

MIELOPTISIS Y SÍNDROME DE KASABACH MERRIT COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE ANGIOSARCOMA ESPLÉNICO

MYELOPHTHISIS AND KASABACH MERRIT SYNDROME AS INITIAL MANIFESTATION OF SPLENIC ANGIO-SARCOMA

Sierra Jeremías T¹, Orozco Maira J², Prato Franco J², Sánchez Vicoria³, Basquiera Ana I¹, Brocca Carlos A¹

Resumen:

El angiosarcoma primario de bazo es una enfermedad maligna, inusual y agresiva. La invasión de la médula ósea y las alteraciones en la coagulación han sido descritas de forma aislada. Presentamos una paciente de 26 años, que consultó por dolor abdominal, y en estudios iniciales anemia severa y trombocitopenia, asociada a la presencia de reacción leucoeritroblástica. Se observaron también signos de coagulopatía por consumo y microangiopatía: esquistocitos, tiempo de protrombina prolongado, fibrinógeno disminuido y dímero D aumentado. Los estudios imagenológicos demostraron hepatoesplenomegalia con lesiones nodulares de diferentes densidades en ambos órganos, además de nodulillos pulmonares y lesiones óseas con neovascularización. El cuadro clínico de Síndrome de Kasabach Merrit y la presencia de tumor vascular llevó a la sospecha de tumor esplénico primario. Se realizó esplenectomía y biopsia de médula ósea, logrando así, el diagnóstico de angiosarcoma primario de bazo en estadio metastásico.

Palabras claves: angiosarcoma primario de bazo; reacción leucoeritroblástica; síndrome de Kasabach-Merrit.

Abstract

Primary splenic angiosarcoma is an extremely aggressive and rare neoplasm. Manifestations as bone marrow invasion and coagulation disorders have been reported isolatedly. A 26 years-old woman presented with abdominal pain; several anemia and thrombocytopenia associated to leukoerythroblastic reaction were found in the laboratory. Consumption coagulopathy signs and microangiopathy as schistocytes, prolonged prothrombine time, decreased fibrinogen and increased D dimer were also present.

Imaging findings included a lobulated, enlarged spleen, with spontaneously hyperdense areas, and heterogeneous nodules with intense, irregular enhancement after contrast administration. There were hepatic and pulmonary metastases, as well as bone lesions with conspicuous vessels.

Clinical features of Kasabach-Merrit syndrome and imaging vascular neoplasm characteristics suggest a primary splenic angiosarcoma. Splenectomy and bone marrow biopsy confirmed the diagnosis of primary splenic angiosarcoma in metastatic stage.

Keywords: Primary splenic angiosarcoma, leukoerythroblastic reaction, Kasabach-Merrit syndrome

1. Servicio de Hematología y Oncología. 2. Servicio de Diagnóstico por Imágenes 3. Servicio de Patología. Hospital Privado-Centro Médico de Córdoba, Córdoba, Argentina. Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC)
Jeremías Tomás Sierra, Hospital Privado, Naciones Unidas 346, 2º piso. Córdoba- Argentina. CPA X5016KEH
Fax (0351) 468-8263. jeremias.sierra@hospitalprivadosa.com.ar

Introducción:

El angiosarcoma primario de bazo (APB) o angiosarcoma esplénico es una neoplasia poco frecuente, muy agresiva y de pobre pronóstico. En la literatura hay pocas descripciones de infiltración de la médula ósea por este tumor y menos evidencia se tiene de su asociación con el síndrome de Kasabach-Merrit.

Presentamos una paciente joven con APB en estadio avanzado con estas dos afectaciones.

