

Hemangioma infantil: quais são os principais fatores de risco?

Infantile hemangioma: which are the main risk factors?

Mariana Aparecida Pasa Morgan^{1,2}, Laura Serpa², Beatriz Carvalho¹, Alice Andrade Gonçalves¹, Thaís Braga Cerqueira¹, Aluhine Lopes Fatturi^{1,2}, Rafaela Moura de Oliveira^{1,2}, Vânia Oliveira de Carvalho¹, Kerstin Taniguchi Abagge¹

RESUMO

Introdução: O hemangioma da infância (HI) é um tumor benigno do endotélio vascular, caracterizado por aparecimento precoce, crescimento rápido e involução lenta. É o tumor mais comum da faixa etária pediátrica e diversos fatores de risco estão associados ao seu desenvolvimento.

Relato de Caso: Gemelares monozigóticas, femininas, prematuras de 29 semanas e com baixo peso ao nascimento, apresentando manchas avermelhadas que após 15 dias evoluíram para tumorações eritematosas, com diagnóstico de HI. **Conclusão:** Este relato de caso exemplifica simultaneamente os principais fatores de risco para o desenvolvimento do HI, que devem ser reconhecidos por pediatras para seu diagnóstico precoce e acompanhamento/manejo adequado.

Palavras-chave: Hemangioma infantil; Hemangioma; Tumor vascular; Neonatal; Gêmeos; Probabilidade; Fatores de risco.

¹ Serviço de Dermatologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, Paraná, Brasil.

² Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, Paraná, Brasil.

Editor Associado Responsável:

Dr. Claudemiro Quireze Jr.
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.
Goiânia/GO, Brasil.

Autor Correspondente:

Mariana A Pasa Morgan
Universidade Federal do Paraná (UFPR),
Curitiba, Paraná.
E-mail: mariana.morgan@hotmail.com

Fontes apoiadoras:

Não há.

Comitê de Ética:

Número do Parecer -
18401813.5.0000.0096.

Conflito de Interesse:

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

Recebido em: 15 Fevereiro 2023
Aprovado em: 24 Dezembro 2023
Data de Publicação: 01 Julho 2024.

DOI: 10.5935/2238-3182.2024e34401

ABSTRACT

Introduction: Infantile hemangioma (IH) is a benign tumor of the vascular endothelium, characterized by early appearance, rapid growth, and slow involution. It is the most common tumor in the pediatric age group, and several risk factors are associated with its development. **Case Report:** Monozygotic twins, female, 29 weeks premature and with low birth weight, presenting reddish spots that after 15 days evolved into erythematous tumors, with a diagnosis of IH. **Conclusion:** This case report exemplifies simultaneously the main risk factors associated with the development of IH. Recognition of these factors by pediatricians is crucial for early diagnosis, appropriate follow-up, and management.

Keywords: Infantile hemangioma; Hemangioma; Vascular tumor; Neonatal; Twins; Probability; Risk factors.

INTRODUÇÃO

O hemangioma da infância (HI) é o tumor vascular benigno mais comum da infância. Sua prevalência é estimada em 3 a 10% da população e até 20% dos prematuros¹. Pode estar presente ao nascimento como uma lesão precursora, e é caracterizado por uma fase de proliferação rápida, atingindo seu volume final nos 3 primeiros meses de vida, seguida de regressão lenta. Os mecanismos que propiciam seu surgimento e evolução não são completamente compreendidos. A hipóxia já foi apontada como uma das responsáveis pela patogênese, e evidências recentes mostram que o sistema renina-angiotensina pode também atuar de forma sinérgica e criar um ambiente favorável para o surgimento do HI². Diversos fatores de risco são associados ao seu desenvolvimento, como será exemplificado neste relato de caso, e o conhecimento desses fatores é fundamental para os profissionais que prestam atendimento ao recém-nascido, para o seu diagnóstico e manejo precoce e adequado.

RELATO DE CASO

Gemelares monozigóticas, prematuras de 29 semanas e com baixo peso ao nascimento.

Gemelar A: Recém-nascida, 1.160 gramas, apresentava manchas avermelhadas na pálpebra superior, além da região inframandibular e inframamilar esquerdas e calcâneo direito. Após 15 dias, as manchas evoluíram para tumorações vinhosas, confirmando o diagnóstico clínico de HI superficial não segmentar.

Gemelar B: Recém-nascida, 970 gramas, apresentava manchas avermelhadas em membro superior e dorso superior esquerdos e região lateral de tórax direito. Após 15 dias, as lesões evoluíram para placas e tumores vinhosos, corroborando a hipótese de HI superficial.

As Figuras 1 e 2 mostram as lesões na primeira consulta ambulatorial, aos 4 meses de idade.

