

Hemangioendotelioma kaposiforme torácico. Cuatro casos con evolución variable

J.C. López Gutiérrez^a y M. Patrón Romero^b

Departamentos de ^aCirugía Pediátrica y ^bAnatomía Patológica. Hospital La Paz. Madrid. España.

Introducción

El hemangioendotelioma kaposiforme (HEK) es un raro tumor con frecuencia neonatal y asociado a coagulopatía de Kasabach-Merritt con preferencia por la localización en tórax y abdomen.

Su evolución clínica es impredecible y puede causar la muerte por coagulopatía o evolucionan de forma rápida y espontánea. Por otra parte, no existe un tratamiento uniformemente eficaz con respuesta variable en cada caso a los diferentes agentes farmacológicos.

Material, método y resultados

Se presentan 4 casos consecutivos de HEK de gran tamaño (> 20 cm) que afectaban al tórax y desarrollando trombocitopenia grave. En un paciente no había afectación cutánea.

En el primer caso, un recién nacido con HEK que ocupaba todo el tórax y el abdomen (aproximadamente el 50 % de superficie corporal) falleció a las pocas horas de nacer por coagulopatía y hemorragia generalizada.

El segundo recién nacido fue tratado con interferón α_{2a} y experimentó una rápida resolución de la coagulopatía y una involución tumoral completa en 9 meses.

El tercer paciente no respondió a los corticoides, el interferón y la vincristina y permaneció 8 años con trombocitopenia (40.000 plaquetas), la cual se resolvió con la administración de ácido acetilsalicílico y ticlopidina aun sin la desaparición del tumor.

El cuarto paciente fue intervenido quirúrgicamente, por falta de respuesta antiangiogénica, mediante resección incompleta de la tumoración. La persistencia de la coagulopatía obligó a la extirpación radical de parte de la pared torácica en una segunda intervención.

Conclusión

Dada la variable respuesta farmacológica y las escasas posibilidades de extirpación quirúrgica, el HEK que provoca coagulopatía de Kasabach-Merritt debe ser tratado

en el contexto de un equipo multidisciplinar. Sólo los avances en el conocimiento de la biología molecular de la angiogénesis ayudarán a predecir el comportamiento de estos tumores a largo plazo.

Palabras clave:

Hemangioendotelioma kaposiforme. Kasabach-Merritt. Tumor vascular. Trombocitopenia.

THORACIC KAPOSIFORM HEMANGIOENDOTHELIOMA. FOUR CONSECUTIVE CASES WITH DISTINCT OUTCOME

Introduction

Kaposiform hemangioendothelioma (KHE) is a rare, frequently congenital, neoplasm associated with the Kasabach-Merritt phenomenon (KMP) and predilection for the trunk. Its clinical course is unpredictable. A child with KHE can die as a result of hemorrhage or show early spontaneous regression. In addition various and concurrent therapies can be used to treat this tumor and it is difficult to predict which treatment will be successful.

Material, methods and results

We present four consecutive cases of KHE (larger than 20 cm) of the thorax. All patients developed KMP, without skin involvement in one patient. Patient 1, a neonate with KHE occupying both hemithoraces (nearly 50 % of the body surface area), died shortly after birth due to coagulopathy and generalized bleeding.

Patient 2, a neonate, was treated with interferon α -2a and showed accelerated correction of coagulopathy and complete tumoral regression at 9 months.

Patient 3 showed no response to steroids, interferon or vincristine therapy. Thrombocytopenia (platelet count 40,000) persisted for 8 years and was resolved by admin-

Correspondencia: Dr. J.C. López Gutiérrez.
Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil La Paz.
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: queminfantil.hulp@salud.madrid.org

Recibido en diciembre de 2004.

Aceptado para su publicación en abril de 2005.

istration of aspirin plus ticlopidine, without tumoral disappearance.

Patient 4 underwent incomplete removal of the tumor on her right chest wall after showing no response to antiangiogenic therapy. The coagulopathy persisted and a second radical surgical procedure resolved KMP.

Conclusion

Given the variable response to pharmacological treatment and the scant possibilities of surgical resection, the management of KHE with KMP must include a multidisciplinary approach. As little is known about the pathogenesis of these highly aggressive vascular tumors, further molecular research is needed to understand their long-term behavior.

Key words:

Kaposiform Hemangioendothelioma. Kasabach-Merritt phenomenon. Vascular tumors. Thrombocytopenia.

