodinasa iodotironina tipo 3 usualmente está presente en altas concentraciones en el cerebro, placenta y tejidos fetales, y se cree que su función es prevenir la exposición a altas concentraciones de T3 en estos tejidos.⁴

Otros síntomas menos frecuentes son ictericia, falla hepática y ruptura del tumor. Ocasionalmente, estos tumores pueden ser diagnosticados in útero, donde las grandes comunicaciones arteriovenosas producen hidrops fetal.¹

EVOLUCION NATURAL Y PRONOSTICO

El curso natural del HEHI que no desarrolla complicaciones es semejante al de los hemangiomas cutáneos, y se caracteriza por una fase inicial de proliferación y una fase involutiva.⁴

El HEHI solitario tiene mejor pronóstico que el multifocal, ya que éste último presenta una mortalidad de hasta un 70% de los pacientes no tratados antes de producirse la regresión espontánea de las lesiones⁴. Tanto los tumores sintomáticos como los asintomáticos pueden involucionar completamente sin tratamiento en aproximadamente 12-18 meses después del diagnóstico.

El 30% son de los HEHI son progresivos y pueden resultar en la muerte^{22,9} a pesar de tratamiento intensivo, debido a falla cardíaca congestiva, sangrado asociado a ruptura del tumor, a coagulopatía o por la compresión de órganos abdominales con restricción pulmonar debidas al crecimiento del tumor.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Los HEHI hepáticos infantiles tiene características de angioarquitectura. variables, lo que se traduce en diversos patrones de imagen.¹⁰

El diagnóstico de tumores vasculares hepáticos se basa en los hallazgos en tomografía computada (TC) y de ultrasonografía (USG), que pueden ser suficientes para confirmar el origen vascular de las lesiones.⁵

La USG con Doppler es útil para diagnosticar a la mayoría de las lesiones y para dar seguimiento a los pacientes después de un diagnóstico inicial. Este estudio demuestra flujo venoso en aquellos espacios anecoicos de la lesión que corresponden a canales vasculares cavernosos intratumorales. El aumento en el tamaño de las venas y arterias hepáticas, es un hallazgo muy sugestivo de HEHI. Otro hallazgo USG frecuente es la disminución importante en el calibre de la aorta abdominal distal al origen del tronco celíaco, el cual se ha descrito como fenómeno de “robo” vascular. ^{1,10}

Un estudio de gabinete que muestra mayor definición de las lesiones encontradas en la USG, es la tomografía computada. En la mayoría de los casos, la TC es suficiente para realizar el diagnóstico del HEHI.¹ Después de la administración de medio de contraste intravenoso, se observa realce periférico temprano (fase arterial) con progresión tardía hacia el centro de la lesión. Frecuentemente, la porción central de los grandes HEHI permanece hipodensa y corresponde a fibrosis central. Las pequeñas lesiones muestran realce completo.¹

La Resonancia Magnética (RM) es una opción para diagnosticar tumores hepáticos de la infancia.¹⁰ La apariencia del HE hepático infantil en resonancia magnética (RM) depende del grado de necrosis y hemorragia¹ Aunque algunas variables aparecen en las características imagenológicas de los hemangiomas hepáticos infantiles, las características típicas de la IRM aparecen en más pacientes, y ciertos hallazgos de imagen son predictivos para el curso clínico.¹⁰

La apariencia del HE hepático infantil en resonancia magnética depende del grado de necrosis y hemorragia. En secuencias T1, la lesión se presenta como una masa heterogénea hipointensa mientras que en las secuencias T2, la lesión es hiperintensa. La intensidad de señal en T2 es similar a los hemangiomas en los adultos. Ocasionalmente, la lesión compromete grandes porciones de parénquima hepático y es difícil determinar el origen de la lesión; sin embargo, la intensidad de señal en T2 del componente cavernoso puede ayudar a sugerir el diagnóstico de tumor hemangiomatoide.¹

Los hemangiomas multifocales son lesiones esféricas con señales de intensidad homogénea en la Imagen de resonancia magnética, incluyendo una disminución de señal en secuencias de T1 cargado incrementadas señales en secuencias de T2 cargados. Típicamente éstas lesiones tienen flujos vasculares vacíos adyacentes a algunos de los nódulos, excepto en lesiones pequeñas, muestran evidencia de alto flujo (arterias y venas hepáticas dilatadas) Aumentan tanto la homogenogenicidad o centripeticidad después de la administración de contras para los estudios IRM o TC. Deben tener conexiones asociadas (arteriovenoso directo o comunicaciones portovenosas) y venas hepáticas dilatadas anormalmente.¹⁰

Las lesiones focales tienen características de imagen homogéneas o no homogéneas, aumento de contraste centrípeto y la anormalidad de signos focales están presentes en todas las lesiones, pero algunas tienen áreas centrales no aumentadas. Los hemangiomas focales tienen características de flujo alto o bajo. El último contendrá desviación arteriovenosa directa o desviación portovenosa. Una várice central y drenaje anómalo de venas hepáticas estará presente.¹⁰

Existen técnicas distintas a las convencionales en los estudios de medicina nuclear realizados con glóbulos rojos marcados con Tc99m se encuentra hipercaptación del radiotrazador tanto en la fase temprana como en la tardía, a diferencia de los hemangiomas adultos, donde se observa un defecto temprano e hipercaptación tardía.¹

Las arteriografías son extremadamente útiles durante algunos procedimientos quirúrgicos, usándose sólo cuando la embolización del tumor fue planeado.⁵

TRATAMIENTO

Aunque la mayoría de los hemangiomas hepáticos son asintomáticos, las decisiones en relación al tratamiento a veces son difíciles porque hay falta de información que ayude a predecir cuáles son las lesiones que seguirán asintomáticas durante su curso natural de proliferación e involución subsecuente y cuáles lesiones requerirán terapia. Además, aunque la mayoría tienen una apariencia típica en imagen cruzada seccional, un subconjunto tiene una característica única que, aunque es diferente de la apariencia clásica, debe de ser diagnosticada correctamente como hemangiomas si son reconocidas las características certeras.¹⁰

El tratamiento del HEHI está determinado por la severidad de los síntomas.¹ Las opciones terapéuticas incluyen principalmente tratamiento médico y quirúrgico, aunque se ha descrito también el uso de radioterapia.^{3,10}

La terapia farmacológica se basa principalmente al empleo de agentes con efecto antiangiogénico, incluyendo corticoides, alfa-interferón y vincristina.^{7,10,11} Más recientemente se identificó el beneficio del propranolol en el tratamiento de estos tumores.

