

Hemangioma Gigante na Criança Tratamento com Interferon Alfa 2A – Um Caso Clínico

MARGARIDA AGOSTINHO, ANA MORENO, A. SÁ E MELO, A. BARROSO, A. POIARES BAPTISTA

Hospital Pediátrico de Coimbra

Resumo

O hemangioma é uma das malformações congénitas mais comuns na infância, habitualmente benigna e de involução espontânea. Em casos raros, pelo seu volume ou pela sua localização em estruturas vitais, pode causar graves problemas e ser de difícil controle.

Os autores apresentam o caso clínico de uma criança do sexo feminino, com um hemangioma gigante localizado no hemitórax esquerdo, braço e antebraço esquerdo, que pela sua grande extensão e volume condicionava uma insuficiência cardíaca de alto débito, com deficiente crescimento estatoponderal. A gravidade da situação, a ausência de resposta aos 2 ciclos de prednisolona (4 mg/kg/d) e o insucesso da embolização realizada por cateterismo cardíaco, levaram à medicação com interferon α -2A (3 milhões de unidades por m² de superfície corporal, em injeção subcutânea diária). Após o início desta terapêutica, que foi mantida durante um ano, assistiu-se a uma redução rápida e progressiva da massa angiomatosa, com desaparecimento da insuficiência cardíaca e pronta recuperação do crescimento. À excepção de neutropenia transitória, que não se associou a qualquer infecção, não se registaram outros efeitos secundários. Actualmente a criança com 3,5 anos de idade, terminou há um ano o tratamento, encontrando-se clinicamente bem e com excelente evolução estatoponderal.

Palavras-chaves: Hemangioma; criança; interferon α -2A.

Summary

The hemangioma is one of the most common congenital abnormalities in infancy. It is usually benign and cures spontaneously. In rare cases, due to its volume or location in vital structures, it may cause serious problems difficult to control.

The authors presents a clinical case of a female child with a giant hemangioma localised in the left chest, left arm and forearm, that due to its huge volume and extension provoked high output cardiac failure with deficient growth. The severity of the situation, the non response to two cycles of prednisolone (4mg/kg/d) and the unsuccessful embolism through cardiac catheterization lead to a therapy with α -2A interferon (3 million U per m² body surface subcutaneous daily). There was a rapid and gradual reduction of the angiomatose tumor having normalised the cardiac function and growth. This therapy was maintained for one year. With the exception of a transitory neutropenia, wich wasn't associated with any infection, there were no other side effects. At this moment the child is 3,5 years old, out of treatment for one year and is clinically well with an excellent growth.

Key-words: Hemangioma; child; α -2A interferon.

Introdução

O hemangioma é um dos tumores benignos mais frequentes da infância, resultante da proliferação de endotélio vascular (células endoteliais, fibroblastos e mastócitos). Durante os primeiros meses de vida pode haver um crescimento rápido, sofrendo depois e após um período de estabilização variável, uma regressão lenta. Esta regressão tem início no 2.º ano de vida e poderá ir até à idade escolar, caracterizando-se por fibrose e diminuição do número de células ^(1, 2). Mais frequentes no sexo feminino, com um predomínio que varia entre 3:1 e 5:1, apresenta-se na maioria das crianças como uma massa única, em 20% duas e em 5% 3 ou mais localizações. Os locais mais atingidos são a cabeça e pescoço, mais raramente o tronco e as extremidades ⁽¹⁾. A incidência destas lesões foi estimada em

0.45 por 1000 nados vivos ⁽³⁾.

Noventa por cento dos hemangiomas resolvem-se sem complicações ou problemas estéticos de maior, necessitando somente de vigilância e tranquilização da família. Os restantes 10%, pelo seu volume e/ou localização particular, podem causar complicações nomeadamente: úlceras, infecções, hemorragias, síndrome de Kasabach-Merritt (trombocitopenia, coagulopatia de consumo e anemia hemolítica, por microangiopatia), deformidades, crescimento ósseo anormal, insuficiência cardíaca de alto débito, oclusão e compressão de estruturas vitais ou de orifícios ^(1, 2, 3).

