

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

LUCIANA DOS SANTOS PINTO

MARIANA ALVES PINHEIRO

**SÍNDROME DE KASABACH-MERRITT: ESTUDO CLÍNICO
RETROSPECTIVO E DESAFIO TERAPÊUTICO**

Duque de Caxias

2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

LUCIANA DOS SANTOS PINTO

MARIANA ALVES PINHEIRO

**SÍNDROME DE KASABACH-MERRITT: ESTUDO
CLÍNICO RETROSPECTIVO E DESAFIO
TERAPÊUTICO**

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de
Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a
conclusão do Curso de Medicina.

**Orientador: Professor Bruno Eduardo Moraes
Nunes**

Duque de Caxias

2022

Ficha Catalográfica

(enviado pela Biblioteca)

Se não conseguir incluir aqui, pode enviar em separado por e-mail.

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

LUCIANA DOS SANTOS PINTO

MARIANA ALVES PINHEIRO

**SÍNDROME DE KASABACH-MERRITT: ESTUDO CLÍNICO
RETROSPECTIVO E DESAFIO TERAPÊUTICO**

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2022

Duque de Caxias

2022

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho primeiramente a Deus que nos deu toda força para estarmos aqui hoje, as nossas famílias, pois sem elas nada disso seria possível, aos nossos amigos que por tantas vezes nos levantaram nessa longa caminhada e aos nossos queridos professores que nos deram base para que pudéssemos nos tornar as melhores médicas possíveis.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente queria agradecer a Deus que me forneceu as ferramentas para que hoje eu pudesse me formar em medicina, profissão que tanto me completa. Também gostaria de agradecer aos meus pais, Leila e Anibal, por tudo que sempre fizeram para que eu pudesse estar aqui hoje, vocês são a minha base e eu amo vocês. A minha namorada, Dra. Ana Paula Tavares, pois de longe foi a pessoa que mais me incentivou a largar tudo e fazer medicina, mostrando sempre o lado bom e ruim, eu te amo. As minhas amigas que durante todos esses anos estiveram ao meu lado rindo, chorando, estudando, curtindo...como vocês foram importantes nessa trajetória, vocês foram, são e sempre farão parte da minha vida, pois acredito que nada seja por acaso e que almas simplesmente se conectam como um grande quebra cabeça, amo muito vocês!!!

Luciana dos Santos Pinto

Um agradecimento em primeiro lugar a Deus, por ter nos dado forças para chegar até a conclusão desta caminhada. A chegada do trabalho de conclusão de curso era um pensamento frequente durante a jornada da faculdade de medicina e hoje somente podemos estar aqui presentes graças a Ele! Agradeço a minha família, que nunca mediram esforços para estarem comigo nessa longa caminhada! Um agradecimento em especial aos meus pais, Luciano (*in memoriam*) e Solange, meus alicerces, meus maiores incentivadores, vocês me mostraram o significado do amor e da família, sou feliz por ter nascido nesse lindo lar! A minha irmã, minha alma gêmea, eu te amo, sem você não sou nada! Aos meus queridos amigos, como a vida se tornou mais fácil com vocês ao lado... obrigada por estarem comigo em momentos de felicidade e de tristeza, vocês também são parte de mim, a família que eu escolhi, amo vocês!

Mariana Alves Pinheiro

*“ Viver é acalentar sonhos e esperanças, fazendo da fé a
nossa inspiração maior. É buscar nas pequenas coisas, um
grande motivo para ser feliz!”*

Mario Quintana

RESUMO

Introdução: A síndrome de Kasabach-Merritt é uma associação de hemangiomas capilares e trombocitopenia, resultado de uma complicação de tumores vasculares. Com os anos, a associação ganhou novas combinações, sendo caracterizado pela combinação de tumor vascular, trombocitopenia, anemia hemolítica e coagulopatia consumptiva. Essa tumoração normalmente se encontra endurecida e promove sangramentos associados a petéquias, equimoses e hematomas espontâneos. **Objetivos:** Identificar abordagens terapêuticas e, em consequência disso, realizar estudo para constatar o benefício frente à condição clínica do paciente. **Métodos:** Revisão não sistemática da literatura nos últimos anos para realização do estudo cronológico da doença. **Resultados:** Constatou-se que a primeira alternativa de tratamento é o uso de corticoide pelo menor custo. A segunda linha de escolha é o alfa interferon pelo efeito antiproliferativo e antiangiogênico, mas que, apesar de apresentar melhora significativa, apresenta importantes efeitos adversos. Em casos extremos, quimioterápicos são recrutados para o tratamento. **Conclusões:** Por se tratar de uma rara complicação das hemangiomatoses, não existe uma literatura conclusiva sobre o tipo de tratamento adequado. Sendo assim, as atuais recomendações são baseadas simplesmente em relato de casos.

Palavras chave: Síndrome de Kasabach-Merritt; hemangioma; trombocitopenia.

