

Uso neonatal del propranolol en hemangiomas segmentarios faciales

V. Villamil¹, N. A. Méndez Aguirre¹, T. Martínez Menchón², O. Girón Vallejo¹, M. Fernández Ibieta¹, P. Y. Reyes Ríos¹, I. Martínez Castaño¹, J. Rojas Ticona¹, A. Sánchez Sánchez¹, L. Hernández Sánchez³, J. I. Ruiz Jiménez¹

¹Servicio de Cirugía Pediátrica, ²Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

³Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia.

RESUMEN

Introducción. Los hemangiomas cérvico-faciales son considerados segmentarios cuando afectan a un área específica de la cara y miden más de 5 cm y, en ocasiones, forman parte del síndrome de PHACE. Nuestro objetivo es proponer el tratamiento de dichos hemangiomas con propranolol en etapa neonatal, mostrando su eficacia/seguridad dado que existe poca evidencia al respecto.

Observación clínica. Revisamos 4 pacientes diagnosticados de hemangioma segmentario facial. Los neonatos fueron tratados de forma hospitalaria inicial con propranolol, tras firma de consentimiento informado, y fueron ingresados para control de aparición de complicaciones. Tres de los cuatro casos clínicos fueron diagnosticados de síndrome de PHACE. El propranolol fue efectivo en el 100% de los pacientes, demostrando involución de los hemangiomas.

Comentarios. En nuestra serie el propranolol fue eficaz sin evidenciar complicaciones en el período neonatal. Si los beneficios del propranolol sobrepasan los riesgos, se recomienda administrar la menor dosis eficaz, de forma hospitalaria y precoz para obtener mejores resultados.

PALABRAS CLAVE: Propranolol; Neonatal; Hemangioma; PHACE.

NEONATAL USE OF PROPRANOLOL FOR SEGMENTAL FACIAL HEMANGIOMAS

ABSTRACT

Introduction. Segmental cervico facial hemangiomas are defined as those longer than 5 cm, affecting a specific facial area. These lesions can be eventually associated with the PHACE syndrome. Our aim is to propose neonatal treatment with propranolol, showing its efficacy/safety, given the scarce evidence on its neonatal use.

Clinical observation. After written informed consent, four patients with segmental facial hemangioma were treated with propranolol in the neonatal period. Adverse effects were registered during initial admission. Three of the four patients had PHACE syndrome. Propranolol was effective in 100% of patients, showing hemangioma's involution without any adverse effect.

Comments. In our series, propranolol was effective and showed no side effects in the neonatal period. If propranolol benefits are greater than

its risks, administration of the lowest effective dose is recommended, under hospital surveillance, starting shortly after diagnosis, in order to achieve improved efficacy.

KEY WORDS: Propranolol; Neonatal; Hemangioma; PHACE.

INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores más frecuentes de la infancia⁽¹⁾, afectando al 4-10% de los niños caucásicos⁽²⁾. En caso de afectación facial y tamaño mayor de 5 cm pueden asociarse al síndrome de PHACE (anomalías de fosa Posterior, Hemangioma, anomalías Arteriales, anomalías Cardíacas, anomalías oculares [Eye])⁽³⁾. Es conocida la excelente respuesta de los hemangiomas al propranolol, aunque no está bien establecido su uso en la edad neonatal. Nuestro objetivo es proponer el tratamiento de hemangiomas con propranolol en neonatos, demostrando su eficacia/seguridad dado que existe poca evidencia al respecto.

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

Neonato de 8 días de vida que consulta por aparición de mácula eritematosa en ambas regiones frontotemporales, con extensión periorbitaria bilateral (Fig. 1A). Tras descartar alergia a proteínas de la leche de vaca, enfermedad hemorrágica, *blueberry muffin baby* y lupus neonatal fue diagnosticado de exantema inespecífico.

Con 12 días de vida acude nuevamente por crecimiento de dichas lesiones, por lo que es derivado a la consulta de Anomalías Vasculares. A los 15 días es diagnosticado de hemangioma segmentario (HS) frontotemporal bilateral, por lo que tras firma de consentimiento informado y estudio cardiológico, se administra propranolol a 2 mg/kg/día de forma hospitalaria, controlando tensión arterial, frecuencia cardíaca y glucemia.

Correspondencia: Dra. Vanesa Villamil. Calle Jara Carrillo nº 12, 3 A. 30150 La Alberca (Murcia).