O tratamento destas situações, quando alarmantes e colocando a vida em risco, continua a ser insatisfatório. Para além das terapêuticas de suporte, tem sido utilizada a corticoterapia sistémica (prednisolona 2 a 5 mg/kg/dia, durante pelo menos 2 a 4 meses). No entanto, só 1/3 dos hemangiomas gigantes responde satisfatoriamente a este fármaco, 1/3 estabiliza o seu crescimento durante o seu uso e os restantes não têm qualquer

resposta ⁽¹⁾. Assim, apesar da corticoterapia em altas doses, a mortalidade mantém-se alta, podendo atingir 30 a 40% nos casos de consumo plaquetar e de 54% nas hemangiomatoses viscerais, nomeadamente hepáticas. O sucesso com o uso da cirurgia, radiação e embolização só é possível em situações muito restritas e particulares ⁽³⁾, pelo que novas terapêuticas têm sido procuradas ^(2, 4, 5).

Actualmente alguns autores têm utilizado o interferon α -2A (IFN) nas situações de maior gravidade que não responderam à prednisolona, com resultados muito animadores ^(4, 5). Este fármaco inibe a locomoção do endotélio capilar *in vitro* e a angiogénese nos ratos, bases científicas que levaram à sua utilização.

Os autores apresentam o caso clínico de uma criança com hemangioma gigante, que condicionava uma insuficiência cardíaca de alto débito com deficiente crescimento estato-ponderal. A gravidade da situação, a não resposta aos dois ciclos de prednisolona e à embolização por cateterismo percutâneo levaram à utilização do interferon α -2A. Esta terapêutica teve resultados muito encorajadores e sem efeitos secundários de maior, detectáveis até ao momento.

Caso clínico

Criança do sexo feminino, fruto de 1.^a gravidez normal, nasceu de parto eutócico, com peso de 850g (P75) e estatura de 50 cm (P75). O período neonatal decorreu sem incidentes, tendo sido notado um hemangioma de pequenas dimensões na face anterior do antebraço esquerdo.

Após a 2.^a semana de vida assistiu-se a um crescimento rápido e progressivo do hemangioma, que ao 2.^o mês atingia todo o braço esquerdo e face anterior do tórax. Medicada com prednisolona 2mg/kg/dia entre o 2.^o e 4.^o mês, houve estabilização da massa, mas sem qualquer noção de redução. Observada ao 5.^o mês de vida, não apresentava sinais de insuficiência cardíaca, o hemograma realizado era normal, o radiograma torácico apresentava alargamento da silhueta cardíaca, mas a ecocardiografia Doppler não mostrou alterações. Após suspensão da corticoterapia houve de novo um crescimento da massa angiomatosa.

Ao 6.^o mês de vida, surgem sinais de insuficiência cardíaca, associados a episódios frequentes de infecções respiratórias altas e de gastroenterite aguda. Foi constatado um insuficiente crescimento estato-ponderal (Fig. 1) e ao exame objectivo eram já evidentes os sinais de desnutrição severa. Apresentava um sopro cardíaco sistólico grau III/VI, sendo o fígado palpável a 4 cm do rebordo costal e percutível no 5.^o espaço costal, a nível da linha mamilar. O hemograma mostrou anemia normocrômica normocítica, com plaquetas normais ($270 \times 10^3/\mu\text{l}$). O radiograma do tórax mostrava um marcado aumento do índice cardio-torácico. A ecografia abdominal e transfontanelar excluíram a existência de outras massas angiomatosas com localização abdominal ou intracraniana. A ecocardiografia mostrava alargamento das cavidades cardíacas, da veia cava superior e da supra-hepática, bem como insuficiência da válvula tricúspida. Realizou-se uma tomografia axial computadorizada (TAC), no sentido de estudar a extensão intratorácica, que evidenciou uma volumosa formação sólida com componente

intratorácico importante, com envolvimento pulmonar a nível do vértice esquerdo (Fig. 2). O cateterismo cardíaco mostrou uma subclávia esquerda gigante (dimensões ligeiramente superiores à da aorta abdominal), com múltiplas e volumosas colaterais. Iniciou tratamento com furosemido 3 mg/Kg/d, digoxina 0,02 mg/kg/d e cumpriu novo ciclo de prednisolona com 4 mg/kg/dia durante 2 meses, sem melhoria clínica evidente.

