

## Hemangioma Cervico-Laringo-Facial na Criança: Tratamento com Interferon $\alpha$ -2b

M. SAMEIRO BARREIRINHO <sup>(1)</sup>, MIGUEL TAVEIRA <sup>(2)</sup>, CARMEN CARVALHO <sup>(3)</sup>, CLARA BARBOT <sup>(4)</sup>,  
ANA RAMOS <sup>(1)</sup>, HERCULANO ROCHA <sup>(1)</sup>, CONCEIÇÃO ROSÁRIO <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Serviço de Pediatria; <sup>(2)</sup> Serviço de Dermatologia; <sup>(3)</sup> Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais e Pediátricos  
<sup>(4)</sup> Serviço de Neuropediatria do Hospital de Crianças Maria Pia

### Resumo

Os hemangiomas são os tumores mais frequentes da infância, geralmente de pequenas dimensões e com regressão espontânea. Alguns, pelo seu tamanho e/ou localização, associam-se a complicações que põem em risco a vida da criança.

Os autores apresentam o caso clínico de uma criança do sexo feminino, com hemangioma extenso da face, complicado de ulceração e necrose do septo nasal e lábio superior, redução importante da fenda palpebral direita, dificuldade respiratória com estridor marcado e necessidade de ventilação mecânica. A gravidade clínica e a ausência de resposta ao tratamento com prednisolona oral motivaram a instituição de interferon  $\alpha$ -2b (3 000 000 UI/m<sup>2</sup>/dia, subcutâneo) durante 20 meses com desaparecimento da dificuldade respiratória e redução progressiva do hemangioma. O estudo efectuado revelou vasos cerebrais anormais nomeadamente as artérias carótida interna, comunicante posterior e cerebral posterior direitas. Aos dois anos de idade foi detectada uma diplegia espástica. Suspendeu-se o tratamento com interferon e iniciou fisioterapia. Actualmente, com três anos de idade, apresenta regressão franca do hemangioma, progressos importantes na marcha e o restante desenvolvimento psicomotor é normal.

Este caso reporta a eficácia do interferon  $\alpha$  no tratamento de hemangiomas graves em alternativa à corticoterapia sistémica. Menciona-se a diplegia espástica como um possível efeito colateral recentemente imputado ao interferon e a importância do exame neurológico durante este tratamento, permitindo um diagnóstico precoce e minimizar as sequelas.

**Palavras-Chave:** Hemangioma, criança, interferon  $\alpha$ .

### Summary

#### Cervicofacial and Laryngeal Hemangioma: Treatment with Interferon $\alpha$ -2b

Hemangiomas are the most common tumors in childhood, usually having a small size and spontaneous regression. Some of them, due to size and/or location, are associated with complications that endanger the children's life.

The authors present the case of a female child, with an extensive facial hemangioma, complicated with columella and upper lip ulceration, important reduction in the right eyelid cleft, respiratory distress with significant stridor and the need for mechanical ventilation. Clinical severity and unresponsiveness to oral prednisolone led to the use of interferon  $\alpha$ -2b (3 000 000 UI/m<sup>2</sup>/dia, subcutaneous) that lasted for a 20 month-period, with concomitant regression in respiratory distress and progressive reduction in hemangioma. Additional studies revealed abnormal cerebral vessels, namely in the right internal carotid, posterior communicating and posterior cerebral arteries. By the second year of age, a spastic diplegia was diagnosed. Interferon therapy was suspended and began physical therapy. Currently, with 3 years of age, the child presents significant hemangioma regression, important walking benefits and the remainder psychomotor development is normal.

Our case reports the efficacy of interferon  $\alpha$  in the treatment of severe hemangioma, as an alternative option to systemic corticotherapy. We mention spastic diplegia as a possible side effect recently associated to interferon and consequently, the importance of neurologic examination during its therapy, allowing early diagnosis and minimization of sequela  $\alpha$ .