Caso Clínico:

Paciente de 26 años, de sexo femenino, sin antecedentes patológicos, consultó por primera vez en centro de baja complejidad refiriendo dolor abdominal agudo, marcada astenia de 15 días de evolución y un episodio de lipotimia. Al examen físico presentaba distensión abdominal y palidez. El hemograma inicial reveló: hemoglobina 4,7g/dl, conteo de glóbulos blancos (GB) de 18.000/mm³ y plaquetas 27.000/mm³. Posteriormente a ser transfundida y con la sospecha de hemorragia digestiva, fue sometida a una videoendoscopia digestiva alta, donde se objetivaron signos de congestión gástrica sin lesiones hemorrágicas. Se derivó a nuestra institución, para diagnóstico y tratamiento.

Al ingreso al hospital, un nuevo hemograma, reveló alteraciones en las tres líneas celulares y reacción leucoeritroblástica: Hb 7g/dl, con 111% de eritroblastos, esquistocitos, acantocitos, cuerpos de Howell Jolly, macrocitos y poiquilocitos. GB 8300/mm³ (metamielocitos 6%, mielocitos 8%, neutrófilos en banda 7%, segmentados 35%, monocitos 9%), plaquetas 27.000/mm³; la bioquímica sanguínea demostró LDH elevada de 1445 UI/L (105 a 333 UI/L). El estudio de la coagulación objetivó un KPTT 32 segundos, TP prolongado de 17,1 segundos, fibrinógeno 104 mg/dl (rango normal 200 a 400 mg/dL) y dimero D >20Mg/ml (<0,5Mg/ml). La prueba de Coombs resultó negativa.

Con sospecha inicial de mieloptisis, se le realizó una tomografía computada, la cual evidenció la presencia, en el parénquima hepático, de múltiples estructuras redondeadas, la mayor en segmento IV de 58 x 53mm, hiperdensa espontánea, con halo hipodenso. El resto de las lesiones de aspecto nodular, hipodensas y avasculares (figura 1A). El Bazo, se observó aumentado de tama-

ño, de 16 cm de longitud, con pérdida de arquitectura y morfología, de aspecto polilobulado, con múltiples lesiones nodulares, algunas hiperdensas espontáneas y con contraste, con áreas hipervascularizadas y lagos venosos. (figura 1B) En el parénquima pulmonar, múltiples micromodulillos periféricos, densos, con halo en vidrio esmerilado, bilaterales. (figura 2A) La exploración del esqueleto axial reveló lesiones líticas, más evidentes en T9 (figura 2B) y T11, y a nivel sacroilíaco derecho.

F1-Tomografía de abdomen con contraste e.v.

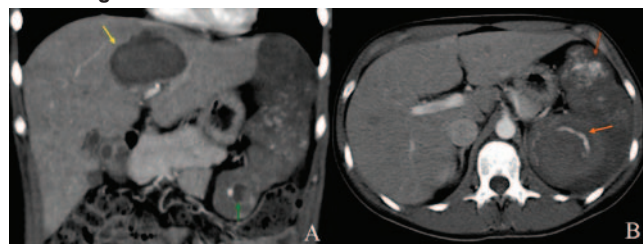


Fig 1A: corte axial.: Hepatomegalia leve, con numerosos nódulos hipodensos, destacándose masa en segmento IV hiperdensa espontánea (hemorrágico) (flecha amarilla). Fig 1B: corte coronal: Esplenomegalia moderada con reemplazado de su arquitectura por múltiples nódulos hipodensos (flecha verde) de tamaño variable, irregulares, confluentes, con presencia de vasos arteriales de calibre aumentado, tortuosos (flecha naranja) y áreas hiperdensas espontáneas, hemorrágicas (flecha roja).

