

Placa eritematoviolàcia de creixement ràpid en un lactant: hemangioendotelioma kaposiforme

Aude Ravit¹, Irene Barceló², Sean Yeh², Helena Iznardo³, Montse Torrent⁴, José María Valle-T-Figueras⁵

¹ Servei de Pediatria, ² Urgències de Pediatria, ³ Servei de Dermatologia, ⁴ Oncohematologia Pediàtrica i ⁵ Infectologia Pediàtrica. Servei de Pediatria. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

RESUM

Introducció. L'hemangioendotelioma kaposiforme (HK) és una neoplàsia vascular localment agressiva molt poc freqüent que afecta de manera predominant en l'edat pediàtrica. Clínicament es presenta de manera molt heterogènia, més sovint en forma de lesió infiltrant profunda amb afectació superficial cutània.

Cas clínic. Lactant de tres mesos que presenta una lesió inguinal indurada d'aparició progressiva. Orientat inicialment com a cel·lulitis, no respon als tractaments emprats empíricament. Es manté ingressat per a estudi etiològic, i finalment és diagnosticat d'HK i tractat amb sirolimús, amb bona evolució posterior.

Comentaris. L'HK es caracteritza per anomalies en l'angiogènesi i la limfangiogènesi, i pot representar un repte diagnòstic, donada la variabilitat de presentació i l'alta incidència de complicacions associades, com ara la coagulopatia, la trombocitopènia i la infiltració de teixits. En el diagnòstic diferencial s'inclouen els hemangiomes i les malformacions venoses més freqüents de l'edat pediàtrica. El tractament és individualitzat, i actualment el sirolimús és el fàrmac d'elecció.

Paraules clau: Malalties vasculares de la pell. Hemangioendotelioma kaposiforme. Sirolimús.

PLACA ERITEMATOVIOLÀCIA DE RÁPIDO CRECIMIENTO EN UN LACTANTE: HEMANGIOENDOTELIOMA KAPOIFORME

Introducción. El hemangioendotelioma kaposiforme (HK) es una neoplasia vascular localmente agresiva muy poco frecuente que

afecta de manera predominante en la edad pediátrica. Clínicamente se presenta de manera muy heterogénea, habitualmente en forma de lesión infiltrante profunda con afectación superficial cutánea.

Caso clínico. Lactante de tres meses que presenta una lesión inguinal indurada de aparición progresiva. Orientado inicialmente como celulitis, no responde a los tratamientos empleados empíricamente. Se mantiene ingresado para estudio etiológico, y finalmente es diagnosticado de HK y tratado con sirolimús, con buena evolución posterior.

Comentarios. El HK se caracteriza por anomalías en la angiogénesis y la linfangiogénesis que representan un reto diagnóstico, dada la variabilidad en la presentación y la alta incidencia de complicaciones asociadas, por ejemplo, coagulopatía, trombocitopenia e infiltración de tejidos. En el diagnóstico diferencial se incluyen los hemangiomas y las malformaciones venosas más frecuentes de la edad pediátrica. El tratamiento es individualizado, y actualmente el sirolimús es el fármaco de elección.

Palabras clave: Enfermedades vasculares de la piel. Hemangioendotelioma kaposiforme. Sirolimús

RAPIDLY GROWING ERYTHEMATOUS-VIOLECEOUS PLAQUE IN AN INFANT: KAPOIFORM HEMANGIOENDOTHELIOMA

Introduction. Kaposiform hemangioendothelioma (HK) is an infrequent and locally aggressive vascular neoplasm that predominantly affects the paediatric population. It is clinically heterogeneous: the most common presentation being a deep infiltrating lesion with superficial skin involvement.

Case report. We present the case of a three-month-old baby that progressively presents a firm inguinal lesion. Initially diagnosed as cellulitis, the lesion didn't respond to empirical treatments. The patient was admitted to the hospital for etiologic study, and finally diagnosed with HK and treated with sirolimus, with satisfactory progress.