DISCUSSÃO

O HI é um tumor benigno que, em até 65% dos casos, apresenta-se ao nascimento como uma lesão precursora (telangiectasia, mancha anêmica ou mancha avermelhada). Sua taxa de incidência varia de 3 a 10% na população, mas pode chegar até a 20% em prematuros^{1,2}. Também é mais frequente em pacientes do sexo feminino do que masculino, em uma taxa aproximada de 2-3:1³. Uma metanálise realizada por Ding et al. (2020)⁴ avaliou dezessete fatores de risco potenciais para HI, e evidenciou que sexo feminino, baixo peso ao nascer, gestação múltipla, parto prematuro, terapia com progesterona e história familiar aumentaram o risco de HI. O baixo peso ao nascimento é um dos fatores mais relevantes, sendo que o risco para HI aumenta em 40% para cada redução de 500 gramas no peso ao nascimento⁵.

A relação da gemelaridade ainda é um fator incerto na ocorrência de HI. Sabe-se que este não é transmitido por herança mendeliana direta, mas que há influência genética devido à maior incidência em gêmeos monozigóticos comparados a gêmeos dizigóticos. É sabido que gestações múltiplas acarretam um maior risco de prematuridade e baixo peso ao nascimento. É possível que vários fatores predisponentes interajam entre si de tal forma que prematuridade, baixo peso e sexo feminino parecem ser mais importantes do que uma única predisposição genética⁶, como descrito neste relato de caso. Além disso, a teoria da hipóxia-intrauterina, juntamente com a ação do sistema renina-angiotensina como responsáveis pela patogênese do HI, poderia justificar todos esses fatores².

Estudos recentes sugerem que os HIs são resultado de vasculogênese (formação de novos vasos sanguíneos a partir de células-tronco) e angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos existentes), e a hipóxia parece ser o gatilho dessa desregulação⁷.

A hipóxia já foi apontada como uma das responsáveis pela patogênese do HI. As evidências são pautadas na



Figura 1. Visão ventral. Gemelar A: placas eritematosas em pálpebra superior, inframandibular e inframamilar esquerdas compatíveis com hemangioma da infância. Gemelar B: lesão nodular em membro superior esquerdo e placa em região lateral de tórax direito, indicativas de hemangioma da infância.



Figura 2. Visão dorsal. Gemelar A: placa eritematosa em calcâneo direito. Gemelar B: placa eritematosa em dorso superior. Ambas compatíveis com hemangioma da infância.

palidez dos precursores do HI e as possíveis arteriopatas associadas, na associação entre HI com insuficiência placentária, pré-eclâmpsia e baixo peso ao nascer, e pelo fato de haver aumento na expressão de fatores induzíveis por hipóxia^{2,4}. No entanto, evidências recentes sugerem que o sistema renina-angiotensina também pode atuar de forma sinérgica nessa patologia. Acredita-se que a angiotensina II promova a secreção de fator de crescimento endotelial e de um fator pró-tumoral, o que contribui para a vasculogênese e antiapoptose².

A origem discutida via placentária se baseia em muitos dos marcadores moleculares característicos dos vasos do hemangioma serem expressos em microvasos fetais placentários normais, incluindo o transportador de glicose tipo eritrócito-1 (erythrocyte-like glucose transporter-1 - GLUT-1), indicando que o HI provavelmente deriva de células da placenta⁸. Células positivas para GLUT-1 mostraram propriedades de células-tronco por meio de sua capacidade de se diferenciar em células endoteliais, musculares lisas ou adipócitos, somando evidências para a teoria da vasculogênese^{7,8}.

Sabe-se também que os níveis de proteínas placentárias, como o lactogênio placentário humano, diferem em gestações múltiplas comparadas a gestações únicas. Essas alterações enzimáticas também ocorrem na pré-eclâmpsia, alterando valores de fator de crescimento placentário (*placental growth factor* - PlGF) e tirosina quinase-1. O PlGF já foi encontrado expresso em hemangiomas involuídos, dando suporte adicional à noção de que hemangiomas e placenta estão sob mecanismos de controle angiogênico semelhantes. Mais estudos são necessários para entender o papel desses fatores de crescimento angiogênicos em relação ao hemangioma e aos vasos placentários⁹.

Um estudo caso-controle realizado por Gong et al. (2022)¹⁰ analisou os fatores de risco maternos e perinatais para HI e comprovou que histórico de aborto espontâneo, anemia na gravidez, ruptura prematura de membranas, placenta prévia, pré-eclâmpsia e volume anormal de líquido amniótico também são fatores de risco independentes para HI.

As pacientes aqui descritas apresentavam fatores de risco simultâneos: sexo feminino, baixo peso ao nascer, gestação múltipla e prematuridade; todos já relatados em literatura.

O diagnóstico do hemangioma da infância é clínico, baseado na história evolutiva caracterizada por fase de crescimento rápido, atingindo 80% do seu volume final nos primeiros 3 meses de vida. Posteriormente passa por um período de involução lenta, com taxa de aproximadamente 10% ao ano. Em casos de dúvida diagnóstica, a imuno-histoquímica positiva para GLUT-1 ajuda a diferenciá-lo de outros tumores vasculares ou malformações². No caso em questão, clinicamente a evolução foi compatível com aquela vista nos HI. Como as lesões eram múltiplas, caracteriza-se como hemangiomatose, na qual pode haver HI em órgãos internos como fígado, razão pela qual deve ser indicada ecografia⁵.