ABSTRACT

Background: Kassabach-Merritt syndrome is a combination of capillary hemangioma and thrombocytopenia, result of a complication of vascular tumors.. Over the years, the association gained new combinations, being characterized by the combination of vascular tumor, thrombocytopenia, hemolytic anemia and consumptive coagulopathy. This tumor is usually hardened and promotes bleeding associated with petechiae, ecchymosis and spontaneous hematomas. **Objectives:** Identify therapeutic approaches and, as a result, carry out a study to verify the benefit in the face of the patient's clinical condition. **Methods:** Non-systematic review of the literature in recent years to carry out a chronological study of the disease. **Results:** It was found that the first treatment alternative is the use of corticosteroids at the lowest cost. The second line of choice is alpha interferon for its antiproliferative and antiangiogenic effect, but which, despite showing significant improvement, has important adverse effects. In extreme cases, chemotherapy agents are recruited for treatment. **Conclusions:** Because it is a rare complication of hemangiomatosis, there is no conclusive literature on the type of appropriate treatment. Therefore, current recommendations are based simply on case reports.

Keywords: Kassabach-Merritt syndrome; hemangioma; thrombocytopenia.

LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS

CIVD Coagulação intravascular disseminada

KHE Kaposiforme hemangioendotelioma

PTT Púrpura trombocitopênica trombótica

RM Ressonância magnética

SKM Síndrome Kasabach-Merritt

TC Tomografia computadorizada

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Perna com Kaposiforme hemangioendotelioma, lesão associada à Síndrome de Kasabach-Merritt.	17
Figura 2: Parte de trás de um braço mostrando o hematoma típico associado à Síndrome de Kasabach-Merritt.	17
Figura 3: Lesão hemangiomatosa na coxa direita.	18
Figura 4: Comportamento da contagem de plaquetas e valores de fibrinogênio de acordo com cada modalidade terapêutica. Iniciou-se propranolol mais esteroide no dia 5, vincristina no dia 14 e sirolimus no dia 45.	23

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
REFERENCIAL TEÓRICO	15
OBJETIVOS	19
GERAL.....	19
ESPECÍFICOS	19
MATERIAIS E MÉTODOS.....	20
RESULTADOS	21
CORTICOIDE.....	21
INTERFERON.....	22
QUIMIOTERÁPICOS	23
EMBOLIZAÇÃO TRANSARTERIAL	24
DISCUSSÃO	25
CONCLUSÃO.....	28

INTRODUÇÃO

O fenômeno Kasabach-Merritt (KMP), descrito pela primeira vez em 1940, é uma rara, mas com risco de vida, coagulopatia da infância que apresenta trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e coagulopatia consumível no cenário de um tumor vascular em rápida expansão. Está exclusivamente associado com os tumores vasculares kaposiform hemangioendothelioma (KHE) e angioma tufo (TA), que existem ao longo do mesmo espectro neoplásico. (LEWIS & VAIDYA, 2022)

Trata-se de uma coagulopatia da infância rara que ocorre exclusivamente como uma complicação dos tumores vasculares hemangioendotelioma kaposiforme e angioma em tufo. Esses, têm potencial de malignidade intermediário pois são localmente agressivos, entretanto, não são conhecidos por serem metastáticos. (LEWIS & VAIDYA, 2022)

Sua fisiopatologia não está bem determinada em nossa literatura, presume-se que seja o rápido consumo de plaquetas e fibrinogênio nos capilares do hemangioma constitui a raiz da coagulação intravascular disseminada (CIVD), causa principal de óbito dos pacientes acometido. A apresentação clínica caracteriza-se por presença de hemangiomas cutâneos isolados ou múltiplos e, em sua maioria, localizados em extremidades. Alguns pacientes possuem formas viscerais (fígado, baço, pulmão, cérebro e intestino). Assim, a presença das lesões em tais órgãos sempre devem ser pesquisadas por meio de TC ou ressonância magnética de crânio, tórax e abdome. Quando os hemangiomas cutâneos não estão presentes, deve-se procurar por hemangiomas viscerais diante de quadro de coagulopatia. (MUKAI *et al*, 2008)

Quanto ao seu diagnóstico, este deverá ser realizado com base em manifestações clínicas com presença de hemangiomatose juntamente com uma avaliação laboratorial, a qual encontraremos uma trombocitopenia profunda e uma coagulopatia de consumo. (MOURA *et al*, 2014)

Em relação ao tratamento, baseia-se no suporte e no manejo do tumor subjacente com administração de corticoides, interferon alfa ou quimioterápicos em casos extremamente graves, além de terem sido utilizadas outras medidas terapêuticas atualmente, como embolização transarterial. (MAMED, SILVA, CUNALI, 2016)

A escassez de informações literárias acerca desta doença tão agressiva, torna de suma importância essa revisão literária porque, por mais que tal fenômeno seja raro, suas complicações podem ser extremamente nocivas sendo por vezes necessária inclusive a realização de amputações como última opção por falta de melhora clínica. E como tal fenômeno atinge majoritariamente crianças em fase pré-escolar, uma possível amputação por exemplo modificaria completamente suas respectivas qualidade de vida.

Diante do exposto acima, um diagnóstico juntamente com um tratamento precoce podem ser cruciais no prognóstico e na sobrevida do paciente, pois em grande parte tornam-se favoráveis havendo uma melhora clínica e evitando assim possíveis complicações que podem levar a morte como a hemorragia.