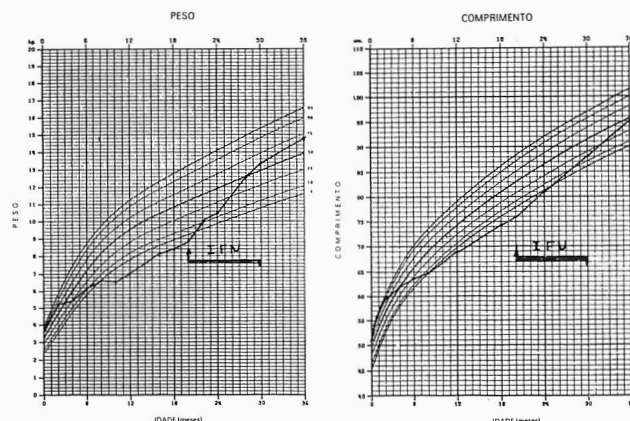


FIG. 1 – Curva de crescimento estato-ponderal.

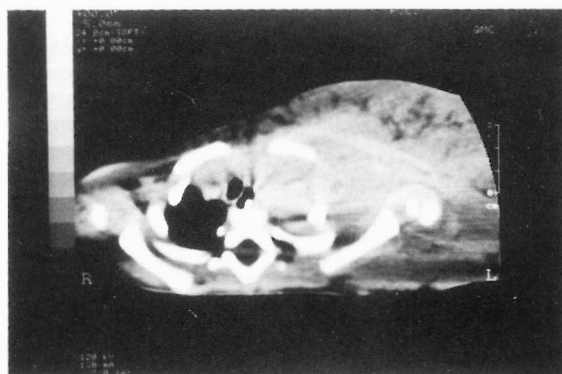


FIG. 2 – TAC torácica ao 6.^o mês de vida.

Ao 15.^o mês de vida a situação clínica mantinha-se, pelo que realizou cateterismo cardíaco para embolização dos 6 ramos principais da artéria subclávia esquerda, tendo sido utilizados 18 estruturas metálicas helicoidais. Este cateterismo terapêutico, realizado no Hospital de Santa Cruz, não teve sucesso.

Ao 20.^o mês de vida (Fig. 3) permaneciam a insuficiência cardíaca de alto débito e as infecções de repetição, apresentando um peso de 8900g (P<5), estatura de 77cm (P5) e sinais de desnutrição.

Pedido o apoio ao Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Coimbra, que perante esta situação e tendo sido publicados estudos recentes em relação ao uso de IFN em situações similares com bons resultados, sugeriu a sua utilização. Após o consentimento dos pais e a aprovação da Comissão de Ética desse Hospital, iniciou o tratamento com este fármaco na dose de 3 milhões de unidades / m² dia, em injeção subcutânea. Na primeira semana de tratamento foi utiliza-

do paracetamol rectal antes da administração desta terapêutica, no sentido de prevenir o pico febril que habitualmente se associa às primeiras tomas.



FIG. 3 – 20.^o mês de vida (antes do início do tratamento com IFN).

Após o início do IFN assistiu-se, a partir da 1.^a semana, a uma redução progressiva e rápida do hemangioma, com melhoria gradual da insuficiência cardíaca e recuperação estado-ponderal (Fig. 1). Foi possível diminuir a dose de furosemido à 6.^a semana de tratamento e suspendê-lo ao 5.^o mês, altura em que também suspendeu a digoxina.

