

CAZ CLINIC RAR ÎNTÂLNIT: ANGIOSARCOM AL SPLINEI

Lorena Mednicov, Nicolae Burian, Mihaela Gherasim, Inga Chemencedji,
IMSP IO, Secția Gastrologie și Secția Morfopatologie

Rezumat

Marea majoritate a tumorilor vasculare splenice sunt tumori benigne de tipul hemangioamelor, hemangiomatozei sinusoidale difuze, hamartoamelor și limfangioamelor. Neoplazmele vasculare reprezintă o proporție importantă a tumorilor splenice primare. Între acestea, angiomul cu celule litorale (littoral cell angioma - LCA) se individualizează ca o tumoră rară, mai puțin obișnuită, cu origine aparentă în celulele litorale care tapetează sinusurile pulpei roșii splenice, celulele care au capacitate de diferențiere duală: endotelială și histiocitară. Datele de literatură semnalează leziunea la pacienți cu vârste foarte variate: de la 3 la 84 de ani, vârsta medie situându-se în jurul vârstei de 48-49 de ani, cu afectare similară a celor două sexe. Mai des diagnosticul de angiosarcom lienal a fost stabilit postoperator, la pacienții cu ruptură a splinei. Lucrarea de față prezintă un caz de angiosarcom, după cunoștințele noastre primul caz raportat în literatura medicală din țara noastră.

Cuvinte-cheie: angiosarcom, splina

Summary. Spleen angiosarcoma - clinical case

The majority of splenic vascular tumors are benign, like hemangiomas, diffuse sinusoidal hemangiomatosis, hamartomas and lymphangiomas. Vascular neoplasms constitute a large proportion of the primary splenic tumors. From these, littoral cell angioma (LCA) represents a rare, uncommon tumor, with an apparent origin from the littoral cells that cover the red pulp sinusoids and have a capacity of double differentiation: endothelial and histiocytic. According to literature data this lesion is encountered in patients with ages between 3-84 years, the median age being 48-49 years, with similar incidence in both sexes. In most cases, the diagnosis of angiosarcoma was established post-surgically, in patients presenting with splenic rupture. Our article presents a case of splenic angiosarcoma, that from our data is the first reported in our country.

Key words: angiosarcoma, spleen

Резюме. Ангиосаркома селезенки - клинический случай

Большинство опухолей селезенки сосудистого типа являются доброкачественными: гемангиомы, диффузный синусовый гемангиоматоз, гамартромы и лимфангиомы. Сосудистые новообразования представляют собой значительную часть опухолей селезенки. Среди них, ангиома из клеток выстилки эндотелия сосудов (littoral cell angioma - LCA) выделяется как редкая опухоль. По данным литературы заболевают люди в возрасте от 3 до 84 лет, средний возраст 48-49 лет с аналогичной заболеваемостью у обоих полов. Чаще случаи ангиосаркомы селезенки зарегистрированы в послеоперационном периоде у больных с разрывом селезенки. Эта статья представляет случай ангиосаркомы селезенки, по нашим сведениям первый доложенный в медицинской литературе нашей страны

Ключевые слова: ангиосаркома, селезенка

Introducere

Neoplazmele vasculare reprezintă o proporție importantă a tumorilor splenice primare. Între acestea, angiosarcomul se individualizează ca o tumoră rară, mai puțin obișnuită, cu origine aparentă în celulele litorale care tapetează sinusurile pulpei roșii splenice, celule care au capacitate de diferențiere duală: endotelială și histiocitară [1].

Lucrarea de față prezintă un caz de angiosarcom, după cunoștințele noastre primul caz raportat în literatura medicală din țara noastră.

Prezentarea cazului

Pacienta S.L., 41 de ani, se adresează medicului de familie pentru dureri minime de efort în hipocondrul stâng pentru prima dată în anul 2013. Examenul prin ultrasonografie a cavității abdominale, a eviden-

țiat formațiune nodulară splenică de 2 cm în diametru. Pacienta la medic nu s-a adresat până în ianuarie 2015, când starea pacientei se agravează prin dureri mai pronunțate în hipocondrul stâng, febra 37,7-38 C. S-a adresat repetat la specialistul endoscopist desinestător, efectuată USG cavității abdominale, ce a evidențiat dinamică negativă prin creșterea tumorii splenice aproximativ de 4 ori (10 cm în diametru a nodulului tumoral) și a fost îndreptată la IMSP IO.

