



RELATO DE CASO

Hemangioma gigante tratado com Interferon Alfa-2a

Giant hemangioma treated with interferon alpha-2a

Cláudia M.R. Silva¹, Marcos Borato Viana², Bernardo Gontijo³,
Rachel A.F. Fernandes⁴, Luciana B. Pereira⁵

Resumo

Objetivo: Os autores descrevem um caso de hemangioma gigante na infância tratado com interferon alfa-2a e fazem a revisão da literatura pertinente ao uso dessa droga e de outras modalidades terapêuticas nesse tipo de lesão vascular.

Métodos: Uma criança de sete meses de idade, portadora de hemangioma gigante complicado com anemia persistente, hemorragias e infecções de repetição, foi tratada com interferon alfa-2a. A dose utilizada foi de 3 milhões de unidades/m²/dia, por via subcutânea, durante um período de nove meses.

Resultados: A paciente apresentou uma excelente resposta ao tratamento instituído, com regressão de cerca de 90% da lesão, controle da anemia, infecções e hemorragias, e retomada do crescimento. Não foram detectados efeitos colaterais.

Conclusão: O interferon alfa-2a pode ser considerado uma boa opção terapêutica em casos selecionados de hemangioma na infância.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(4):277-280: hemangioma, interferon, interferon alfa, terapêutica.

Introdução

Os hemangiomas são os tumores mais frequentes na infância. Sua história natural é de crescimento rápido até oito meses de idade, estabilização, e involução iniciando a partir do segundo ano de vida. Cerca de 90% regridem completamente quando a criança atinge os 10 anos de idade. Hemangiomas complexos ou alarmanes são aqueles que não seguem esse curso natural, com o seu crescimento colocando em risco a vida do paciente. Esses hemangiomas estão associados a uma taxa de mortalidade de 20 a 50 %,

Abstract

Objective: The authors describe a case of giant hemangioma treated with interferon alpha-2a and review the role of this drug and other therapeutic modalities in the management of vascular lesions.

Methods: A seven month-old child with giant hemangioma and persistent bleeding, anemia and repeated infections was treated with interferon alpha-2a. The drug was administered at the dosage of 3 million units/m²/day, subcutaneously, for nine months.

Results: Response to treatment was considered excellent, with regression of 90% of the lesion, control of bleeding, infection and anemia, and catch-up growth. No untoward effects were observed.

Conclusion: Interferon alpha-2a should be considered as a valid therapeutic option in selected cases of hemangioma in children.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(4):277-280: hemangioma, interferon, interferon alpha, therapeutics.

a menos que sejam tratados de forma agressiva¹. Tratamentos com corticosteróides²⁻⁶, embolização arterial^{4,6}, cirurgia⁴, crioterapia⁶, radioterapia⁶, quimioterapia⁶, e laser⁶⁻⁸ têm sido usados com resultados variáveis. O interferon alfa (INF-a) tem-se mostrado efetivo em casos selecionados^{1,5-7,9-12}. Os autores relatam um caso de uma criança com hemangioma gigante, com infecções repetidas, hemorragia e anemia de difícil controle, tratada com sucesso com INF-a-2a.

Relato de Caso

P.V.S., sexo feminino, branca, natural e procedente de Pitangui (MG). Presença desde o nascimento de manchas eritematosas no membro superior e hemitórax esquerdo, que evoluíram, após duas semanas de vida, com aumento progressivo e rápido. Apresentava infecções de repetição e

1. Mestranda em Dermatologia - UFMG.
2. Professor Titular do Departamento de Pediatria - UFMG.
3. Professor Adjunto Dermatologia - UFMG.
4. Mestre em Pediatria - UFMG.
5. Professora Auxiliar de Ensino Dermatologia - UFMG.
Ambulatórios de Dermatologia Pediátrica e Hematologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

anemia de difícil controle (limite inferior de hemoglobina igual a 4,6 g/dl, hematócrito igual a 15%) devido a hemorragias cutâneas sucessivas. Foi submetida a várias hospitalizações. Aos sete meses de idade a paciente já havia recebido 10 hemotransfusões (10 ml /kg cada) e mantinha uma hemoglobina média de 7 g/dl.

Apresentava, ao exame, lesões angiomasos, úlcero-crostosas, acometendo todo membro superior esquerdo (MSE) e hemitórax esquerdo (HTE), além de tumoração da cor da pele na axila esquerda (Figuras 1 e 2). Peso de 6500 g (percentil entre 3 e 10) e estatura de 64,5 cm (percentil 25).