**Key-Words:** Hemangioma, childhood, interferon  $\alpha$ .

### Introdução

O hemangioma é o tumor mais frequente da infância, predomina no sexo feminino e atinge 10-12% das crianças caucasianas com um ano de idade <sup>(1, 2)</sup>. Histologicamente caracteriza-se pela proliferação de células endoteliais <sup>(1)</sup>. A associação com malformações é rara, predominando os defeitos vasculares cervicocraneanos nos

Correspondência: Dr. Miguel Taveira  
Serviço de Dermatologia  
Hospital de Crianças Maria Pia  
Rua da Boavista, 827  
4050 Porto

Aceite para publicação em 07/11/2000.  
Entregue para publicação em 24/10/2000.

hemangiomas cervicofaciais extensos<sup>(3)</sup>. A sua regressão espontânea inicia-se pelos 9-12 meses de idade<sup>(4)</sup>, embora cerca de 20% atinjam grandes dimensões e não involuam completamente<sup>(5)</sup>. Alguns, pelo seu tamanho e/ou localização associam-se a complicações que põem em risco a vida da criança pelo que exigem uma intervenção terapêutica<sup>(2, 5, 6)</sup>.

O tratamento de eleição é a corticoterapia sistémica mas apenas 1/3 das lesões apresenta involução<sup>(1, 7)</sup>. Nos últimos anos o interferon  $\alpha$  tem sido usado nas situações de maior gravidade e/ou resistentes à corticoterapia, com resultados satisfatórios<sup>(5, 6, 8, 9)</sup>. No entanto os seus efeitos colaterais parecem ser mais frequentes do que inicialmente suposto, nomeadamente a neurotoxicidade<sup>(10-13)</sup>.

### Caso Clínico

Lactente do sexo feminino, com um mês de idade enviada à consulta de dermatologia por hemangioma facial.

Tratava-se do primeiro filho de pais jovens, saudáveis e não consanguíneos. A gravidez foi vigiada, de termo, sem intercorrências. Parto por cesariana (apresentação de pelve), sem intercorrências. Índice de Apgar: 9/10 ao 1.º e 5.º minutos e somatometria adequada à idade gestacional. O período neonatal decorreu sem incidentes e pelos oito dias de vida observou-se hemangioma de pequenas dimensões na hemiface direita. A lesão cresceu rapidamente e no final do primeiro mês envolvia os 2/3 inferiores da face (incluindo pálpebra inferior direita, nariz, língua e palato), face anterior do pescoço, com ulceração e necrose do septo nasal e lábio superior (figura 1).



FIG. 1 – Hemangioma ao um mês de idade.

Alguns dias depois surgiu dificuldade respiratória com estridor marcado motivando entubação endotraqueal durante seis dias e ventilação mecânica nas primeiras 24 horas. Iniciou tratamento com prednisolona que cum-

priu durante três meses (1.5 meses a 2 mg/kg/dia e posterior redução gradual), registando-se melhoria progressiva da dificuldade respiratória e da lesão vascular.

Do estudo efectuado salienta-se: exame oftalmológico – catarata polar anterior e pressão ocular ligeiramente aumentada no olho direito; broncoscopia – eritema e edema das cartilagens corniculares e das pregas ari-epiglóticas; ressonância magnética (RM) – vasos cerebrais anormais em relação com o espaço cisternal entre a face medial do lobo temporal direito e a região supraselar; massa periorbitária direita correspondendo a extensão transseptal do hemangioma. Endoscopia digestiva alta, ecocardiograma e ecografia abdominal normais.

Aos 4.5 meses de idade (uma semana após suspensão da corticoterapia) reapareceu o estridor e marcada proliferação vascular com diminuição significativa da fenda palpebral direita (figura 2) pelo que reiniciou prednisolona (4 mg/kg/dia). Seis dias depois, por agravamento dos sintomas respiratórios, instituiu-se interferon  $\alpha$ -2b (3 000 000 UI/m<sup>2</sup>/dia, subcutâneo) com melhoria progressiva da dificuldade respiratória e redução da lesão angiomatosa.



FIG. 2 – Hemangioma aos 4.5 meses de idade (uma semana após suspensão da corticoterapia).

