

Angiosarcoma cutáneo asociado a esclerosis sistémica

Cutaneous angiosarcoma associated with systemic sclerosis

Natalia Montoya¹, Claudia Juliana Díaz²

1. Médica, residente de tercer año de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Médica dermatóloga, docente de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 52 años de edad con angiosarcoma cutáneo, entidad tumoral infrecuente, agresiva y de mal pronóstico, asociada con esclerosis sistémica difusa.

Se discute brevemente la asociación patogénica vascular y endotelial común con factores desencadenantes de mal pronóstico, en estas dos enfermedades.

PALABRAS CLAVE: angiosarcoma, cutáneo, esclerosis sistémica, histología.

SUMMARY

We present the case of a 52 years old woman with cutaneous angiosarcoma. The angiosarcoma is an uncommon, aggressive tumor of poor prognosis, in this case associated with diffuse systemic sclerosis.

The pathogenic vascular and endothelial association is briefly discussed. Both entities have triggers of poor prognosis.

KEYWORDS: Hemangiosarcoma, cutaneous, scleroderma, systemic, histology.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 52 años de edad que fue remitida al Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” por sospecha de melanoma. Presentaba un cuadro clínico de cinco meses de evolución consistente en lesiones que iniciaron en el cuero cabelludo y se extendieron rápidamente a la cara. Había recibido tratamiento para tiña cápitis con griseofulvina e itraconazol por el estudio previo de una biopsia que orientaba al diagnóstico de tiña de la cabeza (*tinea capitis*).

Tenía antecedentes de esclerosis sistémica difusa y fibrosis pulmonar intersticial diagnosticadas y tratadas con metotrexato durante tres años en otra institución, con estudios previos desconocidos. El tratamiento se cambió según concepto de Reumatología a micofenolato de mofetilo, tres meses antes de la manifestación de las lesiones de cuero cabelludo y cara.

En el momento de la consulta, la paciente manifestó que la progresión de las lesiones fue rápida, y en el examen físico presentaba en el cuero cabelludo, lesiones papulares, descamativas y pruriginosas, y tumores ulcerados, dolorosos y sangrantes con costra serohemática; además, con predominio en la hemicara

Correspondencia:

Natalia Montoya

Email:

nataliamontoyam@hotmail.com

Recibido: 10 de junio de 2015

Aceptado: 4 de febrero de 2016

No se reportan conflictos de interés.



FIGURA 1. Paciente con gran compromiso tumoral facial y en cuero cabelludo al momento de la consulta.

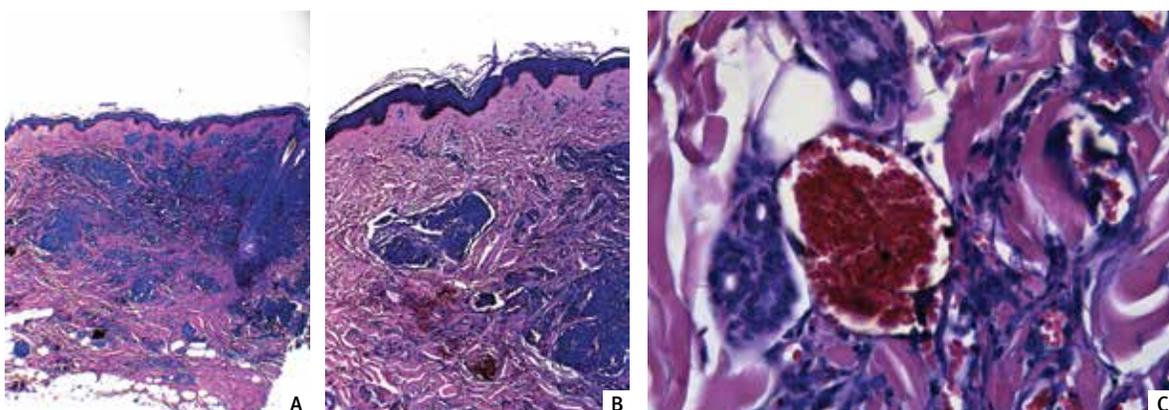


FIGURA 2. A) Infiltración neoplásica de células endoteliales que comprometen todo el espesor de la dermis, rodean los plexos vasculares y anexos cutáneos, con extensión a intersticios de la dermis reticular. Hematoxilina y eosina, 4X. B) Hematoxilina y eosina, 10X. C) Crecimiento de células endoteliales en la luz de los espacios vasculares, que no muestran pared real. Hematoxilina y eosina, 40X.

izquierda, se observó una placa violácea con edema. No se detectaron adenopatías ni había deterioro neurológico (**FIGURA 1**).

