

Hemangiosarcoma Primario del Hígado Asociado a Anemia Hemolítica Microangiopática y Trombocitopenia (Síndrome de Kassabach - Merritt) *

Informe de dos casos

DR. JUAN JOSÉ SEGURA FONSECA**

DRA. FLORA MULLER PENA***

Introducción

La asociación de trastornos hematológicos con neoplasias de origen vascular es un hecho conocido en la literatura desde 1940, cuando Kassabach y Merritt observaron en un niño de dos años de edad la asociación de púrpura trombocitopénica y un hemangioma capilar de los tejidos blandos del muslo (21). Posteriormente se ha encontrado no solo trombocitopenia sino también hipofibrinogenemia, fibrinólisis y disminución de factores plasmáticos de la coagulación, tales como los factores V, VII, VII y X (17, 20, 44), y en casos más recientes se ha observado síndromes de coagulopatías de consumo con coagulación intravascular diseminada (17, 20, 32, 37, 44), así como también anemia hemolítica microangiopática (2, 16, 17, 31, 32). La mayoría de los tumores corresponden a formas benignas de hemangiomas y hemangioendotelios de los tejidos blandos, siendo menos frecuentes los tumores malignos del tipo angiosarcoma. De estos últimos son pocos los casos informados primarios en el hígado asociados a este síndrome (2, 16, 31, 44).

El hemangiosarcoma primario del hígado es un tumor poco frecuente de los que se han informado en la literatura aproxima-

damente 150 casos hasta 1975 de acuerdo a una revisión reciente de Ludwig y col (25), y bien documentados según Truell y col (44) solamente alcanzan 50 casos. En América Latina se encuentra un caso en México informado por Sifuentes (38). En la literatura se encuentran con nombres diferentes, hecho que quizá refleja la dificultad para establecer una unidad de criterio respecto al origen desde un punto de vista celular y así caben destacar los nombres con que se encuentran: sarcoma angioblástico, sarcoma reticuloendotelial del hígado, sarcoma de células de Kupffer; hemangioendoteliosarcoma, sarcoma hemangioendotelial, hemangioendelioma hepático, angiosarcoma, endoteliooma y hemangiosarcoma (2, 6, 8, 25, 30). El hemangiosarcoma hepático es un tumor que presenta un interés especial ya que su génesis se ha asociado a la administración de diversos agentes químicos, tales como el Torotrast (Solución coloidal al 20% de dióxido de Torio, empleado como material radiopaco para radiología) (10, 13, 14, 25, 34), a la administración de compuestos arsenicales (33, 35), asociado a hemocromatosis (23, 41), y al presente, en forma creciente en trabajadores expuestos al compuesto cloruro de vinilo en las plantas de polimerización de plásticos (6, 12, 18, 19, 24, 27, 28, 29, 42), así como también en animales de experimentación sometidos a la exposición de dicha sustancia (19). El hemangiosarcoma hepático puede presentarse como una masa solitaria circunscrita que puede ser resecada quirúrgicamente con relativamente buenos resultados, sobre todo en las formas juveniles (1, 7, 39), o bien proliferar en una forma difusa con compromiso de todo el hígado. El diagnóstico rara vez se establece en vida y en casos sospechados la biopsia

** Profesor Asociado, Cátedra de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica y Asistente, Servicio de Patología, Hospital San Juan de Dios.

*** Profesor Asociado, Cátedra de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica y Jefe de Clínica, Servicio de Patología, Hospital San Juan de Dios.

* Parte de este trabajo se presentó en el XLII Congreso Médico Nacional celebrado en Diciembre, 1976. San José, Costa Rica.

hepática se contraindica debido al alto riesgo de hemorragia. El propósito del presente trabajo es el de presentar dos nuevos casos de hemangiosarcoma primario del hígado observados en un período de 13 años en el Departamento de Patología del Hospital San Juan de Dios. Uno de ellos se asoció con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, este paciente falleció a causa de hemoperitoneo masivo post- biopsia de aguja, el otro se asoció con anemia hipocrómica crónica y también falleció a causa de hemoperitoneo por ruptura espontánea del tumor este hecho considerado como muy poco frecuente (10).

Presentación de casos

Caso N° 1:—Expediente clínico número 43-06-04, Hospital San Juan de Dios. Se trata de un paciente del sexo masculino, de raza blanca de 85 años de edad, vecino de la provincia de Heredia, de oficio jornalero, que acudió al Servicio de Emergencias en la noche del día 30 de julio de 1975, refiriendo que esa noche y encontrándose previamente bien se le inició un dolor intenso, de instalación súbita, de tipo cólico y localizado en el hipocondrio derecho, bajo las costillas. Se le intensificaba con la respiración y se le irradiaba al hemitórax derecho. No había experimentado vómito ni fiebre y refirió de haber padecido de un cuadro gripal en los días anteriores. En la madrugada del 31 la exploración física reveló intenso dolor a la palpación en el hipocondrio derecho y se anotó signo de Murphy positivo. Una radiografía del tórax y del abdomen fueron negativas. No había hepato ni esplenomegalia. El Hto era 36cc%, un leucograma reveló leucocitosis de 14.800 leucocitos por mm³ con 66% de segmentados, 15% en banda y 18% de eosinófilos. La glicemia era de 117 mgr%, reserva alcalina de 27 mEq/L., sodio de 132 mEq/L y potasio de 4 mEq/L. Un examen de orina mostró 2 leucocitos por campo y un Ph de 6. El dolor persistía en la mañana siguiente y con la presunción clínica de colecistitis aguda fue admitido en el Servicio de Cirugía. No había ictericia, visceromegalia ni ascitis. La amilasa era de 80 U., Hb 12 gr.%, Hto 40cc.%, el tiempo de protombina de 50%., bilirrubina total 0,8 mgr%., fosfatasa alcalina 3,5 U., fosfatasa ácida 0,5 mUm/L., VES 13 mm/h., leucograma con 10,000 leucocitos/mm³ con 66% de segmentados, y 9% de eosinófilos. Un electrocardiograma fue nor-