Durante os 20 meses de tratamento com interferon teve como intercorrências: febre (38-39°C) ao 3.º e 11.º dias, artrite séptica interfalângica do hálux esquerdo por *Staphylococcus epidermidis* ao 5.º mês de tratamento. Pelos dois anos de idade apenas caminhava com ajuda, apoiando predominantemente o ante-pé e no exame neurológico foi detectada diplégia espástica. Analiticamente surgiram as primeiras alterações verificando-se um aumento da transaminase glutamicopirúvica (90 UI/L). Estas alterações motivaram a suspensão do interferon e início de fisioterapia.

Repetiu a RM cerebral (figura 3) que mostrou hipointensidade da mielina podendo suspeitar-se de algum atraso na mielinização nomeadamente nas regiões subcorticais onde não se definiam totalmente as fibras arciformes em todas as regiões, assimetria dos pedunculos cerebrais e a presença de vasos anómalos. Efectuou angiografia cerebral digital por cateterismo arterial que revelou displasia da artéria carótida direita e «emaranhado» de vasos ao longo do trajecto da artéria comunicante posterior – artéria cerebral posterior direita sem se conseguir definir malformação arterio-venosa pois não se visualizava drenagem venosa anómala.



FIG. 3 – RM cerebral demonstrando malformação vascular e assimetria dos pedunculos cerebrais.

Actualmente, com três anos de idade, apresenta regressão importante do hemangioma (figura 4), astigmatismo e ambliopia do olho direito, francos progressos na marcha, mantendo contudo espasticidade dos membros inferiores, sendo o restante desenvolvimento psicomotor e estatoponderal normal.



FIG. 4 – Hemangioma aos 3 anos (um ano após terminar o tratamento com interferon).

## Discussão

Este caso clínico representa um exemplo de hemangioma cervico-facial particularmente exuberante, com atingimento das vias aéreas superiores, o qual pôs em risco a vida da criança. O benefício da corticoterapia sistémica inicialmente utilizada não se repetiu aquando da recorrência dos sintomas e do recrudescimento tumoral. Nessa altura a terapêutica com interferon consubstanciou-se numa alternativa significativamente eficaz a curto e médio prazo.

O uso de interferon na infância tem aumentado, tanto em patologias malignas como benignas<sup>(2)</sup>. Devido às suas propriedades antiproliferativas nas células endoteliais tem sido utilizado no tratamento de hemangiomas extensos, corticoresistentes, que interferem com outros órgãos ou põem em risco a vida da criança<sup>(5, 8, 9)</sup>. A dose e duração do tratamento ainda não estão definidas e variam conforme a gravidade e extensão das lesões. No entanto o esquema mais utilizado é 3 000 000 UI/m<sup>2</sup>/dia durante 6-12 meses<sup>(1, 8, 9)</sup>. Alguns autores recomendam um tratamento mais prolongado (12-18 meses) para obter uma involução óptima antes da suspensão<sup>(5)</sup>. Em quase todos os casos surgem efeitos colaterais, a maioria ligeiros e transitórios, predominando a febre, sonolência, agitação, fraqueza muscular, alterações gastrointestinais e hematólogicas<sup>(6, 10)</sup>. Recentemente foram descritas complicações neurológicas, nomeadamente atraso do desenvolvimento motor e displegia espástica variando a sua incidência entre 10-26%<sup>(6, 10, 11)</sup>. Estas alterações surgem predominantemente em lactentes que iniciaram interferon com poucos meses de vida, com hemangiomas cefálicos; geralmente são reversíveis após suspensão do tratamento mas também podem surgir vários meses depois<sup>(6, 10-13)</sup>. O mecanismo etiopatogénico ainda não está esclarecido. Alguns autores sugerem que o álcool benzilo existente em certas preparações comerciais do fármaco poderá relacionar-se com o aparecimento de alterações neurológicas desaconselhando o seu uso em crianças com menos de dois anos<sup>(14, 15)</sup>, o que não aconteceu no nosso caso. Barkow e col.<sup>(11)</sup> encontraram atraso de mielinização em duas crianças numa série de cinco que foram estudadas por apresentarem diplegia espástica após tratamento com interferon. Os autores sugerem que este pode ser um dos efeitos adversos do fármaco, embora também considerem uma alteração inespecífica em crianças cronicamente doentes.

