

Síndrome de Kasabach-Merritt: tratamento clínico *versus* cirúrgico

Kasabach-Merritt syndrome: clinical vs. surgical treatment

Regina Moura¹, Marcone Lima Sobreira¹, Matheus Bertanha¹, Rodrigo Gibin Jaldin¹, Maria Madalena Silva¹, Lied Pereira¹, Bonifacio Katsunori Takegawa¹, Winston Bonetti Yoshida¹

Resumo

A síndrome de Kasabach-Merritt é uma associação de hemangioma capilar e trombocitopenia, que promove sangramentos com petéquias, equimoses e hematomas espontâneos. A conduta é tratar com corticoide, interferon alfa ou quimioterápicos. Apresentamos um caso de criança (com 1 ano e 9 meses anos de idade) com um hemangioma gigante desde a raiz da coxa até altura do joelho, e plaquetopenia. O tratamento foi iniciado com corticoterapia sem melhora do quadro, surgindo de forma espontânea pontos de sangramento intratumoral e cutâneo. Sem condições clínicas de receber vincristina e o interferon, foi feita a ressecção tumoral de urgência por extrema plaquetopenia e sangramento. A criança começou então a desenvolver um quadro séptico com hipotensão e isquemia do tecido residual. Diante deste quadro, configurou-se um desafio terapêutico que será objeto deste artigo.

Palavras-chave: Síndrome de Kasabach-Merritt; amputação; corticoides; hemangioma.

Abstract

Kasabach-Merritt syndrome is a combination of capillary hemangioma and thrombocytopenia that predisposes to bleeding with petechiae, ecchymosis and spontaneous bruising. Treatment is generally started with corticosteroids, interferon alpha or chemotherapy. We present the case of a child (aged 1 year and 9 months) with a giant hemangioma, from the root of the thigh to the knee, and thrombocytopenia. Treatment was started with corticosteroids, without improvement, and then intra-tumor and cutaneous bleeding appeared spontaneously. The patient's clinical condition precluded prescription of vincristine and interferon and emergency tumor resection was conducted because of extreme thrombocytopenia and bleeding. The child then began to develop sepsis with hypotension and ischemia of remnant tissues. This case presented a therapeutic challenge, which is the subject of this article.

Keywords: Kasabach-Merritt Syndrome; amputation; corticosteroids; hemangioma.

¹Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Janeiro 08, 2014. Aceito em: Maio 20, 2014.

O estudo foi realizado na Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Disciplina de Cirurgia Vascular, Serviço de Cirurgia Vascular e Endovascular, Hospital das Clínicas da FMB-UNESP, Botucatu (SP), Brasil.

■ INTRODUÇÃO

Hemangiomas são lesões congênitas comuns em recém-nascidos e nas crianças. São geralmente benignos e frequentemente regredem espontaneamente. No entanto, em 3 a 5% dos casos, podem ter complicações inerentes ao tamanho, ao envolvimento de órgãos vitais e à coagulopatia concomitante¹. A síndrome de Kassabach-Merritt é uma associação de hemangioma capilar e trombocitopenia, sendo composta por tumoração endurecida, que promove sangramentos associados a petéquias, equimoses e hematomas espontâneos². Esse quadro é composto de grandes hemangiomas, ou hemangioendoteliomas, que precisam ser tratados devido a plaquetopenias associadas e quadros de sangramento, que cursam com anemias graves e, por vezes, óbito³. As plaquetas são ativadas, com consumo secundário de fatores da coagulação. Este consumo contínuo de plaquetas e de fatores de coagulação, assim como o desencadeamento de fibrinólise, resulta em sangramentos intratumorais com conseqüente grande crescimento dos mesmos e persistência deste ciclo vicioso. A eventual formação de coágulos intratumorais explica, em parte, as remissões de sangramento ocasionais que ocorrem³.

O objetivo deste DESAFIO é mostrar evolução de um caso em que os tratamentos clínicos convencionais não resultaram na melhora do paciente, sendo necessário buscar alternativas.

■ PARTE I – A SITUAÇÃO

Criança recém-nascida apresentava hemangioma gigante desde a raiz da coxa até altura do joelho (Figura 1), associado com plaquetopenia ($58.000/\text{mm}^3$). Foi inicialmente tratada com corticoterapia (prednisona $4\text{mg}/\text{Kg}/\text{dia}$), havendo normalização da contagem de plaquetas ($100.000/\text{mm}^3$). Recebeu alta em boas condições clínicas e manteve o corticoide por quatro meses. Durante este período, apresentou várias infecções de vias respiratórias e o hemangioma começou apresentar sinais de regressão, com áreas esbranquiçadas na região central. Devido aos quadros repetidos de infecção, houve necessidade de suspender a corticoterapia e o hemangioma começou apresentar piora, com sangramentos no interior da lesão e queda das plaquetas. Neste momento, foi realizada avaliação cardiológica e introduzido o propranolol ($2\text{mg}/\text{kg}$).