mal y en una colecistografía oral la vesícula biliar no se impregnó. En una radiografía del tórax se informó cardiomegalia y elevación del hemidiafragma del lado derecho. Un examen del urólogo mostró una próstata grado I. Se mantuvo en cirugía durante dos semanas, siempre con el dolor persistente en el hipocondrio derecho. Se le dió de alta el día 14 de agosto. El día 30 del mismo mes vuelve a ingresar con dolor abdominal severo, localizado en el hipocondrio derecho y acompañado de vómito. En la exploración física el abdomen era blando pero con marcada resistencia voluntaria en el hipocondrio derecho. No se palpaba visceromegalia. Se le efectuaron numerosos exámenes clínicos durante esta hospitalización de cuarenta días. La tabla N° 1 resume los valores hematológicos observándose anemia persistente y reticulocitosis con plaquetopenia. La tabla N° 2 resume los valores correspondientes a la función del hígado. La transaminasa glutámico-oxalacética osciló de 76 a 84 U y la glutámico-pirúvica de 36 a 50 U. Una prueba de retención de la bromosulfaleína fue de 70% de retención. El hierro sérico era de 59 cmg con un índice de saturación de 21%. Una amilasa fue de 96 U. Un enema opaco y una gastroscopía no mostraron alteraciones. Un mapeo radioisotópico del hígado fue informado como negativo. Se le instauró tratamiento a base de ácido fólico y de sulfato ferroso. El día 30 de septiembre se le practicó una biopsia de aguja del hígado en la que se observó fibrina y escasas células sueltas con criterios de malignidad sin diferenciación, sugiriéndose un proceso metastásico más que primero del hígado. El paciente continuó en malas condiciones. El día 3 de octubre se le practicó una punción abdominal en el flanco derecho por sospecha de sangramiento post biopsia, obteniéndose 20 cc de un líquido hemático que no coaguló. Se mantiene en malas condiciones y fallece el día 10 de octubre.

Hallazgos de la autopsia: AUTOPSIA N° 26.201 Hospital San Juan de Dios. Los hallazgos más importantes de la autopsia se encontraron en la cavidad abdominal. Al abrirla había sangre parcialmente coagulada y libre en la cavidad peritoneal en una cantidad estimada en 3 litros. El hígado pesó 2580 grs. y presentaba en la superficie exterior múltiples zonas de forma redonda de color violáceo y ligeramente elevadas. Al corte se apreció como el parénquima se en-

TABLA N° 1

Fecha	Hb Grs%	Hto cc%	Reticulocitos	Plaquetas mm ³
30/8	—	30	—	—
1/9	6,4	19	5,6	134.000
3/9	7,4	23	5,0	134.000
4/9	7,8	23	6,4	100.000
12/9	—	34	—	—
16/9	—	38	—	210.000
23/9	—	35	—	174.000
3/10	7,8	25	—	—

contraba parcialmente remplazado por numerosas cavidades de forma redonda y tamaño variable que contenían en su interior sangre libre y parcialmente coagulada (Figs. 1-2). En uno de los cortes parecía existir una fractura del parénquima en la pared de uno de estos quistes que comunicaba con la cavidad peritoneal y que fue probablemente la fuente del sangramiento post biopsia. El bazo no se encontraba crecido y no se encontraron metástasis. Microscópicamente la pared de las cavidades se encuentra constituida por la proliferación de células de tipo endotelial que se disponen en cordones que se anastomosan y forman canales vasculares que contienen abundantes eritrocitos. Las células muestran núcleos aumentados de tamaño, de forma irregular y cromatina dispersa en grumos. En otras zonas el crecimiento es compacto de tipo fusocelular,

menos diferenciado y francamente sarcomatoso (Figs. 4-5). No se observó eritrofagocitosis ni focos hematopoesis. Había moderada fibrosis portal acompañada de infiltrado inflamatorio mononuclear escaso. Algunos hepatocitos presentaban núcleos hipercremáticos y mitosis. En zonas aledañas a los espacios vasculares se observaba marcada hiperplasia de las células de Kupffer que presentan núcleos irregulares y prominentes y que producen compresión de los cordones y láminas hepáticas con atrofia progresiva hasta llegar a desaparecer para quedar solamente la proliferación de las células reticuloendoteliales (Fig. 6).

Caso N° 2:—Expediente clínico número 81.085, Hospital San Juan de Dios. Se trata de un paciente del sexo femenino de raza blanca de 60 años de edad de oficio domés-

TABLA N° 2

Fecha	Bilirrubina		Tiempo Protrombina	Fosfatasa Alcalina	Proteínas A G T		
11/9	0.9	0.11	—	—	3.2	3.2	6.4
14/9	—	—	—	7.8 U	—	—	—
16/9	—	—	83.7%	2.3 U	—	—	—
23/9	—	—	71.0%	—	—	—	—
26/9	2.1	0.9	77.0%	9.7 U	—	—	—
7/10	2.4	0.9	67.0%	9.6 U	2.5	3.0	5.5

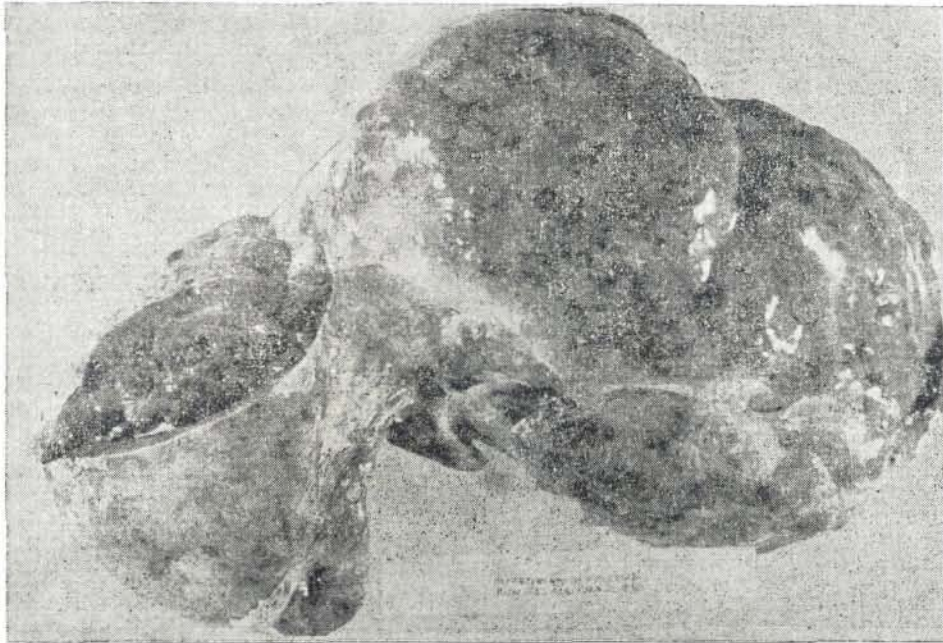


Fig. N° 1.—Caso 1. Hígado aumentado de tamaño. La superficie externa muestra numerosos nódulos oscuros de hemangiosarcoma difuso.