Alrededor del 30% de los pacientes muestra una respuesta total al tratamiento esteroideo, 40% respuesta parcial con necesidad de añadir otros tratamientos y en otro 30% no existe respuesta alguna a los corticoides.³ Aunque un porcentaje de los HE involucionan espontáneamente, la terapia con esteroides acelera la regresión del tumor y mejora el conteo de plaquetas.¹ Algunos casos tienden a resolver espontáneamente sin tratamiento.

El propranolol es uno de los reguladores del crecimiento del hemangioma y su involución aunque su mecanismo de acción son poco entendidos. Durante la fase de crecimiento, dos factores proangiogénicos mayores son involucrados; factor de crecimiento fibroblástico básico (VEGF); estudios histológicos han mostrado que ambas células endoteliales e intersticiales son activas en la fase de división. Durante la fase de involución, la apoptosis ha sido mostrada. Las explicaciones potenciales de el efecto terapéutico del propranolol – un bloqueador beta no selectivo – en hemangiomas capilares infantiles incluyen vasoconstricción, el cual es inmediatamente visible con un cambio en la coloración, en la que guarda

correlación con hemangiomas de tejidos blandos.¹¹ Recientemente, el tratamiento de hemangioendoteliomas infantiles en varios sitios con propranolol ha mostrado resultados prometedores.^{12,13}

Se sugiere que vincristina es efectiva para el tratamiento de corticoesteroides resistentes, en hemangiomas infantiles que ponen en peligro la vida.² la vincristina, es un alcaloide de la planta vincapervinca (*Catharanthus roseus* anteriormente *Vinca rosea*). En cuanto a su mecanismo de acción la vincristina entra a la célula a través de un mecanismo de transporte y se enlaza a proteínas tubulares. Durante la fase de metafase de la mitosis, el fármaco inhibe la polimerización de la tubulina a microtúbulos. En virtud de la presencia de la vincristina en el interior de la célula durante el ciclo completo celular se ve posible la aparición de citotoxicidad en la Fase-S. No se han visto estos efectos antes de iniciar la mitosis.³

También está descrita la utilización de radioterapia, actualmente poco utilizada, y/o quimioterapia con ciclofosfamida o adriamicina.³

El α -interferón es un agente antiangiogénico que inhibe la migración y la proliferación de células endoteliales, pudiendo ayudar a una regresión temprana en pacientes con resistencia a los corticoides.³

El alfa-interferón también ha sido usado como parte del tratamiento médico, con resultados contradictorios.¹

Las complicaciones de la utilización del interferón son: síndrome pseudoviral (fiebre y dolores musculares), insuficiencia medular y pérdida de apetito que puede ser responsable de un retraso ponderoestatural. En casos de tratamiento prolongado puede producirse un retraso del desarrollo psicomotor asociado o no a una diplejía espástica irreversible. La dosis recomendada es de 1,5 mU/m² para la primera semana, aumentando hasta un máximo de 3 mU/m². Las complicaciones derivadas de este tratamiento sugieren que la duración del mismo debe ser lo más breve posible.³

En algunos casos con enfermedad hemangiomas y hemangioendotelioma kaposiforme se han visto resultados exitosos con el sólo uso de interferón alfa.^{14,15}

Dentro de las modalidades intervencionistas se puede considerar la resección hepática en tumores localizados, embolización o ligadura de la arteria hepática, e incluso el trasplante hepático en pacientes con afectación de la totalidad del hígado y sin respuesta o posibilidad de otros tratamientos.^{3,10}

La mayoría de los centros consideran radiación local para la enfermedad inresecable. Los tumores originados desde vasos sanguíneos, incluyendo hemangioendoteliomas, son provocados por factores angiogénicos.⁸ Las terapias antiangiogénicas tales como los inhibidores de factor de crecimiento vascular endotelial ofrecen gran potencial en el tratamiento de esas malignidades. El bevacizumab, un anticuerpo recombinante humano está siendo usado con éxito en varios tipos de tumores sólidos. Como es esperado también tiene gran efectividad en el tratamiento de tumores primeramente de origen vascular, aunque la experiencia es limitada debido a la rara ocurrencia de estas neoplasias.⁸

Otra alternativa terapéutica es el uso de curcumina, derivado de especias tumericas (cúrcuma longa), que tiene una larga historia de uso en la medicina tradicional china y tiene actividad antineoplásica en varios modelos animales. In vitro, la curcumina inhibe varias señales de vías de transducción, incluyendo aquellas que involucran la proteína cinasa C, la transcripción del factor NF, bioactividad de fosfolipasa A2, metabolismo de ácido araquidónico, actividad antioxidante, y receptor de autofosforilación de factor de crecimiento epidérmico. Parece que inhibe directamente la angiogénesis in vivo, tal vez mediante la acción del factor de crecimiento fibroblástico básico, más que factor de crecimiento vascular endotelial. La curcumina también tiene un efecto inhibitorio en dos grupos de proteinasas incluyendo la que actúan en la angiogénesis: miembros de la familia de la matriz metaloproteinasas y la familia de activador de plasminógeno uroquinasa. La adhesión de moléculas son reguladas en angiogénesis activa y la curcumina bloquea éste efecto, además del efecto antiangiogénico propio de la curcumina. La curcumina muestra inhibición dosis dependiente en factor de necrosis tumoral, la cual afecta la angiogénesis mediante vías de señales de transducción, expresión de factores proangiogénicos, y moléculas de adhesión celular. Las moléculas de adhesión celular son reguladas en angiogénesis activa y la curcumina bloquea este efecto, añadiendo las propiedades antiangiogénicas. Los ensayos clínicos están en marcha usando agentes contra tumores en colon, próstata, páncreas y otros, mientras algunos estudios clínicos piloto han mostrado regresión potencial en tumores de vejiga, paladar blando, estómago, cérvix y piel.¹⁶ Los corticoesteroides, la quimioembolización, terapia de radiación y trasplante se han intentado en algunos casos.¹⁷