A criança apresentou, durante o tratamento com propranolol, quadros de hipotensão e hipoglicemia, sendo necessária a retirada deste medicamento.

Foi indicada a contenção elástica na região da lesão e exame ultrassonográfico, que mostrou um sistema vascular profundo normal, aumento dos trajetos venosos infiltrados na região da musculatura, tecido celular subcutâneo e ausência de fistulas artério-venosas no hemangioma (Figura 2). Neste período, realizaram-se exames de ressonância nuclear magnética, que mostraram a invasão dos tecidos musculares e a extensão da lesão na coxa (Figura 3).

Com um ano e nove meses de idade, a criança apresentou aumento da lesão e queda de plaquetas entre 38.000 e $58.000/\text{mm}^3$, e neste momento ocorreram sangramentos nas lesões cutâneas, sendo estes intermitentes e em pouca quantidade. Foram colhidos exames laboratoriais, apresentando D - dímero de $5000\text{ug}/\text{L}$, fibrinogênio de $30\text{mg}/\text{dL}$ e discreta anemia associada ($\text{Hb}=29,5\%$; $\text{Hb}=9,6\text{g}/\text{dL}$ e glóbulos vermelhos de $2,81$ milhões/ mm^3).



Figura 1. Lesão hemangiomatosa em coxa direita.

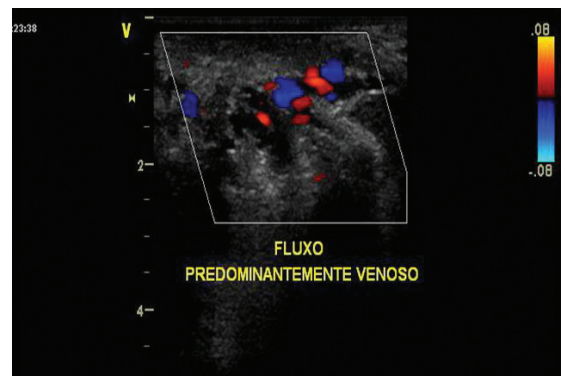


Figura 2. Exame de Duplex mostrando fluxo venoso dentro da lesão.

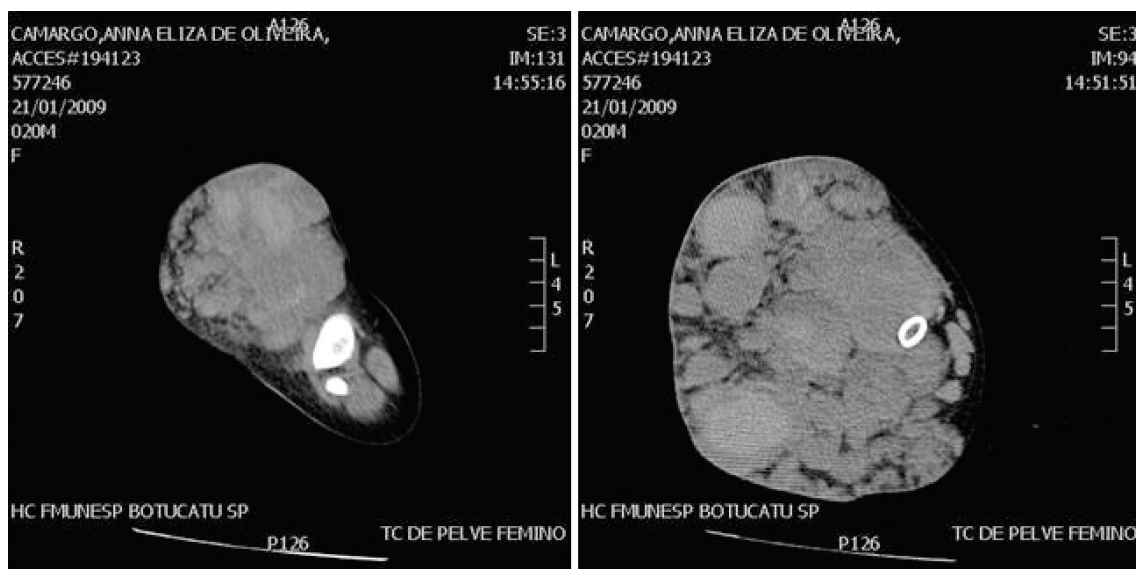


Figura 3. Exame de ressonância magnética mostrando áreas de lesão.