REFERENCIAL TEÓRICO

A síndrome de Kasabach-Merritt é uma síndrome rara e corresponde em média a 1% dos tumores vasculares ocorridos na infância e tem como predomínio mais frequente a faixa pediátrica, principalmente durante as primeiras 5 semanas de vida, com prevalência maior no sexo feminino, entre caucasianos e prematuros. Sua fase proliferativa perdura por meses, se estendendo até os 18 meses de idade, quando a maioria começa a involuir ou, simplesmente aparecer mais tarde na infância, conforme a malformação vascular cresce. Esta pode estar associada ao hemangioendotelioma Kaposiforme (90%), como também ao hemangioma congênito e infantil, além do seu desenvolvimento de forma isolada. (ARAÚJO *et al*, 2020)

Tal síndrome apresenta-se com trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e coagulopatia consumível no cenário de um tumor vascular em rápida expansão e que está exclusivamente associado com os tumores vasculares kaposiforme hemangioendotelioma (KHE) e angioma em tufo. Normalmente tal tumoração encontra-se endurecida e promove sangramentos associados a petéquias, equimoses e hematomas espontâneos. (LEWIS & VAIDYA, 2022)

Fisiopatologicamente, embora a literatura não tenha precisão, estudos estimam que tanto o hemangioendotelioma quanto o angioma em tufo possuem uma arquitetura vascular complicada que provavelmente contribuem para os mecanismos fisiológicos deste fenômeno. As plaquetas são ativadas, com consumo secundário de fatores da coagulação. Esse consumo contínuo de plaquetas e de fatores de coagulação, assim como o desencadeamento de fibrinólise, resulta em sangramentos intratumorais com consequente grande crescimento dos mesmos e persistência deste ciclo vicioso. A eventual formação de coágulos intratumorais explica, em parte, as remissões de sangramentos ocasionais que ocorrem em pacientes portadores dessa síndrome.. (MOURA *et al*, 2014) O Hemangioendotelioma Kaposiforme (HK) é um tumor vascular raro, podendo ser cutâneo e/ou visceral, possui características histológicas benignas, porém com alta mortalidade na ausência de tratamento e pode estar associado a Síndrome de Kasabach-Merritt (SKM). (MAMEDE, SILVA, CUNALI, 2016)

Sua fisiopatologia não está bem determinada em nossa literatura, presume-se que seja o rápido consumo de plaquetas e fibrinogênio nos capilares do hemangioma constitui a raiz da coagulação intravascular disseminada (CIVD), causa principal de óbito dos pacientes

acometido. Sua apresentação clínica caracteriza-se por presença de hemangiomas cutâneos isolados ou múltiplos e, em sua maioria, localizados em extremidades. Alguns pacientes possuem formas viscerais (fígado, baço, pulmão, cérebro e intestino). Assim, a presença das lesões em tais órgãos sempre devem ser pesquisadas por meio de TC ou ressonância magnética de crânio, tórax e abdome. Quando os hemangiomas cutâneos não estão presentes, deve-se procurar por hemangiomas viscerais diante de quadro de coagulopatia pois estes são capazes de atingir o fígado, baço, pulmão, cérebro e intestino. (MUKAI *et al*, 2008)

Seu quadro é composto principalmente por grandes hemangiomas, ou hemangioendoteliomas, que precisam ser tratados devido a plaquetopenias associadas e quadros de sangramento, que cursam com anemias graves e, por vezes, óbito. (MOURA *et al*, 2014). Sua apresentação clínica mais característica é uma placa mal delimitada, de coloração violácea, dura e que se expande centrifugamente, como uma equimose. O paciente que é detentor de tal síndrome, pode apresentar hepatoesplenomegalia devido sequestro de plaquetas ou lesões intracavitárias e pode haver derrame pericárdico secundário a anemia. (MAMEDE, SILVA, CUNALI, 2016)

As crianças portadoras apresentam, ao nascimento ou nas primeiras semanas de vida, massas infiltradas, firmes, vermelho-violáceas, que acometem a cabeça, tronco ou membros. A lesão cresce rapidamente, adquire consistência endurecida, lenhosa e torna-se hemorrágica e brilhante. Inicialmente a hemorragia restringe-se à área do hemangioma, mas em seguida pode disseminar-se. No quadro inicial, a trombocitopenia e a coagulopatia de consumo não são proeminentes, entretanto, conforme o hemangioma cresce, os lactentes tendem a piorar. O aparecimento de petéquias e sangramento franco é o sintoma inicial que, normalmente, leva à suspeita diagnóstica e à abordagem terapêutica. (MUKAI *et al*, 2008)

O tratamento consiste em cuidados de suporte e corticoterapia como tratamento de primeira linha até a resolução dos sintomas. Quando o corticoide não se mostra tão efetivo o tratamento é então conduzido para segunda linha de tratamento, interferon alfa, que, apesar de apresentar melhora significativa, apresenta importantes efeitos adversos. Também pode ser feita a associação com alguns quimioterápicos (MAMEDE, SILVA, CUNALI, 2016), entretanto, estes devem ser utilizados apenas em casos extremos e devendo ser acompanhada por especialista em oncopediatria. (MOURA *et al*, 2014) O tratamento cirúrgico, com a ressecção completa do hemangioma, é indicado para a resolução da plaquetopenia e da CIVD não responsivas ao tratamento conservador. (MUKAI *et al*, 2008)