La embolización de la arteria hepática es un procedimiento menos invasivo y puede ser una alternativa a la ligadura. La resección quirúrgica debe considerarse en los casos de enfermedad localizada en un lóbulo que no respondan a tratamiento médico y, por último, el trasplante hepático en los casos de lesiones extensas en las que no sea posible la resección.³

La resección quirúrgica para lesiones solitarias, aún en presencia de falla cardíaca congestiva, ha sido muy exitosa con una supervivencia del 92% en pacientes con resecciones localizadas o lobectomías hepáticas.¹ Los pacientes con lesiones multifocales en falla cardíaca congestiva, son frecuentemente tratados con diuréticos y digitales.¹

En general, podemos concluir diciendo que las lesiones unilobares asintomáticas deben vigilarse en espera de una resolución espontánea, sin embargo, las lesiones multicéntricas tanto sintomáticas como asintomáticas deben ser tratadas de forma más agresiva con corticoides y/o interferón en espera de la resolución espontánea que por otra parte es frecuente.³

El grado de disfunción tiroidea en el HEHI usualmente depende en la severidad o multifocalidad de los HEHI. Se ha visto que generalmente responde bien a los suplementos de tiroxina y el grado de disfunción tiroidea se resuelve con la regresión del tamaño del HEHI.⁴

Si fracasa el tratamiento farmacológico o los síntomas progresan rápidamente se debe pensar en formas de comportamiento maligno, con posibilidad de recidivas locales y metástasis a distancia, siendo necesario un tratamiento más radical.

Si la lesión es accesible a la resección quirúrgica, la hepatectomía parcial es el tratamiento definitivo.

Para lesiones muy grandes o tumores multifocales, se han usado el trasplante hepático^{1,7}, la ligadura de la arteria hepática o la embolización transarterial, frecuentemente en asociación con digitales, diuréticos y/o esteroides, con una supervivencia de del 65%.

En casos de hemangioendotelioma hepático tipo difuso que no responden al tratamiento médico convencional, la única alternativa de tratamiento ha sido el trasplante hepático^{3,7} y en estos casos, la embolización de la arteria hepática puede ayudar a ganar tiempo men tanto se dispone de un donante adecuado.³

Como agentes embolizantes se han usado partículas de gelatina (Gelfoam®), partículas de polivinil alcohol (PVA) balones de silicona y coils, previo análisis de la colateral, la cual se presenta en aproximadamente 75% de los pacientes y determina el resultado final del tratamiento endovascular.¹

CASO CLINICO

Masculino de 3 meses de edad que acudió a consulta pediátrica por distensión abdominal, irritabilidad, constipación e intolerancia progresiva a la vía oral.

A la exploración física se encontraron hepatomegalia de 6-6-6 cm debajo del reborde costal y lesiones nodulares de color rojo intenso con de 0.2 a 0.5 cms en muslo izquierdo, mano derecha y hombro derecho (Figuras 1,2 y 3)

La radiografía inicial de tórax no mostró cardiomegalia y en la placa de abdomen se observó hepatomegalia, sin calcificaciones. (Figura 4)

La USG abdominal confirmó la hepatomegalia y la presencia de múltiples lesiones nodulares con ecogenicidad heterogénea en parénquima hepático. (Figura 5)

La tomografía computada (TC) demostró la presencia de un tumor hepático, por lo que se solicitó interconsulta a oncología pediátrica. (Figura 6 y 7)

Se realiza laparatomía exploradora encontrando un tumor que abarcaba la totalidad del hígado, con nódulos blanquecinos y otros rojo vinoso. Se tomó biopsia de una lesión del lóbulo derecho. No se palparon tumores suprarrenales ni periaórticos.

En las 24 horas que siguieron al procedimiento quirúrgico, cursó con alteraciones electrolíticas (K 6.5mEq/L, Ca 8.1mEq/L, P 7.65mg/dL, ácido úrico 2.5mg/dL), pensando que estaría comenzando con síndrome de lisis tumoral se decide mantenerlo en vigilancia en la unidad de terapia intensiva del hospital.

El la primera semana de estancia hospitalaria presentó incremento en el perímetro abdominal, con aumento en la hepatomegalia a 9 cm debajo del reborde costal derecho.

La resonancia Magnética mostró un incremento de aproximadamente 30% en el tamaño del tumor, que ocupaba ya la mayor parte de la cavidad abdominal y parte de la cavidad pélvica, con compresión del bazo, riñón derecho, así como de asas intestinales (Figura 8 y 9)

El USG abdominal demostró el incremento en el volumen del hígado, incontables nódulos de densidad menor a la del parénquima hepático, afecta a ambos lóbulos del hígado y producen compresión de los riñones y el bazo, no fue posible identificar páncreas. Se aprecia aumento de la vascularidad en las venas hepáticas por drenaje de la vascularidad aumentada con longitud transversal de 13.2cm y anteroposterior 9.53cm.

El 4to día postquirúrgico se recibe reporte del estudio histopatológico: La Imagen histológica de piel e hígado son similares, lobuladas y formadas por canales vasculares de diferentes tamaños, revestidos de células endoteliales sin atipias, sin estratificación y sin mitosis (HE tipo 1), encontrando pequeños conductos biliares atrapados en el estroma, focalmente hay canales vasculares con papilas y ramificaciones complejas que corresponden al HE tipo 2. Con citología de líquido peritoneal, con presencia de eritrocitos, leucocitos polimorfonucleares, macrófagos, células de aspecto mesotelial con cambios reactivos formando agregados cohesivos.

Dado el diagnóstico, se solicitó perfil tiroideo, encontrando T4 libre 0.64ng/dl TSH 125.52 T3 Total 61 ng/dl T4 total 7.6 ng/dl compatible con hipotiroidismo primario. Se iniciaron hormonas tiroideas a base de levotiroxina a dosis de 9mcg/kg/día. Cabe mencionar que el paciente contaba con tamiz ampliado normal al nacimiento, en el cual se reportaba T4 total 11.3ng/dl TSH 4.38ng/dl.

Ya corroborado el diagnóstico histológico se decide iniciar el siguiente esquema terapéutico múltiple para HEHI , con prednisolona 2 mg/kg/día Vincristina 0.05mg/kg/dosis Propranolol 2mg/kg/día, al ver que la hepatomegalia aumentó un 30% se agrega interferón alfa 3mU/m² dos días por semana.