Optou-se por novo tratamento com corticoterapia, mas não houve melhora do quadro. O tumor hemangiomatoso começou a se tornar endurecido, com nova queda de plaquetas ($32.000/\text{mm}^3$) associada e piora da anemia. Além disso, alguns pontos mais frágeis da pele começaram a romper espontaneamente, com sangramento contínuo na pele, sendo a criança internada com quadro de hipovolemia e indicação de reposição de sangue. Neste período, foi tratada também com plasminogênio, sem obter melhora. Manteve sucessivos sangramentos espontâneos pela lesão tumoral e a contagem de plaquetas ficou em torno de $38000/\text{mm}^3$, o hematócrito de 31,6% e o fibrinogênio de $39,4 \text{ mg/dL}$.

As alternativas terapêuticas nesta situação seriam: manter terapia compressiva, prednisolona, alfa-interferon, vincristina, ciclofosfamida, drogas antifibrinolíticas ou antiplaquetárias, radioterapia localizada e embolizações, ou cirurgia de ressecção tumoral.

■ PARTE II - O QUE FOI FEITO

Durante a internação, a criança apresentou um quadro de varicela que dificultou o tratamento com todas estas drogas, incluindo as drogas quimioterápicas (interferon-alfa e vincristina, ou outros). Para coibir os focos de sangramento, foram feitas tentativas de hemostasia com vários pontos cirúrgicos no hemangioma, mas sem resolução, pois o sangramento se apresentava em jato e em grande

quantidade, caracterizando um regime de hipertensão local muito grande. A cada ponto, novos focos de sangramento surgiam, sem ter solução definitiva com este método.

Foram ministrados plasma fresco, crioprecipitados, plaquetas, antifibrinolítico (ácido tranexâmico-transamin) e concentrado de hemáceas, sem sucesso.

Após estas tentativas de diminuir o consumo das plaquetas e o sangramento sem sucesso, e em razão da gravidade da situação, optou-se pela ressecção tumoral de urgência, em situação extrema de plaquetopenia ($23.000/\text{mm}^3$) e sangramento.

A ressecção foi ampla, pois abrangeu pele, subcutâneo e boa parte da musculatura, ficando pouco tecido com má formação vascular visível. Não foi possível fechar primariamente a pele. Tentou-se, por quatro dias, realizar curativos nos tecidos expostos, mas a criança começou desenvolver um quadro séptico com hipotensão e isquemia dos tecidos residuais. Diante da gravidade do quadro clínico, optou-se por amputação do membro com desarticulação no nível da virilha.

Os resultados do exame anátomo-patológico mostraram um quadro compatível com hemangioma cavernoso gigante, com área de trombose recente, e associado linfangioma, os quais, associados aos dados clínicos, foram compatíveis com a Síndrome de Kasabach Merritt. No seguimento imediato, a criança evoluiu bem, com cicatrização da ferida cirúrgica (Figura 4). As plaquetas se normalizaram e restabeleceram-se os níveis de hematócrito. Em longo prazo, após um ano, a criança permaneceu com



Figura 4. Pós-amputação, já em fase de cicatrização.



Figura 5. Em fase de reabilitação com prótese.

boa evolução clínica, com protetização e fazendo programa de reabilitação (Figura 5). Recentemente, apresentou recidiva da lesão na cicatriz da amputação e está realizando tratamento com laser com sucesso. Houve, portanto, regressão das lesões das incisões e está se adaptando à prótese.

DISCUSSÃO

A síndrome de Kasabach-Merrit (SKM) não é uma complicação frequente das hemangiomatoses e, assim, são poucos os artigos sobre o tratamento desta síndrome, cujas recomendações são baseadas em relatos de casos ou de pequenas séries de casos⁴.

