

premios y becas



CONCURSO + MIR DE CASOS CLÍNICOS.
1ª GANADORA DRA. ANA BELÉN CUSTODIO CARRETERO

Mujer con metástasis hepáticas de tumor de estirpe vascular y plaquetopenia de origen periférico

B. Custodio Carretero, J. Bobokova, A. Calles Blanco, B. García Paredes

Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

Supervisor:
J. Sastre Valera
Médico Adjunto y Tutor de Residentes

CASO CLÍNICO

Anamnesis

La paciente consulta en diciembre de 2006 por un cuadro clínico de aproximadamente tres semanas de evolución de dolor en el hipocondrio derecho irradiado hacia la espalda, sordo, continuo, de intensidad moderada (EVA 5-7), y mal controlado con analgésicos no opiáceos.

Refiere asimismo la aparición en el último mes de disnea que ha ido aumentando progresivamente hasta hacerse de moderados-pequeños esfuerzos. No se asocia a fiebre ni clínica infecciosa respiratoria.

La sintomatología anterior se acompaña de numerosos episodios en el último mes de epistaxis y hemoptisis autolimitada, hematuria ocasional y aparición de lesiones purpúricas y equimosis en las extremidades en ausencia de traumatismos.

Antecedentes oncológicos

Mujer que en el momento del diagnóstico contaba con 65 años de edad, sin antecedentes personales de interés.

Su historia oncológica comienza en septiembre de 1998, cuando en una radiografía de tórax realizada en el preoperatorio de una cirugía de cataratas se objetivan varios nódulos pulmonares. Se realiza una tomografía computarizada de tórax que evidencia múltiples nódulos de pequeño ta-

maño en ambas bases pulmonares compatibles con metástasis pulmonares. El 21-10-98 es intervenida quirúrgicamente. Se realiza una toracoscopia derecha, en la que se visualizan múltiples nódulos subpleurales en el lóbulo inferior derecho. Se resecan cinco nódulos, tres de los cuales con biopsia negativa de malignidad, siendo la biopsia de los otros dos positiva para hemangioendotelio-ma epitelioide de pulmón.

Continúa revisiones por el Servicio de Cirugía Torácica mediante controles radiológicos en los que no se aprecian cambios significativos, hasta que una tomografía computarizada toracoabdominal de enero de 2005 objetiva la progresión de los nódulos pulmonares y la aparición de metástasis hepáticas, la mayor de 5,9 x 3,9 cm, en el lóbulo hepático derecho.

No es valorada en las consultas de Oncología Médica hasta enero de 2006, momento en el que se objetiva en la tomografía computarizada toracoabdominal de control la progresión de las lesiones hepáticas, midiendo la de mayor tamaño 8 cm. Inicia en ese momento tratamiento quimioterápico con doxorubicina en dosis de 75 mg/m² cada 21 días, recibiendo un total de seis ciclos, el último en junio de 2006 con aceptable tolerancia, objetivándose respuesta parcial tanto hepática como pulmonar tras el tercer ciclo, que se mantiene tras el sexto.

Continúa revisiones con lesiones estables en la tomografía computarizada de octubre de 2006 y permanece asintomática hasta diciembre de dicho año.

Exploración física

La paciente se encuentra afebril y hemodinámicamente estable, presentando en el momento del ingreso un ECOG de 1. Se objetiva una leve ictericia mucocutánea y cierto trabajo respiratorio tras esfuerzos leves-moderados. En la auscultación pulmonar se constata una disminución generalizada del murmullo vesicular, de predominio bibasal. En la exploración abdominal destaca una hepatomegalia dura, de superficie lisa, dolorosa, a aproximadamente 10 cm del reborde costal derecho, así como la presencia de ascitis leve. Presenta, asimismo, leves edemas pretibiales bilaterales. La exploración neurológica es normal, salvo por la presencia de fluctuaciones del nivel de consciencia y episodios puntuales de desorientación temporoespacial.

Pruebas complementarias

• En las pruebas de laboratorio destaca una anemia normocítica normocrómica, con valores de hemoglobina de 7-9 g/dl, así como plaquetopenia persistente, con valores que oscilaban entre 8.000 y 25.000 plaquetas/ μ l. Llama la atención la alteración de la bioquímica hepática, destacando los siguientes valores: GOT 327 U/l, GPT 423 U/l, GGT 1234 U/l, FA 456 U/l, BT 9,9 mg/dl, BD 6,4 mg/dl, LDH 1.759 U/l.