Já o diagnóstico deste fenômeno requer avaliação laboratorial e identificação de um tumor vascular subjacente. Tal avaliação laboratorial deve incluir uma contagem completa de sangue, painel de coagulação e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT). (LEWIS & VAIDYA, 2022) Sua confirmação diagnóstica deve ser feita por exames de imagem e histologia da lesão hemangiomatosa. Os exames de ultrassom, tomografia computadorizada, ressonância magnética e angiografia digital são ferramentas importantes de diagnóstico. (MOURA *et al*, 2014)

Figura 1: Perna com Kaposiforme hemangioendotelioma, lesão associada à Síndrome de Kasabach-Merritt.



Figura 2: Parte de trás de um braço mostrando o hematoma típico associado à Síndrome de Kasabach-Merritt.



Figura 3: Lesão hemangiomatosa na coxa direita.



OBJETIVOS

GERAL

O objetivo geral é identificar as principais abordagens terapêuticas as quais são utilizadas para síndrome de Kasabach-Merritt e, a partir dessa informação, realizar um estudo em que realmente possa ser constatado o benefício à condição clínica do paciente portador da doença.

ESPECÍFICOS

1. Apresentar por meio dos artigos obtidos as propostas terapêuticas presentes utilizadas, para que seja possível a ampliação do conhecimento de uma linha de tratamento resolutive, avaliando se determinada medicação é capaz de obter efeito de melhora ou, se é mais pertinente adotar outros métodos terapêuticos como medida inicial, também no âmbito farmacológico.
2. Correlacionar o tratamento de escolha com seu risco-benefício ao paciente, haja vista seus significativos eventos adversos encontrados na revisão literária.
3. Avaliar pelos dados já publicados na literatura, o quanto os novos recursos podem interferir na qualidade de vida do paciente, seja no âmbito social, econômico e/ou clínico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho consistirá na apresentação de uma revisão não sistemática da literatura sobre a síndrome de Kasabach-Merritt, condição rara caracterizada pela correlação entre hemangioma e trombocitopenia, em que existem estudos pouco aprofundados acerca do tema, em conjunto com uma escassa definição de um tratamento terapêutico.

Para contribuição deste, será realizada uma coleta de dados de artigos científicos na literatura médica global referente ao tema nas plataformas Pubmed® (National Library of Medicine), Scielo (Scientific Eletronic Library Online), UptoDate® e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), entre os anos de 1988 a Janeiro de 2022. Serão coletados os artigos mais relevantes sobre a síndrome para que possa ser feito um estudo cronológico do entendimento desta patologia ao longo das décadas.

RESULTADOS

Para compor este estudo clínico retrospectivo foram selecionados 16 estudos observacionais, nos idiomas português, inglês e espanhol publicados a partir de 1998, até janeiro de 2022. Nesses estudos foram observados uma gama de experimentos com medicações em busca de uma resolução para os quadros clínicos vigentes. Desses, apresentaram-se estudos com métodos terapêuticos, como o propranolol e medidas de suporte; 7 estudaram o uso de corticoterapia como primeira escolha de tratamento; 2 estudaram interferon; 3 estudaram quimioterápicos, além de 2 novos estudos em análise com o uso de embolização transarterial.

CORTICOIDE

Mukai A. O. 2008, descreveu o caso em São Paulo de um lactente jovem de 45 dias de vida com o aparecimento de nodulações em tronco e membros, evoluindo rapidamente com coagulopatia de consumo e chegando a plaquetas de $28.000/\text{mm}^3$. À tomografia computadorizada revelou condensações parenquimatosas intra e extra pulmonares, compatíveis com hemangiomas, que se complicaram para SKM em consequência de hemangioma kaposiforme. Foi iniciado terapia de suporte e tratamento conservador com corticoide, Dexametasona de 1mg/kg/dia . Após 20 dias de internação na unidade intensiva pediátrica, encontrava-se em bom estado geral, em processo de remissão dos hemangiomas e normalização dos exames laboratoriais. Recebe alta em uso de Prednisona de 2mg/kg/dia , com acompanhamento ambulatorial e laboratorial semanalmente.

Osman N.M. 2013, relata o caso de uma criança de 2 meses e meio da Arábia Saudita com história de obstrução nasal, desconforto respiratório, associada a equimose periorbitária bilateral e hemorragia subconjuntival bilateralmente aparente. As investigações laboratoriais revelaram trombocitopenia ($9.000/\text{mm}^3$). A paciente estava estável sem sinais de sangramento ativo. Após medidas de suporte com várias transfusões de plaquetas, foi realizado ciclo de comprimidos de Prednisolona de 4mg/kg/dia por 4 dias, depois 2mg/kg/dia , mas a contagem de plaquetas permaneceu muito baixa. A mesma desenvolveu um quadro de desconforto respiratório grave, que posteriormente a um exame de laringoscopia mostrou hemangioma na

laringe, fechando o diagnóstico de SKM. Foi usada a primeira linha (corticoterapia) para tratamento.