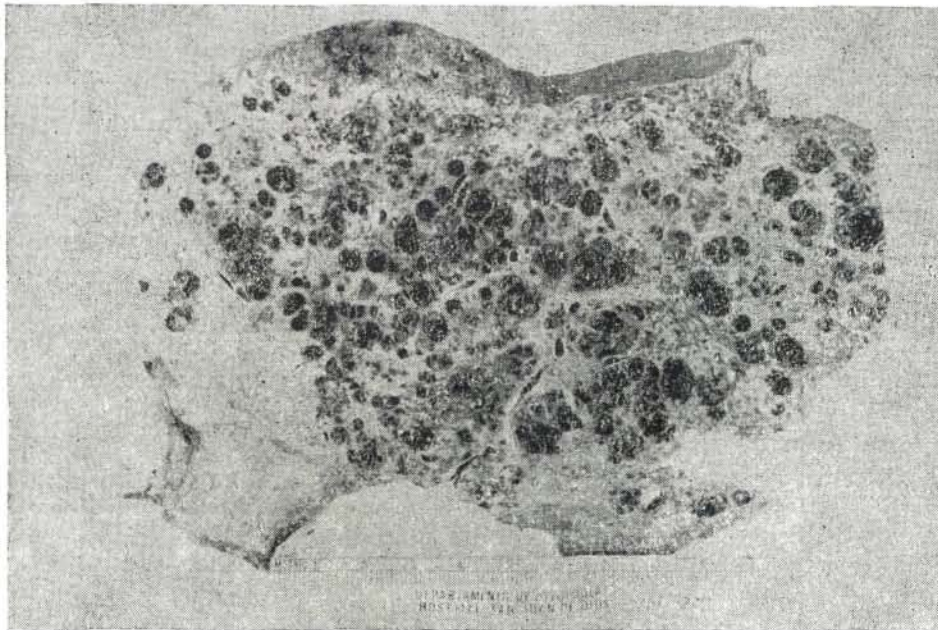


Fig. N° 2.—Superficie de corte en el Caso 1. El parénquima hepático se encuentra remplazado por numerosas cavidades que contienen abundante sangre en su interior.

tics que ingresó por primera vez el día 27 de abril de 1962. Relató que hacía cinco años inició su padecimiento con dolor de tipo cólico localizado en el cuadrante superior derecho del abdomen, se acompañaba de diarrea intermitente y molestias digestivas no precisadas. Pocos meses antes del ingreso notó la presencia de una masa en el lado derecho del abdomen que le crecía lentamente, se acompañaba de dolor a la palpación, disnea y pérdida de peso, así como de heces de color blanquecino. No refería ictericia ni coluria, tampoco hematemesis. La exploración física reveló a una paciente senil, confusa, pálida y adelgazada. Como dato positivo se anotó que en el abdomen se encontró un tumor de forma redonda, que hacía cuerpo con el hígado y era muy doloroso. El hígado se palpó a 4 cm debajo del borde costal y de consistencia aumentada. Los exámenes de laboratorio mostraron: Hb de 6,5 gr%, Hto 24 cc%, fosfatasa alcalina 34,6 Unidades Bodansky, bilirrubina total de 0,7 mgr%, nitrógeno ureico de 22 mgr%, creatinina 1,7 mgr%, tiempo de protrombina 80%, colesterol 128 mgr%. Las pruebas de Hanger y Timol fueron positivas. La transaminasa glutámico-oxalacética llegó hasta 38 U y la pirúvica a 25 U. Una radiografía del tórax mostró estasis y esclerosis pulmonar y en una colecistografía oral no se impregnó la vesícula biliar. En una interconsulta se le consideró como Colecistitis aguda recomendándose la intervención quirúrgica que la paciente rehusó egresando entonces del hospital. Ingresa por segunda vez el día 29 de mayo con una sintomatología similar a la anterior, con aumento del dolor en el hipocondrio derecho. Indicó que el color de la orina era oscuro y que días antes había notado un color amarillento en la piel. La Hb era de 4,3 gr%, el Hto 13 cc%. La transaminasa glutámico-oxalacética era de 70 U, la bilirrubina total de 1,1 mgr%. La fosfatasa alcalina de 28,4 U Bodansky. El diagnóstico clínico se orientó hacia un problema de obstrucción extrahepática que se decidió abordar quirúrgicamente. Se le transfundieron entonces 1.000 cc de sangre total. En la mañana del día de la intervención presentó súbitamente disnea severa, dolor abdominal intenso, seguida de estado de choque. Las maniobras resucitativas resultaron infructuosas y la paciente falleció.

Hallazgos de la autopsia: A N° 17.648 del Hospital San Juan de Dios. Los principales hallazgos se encontraron en la cavidad



Fig. N° 3.—Frotis de sangre periférica en el Caso 1, en donde se observan hipocromía, célula en tiro al blanco y eritrocitos deformados. Las flechas señalan formas en casco y esquistocitos. (Tinción de Wright 25 X).

abdominal. Al abrir la cavidad peritoneal se encontraron 15.00 cc de sangre libre y numerosos coágulos sanguíneos estimados en una cantidad de dos litros. El hígado pesó 2060 grs., notándose que gran parte del lóbulo derecho se encontraba formado por una cavidad de paredes delgadas y que contenía sangre coagulada. En su parte inferior se encontraba una ruptura longitudinal de 3 cm de largo que se abría a la cavidad peritoneal (Fig. 1). El resto del parenquima hepático mostraba numerosas cavidades de tamaño variable que contenían sangre y que lo remplazaban. La vesícula biliar contenía numerosos cálculos, uno de ellos obstruía el conducto colédoco. No había evidencia de metástasis ganglionares ni viscerales y el bazo no se encontró aumentado de tamaño. Microscópicamente los hallazgos son similares a los del caso N° 1. Los espacios se encuentran revestidos por células endoteliales muy hiperplásicas con núcleos irregulares, hiperromáticos con la cromatina dispersa en grumos. En algunas zonas se observó la formación de estructuras papilares que hacían prominencia en la luz de estos espacios y se encontraban formadas por un estroma tumoral fibroso revestidas por células malignas, como se aprecia en la figura N° 9. No se encontró hematopoyesis ni eritrofagocitosis.

