

Malformaciones vasculares en pediatría

Schwalb G, Cocca A, Attie M, Basack N, Aversa L.

Unidad de Hematología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires

E-mail: grsgachi@hotmail.com



PEDIATRÍA

Fecha de recepción: 22/01/2012
Fecha de aprobación: 07/02/2013

HEMATOLOGIA, Vol. 17 N° 1: 55-59
Enero-Abril, 2013

RESUMEN

Las malformaciones vasculares son lesiones causadas por errores en el desarrollo embrionario. Según la clasificación de la Sociedad Internacional para el Estudio de Anomalías Vasculares (ISSVA) se dividen en Tumores o Malformaciones. Entre los primeros, los más frecuentes son los hemangiomas. El diagnóstico se fundamenta en la historia clínica, examen físico y en el diagnóstico por imágenes. En las malformaciones venosas se han descrito la producción de trombina y fibrinolisis evidenciadas a través del aumento de dímero D, productos de degradación de fibrina y de la disminución del fibrinógeno, lo que en algunos casos conduce a coagulación intravascular localizada (LIC). Los objetivos del tratamiento incluyen la resolución de la lesión y la corrección de las alteraciones de la hemostasia. El síndrome de Kassabach Merritt está caracterizado por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, hipofibrinogenemia y aumento de productos de degradación de fibrina- fibrinógeno en presencia de un tumor vascular de rápido crecimiento. Se asocia con alta tasa de morbimortalidad. En su patogenia se describe el atrapamiento plaquetario y el consumo secundario de factores de la coagulación. El tratamiento incluye medidas generales de soporte, uso de agentes antiplaquetarios y en ciertos casos cirugía. El uso de corticosteroides se reserva para pacientes refractarios o con hemangiomas que comprometan la vida.

El objetivo de la presente actualización es el de ampliar el conocimiento y manejo de esta patología tanto desde el aspecto clínico como hematológico.

Palabras claves: malformaciones vasculares, dímero D, Síndrome Kassabach-Merritt

ABSTRACT

Vascular malformations are lesions caused by errors in embryonic development. According to the ISSVA, they are classified as tumors or malformations. Among the former, the most common are hemangiomas. The diagnosis is based on clinical history and physical examination as well as diagnostic imaging. In venous malformations have been described thrombin generation and fibrinolysis evidenced through the increased dimerD, fibrin degradation products and decreased fibrinogen concentration. These alterations may lead to LIC. Treatment of this disease includes the correction of vascular malformations and the abnormalities of hemostasis. The KMS describes different clinical situations and is associated with high morbidity and mortality secondary to thrombocytopenia by platelet trapping, microangiopathic hemolytic anemia and consumption of coagulation factors. Treatment includes supportive measures, antiplatelet drugs and in some cases surgery. The use of corticosteroids is reserved for patients with refractory disease or life-threatening hemangiomas. This update is performed in order to increase our knowledge of different aspects of this disease.

Palabras claves: Vascular malformations, Kassabach-Merritt S, D dimer.

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones vasculares (MV) son lesiones localizadas o difusas, causadas por errores en el desarrollo embrionario.

TABLA 1. Clasificación modificada de la ISSVA de las anomalías vasculares (Roma 1996).

Tumores Hemangiomas	Malformaciones vasculares simples
Superficiales (hemangiomas o capilares en fresa) Profundos (hemangiomas cavernosos) Mixtos	Capilares (mancha en vino de Oporto, nevus flammeus) Linfáticas (linfangioma, hígroma quístico) Arteriales
Otros	Combinadas
Hemangioendotelioma kaposiforme Angioma en penacho Hemangiopericitoma Spindle-cell hemangioendotelioma Glomangioma Granuloma piogénico Sarcoma de Kaposi Angiosarcoma	Fístula arteriovenosa Malformación arteriovenosa Malformación capilar-linfática-venosa Malformación capilar-venosa Malformación linfática-venosa Malformación capilar-arterial-venosa Malformación capilar-linfática-arterial-venosa

De acuerdo a la clasificación de la International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA), las lesiones vasculares se dividen en tumores y malformaciones. Entre los primeros, los más frecuentes son los hemangiomas. Estos tumores no están presentes al nacer, crecen por hiperplasia durante el primer año de vida por y posteriormente involucionan en un plazo de 10-12 años^{1,2}. Las MV, en cambio, están siempre presentes al nacimiento aunque pueden no ser evidentes, suelen crecer por hipertrofia y no desaparecen durante el crecimiento.