Moura R. 2014, realizou um estudo em São Paulo do caso de uma criança recém-nascida com suspeita de Síndrome de Kasabach-Merritt, devido ao quadro de plaquetopenia e presença de extenso hemangioma em membro inferior direito. Foi iniciado tratamento com corticoterapia, Prednisona de 4mg/kg/dia, havendo normalização da contagem de plaquetas (antes de 58.000/mm³ para 100.000/mm³), tendo sido mantido por quatro meses após o diagnóstico. Entretanto, após repetidos quadros de infecção de vias respiratórias e o hemangioma apresentar regressão, houve a necessidade de suspensão do corticóide. Em razão da plaquetopenia, não podia receber interferon e quimioterápicos. Optou-se por nova abordagem com corticoterapia, mas não houve melhora do quadro, com nova queda de plaquetas (32.000/mm³), associado a piora da anemia. Após tentativas de reduzir o consumo de plaquetas e o sangramento sem sucesso, e em razão da gravidade do caso, optou-se pela ressecção tumoral de urgência. Entretanto, por não ser possível o fechamento da pele e pelo quadro séptico em vigência, a amputação do membro foi realizada. No seguimento imediato, a criança evoluiu progressivamente.

INTERFERON

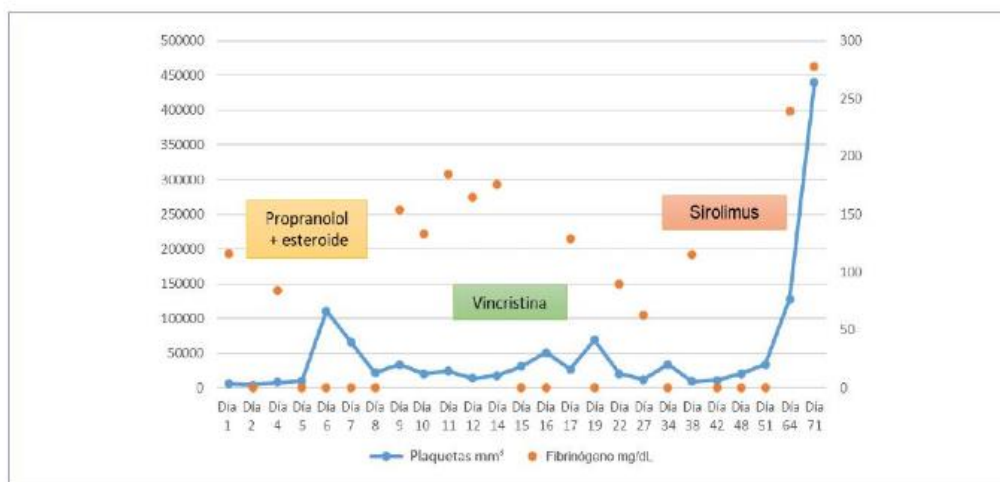
Sarihan H. 1998, realizou um estudo que avaliou quatro crianças com SKM na Turquia. Dois dos quatro pacientes foram tratados previamente com esteróides sem sucesso e um paciente morreu devido a coagulopatia intravascular disseminada. Os três pacientes foram tratados com interferon alfa-2a e compressão, mostrando-se eficazes no tratamento.

Mamede P.D. 2016, descreveu caso de hemangioendotelioma kaposiforme em palato, associado a SKM em paciente de 2 anos de idade. Iniciou tratamento com Prednisona 1mg/kg/dia, porém durante a corticoterapia apresentou recidiva. Recebeu novamente tratamento com corticoide, Metilprednisolona 1mg/kg/dia, que posteriormente foi trocada por Prednisona 20mg/dia, evoluindo com estabilização hemodinâmica e discreta remissão do tumor sendo associado interferon alfa. Evoluiu com Síndrome de Cushing após cerca de 3 anos de corticoterapia, sem sucesso no desmame do corticoide. Meses após, evoluiu com nova SKM, sendo associado ao corticoide o interferon alfa. O paciente apresentou boa resposta terapêutica, recebendo alta com Prednisona 20mg/dia e Interferon alfa 3.000.000 UI, três vezes por semana.

QUIMIOTERÁPICOS

Gomez-Villegas C.P. 2021 relatou na Colômbia o caso de um paciente de 3 meses de idade com hemangioendotelioma kaposiforme (HEK) com aprisionamento de plaquetas, a SKM. Na admissão da internação apresentava plaqueta de $7.000/\text{mm}^3$. O tratamento foi iniciado com metilprednisolona na dose de $1,6 \text{ mg/kg/dia}$ e propranolol na dose de $0,5 \text{ mg/kg/dia}$ com titulação subsequente até uma dose máxima de 3 mg/kg . O paciente apresentou deterioração clínica, necessitando de suporte ventilatório invasivo. Optou-se por adicionar vincristina na dose de $0,05 \text{ mg/kg}$ semanalmente. Com doença refratária ao manejo de primeira linha (corticosteróides, propranolol, vincristina), sem possibilidade de controle local, optou-se por manejar a segunda linha, feita com sirolimus na dose de 1 mg/m^2 a cada 24 horas. Após uma semana com sirolimus, houve controle local, bem como aumento na contagem de plaquetas. Decidiu-se suspender a vincristina e esteróides e permanecer com a monoterapia com sirolimus. O mesmo não apresentou remissão do quadro em seguida ao tratamento.