INTRODUCCIÓN

El hemangioendoteliooma kaposiforme (HEK), descrito por Zuerkeberg en 1993 es un tumor solitario, de escasa incidencia y sin predilección por un sexo que nunca desaparece completamente ni provoca metástasis a distancia. Generalmente es grande, de forma excepcional aparece en vísceras o en localización craneofacial y cuando es mayor de 10 cm suele acompañarse de trombocitopenia. Presenta hasta el 50% de mortalidad en la localización retroperitoneal.

El diagnóstico definitivo se establece por biopsia con el característico aspecto de zona de fibrosis con vasos dilatados y nódulo de células fusiformes que recuerdan a las del sarcoma de Kaposi pero sin infiltrado de células plasmáticas¹⁻¹⁶.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Presentamos nuestra experiencia en el tratamiento de 4 casos de HEK de afectación torácica (una de sus localizaciones preferentes) que cursaron con síndrome de Kasabach-Merritt.

Caso 1

Paciente de pocas horas de vida con gran tumoración vascular que afectaba a tórax y abdomen (fig. 1) y que desarrolló una grave coagulopatía (4.000 plaquetas/ μ l) con hemotórax y hemorragia digestiva así como insuficiencia cardíaca congestiva que no respondían a tratamiento farmacológico y que provocaron el fallecimiento del recién nacido a las 8 h de vida. La necropsia puso de manifiesto alteraciones histológicas compatibles con hemangioendoteliooma kaposiforme con afectación de tórax y abdomen.

Caso 2

Recién nacido con insuficiencia respiratoria grave, hemotórax que precisó drenaje pleural y gran tumoración en la parte superior del hemitórax izquierdo (fig. 2). La

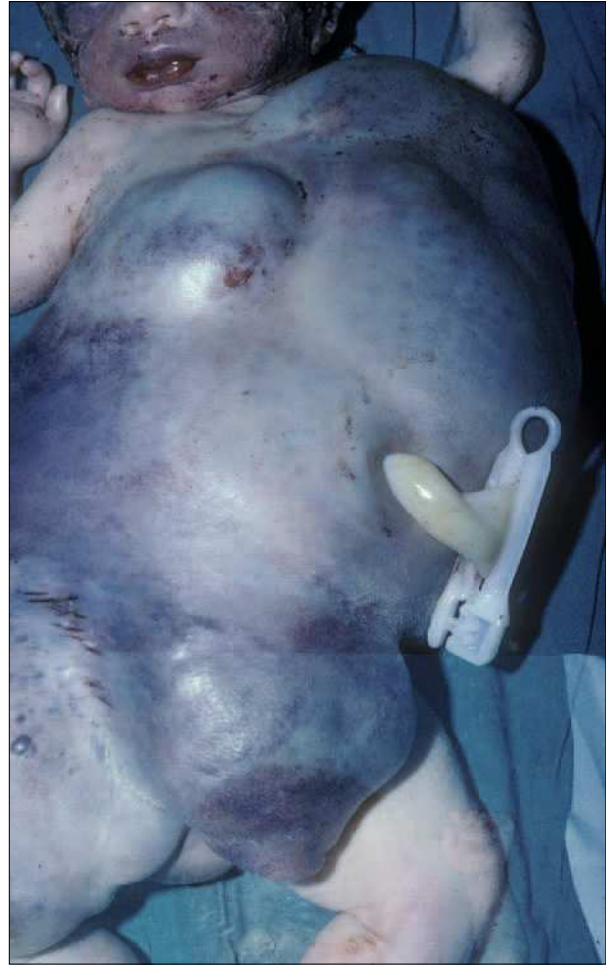


Figura 1. Caso 1.

analítica muestra coagulopatía compatible con síndrome de Kasabach-Merritt (trombocitopenia intensa de 7.000 plaquetas/ μ l y elevación del dímero-D hasta 2 ng/ml). Se inició tratamiento con corticoides a 3 mg/kg/día sin obtener respuesta a los 5 días por lo que se inició la administración de interferón α_{2a} a 3 millones de U/m² subcutáneo, siendo entonces la respuesta inmediata con una elevación progresiva de la cifra de plaquetas y una mejoría significativa en los parámetros ventilatorios con desaparición del hemotórax.

A los 9 meses la RM mostraba una desaparición casi completa de la tumoración (fig. 2) y 8 años después el paciente sólo presentaba un leve síndrome de Claude-Bernard-Horner residual.