Propedêutica realizada nos primeiros seis meses de vida: coagulograma, provas de função hepática e renal normais. Radiografia de tórax com aumento de área cardíaca. Ecocardiograma com aumento do átrio esquerdo e aumento do fluxo sanguíneo no tronco pulmonar. Ultrasonografias transfontanela e abdominal normais. Doppler no local da lesão sem alterações.

Após consentimento informado da família, o INF-a-2a foi administrado na dose de 3 milhões de unidades por m², por via subcutânea, em dose única diária. As primeiras doses foram administradas com a criança internada para melhor monitorização clínica e laboratorial. A partir da segunda semana o tratamento foi realizado em regime ambulatorial com controles clínico e laboratorial (hemograma, coagulograma, provas de função hepática e renal) semanais no primeiro mês, quinzenais nos dois meses subsequentes, e mensais a partir de então. Com um mês de

tratamento houve diminuição acentuada do processo hemorrágico com controle da anemia, não sendo necessárias novas hemotransfusões. Concomitante ao uso do INF-a-2a, foi iniciado sulfato ferroso na dose de 1 mg /kg/dia. Aos quatro meses de tratamento foi notada regressão importante da lesão tumoral, com clareamento central das lesões e cicatrização das ulcerações. Após nove meses de tratamento a criança já apresentava uma regressão das lesões em torno de 90% e optou-se por suspender a terapêutica (Figura 3). Durante todo o tratamento a criança não apresentou qualquer efeito colateral. A única intercorrência foi um episódio de otite média aguda tratada com amoxicilina no terceiro mês de acompanhamento. Evoluiu com ganho pondero-estatural significativo, passando do percentil 3 (peso de 6500 g) para o percentil 50 (peso de 10550 g) ao término do tratamento.

Discussão

As lesões vasculares na infância são classificadas em malformações ou hemangiomas¹³.

Os hemangiomas são tumores compostos por endotélio vascular proliferante, fibroblastos e mastócitos que crescem, estabilizam, e então regridem em um processo de fibrose e diminuição da celularidade. São os tumores mais frequentes da infância, ocorrendo em 10 a 12 % dos brancos e em até 22% dos prematuros com menos de 1000 gramas¹¹. São classificados em superficiais, profundos e mistos¹³.



Figuras 1 e 2 - Aspecto pré-tratamento com múltiplas áreas de sangramento



Figura 3 - Pós-tratamento. Resolução apreciável das lesões, substituição do tecido vascular por tecido fibrótico cicatricial

A história natural do hemangioma é de crescimento pós-natal rápido por oito a 18 meses, seguido por uma regressão lenta nos próximos cinco a oito anos. Metade das lesões regride até os cinco anos de idade, 70 % até os sete anos e 90 % até os 10 anos de idade¹¹. A conduta expectante é, portanto, a mais adequada na maioria dos casos.

Em 10 a 20% dos casos os hemangiomas podem causar algum tipo de risco de vida, ou por se localizarem em locais nobres, ou por crescimento acentuado e descontrolado levando a complicações como trombocitopenia e distúrbios de coagulação (síndrome de Kasabach-Merritt), sangramentos, insuficiência cardíaca congestiva e infecções de repetição. Tais casos necessitam de tratamento agressivo.

A corticoterapia é o tratamento de primeira escolha para o controle de tais hemangiomas, uma vez que outras opções terapêuticas proporcionam resultados ainda mais incertos e apresentam risco elevado. Cerca de 30 a 70% dos pacientes beneficiam-se dessa modalidade terapêutica^{2,3}, geralmente empregada em altas doses, o que aumenta o risco dos efeitos colaterais²⁻⁴.

Outros tratamentos preconizados também apresentam riscos para o paciente. A radioterapia possui importante potencial oncogênico, a ressecção cirúrgica nem sempre é possível em lesões volumosas, a crioterapia é restrita às lesões precoces e de pequenas dimensões. A embolização

é de difícil realização e exige pessoal treinado enquanto a ciclofosfamida deve ter sua relação risco/benefício cuidadosamente avaliada^{4,6}.

Recentemente vem sendo utilizado o INF-a para o tratamento de hemangiomas graves. Nos EUA o INF-a é aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento da leucemia de células pilosas, condiloma acuminado, hepatite viral não-A e não-B e sarcoma de Kaposi na síndrome da imunodeficiência adquirida¹⁴. O mecanismo de ação do INF-a não é totalmente conhecido. Ele inibe a migração e a proliferação das células endoteliais *in vitro* e a angiogênese *in vivo*. Pode agir indiretamente como inibidor da angiogênese suprimindo os efeitos dos fatores específicos de crescimento das células endoteliais, das células do músculo liso e dos fibroblastos, ou reduzindo a produção de colágeno, ou de prostaglandinas pelas células endoteliais^{1,14}.