Comments. HK is characterised with abnormal angiogenesis and lymphangiogenesis, that represent a diagnostic challenge due to the variability of presentation and the high incidence of complications, such as coagulopathy, thrombocytopenia and tissue infiltration. The most common haemangiomas and venous malformations in children should be included in the differential diagnosis. Treatment is individualised, being sirolimus the current best option.

Keywords: Vascular Skin Disease. Kaposiform hemangioendothelioma. Sirolimus.

Correspondència

Aude Ravit
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
C/ Sant Quintí, 89. 08041 Barcelona
aravit@santpau.cat

Treball rebut: 10.05.2023 - Treball acceptat: 05.09.2023

Ravit A, Barceló I, Yeh S, Iznardo H, Torrent M, Valle-T-Figueras JM. Placa eritematoviolàcia de creixement ràpid en un lactant: hemangioendotelioma kaposiforme. *Pediatr Catalana*. 2024;84(4):177-80.

Introducció

L'hemangioendotelioma kaposiforme (HK) és una neoplàsia vascular localment agressiva molt poc freqüent que afecta en l'edat pediàtrica, predominantment abans de l'any de vida. Es caracteritza per anomalies en l'angiogènesi i la limfangiogènesi que es manifesten en forma de lesions cutànies heterogènies amb afectació profunda de parts toves. Aquestes representen un repte diagnòstic, al qual s'arriba principalment a través de la clínica, les proves d'imatge i l'exclusió d'altres entitats. Les exploracions complementàries de laboratori poden permetre posar de manifest la complicació més temuda: el fenomen de Kasabach-Merritt, que associa trombocitopènia greu i coagulopatia de consum amb una alta taxa de mortalitat. No existeix un maneig estandaritzat per al tractament de l'HK, de manera que el tractament s'individualitza segons el context clínic del pacient i la presència o no de complicacions. L'opció terapèutica actualment més recomanada inclou el sirolimús, un fàrmac antiproliferatiu que també incideix en la coordinació de l'angiogènesi. És especialment important el seguiment posterior del pacient per la limitada evidència científica pel que fa a l'evolució del tumor a llarg termini.

Exposem el cas d'un lactant de tres mesos que presenta una lesió inguinal indurada de creixement progressiu que, després de múltiples exploracions complementàries i exclouent altres entitats, és diagnosticat d'HK.

Cas clínic

Es presenta el cas d'un lactant de 3 mesos, sense antecedents d'interès. Consultava per l'aparició i el creixement d'una lesió cutània inguinal d'un mes d'evolució, observada pocs dies després de l'administració a les cuixes de les vacunes dels dos mesos (hexavalent, antimeningocòccica B i antipneumocòccica conjugada 13-valent). La lesió va ser inicialment orientada des del centre d'atenció primària com a dermatitis del bolquer, però davant la progressió es va derivar a urgències. En l'exploració física es va observar una placa indurada a la regió inguinal esquerra de 3-5 cm de diàmetre, de coloració violàcia, calenta al tacte i lleument dolorosa, amb tumefacció consistent d'1 cm al centre de la lesió (Fig. 1). El lactant s'havia mantingut afebril i amb bon estat general en tot moment. Davant la sospita diagnòstica d'adenitis amb cel·lulitis circumdant, es va decidir ingressar-lo per fer un tractament amb amoxicil·lina-clavulànic endovenós. Inicialment es va fer analítica general (no es van evidenciar alteracions rellevants), hemocultiu i frotis de la lesió, i també es van obtenir serologies.



Fig. 1. Imatge de la lesió inicial a la regió inguinal esquerra.