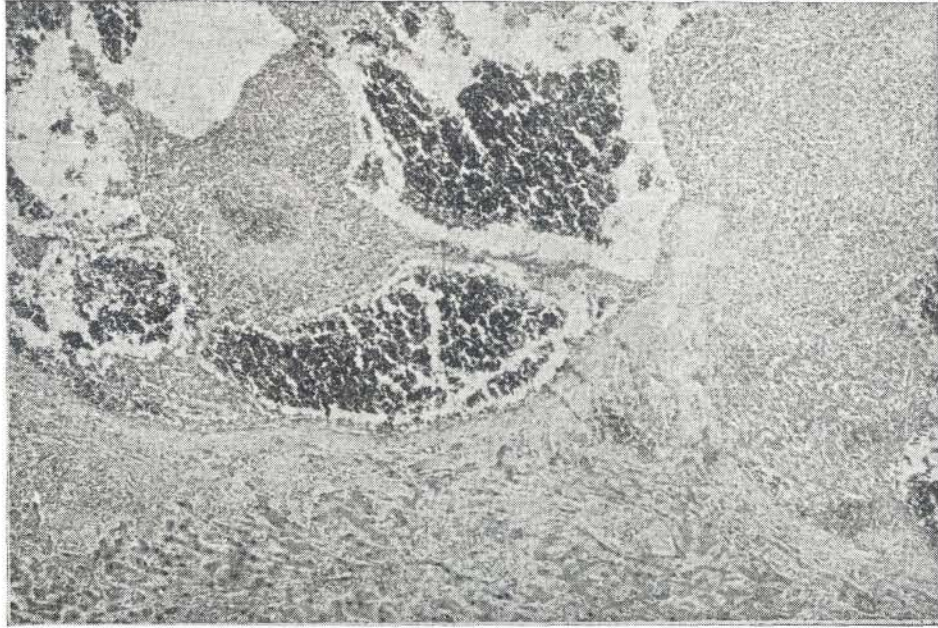


Fig. N° 4.—Caso 1. Hígado que muestra grandes espacios con sangre, revestidos por células de hemangiosarcoma. A la derecha se aprecia una zona de proliferación sólida del tumor. (H & E 10 X).

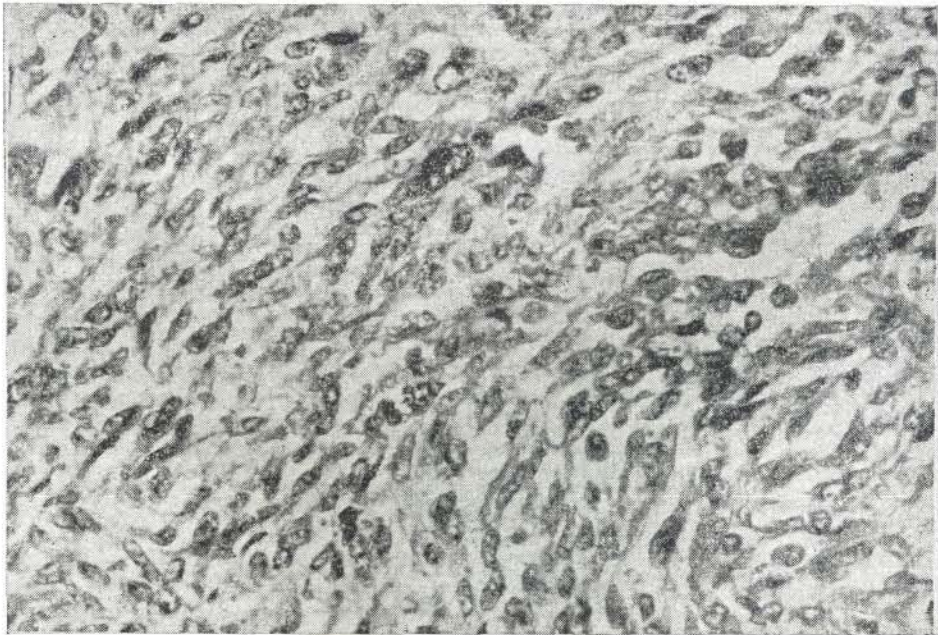


Fig. N° 5.—Caso 1. Porción sólida de hemangiosarcoma poco diferenciado con un patrón fusocelular. Las células tienen núcleos hiper cromáticos y aumentados de tamaño. (H & E 25 X).

Discusión:

El hemangiosarcoma hepático es un tumor poco frecuente. Constituyó sólo cerca del 3% de los tumores malignos primarios del hígado en el material del Hospital Memorial de Nueva York en un período de 25 años (1).

De 120 casos de tumores primarios malignos del hígado observados en un período de 69 años en Glasgow, Mac Sween (26), encuentra dos casos de hemangiosarcoma que representan una incidencia del 1,6%. En los Estados Unidos se presentan con una incidencia de 20 a 25 casos por año (27). En la literatura se han informado cerca de 150 casos (25), pero el número total es incierto debido a la gran variedad de nombres que se han empleado para designarlos, esto en un intento de clarificar su origen celular. La distribución etaria tiene dos picos de mayor incidencia en los casos informados: uno a los 8 meses y el otro alrededor de los 50 años. El tumor que se observa en niños difiere clínica y morfológicamente, así como también desde un punto de vista pronóstico de la variedad adulta (7, 22, 43, 45). En los adultos el tumor es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino en una proporción de 3:1. Las metástasis a distancia se observan en cerca del 50% de los casos y se localizan con mayor frecuencia en los ganglios linfáticos regionales, las vértebras, el bazo y los pulmones. La muerte se debe en general a coma hepático o sangrado intraperitoneal, como ocurrió en nuestros dos casos, siendo la ruptura espontánea del tumor con hemoperitoneo una complicación poco frecuente (10). El hemangiosarcoma primario del hígado en adultos presenta gran interés ya que es uno de los tumores en que se ha encontrado una relación directa entre su aparición y la exposición ambiental o el contacto con diversos agentes químicos. De estos agentes han sido implicados el Torotrast (suspensión coloidal de dióxido de Torio) que se empleó en tiempos pasados como material radiopaco de contraste para estudios angiográficos. Da Silva y col (13) encontraron 22 casos de hemangiosarcoma en 1107 pacientes que habían tenido exposición a la suspensión de dióxido de Torio. El período de latencia que medió entre la administración de la suspensión y la aparición clínica del tumor varió entre 15 y 20 años. El dióxido de Torio se puede demostrar tanto en los espacios intracelulares como intersticiales del tejido hepáti-