Se hizo un diagnóstico presuntivo de angiosarcoma cutáneo, el cual se confirmó con el estudio de histopatología. En la biopsia de piel se encontró una lesión neoplásica maligna de origen mesenquimal, que comprometía la dermis reticular y el tejido celular subcutáneo, con proliferación de vasos irregulares anastomosados entre sí y revestidos con endotelio anaplásico, e infiltrado inflamatorio mononuclear en moderada cantidad (**FIGURA 2**).

El estudio de inmunohistoquímica fue positivo para D2-40, CD31 y CD34 (**FIGURA 3**). Otros hallazgos de laboratorio fueron trombocitopenia (plaquetas: 90.000/mm³), y

aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH) a 788,2 UI/L y de la fosfatasa alcalina a 280,6 UI/L.

Fue evaluada por el Servicio de Oncología que indicó manejo no quirúrgico con radioterapia holoencefálica paliativa citoreductora. Sin embargo, en la tomografía computarizada (TC) en la evaluación previa a la radioterapia, se encontró un hematoma subdural agudo y subagudo frontoparietal derecho, con un diámetro transversal mayor de 6 mm, desviación de la línea media, disminución de la profundidad de los surcos cerebrales en el hemisferio derecho, nódulos en el cuero cabelludo y compromiso óseo parietal del mismo lado, por lo cual se contraindicó la radioterapia. El concepto del Servicio de Neurocirugía fue dar tratamiento conservador del hematoma subdural.

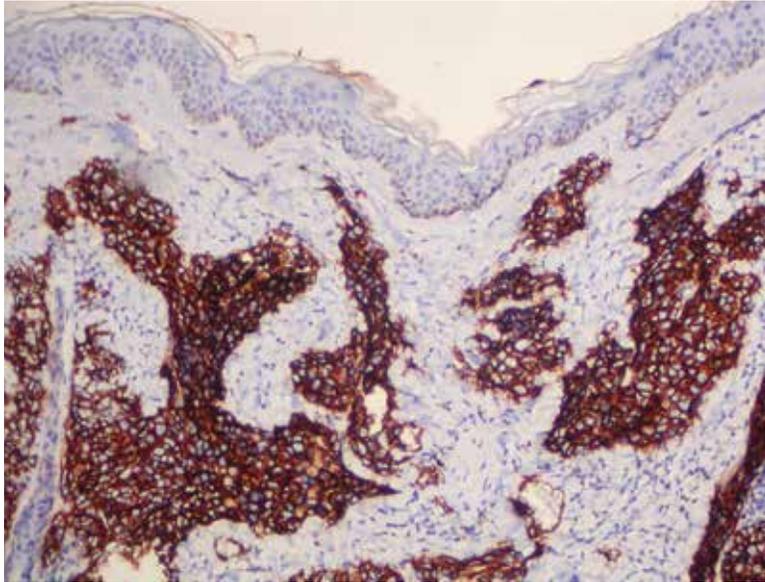


FIGURA 3. Inmunohistoquímica positiva para CD31 y CD34; en la imagen se observa la proteína transmembrana podoplanina, reconocida por el anticuerpo monoclonal D2-40, la cual se expresa en el endotelio linfático.

La paciente presentó un rápido deterioro de su estado general, con empeoramiento de la trombocitopenia (plaquetas: $26.290/\text{mm}^3$), sin prolongación de los tiempos de coagulación (**FIGURA 4**). En la TC cerebral de control se reportó un hematoma subdural derecho crónico de 13,6 mm de diámetro, desviación de 11,1 mm de la línea media, obliteración de las cisternas de la base, borramiento de los surcos en la convexidad y edema cerebral.

Durante la hospitalización empeoró su estado neurológico, con un puntaje de 5/15 en la escala de Glasgow, anisocoria y sangrado digestivo alto. Por sospecha

de trombocitopenia inmunitaria asociada a sangrado mayor, fue tratada por el Servicio de Medicina Interna con inmunoglobulina hiperinmune, plasma, plaquetas y crioprecipitado, sin mejoría, y finalmente falleció.

DISCUSIÓN

El angiosarcoma cutáneo es una entidad tumoral, infrecuente, agresiva y de muy mal pronóstico, que se presenta con mayor frecuencia en hombres y en personas de edad avanzada, entre los 70 y 80 años¹. Representa



FIGURA 4. Se evidencia la rápida evolución de esta agresiva entidad tumoral un mes después de la consulta.

menos del 1 % de todos los sarcomas de tejidos blandos y cerca del 15 % de los sarcomas de cabeza y cuello, con una relación entre hombre y mujer de 2:1.