Durant la primera setmana d'ingrés es va sol·licitar una ecografia de parts toves i una resonància magnètica pelviana, que van posar de manifest el que semblava una cel·lulitis de regió inguinal i paret abdominal anterior esquerra, amb infiltració líquida del greix adjacent. Davant d'aquestes troballes i tenint en compte la manca de millora clínica, el quart dia d'ingrés es va fer una punció-biòpsia de la lesió i en l'anatomia patològica només es va observar un infiltrat inflamatori inespecífic de tipus crònic no granulomatós amb signes de fibrosi; en l'estudi microbiològic no es va identificar cap microorganisme. Paral·lelament, davant el contacte estret i freqüent del pacient amb el seu avi, que havia estat hospitalitzat feia poc temps per infecció disseminada per *Staphylococcus aureus*, es va recollir frotis nasal, inguinal i rectal per a estudi de portadors de microorganismes multiresistents, i l'últim va ser positiu a *Stenotrophomonas maltophilia*. En aquest context clínic i epidemiològic es va decidir ampliar la cobertura antibiòtica amb cotrimoxazole (iniciat al sisè dia) i vancomicina (iniciada al novè dia) per via endovenosa. Malgrat el tractament, durant els següents dies d'hospitalització el diàmetre de la lesió va anar en augment, amb progressió de l'eritema i aparició d'edema inguinal i genital; el pacient, però, es va mantenir afebril i sense afectació de l'estat general. Al cap de dues setmanes de l'ingrés es va decidir suspendre l'antibioteràpia. Es va ampliar l'estudi etiològic novament amb histopatologia, en aquest cas amb una nova biòpsia cutània. En aquesta ocasió, les anàlisis morfològica i immunohistoquímica van resultar compatibles amb el diagnòstic d'HK. Amb aquestes dades i donada la progressió de la lesió, es va iniciar tractament amb sirolimús oral.

El pacient va ser donat d'alta al cap d'un mes del primer contacte amb l'hospital amb controls clínics i analítics, sense haver presentat trombocitopènia o coagulopatia en cap moment. Fins al moment de redactar aquest treball (vuit mesos després del

diagnòstic), manté seguiment ambulatori amb Dermatologia i Pediatria, amb una resposta i una tolerància al tractament òptimes (Fig. 2).



Fig. 2. Imatge de la lesió quatre mesos després de l'inici de tractament amb sirolimús.

Discussió

L'HK és una neoplàsia vascular molt poc freqüent i localment agressiva de l'edat pediàtrica. S'ha descrit una prevalença anual al voltant de 0,07/100.000 infants per any, i apareix sobretot en el primer any de vida¹. En el 50% dels casos la lesió es troba present al naixement. En la majoria de casos es considera d'origen multifactorial². Recentment s'han identificat alteracions genètiques que poden estar implicades en la disregulació de l'angiogènesi i la limfangiogènesi, que provoca canvis en la funció plaquetària i la resposta inflamatòria. La teoria fisiopatològica més acceptada implica el fenomen de segrest plaquetari: l'estructura anòmala dels vasos provoca agregació, adhesió i activació de plaquetes, amb l'aparició conseqüent de coagulopatia, hemorràgia i extensió de la lesió. D'altra banda, treballs recents posen de manifest la possible relació entre un traumatisme físic i l'empitjorament de la lesió. També s'ha descrit que la vacunació provoca tant una lesió traumàtica com canvis immunològics, que provoquen activació de l'agregat plaquetari i la progressió del tumor³⁻⁴.

La presentació clínica pot ser variada, des de lesions cutànies superficials fins a masses profundes aïllades. Més sovint es presenta com a massa única que s'expressa superficialment en forma de nòdul, placa, o pàpula purpúrica, més o menys indurada. La clínica sol dependre de la localització i l'extensió del tumor. Pot afectar múltiples localitzacions, però típicament apareix a extremitats, tronc i, menys sovint, a la regió cervicofacial².

Les complicacions són freqüents i depenen principalment de l'extensió i l'edat de presentació. La més

freqüent i temuda és el fenomen de Kasabach-Merritt, que pot aparèixer fins en el 70% dels casos i s'associa a pitjor pronòstic amb una taxa més alta de complicacions i mortalitat de fins al 10-30%⁵. Acostuma a presentar-se a l'inici del quadre en forma de trombocitopènia greu, anèmia hemolítica microangiopàtica i coagulopatia de consum, amb risc d'ines-tabilització hemodinàmica. La lesió pot presentar un caràcter local més agressiu, per augment de la inflamació i de la mida, resultant en la compressió o infiltració d'estructures veïnes. Altres complicacions que s'associen a l'HK són degudes a la capacitat infiltrant i destructiva del tumor i es manifesten fonamentalment en forma de limitació funcional i dolor⁵.