co que rodea al tumor, así como también en las propias células tumorales por microscopía de luz (47), y mediante radioautografía para demostrar los trayectos de radiaciones alfa emitidos por el torio (10, 25). En estos pacientes el hemangiosarcoma se presenta con o sin cirrosis acompañante, lo que sugiere que la cirrosis no es una condición subyacente obligatoria para el desarrollo del tumor. Sin embargo Ansari (3), considera que la cirrosis puede jugar un papel importante en el desarrollo de hemangiosarcomas, tal como se observa en los hepatomas. En la literatura se han informado casos de hemangiosarcoma asociados a cirrosis por hemocromatosis (4, 23, 41). Otro de los elementos implicados en la génesis del hemangiosarcoma hepático lo constituye la intoxicación crónica con arsénico ya sea ambiental accidental o medicamentosa como lo describe Regelson en un caso observado en un paciente en tratamiento crónico con solución de Fowler por psoriasis (33). Bucher y Liebegott, citado por Regelson (33), analizan 19 casos de intoxicación crónica por arsénico encontrando 17 con cirrosis hepática, 5 de los cuales tenían un tumor hepático, 3 carcinomas hepatocelulares y 2 sarcomas. El análisis más detallado de las propiedades carcinogénicas del arsénico se debe a Roth, citado por Regelson (33), quien analiza 82 autopsias de trabajadores alemanes en los viñedos que sufrieron de intoxicación crónica por arsénico mediante el contacto con insecticidas o bien a través de la ingestión de vinos contaminados, encontrando 8 casos de hemangiosarcoma del hígado. El mismo autor (35), estudia 27 autopsias de vinateros encontrando 13 casos de cirrosis post-necrótica en tres de los cuales había hemangiosarcoma en la forma de hiperplasia difusa hemangiomasosa, describiendo el autor el desarrollo de estos hemangiosarcomas a través de "una hiperplasia blastomatososa de las células que revisten los sinusoides". El tiempo de exposición al arsénico en estos pacientes fue de 12 a 17 años y el período de latencia considerado entre 13 y 22 años. Los estudios más recientes encuentran una relación directa entre el hemangiosarcoma observado en trabajadores de las plantas polimerizadoras de plásticos y su exposición al compuesto cloruro de vinilo. Los primeros casos fueron descritos en los Estados Unidos (6, 12, 19, 27), y posteriormente en Alemania e Inglaterra (24). Recientemente Makk y

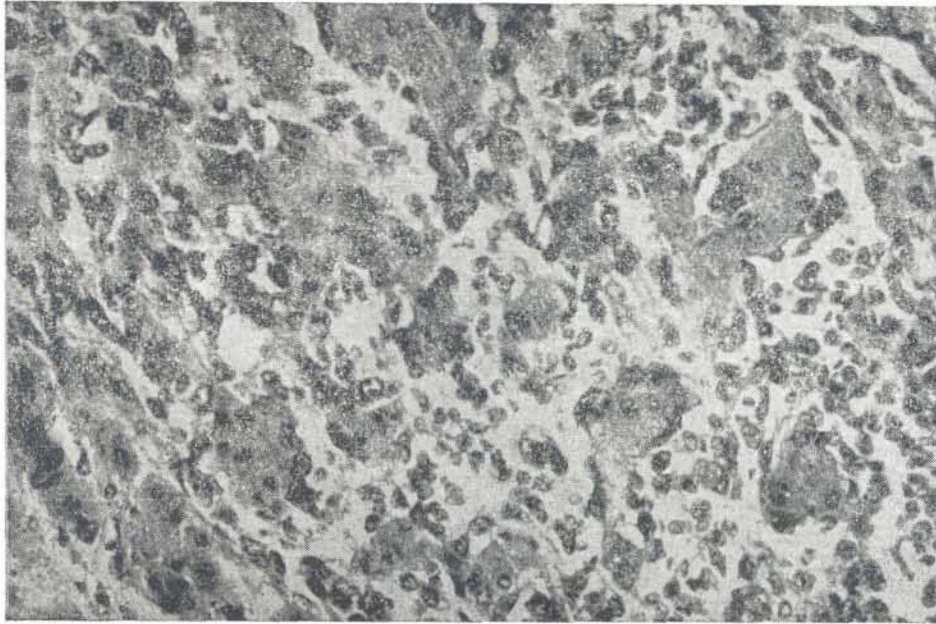


Fig. N° 6.—Caso 1. Zona de parénquima hepático adyacente a la porción quística del tumor. Se aprecia dilatación y congestión sinuoidal. Las células de Kupffer muestran hiperplasia, hiper Cromáticas y hay tendencia hacia la vasoformación. (H & E 40 X).

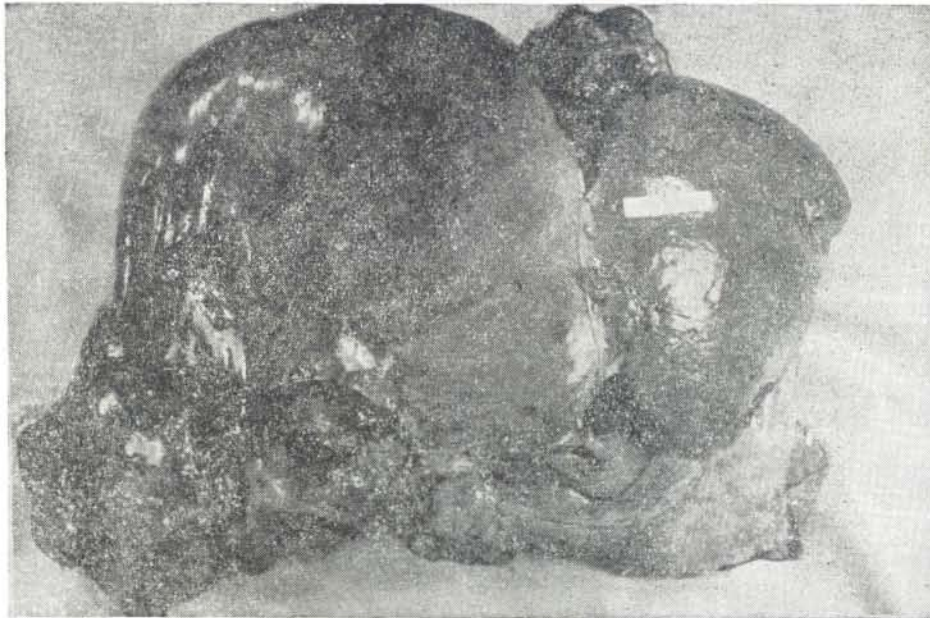


Fig. N° 7.—Hígado en el Caso 2. Se observan nódulos de hemangiosarcoma en la superficie externa. En la porción inferior del lóbulo derecho se aprecia la zona de la ruptura espontánea, parcialmente cubierta de coágulos sanguíneos.