Aos 2,5 anos e após 12 meses de tratamento, com um excelente estado geral, tinha havido uma diminuição muito importante da massa tumoral (Fig. 4), apresentando agora uma pele redundante de cor de rósea claro, peso de 13,5 kg (P50-75) e estatura de 88 cm (P10-25). A TAC torácica de controle mostrou uma redução importante da massa angiomasiosa, sendo difícil dizer se o tecido presente era adiposo ou se havia ainda hemangioma (Fig. 5).

Suspendeu-se o IFN, não tendo havido qualquer aumento do hemangioma nos controlos posteriores. O último controle realizado aos 3,5 anos (12 após a suspensão) mantinha o excelente estado geral com um peso no P75 e estatura no P50 (Fig. 1).

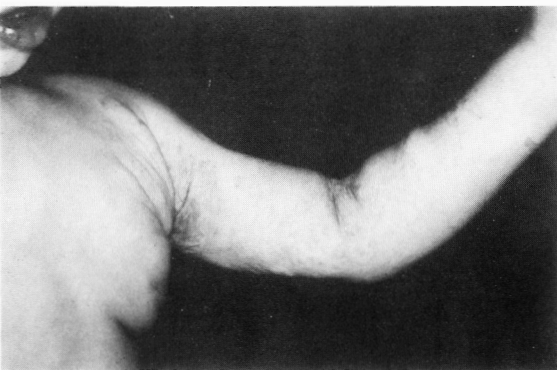


FIG. 4 – 2,5 anos (12.^o mês de terapêutica).

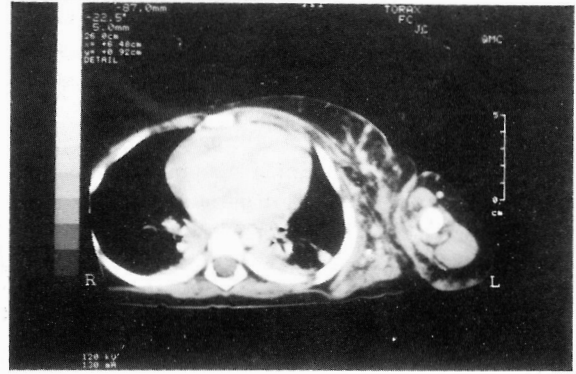


FIG. 5 – TAC torácica aos 2,5 anos.

Durante o tratamento e de acordo com a literatura consultada, foram realizados controlos semanais nas primeiras 4 semanas, depois mensais e trimestrais, nos quais se avaliou a tensão arterial e as funções cardíaca, renal, hepática e hematológica. À exceção do hemograma realizado na 13.^a semana de tratamento, que mostrou neutropenia (780/ml) não se observaram outras alterações. De referir que este hemograma foi realizado após um episódio de gastroenterite aguda febril autolimitado e que na semana seguinte mostrava já um número normal de neutrófilos.

Discussão

O hemangioma é o tumor benigno mais frequente da infância, sendo a sua evolução normalmente caracterizada pela regressão espontânea ^(1, 2, 4, 5). A sua resolução não se relaciona com a localização, aparência ou tamanho e mesmo os mais extensos e protuberantes podem desaparecer completamente ⁽²⁾. Só no pequeno número de hemangiomas que causam complicações por compressão, obstrução ou extensão, está indicado o tratamento, continuando os corticóides a ser a primeira linha terapêutica ^(2, 4, 5). Infelizmente, nem todas as situações têm uma boa resposta a este fármaco pelo que outras terapêuticas têm sido desenvolvidas, nomeadamente o interferon.

