

Ruptura espontánea de bazo en neoplasias hematológicas

Presentación de tres casos y revisión de la literatura

María Verónica Ventriglia, Mario Ramírez, Emma Piacquadio,
Ester Rosenfeld, Osvaldo Gioseffi

Servicio de Hematología. Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas.

*Dirección: Presidente Illia y Marconi. El Palomar.
Provincia de Buenos Aires. CP:1684
E-mail: veroventriglia@hotmail.com*

*Fecha de recepción: 15-09-03
Fecha de aceptación: 18-10-03*



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGIA, Vol. 7 N° 3: 187-191
Noviembre-Diciembre, 2003

RESUMEN

Se presenta la asociación de ruptura espontánea de bazo en dos pacientes con hemopatías malignas previamente diagnosticadas (leucemia mieloide crónica y leucemia linfoblástica aguda) y en un paciente con cuadro clínico inicial de trombocitemia esencial. Se destacan los aspectos clínicos, criterios diagnósticos, conductas terapéuticas y se revisa la literatura sobre esta grave patología.

Palabras clave: ruptura espontánea de bazo, leucemias, trombocitemia esencial.

INTRODUCCIÓN

La ruptura espontánea del bazo (REB) es una complicación potencialmente fatal que puede observarse en el curso de diferentes patologías (Tabla 1).

A pesar de que la afectación esplénica es frecuente en las neoplasias hematológicas, la REB es rara. Fue descrita con mayor frecuencia en leucemias agudas, linfomas no Hodgkin, y leucemia mieloide crónica y en casos aislados de leucemia linfática crónica, enfermedad de Hodgkin, leucemia de células vellosas, mieloma múltiple, leucemia de células plasmáticas, leucemia mielomonocítica crónica, metaplasia mieloide, policitemia vera y trombocitemia esencial en etapa leucémica.

El cuadro clínico de la REB se caracteriza por el conjunto o las diversas combinaciones de los siguientes síntomas: dolor abdominal agudo variable en localización e intensidad, a veces con irradiación al hombro izquierdo (signo de Kehr), hipotensión arterial, fiebre, taquicardia, taquipnea, náuseas, vó-

mitos y caída del hematocrito. La esplenomegalia suele estar presente pero su ausencia no descarta el diagnóstico.

En algunos pacientes la REB se manifiesta por un aumento súbito de la esplenomegalia previamente documentada coincidente con algunas de los síntomas señalados.

Existen formas clínicas insidiosas que progresan en el lapso de algunos días con escasa repercusión hemodinámica inicial. Se han descrito casos excepcionales asintomáticos, en especial en niños y jóvenes que fueron confirmados por necropsia o por hallazgos incidentales en estudios por imágenes.

El diagnóstico de certeza, excluyendo la laparotomía, se establece por estudios por imágenes (ecografía, tomografía axial computada) y por la presencia de hemoperitoneo en la punción abdominal cuando ella es factible.

Se considera ruptura esplénica en todo paciente con evidencia por estudios por imágenes o anatómopatológicos de interrupción o presencia de bordes irregulares de la cápsula esplénica o de hematomas subcapsular, pericapsular o extracapsular.

La REB siempre es una complicación de extrema gravedad, pero el diagnóstico precoz y la intervención quirúrgica, considerada hasta hace poco tiempo atrás el único tratamiento de elección, posibilitan una evolución favorable aún en pacientes en etapas descontroladas de sus enfermedades neoplásicas.

Presentamos aquí tres pacientes con REB observados en nuestro servicio, con diagnósticos de leucemia mieloide crónica (LMC), trombocitemia esencial (TE) y leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Tabla 1. Ruptura espontánea de bazo. Etiologías

◦ Infecciosa
• Viral: mononucleosis infecciosa, citomegalovirus, dengue, SIDA
• Rickettsia: fiebre Q
• Bacteriana: estreptococo, estafilococo, clostridium, fiebre tifoidea, tuberculosis
• Parasitaria: paludismo
• Micótica: blastomicosis
◦ Neoplásica
• Hematológica: leucemias agudas, crónicas, linfomas, síndromes mieloproliferativos
• Hepática: carcinoma
◦ Alteración vascular congénita o adquirida del bazo
• Peliosis esplénica
◦ Hereditaria
• Depósito lisosomal: enfermedad de Gaucher
◦ Miscelánea
• Embarazo, amiloidosis, anemia hemolítica, colagenopatías (LES), cirrosis hepática, pancreatitis.
◦ Drogas
• Heparina, factores estimulantes de colonias (G-CSF, GM-CSF), danazol