La examenul clinic se decelează splenomegalia cu polul inferior al splinei la 3 cm sub rebordul costal stâng. Tomografia computerizată în regim angiografic descrie o splină cu dimensiuni de 146x110x80 mm, contur net, structură omogenă, densitatea 38 UH. În parenchimul polului superior, în faza arterială se evidențiază o formațiune hipodensă cu conturul șters, dimensiunile 103x82x77 mm cu conturul neregulat, boselat. În polul inferior în faza arterială se determină o formațiune de volum, multicentrică, rău delimitată, dimensiunile 85x64x40 mm, capsula în hilul lienal este bombată, valori densimetrice în faza arterială 64-67 UH. Vena lienală dilatată până la 10 mm. Ficatul mărit în volum, dimensiunile 19,5x18,3x13,0 cm. Focare patologice sau formațiuni nu se determină. Date pentru adenopatie abdominală nu s-au depistat.

Radiografia de torace, gastroscopia și punctatul medular nu au semnalat modificări patologice. Toate testele hematologice și biochimice au arătat valori normale, cu excepția unei anemii discrete: Hb-82 gr/l, Er - 3,4, Tromb-182,0, leucocite 10,2, N-7%, S-59%, limfocite - 23%, monocite - 7% VSH 66 mm/oră.

Se decide splenectomia pe cale clasică. Examenul intraoperator evidențiază o splină de 170x130x 80 mm, cu multiple formațiuni nodulare rotund-ovalare cu dimensiuni cuprinse între 25 mm, 35 și 45 mm diametru, bine delimitate, neîncapsulate, mai dure decât parenchimul splenic, care formau un conglomerat în polul superior al splinei și altul cu nodul de 15-35 mm în polul inferior al splinei. Pentru examenul microscopic, fragmentele prelevate din zonele suspecte și parenchimul splenic învecinat au fost prelucrate pentru investigația histochimică.

Examenul imunohistochimic a evidențiat țesutul tumoral prezentat de celulele atipice, polimorfe, fuziforme cu formarea structurilor de tip solid și glomerular cu arii hemoragice. Celulele tumorale pozitive pentru vimentină, CD31, CD 34 și sunt negative pentru h-caldesman, EMA, pancitocerasina (clone AE1/AE3), desmină, actina mușchilor netezi, S100, NSE și CD 117. Aspectul histologic și imunohistochimic sunt caracteristice pentru un angiosarcom.

Discuții

Marea majoritate a tumorilor vasculare splenice sunt tumori benigne de tipul hemangioamelor, hemangiomatozei sinusoidale difuze, hamartoamelor