colaboradores informan de 15 casos más de hemangiosarcoma inducido por cloruro de vinilo cuyos períodos de exposición variaron entre 4 y 28 años (28). Microscópicamente el tumor se caracteriza por la presencia de numerosas estructuras quísticas revestidas por células de tipo endotelial que tienen núcleos atípicos, aumentados de tamaño, con hiperromasia e irregularidad con estratificación. El crecimiento tumoral puede ser quístico o sólido en forma de nódulos compactos en donde las características vasoformativas son menos acentuadas y la proliferación es fusocelular francamente sarcomatosa con poca diferenciación. Ocasionalmente se aprecia crecimiento mesenquimatoso no neoplástico de forma papilar en donde las porciones centrales conjuntivas se encuentran revestidas por células hemangiosarcomatosas. Existe todavía discusión desde un punto de vista del origen de la célula que caracteriza el tumor. Para muchos autores su origen se traza a las células de Kupffer que revisten los sinusoides, célula que representa al sistema macrofágico y que posee propiedades totipotenciales. A favor de esta idea se encuentra el que tumor forma verdaderos canales vasculares que se anastomosan, así como áreas alejadas de los focos principales en donde se aprecia marcada hiperplasia de estas células. Este hecho que ya había sido observado por Baker y colaboradores (4) parece apoyar el origen "Kupfferiano" del hemangiosarcoma hepático. Esto explicaría la aparición de focos múltiples de hemangiosarcoma dispersos en todo el hígado, tal como se observa en la mayoría de los casos y probablemente se deba a que el o los agentes iniciadores del tumor afecten todo el sistema reticuloendotelial del hígado en mayor o menor grado, sin embargo esta idea no es aceptada por todos los autores. Ludwig (25), aunque reconoce este hecho en sus casos informados, atribuye la hiperplasia de las células de Kupffer en zonas alejadas al tumor a una verdadera diseminación hematogena intrasinusoidal de un foco primario basando esta observación en el hecho de que es imposible distinguir a las formas de hemangiosarcomas metastásicos al hígado de las formas primitivas. El origen a partir de una célula reticuloendotelial (Kupffer) explicaría la capacidad fagocítica, especialmente hematófagocitosis, que se observa no sólo en hemangiosarcomas hepáticos sino también en las formas esplénicas (17), (36),

en donde su origen se ha trazado a las células endoteliales que revisten los sinusoides esplénicos. El estudio y la observación de las lesiones hepáticas producidas por el cloruro de vinilo en años recientes (6, 12, 19, 27), ha servido para dar apoyo a la idea de que en realidad la hiperplasia de las células reticuloendoteliales con la aparición posterior de atipia, hiperromasia y estratificación son hechos que preceden a las formas francas de hemangiosarcoma y que en realidad corresponden a una forma in situ del tumor. Recientemente Thomas y colaboradores (28). Estos autores describen como la hiperplasia de las células de Kupffer se hace gradualmente severa, produciéndose compresión y atrofia de los cordones hepáticos, la proliferación reticuloendotelial y se hace compacta, de tipo sarcomatosa y aparecen luego elementos sanguíneos originando las cavidades llenas de sangre tapizadas por células de hemangiosarcoma. Estos autores describen también cambios similares observados en el bazo y ganglios linfáticos de algunos de los casos, hecho que hablaría a favor de los agentes inductores del tumor en realidad actúan en todo el sistema reticuloendotelial, favoreciendo de esta forma la idea de un origen de las células de Kupffer y la forma multifocal del hemangiosarcoma hepático. De interés desde un punto de vista patológico es el hecho de que algunos tumores metastásicos al hígado pueden semejar patrones de hemangiosarcoma dentro de los que caben destacar hemangiosarcomas primarios en otros sitios, metástasis vasculares en el adenocarcinoma renal, el leiomiomasarcoma, sarcoma de Kaposi u hepatomas fusocelulares en poca diferenciación. Clínicamente el hemangiosarcoma hepático se ha asociado a trastornos metabólicos como la hiperclotemia (11), pero con más frecuencia a trastornos hematológicos, tales como coagulación intravascular diseminada (44) y anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia (2, 16, 25, 31), esta última caracterizada por alteraciones morfológicas de los eritrocitos circulantes, tales como anisocitosis y poiquilocitosis, células en forma de casco, esquistocitos y fragmentos de eritrocitos, la hemólisis y la trombocitopenia que acompaña a estos tumores se ha explicado en base a un factor vascular tumoral y ponerse en contacto con un endotelio alterado haciéndolos más susceptibles a la aritrofagocitosis que contribuye a su vez a la hemólisis (2, 16, 17, 32, 37). La

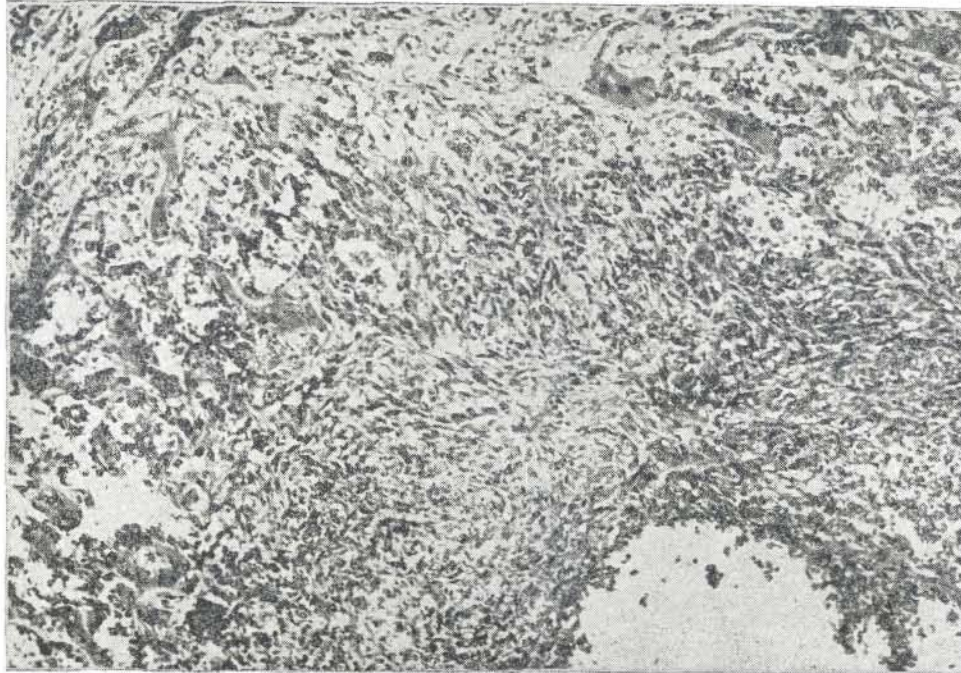


Fig. N° 8.—Espacios vasculares con abundante sangre en el Caso 2. Se observa hemangiosarcoma fusocelular entre la porción quística. (H & E 10 X).

