
Tumores vasculares como marcadores sindrómicos

Vascular tumors as syndromic indicators

M. Hervella*, M.E. Iglesias**

RESUMEN

Los hemangiomas pueden ser marcadores o signos guía de síndromes graves. Aunque menos conocidos que los relacionados con malformaciones vasculares, existen algunos síndromes de importante valor diagnóstico que se asocian a hemangiomas.

El reconocimiento precoz de los hemangiomas de alto riesgo, junto a una rápida actuación, puede ayudar a minimizar su morbilidad futura. Los hemangiomas en neonatos requieren un seguimiento especial, debido a que su patrón de crecimiento puede ser imprevisible a una edad tan temprana.

Diversas presentaciones clínicas son relevantes por su riesgo de asociación sindrómica: los hemangiomas cervicofaciales, especialmente los de gran tamaño, pueden ser marcadores de trastornos dismórficos graves como el síndrome PHACE(S). Los que se distribuyen en el área de la barba se asocian en ocasiones a hemangiomas de la vía aérea. Los hemangiomas lumbosacros suelen ocultar un disrafismo espinal o malformaciones anorrectales y urogenitales. Los hemangiomas cutáneos múltiples pueden ser signo de una hemangiomatosis visceral, con más frecuencia hepática, que se complique con insuficiencia cardíaca o enfermedad tiroidea. Por último, existen dos neoplasias vasculares de crecimiento rápido e invasor, distintas del hemangioma del lactante (el hemangioendoteloma kaposiforme y el angioblastoma o hemangioma "en penachos"), que son marcadores del síndrome de Kasabach-Merritt.

Palabras clave. Hemangioma del lactante. Tumor vascular. Hemangiomatosis. Marcador clínico. Síndrome PHACE(S).

ABSTRACT

Haemangiomas can be indicators or clue signs for serious syndromes. Although less well known than those related to vascular malformations, there are some syndromes of important diagnostic value that are associated with haemangiomas.

Early recognition of problematic haemangiomas, together with a prompt intervention, may help to minimise their future morbidity. Neonatal haemangiomas warrant a special follow-up, since their growth pattern might be unpredictable at such an early age.

Several clinical presentations are relevant because of their risk of syndromic association: cervicofacial haemangiomas, especially the extensive ones, may be markers for severe dysmorphic conditions like the PHACE(S) syndrome. Those distributed in the beard area are occasionally associated with haemangiomas of the airway. Lumbosacral haemangiomas usually hide an underlying spinal dysraphism or anorectal and urogenital anomalies. Multiple cutaneous haemangiomas may be a sign of visceral haemangiomatosis, most often hepatic, which becomes complicated by cardiac insufficiency or thyroid disease. Finally, there are two vascular neoplasms of rapid and invasive growth – kaposiform haemangioendothelioma and angioblastoma or tufted angioma – which, unlike infantile haemangioma, are markers for the Kasabach-Merritt syndrome.

Key words. Infantile haemangioma. Vascular tumour. Haemangiomatosis. Clinical marker. PHACE(S) syndrome.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 1): 33-44.

* Unidad de Dermatología. Hospital García Orcoyen. Estella.

** Servicio de Dermatología. Hospital de Navarra. Pamplona.

Correspondencia:

María Eugenia Iglesias Zamora
Servicio de Dermatología
Centro de Consultas Externas Príncipe de Viana
C/ Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno. 848 422849
E-mail: fernandoi@vodafone.es

INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas son los tumores más frecuentes de la infancia. Se trata de lesiones vasculares benignas que presentan unas características clínico-evolutivas, histológicas e inmunofenotípicas distintas de las malformaciones vasculares^{1,3}. Esto tiene interés porque hasta el año 1982 el término hemangioma se utilizó de forma genérica para designar a todas las lesiones vasculares congénitas, sin establecer diferencias en su apariencia clínica, su evolución, su pronóstico y en sus asociaciones.

Mulliken y Glowacki⁴ propusieron por vez primera una separación entre los hemangiomas y las malformaciones vasculares basada en su presentación clínica, sus rasgos histopatológicos y su comportamiento biológico. Los hemangiomas, verdaderas neoplasias vasculares, a menudo están ausentes en el nacimiento y se caracterizan por una fase de crecimiento y otra de involución. Por otro lado, las malformaciones vasculares, anomalías estructurales, siempre están presentes en el nacimiento, nunca proliferan y nunca involucionan, aunque sí pueden sufrir una lenta y progresiva hipertrofia. El trabajo de estos autores fue pionero, y esta clasificación se ha mantenido hasta hoy como una guía clínica útil y un punto de partida para entender las anomalías vasculares. La aceptación de este esquema de clasificación ha permitido a los clínicos reconocer que los factores que gobiernan el desarrollo de estos dos tipos de anomalías son diferentes, y así explicar el también diferente pronóstico y comportamiento de hemangiomas y malformaciones vasculares. No obstante, esta dicotomía no es absolutamente excluyente, ya que de forma excepcional se han descrito hemangiomas y malformaciones vasculares asociados clínica o histológicamente en un mismo paciente⁵.

A pesar de esta útil clasificación, que ha sido refrendada, con mínimas modificaciones, por *The International Society for the Study of Vascular Anomalies*³, la confusión persiste en la literatura médica, y el término hemangioma continúa utilizándose erróneamente para nombrar a lesiones vasculares congénitas incluidas muchas malformaciones, añadiendo adjetivos

como capilar o cavernoso, que aumentan la confusión. Esto constituye un serio problema a la hora de buscar asociaciones sindrómicas, y obliga a leer con ojo crítico las publicaciones sobre este tema.