Su presentación clínica es heterogénea, desde máculas asintomáticas a lesiones de alto flujo, o aquellas que por su localización pueden poner en peligro la vida del paciente. La mayoría de las malformaciones venosas son asintomáticas, pero el edema y el dolor son comunes. Debido a éstasis sanguínea, pueden ocurrir eventos trombóticos con formación de flebolitos¹.

Según ISSVA, las MV se dividen en función del vaso afectado en: capilares o venulares (mancha en vino de Oporto), venosas, linfáticas, arteriovenosas o complejas (Síndrome de Klippel-Trenaunay o Síndrome de Parkes-Weber) y de acuerdo a la velocidad del flujo sanguíneo en: de alto o de bajo flujo².

De acuerdo a los registros de diversos centros de Anomalías Vasculares, las malformaciones venosas representan más del 50% de los casos¹.

En la fisiopatología de estas alteraciones, el defecto congénito origina en la trama venosa canales distorsionados, de paredes irregulares, con defecto focal de las células musculares lisas, que disecan los tejidos que atraviesan. Las malformaciones se localizan tanto en forma superficial como profunda y en ciertos órganos (visceral)³.

lizan tanto en forma superficial como profunda y en ciertos órganos (visceral)³.

La mayoría de las malformaciones venosas son esporádicas, mientras que el 1-2% son familiares con un patrón de herencia autosómico dominante. El defecto genético se encuentra en el cromosoma 9p21-22 y está ligado a la ganancia de función TIE2/TEK³.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial de las MV es en general engorroso. Se fundamenta en una detallada historia clínica y un cuidadoso examen físico (color, aspecto, localización, tamaño, distribución, palpación, temperatura, auscultación y dolor en la zona de la lesión)⁴.

El diagnóstico por imágenes incluye: Ecografía, Tomografía Axial Computada (TAC) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN). La ecografía Doppler puede confirmar si se trata de una malformación de bajo o alto flujo⁴.

La RMN es útil para definir la extensión de la lesión y es el método más adecuado para el estudio de las malformaciones venosas ya que muestra una hiperintensidad en las secuencias spin-echo (SE) T2 con supresión grasa³.

En la RMN se observan dos tipos de lesiones. En el 50% de los casos pequeños lagos venosos (<1 cm) y en el 70%, lagos grandes (> 1 cm) como señales hiperintensas en T2 con supresión grasa. La presencia de trombos es más frecuente en los grandes lagos venosos (68%) que en los pequeños (50%). Los flebolitos son detectados en el 33% de los pacientes por palpación, radiografía simple (Rx), ecografía y/o RMN³.

La Rx convencional puede detectar anomalías esqueléticas adyacentes asociadas⁴.

Se debe realizar biopsia de la lesión siempre que el diagnóstico resulte dudoso⁴.

LABORATORIO

En las malformaciones venosas puras o combinadas se han descrito trastornos de la hemostasia. La éstasis sanguínea en el interior de los vasos distorsionados, la disminución de la velocidad del flujo sanguíneo y el daño endotelial secundario con exposición del tejido conectivo subendotelial llevan a la producción de trombina y la transformación de fibrinógeno en fibrina. Esto conduce a una LIC, caracterizada por consumo local de factores y plaquetas, resultando en la formación de microtrombos y flebolitos.

La fibrinólisis secundaria se refleja en el laboratorio por aumento del dímero D, en los productos de degradación de fibrina y por la disminución en la concentración plasmática del fibrinógeno².

La frecuencia reportada de LIC es 50%, principalmente en las MV localizadas en miembros y tronco.

Un estudio prospectivo evaluó si los niveles de dímero D elevados fueron específicos como marcador diagnóstico de MV. En las anomalías con componente venoso la especificidad fue del 96.5% y la sensibilidad de 43.5%. Las lesiones más extensas en los miembros presentaron niveles de dímero D >1 μ g/ml, reforzando la idea de que la LIC severa se asocia con lesiones de mayor tamaño. Las malformaciones capilares o de alto flujo arterial, presentaron dímero D elevado entre 3-6% de los casos⁴.

En otro estudio prospectivo sobre 140 pacientes con malformaciones venosas, se demostró que el 42% presentaban elevación del dímero D y 25% con valores mayores a 1 μ g/mL. La elevación del dímero D no se asoció con lesiones en miembros mientras que sí correlacionó con lesiones ubicadas en tronco. En estos casos el valor de dímero D fue un factor predictivo. Las lesiones grandes y profundas, a su vez, se asociaron estadísticamente con mayor elevación del dímero D¹.