• Tomografía computarizada toracoabdominopélvica, donde se objetivan múltiples nódulos pulmonares bilaterales, el mayor en el lóbulo inferior izquierdo, de 2,6 cm. Destaca el engrosamiento de los septos interlobulillares bilaterales en probable relación con linfangitis carcinomatosa, metástasis pleurales y derrame pleural bilateral; todos estos hallazgos eran de nueva aparición. Quizá lo más llamativo del estudio fuera la aparición de nuevas lesiones de gran tamaño en el parénquima hepático en prácticamente todos los segmentos, algunas de las cuales se encuentran parcialmente calcificadas, existiendo también un importante crecimiento de la lesión mayor de ellas, que mide 15 x 12 cm, y ocupa la práctica totalidad del lóbulo hepático derecho (fig. 1).

• El frotis de sangre periférica confirma la plaquetopenia, sin que se objetive cuadro leucoeritoblástico. Se solicita también un aspirado de médula ósea, encontrándose una médula ósea reactiva, sin presencia de micrometástasis.

• La determinación de los autoanticuerpos antiplaquetarios es, asimismo, negativa.

• En el estudio de coagulación destaca una actividad de protrombina del 56% del valor normal, hipofibrinogenemia (196 mg/dl) y elevación de los productos de degradación de la fibrina (640 μ g/ml), compatible con una coagulopatía de consumo.



Figura 1. Metástasis hepáticas de estípe vascular de hemangioendoteloma epitelioide de pulmón.

Tratamiento y evolución

La paciente ingresa en la planta de Oncología Médica y se inicia tratamiento analgésico con morfina por vía oral en dosis intermedias, consiguiéndose un adecuado control analgésico.

Lo más llamativo del caso clínico, fundamentalmente por las repercusiones clínicas y las limitaciones a la hora de plantear un tratamiento quimioterápico para un tumor en progresión, sea la plaquetopenia severa persistente. Durante el ingreso la paciente presentó varios episodios de hemoptisis y epistaxis franca en relación con las lesiones pulmonares vasculares, con repercusión hemodinámica y anemia importante, así como lesiones purpúricas y equimosis generalizadas, por lo que fue preciso transfundir hematíes, plaquetas y plasma en varias ocasiones, con escasa rentabilidad y sin mejoría clínica ni analítica.

Se realiza una extensión de sangre periférica y un aspirado de médula ósea con los resultados descritos, descartándose que la trombocitopenia sea debida a una disminución de la producción plaquetaria, por la presencia de micrometástasis en la médula ósea, la utilización de quimioterapia (el último ciclo de doxorubicina se administró cinco meses antes) u otras causas de supresión o daño medular, como infecciones virales, aplasia de la médula ósea u otras enfermedades hematológicas como el síndrome mielodisplásico.

En cuanto a las causas de trombocitopenia de origen periférico por aumento de la destrucción plaquetaria, las manifestaciones clínicas y analíticas de la paciente permiten excluir razonablemente que su plaquetopenia obedezca a una púrpura trombocitopénica idiopática o a un lupus eritematoso sistémico, ya que los anticuerpos antiplaquetarios son negativos, no presenta otras manifestaciones cutáneas o sistémicas características de estas patologías, y no se objetiva mejoría a pesar del tratamiento esteroideo durante dos semanas o utilización de gammaglobulinas. Tampoco parece estar relacionada con destrucción plaquetaria aloinmune (postrasplante, postransfusión...), coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome antifosfolípido, infecciones (mononucleosis, citomegalovirus, VIH...), fármacos (no se encuentra en tratamiento con heparina, quinina, ácido valproico...).

El mecanismo etiopatogénico de la trombopenia que parece más probable en este caso es la destrucción plaquetaria en los vasos hepáticos desestructurados por la infiltración tumoral.

A lo largo del ingreso, se produce un empeoramiento progresivo del estado general de la paciente con aparición de signos y síntomas derivados de insuficiencia y encefalopatía hepáticas, que imposibilitan el inicio del tratamiento quimioterápico con ifosfamida, tal y como se tenía previsto ante la progresión de la enfermedad, falleciendo finalmente tras un mes de estancia.