Los hemangiomas del lactante (*infantile hemangiomas*, en la terminología anglosajona) son neoplasias histológicamente benignas y localizadas que, en general, no suponen una amenaza inmediata o a largo plazo para el enfermo. Sin embargo, una significativa minoría de casos, que se estima en un 1-10%, se asocia a una grave morbilidad, principalmente en forma de malformaciones concomitantes y hemangiomas viscerales⁶. El reconocimiento precoz de estas lesiones de riesgo, unido a una rápida intervención, puede ayudar a reducir sus complicaciones futuras. La tabla 1 resume las presentaciones alarmantes de los hemangiomas y sus riesgos asociados.

La localización de un hemangioma tiene una importancia clave a la hora de determinar la gravedad del mismo. Lesiones pequeñas y de crecimiento lento pueden constituir serias amenazas para la vida o la salud del paciente si comprometen una estructura vital. Por ejemplo, los hemangiomas laríngeos pueden obstruir la vía aérea en su fase de crecimiento; los que asientan en el conducto auditivo externo pueden bloquear la conducción sonora u ocasionar otitis de repetición en el oído afecto; los hemangiomas de los labios o de la punta nasal involucionan de forma lenta dejando cicatrices retráctiles permanentes (Fig. 1).

HEMANGIOMAS EN EL NEONATO

Cualquiera que sea su presentación clínica, los hemangiomas en el periodo neonatal y los primeros meses de la lactancia requieren una atención más cuidadosa, debido a que su patrón de crecimiento y la futura aparición de nuevas lesiones, tal vez más preocupantes que las presentes al nacer, son imprevisibles en esta etapa⁷.

Se sabe que sólo el 50-55% de los hemangiomas está presente desde el nacimiento⁸. Aproximadamente en un 15% de los casos los hemangiomas son relativamente prominentes en ese momento y parecen haber adelantado ya una buena parte de su fase de crecimiento, de modo

Tabla 1. Hemangiomas como marcadores sindrómicos, según su presentación clínica^{7,8}

<i>Peculiaridad clínica</i>	<i>Síndrome o riesgo asociado</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Presentación en el neonato • Periorifical: punta nasal, perioral, labial, auricular, perineal • Periocular 	<p>Evolución clínica imprevisible</p> <p>Riesgo de ulceración, cicatrización y desfiguración permanente</p> <p>Alteración del eje visual (astigmatismo, ambliopía), estrabismo, miopía, obstrucción del conducto lacrimal, proptosis (hemangioma orbitario, retrobulbar), ptosis.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Segmentario: Facial de gran tamaño 	<p>PHACE(S): malformaciones de la fosa posterior, hemangioma cervicofacial, anomalías arteriales y cardíacas, defectos oculares (eye) y esternales (s)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Segmentario cervicofacial, distribuido en el área de la barba 	<p>Hemangioma de la vía aérea</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Lumbosacro 	<p>Disrafismo espinal, malformaciones anorrectales o urogenitales</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Hemangiomas múltiples 	<p>Hemangiomas viscerales (hepáticos, tracto gastrointestinal). Insuficiencia cardíaca. Asociación con enfermedad tiroidea.</p>
<p>Hemangioendotelioma kaposiforme y angioma "en penacho" (<i>tufted angioma</i>)</p>	<p>Coagulopatía trombocitopénica (síndrome de Kasabach-Merritt)</p>

que siguen creciendo durante algunas semanas y luego involucionan; son los denominados hemangiomas congénitos y a menudo constituyen clínicamente lesiones en forma de placa, difusas. Menos frecuente aún es la aparición en el nacimiento de hemangiomas plenamente desarrollados (a veces pueden ser incluso diagnosticados "in utero"), que no atraviesan la fase típica de proliferación, y se han descrito como hemangiomas congénitos no progresivos⁹. Curiosamente, estos raros tumores muestran algunos rasgos clínicos e histológicos distintos de los hemangiomas del lactante y a menudo evolucionan de un modo diferente a ellos. Algunos hemangiomas congénitos decrecen a un ritmo mucho más acelerado de lo que es habitual en los hemangiomas del lactante (hemangiomas congénitos rápidamente involutivos)¹⁰, y otros persisten indefinidamente y nunca involucionan (hemangiomas congénitos no involutivos)¹¹. Por otro lado, hasta un 50% de los hemangiomas



Figura 1. Hemangioma localizado al nivel de labio superior y ala nasal, de crecimiento rápido, susceptible de tratamiento por capacidad deformante de la anatomía local.

puede no estar presente en el alumbramiento, de modo que estas lesiones irán apareciendo a lo largo de las siguientes semanas. Finalmente, un 20% de los hemangiomas se manifiesta en forma de lesiones múltiples que, como en otros casos, pueden no ser evidentes en las primeras semanas de vida⁷.

HEMANGIOMAS PERIOCULARES

Los hemangiomas son los tumores orbitarios más frecuentes en niños, y su posible perjuicio en el desarrollo del eje visual obliga a un seguimiento estrecho. La mayoría de las lesiones periorbitales se presenta como el resto de hemangiomas cutáneos, aunque los tumores orbitarios profundos pueden debutar únicamente con proptosis unilateral. Los hemangiomas del párpado superior son los que se asocian con más frecuencia a complicaciones¹². La complicación más publicada es el astigmatismo, que resulta de la presión del tumor sobre la córnea o de la expansión del mismo en el espacio retrobulbar, y conduce a una ambliopía. La ambliopía o visión reducida en el ojo afecto, que aparece hasta en un 60% de los niños con hemangiomas periorbitales y es una de las causas más frecuentes de ceguera prevenible, puede ser secundaria a la desigual refracción ocular entre ambos ojos o a la privación visual originada por un tumor que obstruya físicamente el eje visual del niño. Otras complicaciones potenciales son estrabismo, miopía, obstrucción del conducto lacrimal y ptosis^{12,13}.