La primer valoración cardiológica se realizó a la primera semana posterior al internamiento encontrándose al paciente sin datos de fatiga, sin diaforesis, tolerando posición en decúbito, sin cianosis, saturando 98% sin apoyo respiratorio, se ausculta la presencia de soplo tricuspídeo sistólico grado II/VI desdoblamiento de segundo ruido normal, con pulsos normales.

El manejo posterior fue por consulta externa con mismo manejo durante 6 meses. Actualmente 2 años posteriores al inicio de tratamiento se encuentra en remisión total, con silueta hepática de tamaño y apariencia normales.

Se realiza TAC abdominal de control 3 meses posterior al egreso, reportando disminución en hepatomegalia y en número de lesiones intrahepáticas, el riñón ya no está desplazado, de situación y tamaño normales. (Figura 11)

Se realiza IRM de control 17 meses posteriores al egreso reportando sutiles cambios en el segmento VII del hígado sugieren hematoma menor de 8mm relacionado con el antecedente de biopsia.



Figura 1. Lesión dérmica en región hipotenar mano derecha



Figura 2. Lesión neoplásica en muslo derecho



Figura 3. Abdomen posterior a laparotomía exploradora con toma de biopsia



Figura 4. Radiografía de abdomen



Figura 5. USG abdominal con lesiones multiquisticas

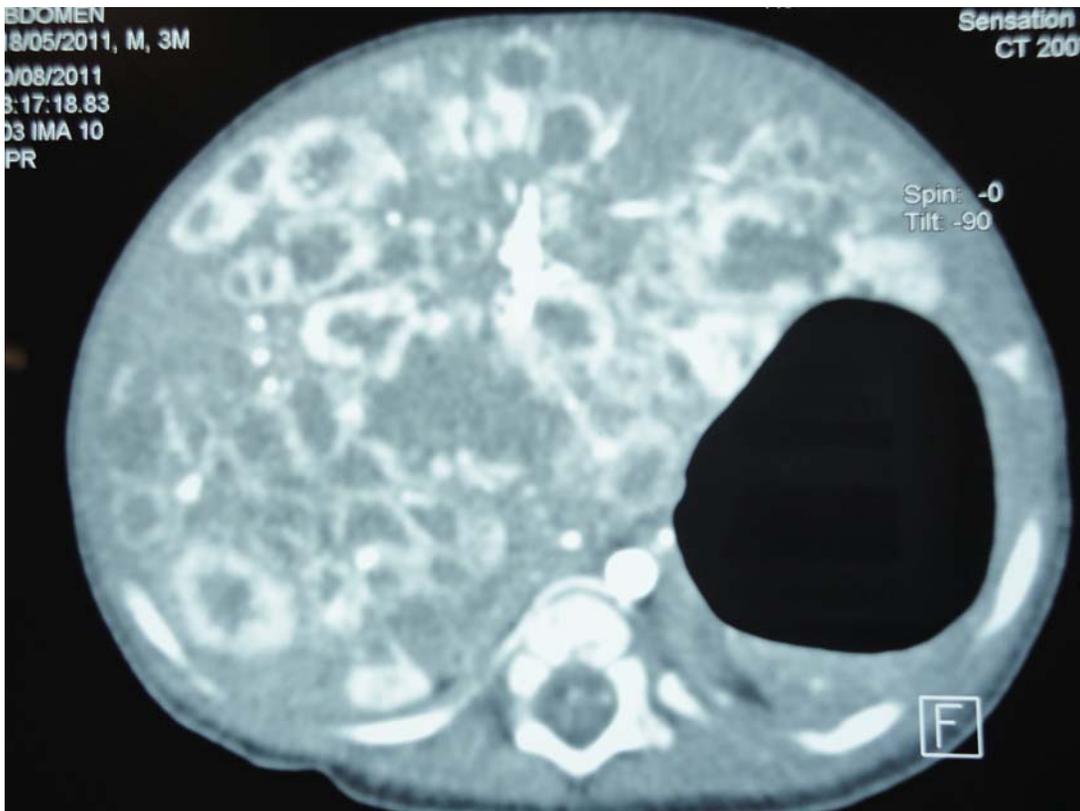


Figura 6. TAC abdominal

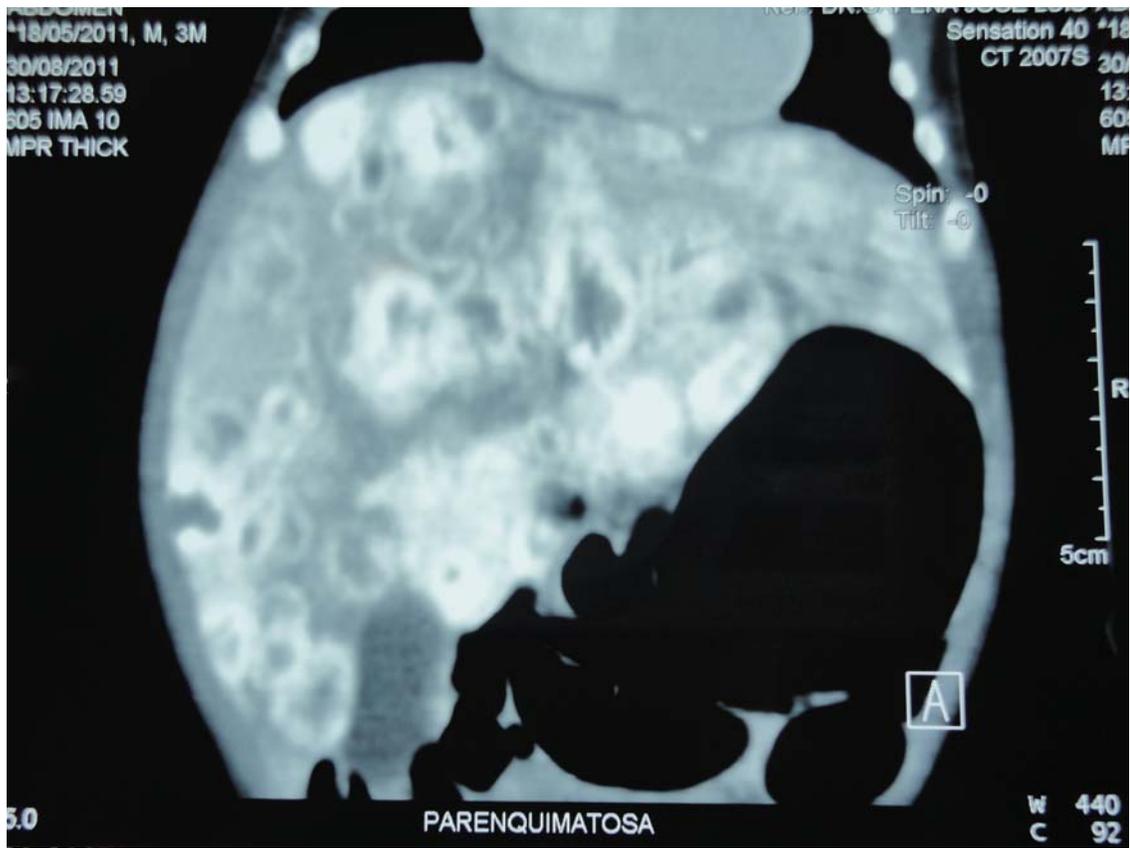


Figura 7. TAC abdomen

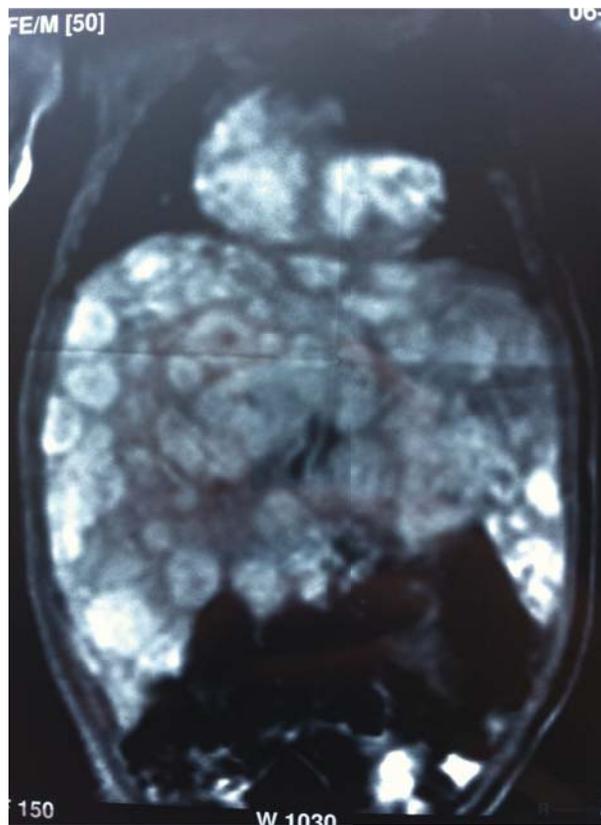


Figura 8. IRM abdomen con aumento 30% 1



Figura 9. IRM abdomen con aumento 30% 2

