

# Hemangioendotelioma kaposiforme con fenómeno de Kasabach-Merritt en una lactante: reporte de caso y revisión de la literatura



CASO CLÍNICO

Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon in an infant: case report and review of the literature

Ortiz Y<sup>1</sup>; Lancheros N<sup>2</sup>; Casas C<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Residente de primer año de Pediatría de la Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup> Residente de tercer año de Pediatría de la Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup> Hemato oncóloga pediatra, ayudas diagnósticas Sura, Bogotá, Colombia.

yuryortizh@javeriana.edu.co

Fecha recepción: 30/3/2023

Fecha aprobación: 19/8/2023

HEMATOLOGÍA

Volumen 27 n° 2: 55-60

Mayo - Agosto 2023

**Palabras claves:** síndrome de Kasabach-Merritt, trombocitopenia, hemangioendotelioma.

**Keywords:** Kasabach-Merritt syndrome, thrombocytopenia, hemangioendothelioma .

## Resumen

El hemangioendotelioma kaposiforme es una neoplasia de células de derivación endotelial, con un espectro clínico variable entre benigno a agresivo, cuya presentación es infrecuente en la infancia y adolescencia. Suele asociarse al fenómeno de Kasabach-Merritt, coagulopatía cuyo curso clínico puede ser mortal, por lo que requiere un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Se describe el caso de una paciente femenina de 2 meses, con una lesión vascular en región proximal del tercio medio de la pierna izquierda de color rojo oscuro, no depresible, con respuesta pobre al tratamiento farmacológico inicial y escleroterapia. Adicionalmente, con exámenes complementarios

compatibles con fenómeno de Kasabach-Merritt y requerimientos transfusionales múltiples. Se realizó biopsia de la lesión compatible con hemangioendotelioma kaposiforme, con lo que se indicó tratamiento con vincristina, esteroides y propranolol, logrando una evolución clínica adecuada.

## Abstract

Kaposiform hemangioendothelioma is an endothelial-derived cell neoplasm, with a variable clinical spectrum between benign and aggressive, rare in childhood and adolescence, associated with the Kasabach-Merritt phenomenon, which is a coagulopathy that can be fatal, and therefore requires a diagnosis and timely treatment.

The case of a 2-month-old female patient is described, with a dark red vascular lesion in the proximal region of the middle third of the left leg, non-depressible with poor response to initial drug treatment and sclerotherapy. In addition, paraclinical findings compatible with the Kasabach-Merritt phenomenon requiring multiple transfusions. A biopsy of the lesion compatible with kaposiform hemangioendothelioma was performed, continuing treatment with vincristine, steroids and propranolol with adequate clinical evolution.

### Introducción

Los tumores vasculares en niños son un desafío para el personal médico por su similitud en cuanto a presentación clínica. Por lo tanto, se requiere de un diagnóstico correcto y oportuno para su estudio, tratamiento y seguimiento.

El hemangioendotelioma kaposiforme es un tumor que se origina de los vasos, con presentación variable entre lesiones benignas a malignas por su comportamiento agresivo local. Tiene un origen desconocido. Sin embargo, algunos factores genéticos, como mutaciones somáticas del gen *GNA* (importante en procesos de migración y proliferación celular) se han visto implicados<sup>(1,2)</sup>.

Se estima una incidencia anual en Estados Unidos de 0.071 por 100.000 niños, siendo una lesión poco frecuente en la población pediátrica, con un pico de presentación en el primer año de vida en el 90%, siendo detectables al nacer en un 50%. Puede ser subdiagnosticada o diagnosticarse erróneamente, ya que algunos son asintomáticos y pequeños, o poco conocidos por el personal médico, por lo que se ha subestimado su incidencia<sup>(2)</sup>.

Se caracteriza por angiogénesis progresiva y linfangiogénesis. Como hallazgos histopatológicos se encuentran células derivadas del endotelio, ovaladas a fusiformes con citoplasma pálido, espacios vasculares con forma de canales, hendiduras y presencia de glóbulos rojos. Puede comprometer vasos linfáticos, con evidencia de dilatación intralobular, y se entremezcla con las células fusiformes ovaladas. Inmunoquímica hay positividad de las células fusiformes para CD31 y CD34 y tinciones linfáticas positivas para podoplanina (D2-40) y LYVE-1<sup>(2,3)</sup>.