La precocidad de actuación es indispensable para prevenir la pérdida de visión, ya que con sólo dos semanas de compromiso visual el daño puede ser permanente. El tratamiento podría ser tan sencillo como cubrir el ojo sano para asegurar la funcionalidad del ojo afecto, aunque en ocasiones es necesario un manejo más complejo. Por ello, un lactante con un hemangioma periorbital que comprometa el eje visual debe ser valorado de forma inmediata por un oftalmólogo con experiencia en el tratamiento de estas lesiones y sus complicaciones y, en todo caso, deberá ser reevaluado periódicamente¹⁴.

HEMANGIOMAS SEGMENTARIOS

Los hemangiomas del lactante pueden asentar en cualquier parte del cuerpo, aunque muestran una sorprendente predilección por la cara y el cuello (hasta el 60%). Además, los hemangiomas faciales parecen distribuirse de una forma no aleatoria¹⁵ que puede seguir dos patrones: lo más frecuente -alrededor de un 75% de los casos- es que sean lesiones nodulares o tumorales, localizadas, que tienden a formarse sobre las líneas de fusión embriológica; menos frecuente, entre un 18 y un 25%, es que se deriven de una de las prominencias embrionarias mesenquimales, mostrándose clínicamente como lesiones difusas, en forma de placa. Estos hemangiomas, denominados segmentarios o metaméricos, se asocian con más frecuencia a complicaciones, anomalías estructurales o hemangiomas extracutáneos^{1,15}.

Hemangiomas cervicofaciales

En 1997, Orlov y col¹⁶ encontraron una fuerte asociación entre los hemangiomas difusos de localización cervicofacial y los hemangiomas sintomáticos de la vía aérea alta. El riesgo parece estar directamente relacionado con el grado de extensión de la afectación cutánea en el área de la barba, que incluye la piel de la región mandibular, el mentón, el labio inferior y la parte anterior del cuello. Los recién nacidos asintomáticos con hemangiomas extensos en estas zonas deben ser rigurosamente controlados, al menos en los primeros seis meses, ya que un 60% de ellos desarrollará tumores sintomáticos de la vía aérea, con importante riesgo para la vida^{6,16}.

El hemangioma de la vía aérea es típicamente superficial, unilateral y de localización subglótica¹⁷. Comienza a dar síntomas entre la semana sexta y duodécima de vida, habitualmente con estridor o disfonía que empeoran progresivamente. El estridor tiene carácter bifásico y es más evidente cuando el lactante llora o come. Otras manifestaciones frecuentes son la tos o la cianosis. Un 40% de los niños afectados requerirá en algún momento una traqueotomía. Hay que recordar que en algunos casos los hemangiomas glóticos no se

acompañan de lesiones cutáneas, y en estas situaciones es muy difícil su sospecha clínica. La afectación de la vía aérea puede ser confirmada mediante una laringoscopia directa, que se debe realizar a los lactantes sintomáticos^{6,16,17}.

Otros hemangiomas cervicofaciales problemáticos son los hemangiomas parotídeos, que casi siempre afectan a la glándula en su totalidad, tienden a involucionar de forma lenta, son rebeldes al tratamiento médico y son difíciles de abordar quirúrgicamente debido al riesgo de dañar el nervio facial. En raras ocasiones estos tumores pueden deformar en su crecimiento el hueso mandibular u obstruir el conducto auditivo externo, con la consiguiente sordera de conducción¹⁴.

Hemangiomas lumbosacros

Los hemangiomas localizados sobre la columna lumbosacra y zona perianal pueden asociarse a disrafismo espinal u otras malformaciones congénitas ocultas (Fig. 2). Los más preocupantes son aquellos que ocupan la línea media y que muestran un aspecto telangiectásico o difuso, en forma de placa. Se han publicado numerosas anomalías subyacentes a estos hemangiomas. Albright¹⁸ estudió a 7 niños neurológicamente normales con hemangiomas lumbosacros, y en todos ellos demostró una



Figura 2. Hemangioma lumbosacro en un paciente con médula espinal enclavada.

médula espinal enclavada. Aunque estos niños se encontraban asintomáticos inicialmente, el enclavamiento podría haber provocado una lesión neurológica progresiva de no haber sido intervenidos para liberar la médula espinal. Además del disrafismo espinal, se ha encontrado una amplia constelación de malformaciones asociadas a los hemangiomas lumbosacros y perianales: ano imperforado con formación de fístulas rectales, alteraciones del hueso sacro, malformaciones genitales, anomalías renales, fibromas blandos cutáneos y lipomeningomielocele^{19,20}. En todo paciente con un hemangioma de la línea media en las regiones lumbosacra o perianal está indicada una resonancia magnética¹⁸.