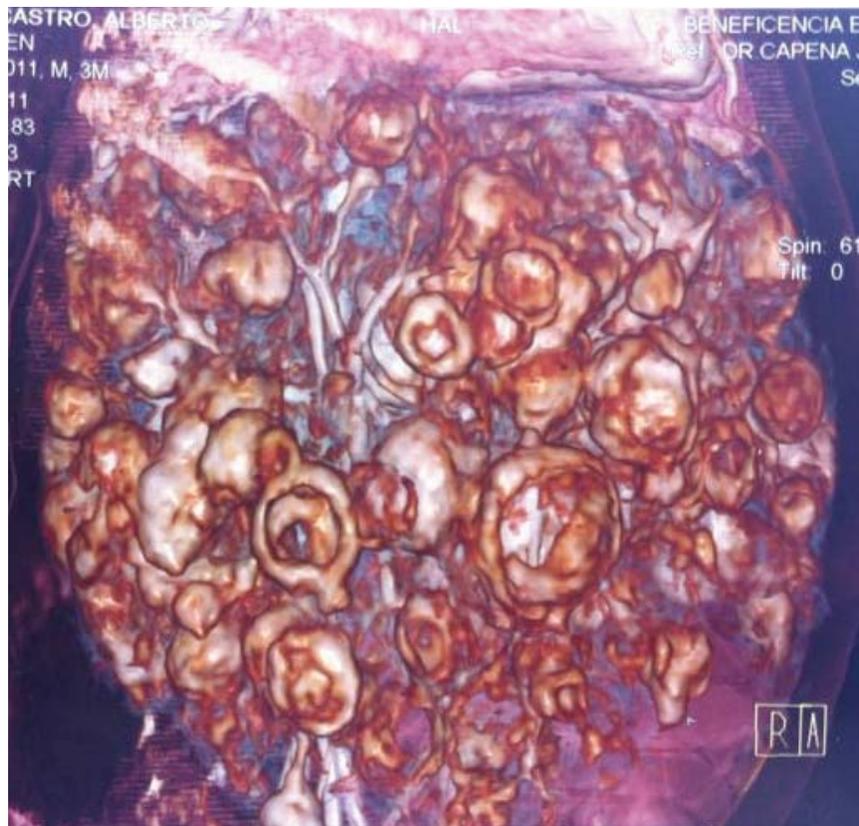


Figura 10. IRM inicial 1

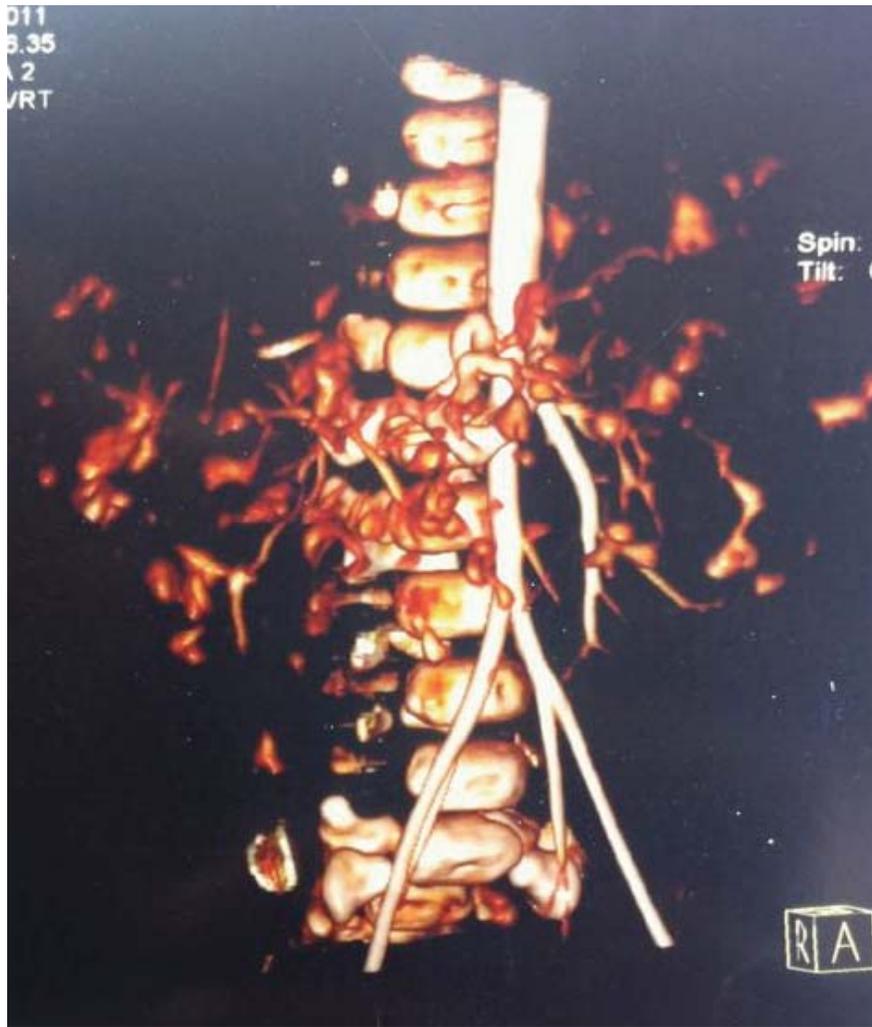


Figura 11. IRM 3 meses después del inicio de tratamiento

HISTOLOGIA EN BIOPSIA DE HIGADO Y PIEL

La Imagen histológica de piel e hígado son similares, lobuladas y formadas por canales vasculares de diferentes tamaños, revestidos de células endoteliales sin atipias, sin estratificación y sin mitosis (HE tipo 1), encontrando pequeños conductos biliares atrapados en el estroma, focalmente hay canales vasculares con papilas y ramificaciones complejas que corresponden al HE tipo 2.

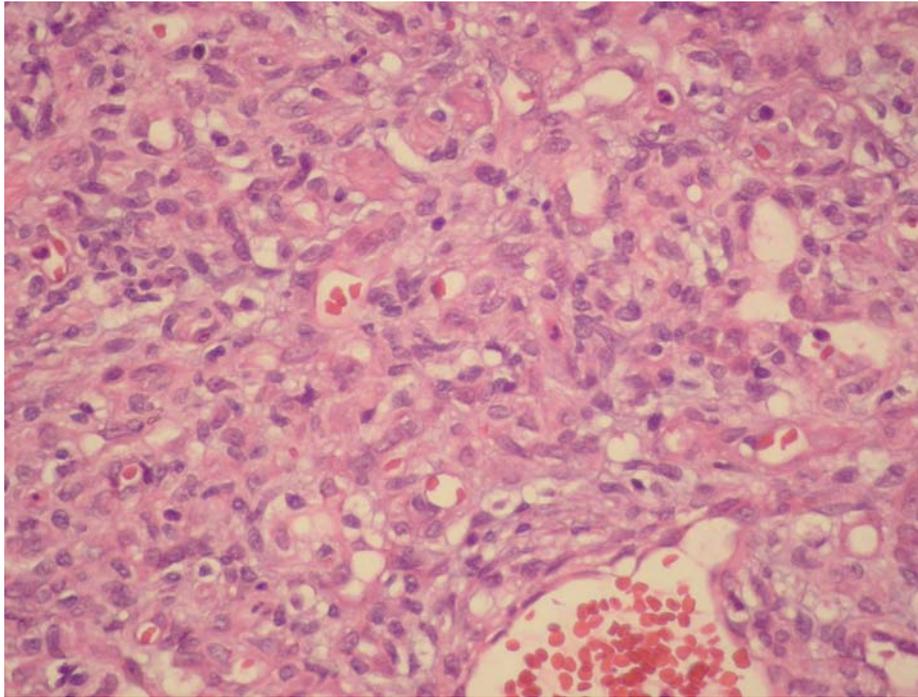


Imagen A. Biopsia hepática

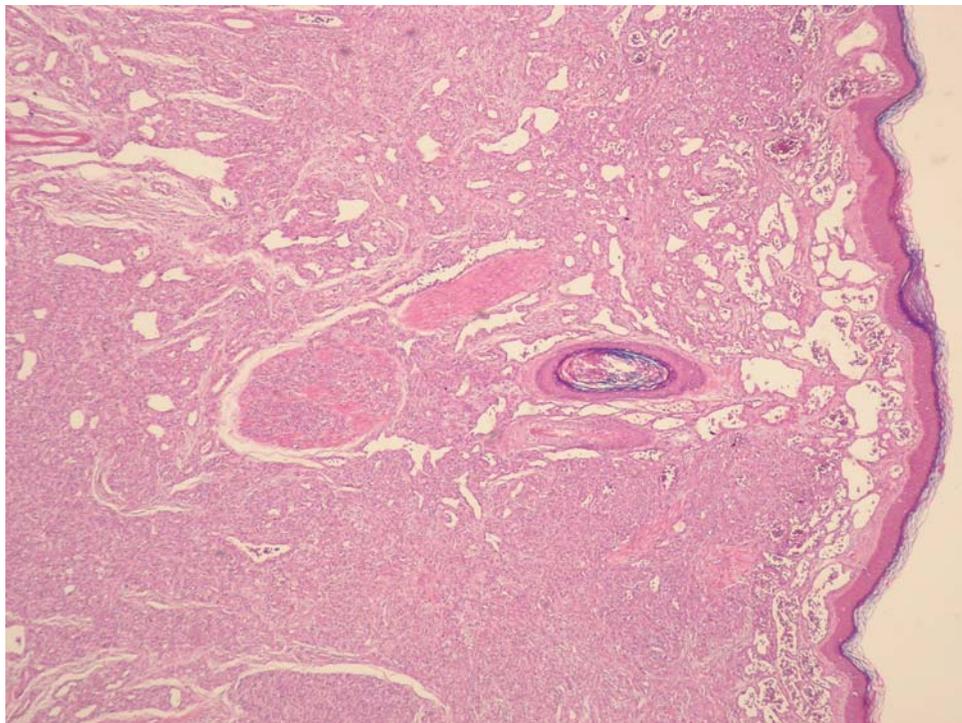


Imagen B. Biopsia de piel

DISCUSION.