Tal com va tenir lloc en el cas descrit, el diagnòstic d'aquesta entitat és difícil i sol ser tardà, donada la raresa i l'heterogeneïtat de presentació de les lesions. La ressonància magnètica és una tècnica d'imatge útil per al diagnòstic, ja que permet definir l'extensió de la lesió. Acostuma a apreciar-se una lesió poc definida, infiltrant i que afecta diversos plans. Si les lesions són superficials, la tècnica d'elecció és l'ecografia, on s'observarà una massa infiltrant també poc definida, amb vascularització heterogènia i Doppler present. L'anàlisi sanguínia al diagnòstic haurà d'incloure hemograma i estudi bàsic d'hemos-tàsia, per detectar la possible coagulopatia i buscar també trombocitopènia, hipofibrinogèmia i augment de D-dímer. També es pot observar anèmia i esquistòcits en cas de presentar microangiopatia trombòtica. El diagnòstic de confirmació s'obté per biòpsia, però cal anar amb compte per l'important vascularització de la lesió i pel risc associat de coagulopatia, de manera que es reserva per a casos dubtosos. Dins el diagnòstic diferencial s'han d'incloure les entitats descrites a la Taula I.

No existeix un maneig estandarditzat per al tractament de l'HK, donada la baixa incidència i la heterogeneïtat de la presentació. Actualment es basa en l'experiència clínica descrita en la literatura, i s'individualitza segons la mida, la localització i el context clínic del pacient. El curs natural de la lesió sense tractament és a la progressió i el creixement. L'opció més recomanada en l'actualitat és el tractament amb sirolimús, un inhibidor de mTOR, molècula que coordina senyals de creixement i proliferació cel·lular. Aquest tractament permet una reducció de la mida de la lesió amb resolució ràpida de la coagulopatia i ha demostrat ser efectiu en monoteràpia. Cal monitorar-ne les concentracions plasmàtiques per tal d'aconseguir uns valors d'entre 8-15 ng/mL per a aquesta indicació en particular segons alguns autors⁶. No obstant això, estudis recents han observat que en casos d'HK amb fenomen de Kasabach-Merritt, la combinació amb corticoides en pauta descendent permet una ràpida normalització de les xifres de plaquetes, una reducció de la mida de la lesió, i una millora de la qualitat de vida als 12

TAULA I

Diagnòstic diferencial del tumor vascular en el lactant⁵

	Aspecte i localització	Història natural	Coagulopatia
HK	Massa única profunda + afectació superficial: nòdul, placa, pàpula purpúrica +/- induració. Extremitats inferiors, tronc.	Aparició: 50% al naixement, primeres setmanes/mesos de vida. Creixement progressiu. Localment agressiu.	Greu: fenomen de Kasabach-Merritt
HI	Superficial: placa, massa o nòdul vermell brillant, pell intacta. Cap i coll.	Tumor més freqüent en la infància (4-5%). Tres fases: proliferació, estabilitat i involució. Creixement exponencial durant els sis primers mesos; involució lenta a partir de l'any de vida.	No
HC	Massa violàcia en parts toves, telangièctasi Cap, coll i extremitats inferiors.	Present al naixement. Involució: total (RICH, majoria), parcial (PICH) o nul·la (NICH).	RICH: lleu, sense repercussió clínica.
MV	Massa subcutània tova, coloració blavosa, única, no inflamació (dilatació venosa).	Present o no al naixement. No regressió.	Greu, amb trombocitopènia menys marcada.
LK	Lesions difuses o multifocals. Mediastí, pulmó, abdomen, ossos.	No regressió. Refractari a tractament mèdic.	Greu amb trombocitopènia greu (semblant al fenomen de Kasabach-Merritt).