Caso 3

Paciente de 6 meses de edad con tumoración en hemitórax derecho (fig. 3) diagnosticada de hemangioma y que presentaba trombocitopenia que no respondía al tratamiento farmacológico con corticoides e interferón, por lo que se decidió la extirpación quirúrgica. En un primer tiempo, se llevó a cabo una resección incompleta de la

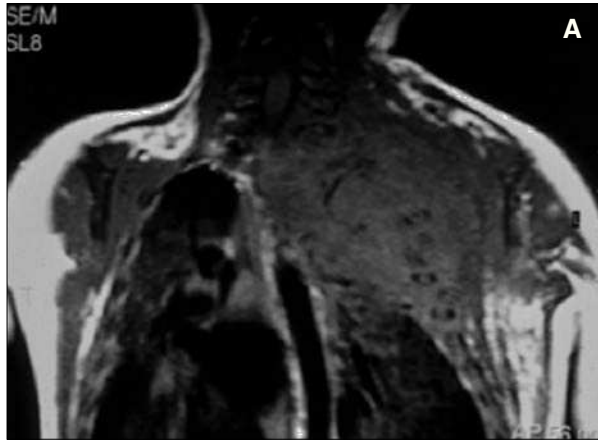


Figura 2. Caso 2.



Figura 3. Caso 3.

tumoración que no consiguió corregir la coagulopatía, por lo que fue preciso un segundo abordaje quirúrgico que logró extirparla totalmente (fig. 3). A partir de este momento los parámetros analíticos iniciaron una elevación progresiva de la cifra de plaquetas hasta la normalización de esta. El diagnóstico histológico fue HEK.

Caso 4

Lactante de 4 meses con anomalía vascular cutánea en hemitórax y extremidad superior derecha diagnosticada erróneamente de “angioma plano” y que fue sometido a una sesión de láser de colorante pulsado. A las pocas horas, la niña fue empeorando, con insuficiencia respiratoria grave y hemotórax progresivo que precisaron intubación, tras la cual fue trasladada a la UCIP de nuestro centro. A su ingreso se practicó drenaje del hemotórax y se extrajo una analítica urgente que mostraba 6.000 plaquetas/ μl y dímero D muy elevado (4 ng/ml). Se instauró tratamiento con corticoides, 3 mg/kg/día, sin obtener respuesta por lo que se sustituyen a las 3 semanas por interferón α_{2a} a 3 millones/ m^2 por vía subcutánea logrando una mejoría limitada a las 2 semanas de 26.000 y de 40.000 plaquetas/ μl , 3 semanas más tarde. La paciente puede ser extubada y el hemotórax controlado. Ante la persistencia de la coagulopatía se inició tratamiento con vincristina, a 1 mg/ m^2 subcutáneo semanal sin obtener respuesta. La paciente fue dada de alta hospitalaria en buen estado pero con trombocitopenia mantenida (fig. 4). Tres años después se inició terapia antiagregante con ácido acetilsalicílico y ticlopidina a 10 mg/kg/día ambas y administradas simultáneamente con lo que se consigue una elevación continuada y progresiva de la cifra de plaquetas hasta 210.000/ μl y una reducción significativa del tamaño de la tumoración (fig. 4). Se realizó una biopsia de la tumoración que confirmó la sospecha clínica de HEK.

DISCUSIÓN

En la actualidad y al igual que en los casos presentados, casi todos los HEK son diagnosticados retrospectivamente, ante la aparición de un paciente con síndrome de Kasabach-Merritt. Aunque la evolución clínica de estos 4 niños ha sido diferente, todos han mostrado en algún momento alguno de los hallazgos característicos de este tumor vascular. Resulta imprescindible en estos casos establecer el diagnóstico diferencial correcto con la coagulopatía de consumo por estasis venosa que aparece en las malformaciones venosas (erróneamente diagnosticadas como “angiomas cavernosos”). En nuestros pacientes con HEK y síndrome de Kasabach-Merritt, la cifra de plaquetas fue sistemáticamente menor de 25.000/ μl . Estos valores no se ven en la coagulopatía de las malformaciones venosas en las que las plaquetas superan la cifra de 75.000/ μl ^{2,9,11,15}.

Además, el síndrome de Kasabach-Merritt suele ser de aparición más precoz y frecuentemente neonatal (50%).