Se abordará cada apartado con detalle sobre los aspectos que involucraron la evolución de nuestro paciente con respaldo en la literatura consultada.

En nuestro paciente encontramos ambos tipos de histologías en el mismo paciente donde se toma biopsia de piel e hígado coincidiendo con lo descrito en la literatura, con formación de canales vasculares de diferentes tamaños revestidos de células endoteliales sin atipias, sin estratificación y sin mitosis que es característico histológicamente a la definición del hemangioendotelioma tipo 1, también se encuentran pequeños conductos biliares atrapados en el estroma y focalmente hay canales vasculares con papilas y ramificaciones complejas que corresponden al hemangioendotelioma tipo 2.

En nuestro paciente posterior a los resultados de la biopsia corroborando el diagnóstico se decide iniciar tratamiento con farmacoterapia, de primera instancia se agregan esteroides (prednisolona 2mg/kg/d) ya que los esteroides se usan para estimular la regresión del hemangioendotelioma y son el tratamiento médico de elección inicial^{7,4}, durante un período aproximado de 5 meses hasta la resolución espontánea.

Debido a su rápido progreso en cuanto a tamaño se agrega interferón, el α -interferón es un agente antiangiogénico que inhibe la migración y la proliferación de células endoteliales, pudiendo ayudar a una regresión temprana en pacientes con resistencia a los corticoides.⁴

Además como terapia de inicio se administró propranolol el cual también es utilizado como coadyuvante para el tratamiento médico. Los reguladores del crecimiento del hemangioma y su involución son poco entendidos. Durante la fase de crecimiento, dos factores proangiogénicos mayores son involucrados.⁶

Se agrega también de primera instancia junto con el esteroide y junto al bloqueador beta no selectivo se administró vincristina, se sugiere que vincristina es efectiva para el tratamiento de corticoesteroides resistentes, en hemangiomas infantiles que ponen en peligro la vida.⁷

Debido a su rápido progreso en cuanto a tamaño se agrega interferón, el α -interferón es un agente antiangiogénico que inhibe la migración y la proliferación de células endoteliales, pudiendo ayudar a una regresión temprana en pacientes con resistencia a los corticoides.⁴

La evolución de nuestro paciente a corto plazo fue buena, con adecuada respuesta al manejo de combinación de fármacos visto con mejoría clínica con disminución de la hepatomegalias y de los síntomas gastrointestinales por los que inició su padecimiento, razón por la cual no se busca terapia adyuvante intervencionista. Dentro de las modalidades intervencionistas se puede considerar la resección hepática en tumores localizados, embolización o ligadura de la arteria hepática, e incluso el trasplante hepático en pacientes con afectación de la totalidad del hígado y sin respuesta o posibilidad de otros tratamientos.^{4,5}

En nuestro caso como primera instancia se realiza radiografía de abdomen en donde se aprecia la hepatomegalia, en este caso no se observan calcificaciones así como tampoco cardiomegalia. Generalmente en la radiografía de abdomen simple se puede observar hepatomegalia y calcificaciones, las cuáles están presentes en aproximadamente 15 a 37% de los casos. En la radiografía del tórax se aprecia cardiomegalia con o sin prominencia de la vasculatura pulmonar, así como signos de falla cardíaca congestiva.

De segunda instancia se realizó USG abdominal con el que muestra hepatomegalia y lesiones nodulares con ecogenicidad heterogénea en parénquima hepático, normalmente en otros casos repostados con hemangioendotelioma la evaluación con ultrasonido demuestra una masa de contornos bien definidos, compleja, con ecogenicidad heterogénea, con áreas hiperecoicas e hipoecoicas en su interior y puede ser única o múltiple. En contraste a los hemangiomas adultos, el HE en muy pocos casos es hiperecoico. Cuando involuciona el HE aumenta progresivamente la ecogenicidad.^{2,5}

En nuestro caso se recurrió como estudio de tercera instancia, nuevamente corroborando hepatomegalia con lesiones multinodulares hepáticas en donde la silueta hepática rebasa la línea media con desplazamiento de silueta gástrica e intestino corroborándose clínicamente con datos de constipación y cólico intestinal. De acuerdo con la literatura consultada en la TAC sin contraste, el HE infantil se observa como una masa solitaria o múltiples masas hipodensas rodeadas de parénquima hepático.

En la mayoría de los casos, la TAC es suficiente para realizar un diagnóstico específico del HE infantil, como en el caso que estamos presentando.²

RESUMEN

El hemangioendotelioma es el tumor benigno de hígado más común en neonatos. Usualmente con mayor presentación antes de los 6 meses de edad (86%). Abarca el 12% de los tumores sólidos en edad pediátrica. Histológicamente se derivan de elementos de tejido mesenquimal. Se presenta con mayor incidencia en sexo femenino. Se presenta como masa solitaria en 55%, masas múltiples en un 45% y se acompaña con datos de necrosis, fibrosis y hemorragias. El tratamiento consta de inhibidores de la polimerización de tubulina, corticoides, interferón alfa y beta bloqueadores, y se ha visto con mejor pronóstico con manejo combinado, tal es el caso presentado con resultados favorables a mediano y largo plazo, esto comúnmente asociado a contraindicaciones para cirugía debido a la enfermedad y dificultades para estabilizar las condiciones generales del paciente, y con un riesgo alto propio de la cirugía.⁵ Hay contraindicaciones quirúrgicas cuando existe un curso clínico complicado y la localización del tumor, en ocasiones cuando la alteración anatómica compromete ambos lóbulos hepáticos con irrigación arterial anormal. La resección parcial de hígado depende del tamaño del tumor. En neonatos se realiza una resección parcial cuando el tamaño del tumor cuenta con una media de 7cm. El 78 - 90% de los pacientes pediátricos intervenidos quirúrgicamente ha resultado con cero tasa de mortalidad. El uso de farmacoterapia incluyen esteroides, antiangiogénicos, quimioterapia y el uso de anticuerpos monoclonales.^{8,10} Algunos estudios muestran la combinación de