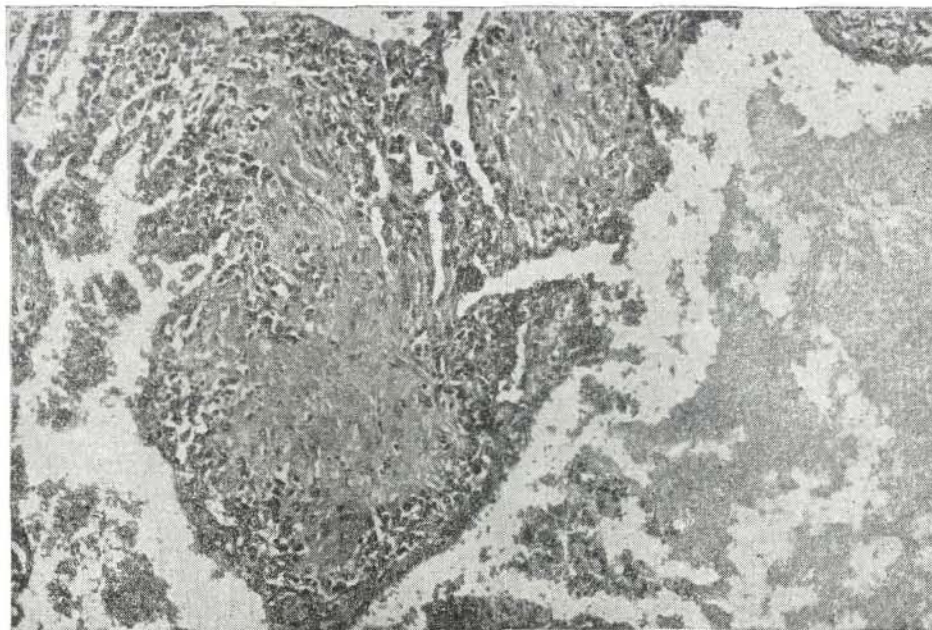


Fig. N° 9.—Caso 2. Proliferación papilar intraquística de estroma tumoral revestida por células de hemangiosarcoma. (H & E 25 X).

trombocitopenia, que es parte importante de este síndrome se ha explicado en base a la utilización aumentada o secuestra de las plaquetas que se utilizan en la formación de trombos que se encuentran en los canales vasculares, y esta utilización se debe probablemente a la capacidad aglutinante de la trombina liberada en respuesta a la hipoxia producida por una disminución del flujo sanguíneo al pasar a través de la red vascular tumoral (44). Los cambios morfológicos experimentados por los eritrocitos, así como el atrapamiento de las plaquetas han sido demostrados por Warner y colaboradores (46) quienes han logrado obtener en ratones un modelo experimental del Síndrome de Kassabach-Merritt mediante trasplantes subcutáneos e intraperitoneales de un hemangioendotelio. La observación del tumor con el microscopio de rastreo, muestra la formación de trombos plaquetarios y la deformidad de los glóbulos rojos sufren al quedar atrapados en la red que constituye la fibrina, las plaquetas y el endotelio tumoral. Clínicamente se debe sospechar la presencia de un hemangiosarcoma hepático, cuando se esté frente a un paciente con un tumor hepático que presente signos de ane-

mia microangiopática y hemólisis y evitar entonces el empleo de la biopsia de aguja como método diagnóstico por el riesgo de producir una catástrofe de sangrado intraperitoneal masivo tal como ocurrió en uno de nuestros casos.

Summary

Two new cases of primary hemangiosarcoma of the liver with hematological abnormalities are reported. One was associated with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia other with chronic hypoferrremic anemia. In both cases the diagnosis was performed at autopsy and both patients die due to massive intraperitoneal bleeding from the tumor, one after a needle biopsy and the other because of spontaneous rupture of the tumor, a very rare occurrence in hemangiosarcoma. None seem to have been exposed to thorium dioxide (Thorotrast), to arsenicals or to vinyl chloride. Both cases were of the diffuse type of hemangiosarcoma with extensive involvement of the liver.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ADAM, Y. G., HUVOS, A. G., HADJU, S. I.: Malignant vascular tumors of liver. *Ann. Surg.* 175: 375, 1972.
- 2) ALPERT, L. I. AND BENISCH, B.: Hemangioendothelioma of the liver associated with microangiopathic hemolytic anemia. *Amer. J. Med.* 48: 624, 1970.
- 3) ANSARI, A., AND WEIGENT, C. E.: Hemangioendothelial sarcoma of the liver: a clinicopathological study of an 81 year-old male veteran. *Am. J. Gastroenterol.* 56: 420, 1971.
- 4) BAKER, H. C., PAGET, G. E., AND DAWSON, J.: Haemangio-endothelioma (Kupfer cell sarcoma) of the liver. *J. Path. Bacteriol.* 72: 173, 1956.
- 5) BLACKWELL, J. B., AND JASKE, R. A.: Kupffer-cell sarcoma. *Am. J. Dig. Dis* 15: 133, 1970.
- 6) BLOCK, J. B.: Angiosarcoma of the liver following vinyl chloride exposure. *J. A. M. A.* 229: 53, 1974.
- 7) BLUMFELD, T. A., FLEMMING, I. D., AND JOHNSON, W. N.: Hemangioendothelioma of the liver. Report of a case and review of the literature. *Cancer.* 24: 853, 1969.
- 8) BUNTINE, D. W., LYALL, I. G., AND RENOWDEN, V. G.: Haemangioendothelial sarcoma of the liver. *Med. J. Aust.* 1: 201, 1971.
- 9) BURSTON, J.: Kupffer cell sarcoma. *Cancer.* 11: 798, 1958.
- 10) CAMPBELL, I. W., AND WEBB, J. N.: Haemoperitoneum complicating Thorotrast-induced haemangioendothelioma of the liver. *J. R. Coll Surg Edinb.* 19:233, 1974.
- 11) Case records of the Massachusetts General Hospital (case 12), 1967. *N. Engl. J. Med* 276: 629, 1967.
- 12) CREECH, J. L. JR. AND JOHNSON, M. N.: Angiosarcoma of the liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J. Occup. Med.* 16: 150, 1974.