F2-Tomografía de torác (corte axial)

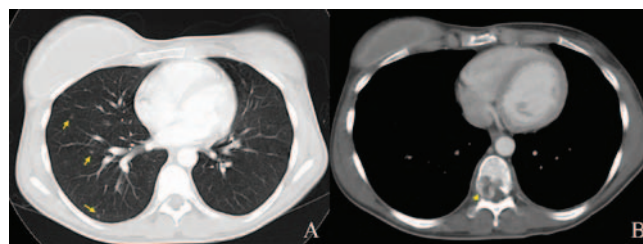


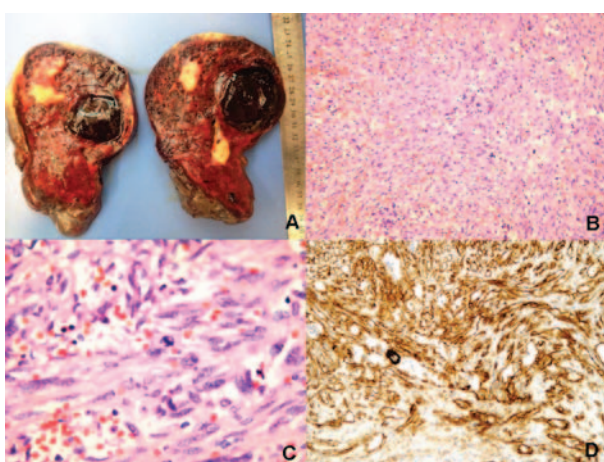
Fig 2A- Múltiples micronodulillos pulmonares difusos bilaterales con halo en vidrio esmerilado. Fig 2B- Lesión osteolítica en vértebra D9, que presenta vaso sanguíneo dilatado, tortuoso central.

Debido a los hallazgos compatibles con tumor esplénico vascular metastásico con afectación de medula ósea (MO), se efectuó una esplenectomía y punción aspiración de medula ósea con biopsia. El medulograma demostró ausencia de grumos y presencia de colgajos de células ajenas a la médula ósea. El bazo evidenció un aspecto macroscópico de 550gr, de 169 x 110 x 70 mm, con una superficie externa lisa, regular, de color heterogé-

nea, con áreas pardo-blanquecinas y otras pardo-violáceas ambas mal definidas. Al corte seriado se identificó un área de 110-80 mm, en la cual se destacó una lesión de 40 x 40mm compatible con hematoma. Adyacente a ésta, se objetivó pérdida de la arquitectura normal del parénquima esplénico, reemplazado por áreas microquísticas, dilatadas y rellenas de sangre. En algunos sectores, existían lesiones pardo-blanquecinas, induradas. (figura 3A). El estudio microscópico reveló a nivel de la lesión previamente descrita de 40 x 40 mm, la presencia de una neoplasia con sectores de hemorragia y necrosis. Las células tumorales se disponían conformando estructuras vasculares, repletas de eritrocitos. En algunos sectores, las células mostraban marcado pleomorfismo con anisocariosis y figuras de mitosis atípicas. En otros, dichas células presentaban aspecto fusado. Existían además focos de infarto con necrosis hialina, acelulares, que se correspondían con las áreas blanquecinas identificadas en la microscopía. (figura 3B)

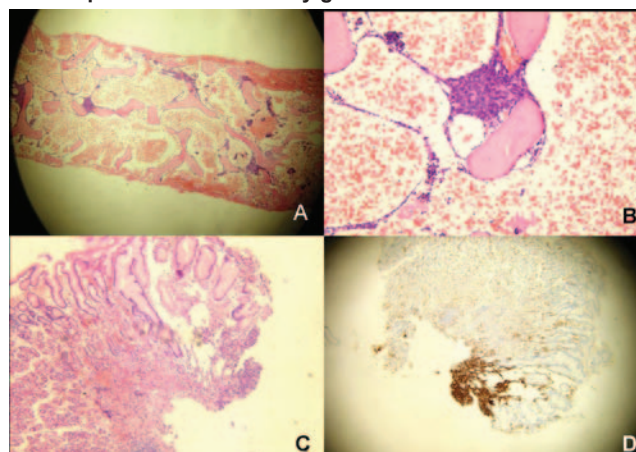
Se realizaron técnicas de inmunohistoquímica mostrando positividad para marcadores vasculares: CD31, CD34 y ki67 10%, confirmando así el diagnóstico de angiosarcoma primario de bazo. (figura 3C y 3D) La biopsia de médula ósea comprobó la infiltración por angiosarcoma (CD31+, CD34+, Ki67 10%). (figura 4A y 4B), al igual que la revisión de la biopsia gástrica (Figura 4 C y D)