Puede comprometer tejidos blandos, infiltrar hacia la fascia profunda y extenderse a los músculos y huesos, puede tener localización visceral, con

preferencia en extremidades, tórax cráneo facial e inguinal, con mayor mortalidad en localización retroperitoneal. Las lesiones localizadas en el cuello pueden generar complicaciones como obstrucción de vía aérea, disfagia y dificultad respiratoria con aumento del riesgo de muerte. Tiene manifestaciones clínicas que pueden variar desde una masa única en el tejido blando con hallazgos cutáneos como pápula, nódulo, placa, hasta un tumor indurado, purpúreo y firme.

La gravedad de la complicación depende de la edad, el tamaño, extensión de la lesión, localización y características hematológicas asociadas. Cuando cursa con fenómeno de Kasabach Merritt puede presentar lesiones calientes, edematosas y muy dolorosas<sup>(2)</sup>.

El diagnóstico requiere de un análisis de las características clínicas. Sin embargo, aún con todos estos datos, puede no ser evidente, requiriendo ayudas diagnósticas como la ecografía y la resonancia magnética nuclear. Para el diagnóstico de certeza es necesario realizar biopsia de la lesión<sup>(2,3)</sup>.

Se han descrito varias terapias en la literatura, que incluyen el uso de esteroides, antifibrinolíticos, agentes como vincristina o sirolimus, y terapias alternativas como la resección quirúrgica definitiva o embolización arterial<sup>(4)</sup>.

Presentamos a continuación el caso de una paciente lactante con diagnóstico de hemangioendotelioma kaposiforme y fenómeno de Kasabach-Merritt asociado, con su respectiva revisión de la literatura.

### Caso clínico

Paciente femenina de 2 meses de edad, remitida a nuestra institución (Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá) por diagnóstico de masa congénita en extremidad inferior izquierda en estudio. Dentro de sus antecedentes de importancia se destacan comunicación interauricular tipo *ostium secundum*, insuficiencia tricúspide leve, infección por citomegalovirus, bronquiolitis y bacteriemia por *Streptococcus salivarius* tratada.

La paciente presenta desde su nacimiento lesión vascular de 8\*7\*4 centímetros en región proximal y media de la pierna izquierda, de color rojo oscuro, no depresible, por lo que en el lugar de nacimiento realizan resonancia magnética que muestra malformación vascular de alto vs bajo grado, con aporte vascular proveniente aparentemente de la arteria poplítea, con trombo tibio - peroneo asociado. Datos

los hallazgos inician manejo con sirolimus 1 mg/m<sup>2</sup>/día, prednisolona 1 mg/Kg/día y propranolol 0.8 mg/Kg/día. Requiere por anemia, trombocitopenia e hipofibrinogenemia múltiples transfusiones durante su estancia.

Ingresa a nuestra institución por progresión de la lesión. Se evidencia en la pierna izquierda una lesión circunferencial tumefacta y área violácea de 9.5\*7.5 centímetros que compromete la rodilla y la pierna, asociada a petequias generalizadas (Figura 1).

Dentro de los exámenes complementarios se reporta fibrinógeno 60 mg/dL, hemoglobina 9.9 g/dL, hematocrito 28% y plaquetas (11.8 x 10<sup>3</sup>/uL) automático y manual (16.8 x 10<sup>3</sup>/uL), lo que orienta a fenómeno de Kasabach Merritt. Es llevada a embolización en 2 oportunidades sin complicaciones y se continúa manejo con propranolol 1 mg oral cada 8 horas.

A las 2 semanas del manejo hay mejoría de parámetros hematológicos. Sin embargo, a nivel clínico con progresión de la lesión. Se realizan exámenes con descenso rápido de plaquetas (10.5 x 10<sup>3</sup>/uL recuento manual), fibrinógeno no consumido y dímero D elevado. Por lo anterior, se decide reinicio de prednisolona vía oral a 1 mg/Kg/día y ajuste de propranolol vía oral 3.5 mg/Kg/día. En junta médica se considera paciente no candidata a nueva escleroterapia

por riesgo de complicaciones y se decide adicionar al manejo vincristina a 0.2 mg intravenoso semanal. Se realiza toma de biopsia percutánea de la lesión teniendo en cuenta el comportamiento agresivo con pobre respuesta a la terapia local y sistémica, cuyo reporte describe proliferación vascular con cambios por embolia, compuesto por canales pequeños en nódulos con estructuras glomeruloides, extravasación de eritrocitos y micro trombos, hallazgos compatibles con hemangioendotelioma kaposiforme.