O interferon constitui uma das defesas inespecíficas do nosso organismo contra vírus, algumas bactérias e tumores, com capacidade de inibição do crescimento viral, multiplicação celular (actividade antiproliferativa) e imunomoduladora (efeito nos linfócitos T e macrófagos). Descoberto há mais de 30 anos por Isaacs e Lindenmann ⁽⁶⁾, é constituído por três grupos de proteínas (α , β , γ) ⁽⁷⁾. O interferon α -2A, produzido por técnica de DNA recombinante, foi recentemente aprovado no tratamento de leucemias de hairy-cell, condilomas acuminatum, sarcoma de Kaposi em doentes com imunodeficiência adquirida, hepatite vírica nãoA-nãoB e na doença granulomatosa crónica ^(7, 8). Resultados promissores têm também sido obtidos no tratamento do carcinoma de células basais leucemia cró-

nica, carcinoma cutâneo de células escamosas, infecção recente pelo vírus da SIDA, hepatite B e papiloma laríngeo ⁽⁷⁾.

O efeito antiproliferativo do IFN nas células endoteliais levou ao seu uso em casos de hemangiomas gigantes que não responderam satisfatoriamente aos corticoides. Os bons resultados apresentados pela literatura, bem como os escassos efeitos secundários encontrados, parecem indicar que esta será uma terapêutica a utilizar em tais situações ^(2, 4, 5, 9).

Os efeitos secundários referidos, para além da elevação da temperatura observada nas primeiras administrações, têm sido a neutropenia transitória na sua maioria não associada a infecções e a ligeira elevação das enzimas hepáticas ^(2, 4, 5). Em doentes idosos têm sido descritos problemas cardíacos importantes (isquémia e enfarte de miocárdio, alterações do ritmo cardíaco e da tensão arterial) ⁽¹⁰⁾, bem como diminuição da acuidade auditiva durante o tratamento ⁽¹¹⁾. A toxicidade nas crianças parece ser muito menor que a referida nos adultos, em que esta terapêutica é usada noutras patologias ⁽⁹⁾.

No nosso caso os resultados foram também encorajadores. A neutropenia encontrada não foi complicada por nenhuma infecção grave, podendo o baixo valor de neutrófilos ter sido agravado pela gastroenterite aguda prévia, de provável etiologia viral.

Actualmente o uso de IFN parece ser defensável nos casos de hemangiomas gigantes em que não houve resposta aos corticóides ^(2, 4, 5, 9), no entanto é de salientar que a vigilância a longo prazo é ainda muito curta e algumas questões permanecem em aberto: Qual a melhor dose e duração do tratamento? Quais os efeitos a longo prazo, nomeadamente na imunidade, no desenvolvimento e no crescimento? ⁽⁹⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Silverman RA. Hemangiomas and vascular malformations. *Ped Clin North Americ* 1991; 38: 811-34.
2. Enjolras O and Mulliken JB. The current management of vascular birthmarks. *Ped Dermatology* 1993; 10:311-33.
3. Weber TR, Connors RH, Tracy TF and Bailey PV. Complex hemangiomas of infants and children. *Arch Surg* 1990; 125: 1017-21.
4. Ezekowitz RA, Mulliken JB and Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1456-63.
5. White CW, Wolf SJ, Korones DN and col. Treatment of angiomatous diseases with recombinant interferon alfa-2a. *J Pediatr* 1991; 118: 59-66.
6. Isaacs A and Lindenmann J. Virus interference, I: the interferon. *Proc. R Soc Ser B* 1957; 147: 258-67.
7. Baron S, Tyring SK, Fleischmann WR and col. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. *JAMA* 1991; 266:1375-83.
8. Borden EC. Interferon - expanding therapeutic roles. *N Engl J med* 1992; 326: 1491-3.
9. Blei F, Orlow SJ and Geronemus RG. Interferon alfa-2a therapy for extensive perianal and lower extremity hemangioma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 98-9.
10. Mansat-Krzyzanowska E, Dréno B, Chiffolleau A and Litoux P. Manifestations cardio-vasculaires associées à l'interféron α 2a. *Ann Med Interne*. 1991; 142: 576-81.
11. Kanda Y, Shigero K, Kinoshita N and col. Sudden hearing loss associated with interferon. *Lancet* 1994; 343: 1134-5.

Correspondência: Margarida Agostinho
Hospital Pediátrico de Coimbra
3000 Coimbra