En ocasiones el síndrome de Kasabach-Merritt es provocado por otro tumor vascular distinto del HEK, el angioma en penachos o angioblastoma de Nakagawa, pero cada vez son más las evidencias de que ambos tumores pertenecen a un mismo espectro histopatológico de origen similar y en diferente estadio evolutivo caracterizado

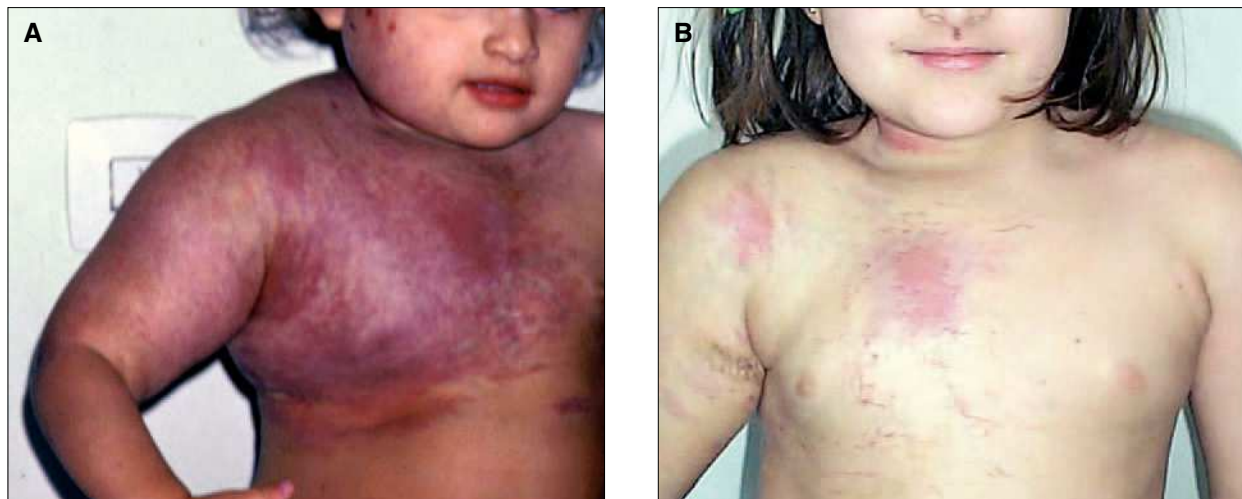


Figura 4. Caso 4.

en ambos casos por una rica proliferación linfática puesta de manifiesto por el anticuerpo monoclonal D2-40 en el estudio inmunohistoquímico⁶⁻¹¹.

Ninguno de los angioblastomas revisados en nuestro centro presentó trombocitopenia neonatal pero uno la desarrolló después de una infección respiratoria grave.

Sin embargo, y en presencia de coagulopatía, la biopsia puede ser de alto riesgo. En estas circunstancias, el aspecto violáceo con márgenes equimóticos, el curso clínico característico y los hallazgos radiológicos en la RM (tumor sólido de captación heterogénea con vasos dilatados con alto flujo a su través y que afecta simultáneamente a piel, tejido celular subcutáneo y músculo) son suficientes para establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento farmacológico.

Desde el punto de vista terapéutico, el tratamiento de elección y el único curativo es la extirpación radical de la lesión, pero esto sólo es posible en ocasiones sin provocar mutilaciones o secuelas funcionales y estéticas graves. El tratamiento farmacológico está basado en la tríada característica de agentes antiangiogénicos conocidos¹²⁻¹⁶.

1. Corticoides. En dosis habituales de 2 mg/kg/día la tasa de respuesta es poco consistente (10%). Por este motivo es habitual incrementar la dosis hasta los 5 e incluso los 10 mg/kg/día en caso de trombocitopenia grave y antes de considerar que no hay respuesta e iniciar el tratamiento con interferón.

2. Interferón α_{2a-b} . La tasa de respuesta es del 50 al 60% y se puede predecir detectando el factor básico de crecimiento de fibroblastos en orina (U β -FGF) previamente. A mayor elevación, mejor respuesta al interferón. No hay estudios que certifiquen mejor respuesta del interferón α_{2a} o α_{2b} . El riesgo de diplejía espástica debe ser considerado en tratamientos prolongados (de más de

6 meses) y la evaluación neurológica es por tanto imprescindible durante el tratamiento.

3. Vincristina (0,1 mg/kg/día). Dada la escasa respuesta a los corticoides en los tumores vasculares más graves, está siendo cada vez más usada como fármaco de primera o segunda elección.

4. Ciclofosfamida (10 mg/kg/día). Representa otra alternativa de uso creciente en tumores vasculares de baja respuesta antiangiogénica.

5. Ticlopidina y ácido acetilsalicílico (10 mg/kg/día). Se han mostrado extremadamente eficaces en el control de la trombocitopenia que no responde a los anteriores fármacos.

En nuestros pacientes la toma de decisiones terapéuticas fue la correspondiente a las sospechas diagnósticas observadas mediante RM (que es la prueba de imagen más específica) y a la respuesta clínica en cada caso distinta. El único tumor resecable fue extirpado y no hubo efectividad de la terapia esteroidea ni con vincristina, siendo sólo uno de los tumores discretamente sensible al interferón.