Figura 4: Comportamento da contagem de plaquetas e valores de fibrinogênio de acordo com cada modalidade terapêutica. Iniciou-se propranolol mais esteroide no dia 5, vincristina no dia 14 e sirolimus no dia 45.



EMBOLOGIZAÇÃO TRANSARTERIAL

Wang Y. 2021 avaliou na China o curso clínico de 11 recém-nascidos com SKM submetidos a embolização transarterial, na qual 8 pacientes apresentavam hemangiomas cutâneos (uma face direita, um orofaringe, um braço esquerdo, dois dorsais, um lombar esquerdo, um membro inferior direito e um coxa direita) e 3 pacientes apresentavam hemangiomas hepáticos. Todos obtiveram mais de 80% de desvascularização de suas lesões sem complicação maior. A contagem de plaquetas e perfil de coagulação atingiram sua normalidade entre 18 a 28 dias após o tratamento.

Um estudo também realizado por Wang Y. 2021 avaliou entre janeiro de 2016 a dezembro de 2020 16 neonatos, com idades de 1 hora a 10 dias na admissão, todos apresentando graus variados de trombocitopenia e distúrbios de coagulação. Todos receberam tratamento com glicocorticoide, em que 7 apresentaram resposta, entre os quais 4 apresentaram recorrência. Dos recorrentes, 3 receberam 4 semanas de tratamento com sirolimus, o qual apenas 1 apresentou redução significativa no volume tumoral (58,8%) ou aumento na contagem de plaquetas. Foi combinado junto ao tratamento dos outros 2 pacientes a embolização arterial de bleomicina, atingindo redução do volume tumoral ($43,7 \pm 0,4$), com contagem de plaquetas e função de coagulação voltando ao normal. Após 4 semanas de embolização arterial com bleomicina isolada para 4 neonatos, o volume do tumor foi reduzido em ($52,0 \pm 3,4$)%, associado a normalização da plaquetopenia e função de coagulação.

DISCUSSÃO

A síndrome de Kasabach-Merritt foi descrita pela primeira vez em 1940 por Haig Haigouni Kasabach e Katharine Krom Merritt, sendo resultado da associação de um gigante hemangioma com coagulação intravascular consumptiva localizada causando trombocitopenia e hipofibrinogenemia. Estima-se que o rápido consumo de plaquetas e fibrinogênio nos capilares do hemangioma constitui a raiz da coagulação intravascular disseminada (CIVD), causa principal de óbito dos pacientes acometidos. A estratégia deste estudo de revisão não sistemática acerca do tema conduz aos tratamentos terapêuticos feitos desde relatos de casos de 1988 até o ano de 2022. Como resultado, as novas terapias implementadas têm trazido mudanças significativas no curso da doença, visto que estão apresentando resolução completa da doença, antagônico a alguns relatos apresentados em que resultou na morte de alguns pacientes.

Patologicamente, a síndrome de Kasabach-Merritt parece se desenvolver mais frequentemente como resultado de um hemangioendotelioma kaposiforme ou hemangioma em tufo, em vez de um hemangioma simples – estudos demonstram existir escassos relatos de hemangioendoteliomas kaposiformes sem a síndrome de Kasabach-Merritt. Os hemangioendoteliomas kaposiformes são tumores vasculares raros tipicamente solitários, no qual aproximadamente 50% das lesões cutâneas são visíveis ou detectáveis ao nascimento ou em lactentes jovens. Eles se desenvolvem como uma massa elevada, de consistência dura, dolorosa em tecidos moles dos membros, cabeça e pescoço ou retroperitônio (localização extracutânea mais acometida). Alguns pacientes possuem formas viscerais (fígado, baço, pulmão, cérebro e intestino). Logo, a presença das lesões em tais órgãos deve ser pesquisada por meio de tomografia computadorizada ou ressonância magnética, diante de quadro de coagulopatia. Eles não causam metástase, mas podem desencadear sérios problemas de saúde devido ao seu crescimento local, insuficiência cardíaca ou devido a síndrome de Kasabach-Merritt.

Após a fase proliferativa dos hemangiomas, baseados no período pós-natal até cerca de 18 meses de vida, começam a involução e desaparecem entre 5 a 8 anos em 70% dos casos. Pela síndrome de Kasabach-Merritt se tratar de uma complicação vascular grave, o reconhecimento precoce de sua apresentação clínica, laboratorial e exames de imagem auxiliam no tratamento e prognóstico, haja vista que quanto maior o tamanho da lesão, maior

a porcentagem de complicações e, conseqüentemente, de mortalidade. A taxa geral de mortalidade está entre 12 a 50%, com óbitos ocorrendo por hemorragia grave relacionada à coagulação intravascular disseminada, invasão local de estruturas vitais, insuficiência cardíaca de alto débito, falência de múltiplos órgãos ou sepse.

A síndrome de Kasabach-Merritt não é uma patologia frequente, sendo assim, são poucos os relatos de casos e artigos que descrevem bem seu plano terapêutico. Desde o descobrimento da doença, alternativas medicamentosas foram realizadas, os quais atualmente são utilizados como de primeira linha, segunda linha e outros métodos, quando não resolutivos pelos tratamentos anteriormente. Ainda em curso estão estudos acerca de novas terapias medicamentosas que podem ser utilizadas de forma rápida e resolutiva para a doença em questão.