Posterior a inicio de tratamiento presenta evolución clínica favorable, por lo que es dada de alta un mes después (Figura 2). Completa manejo con vincristina a 0.05 mg/Kg/dosis intravenoso semanal por 24 semanas, con prednisolona 1 mg/Kg/día por 3 meses y se mantiene con propranolol 8 mg vía oral cada 12 horas (3.5 mg/Kg/día).

### Discusión

El hemangioendotelioma kaposiforme fue descrito por primera vez por Zukerberg y colaboradores en 1993 como una entidad diferente al hemangioma infantil. Aunque es raro, en el 50% de los casos se encuentra presente al nacer, con mayor frecuencia en el primer año de vida. Afecta principalmente extremidades, tronco, región cérvico facial e inguinal.

**Figura 1.** Malformación vascular que afecta tercio proximal y medio de la pierna izquierda, con edema asociado.



**Figura 2.** Evolución posterior al tratamiento del hemangioendotelioma kaposiforme en pierna izquierda con disminución del tamaño.



Puede comprometer retroperitoneo, mediastino o el sistema musculo esquelético. Aunque el compromiso cutáneo es común, se han descrito casos sin manifestaciones cutáneas. Suele ser indurado, con márgenes mal definidos, de rápido crecimiento, de color púrpura, asociado o no a dolor y edema<sup>(1,2)</sup>. En el caso de nuestra paciente la lesión se localizaba en la pierna izquierda y cumplía con estas características. Tiene un origen desconocido, puede ser multifactorial. Se han descrito mutaciones como translocación entre los cromosomas 13 y 16 como lo describen Zhou y colaboradores<sup>(2)</sup>.

El hemangioendotelioma kaposiforme tiene un comportamiento localmente agresivo y en muy pocos casos puede disminuir de tamaño espontáneamente. Los signos y síntomas pueden empeorar cuando hay traumas, sepsis, manipulación del tumor ya sea por cirugía o procedimientos<sup>(2)</sup>.

Cuando la lesión tiene un diámetro mayor de 8 centímetros, tiene mayor probabilidad de atrapamiento de plaquetas y el potencial para inducir en un 71% síndrome Kasabach Merritt como en el caso de la paciente. El fenómeno de Kasabach Merritt, fue descrito por primera vez por Haigouni Kasabach y Katharine Krom Merritt en 1940<sup>(3)</sup>, definido como una coagulopatía que produce consumo de plaquetas de forma grave, producida por desregulación entre la

angiogénesis y la linfangiogénesis, contribuyendo al comportamiento agresivo. Este atrapamiento de plaquetas se produce dentro de los canales vasculares acompañado de activación de la coagulación y consumo de fibrinógeno<sup>(3,4)</sup>. Otras complicaciones asociadas incluyen deformidad musculoesquelética, compresión de estructuras vitales y linfedema por obstrucción mecánica del flujo linfático en la fase aguda<sup>(2,5)</sup>. En nuestro caso fue documentada la trombocitopenia severa, la hipofibrinogenemia y la elevación del dímero D. Probablemente la bronquiolitis y la bacteriemia pudieron haber exacerbado el cuadro clínico.

Dentro del diagnóstico diferencial, se encuentra el angioma en penacho, que es un tumor vascular localmente agresivo, raro. De ellos el 15% se presentan al nacer y se asocia con el fenómeno de Kasabach Merritt en un 38%. Su ubicación más frecuente es el tronco superior, cuello y espalda y puede proliferar o permanecer estático. La histología muestra pequeños "penachos" de capilares y lóbulos angiomasos en la dermis, asociados a vasos linfáticos dilatados, dando un patrón de bala de cañón o en perdigonada.

Otro diagnóstico diferencial es el hemangioma infantil, que es el tumor benigno más frecuente en la infancia y tiene tres fases evolutivas, con involución del 10% al año y a los 5 años del 50% aproximada-

mente, muy raramente se asocia con fenómeno de Kasabach Merritt<sup>(2,5)</sup>.