La terapia intravascular sólo es útil como coadyuvante preoperatorio y no se utilizó. En los pacientes con tumores irresecables la embolización desarrolla arterias colaterales sin conseguir a largo plazo mejora alguna en los síntomas.

A pesar de la evidente respuesta de uno de los pacientes a la terapia antiagregante las mismas dosis no han sido eficaces en otros 2 pacientes con la misma enfermedad en localizaciones diferentes (brazo y pierna) tratados recientemente en nuestro servicio.

A pesar del progresivo conocimiento que tenemos de los distintos tumores vasculares, todavía estamos lejos de comprender algunos puntos clave de su origen, evolución clínica y respuesta diferente al tratamiento.

¿Qué factores y bajo qué condiciones favorecen la apoptosis celular programada? ¿Por qué esta involución es de meses en unos casos y de años en otros? ¿Dónde reside el mecanismo de respuesta o insensibilidad a diferentes agentes farmacológicos?

Es evidente que los avances del conocimiento molecular de los mecanismos íntimos de la angiogénesis ofrecerán respuesta a estas preguntas en el futuro^{17,18}.

La diferente evolución de cada uno de nuestros casos es fiel reflejo de la realidad clínica de este agresivo tumor.

En cualquier caso el éxito en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad debe ir ligado al trabajo multidisciplinar de pediatras, patólogos, radiólogos y cirujanos, entre otros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sarkar M, Mulliken JB, Kozakewich HP, Robertson RL, Burrows PE. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100:1377-86.
2. Enjolras O. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *J Pediatr.* 1997;130:631-40.
3. Zukerberg LR, Nickoloff BJ, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood. An aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis. *Am J Surg Pathol.* 1993;17:321-8.
4. Zamecnik M, Mikleova Z, Michal M. Kaposiform hemangioendothelioma in adult. Report of a case with amiantoid-like fibrosis and angiectases. *Cesk Patol.* 2000;36:163-7.
5. Mac-Moune Lai F. Kaposiform hemangioendothelioma: Five patients with cutaneous lesion and long follow-up. *Mod Pathol.* 2001;14:1087-92.
6. Chu CY, Hsiao CH, Chiu HC. Transformation between kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *Dermatology.* 2003;206:334-7.
7. Mendez R. Kaposiform hemangioendothelioma associated with Milroy's disease (primary hereditary lymphedema). *J Pediatr Surg.* 2003;38:9-12.
8. Hu B. Kasabach-Merritt syndrome-associated kaposiform hemangioendothelioma successfully treated with cyclophosphamide, vincristine, and actinomycin D. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1998;20:567-9.
9. Arnaout MK, Pappo AS. Kaposiform hemangioendothelioma with associated Kasabach-Merritt phenomenon. The Hemophilia Growth and Development Study. *J Pediatr.* 1998;133:788.
10. Beaubien ER, Ball NJ, Storwick GS. Kaposiform hemangioendothelioma: A locally aggressive vascular tumor. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:799-802.
11. Vin-Christian K, McCalmont TH, Frieden IJ. Kaposiform hemangioendothelioma. An aggressive, locally invasive vascular tumor that can mimic hemangioma of infancy. *Arch Dermatol.* 1997;133:1573-8.
12. Alvarez-Mendoza A. Histopathology of vascular lesions found in Kasabach-Merritt syndrome: Review based on 13 cases. *Pediatr Dev Pathol.* 2000;3:556-60.
13. Gianotti R, Gelmetti C, Alessi E. Congenital cutaneous multifocal kaposiform hemangioendothelioma. *Am J Dermatopathol.* 1999;21:557-61.
14. Botash RJ, Oliphant M, Capaldo G. Imaging of congenital kaposiform retroperitoneal hemangioendothelioma associated with Kasabach-Merritt syndrome. *Clin Imaging.* 1996;20:17-20.
15. Blei F. Successful multimodal therapy for kaposiform hemangioendothelioma complicated by Kasabach-Merritt phenomenon: Case report and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol.* 1998;15:295-305.
16. Deb G. Spindle cell (Kaposiform) hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt syndrome in an infant: Successful treatment with alpha-2A interferon. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28:358-61.
17. Mentzel T, Mazzoleni G, Dei Tos AP, Fletcher CD. Kaposiform hemangioendothelioma in adults. Clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases. *Am J Clin Pathol.* 1997;108:450-5.
18. Vikkula M, Boon LM, Carraway KL, 3rd, Calvert JT, Diamonti AJ, Goumnerov B, et al. Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. *Cell.* 1996;87:1181-90.