Neste caso, a diplegia espástica poderá ser um efeito colateral do interferon o que é reforçado pela evidência de atraso na mielinização cerebral. No entanto não podemos excluir o contributo das anomalias vasculares cerebrais para o seu aparecimento. Nestas situações pensamos ser importante uma avaliação neurorradiológica dada a eventualidade de outras malformações vasculares associadas.

Desconhece-se qual a dose de interferon que poderá originar alterações neurológicas. Alguns autores, após conhecimento da possibilidade de neurotoxicidade alteraram os seus protocolos e recomendam iniciar o tratamento com 1 000 000 UI/m<sup>2</sup>/dia seguindo-se um aumento gradual durante 3 a 4 meses até 3 000 000 UI/m<sup>2</sup>/dia <sup>(6)</sup>.

Consideramos ser fundamental a avaliação do desenvolvimento psicomotor e a realização do exame neurológico antes, durante e após o tratamento com interferon, permitindo um diagnóstico e intervenção precoces a fim de minimizar as sequelas.

### Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. João Teixeira do Serviço de Neurorradiologia do Hospital Geral de Santo António pela colaboração no estudo neuroimagiológico.

### Bibliografia

1. Grevelink S, Mulliken J. Vascular anomalies. In: Freedberg I, Eisen A, Wolf K, Goldsmith L, Kartz S, Fitzpatrick T, eds. *Dermatology in general medicine*. Fifth ed. New York, McGraw-Hill Companies, 1999: 1175-94.
2. Ezekowitz R, Phil C, Mulliken J, Folkman J. Interferon  $\alpha$ -2b therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992; 28: 1456-63.
3. Burrows P, Robertson R, Mulliken J, et al. Cerebral vasculopathy and neurologic sequelae in infants with cervicofacial hemangioma: report of eight patients. *Radiology* 1998; 207: 601-7.
4. Orlow S, Isakoff M, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a «beard» distribution. *J Pediatr* 1997; 131: 643-6.
5. MacArthur C, Senders C, Katz J. The use of interferon  $\alpha$ -2b of life-threatening hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 690-3.
6. Greinwald J, Burke D, Bonthius D, et al. An update on the treatment of hemangiomas in children with interferon  $\alpha$ -2b. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 21-7.
7. Enjolras O, Riche M, Merland J, Escande J. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics* 1990; 85: 491-8.
8. Tamayo L, Ortiz D, Orozco-Covarrubias L, et al. Therapeutic efficacy of interferon  $\alpha$ -2b in infants with life-threatening giant hemangiomas. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1567-71.
9. Agostinho M, Moreno A, Melo A, Barroso A, Batista «Hemangioma gigante na criança». Tratamento com interferon  $\alpha$ -2b – Um caso clínico. *Acta Pediatr Port* 1996; 27: 533-6.
10. Dubois J, Hershon L, Carmant L, et al. Toxicity profile of interferon  $\alpha$ -2b in children: a prospective evaluation. *J Pediatr* 1999; 135: 782-5.
11. Barlow C, Priebe C, Mulliken J, et al. Spastic diplegia as a complication of interferon  $\alpha$ -2a treatment of hemangiomas of infancy. *J Pediatr* 1998; 132: 527-30.
12. Chang E, Boyd A, Nelson C, et al. Successful treatment of infantile hemangiomas with interferon  $\alpha$ -2b. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 237-44.
13. Enjolras O. Neurotoxicity of interferon alfa in children treated for hemangioma. *J Am Acad Dermatol* 1998; Dec: 1037 (letter).
14. Blei F. Neurotoxicity of interferon alfa in children treated for hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 1998; Dec: 1037-8 (letter).
15. Deb G, Jenkner A, Donfrancesco A. Spastic diplegia and interferon. *J Pediatr* 1999; 134: 382 (letter).