HK: hemangioendotelioma kaposiforme; HI: hemangioma infantil; HC: hemangioma congènit; MV: malformació venosa; LK: limfangiomatosi kaposiforme; NICH: hemangioma congènit no involutiu (non-involuting congenital hemangioma); PICH: hemangioma congènit parcialment involutiu (partially involuting congenital hemangioma); RICH: hemangioma congènit ràpidament involutiu (rapidly involuting congenital hemangioma).

mesos amb disminució de les seqüeles⁷. Ambdós actuen sinèrgicament com a antiinflamatoris i anti-proliferatius a través de mecanismes diferents i la combinació (adequadament controlada) té un perfil de toxicitat acceptable.

En relació amb els efectes adversos, cal remarcar que durant el tractament amb sirolimús augmenta el risc de certes infeccions i està indicada la profilaxi per *Pneumocystis jirovecii*. Per evitar toxicitat i segons el context clínic, hi ha la possibilitat de fer una pauta menys agressiva amb concentracions plasmàtiques inferiors (3-5 ng/mL)⁵. No hi ha consens pel que fa a la durada del tractament, i generalment és necessària una pauta de manteniment durant mesos i fins i tot anys, amb retirada preferentment progressiva del tractament⁸.

L'exèresi quirúrgica de la lesió no és un tractament recomanat pel caràcter infiltrant de la lesió, la important vascularització del tumor i el risc de coagulopatia. La resposta al tractament s'avalua clínicament. L'ecografia cutània és una eina útil en el seguiment, que permet avaluar la mida i l'activitat de la lesió⁹. Hi ha poca informació pel que fa al pronòstic a llarg termini de l'HK: diversos estudis posen de manifest la presència de lesions cutànies residuals (fibrosi, pàpules amb telangièctasi), seqüeles per compressió o infiltració, i fins i tot també persistència del tumor.

En el nostre cas, donada l'absència de complicacions hematològiques a nivell analític, es va iniciar monoteràpia amb sirolimús mantenint concentra-

cions plasmàtiques baixes (<8 ng/mL), i profilaxi antibiòtica amb trimetoprim-sulfametoxazole. Fins al moment ha presentat una molt bona evolució clínica i ecogràfica, amb la pràctica resolució de la lesió quatre mesos després d'iniciar el tractament (Fig. 1 i 2). Manté controls evolutius clínics a Oncohematologia pediàtrica i Dermatologia.

Bibliografia

1. Croteau SE, Liang MG, Kozakewich HP, Alomari AI, Fishman SJ, Mulliken JB, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals. *J Pediatr*. 2013;162(1):142-7.
2. Schmid I, Klenk AK, Sparber-Sauer M, Koscielniak E, Maxwell R, Häberle B. Kaposiform hemangioendothelioma in children: a benign vascular tumor with multiple treatment options. *World J Pediatr*. 2018;14(4):322-9.
3. Yue X, Zhao X, Dai Y, Shu Q. Episode of Kasabach-Merritt phenomenon following Japanese encephalitis vaccination: Case report. *Vaccine*. 2017;35(48PtB):6594-7.
4. Ji Y, Chen S, Yang K, Xia C, Peng S. Development of Kasabach-Merritt phenomenon following vaccination: More than a coincidence? *J Dermatol*. 2018;45(10):1203-6.
5. Ji Y, Chen S, Yang K, Xia C, Li L. Kaposiform hemangioendothelioma: current knowledge and future perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):39.
6. Shan Y, Tian R, Gao H, Zhang L, Li J, Xie C, et al. Sirolimus for the treatment of kaposiform hemangioendothelioma: In a trough level-dependent way. *J Dermatol*. 2021;48(8):1201-9.
7. Ji Y, Chen S, Zhou J, Yang K, Zhang X, Xiang B, et al. Sirolimus plus prednisolone vs sirolimus monotherapy for kaposiform hemangioendothelioma: a randomized clinical trial. *Blood*. 2022;139(11):1619-30.
8. Wang Z, Yao W, Sun H, Dong H, Ma Y, Chen L, et al. Sirolimus therapy for kaposiform hemangioendothelioma with long-term follow-up. *J Dermatol*. 2019; 46(11):956-61.
9. Gong X, Ying H, Zhang Z, Wang L, Li J, Ding A, et al. Ultrasonography and magnetic resonance imaging features of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *J Dermatol*. 2019;46(10):835-42.