Diagnóstico

Los principales diagnósticos de la paciente del caso clínico que nos ocupa son:

- Exitus letal.
- Hemangioendotelioma epiteliode de pulmón con metástasis hepáticas.
- Plaquetopenia severa de origen periférico en probable relación con fenómeno de Kasabach-Merritt.
- Insuficiencia hepática severa. Encefalopatía hepática.
- Mal control analgésico.
- Insuficiencia respiratoria leve parcial de origen multifactorial (lesiones pulmonares, linfangitis carcinomatosa, derrame pleural...).

DISCUSIÓN

El síndrome de Kasabach-Merritt es una coagulopatía de consumo, descrita fundamentalmente en la población pediátrica en asociación con hemangiomas gigantes o hemangioendoteliomas kaposiformes. Los pacientes presentan trombocitopenia severa, hipofibrinogenemia, elevación de los productos de degradación de la fibrina y anemia hemolítica microangiopática. Es extremadamente rara su asociación con hemangioendoteliomas epiteliodes viscerales en adultos, como sucedió en el caso expuesto^{1,2}.

El hemangioendotelioma epiteliode es un tumor mesenquimal muy raro, de lento crecimiento, con un potencial maligno intermedio entre los hemangiomas y los angiosarcomas y una tasa de mortalidad

anual del 20-30%. Se presenta como lesiones focales múltiples en diversas localizaciones viscerales, fundamentalmente pulmón e hígado, compuestas por células tumorales con capacidad de formar vasos. A nivel hepático, se caracteriza por infiltrar los sinusoides y los vasos intrahepáticos de diferentes tamaños, obliterando su luz. Las plaquetas son destruidas en estos vasos de arquitectura tortuosa y eliminadas de la circulación periférica².

La trombocitopenia y la coagulopatía asociadas al fenómeno de Kasabach-Merritt suponen una limitación fundamental para el tratamiento de estos pacientes con los citostáticos habitualmente utilizados en los sarcomas, que cuentan entre sus principales efectos secundarios con una toxicidad hematológica importante. Además, con cierta frecuencia estos tumores no responden a las terapias habituales, y presentan una tasa de mortalidad del 50% en los no respondedores.

Se han propuesto múltiples opciones terapéuticas en estos casos, fundamentalmente en la pobla-

ción pediátrica, siendo la experiencia en adultos mucho más limitada.

Las modalidades terapéuticas utilizadas incluyen resección quirúrgica, embolización, radioterapia sobre la lesión, esteroides en megadosis o inhibidores de la fibrinólisis, como el ácido tranexámico o el ácido épsilon-aminocaproico, con diferentes resultados tanto en el control de las alteraciones hematológicas como en la disminución del tamaño de las lesiones vasculares. Se ha empleado también inmunoterapia basada en interferón alfa-2a³, con resultados variables.

Las lesiones irresecables que no responden a otros tratamientos han sido tratadas exitosamente con diversos regímenes de poliquimioterapia, que incluyen ciclofosfamida, vincristina, actinomicina D y metotrexato⁴, aunque la experiencia es escasa. Finalmente, se ha planteado la posibilidad del trasplante hepático⁵ en el caso de hemangioendotelomas epitelíodes que se presentan con lesiones hepáticas difusas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Imanishi H, Kawata M, Yanagihara M, Nakayama N, Sato T, Furukawa Y, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver associated with thrombocytopenia and coagulopathy. *Hepato gastroenterol.* 2002; 49: 1673-5.
2. Frider B, Bruno A, Selser J, Rodríguez V, Pascual P, Bistoletti R. Kasabach-Merritt syndrome and adult hepatic epithelioid hemangioendothelioma an unusual association. *J Hepatol.* 2005; 42: 282-3.
3. Harper L, Michel JL, Enjolras O, Raynaud-Mounet N, Riviere JP, Heigle T, et al. Successful management of a retroperitoneal kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon using alpha-interferon. *Eur J Pediatr Surg.* 2006; 16: 369-72.
4. Hu B, Lachman R, Philips J, Peng SK, Sieger L. Kasabach-Merritt syndrome-associated kaposiform hemangioendothelioma successfully treated with cyclophosphamide, vincristine, methotrexate and actinomycin D. *J Ped Hematol Oncol.* 1998; 20: 567-9.
5. Bulton S, Haydon G, Neil D. Liver transplantation for hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a case series. *Prog Transplant.* 2007; 17:70-2.