Como evaluación radiológica inicial en el hemangioendotelioma kaposiforme, se realiza ultrasonografía que nos permite mostrar la ubicación y profundidad de la lesión, patrón ecogénico y vascular, pero su utilidad es limitada. Es de elección en lesiones pequeñas y superficiales. La resonancia magnética con o sin gadolinio permite evaluar la infiltración de la lesión con mayor valor diagnóstico, con hallazgos que incluyen engrosamiento dérmico y subcutáneo, márgenes mal definidos, edema circundante y vasos ectásicos de alto flujo<sup>(3,4)</sup>.

La biopsia permite tener el diagnóstico de certeza y se realiza cuando es posible y seguro en pacientes con diagnóstico incierto y presentación clínica atípica<sup>(2)</sup>. En el caso de nuestra paciente fue realizado por la mala respuesta y progresión de la lesión.

Histopatológicamente el hemangioendotelioma kaposiforme se caracteriza por tener fascículos infiltrativos de células endoteliales con capilares congestionados, espacios vasculares en forma de hendidura y los capilares pueden presentar trombosis<sup>(2,5)</sup>. La inmunohistoquímica muestra células endoteliales con positividad para los marcadores endoteliales vasculares CD31 y CD34.

El objetivo del tratamiento médico es mejorar la coagulopatía y disminuir el tamaño del tumor con el fin de mejorar los síntomas del paciente. En la literatura es difícil decidir la estrategia terapéutica por la diversidad de su presentación, por tanto, se recomienda individualizarlo según la clínica<sup>(7)</sup>. En 2013 expertos en Estados Unidos y Canadá propusieron guías de tratamiento para el hemangioendotelioma kaposiforme basado en opinión y experiencia, recomendando los corticoides sistémicos y vincristina como primera línea<sup>(8)</sup>.

La vincristina intravenosa es un inhibidor de la proliferación endotelial y promueve la apoptosis endotelial. Requiere tiempo para volverse terapéuticamente activa, con un promedio de 5 semanas para normalizar el conteo de plaquetas. Se ha asociado con reducción prolongada del crecimiento tumoral, con una tasa de respuesta global del 72%. Villegas y colaboradores mencionan dosis semanales de 0.025-0.05 mg/kg para lactantes con peso < 10 Kg y de 1.0-1.5 mg/m<sup>2</sup> para lactantes con peso > 10 Kg, durante 2 meses por vía intravenosa. Las desventajas son la necesidad de un acceso venoso central y los efectos

adversos como neuropatía periférica, disfunción autonómica abdominal, alteración del reflejo tendinoso, entre otros. Se recomienda combinado con esteroides<sup>(2,4,6,8)</sup>.

Recientemente se ha utilizado el sirolimus con una respuesta cercana al 100%. Es un inmunosupresor que ejerce un efecto en la angiogénesis y la linfangiogénesis. Esto se debe a que es inhibidor de células T, que actúa en el ciclo celular y en la señalización celular, por medio de la inhibición de la acción de la proteína mTOR (*mammalian target of rapamycin*)<sup>(2,4,8)</sup>, permitiendo disminución del tamaño y normalización del conteo de plaquetas. Su mayor ventaja es la administración oral con una resolución más rápida de la coagulopatía, comparado con vincristina y esteroides. Sin embargo, no existe una estandarización de los criterios de respuesta ni de toxicidad<sup>(8)</sup>. Se describen mucositis, leucopenia, dislipidemia, eccemas, enzimas hepáticas elevadas, toxicidad pulmonar y mayor riesgo de infecciones oportunistas<sup>(9)</sup>. La dosis recomendada es 0,8 – 1 mg/m<sup>2</sup>/dosis, 2 veces al día con duración promedio de 12 meses<sup>(2,7)</sup>.

El esteroide sistémico inhibe la fibrinólisis y aumenta el recuento de plaquetas. Se recomienda como adyuvante con una eficacia del 20 al 50%. No se recomienda como monoterapia, ya que tiene una tasa de respuesta del 10 al 27%. Tiene efectos secundarios no deseados como aumento en la frecuencia de infecciones, retraso temporal en el crecimiento, hiperglicemia, entre otros. La dosis recomendada es 2 mg/kg/día vía oral de prednisolona o metilprednisolona 1.6 mg/kg/día vía intravenosa. Cuando existe una respuesta clínica y estabilidad hematológica, se disminuyen durante 4 a 8 semanas, hasta suspenderlos<sup>(2,8)</sup>.