SÍNDROME PHACE(S)

A lo largo de décadas se han descrito las asociaciones entre ciertas malformaciones y anomalías vasculares. Según los criterios de Mulliken y Glowacki⁴, casi todas estas anomalías deberían ser hoy clasificadas como malformaciones vasculares (manchas en "vino de Oporto", malformaciones venosas o linfáticas) y no como angiomas²¹. Sin embargo existe al menos un síndrome, denominado PHACE(S), en el que hemangiomas verdaderos forman parte integrante de un trastorno dismorfogénico.

La asociación entre hemangiomas faciales de gran tamaño y malformaciones intracraneales fue reconocida por vez primera en 1978²² (Fig. 3). Más tarde se describió su relación con otras malformaciones como coartación de aorta, defectos ventrales de la línea media y diversas anomalías del desarrollo del sistema nervioso central; particularmente, se encontró una fuerte asociación a malformaciones de la fosa posterior del tipo Dandy-Walker^{23,24}. En 1996, un estudio retrospectivo realizado por Frieden y col²⁵ demostró una incidencia muy superior a la esperada de malformaciones cardíacas, oculares y ventrales en niños con grandes hemangiomas de localización facial. Estos autores propusieron el acrónimo PHACE(S) para unificar las variables manifestaciones sindrómicas que se agrupan en torno a estos heman-



Figura 3. Extenso hemangioma segmentario y difuso a nivel facial en una paciente afecta de síndrome PHACE.

giomas: malformaciones de la fosa posterior (P), hemangioma (H), anomalías arteriales (A), coartación de aorta y defectos cardíacos (C), alteraciones oculares (E), y defectos esternales ocasionales (S). El síndrome PHACE(S) representa un espectro de malformaciones asociadas, ya que el 70% de los individuos afectados padecerá sólo una manifestación extracutánea²⁶. El hallazgo común a todos los casos es la presencia de un hemangioma facial de gran tamaño, que tiene carácter segmentario y distribución difusa, en placa, que con frecuencia implica a más de un dermatoma facial. Inicialmente este hemangioma puede confundirse con la mancha en "vino de Oporto" asociada al síndrome de Sturge-Weber. El diagnóstico de síndrome PHACE(S) debería tenerse en cuenta ante cualquier lactante que presente un hemangioma facial grande y segmentario²⁶.

Por razones que se desconocen, 9 de cada 10 individuos afectados son niñas, lo que supone una proporción bastante mayor que la descrita para los hemangiomas convencionales, de 3/1 a 5/1^{24,25,27}.

La patogenia del síndrome PHACE(S) no se conoce, aunque sus manifestaciones apuntan a un defecto del desarrollo que ocurriría de forma temprana durante la gestación (antes de la décima semana)^{24,25}. Tanto en los hemangiomas sacros con alteraciones caudales asociadas como en el síndrome PHACE(S) una gran variedad de defectos se agrupan sobre la línea media. Desde una perspectiva embriológica, tal vez sea ésta un punto débil en el desarrollo del cuerpo humano, que muestre una mayor tendencia a padecer, independientemente del azar, defectos en su formación²⁸.

Las malformaciones cerebrales son las anomalías ocultas más frecuentes del síndrome PHACE(S), y ocurren en un 50 a 80% de los casos. La mayoría de éstas son malformaciones de Dandy-Walker, que se caracterizan por la ausencia o hipoplasia del vermis cerebeloso y la dilatación quística del cuarto ventrículo que suele dar lugar a una hidrocefalia. Se han descrito muchas otras lesiones del sistema nervioso central, entre ellas agenesia del cuerpo calloso, atrofia cerebelosa y quistes aracnoideos²⁹. Las malformaciones arteriales cervicocraneales constituyen la segunda manifestación más frecuente del síndrome, y se observan aproximadamente en un tercio de los casos. Se han documentado persistencia de arterias embrionarias, agenesia de arterias principales así como aneurismas y ramificaciones anómalas de la carótida interna^{25,26,29}. Los niños afectados padecen habitualmente retraso mental o deterioro neurológico progresivo y tienen un riesgo aumentado de padecer infartos cerebrales, que se pueden manifestar de forma aguda, como convulsiones o hemiparesia³⁰.

Otras malformaciones congénitas se asocian con menos frecuencia al síndrome PHACE(S). Las anomalías cardíacas descritas incluyen la coartación de aorta (la más común), defectos del tabique interventricular, conducto arterioso persistente, atresia aórtica y tricuspídea y *cor triatriatum* o aurícula accesoria. Las anomalías oculares se encuentran en una cuarta parte de los niños afectados e incluyen vascularización retiniana aumentada, microftalmia, cataratas congénitas, hipoplasia del nervio óptico

co, exoftalmos, hemangiomas coroideos, estrabismo, colobomas y glaucoma³¹. Los defectos del desarrollo ventral se manifiestan con más frecuencia con una hendidura esternal o un rafe supraumbilical. La hendidura esternal varía en grado desde una pequeña muesca o invaginación, sin pérdida subyacente de partes blandas o hueso, hasta la completa separación de los dos procesos esternales. El rafe supraumbilical recuerda clínicamente a una cicatriz de laparotomía media antigua, y se extiende varios centímetros por encima del ombligo^{25,27}.

Aunque el síndrome PHACE(S) es raro, sus secuelas pueden ser graves, y cualquier niño considerado de riesgo debe someterse a una exploración neurológica completa y a los estudios de imagen oportunos. La ecografía cefálica puede utilizarse como prueba de cribado en menores de 6 meses con las fontanelas abiertas. No obstante, la fosa posterior se define mejor con una resonancia magnética y la vascularización cervical y craneal mediante una arteriografía por resonancia magnética. En todo caso estos niños serán controlados periódicamente, con atención especial a su desarrollo neurológico y a su perímetro cefálico.