Se han establecido tres presentaciones clínicas: idiopático de cabeza y cuello, asociado a linfedema crónico y posterior a irradiación. Las metástasis más comunes son a pulmón, hígado, hueso y ganglios linfáticos regionales. Tiende a recurrir y producir metástasis después del tratamiento multimodal agresivo. La supervivencia a los cinco años es de 10 a 35 % y cerca de la mitad de los pacientes mueren entre 15 y 18 meses después de su presentación.

El diagnóstico clínico se confirma mediante estudio histopatológico y marcadores de inmunohistoquímica.

La esclerosis sistémica es una enfermedad inmunológica crónica caracterizada por disfunción del endotelio vascular²⁻³ que produce excesiva fibrosis de los tejidos en la piel, el músculo, el hueso, el corazón, el sistema gastrointestinal, el riñón y el pulmón; las complicaciones más frecuentes se presentan por compromiso de este último órgano.

En el presente caso se diagnosticó enfermedad pulmonar intersticial por TC de tórax, la cual se encuentra en 80 % de los pacientes con esclerosis sistémica difusa y en 20 % de aquellos con esclerosis sistémica cutánea limitada; la conducta terapéutica inicial se modificó por la afectación pulmonar, pues hasta el momento se ha demostrado que el mofetilo puede estabilizar la función pulmonar y disminuir la progresión de la fibrosis⁴. Se recomienda suspender los medicamentos relacionados con neumonitis farmacológica, en este caso, el metotrexato.

La asociación de esclerosis sistémica con tumores cutáneos no es frecuente; en la literatura científica revisada se encontraron tres casos reportados de angiosarcoma cutáneo en pacientes con esclerosis sistémica⁵⁻⁷. El desarrollo de estos tumores se ha relacionado con un desencadenante primario, como el daño microangiopático, la autoinmunidad y la fibrosis.

Cuando se altera la estabilidad endotelial por anticuerpos, estrés oxidativo o trauma físico, se produce una sobreexpresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) en la piel y en el suero^{5,8}. Esta teoría se complementa en un estudio realizado en células endoteliales de ratones, en el cual una gran concentración de VEGF puede resultar en transformación maligna, causando diferenciación, proliferación y migración de células endoteliales que, junto con el aumento del receptor de dicho factor, conducen a la morfología caótica vascular que se observa en la capilaroscopia de los pacientes con esclerosis sistémica; así, se vincula

la neoformación vascular con el desarrollo y la invasión de la neoplasia¹¹.

Además, los pacientes con angiosarcoma presentan una configuración vascular anormal y endotelio patológica, y expresan moléculas de adhesión que incrementan el riesgo de sangrado o trombosis y pueden explicar la progresión de la trombocitopenia por consumo, la cual podría llegar a ser un indicador de mal pronóstico por crecimiento tumoral o metástasis; sin embargo, la evidencia se resume tan solo en la presentación de casos clínicos asociados^{9,10}.

También, se han asociado mutaciones genéticas en los genes *RAS* que llevan a su activación junto con la inactivación de la proteína p53, jugando estos un papel sinérgico en el rápido crecimiento de los angiosarcomas¹¹.

El tratamiento consiste en la resección quirúrgica completa cuando es posible, seguida de radioterapia local. Hasta el momento, no hay ningún tratamiento estandarizado; se han empleado la quimioterapia, la radioterapia paliativa local y otras alternativas terapéuticas, con resultados variables¹²⁻¹⁴. Finalmente, la mediana del tiempo de supervivencia varía dependiendo del diagnóstico temprano de la enfermedad y la concomitancia con otras enfermedades.

La agresividad del caso clínico descrito llevó a un desenlace fatal que limitó el manejo específico. La inmunosupresión, el sangrado intracraneal y el sangrado digestivo espontáneo sintomático, todos posiblemente de origen multifactorial, se presentaron en un momento crítico durante la evolución clínica. En la tomografía craneal que demostró hemorragia intracraneal, se describió afectación ósea parietal derecha sugestiva de infiltración tumoral; no se alcanzó a descartar infiltración de las meninges mediante resonancia magnética, pero, estos hallazgos podían explicar fácilmente el sangrado que, además, fue facilitado y agravado por la trombocitopenia progresiva.

En cuanto al sangrado digestivo, hay que recordar que se trata de una paciente con esclerosis sistémica y un gran porcentaje de estos pacientes pueden tener angiodisplasias gástricas¹⁵; estas por sí mismas no pueden explicar un sangrado mayor, pero, en el presente caso, pudo agravarse por un progresivo consumo plaquetario por gastropatía del paciente crítico y por el uso de esteroides e inmunosupresores.