și limfangioamelor, toate caracterizate prin prezenta de canale vasculare tapetate de celulele endoteliale aplatizate, greu de identificat uneori, cu un profil IHC (CD34+, CD31+, factor von Willebrand +, Ulex Europaeus +) care demonstrează originea acestor tumori din celulele endoteliale convenționale [2]. Angiosarcomul este o tumoră vasculară particulară rară a splinei, corespondentul tumoral al celulelor litorale [1]. Celulele litorale sunt celule endoteliale specializate (repauează pe o membrană bazală fenestrată și prezintă complexe joncționale strânse) care tapetează sinusurile pulpei roșii și au un profil IHC care reflectă o diferențiere duală: endotelială și histiocitară [3]. Aceste celule diferă de celulele endoteliale convenționale ale pulpei roșii prin absența reactivității pentru CD34 [4]. Se apreciază că sub influența unor stimuli insuficient cunoscuți în prezent, celulele litorale proliferază, conducând astfel la formarea nodulilor tumorali [5]. Această tumoră neobișnuită a fost descrisă pentru prima dată de Falk, în 1991, la nivelul splinei, neavând corespondent în alte organe sau țesuturi [1]. Din 1991 până în prezent au fost raportate cazuri izolate de angiosarcom al splinei (AS), sau observații efectuate pe serii relativ mici de pacienți cu AS, majoritatea acestor studii fiind axate pe descrierea aspectelor imagistice ale tumorii și pe problemele de diagnostic diferențial preoperator [6; 7; 8]. Datele din literatură semnalează leziunea la pacienți cu vârste foarte variate: de la 3 la 84 de ani, vârsta medie situându-se în jurul vârstei de 48-49 de ani, cu afectare similară a celor două sexe (1; 3; 7; 8). Mai des cazuri raportate de angiosarcom al splinei, stabilit postoperator la pacienții cu ruptură a splinei. Majoritatea pacienților cu angiosarcom al splinei, prezintă splenomegalie și/sau fenomene de hipersplenism: anemie sau/și trombocitopenie [1; 3; 9]. Sunt foarte rare cazurile în care pacienții prezintă splină de dimensiuni normale și absența modificărilor hematologice, tumora fiind depistată incidental [1; 6; 8; 10; 11; 12]. Există semnalate cazuri de pacienți cu AS care au prezentat ca simptome febra, sau subfebrilitatea de durată, senzația de oboseală, slăbiciune, pierdere în greutate, transpirații, disconfort sau dureri abdominală, hipertensiune portală [1; 6; 8; 11; 12; 13]. De remarcat că la unii dintre pacienții cu sindrom febril prelungit, acesta a dispărut după splenectomie [3; 12]. AS se poate asocia cu anumite anomalii imunologice sau cu tumori cu diverse localizări. La aproximativ o treime din cazurile de AS raportate s-a observat asocierea leziunii cu tumori maligne viscerale de tipul adenocarcinomului pulmonar, colorectal, pancreatic, renal, leiomiomasarcomului gastric sau cu limfoame, fără a exista în prezent o explicație satisfăcătoare pentru aceste asocieri. Investigațiile

imagistice au un rol limitat în precizarea preoperatorie a diagnosticului de AS. Ecografic sunt raportate aspecte variabile: ecostructură pestriță, fără leziuni bine conturate, leziuni izo-, hipo- sau hiperecogene. Pentru leziunile hiperecogene se impune diagnosticul diferențial cu hemangiomatoza, sarcomul Kaposi, hamartomul și sarcoidoza splenică [8; 9, 17; 18]. La examenul CT se descriu numeroase leziuni hipodense omogene sau heterogene într-o splină marită de volum, mai rar un număr de 3-4 într-o splină de dimensiuni normale și extrem de rar afectarea printr-o leziune unică [6; 8; 12]. Aceste leziuni hipodense impun diagnosticul diferențial cu limfoamele, limfangioamele, hemangioamele, metastazele, boli sistemice de tipul sarcoidozei [8; 11]. Examenul RMN relevă leziuni nodulare marcat hipointense cu semnal T1 și T2, în legătură cu prezența hemosiderinei [7]. Din punct de vedere macroscopic se descriu două forme de AS: forma cu noduli multipli și forma solitară. În forma cu noduli multipli se identifică în pulpa roșie a unei spline mărite în volum și greutate, formațiuni nodulare dispersate și separate de parenchim splenic normal, câteodată coalescente; nodulii sunt moi, buretosi, au dimensiuni cuprinse între 2-3 mm și 6 cm, formă rotunjită sau ovalară, mai rar neregulată, cu contur geografic, limite bine sau slab definite, sunt neîncapsulați și au o culoare roșie-închisă sau brun-negricioasă datorată sângelui și pigmentului rezultat din degradarea hematiilor [1; 4; 6; 8; 11; 14]. Forma solitară este descrisă mai rar, ca o formațiune tumorală de dimensiuni în general mari (până la 7,5 cm), circumscrisă dar neîncapsulată, brun-rosietică, cu sau fără sept central [3; 12; 19].