Para descartar una coartación de aorta y otras alteraciones cardíacas se realizará una exploración cardíaca detallada y se determinará la presión sanguínea en las cuatro extremidades. Si se encuentra o se sospecha de cualquier tipo de alteración ocular, la consulta a un oftalmólogo también es obligada. Por último, si la localización del hemangioma es en el área de la barba, el niño deberá ser vigilado estrechamente, en busca de signos de distrés respiratorio que revelen la afectación de la vía aérea^{14,24,25}.

HEMANGIOMAS MÚLTIPLES

Aunque la mayoría de los hemangiomas del lactante se presenta como lesiones aisladas, únicas, un 20% de los casos lo hace en forma de lesiones múltiples. El término hemangiomatosis se ha utilizado para describir la existencia de entre varios a incontables hemangiomas de pequeño tamaño diseminados por todo el tegumento. Lo

más frecuente es que este trastorno sea sólo un proceso benigno y limitado a la piel, que se manifiesta con la aparición de numerosos hemangiomas cutáneos que, salvo raras excepciones, crecen durante un corto periodo de tiempo y después regresan completamente antes de los dos años de edad. En estos casos se habla de hemangiomatosis neonatal benigna^{32,33}. Sin embargo, en raras ocasiones una hemangiomatosis puede constituir una enfermedad muy grave, debido a que afecta a dos o más órganos, denominándose entonces hemangiomatosis neonatal diseminada^{34,35}. Es importante señalar, sin embargo, que no todos los niños se podrán incluir de forma inequívoca en uno de los dos grupos. Estos dos grupos posiblemente representen los extremos de un espectro de enfermedades con grados variables de afectación cutánea y visceral, y así el término "hemangiomatosis multifocal con o sin afectación extracutánea" tal vez sea más preciso, como proponen Bruckner y Frieden⁷.

La afectación visceral puede conferir un mal pronóstico a los niños afectados. El hígado es la localización extracutánea más frecuente, aunque cualquier órgano puede verse comprometido, incluidos el cerebro, intestino y otras mucosas, ojos, bazo, pulmón y riñón. En un 87% de los neonatos afectados, los hemangiomas cutáneos son el primer signo de la enfermedad³⁵.

De igual forma que los hemangiomas cutáneos aislados, los multifocales proliferan y luego involucionan, pero las lesiones se asocian a una morbilidad y una mortalidad considerables. La complicación más frecuente es una fístula arteriovenosa hepática, que provoca un alto flujo sanguíneo y, secundariamente, una insuficiencia cardíaca, que es la causa principal de muerte en estos pacientes. Otras complicaciones de la hemangiomatosis extracutánea incluyen hemorragias, hidrocefalia obstructiva y coagulopatía de consumo. En una revisión reciente³⁵ los autores encontraron unas cifras de mortalidad para los pacientes no tratados de casi el 80%, mientras que en los tratados ésta era del 27%.

Los lactantes con hemangiomas cutáneos múltiples deben ser vigilados cuida-

dosamente en busca de signos o síntomas de lesiones viscerales, y deben someterse a una historia clínica detallada y una exploración física completa. La indicación de estudios de extensión complementarios es motivo de controversia, aunque los hallazgos clínicos pueden servir de guía para seleccionar las pruebas oportunas³⁶. Pueden ser estudios útiles la ecografía Doppler abdominal, análisis de sangre con hemograma, coagulación y función hepática, análisis de orina, examen de sangre oculta en heces, radiografía de tórax, electrocardiograma o ecocardiograma. También pueden ser de utilidad otros estudios de imagen para el abdomen o el sistema nervioso central y una consulta oftalmológica.

Hemangiomas hepáticos

Los hemangiomas son las lesiones vasculares hepáticas más frecuentes en los niños. Estos tumores vasculares son a menudo denominados erróneamente "hemangioendotelomas", aunque sus características histológicas y su historia natural sean idénticas a las lesiones cutáneas; esto obliga a interpretar con precaución la literatura existente.

Los hemangiomas hepáticos pueden observarse con o sin hemangiomas cutáneos múltiples. Los que no se asocian a lesiones cutáneas suponen un importante reto diagnóstico. Además, éstos deben ser diferenciados de las malformaciones vasculares hepáticas, porque difieren tanto en el manejo como en el pronóstico³⁷. Los hemangiomas viscerales, como sus equivalentes cutáneos, crecen con rapidez durante la lactancia y si el niño sobrevive involucionan espontáneamente durante la infancia, mientras que las malformaciones progresan lentamente y no involucionan. El diagnóstico se establece en casi todos los casos clínicamente y mediante estudios de imagen, debido al riesgo de hemorragias que conlleva la biopsia hepática.

Los hemangiomas son a menudo múltiples y comprometen a ambos lóbulos hepáticos. Muchos de los niños afectados se encuentran asintomáticos y son diagnosticados únicamente mediante una ecografía abdominal. En pacientes asintomáticos,

son hallazgos frecuentes una hepatomegalia y una insuficiencia cardiaca congestiva, que puede no ser evidente en las primeras semanas de vida. Otras manifestaciones que se pueden observar son una anemia o una trombocitopenia secundarias al aumento del flujo sanguíneo o, más rara vez, una ictericia que resulta de la obstrucción de los espacios porta³⁸. Los tumores con fistulas arteriovenosas o portovenosas se presentan con frecuencia con una insuficiencia cardiaca congestiva muy precoz que no responde al tratamiento médico. El tratamiento de los hemangiomas hepáticos se realiza en dos fases, la primera, intenta mejorar la función cardiaca mediante el uso de diuréticos y digitálicos; la segunda fase se propone disminuir el flujo sanguíneo a través del hemangioma mediante el empleo de corticosteroides u otros fármacos sistémicos y diversas intervenciones quirúrgicas^{37,38}.