E-mail: vanesa_villamil@yahoo.com.ar

Recibido: Mayo 2015

Aceptado: Febrero 2016



Figura 1. Caso clínico nº 1. A) Aspecto del paciente al iniciar el tratamiento. B) Tras 8 meses de tratamiento.



Figura 2. Caso clínico nº 2. A) Aspecto de la paciente al inicio del tratamiento. B) RMN donde se observa hemangioma orbitario derecho. C) Agenesia del segmento A1 de la Arteria Cerebral Anterior derecha. D) Aspecto de la niña a los 6 meses del tratamiento.

Se realizó ecografía transfontanelar, abdominal y RMN descartando anomalías asociadas, por lo que fue dado de alta al 4º día de ingreso.

En posteriores controles, se observa mejoría de los HI y no se presentaron complicaciones atribuibles al propranolol (Fig. 1B).



Figura 3. Caso clínico n° 3. A) Aspecto del paciente al iniciar el tratamiento. B) Hemangioma orbitario derecho. C) Hipoplasia del segmento A1 de la arteria cerebral anterior derecha. D) Aspecto del paciente al año de iniciado el tratamiento.

Caso clínico 2

Neonato de 26 días de vida que acude a Urgencias por presentar necrosis del tabique nasal. A la exploración destaca la presencia de HS frontotemporal derecho (provocando ptosis palpebral), mandibular izquierdo, y afectación nasal, con extensión a surco nasolabial, labios y mucosa oral (Fig. 2A). Destacaba la presencia de llanto disfórico con sonido grave, por lo que se decide ingreso hospitalario. La fibrolaringoscopia evidenciaba necrosis de columela, hemangiomas en cavum, pared posterior de hipofaringe, suelo de boca, lengua y paladar blando. Dados estos hallazgos, con 27 días de vida y según protocolo, se inicia tratamiento con propranolol a 2 mg/kg/día.

En ecografía transfontanelar se aprecia vasculopatía lenticulo-estriada. La ecografía abdominal puso de manifiesto un hemangioma de 1,4x1,4 cm con signos de robo vascular. La RMN detecta múltiples hemangiomas cutáneos y subcutáneos, un hemangioma infraorbitario derecho (Fig. 2B), otro en parótida izquierda con extensión a espacio parafaríngeo y en oído interno derecho.

La paciente es dada de alta (al 9º día de ingreso) sin objetivarse efectos adversos. A los 97 días de vida se realiza angio-RMN, donde se aprecia ausencia del segmento A1 de la arteria cerebral anterior derecha (Fig. 2C), diagnosticando a la paciente de síndrome de PHACE.

En consulta se aprecia notable mejoría de los hemangiomas (Fig. 2D).

Caso clínico 3

Neonato de 20 días que acude a consulta de Anomalías Vasculares por lesión hemangiomatosa en segmento frontotemporal derecho que provoca ptosis palpebral (Fig. 3A). Se decide ingreso del paciente e inicio de tratamiento con propranolol a 2 mg/kg/día, según protocolo.

En angio-resonancia realizada con 96 días de vida se observa hipoplasia de segmento A1 de arteria cerebral anterior derecha e hipoplasia del seno transversal y sigmoideo izquierdo (Fig. 3C). Se aprecia hemangioma palpebral superior derecho con extensión postseptal (Fig. 3B).

Fue dado de alta con diagnóstico de síndrome de PHACE y continúa seguimiento en consulta de Anomalías Vasculares con evolución satisfactoria (Fig. 3D).

Caso clínico 4

Recién nacida de 6 días de vida que acude a consulta de Anomalías Vasculares por aparición de placa eritematosa con telangiectasias en hemicara izquierda y región preauricular derecha sospechosa de hemangioma. Se cita nuevamente a la consulta una semana más tarde, donde se confirma el diagnós-



Figura 4. Caso clínico n° 4. A) Aspecto de la paciente al inicio del tratamiento. B) RMN donde se observa la tumoración sólida intracraneal. C) Aspecto Cushing de la niña. D) Úlceras periorificiales.

tico (Fig. 4A). De forma hospitalaria y siguiendo protocolo, se inicia tratamiento con propranolol a 2 mg/kg/día.

En RMN realizada al 5° día de ingreso se observa imagen sólida en ángulo pontocerebeloso, bilobulada (en reloj de arena), de 3,3x2,6 x1,7 cm, con efecto masa en región cerebelosa, protuberancia y IV ventrículo izquierdo, compatible con HI (Fig. 4B).

Se inicia tratamiento con dexametasona como antiedema (1 mg/kg/día) y se aumenta dosis de propranolol a 3 mg/kg/día.