Microscopic, nodulii tumorali sunt alcătuiți dintr-o rețea de canale vasculare anastomozate, de dimensiuni variate, tapetate de celule endoteliale aplatizate sau proeminente, înalte, cu citoplasma abundentă și nuclei veziculoși. Uneori sunt observate numeroase celule histiocit-like cu nuclei palid colorați, membrane nucleare fine, citoplasma vacuolară sau încărcată cu hemosiderină, exfoliate în lumenle vasculare. Unele spații vasculare au aspect de fante, iar altele sunt mult dilatate, cavernoase, de aspect chistic, focal cu proiecții pseudopapilare cu miez fibrovascular, trombi recenți sau vechi, fibroza stromei dintre spațiile vasculare [5; 8]. Canalele vasculare ale nodulilor tumorali se anastomizează la periferie cu sinusurile splenice normale. Microscopic sunt semnalate la nivelul leziunii focare de calcificare și de hematopoeză extramedulară [3; 8; 14], globule citoplasmice eozinofile, PAS-pozitive și depozite de hemosiderină variabile ca extindere și pozitive la albastru de Prusia, în legătură cu fagocitarea eritrocitelor de către celulele tumorale (eritrofagocitoza) [5; 11]. Celulele care tapetează spațiile vasculare au un profil IHC ca-

racteristic ce reflectă diferențierea duală: endotelială și histiocitară, mai precis sunt pozitive pentru markeri endoteliali: factor VIII, Ulex europaeus, factor von Willebrand, CD31 și histiocitari: CD68, lizozim, Mac-387, Ham - 56 și sunt lipsite de reactivitate pentru CD8 și CD34, deși celulele endoteliale normale din pulpa roșie a splinei sunt pozitive pentru CD8 și CD34 [5; 12; 18; 19]. Coexpresia markerilor endoteliali și histiocitari nu este semnalată în celulele endoteliale care tapetează sinusurile splenice normale și de regulă nici în alte leziuni vasculare [1; 14; 20], deși Arber și colab. [19] raportează expresia CD68 în hemangiomatoza difuză splenică și în cazuri rare de hemangioame splenice localizate. Braester și colab. [14] raportează reacție pozitivă pentru proteina S100 în celulele tumorale pe care o consideră un aspect distinctiv pentru AS, neîntâlnit în alte tumori vasculare, date neconfirmate însă de alți autori [4].

Diagnosticul pozitiv de AS este examenului morfologic realizat pe piesa de splenectomie deoarece diagnosticul preoperator clinic-imagistic și paraclinic este dificil sau chiar imposibil. Diagnosticul diferențial morfologic trebuie realizat cu hemangiomul, limfangiomul și angiosarcomul.

Etiologia și AS nu sunt clarificate în momentul de față datorită numărului redus de cazuri diagnosticate și urmărite. Se sugerează rolul unui răspuns imun alterat în apariția și dezvoltarea tumorii [12]. Există cazuri raportate de AS cu aspecte clinice sau histologice de malignitate (atipie celulară variabilă, mitoze, necroză tumorală), metastaze hepatice, cerebrale, în limfonodulii retroperitoneali [1; 10; 15; 24]. Aceste tumori au fost etichetate ca angiomatoză cu celule litorale, hemangio-endoteliom cu celule litorale, angiosarcom cu celule litorale [1; 24; 25].

În concluzie, AS este o tumoră vasculară rară, o entitate clinico-patologică distinctă, cu particularități morfologice care arată un fenotip mixt: endotelial-histiocitar al celulelor tumorale, fenotip care stabilește diagnosticul. Pacienții cu AS trebuie atent investigați pentru excluderea unei tumori viscerale sau a unui limfom cu care AS se poate asocia.

Bibliografie

1. Falk, S., Stutte, H.J., Frizzera, G. - Littoral cell angioma - A novel splenic vascular lesion demonstrating histiocytic differentiation. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1991, 15: 1023.
2. Kutok, J.L., Fletcher, C.D.M. - Splenic vascular tumors. *Semin. Diagn. Pathol.*, 2003, 20:128.
3. Warnke, R.A., Weiss, L.M., Chan, J.K., Cleary, M.L., Dorfman, R.F. - Atlas of tumor pathology: tumors of the lymph nodes and spleen. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1995.
4. Fadare, O., Hileeto, D., Rajan Mariappan M - Pathologic quiz case: multiple splenic lesions in bacteriemic patient. *Arch. Path. Lab. Med.*, 2004, 128, 10:1183.