O diagnóstico deve ser baseado em manifestação clínica, com presença de hemangiomatose, e associação com trombocitopenia profunda e coagulopatia de consumo. A trombocitopenia costuma chegar a valores muito baixos ($< 20 \times 10^9$ plaquetas por litro). A coagulopatia de consumo pode ser confirmada por presença de hipofibrinogenemia e aparecimento de produtos de degradação da fibrina (dímero-D). Por este motivo, optou-se, neste caso, por acompanhamento das variações dos valores do dímero-D, para se acompanhar a gravidade deste processo ao longo do tratamento clínico. Após a remoção tumoral, não foi mais necessário tal acompanhamento. A confirmação diagnóstica deve ser feita por exames de imagem e histologia da lesão hemangiomatosa³. Os exames de ultrassom, tomografia computadorizada, ressonância magnética e angiografia digital são ferramentas importantes de diagnóstico³.

A terapia compressiva com bandagens ou compressão pneumática intermitente tem sido preconizada como coadjuvante^{5,6}, em especial nas lesões localizadas em extremidades, mas na situação

de SKM, a lesão hemangiomatosa pode estar dolorosa, tensa ou não ser passível de compressão. A radioterapia coadjuvante pode ser eficiente, mas pode levar a encurtamento de extremidades em longo prazo⁷.

Para compensar a perda sanguínea e de fatores da coagulação, preconiza-se equilibrar esta situação com plasma fresco (15 mL/kg), crioprecipitado (5-10 mL/kg) e concentrado de plaquetas (10-15 mL/kg). A reposição de sangue deve ser cuidadosa, para se evitar a sobrecarga cardíaca³.

Como abordagem primária, seria recomendada, desde que possível e factível, a ressecção do hemangioma ou sua embolização^{3,8}. Mas como, em geral, as lesões hemangiomatosas são muito extensas ou difusas, estas opções não são sempre possíveis. A embolização ou escleroterapia se tornou procedimento de risco, neste caso, uma vez que houve ampliação da abertura da pele e piora do sangramento em algumas tentativas feitas sem sucesso.

A primeira linha de tratamento clínico é com corticoides (esteroides). Recomenda-se uso de prednisona na dose de 2-3 mg/kg/dia⁸. Cerca de um terço dos pacientes não responde a esta primeira dosagem e, a critério do oncopediatra, doses maiores podem ser ministradas^{3,8}.

O alfa-interferon atua como agente antiangiogênico e antiproliferativo⁹. Cerca de metade dos pacientes costuma responder bem a este tratamento¹⁰. Devido ao risco de diplegia espástica em tratamentos de longo prazo, deve ser indicado somente por curtos períodos e em casos de risco de vida³.

Em casos extremos, a quimioterapia com vincristina¹¹⁻¹⁵, ciclofosfamida e/ou actinomicina pode ser uma opção, devendo ser acompanhada por especialista em oncopediatria.

O uso de anticoagulantes é controverso e o uso de antiplaquetários, menos incerto. No presente caso, o uso de anticoagulantes de qualquer tipo não seria apropriado, porque a paciente tinha plaquetopenia grave e estava recebendo reposição sanguínea constante, devido a sangramento contínuo pela lesão. Em situações diferentes de SKM, a ticlopidina e a pentoxifilina foram usadas com sucesso, mas sem a presença de sangramentos⁸. Quando a hipofibrinogenemia é o componente mais importante da coagulopatia associada, pode ser indicado o uso de antifibrinolíticos, como ácido tranexâmico e ácido epton amino caproico^{16,17}.

No presente caso, várias tentativas de conter o quadro de coagulopatia, sangramento e anemia foram infrutíferas e não restou outra opção senão a ressecção do hemangioma, seguida de amputação da extremidade como alternativa final de salvamento da criança.

Apesar da mutilação, evoluiu bem ao longo do tempo e teve processo de reabilitação bem sucedido, com integração social e afetiva.

■ CONCLUSÃO

Não é sempre que o tratamento clínico destas anomalias apresenta resposta satisfatória e, por vezes, medidas agressivas e invasivas de ressecção do tumor hemangiomaso podem representar a única solução, buscando-se, assim, o salvamento destes pacientes.