Asociación con enfermedad tiroidea

Dos trabajos recientes han encontrado alteraciones tiroideas asociadas a hemangiomas hepáticos de gran tamaño^{39,40}. Estas alteraciones abarcan desde un discreto aumento subclínico de la hormona tirotrópica hasta un hipotiroidismo severo. Huang y col³⁹ detectaron niveles sanguíneos llamativamente altos de tirotrópica junto a niveles bajos de tiroxina en cuatro lactantes con hemangiomas hepáticos. Uno de ellos ya había sido diagnosticado de hipotiroidismo congénito; los otros tres tenían valores normales de esta hormona al nacer, por lo que fueron diagnosticados de hipotiroidismo adquirido. Estos tres pacientes presentaban hemangiomas hepáticos de gran tamaño, y uno de ellos requirió dosis masivas de hormona tiroidea para compensar su hipotiroidismo. En el tejido tumoral del hemangioma hepático de este paciente se demostró una actividad aumentada de la yodo-tironina deaminasa tipo 3, una enzima normalmente presente en la placenta y el cerebro que inactiva la tiroxina. Los autores de este artículo proponen que ésta podría ser la causa del hipotiroidismo: la existencia de una enzima inactivadora de la tiroxina que, según confirmaron después en otros tres enfermos, se encuentra aumentada en los

hemangiomas hepáticos y no en el tejido hepático normal ni en los hemangiomas cutáneos. Otra serie⁴⁰ también detectó una fuerte asociación entre “hemangioendoteliomas” hepáticos agresivos y niveles sanguíneos elevados de tiotropina. Un dato adicional interesante es que en un paciente con síndrome PHACE(S)²⁵ se descubrió la existencia de un tiroides lingual e hipotiroidismo, aunque no se pudo descartar que éste hubiera sido inducido por el tratamiento con interferón.

La incidencia de hipotiroidismo en lactantes con hemangiomas cutáneos comunes es desconocida, aunque posiblemente muy baja. Sin embargo, debido al riesgo de un retraso mental irreversible, estos autores aconsejan la determinación preventiva de hormonas tiroideas en los pacientes con hemangiomas hepáticos, especialmente los de gran tamaño^{39,40}. La fuerza de esta asociación entre hipotiroidismo y hemangiomas hepáticos deberá ser confirmada en el futuro con estudios más amplios.

TUMORES VASCULARES ASOCIADOS AL SÍNDROME DE KASABACH-MERRITT

El síndrome de Kasabach-Merritt es una complicación de lesiones vasculares de crecimiento rápido que se caracteriza por el desarrollo de una trombocitopenia potencialmente fatal que resulta del atrapamiento de plaquetas en el seno de un tumor vascular. Ocasionalmente el síndrome de Kasabach-Merritt puede también verse complicado por el consumo secundario de factores de la coagulación y fibrinógeno. Clínicamente se manifiesta con anemia hemolítica, trombocitopenia y coagulopatía. Requiere un tratamiento enérgico, a menudo multidisciplinar y se asocia a una elevada mortalidad⁴¹.

Hasta hace pocos años se monitorizaba a cualquier lactante con un hemangioma común de gran tamaño por su posible riesgo de desarrollar un síndrome de Kasabach-Merritt. Sin embargo, recientemente se han destacado las diferencias entre los tumores vasculares que inducen este síndrome y los hemangiomas del lactante clásicos^{8,41-43}. Los tumores que causan esta coagulopatía son generalmente de gran

tamaño, profundos, clínicamente azulados y duros a la palpación; crecen con rapidez y afectan por igual a lactantes de ambos sexos. Tienden a proliferar durante más tiempo que los hemangiomas clásicos (dos a cinco años) y muestran patrones histológicos distintos. Desde el trabajo de Enjolras y col⁴² parece claro que la mayor parte de los pacientes que sufren el síndrome de Kasabach-Merritt no padecen hemangiomas, sino otras neoplasias vasculares bien diferentes: hemangioendotelioma kaposiforme o hemangioma “en penachos” (*tufted angioma* en inglés).

Hemangioendotelioma kaposiforme

Es un tumor infrecuente y agresivo. Aunque histológicamente parece un tumor benigno, tiene una mortalidad elevada si no se trata⁴². Afecta generalmente a menores de 2 años y se desarrolla de forma predominante como lesión única en la piel (generalmente en el tronco o las extremidades) o en el retroperitoneo. Inicialmente su apariencia es muy similar a la de un hemangioma del lactante, aunque de forma progresiva la lesión se torna profunda, infiltrante, de tonalidad violácea y crece de una forma que recuerda a un tumor maligno^{42,43}. La exploración de la piel puede revelar la presencia de telangiectasias o equimosis que son claves para sospechar un síndrome de Kasabach-Merritt⁴³. La asociación de este tumor con una linfangiomatosis también se ha descrito^{14,44}.