F3- Estudio patológico del bazo:



A macroscopía. B H&E 100X. C H&E 200X. D Inmunohistoquímica CD 31

F4- Biopsia de médula ósea y gástrica



MO: A H&E 100 X. B Inmunohistoquímica CD 34 100X Biopsia gástrica: C H&E 100X. D IHQ CD 34 100X

Inició tratamiento con paclitaxel semanal. Luego de 3 meses de tratamiento la paciente permanece ambulatoria sin intercurencias con mejoría progresiva en el recuento de hemoglobina y plaquetas.

Discusión:

El APB es una agresiva y rara enfermedad maligna. Aunque se han informados casos en niños, la edad media de presentación es de 59 años.¹⁻³ El dolor abdominal y la esplenomegalia son las manifestaciones que dominan el cuadro inicial, pudiendo estar presentes síntomas generales como fiebre, astenia y pérdida de peso. Un tercio de los pacientes afectados debutan con ruptura esplénica, mientras que otros pueden sufrirla en algún momento de su evolución.²⁻⁴ La mayoría de los pacientes presentan anemia, trombocitopenia y leucocitosis, así como también elevación de LDH.^{2,3} La infiltración de la medula ósea se ha descrito en muy pocos casos.⁵⁻⁷

El síndrome de Kasabach Merrit es una coagulopatía por consumo asociada a tumores vasculares, descrita inicialmente en niños, y caracterizada por plaquetopenia, anemia hemolítica microangiopática y alteración de la coagulación.⁸ Posteriormente se observó en angiosarcomas primariamente cutáneos, y solo se han comunicado en pocos casos en ABP.^{9,10}

Morfológicamente el bazo suele presentarse aumentado de tamaño, de aspecto esponjiforme, con áreas nodulares de necrosis y hemorragias. El estudio microscópico suele evidenciar neofor-

mación de vasos, atipia celular en grados variables. Necrosis, hemofagocitosis y focos de hematopoyesis extramedular son otras características que ayudan al diagnóstico. El origen vascular se objetiva a la positividad de la inmunohistoquímica para CD31, CD34, FVIII y VEGFR3. EL CD 68 y la lisozima demuestran la diferenciación histiocítica. En más de la mitad de los casos, se objetivan valores de Ki-67 >10%.^{11,12}

Esplenomegalia, lesiones de ecogenicidad mixta, quísticas y sólidas, con lesiones hemorrágicas y necróticas dentro de estas últimas, son las características más frecuentes en la ecografía. La evidencia tomográfica de un bazo heterogéneo y aumentado de tamaño, con áreas nodulares únicas o múltiples, de realce periférico, y márgenes con frecuencia poco definidos, junto a lesiones hemorrágicas y necróticas, refuerza los hallazgos ecográficos y permite orientar el diagnóstico.¹³

La esplenectomía es el tratamiento inicial para los ABP localizados, y para el tratamiento de la ruptura esplénica al igual que la embolectomía.¹⁴ Durante la evolución el hígado, pulmón y huesos son los sitios mas afectados por las metástasis.^{2,3,12} Diferentes tratamientos sistémicos han mostrado beneficio aunque con supervivencia libre de progresión que no superan los 4 a 6 meses, los más destacados son los taxanos, la doxorubicina y como antiangiogénico el sorafenib, no teniendo efectividad el bevacizumab.^{15, 16}

En conclusión, este caso ilustra una presentación atípica de una neoplasia agresiva y poco frecuente. La tomografía computada orienta el diagnóstico presuntivo, y la biopsia junto con la inmunohistoquímica confirman el diagnóstico definitivo. La citología y el frotis de sangre periférica permiten sospechar la afectación de la medula ósea y los estudios de coagulación, la coagulopatía por consumo.