■ REFERÊNCIAS

- Hoeger PH, Helmke K, Winkler K. Chronic consumption coagulopathy due to an occult splenic haemangioma: Kasabach-Merritt syndrome. *Eur J Pediatr*. 1995;154(5):365-8. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02072104>. PMID:7641767
- Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura. *Am J Dis Child*. 1940;59(5):1063-70. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1940.01990160135009>.
- Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol*. 2001;112(4):851-62. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02453.x>. PMID:11298580
- el-Dessouky M, Azmy AF, Raine PA, Young DG. Kasabach-Merritt syndrome. *J Pediatr Surg*. 1988;23(2):109-11. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468\(88\)80135-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468(88)80135-0). PMID:3278084
- Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med*. 1999;341(3):173-81. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199907153410307>. PMID:10403856
- Sarihan H, Mocan H, Abeys M, Akyazici R, Cay A, Imamoğlu M. Kasabach-Merritt syndrome in infants. *Panminerva Med*. 1998;40(2):128-31. PMID:9689834.
- Mitsuhashi N, Furuta M, Sakurai H, et al. Outcome of radiation therapy for patients with Kasabach-Merritt syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(2):467-73. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)00140-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00140-5). PMID:9308952
- Enjolras O, Wassef M, Dosquet C, et al. Syndrome de Kasabach-Merritt sur angiome en touffes congénital. *Ann Dermatol Venereol*. 1998;125(4):257-60. PMID:9747263.
- Bustos Betanzo R, Campos Cerda L. [The use of interferon alfa in Kasabach-Merritt Syndrome]. *An Esp Pediatr*. 2002;56(6):582-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S1695-4033\(02\)77870-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1695-4033(02)77870-3). PMID:12042159
- Chang E, Boyd A, Nelson CC, et al. Successful treatment of infantile hemangiomas with interferon-alpha-2b. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997;19(3):237-44. <http://dx.doi.org/10.1097/00043426-199705000-00011>. PMID:9201147
- Canatan D, Aydın MA, Kuybulu AE, Boyacı A, Koca T. Successful use of vincristine in the management of Kasabach-Merritt Phenomenon. *S.D.Ü. Týp Fak. Derg*. 2012;19(2):55-58.
- Fawcett SL, Grant I, Hall PN, Kelsall AW, Nicholson JC. Vincristine as a treatment for a large haemangioma threatening vital functions. *Br J Plast Surg*. 2004;57(2):168-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2003.11.003>. PMID:15037175
- Fernandez-Pineda I, Lopez-Gutierrez JC, Ramirez G, Marquez C. Vincristine-ticlopidine-aspirin: an effective therapy in children with Kasabach-Merritt phenomenon associated with vascular tumors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010;27(8):641-5. <http://dx.doi.org/10.3109/08880018.2010.508299>. PMID:20863161
- Traivaree C, Lumkul R, Torcharus K, Krutuecho T, Sriphaisal T. Outcome of Kasabach-Merritt phenomenon: the role of vincristine as monotherapy: report of a case. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(Suppl 5):S181-5. PMID:22934467.
- Watanabe Y, Onuma M, Looi CY, et al. Vincristine-resistant Kasabach-Merritt phenomenon successfully treated with low-dose radiotherapy. *Int J Hematol*. 2011;93(1):126-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-010-0740-4>. PMID:21161618
- Colvin BT. Management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol*. 1998;101(Suppl 1):15-7. PMID:9607737.
- Cabrera, HN; Savoia, J; Dibar, E; Boffi, A. Síndrome de Kasabach-Merritt (Tumor vascular trombocitopeniante). *Rev Argent Dermatol*. 1981, 62:177-81.

Correspondência

Regina Moura
Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Faculdade de Medicina
de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de
Botucatu
Distrito de Rubião Júnior, s/n
CEP 18618-000 – Botucatu (SP), Brasil
Tel.: (14) 38157428
E-mail: rmoura@fmb.unesp.br

Informações sobre os autores

RM - Professora Assistente Doutora da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP) e Responsável pelo Ambulatório de Má Formação Vascular
MLS - Professor Assistente da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu-SP, Brasil.
MB - Professor Assistente da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu-SP, Brasil.
RGJ - título de Especialista em Cirurgia Vascular, Angiorradiologia e Cirurgia Endovascular e Ecografia Vascular com Doppler, Cirurgia Vascular e Endovascular do Hospital das Clínicas de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu-SP, Brasil.
MMS - Professora Assistente da Disciplina de Cirurgia Plástica da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu-SP, Brasil.
LP - Médica contratada do Serviço de Oncologia Pediátrica e Responsável por este Serviço de Oncologia no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu-SP, Brasil.
BKT - Professor Assistente Doutor da Cirurgia Pediátrica, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu-SP, Brasil.
WBY - Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu-SP, Brasil.

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: RM
Análise e interpretação dos dados: RM, RGJ
Coleta de dados: BKT, MMS, LP, MLS
Redação do artigo: RM, WBY, MB
Revisão crítica do texto: RGJ, WBY
Aprovação final do artigo*: RM
Análise estatística: N/A
Responsabilidade geral do estudo: RM

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.