El estudio de un lactante con un hemangioendotelioma kaposiforme requiere la realización de una biopsia cutánea y una resonancia magnética, así como un análisis que incluya hemograma y estudio de coagulación, para detectar un síndrome de Kasabach-Merritt coexistente. La resonancia muestra un tumor de márgenes mal definidos, que infiltra a múltiples tejidos. Los vasos que nutren o drenan el tumor son comparativamente escasos respecto al hemangioma común. Se observan áreas magnéticamente “vacías” indicadoras de depósitos de hemosiderina, sangre o fibrosis. La histología recuerda a un sarcoma de Kaposi, y muestra un infiltrado lobulillar de células endoteliales, con frecuentes imágenes de capilares trombados, hen-

diduras vasculares sin endotelio y células epitelioides aisladas^{14,43,45}.

Hemangioma “en penachos” (*tufted angioma*)

Es un tumor raro, que también se conoce como angioblastoma o hemangioma capilar progresivo, y fue descrito en 1949^{46,47}. Su nombre se debe a la imagen microscópica característica de lóbulos o penachos capilares numerosos que se agrupan en la dermis media y profunda⁴⁶. En algunos angioblastomas se han encontrado focos de lesión que histológicamente recuerdan al hemangioendotelioma kaposiforme. Incluso se ha descrito la transformación en un mismo paciente de un tumor al otro⁴⁸. Estos hechos hacen pensar que hemangioma “en penachos” y hemangioendotelioma kaposiforme sean, en realidad, variantes de una misma neoplasia vascular.

La mayoría de angiomas “en penacho” no están presentes en el nacimiento. Lo más frecuente es que estos angiomas se desarrollen en el primer año, aunque pueden hacerlo a lo largo de toda la vida⁴⁶. Aparecen como una placa o nódulo subcutáneo, generalmente localizado en el tronco, de color rojo cobrizo o azulado, a menudo anular, con un borde sobrelevado, palpable, ancho, y una zona central deprimida, cuyo aspecto recuerda al de un “donut” bajo la piel. En un tercio de los casos las lesiones son dolorosas al tacto. Su crecimiento típico es lento y en forma de extensión lateral, y continúa durante meses o años, siendo rara su tendencia a la involución⁴⁹. Aunque con menor frecuencia que el hemangioendotelioma kaposiforme, los angioblastomas de mayor tamaño pueden complicarse con un síndrome de Kasabach-Merritt⁵⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. CHILLER KG, PASSARO D, FRIEDEN IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity and gender. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1567-1576.
2. NORTH PE, WANER M, MIZERACKI A, MRAK RE, NICHOLAS R, KINCANNON J et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile

hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol* 2001; 137: 559-570

3. ENJOLRAS O, MULLIKEN JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1997; 13: 375-422.
4. MULLIKEN JB, GLOWACKI J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 412-420.
5. GARZON MC, ENJOLRAS O, FRIEDEN IJ. Vascular tumors and vascular malformations: evidence for an association. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 275-279.
6. ENJOLRAS O, GELBERT F. Superficial hemangiomas: associations and management. *Pediatr Dermatol* 1997; 14: 173-179.
7. BRUCKNER, AL, FRIEDEN IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 477-493
8. DROLET BA, ESTERLY NB, FRIEDEN IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999; 341: 173-181.
9. NORTH PE, WANER M, JAMES CA, MIZERACKI A, FRIEDEN IJ, MIHM MC. Congenital nonprogressive hemangioma: a distinct clinicopathologic entity unlike infantile hemangioma. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1607-1620.
10. BOON LM, ENJOLRAS O, MULLIKEN JB. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution. *J Pediatr* 1996; 128: 329-335.
11. ENJOLRAS O, MULLIKEN JB, BOON LM, WASSEF M, KOZAKEWICH HPW, BURROWS PE. Noninvoluting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 1647-1654.
12. GOLDBERG NS, ROSANOVA MA. Periorbital hemangiomas. *Dermatol Clin* 1992; 10: 653-661.
13. KUSHNER BJ. Hemangiomas. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 835-836.
14. METRY DW, HEBERT AA. Benign cutaneous vascular tumors of infancy. When to worry, what to do. *Arch Dermatol* 2000; 136: 905-914.
15. WANER M, NORTH PE, SCHERER KA, FRIEDEN IJ, MIHM MC, SUEN JY. The nonrandom distribution of facial hemangiomas. *Arch Dermatol* 2003; 139: 869-875.
16. ORLOW SJ, ISAKOFF MS, BLEI F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a “beard” distribution. *J Pediatr* 1997; 131: 643-646.
17. BRODSKY L, YOSHPE N, RUBEN R. Clinical-pathological correlates of congenital subglottic

- hemangiomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1983; 105: 4-18.
18. ALBRIGHT AL, GARTNER JC, WIENER ES. Lumbar cutaneous hemangiomas as indicators of tethered spinal cords. *Pediatrics* 1989; 83: 977-980.
 19. GOLDBERG NS, HEBERT AA, ESTERLY NB. Sacral hemangiomas and multiple congenital abnormalities. *Arch Dermatol* 1986; 122: 684-687.
 20. PELAEZ MATA DJ, GARCIA CRESPO JM, FERNANDEZ TORAL J. Anorectal and external genitalia malformation associated with perineal hemangioma. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 342-344.
 21. BURNS AJ, KAPLAN LC, MULLIKEN JB. Is there an association between hemangioma and syndromes with dysmorphic features? *Pediatrics* 1991; 88: 1257-1267.
 22. PASCUAL-CASTROVIEJO I. Vascular and nonvascular intracranial malformations associated with external capillary hemangiomas. *Neuroradiology* 1978; 16: 82-84.
 23. HERSH JH, WATERFILL D, RUTLEDGE J, HARROD MJE, O'SHEAL SF, VERDI G et al. Sternal malformations/vascular dysplasia association. *Am J Med Genet* 1985; 21: 177-186.
 24. REESE V, FRIEDEN IJ, PALLER AS, ESTERLY NB, FERRIERO D, LEVY ML et al. Association of facial hemangiomas with Dandy-Walker and other posterior fossa malformations. *J Pediatr* 1993; 122: 379-384.
 25. FRIEDEN IJ, REESE V, COHEN D. PHACE syndrome: the association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 1996; 132: 307-311.
 26. METRY DW, DOWD CF, BARKOVICH AJ, FRIEDEN IJ. The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr* 2001; 139: 117-123.
 27. GORLIN RJ, KANTAPUTRA P, AUGHTON DJ, MULLIKEN JB. Marked female predilection in some syndromes associated with facial hemangiomas. *Am J Med Genet* 1994; 52: 130-135.
 28. OPITZ JM, GILBERT EF. CNS anomalies and the midline as a "developmental field". *Am J Med Genet* 1982; 12: 443-455.
 29. PASCUAL-CASTROVIEJO I, VIANO J, MORENO F, PALENCIA R, MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ V, PASCUAL-PASCUAL SI et al. Hemangiomas of the head, neck and chest with associated vascular brain anomalies: a complex neurocutaneous syndrome. *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 461-471.
 30. BURROWS PE, ROBERTSON RL, MULLIKEN JB, BEARDSLEY DS, CHALOUKPA JC, EZEKOWITZ RAB et al. Cerebral vasculopathy and neurologic sequelae in infants with cervicofacial hemangioma: report of eight patients. *Radiology* 1998; 207: 601-607.
 31. COATS DK, PAYSSE EA, LEVY ML. PHACE: a neurocutaneous syndrome with important ophthalmologic implications. *Ophthalmology* 1999; 106: 1739-1741.
 32. Stern JK, Wolf JE, Jarratt M. Benign neonatal hemangiomatosis. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 442-445.
 33. HELD JL, HABER RS, SILVERS DN, GROSSMAN ME. Benign neonatal hemangiomatosis: review and description of a patient with unusually persistent lesions. *Pediatr Dermatol* 1990; 7: 63-66.
 34. HOLDEN KR, ALEXANDER F. Diffuse neonatal hemangiomatosis. *Pediatrics* 1970; 46: 411-421.
 35. LOPRIORE E, MARKHORST DG. Diffuse neonatal hemangiomatosis: new views on diagnostic criteria and prognosis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 93-97.
 36. ESTERLY NB, MARGILETH AM, KAHN G, CAPUTO R, WEINBERG S, JARRATT MT et al. The management of disseminated eruptive hemangiomas in infants. *Pediatr Dermatol* 1984; 1: 312-317.
 37. BOON LM, BURROWS PE, PALTIEL HJ, LUND DP, EZEKOWITZ RAB, FOLKMAN J et al. Hepatic vascular anomalies in infancy: a twenty-seven-year experience. *J Pediatr* 1996; 129: 346-354.
 38. STANLEY P, GEER GD, MILLER JH, GILSANZ V, LANDING BH, BOECHAT IM. Infantile hepatic hemangiomas: clinical features, radiologic investigations, and treatment of 20 patients. *Cancer* 1989; 64: 936-949.
 39. HUANG SA, TU HM, HARNEY JW, VENIHAKI M, BUTTE AJ, KOZAKEWICH HPW et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000; 343: 185-189.
 40. AYLING RM, DAVENPORT M, HADZIC N, METCALFE R, BUCHANAN CR, HOWARD ER et al. Hepatic hemangioendothelioma associated with production of humoral thyrotropin-like factor. *J Pediatr* 2001; 138: 932-935.
 41. MAGUINNESS S, GUENTHER L. Kasabach-Merritt syndrome. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 335-339.
 42. ENJOLRAS O, WASSEF M, MAZOYER E, FRIEDEN IJ, RIEU PN, DROUET L et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *J Pediatr* 1997; 130: 631-640.
 43. SARKAR M, MULLIKEN JB, KOZAKEWICH HPW, ROBERTSON RL, BURROWS PE. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with kaposiform

- hemangioendothelioma and not with common infantile hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 1377-1385.
44. ZUKERBERG LR, NICKOLOFF BJ. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood: an aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 321-328.
 45. REQUENA L, SANGUEZA O. Cutaneous vascular proliferations. Part II. Hyperplasias and benign neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 887-920.
 46. OKADA E, TAMURA A, ISHIKAWA O, MIYACHI Y. Tufted angioma (angioblastoma): case report and review of 41 cases in the Japanese literature. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 627-630.
 47. JONES EW, ORKIN M. TUFTED angioma (angioblastoma): a benign progressive angioma, not to be confused with Kaposi's sarcoma or low grade angiosarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 214-225.
 48. CHU CY, HSIAO CH, CHIU HC. Transformation between kaposiform hemangioendotelioma and tufted angioma. *Dermatology* 2003; 206: 334-337.
 49. LAM WY, MAC-MOUNE LAI F, LOOK CN, CHOI PC, ALLEN PW. Tufted angioma with complete regression. *J Cutan Pathol* 1994; 21: 461-466.
 50. LEAUTE-LABREZE CH, BIOLAC-SAGE P, LABBE L, MERAUD JP, TAIEB A. Tufted angioma associated with platelet trapping syndrome: response to aspirin. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1077-1079.