Diversos trabalhos têm comprovado a eficácia do interferon no tratamento de hemangiomas sistêmicos, graves ou associados à coagulopatia^{1,5-7,9-12}. Considerando os dois trabalhos que apresentaram a maior casuística, 29 (83%) de 35 pacientes tratados evidenciaram excelente resposta, com regressão de mais de 50% do volume da lesão e controle dos sintomas^{6,11}.

A dose inicial preconizada tem sido de 1 milhão/m²/dia, via subcutânea, por poucos dias, com aumento até a dose terapêutica de 3 milhões/m²/dia. Um único trabalho utilizou a dose de 6 milhões/m²/dia¹⁰. A idade das crianças ao iniciar o uso do interferon variou de três semanas a 10 anos e o tempo de tratamento de dois a 31 meses, com uma média de 12 a 18 meses. Sugere-se a manutenção da dose por nove a 12 meses para que se evitem recidivas^{6,7}. Os efeitos colaterais encontrados foram: febre baixa, neutropenia, aumento transitório das enzimas hepáticas, piora da insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal transitória e necrose da pele^{1,5-7,9-11}. Não foram observados efeitos colaterais após a suspensão da droga por um período de nove a 18 meses^{1,11}.

No caso relatado, o hemangioma foi classificado como misto, baseado no exame físico, história clínica e evolução. A criança recebeu o INF-a-2a por um período de nove meses, sem efeitos colaterais detectáveis. Houve uma regressão em torno de 90 %, o que coincide com os dados da literatura. A opção pelo INF-a-2a como primeira escolha deveu-se ao fato de que a corticoterapia poderia trazer mais riscos à criança, uma vez que apresentava infecções de repetição e déficit pondero-estatural. A crioterapia e a ressecção cirúrgica não foram consideradas devido à extensão da lesão. A recuperação pondero-estatural deveu-se, provavelmente, ao controle imediato sobre as infecções e as hemorragias.

Apesar de ainda não ter seu uso regulamentado no tratamento dos hemangiomas da infância, o interferon-a-2a pode ser considerado uma opção terapêutica em casos selecionados, especialmente aqueles que ameaçam a vida ou levam a deformidades graves.

Referências bibliográficas

1. Ricketts RR, Hatley RM, Corden BJ, Sabio H, Howell CG. Interferon-Alpha-2a for treatment of complex hemangiomas of infancy and childhood. *Ann Surg* 1994; 219:605-614.
2. Enjolras OE, Riche MC, Merland JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics* 1990; 85:491-498.
3. Sadan N, Wolach B. Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisone. *J Pediatr* 1996; 128:141-6.
4. Weber TR, Connors RH, Tracy TF Jr, Bailey PV. Complex hemangiomas of infants and children. *Arch Surg* 1990; 125:1017-1021.
5. White CW, Wolf SJ, Korones DN, Sondheimer HM, Tosi MF, Yu A. Treatment of childhood angiomatous diseases with recombinant interferon alfa-2a. *J Pediatr* 1991; 118:59-66.
6. Ohlms LA, McGill TJI, Jones DT, Healy GB. Interferon alfa-2a therapy for airway hemangiomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103:1-8.
7. MacArthur CJ, Senders CW, Katz JK. The use of interferon alfa-2a for life-threatening hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121:690-3.
8. Morelli JG, Tan OT, Yohn JJ, Weston WL. Treatment of ulcerated hemangiomas in infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148:1104-1105.
9. White CW, Sondheimer HM, Crouch EC, Wilson H, Fan LL. Treatment of pulmonary hemangiomas with recombinant interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1989; 320:1197-1200.
10. Orchard PJ, Smith CM, Woods WG, Day DL, Dehner LP, Shapiro R. Treatment of hemangioendotheliomas with alpha interferon. *Lancet* 1989; 2:565-567.
11. Ezekowitz RAB, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992; 326:1456-1463.
12. Spiller JC, Sharma V, Woods GM, Hall JC, Seidel FG. Diffuse neonatal hemangiomas treated successfully with interferon alfa-2a. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:102-104.
13. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69:412-422.
14. Baron S, Tyring SK, Fleischmann WR Jr, Coppenhaver DH, Niesel DW, Klimpel GR et al. The interferons: mechanisms of action and clinical applications. *JAMA* 1991; 266:1375-1383.

Endereço para correspondência:

Dra. Cláudia M.R. Silva

Avenida Pasteur, 89 - conj. 407

CEP 30150-290 - Belo Horizonte - MG

Fone: (031) 222. 2474 - Fone/fax: (031) 224.2205