CONCLUSIÓN

Este caso es de interés por la relación del angiosarcoma con una enfermedad autoinmunitaria como la esclerosis sistémica y por la edad poco habitual de su presentación. Es necesario un mayor estudio sobre la

asociación del angiosarcoma cutáneo en edades más tempranas y la esclerosis sistémica, que permita identificar vías fisiopatológicas similares. La trombocitopenia en el angiosarcoma podría llegar a ser un indicador de mal pronóstico o de progresión del tumor o metástasis; sin embargo, se requiere más información que sustente su aplicabilidad.

El conocimiento de esta entidad y su sospecha clínica en etapas tempranas, brindan alternativas para el oportuno tratamiento, sea quirúrgico, de radioterapia o quimioterapia, lo cual aumenta la supervivencia y disminuye la presencia de enfermedades concomitantes en estos pacientes.

Agradecimientos

A Ricardo Rueda Plata (médico dermatopatólogo), por su valiosa colaboración en los estudios de histopatología e inmunohistoquímica.

REFERENCIAS

1. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Henson DE, Kostun L, Hart A, Angeles-Albores D, *et al.* Cutaneous angiosarcoma. Analysis of 434 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973-2007. *Ann Diagn Pathol.* 2011;15:93-7.
2. Choi YJ, Rha HK, Park HK, Lee KJ, Joo WI, Kim MC. Intracranial hemorrhage in patients with hematologic disorders. *J Korean Neurosurg Soc.* 2004;36:302-5.
3. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Collett D, Murphy MF. Intracranial haemorrhage in thrombocytopenic haematology patients --a nested case-control study: The InCite study protocol. *BMJ Open.* 2014;4:e004199.
4. Herzog EL, Mathur A, Tager AM, Feghali-Bostwick C, Schneider F, Varga J. Review: Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1967-78.
5. Kubota N, Fujisawa Y, Nakamura Y, Tanaka R, Saito A, Maruyama H, *et al.* Angiosarcoma of the scalp in a patient with systemic sclerosis. *J Dermatol.* 2015;42:102-4.
6. Puizina-Ivic N, Bezic J, Marasovic D, Gotovac V, Carija A, Bozic M. Angiosarcoma arising in sclerodermatous skin. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2005;14:20-5.
7. Fonder MA, Douglas DK. Angiosarcoma complicating systemic sclerosis: A case report. *Cutis.* 2008;81:468-72.
8. Manetti M, Guiducci S, Ibba-Manneschi L, Matucci-Cerinic M. Mechanisms in the loss of capillaries in systemic sclerosis: Angiogenesis versus vasculogenesis. *J Cell Mol Med.* 2010;14:1241-54.
9. Satoh T, Takahashi Y, Yokozeki H, Katayama I, Nishioka K. Cutaneous angiosarcoma with thrombocytopenia. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:872-6.
10. Arcomano MA, Shulkin BL, Petry NA, Wahl RL. Metastatic angiosarcoma with thrombocytopenia and intratumoral indium-111-platelet deposition. *J Nucl Med.* 1991;32:2278-80.
11. Arbiser JL, Larsson H, Claesson-Welsh L, Bai X, LaMontagne K, Weiss SW, *et al.* Overexpression of VEGF 121 in immortalized endothelial cells causes conversion to slowly growing angiosarcoma and high level expression of the VEGF receptors VEGFR-1 and VEGFR-2 in vivo. *Am J Pathol.* 2000;156:1469-76.
12. Fujisawa Y, Yoshino K, Kadono T, Miyagawa T, Nakamura Y, Fujimoto M. Chemoradiotherapy with taxane was superior to conventional surgery and radiotherapy in the management of cutaneous angiosarcoma: Multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol.* 2014;171:1493-500.
13. Kajihara I, Kanemaru H, Miyake T, Aoi J, Masuguchi S, Fukushima S, *et al.* Combination chemotherapy with S-1 and docetaxel for cutaneous angiosarcoma resistant to paclitaxel. *Drug Discov Ther.* 2015; 9:75-7.
14. Ravo V, Falivene S, De Chiara A, De Palma G, Pizzolorusso A, Di Franco R, *et al.* Treatment of cutaneous angiosarcoma of the face: Efficacy of combined chemotherapy and radiotherapy. *Tumori.* 2013; 99:211-5.
15. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *World J Gastroenterol.* 2013;19:7062-8.