Conflicto de intereses: los autores declaramos que no existen conflictos de intereses que afecten esta publicación.

Referencias:

1. Serrano OK, Knapp E, Huang K, Baran G, Statter M, et al. Pediatric primary splenic angiosarcoma: an aggressive multidisciplinary approach to the oncologic management of a rare malignancy. *World J Surg Oncol.* 2014; 12: 379. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4295483/>
2. Falks S, Krishnan J, Meis JM. Primary angiosarcoma of the spleen: a clinicopathologic study of 40 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 959-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8372948>
3. Neuhauser TS, Derringer GA, Thompson LD, Fanburg-Smith JC, Miettinen M, et al. Splenic Angiosarcoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 28 cases. *Mod Pathol* 2000; 13: 978-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11007038>
4. Manouras A, Giannopolous P, Toufektzian L, Markogiannakis H, Lagoudianakis EE, et al. Splenic rupture as the presenting manifestation of primary splenic angiosarcoma in a teenage woman: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 2: 133. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445294>
5. Anoun S, Marouane S, Quessar A, Benchekroun S. Primary Splenic Angiosarcoma Revealed by Bone Marrow Metastasis. *Turk J Haematol.* 2014 Dec 5;31:408-410. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25541659>
6. Datta J, Toro TZ, Keedy VL, Merchant NB. Synchronous bone marrow metastasis from primary splenic angiosarcoma. *Am Surg* 2010;76:160-162. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21396272>
7. Wang C, Rabah R, Blackstein M, Riddell RH. Bone marrow metastasis of angiosarcoma. *Pathol Res Pract.* 2004;200:551-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15462503>
8. Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura. Report of a case. *Am J Dis Child*1940;59:1063-70. <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1178874>
9. Jin SJ, Gyu TL, Ki JH, Ki JH, Jae HB, Seung KP et al. A Case of Primary Splenic Angiosarcoma Associated with Kasabach-Merritt Syndrome. *J Korean Cancer Assoc* 1997;29: 352-357. <http://www.e-crt.org/journal/view.php?number=1210>
10. Mee SC, Yun KK, Yong IK, Kun WL. Primary Angiosarcoma of the Spleen associated with Kasabach-Merritt Syndrome: Report of a case. *J Pathol Transl Med.* 1992;26:389-393. <http://www.jpatholtm.org/journal/view.php?number=997>

11. Hsu JT, Chen HM, Lin CY, Yeh CN, Hwang TL, et al. Primary angiosarcoma of the spleen. *J Surg Oncol* 2005; 92: 312-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299797>
12. Arber DA, Strickler JG, Chen YY, Weiss LM. Splenic vascular tumors: a histologic, immunophenotypic, and virologic study. *Am J Surg Pathol* 1999; 21: 827-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/09236839>
13. Thompson WM, Levy AD, Aguilera NS, Gorospe L, Abbott RM. Angiosarcoma of the spleen: Imaging characteristics in 12 patients. *Radiology* 2005; 235: 106-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15749977>
14. Takamatsu T, Toukai K, Ikeda M, Ushimaru S, Asano T, et al. A case of primary splenic angiosarcoma with intraperitoneal hemorrhage treated by transcatheter arterialembolization. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2011;108:658–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21467774>
15. Robin J Young, Nicola J Brown, Malcolm W Reed, David Hughes, Penella J Woll. Angiosarcoma. *Lancet Oncol* 2010; 11: 983–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20537949>
16. Ray-Coquard IL, Domont J, Tresch-Bruneel E, Bompas E, Cassier PA, et al. Paclitaxel Given Once Per Week With or Without Bevacizumab in Patients With Advanced Angiosarcoma: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 1;33(25):2797-802 <http://jco.ascopubs.org/content/33/25/2797.long>