O tratamento da patologia visa envolver o tumor para prevenir morbidade, mortalidade ou resposta a um evento com risco de vida. Historicamente, a primeira linha de tratamento tem sido corticosteróides sistêmicos em altas doses. No entanto, até dois terços das lesões não respondem aos corticosteróides ou recidivam rapidamente quando o tratamento é descontinuado. Outras tentativas terapêuticas foram usadas como alternativas que apresentaram resultados variáveis, como o uso de interferon alfa 2a e 2b e de agentes quimioterápicos

Para os pacientes que respondem à corticoterapia, a resposta clínica geralmente é observada dentro de duas semanas. Após isso, os esteróides devem ser reduzidos lentamente. Se a regressão não puder ser alcançada, observada em aproximadamente até dois terços dos pacientes, vincristina e inibidores de mTOR, como sirolimus, podem ser usados. De acordo com as novas recomendações, a combinação de esteróides e vincristina seria utilizada como terapia de primeira linha, com monoterapia com esteroides recomendada se a vincristina não estiver prontamente disponível. Os recém-nascidos com a SKM, que não são sensíveis aos glicocorticóides, podem obter um bom efeito curativo também através da embolização arterial, podendo ou não estar associados ao tratamento com sirolimus.

Para pacientes que não responderam a corticoterapia, o uso do interferon alfa também é vista como uma escolha terapêutica. Ele é um imunomodulador que limita a angiogênese, basicamente reduzindo o fator de crescimento do fibroblasto e inibindo o fator de crescimento endotelial, sendo evitado em lactentes menores de 1 ano, devido seus efeitos adversos no sistema nervoso central (seu evento adverso mais danoso é a diplegia espástica na infância).

Sua maior indicação é no caso de risco de vida e funcional para o paciente, que não teve boa resposta ao uso de corticóide, sendo mais efetivo quanto antes for iniciado.

O tratamento da SKM é amplamente de suporte e visa prevenir complicações com risco de vida ao abordar o tumor subjacente. Embora a trombocitopenia da SKM possa ser profunda, a hemorragia com risco de vida é, de fato, rara e a transfusão de plaquetas não é recomendada, exceto nos casos de sangramento ativo. As plaquetas transfundidas podem ficar presas no tumor e levar a uma coagulação ainda mais anormal, piorando o quadro. A anemia sintomática deve ser tratada com transfusão de hemácias. Em casos de sangramento ou como preparação para cirurgia, o crioprecipitado pode ser administrado.

O tratamento do tumor subjacente é crítico. A cirurgia é o tratamento definitivo, no entanto, muitas vezes não é possível devido às bordas tumorais mal definidas e à invasão de múltiplos planos teciduais e estruturas locais. Além disso, uma vez desenvolvido a SKM, a cirurgia é desaconselhável devido aos riscos hemodinâmicos. A embolização transarterial foi introduzida no manejo da SKM há cerca de 20 anos, com bons resultados em mãos experientes, tornando possível quando somente um único vaso de alimentação esteja presente. Todavia, os tumores geralmente têm múltiplos vasos de alimentação. A embolização também traz o risco de necrose de estruturas locais. A radioterapia pode induzir a regressão, porém, traz o risco de atraso no desenvolvimento, atraso no crescimento e malignidade secundária.

Por se tratar de uma complicação pouco frequente das hemangiomatosas e por possuir poucos artigos sobre o tratamento desta síndrome, chega-se à conclusão que ainda são escassos os recursos para definir a melhor linha de tratamento, haja vista que alguns pacientes melhoram progressivamente com uma medicação e, em contrapartida, outros pacientes precisam utilizar numerosas estratégias de terapia para alcançar uma resolubilidade que traga benefícios para se ter uma vida com qualidade.

CONCLUSÃO

A síndrome de Kasabach-Merritt é uma rara coagulopatia que geralmente é manifestada na infância e exclusivamente como uma complicação dos tumores vasculares hemangioendotelioma kaposiforme e angioma em tufo. Tais tumores têm potencial de malignidade intermediário pois são localmente agressivos, todavia, não são conhecidos por serem metastáticos.

O diagnóstico e o manejo são feitos com uma equipe interprofissional que inclui hematologista, radiologista, intensivista, pediatra, enfermeiro e prestador de cuidados primários. Para que se possa confirmar o diagnóstico, é necessário que haja avaliação laboratorial com contagem completa de sangue, painel de coagulação e PTT e identificação de um tumor vascular subjacente. A imagem diagnóstica é obtida conforme apropriado e pode incluir o seguinte: radiografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), estudos de fluxo de Doppler e escaneamento de radionuclídeos. Embora o estadiamento formal não seja geralmente realizado, documentar a extensão da invasão do hemangioma ao tecido normal é importante para possível tratamento subsequente com cirurgia ou radiação.