esteroides e interferón con una respuesta adecuada en un 67%.¹⁰ Algunas de las complicaciones de la terapia medicamentosa son cardiomiopatías, diplejía espástica, complicaciones de catéteres venosos centrales.^{1,5} Visto el potencial de administrar la terapia farmacológica, es útil identificar los factores predisponentes los cuales los hemangiomas hepáticos tienen más probabilidad de responder a tratamiento médico y cual tiene más probabilidad de incluir emboloterapia o cirugía. El hemangioendotelioma hepático ha sido asociado con falla cardiaca secundario a desviaciones arteriovenosas dentro del tumor, además de anemia, síndrome de Kasabach-Merrit e ictericia. Los nodulos pueden ser quísticos o sólidos y generalmente muestran áreas hemorrágicas muy vascularizadas, alternando con focos de fibrosis de menor vascularización. Además de hemangioendoteliomas hepáticos como en este caso, los hemangiomas también se pueden encontrar en piel, pulmón, ganglios linfáticos, páncreas, retroperitoneo y hueso. Se ha visto que algunos de estos tumores vasculares hepáticos demuestran involución dentro del primer año, sin embargo otros continúan con crecimiento progresivo poniendo en riesgo la vida. Aunque el estudio diagnóstico es la biopsia, también se puede dar uso el ultrasonido y TAC, y además encontrar los niveles de alfa-fetoproteína suelen estar elevados de manera leve o moderada.⁵

CONCLUSIONES

La conducta con éste paciente fue el uso del esquema antes descrito (esteroide, propranolol, vincristina e interferon), encontrando una evolución favorable en cuanto a la dimensión del tumor hepático incluso antes de su egreso hospitalario, por lo que abre horizontes de manejo terapéutico para el hemangioendotelioma infantil sin la necesidad de recurrir a intervenciones quirúrgicas con los riesgos que ésta significa. Después de 21 meses posterior al inicio del tratamiento el paciente actualmente se encuentra en desarrollo y crecimiento normal, con reducción del tumor hepático en un 100% del inicial y se encuentra asintomático.

REFERENCIAS

- 1.- Hugo H. Ferreira T, MD* María Mercedes Archila, MD** Hemangioendotelioma hepático infantil: características clínicas e imaginológicas. Presentación de un caso y revisión de la literatura *MedUNAB* 2006; 9: 151-155
- 2.- Costa MD, Sousa MD, Vieira MD. Hemangioendotelioma: A rare vascular tumor in childhood and adolescence. *Pediatric Hematology and Oncology*, 13:337-337, 1996.
- 3.- Leal MD, López MD, Gámez MD. Hemangioendotelioma multifocal hepático infantil ¿Es siempre un tumor benigno? *Cir Pediatr* 2004; 17: 8-11
- 4.- Kalpatthi R MD, Germak J MD et al. Thyroid Abnormalities in Infantile Hepatic Hemangioendothelioma. *Pediatric Blood Cancer* 2006. 1021-1024.
- 5.- Andrzej P, Przemysl-aw K, Malgorzata C, et al. Hemangioma of the Liver in Children: Proliferating Vascular Tumor or Congenital Vascular Malformation? *Med Pediatr Oncol* 2002;39:524-529
- 6.- Alina Z. Hirsh, Weisi Yan et al. Unresectable Retiform Hemangioendothelioma Treated with External Beam Radiation Therapy and Chemotherapy: A Case Report and Review of the Literature. Hindawi Publishing Corporation, Sarcoma. Vol 2010, 756246.

- 7.- Sarialioglu, MD* Erbay, MD. Demir, MD. Response of Infantile Hepatic Hemangioma to Propranolol Resistant to High-Dose Methylprednisolone and Interferon α Therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:1433–1434
- 8.- Chen CC, Kong MS, Yang CP, et al. Hepatic hemangioendothelioma in children. Analysis of thirteen cases. *Acta Paediatr Taiwan* 2003;44:8–13.
- 9.- Presedo A, Martínez-Ibáñez V, Castellote A, et al. Infantile hepatic hemangioendothelioma of the liver: Report of 11 cases. *Cir Pediatr* 1996;9:51–54
- 10.- Kassarian A, Zurakowski D, Dubois J, et al. Infantile hepatic hemangiomas: Clinical and imaging findings and their correlation with therapy. *Am J Roentgenol* 2004;182:785–795.
- 11.- Léauté-Labrèze, M.D., Dumas de la Roque, M.D. Hubiche, M.D. Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *N Engl J Med* 2008 358;24.
- 12.- Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649–2651.
- 13.- Buckmiller LM. Propranolol treatment for infantile hemangiomas. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;17:458–459.
- 14.- Deb G, Donfrancesco A, Ilari I, et al. Hemangioendothelioma: Successful therapy with Interferon- α . A Study in Association With the Italian Pediatric Haematology/Oncology Society (AIEOP). *Med Pediatr Oncol* 2002;38:118– 119
- 15.- WalkerGM, Abu-RajabR, MacLennanA, et al. Kasabach-Merritt syndrome in a neonate caused by a kaposiform haemangioendothelioma. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:424–427.
- 16.- Lewis A. Hassell MD Potential Response to Curcumin in Infantile Hemangioendothelioma of the Liver. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:377–379
- 17.- Daller JA, Bueno J, Gutierrez J, et al. Hepatic hemangioendothelioma: Clinical experience and management strategy. *J Pediatr Surg* 1999;34:98–105, discussion 105–106.
- 18.- Moos PJ, Edes K, Mullally JE, et al. Curcumin impairs tumor suppressor p53 function in colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2004;25:1611–1617.
- 19.- “Curcumin and Turmeric,” Advanced Health Life Extension, Clear Springs Press. www.advance-health.com/curcumin.html
- 20.- Perez MD. Pardo MD, Gomez MD. Treatment of life-threatening infantile hemangiomas with vincristine. *N Eng J M* 1995 vol 333 no1
- 21.- Wolf A., Lavine J. Hepatomegaly in Neonates and Children. *Pediatrics in Review* 2000;21;303
- 22.- Gustav MD. Bevacizumab for recurrent hemangioendothelioma. *Acta Oncologica*, 2011; 50:153-154