El propranolol es un antagonista beta adrenérgico no selectivo que se administra a dosis de 2-3 mg/kg/día vía oral en hemangiomas infantiles<sup>(4)</sup>. En hemangioendotelioma kaposiforme se ha informado un éxito limitado. En ocasiones se combina con vincristina, ya que no se recomienda como monoterapia en fenómeno de Kasabach Merritt<sup>(6,8)</sup>. En nuestro caso inicialmente fue tratada con sirolimus y esteroides sin respuesta inicial adecuada, posteriormente con la confirmación del diagnóstico con biopsia, se inició manejo con propranolol, esteroide y vincristina por 24 semanas, con respuesta adecuada con disminución del tamaño de la lesión y resolución del Kasabach Merritt.

La resección quirúrgica es un tratamiento definitivo

de elección en tumores bien definidos y localizados. Durante la fase activa de fenómeno de Kasabach Merritt no es aconsejable y rara vez es una opción para hemangioendoteliomas kaposiformes extensos<sup>(8)</sup>.

Otra opción incluye la embolización arterial. Inicialmente puede disminuir el flujo sanguíneo del tumor, pero tiene limitaciones por la vasculatura pequeña en los pacientes jóvenes e impactar en el empeoramiento de los parámetros hematológicos<sup>(2,3)</sup>. También se utiliza el manejo de la coagulopatía por medio de transfusiones de plaquetas cuando hay hemorragias activas o procedimientos. Sin embargo, se ha relacionado con aumento del tamaño del tumor, por lo tanto se debe limitar el uso de transfusiones<sup>(3,4)</sup>. En nuestro caso la paciente fue llevada a dos embolizaciones con respuesta temporal y múltiples transfusiones de hemoderivados.

La mortalidad del hemangioendotelioma kaposiforme varía entre 12 al 50% y la muerte se asocia a la hemorragia grave por la coagulación intravascular

diseminada, la invasión a órganos vitales o falla multiorgánica<sup>(10)</sup>.

### Conclusión

El hemangioendotelioma kaposiforme es una neoplasia vascular rara asociada en algunos casos a fenómeno de Kasabach Merritt, que se caracteriza por ser una coagulopatía de consumo que impacta en el crecimiento rápido del tumor. Como diagnóstico diferencial en el contexto de tumor vascular, se encuentra el angioma en penacho que tiene un comportamiento complejo también asociado a fenómeno de Kasabach Merritt. Por lo anterior es importante el diagnóstico oportuno y el manejo interdisciplinario e individualizado, con el objetivo de disminuir la morbimortalidad por las complicaciones graves asociadas y tener a largo plazo buenos resultados en los niños con estas lesiones vasculares.

**Conflictos de intereses: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.**

### References

1. Ali Z, Qasim SM, Faisal F, Jameel G. Primary Kaposiform Hemangioendothelioma of the Humerus: A Case Report. *Cureus*. 2022;14(1):e21262.
2. 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.
3. Drolet BA, Trenor CC, Brandão LR, Chiu YE, Chun RH, Dasgupta R et al. Consensus-derived practice standards plan for complicated kaposiform hemangioendothelioma. *J Pediatr*. 2013;163:285–91.
4. Parashar G, Shankar G, Sahadev R, Santhanakrishnan R. Kaposiform Hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt Phenomenon in a Neonate - Role of Dual Therapy: A Case Report and Review of Literature. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2022;(3):178-181.
5. Johnson EF, Dawn DM, Tollefson MM, Fritchie, K, Lawrence GE. Vascular Tumors in Infants. *The American Journal of Dermatopathology*. 2018;40(4):231–239.
6. O'Rafferty C, O'Regan GM, Irvine AD, Smith OP. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach-Merritt phenomenon. *Br J Haematol*. 2015;171:38–51.
7. Ayala GA, Rondón DV, Romero LH, García V, Rueda RR, Vargas NN. Hemangioendotelioma kaposiforme extenso del cuello asociado al fenómeno de Kasabach-Merritt en un neonato. *J piel. Formación continuada en dermatología*. 2022;37(5):277-282.
8. Gómez C -Villegas et al. Hemangioendotelioma kaposiforme refractario. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2021;78(4).
9. Wang et al. Sirolimus for KHE with KMP in Infants. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2020;31(3).
10. Maguiness S, Guenther L. Kasabach-Merritt syndrome. *J Cutan Med Surg*. 2002;6:335–9.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.