La RMN tras 15 días de tratamiento demuestra moderada disminución de la tumoración (2,4x1,6x1,3 cm) y menor efecto masa sobre estructuras adyacentes.

RM de control (69 días de propranolol): Significativa disminución del tumor intracraneal (2,3x1,1x0,7 cm).

A pesar de la disminución progresiva de las dosis de corticoides orales (desde el día 41 de vida hasta la retirada en el día 90), la paciente presentó múltiples efectos adversos: aspecto cushingoide (Fig. 4C), retraso en el crecimiento, candidiasis orofaríngea con probable afectación esofágica (precisando SNG y tratamiento con fluconazol oral).

Tras la suspensión del tratamiento esteroideo oral, la paciente presenta ulceración labial y perioral (Fig. 4D), que evoluciona favorablemente, con disminución de la dosis de propranolol a 2,5 mg/kg/día y uso de apósitos hidrocoloides.

Las RMN realizadas de forma seriada muestran disminución progresiva del hemangioma intracraneal hasta desaparición radiológica completa de la tumoración (día 197 de tratamiento con propranolol), además de una hipoplasia del segmento A1 de la arteria cerebral anterior derecha.

COMENTARIOS

El propósito final de instaurar tratamiento en los HI es minimizar las secuelas a largo plazo. A pesar de que la mayoría no causan serias morbilidades, algunos pueden causar desfiguración permanente o compromiso funcional⁽²⁾. En la actualidad, el mejor tratamiento para los hemangiomas es el propranolol, un beta-bloqueante no selectivo que provoca vasoconstricción, inhibe la angiogénesis y causa apoptosis de las células endoteliales capilares⁽⁴⁾. Aunque no exento de riesgos, puede provocar bradicardia, hipotensión, hipoglucemia, broncoespasmo, insomnio, estreñimiento y acrocianosis, entre otros^(5,6).

Puesto que aún no está determinada la edad de comienzo del tratamiento, la relación riesgo-beneficio debe ser evaluada antes de comenzar la terapéutica⁽²⁾.

Existen otras referencias bibliográficas del uso de propranolol en neonatos. Así, Lixin Su⁽⁷⁾ utilizó propranolol para HI

maxilofaciales a edades de 3, 15, 18 y 22 días, evidenciando solo episodios de diarrea autolimitada. Marzanna Oksiuta⁽²⁾ utilizó el mismo beta-bloqueante para tratar neonatos de 2 y 3 semanas por HI faciales rápidamente progresivos, sin complicaciones. Otro paciente de 14 días de vida fue tratado con propranolol por presentar múltiples HI cutáneos y hepáticos, no observando efectos adversos⁽⁸⁾. Iniciaron propranolol también 4 pacientes taiwaneses de 1 mes de vida por estar afectados de múltiples HI a distintos niveles, observando taquipnea autolimitada en un paciente sin necesidad de suspender el tratamiento⁽⁴⁾. Jin Fong Cheng⁽⁹⁾ inició propranolol en una niña de 1 mes por presentar un HI facial extenso, sin sufrir ningún efecto adverso. En otro estudio del 2010⁽¹⁰⁾ se comenzó tratamiento con propranolol en un paciente de 2 semanas de vida debido a un HI hepático sin evidenciar reacciones adversas.

En una revisión de 2013 que incluía 41 artículos y 1.264 pacientes⁽¹¹⁾, (con edades desde 3 días a 10 años), se observaron 371 efectos adversos, siendo los más frecuentes los cambios en el sueño en 136 pacientes y acrocianosis en 61. Hubo 8 episodios de bradicardia, 4 de hipoglucemias y 3 de hipotensión sintomática, motivo este último que obligó a interrumpir el tratamiento. Los autores concluyen que, a pesar de que los efectos adversos puedan ser clínicamente relevantes, son infrecuentes en las dosis utilizadas para tratar HI, en concordancia con otro estudio randomizado y controlado de 2015⁽¹²⁾, donde no se evidencian diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia de efectos adversos entre propranolol y placebo.

La presencia de vasculopatía cerebral en el síndrome de PHACE, supone una contraindicación teórica para el uso del propranolol, dado que utilizar beta-bloqueantes podría aumentar el riesgo de isquemia y accidente cerebrovascular⁽¹³⁾. Sin embargo, en una revisión de 2013⁽³⁾, se analizaron los efectos adversos de 32 pacientes tras tratamiento con propranolol, presentando solamente uno de ellos un cuadro de hemiparesia que se resolvió tras fisioterapia.