- 13) DA SILVA HORTA, J.:
Late lesions in man caused by colloidal thorium dioxide after the injection. *Arch. Path.* 62: 403, 1956.
- 14) ———, ABBATT, J. D., DA MOTTA, Malignancy and other late effects following administration of Thorotrast. *Lancet.* 2:201, 1965.
- 15) DAVIS, G. M.:
Hemangioendothelioma of the liver with unusual roentgenologic findings: report of a case. *Gastroenterology.* 40: 253, 1961.
- 16) DONALD, D., AND DAWSON, A. A.:
Microangiopathic haemolytic anemia associated with malignant haemangioendothelioma. *J. Clin. Path.* 24: 456, 1971.
- 17) DUFOUR, M. HOPFNER, C., POTRON, G., LACOUR, F. ET MIRACOURT, G.:
Hemangioendotheliosarcome de la rate: Un cas avec anemie hemolytique et syndrome de defibrination. *Nouv Presse Med.* 3: 1347, 1972.
- 18) FALK, H., CREECH, J. L., HEATH, C. W, ET AL. :
Hepatic disease among workers at a vinyl chloride polymerization plant. *J. A. M. A.* 230: 59, 1974.
- 19) GORDON, E. C., THOMAS, L. V., KENT, G. ET AL.:
Hepatic angiosarcoma in men and rodents following prolonged exposure to vinyl chloride (abstract). *Gastroenterology.* 67: 794, 1974.
- 20) INCEMAN, S. AND TANGUN, J.:
Chronic defibrination syndrome due to a giant hemangioma, associated with microangiopathic hemolytic anemia. *Amer. J. Med.* 46: 997, 1969.
- 21) KASABACH, H. H., AND MERRIT, K. K.:
Capillary hemangioma with extensive purpura: Report of a case. *Amer. J. Dis Child* 59: 1063, 1940.
- 22) KAUFMAN, S. L., AND STOUT, A. P.:
Malignant hemangioendothelioma in childhood. *Cancer,* 14: 1186, 1961.
- 23) KWITTKEN, J., TARTOW, L. R.:
Hemochromatosis and Kupffer cell sarcoma with unusual localization of iron. *J. Path Bacteriol.* 92: 571, 1966.
- 24) LEE, F. I., HARRY, D. S.:
Angiosarcoma of the liver in a vinyl chloride worker. *Lancet* 1: 1316, 1974.
- 25) LUDWIG, J., AND HOFFMAN, H. N.:
Hemangiosarcoma of the liver. Spectrum of Morphologic Changes and clinical Findings. *Mayo Clin Proc* 50: 255, 1975.
- 26) MACSWEEN, R. N. M., VETTERS, J. M., ROSS, S.K., ET AL.:
Haemangioendothelial sarcoma of the liver. *J. Pathol* 109: 39, 1973.
- 27) MAKK, L. L., CREECH, J. L., WHELAND, J. G. JR., ET AL.:
Liver damage and angiosarcoma in vinyl chloride workers. A systematic detection program. *J. A. M. A.* 230: 64, 1974.
- 28) ———, DELMORE, F. CREECH, J. L., OGDEN, L. L., FADELL, E. H., SANGSTER, C. L., CLANTON, J. JOHNSON, M. N., AND CHRISTOPHERSON, W. M.:
Clinical and morphologic features of hepatic angiosarcoma in vinyl chloride workers. *Cancer.* 37: 149, 1976.
- 29) MARTIN, J. F., WAGGONER, J. G., AND BERK, P. D.:
Persistence of vinyl chloride (VC) induced liver injury after cessation of exposure (abstract). *Gastroenterology,* 67: 814, 1974.
- 30) MILLER, E. A., RICHARD, W. G., AND REED, W. H.:
Haemangioendothelial sarcoma of the liver (Kupffer-cell sarcoma) *Wis Med. J.* 63: 471, 1964.
- 31) POLLARD, S. M., MILLWARD-SADLER, G. H.:
Malignant haemangioendothelioma involving the liver. *J. Clin. Pathol* 27: 214, 1974.
- 32) PROPP, R. P., AND SCHARFMAN, W. B.:
Hemangioma-thrombocytopenia syndrome associated with microangiopathic hemolytic anemia. *Blood.* 28: 623, 1966.
- 33) REGELSON, W., KIM, U., OSPINA, J., ET AL.:
Hemangioendothelial sarcoma of liver from chronic arsenic intoxication by Fowler's solution. *Cancer.* 21: 514, 1968.
- 34) RAKOV, H. L., SMALLDON, T. R., AND DERMAN, H.:
Hepatic hemangioendothelial sarcoma: Report of a case due to thorium. *Arch Intern Med* 112: 173, 1963.
- 35) BOTH, F.:
Arten-Leber-Tumoren (Hemangioendotheliom). *Z. Krebsforsch* 61: 468, 1957.
- 36) SEGURA-FONSECA, J. J.:
Hemangiosarcoma del bazo con cuerpos de y trombocitopenia. (Sindrome de Kasabach-Gamna-Gandy, asociado a anemia hemolitica Merrit). *Patología (Mex).*
- 37) SHANBERGE, J. N., TANAKA, K., AND GRUHL, M. C.:
Chronic consumption coagulopathy due to hemangiomatous transformation of the spleen. *Amer. J. Clin Path.* 56: 723, 1971.

- 38) SIFUENTES-GUERRERO, J.:
Hemangioendotelioma Primario del Hgado. Informe de un caso. Patología (Mex) 10:93, 1972.
- 39) SUGAHRA, K., SHIRAKURA, T., KAWANO, N., ET AL.:
Primary malignant hemangioendotelioma of the liver: Report of a successful case of resection and review of the Japanese literature. Am. J. Gastroenterol. 60:240, 1974.
- 40) STOUT, A. P., HEMANGIOENDOTELIOMAS
A tumor of blood vessels featuring vascular endothelial cells. Ann. Surg 118, 445, 1943.
- 41) SUSSMAN, E. B., NYDICK, I. AND GRAY, G. F.:
Hemangi endothelial sarcoma of the liver and hemochromatosis. Arch Path 97: 39, 1974.
- 42) THOMAS, L. B., POPPER, H., BERK, P. D., ET AL.S
Vinyl-chloride-induced liver disease: from idiopathic portal hipertension (Banti's syndrome) to angiosarcoma. N. Engl J. Med. 292: 17, 1975.
- 43) TOULOUKIAN, J. F.:
Hepatic hemangioendotelioma during infancy: Pathology, diagnosis and treatment with Prednisone, Pediatrics 45: 71, 1970.
- 44) TRUPELL, J. E., PECK, S. D., REIQUMAM, C. W.:
Hemangiosacorma of the liver complicated by disseminated intravascular coagulation. A case report. Gastroenterology 65: 936, 1973.
- 45) WAGGET, J., JOHN, I. S., AND AXHCROFT, T.:
Hemangioendotelioma of the liver in an infant. Hypertensive crisis during resection. Surgery 65: 352, 1969.
- 46) WARNER, E. D., HOAK, J. C., AND FRY, G. L.:
Hemangioma, thrombocytopenia and anemie. Arch Path 91: 523, 1971.
- 47) VISFELDT, J., POULSEN, H.:
On the histopathology of liver and liver tumours in thorium-dioxide patients. Acta Pathol Microbiol Scand (A) 80:97, 1972.