En conclusión, el dímero D es útil como marcador de la presencia de anomalías con componente venoso, en especial en malformaciones de mayor tamaño y ubicadas en tronco².

Sin embargo, los niveles normales de dímero D no pueden descartar una MV pequeña. Por lo tanto puede ser utilizado como método adyuvante en el diagnóstico pero no debe reemplazar a los estudios de imágenes².

TRATAMIENTO

La corrección de las alteraciones de la hemostasia es parte fundamental del tratamiento en los pacientes con malformaciones venosas². Si el nivel de fibrinógeno es

normal, no es necesario el tratamiento de la coagulopatía crónica. Sin embargo, las lesiones dolorosas pueden requerir manejo quirúrgico. Si bien, los antagonistas de la vitamina K disminuyen el nivel de factores de la coagulación, no son suficientes para prevenir la formación de trombina. La Heparina de bajo peso molecular (HBPM) es el tratamiento más efectivo para disminuir el dolor mientras reduce los niveles de dímero D y restaura los niveles de fibrinógeno¹.

SÍNDROME DE KASSABACH-MERRITT

El Síndrome de Kassabach Merritt (SKM) es un fenómeno caracterizado por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, hipofibrinogenemia y aumento de productos de degradación de fibrina en presencia de un tumor vascular de rápido crecimiento⁵.

Desde su descripción original, en 1940, el término ha sido utilizado para describir varias situaciones clínicas que, en muchos casos, no se ajustan a esta definición.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los hemangiomas aparecen en el periodo neonatal, crecen rápidamente en los primeros 18 meses de vida y luego involucionan lentamente entre los 5 y 10 años de edad.

Su evolución es favorable, excepto los hemangiomas gigantes, cuando comprometen la función de órganos vitales o se asocian con SKM⁵.

El SKM, está asociado con hemangiomas grandes (> 5 cm), de rápido crecimiento, ubicados en miembros, tronco, cabeza y cuello. La mayoría involucran al tejido celular subcutáneo y estructuras profundas y son localmente invasivos. Las lesiones suelen ser palpables, calientes, de consistencia elástica y color rojo-vinoso.

Las lesiones no-cutáneas suelen hallarse en: pelvis, mediastino, retroperitoneo y pueden ser únicas o múltiples.

Los tipos histológicos más frecuentemente asociados con SKM son el hemangioendotelioma kaposiforme (Foto 1 y 2) y el tufted angioma (TA).

El SKM está asociado con una alta morbi-mortalidad. La mortalidad es de 10-30% en la mayoría de las series y es secundaria a hemorragia o invasión y/o compresión de órganos vitales por el tumor⁶.

FISIOPATOLOGÍA

Aunque la patogénesis no está establecida, el fenómeno del SKM está relacionado con el atrapa-



Foto 1.- Hemangioendoteliooma Kaposiforme



Foto 2.- Hemangioendoteliooma Kaposiforme.

miento de plaquetas en el endotelio y exposición del subendotelio, que prolifera anormalmente en el interior del hemangioma. Esto conduce a la activación plaquetaria, consumo de factores de coagulación y anemia hemolítica microangiopática. El consumo continuado de plaquetas y de factores estimula a la activación de la fibrinólisis, aumento del tamaño del hemangioma secundario a hemorragia, cerrando así un "círculo vicioso"⁵.

Este fenómeno de activación de la hemostasia, induce también la producción microtrombosis intralésional, lo que podría explicar la resolución espontánea o disminución en el tamaño de algunas lesiones.

No está claro porqué el fenómeno de SKM ocurre casi exclusivamente, en el grupo de pacientes con hemangioendoteliooma kaposiforme o el tufted angioma (TA)⁵.

DIAGNÓSTICO

Laboratorio: la trombocitopenia es habitualmente severa (< 20.000 mm³). Se observa además, prolonga-

ción del APTT y TT secundarios a hipofibrinogenemia y aumento en los niveles de PDF y Dímero D.

El 80% de los pacientes presentan anemia microangiopática con signos de hemólisis intravascular: aumento de bilirrubina indirecta, LDH y disminución de la concentración de haptoglobina en plasma⁵.

Hallazgos radiológicos: El Ecodoppler, TAC con contraste y la RMN son métodos útiles para el diagnóstico y el monitoreo de la mayoría de las lesiones vasculares.

TRATAMIENTO

El manejo del SKM esta dirigido:
Tratamiento de la lesión vascular
Corrección de las alteraciones de la hemostasia.

Medidas de soporte: un principio básico en el manejo de las alteraciones de la hemostasia es "tratar pacientes, no números"⁶.