As principais indicações para o tratamento são lesões grandes, risco de comprometimento funcional (visão, vias aéreas, anogenital) ou estético e ulcerações, o que pode acarretar impactos físicos e emocionais nas crianças e suas famílias^{4,6}. No caso do tratamento sistêmico, o beta-bloqueador não seletivo propranolol é a primeira escolha¹¹. Apesar de as gêmeas apresentarem fatores de risco semelhantes, apenas a gemelar A necessitou de tratamento sistêmico com propranolol na dose de 2 mg/kg/dia devido às lesões em áreas que poderiam causar prejuízo funcional, como região cervical (comprometimento da via aérea e risco de ulceração) e palpebral (alteração visual). A gemelar B foi tratada com timolol tópico. Ambas as pacientes iniciaram o tratamento após 5 semanas de idade corrigida, que é o indicado na literatura¹².

CONCLUSÃO

A presença de manchas eritematosas, telangiectasias ou manchas anêmicas ao nascimento podem ser o primeiro sinal do surgimento de um HI. A avaliação de fatores de risco como sexo feminino, baixo peso ao nascer, gestação múltipla, parto prematuro, terapia com progesterona e história familiar é importante para que o pediatra pense no diagnóstico de HI e oriente os pais quanto à observação da evolução da lesão, uma vez que o prognóstico está diretamente relacionado com a introdução precoce do tratamento com betabloqueadores.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

As contribuições dos autores estão estruturadas de acordo com a taxonomia (CRediT) descrita abaixo:

Conceptualização, Investigação, Metodologia, Visualização & Escrita - análise e edição: Mariana Aparecida Pasa Morgan, Laura Serpa, Thaís Braga Cerqueira, Alice Andrade Gonçalves. Beatriz Carvalho, Aluhine Lopes Fatturi e Rafaela Moura de Oliveira. Administração do Projeto, Supervisão & Escrita - rascunho original: Mariana Aparecida Pasa Morgan, Laura Serpa, Thaís Braga Cerqueira e Alice Andrade Gonçalves. Validação & Software: Mariana Aparecida Pasa Morgan, Laura Serpa, Thaís Braga Cerqueira, Alice Andrade Gonçalves. Beatriz Carvalho, Aluhine Lopes Fatturi, Rafaela Moura de Oliveira, Vânia Oliveira de Carvalho e Kerstin Taniguchi Abagge. Curadoria de Dados & Análise Formal: Vânia Oliveira de Carvalho e Kerstin Taniguchi Abagge.

COPYRIGHT

Copyright© 2021 Pasa Morgan et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença *Creative Commons* Atribuição 4.0 Licença Internacional que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

REFERÊNCIAS

1. De Leye H, Saerens J, Janmohamed SR. News on infantile haemangioma. Part 1: clinical course and pathomechanism. *Clin Exp Dermatol*. 2021 Abr;46(3):473-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/ced.14502>.
2. Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF, Wargon O, Wong LF. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Dez;85(6):1379-92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.08.019>.
3. Castrén E, Salminen P, Vikkula M, Pitkäranta A, Klockars T. Inheritance Patterns of Infantile Hemangioma. *Pediatrics*. 2016 Nov;138(5):e20161623. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1623>.
4. Ding Y, Zhang JZ, Yu SR, Xiang F, Kang XJ. Risk factors for infantile hemangioma: a meta-analysis. *World J Pediatr*. 2020 Ago;16(4):377-84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00327-2>.
5. Eichenfield LF, Frieden IJ, Mathes EF, Zaenglein AL. *Neonatal and Infant Dermatology*. 3ª ed. Elsevier; 2015.
6. Greco MF, Frieden IJ, Drolet BA, Garzon MC, Mancini AJ, Chamlin SL, et al. Hemangioma Investigator Group. Infantile Hemangiomas in Twins: A Prospective Cohort Study. *Pediatr Dermatol*. 2016 Mar/Abr;33(2):178-83. DOI: <https://doi.org/10.1111/pde.12781>.
7. Kowalska M, Debek W, Matuszczak E. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Treatment. *J Clin Med*. 2021;10(20):4631. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10204631>.
8. Xu W, Zhao H. Management of infantile hemangiomas: Recent advances. *Front Oncol*. 2022;12:1064048. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1064048>.
9. Hemangioma Investigator Group, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr*. 2007 Mar;150(3):291-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.12.003>.
10. Gong X, Qiu T, Feng L, Yang K, Dai S, Zhou J, et al. Maternal and Perinatal Risk Factors for Infantile Hemangioma: A Matched Case-Control Study with a Large Sample Size. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Jul;12(7):1659-70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00756-4>.
11. Saerens J, de Leye H, Janmohamed SR. News on infantile haemangioma. Part 2: therapy and evaluation. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(3):480-6. DOI: <https://doi.org/10.1111/ced.14537>.
12. Gatts JE, Rush MC, Check JF, Samelak DM, McLean TW. Safety of propranolol for infantile hemangioma in infants less than five weeks corrected age. *Pediatr Dermatol*. 2022 Mai;39(3):389-93. DOI: <https://doi.org/10.1111/pde.14966>.