Durante el tratamiento con propranolol en nuestra serie solo se observó un caso de ulceración del HI, sin evidenciar hipotensión, bradicardia ni hipoglucemia en ninguno de los 4 pacientes. En la patogénesis de las úlceras, que aparecen sobre todo en fase proliferativa en cabeza, cuello, cara y región ano genital, están implicados factores como trauma local, infecciones bacterianas e hipoxia^(14,15). Las úlceras pueden aparecer antes de iniciar tratamiento con propranolol, y mejorar al instaurar el mismo⁽¹⁶⁾, aunque hay series que describen ulceraciones acras graves (pabellón auricular, infartos en pulpejos de los dedos) asociados a él⁽³⁾. Assis de Brito y cols.⁽¹⁷⁾ estudiaron el comportamiento de las úlceras de decúbito en ratas bajo tratamiento con propranolol y observaron que la diferenciación miofibroblástica, la angiogénesis y el cierre de la herida estaban retrasados en el grupo de ratas tratadas.

El tratamiento con propranolol en el periodo neonatal, en nuestra serie, ha demostrado ser seguro y eficaz. Léauté-

Labrèze⁽¹⁸⁾ sugiere que la primera semana de vida es una etapa crucial, dado que es cuando ocurren la mayoría de las hipoglucemias debido a la inadecuada ingesta oral del neonato, por lo que los beta-bloqueantes deberían ser evitados durante esta etapa. Si los beneficios del propranolol superan los riesgos, se recomienda administrar la menor dosis eficaz posible, bajo vigilancia hospitalaria, comenzando poco después del diagnóstico para obtener los mejores resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Itinteang T, Brasch HD, Tan ST, Day DJ. Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011; 64: 759-65.
2. Oksiuta M, Matuszczak E, Debek W, Dzienis-Koronkiewicz E, Hermanowicz A. Treatment of rapidly proliferating haemangiomas in newborns with propranolol and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29: 64-8.
3. Metry D, Frieden IJ, Hess C, Siegel D, Maheshwari M, Baselga E, et al. Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. *Pediatr Dermatol*. 2013; 30: 71-89.
4. Hsu TC, Wang JD, Chen CH, Chang TK, Wang TM, Chou CM, et al. Treatment with propranolol for infantile hemangioma in 13 Taiwanese newborns and young infants. *Pediatr Neonatol*. 2012; 53: 125-32.
5. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013; 131: 128-40.
6. de Graaf M, Breur JM, Raphaël MF, Vos M, Breugem CC, Pasmans SG. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: a case series of 28 infants. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65: 320-7.
7. Su L, Wang D, Fan X. Comprehensive therapy for hemangioma presenting with Kasabach-Merritt syndrome in the maxillofacial region. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 73: 92-8.
8. Cavalli R, Novotna V, Buffon RB, Gelmetti C. Multiple cutaneous and hepatic infantile hemangiomas having a successful response to propranolol as monotherapy at neonatal period. *G Ital Dermatol Venereol*. 2013; 148: 525-30.
9. Cheng JF, Gole GA, Sullivan TJ. Propranolol in the management of periorbital infantile haemangioma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010; 38: 547-53.
10. Mazereeuw-Hautier J, Hoeger PH, Benlahrech S, Ammour A, Broue P, Vial J, et al. Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomatosis. *J Pediatr*. 2010; 157: 340-2.
11. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2013; 30: 182-91.
12. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015; 372: 735-46.

13. Gnarra M, Solman L, Harper JJ, Syed SB. Propranolol and prednisolone combination for the treatment of segmental haemangioma in PHACES syndrome. *Br J Dermatol.* 2015; 173: 242-6.
14. López Almaraz R, López Gutiérrez JC, Belendez Bieler C, Herrero Hernández A, Mateos González ME, Ramírez Villar G. Tumores vasculares de la infancia. *An Pediatr* 2010; 72: 143.e1-15.
15. Hermans DJ, Boezeman JB, Van de Kerkhof PC, Rieu PN, Van der Vleuten CJ. Differences between ulcerated and non-ulcerated hemangiomas, a retrospective study of 465 cases. *Eur J Dermatol.* 2009; 19: 152-6.
16. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics.* 2011; 128: 259-66.
17. Assis de Brito TL, Monte-Alto-Costa A, Romana-Souza B. Propranolol impairs the closure of pressure ulcers in mice. *Life Sci.* 2014; 100: 138-46.
18. Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2846; author reply 2846-7.