5. Blanco, M., Alexis, J. - Pathologic Quiz Case: A 38-year-old man with splenic, renal, and hepatic cysts. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2001, 125:1505.
6. Collins, P., Ettler, H., Amann, J., Rajgopal, B. - Soft tissue images. Splenic littoral cell angioma. *Can. J. Surg.*, 2003, 46, 3:203.
7. Abbott, R.M., Levy, A.D., Aguilera, N.S., Gorospe, L., Thompson W.M. - From the archives of the AFIP: primary vascular neoplasms of the spleen: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 2004, 24:1137.
8. Levy, A.D., Abbott, R.M., Abbondanzo, S.L. - Littoral Cell Angioma of the Spleen: CT features with clinicopathologic comparison. *Radiology*, 2004, 230:485.
9. Ziske, C., Meybehm, M., Sauerbruch, T., Schmidt-Wolf, I.G. - Littoral cell angioma as a rare case of splenomegaly. *Ann. Hematol.*, 2001, 80:45.
10. Rosso, R., Paulli, M., Gianelli, U., Gianelli, U., Boveri, E., Stella, G., Magrin, i U. - Littoral cell angiosarcoma of the spleen. Case report with immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1995, 19:1203.
11. Dăscălescu, C.M., Wendum, D., Gorin, N.C. - Littoral-cell angioma as a cause of splenomegaly. Letter to the editor. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345:772.
12. Tan, Y.M., Chuah, K.L., Wong, W.K. - Littoral cell angioma of the spleen. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2004, 33:524.
13. Thomas S. Neuhauser, M.D., Gregory A. Derringer, M.D., Lester D. R. Thompson, M.D., Splenic Angiosarcoma: A Clinicopathologic and Immunophenotypic Study of 28 Cases Wilford Hall Medical Center, Lackland AFB, Texas (TSN), *Mod Pathol* 2000;13(9):978-987.
14. Steensma, D.P., Morice, W.G. - Littoral cell angioma associated with portal hypertension and resected colon cancer. *Acta Haematol.*, 2000, 104:131.
15. Braester, A., Manaster, J., Cohen, I. - Coexistence of littoral cell angioma in spleen with Evans syndrome. *Haema*, 1999, 2:203.
16. Chatelain, D., Bonte, H., Guillevin, L., Balladur, P., Flejou, J.F. - Small solitary littoral cell angioma associated with splenic marginal zone lymphoma and villous lymphocyte leukaemia in a patient with hepatitis C infection. *Histopathology*, 2002, 41:473.
17. Oliver-Goldaracena, J.M., Blanco, A., Miralles, M., Martin-Gonzales, M.A. - Littoral cell angioma of the spleen: US and MRI imaging findings. *Abdom. Imaging*, 1998, 23:636.
18. Goldfeld, M., Cohen, I., Loberant, N., Mugarib, A., Katz, I., Papura, S., Noi, I. - Littoral cell angioma of the spleen: appearance on sonography and CT. *J. Clin. Ultrasound*, 2002, 30:510.
19. Arber, D.A., Strickler, J.G., Chen, Y.Y., Weiss, L.M. - Splenic vascular tumors: a histologic, immunophenotypic, and virologic study. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1997, 7:827.
20. Michal, M., Skalova, A., Fakan, F., Koza, V., Svobjgrova, M. - Littoral cell angioma of the spleen. A case report with ultrastructural and immunohistochemical observation. *Zentralbl. Pathol.*, 1993, 139:361.
21. Heese, J., Bocklage, T. - Specimen fine-needle aspiration cytology of littoral cell angioma with histologic and immunohistochemical confirmation. *Diagn. Cytopathol.*, 2000, 22:39.
22. Keogan, M.T., Freed, K.S., Paulson, E.K., Nelson, R.C., Dodd, L.G. - Imaging-guided percutaneous biopsy of focal splenic lesions: update on safety and effectiveness. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 1999, 172:933.
23. Lucey, B.C., Boland, G.W., Maher, M.M., Hahn, P.F., Gervais, D. A., Mueller, P.R.. - Percutaneous nonvascular splenic intervention: a 10-year review. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2002, 179:1591.
24. Ben-Izhak, O., Bejar, J., Ben-Eliezer, S., Vlodaysky, E. - Splenic littoral cell haemangioendothelioma: a new low-grade variant of malignant littoral cell tumour. *Histopathology*, 2001, 39:469.
25. Collins, G.L., Morgan, M.B., Taylor, F.M. 3rd - Littoral cell angiomatosis with poorly differentiated adenocarcinoma of the lung. *Ann. Diagn. Pathol.*, 2003, 7:54.