Clinicamente, mesmo quando há a identificação da lesão subjacente e cutânea, o exame físico não é suficiente, ainda sim é necessária avaliação laboratorial e de imagem como complemento. Quando há suspeita de tumor visceral, imagens adicionais como a ressonância magnética podem ser úteis para estabelecer tanto a presença do tumor quanto sua extensão local.

Uma vez feito o diagnóstico, o tratamento é em grande parte favorável e inclui a prevenção de complicações de risco de vida, como hemorragia. O tumor subjacente deve ser tratado. Tanto a cirurgia quanto a embolização têm sido utilizadas, entretanto ambas apresentam alto risco de lesões em estruturas adjacentes. Sabe-se que não se tem um tratamento específico para doença pois este pode variar de acordo com a evolução clínica de cada paciente. Como primeira alternativa farmacológica temos os corticosteróides sistêmicos em altas doses, mas não há consenso sobre seu uso como uma monoterapia visto que existem estudos que relatam utilizá-los, mas juntamente sirolimus ou interferon ou até mesmo fazendo a realização da embolização.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, M. E.A.M; *et al.* (2020) Síndrome de Kasabach – Merrit: relato de caso. **Revista Científica da Fundação Educacional de Ituverava**, v. 17, n. 1.

BETH A. DROLET, LYCIA A. SCOTT, NANCY B. ESTERLY, ARUN K. GOSAIN. (2001) Early surgical intervention in a patient with Kasabach-Merritt phenomenon. **The Journal of Pediatrics**, v. 138, n.5, p. 756-758,

GOMEZ-VILLEGAS *et al.* (2021) Hemangioendotelioma kaposiforme refractario en población pediátrica: reporte de caso y revisión de la literatura. **Bol. Med. Hosp. Infant. Mex**, v. 78, n. 4, p. 376-384.

HURWITZ. (2015) Dermatologia Pediátrica – Tratado de Doenças da Pele na Infância e na Adolescência. Thieme Revinter; 3ª edição (28 abril 2015). ISBN-10: 8537202452. ISBN-13: 978-8537202456.

LEWIS, D.; VAIDYA, R. (2022) Kasabach Merritt Syndrome. **In: StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

LOBO-SANAHUJA F, JIMÉNEZ-FONSECA E, GARCÍA I, JIMÉNEZ R. (1988) Síndrome de Kasabach-Merritt. Presentación de dos casos: uno tratado con prednisona y otro con ácido aminocaproico, prednisona y cobaltoterapia **Bol Med Hosp Infant Mex**, v. 45, n.5, p. 329-33. Spanish.

MAGUINESS, S., GUENTHER, L. (2002) Kasabach – Merritt Syndrome. **JCMS** v.6, p. 335–339.

MAMEDE, P.D.; SILVA, K.C.K.B.; CUNALI, V.C.A. (2016) Associated with Kaposiform hemangioendothelioma - Kassabach Merritt Syndrome - Case Report. **Residência Pediátrica** v. 6, n. 3, p.131-133.

MOURA, R.; SOBREIRA, M.L.; BERTANHA, M.; JALDIN, R.G.; SILVA, M.M.; PEREIRA, L.L.; TAKEGAWA, B.K.; YOSHIDA, W.B. (2014) Kasabach-Merritt syndrome: clinical vs. surgical treatment. **J Vasc Bras**, v. 13, n. 4, p.330-335.

MUKAI, A.O; ZANLOCHI, A.G.S.; ELIAS, C.P.F.E.; ROLIM, C.H; BAIDA, L.L; TUTIA, P.C.; MARCITELLI, R. (2008) Kaposiform haemangioendothelioma and Kasabach-Merritt syndrome. **Rev Paul Pediatr** v. 26, n. 2, p. 192-6.

NELSON, W. E et al. **Nelson Tratado de Pediatria**. 20^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

OSMAN, N.M. (2013) Kasabach – Merritt Syndrome: A case report. **Sudan J Paediatr**, v. 13, n. 1, p. 49-52.

QURESHI S, ABBASI Z, QADEER N, YAQOOB N. (1990) Kasabach-Merritt syndrome. **J Pak Med Assoc**, v. 40, n. 7, p. 159-61.

SARIHAN H, MOCAN H, ABEYS M, *et al.* (1998) Síndrome de Kasabach-Merrit em bebês. **Panminerva Medica**, v. 40, n. 2, p. 128-131.

SRIDHAR S, KURUVILLA KA. (2005) Kasabach-Merritt syndrome. **Indian Pediatr**, v. 42, n. 10, p. 1045-6.

TANG, Z; HU, H.; LIAO, Y.; LI C.; DENG, X., QIU, S. (2021) Transarterial chemoembolization for Kasabach-Merritt syndrome caused by hepatic angiosarcoma: A case report. **Radiol Case Rep**. v,16, n. 11, p. 3354-3358.

WANG Y, WANG S, WANG L, BI S, ZHANG J, ZHA P, DAI L. (2021) Transarterial Embolization in Neonatal Kasabach-Merritt Syndrome. **Front Pediatr**. 1;9:788120.

WANG, Y.H.; DAI, L.Y; WANG, L.L.; ZHANG,J; WANG, S.; ZUO, W. (2021) Clinical features of Kasabach-Merritt syndrome: an analysis of 16 neonates **Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi**, v. 23, n. 7, p. 696-701.