La transfusión de plaquetas, debería reservarse para aquellos pacientes con sangrado activo o para aquellos que serán sometidos a procedimientos invasivos.

El uso de Crioprecipitado (1U/10 kg de peso) para corregir la hipofibrinogenemia o de plasma fresco congelado (10 ml/kg) para aportar factores de coagulación debería seguir las mismas pautas que para la transfusión de plaquetas.

En caso de aumento de la fibrinólisis, se sugiere el uso de ácido tranexámico 25 mg/kg vía oral o 10 mg/kg endovenoso.

Se ha reportado el uso de agentes antiagregantes plaquetarios: aspirina-dipiridamol o aspirina-ticlopidina con buena respuesta.

Tratamiento de la lesión vascular

La resección quirúrgica, es una opción en las lesiones únicas ó en las múltiples si están confinadas al hígado, bazo y si la condición clínico/hematológica del paciente es estable.

La embolización endoarterial, realizada por un equipo experimentado de radiólogos intervencionistas es una alternativa eficaz, en las lesiones con un vaso aferente identificado. Aún así, existe el riesgo de daño isquémico en órganos vitales o desmejoramiento de los parámetros de la hemostasia post procedimiento y la eventual formación de vasos colaterales con recidiva de los síntomas⁵.

A menudo, se requiere más de una embolización para la resolución completa de la lesión.

La mayoría de los pacientes responden a corticoesteroides, 2 a 4 mg/kg/d. La metilprednisolona (30 mg/kg) por 3 dosis, en días consecutivos se re-

serva para pacientes refractarios ó para hemangiomas que comprometen la vida y en los que se prioriza una respuesta rápida^{5,6}.

En ambos casos, una vez alcanzada la respuesta, los corticoides se disminuyen lentamente, ya que una reducción rápida puede conducir a una recidiva de la signo-sintomatología.

En los pacientes refractarios se plantea como alternativa terapéutica el uso de alfa-interferón, vincristina o ciclofosfamida, con escasa experiencia y resultados anecdóticos con la utilización de estas drogas^{5,7}. Además, no hay recomendaciones claras en cuanto al tiempo de tratamiento, en la mayoría de los casos han sido utilizadas en forma concomitante con otras drogas, lo cual dificulta la evaluación de cada una de ellas. Es necesario reconocer la toxicidad de estas medicaciones en función de la edad del paciente.

CONCLUSIÓN

Las MV son enfermedades relativamente raras, por lo que resulta difícil alcanzar evidencia suficiente para establecer guías o normas de diagnóstico y tratamiento.

En las malformaciones venosas puras o combinadas, la frecuencia reportada de LIC es de 50%. El dímero D resultaría útil como marcador de la presencia del componente venoso de las malformaciones; pero niveles normales no descartan una MV pequeña;

por está razón, su determinación no reemplaza a los estudios por imágenes al momento de establecer el diagnóstico de certeza². El tratamiento debe considerar la corrección de las alteraciones de la hemostasia y el de la lesión vascular².

Es necesario considerar un enfoque multidisciplinario para el seguimiento y el tratamiento de estos pacientes².

BIBLIOGRAFÍA

1. Domp martin A, Acher A, Thibon P, Tourbach S, Hermans C, et. Al. Association of Localized Intravascular Coagulopathy with Venous Malformations. *Arch Dermatol* 2008; 144(7): 873-877.
2. Aguado Gil L, Redondo Bellón P. Utilidad de los marcadores angiogénicos y protrombóticos en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con malformaciones vasculares. *Piel*. 2011. doi: 10.1016/j.piel. 2010.12.016.
3. Mazoger E, Enjolras O, Bisdorff A, Perdu J, Wassef M, Drowet L. Coagulation Disorders in Patients with Venous Malformation of the Limbs and Trunk. *Arch Dermatol* 2008; 144(7): 861-867.
4. Domp martin A, Ballieux F, Thibon P, Lequerrec A, Hermans C, Clapuyt P, et. Al. Elevated D-dimer Level in the Differential Diagnosis of Venous Malformations. *Arch Dermatol* 2009; 145(11): 1239-1244.
5. Hall G. *British Journal of Haematology* 2001; 112:851-862.
6. Kelly M. Kassabach-Merritt Phenomenon. *Pediatr Clin N Am* 2010; 57: 1085-1089.
7. Lei HZ, Sun B, Liu DK, Guo Xn, Ma YC, Qiao JB, Dong CX. Combined and sequential therapy for Kassabach-Merritt syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2011 Sep 27; 91(36): 2538-2541.