CASOS CLÍNICOS

Paciente 1

Un hombre de 59 años con diagnóstico de LMC en fase crónica es tratado con hidroxiurea y citarabina seguido de hidroxiurea logrando respuesta clínica y hematológica. Veinte meses después del diagnóstico, sin evidencia de fase acelerada, presenta súbito dolor abdominal, hipotensión arterial y moderada esplenomegalia. Datos de laboratorio: hematocrito: 23%, leucocitos: 14.6×10^9 /L con aislados mielocitos, plaquetas: 369×10^9 /L. La ecografía abdominal muestra esplenomegalia con abundante líquido en cavidad. La laparotomía exploradora revela hemoperitoneo (3 litros), bazo agrandado con laceración y hematoma en cara anterior y hematoma subcapsular. Se realiza esplenectomía y el estudio histológico muestra infiltrado de la pulpa roja con células mieloides en distintos estadios madurativos. El peso del bazo era de 1.120 gr (n: 150 gr a 200 gr) y el tamaño de 22 cm x 15 cm x 7 cm. (n: 4 cm x 8 cm x 12 cm). Evolucionó favorablemente y continúa tratamiento con hidroxiurea. Cuarenta meses después de la esplenectomía se realiza colecistectomía por reiterados episodios agudos de cólicos biliares asociados con litiasis vesicular previamente documentada. Fallece por shock séptico post quirúrgico.

Paciente 2

Un hombre de 41 años sin antecedentes patológicos se interna por epigastralgia aguda, fiebre y

descompensación hemodinámica. El examen físico muestra abdomen distendido, matidez desplazable, esplenomegalia de 3 cm por debajo del reborde costal, hematomas espontáneos en dorso, flanco izquierdo y ambos antebrazos. Datos de laboratorio: hematocrito: 39%, leucocitos: $23,5 \times 10^9$ /L (metamielocitos: 5%, segmentados: 83%, linfocitos: 2% monocitos 10%); fosfatasa alcalina leucocitaria 145, plaquetas: 690×10^9 /L con frecuentes megaplaquetas y dismórficas. Tiempo de protrombina: 60%, KPTT: 21 seg. Se descarta CID e inhibidores patológicos de la coagulación. En la paracentesis se obtiene sangre. La TAC abdominal muestra esplenomegalia heterogénea con áreas hipodensas, imágenes hipodensas en hígado y líquido libre en cavidad. La laparotomía confirma hemoperitoneo (2,5 litros) y bazo agrandado con hematoma subcapsular. Se realiza esplenectomía sin complicaciones. El peso del bazo era de 740 gr y el estudio histológico muestra focos de hematopoyesis con abundantes megacariocitos. Punción de médula ósea: hiper celular, marcado aumento de megacariocitos y cantidad normal de hemosiderina. La biopsia de médula ósea era compatible con síndrome mieloproliferativo con exceso de megacariocitos y fibrosis reticulínica grado 1. Cariotipo: 46 XY; bcr/abl negativo. Cuarenta días después de la esplenectomía presentaba hematocrito: 49%, leucocitos: $18,3 \times 10^9$ /L y plaquetas: 1.036×10^9 /L. Con diagnóstico de trombocitemia esencial inicia tratamiento con hidroxiurea seguido de anagrelide por el lapso de dos meses, reiniciando hidroxiurea hasta el momento actual. Transcurridos 27 meses del cuadro de REB, el paciente está en excelente estado general con valores hematimétricos y fórmula leucocitaria normales, pero con recuentos plaquetarios elevados ($\sim 600 \times 10^9$ /L), megaplaquetas y dismorfismo.

Paciente 3

Un paciente varón con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda B a los 6 años de edad obtiene remisión completa hasta los 11 años en que presenta recaída neurológica con infiltración leucémica en glándula pineal. Recibe radioterapia cráneo espinal y quimioterapia sistémica. La lesión en SNC deja secuelas neurológicas y cognitivas. Continúa en remisión hematológica hasta la edad de 22 años. Se interna por dolor abdominal agudo difuso y shock hipovolémico. Datos de laboratorio al ingreso: hematocrito: 13%, leucocitos 50×10^9 /L con 88% de blastos, plaquetas: 15×10^9 /L. La inmunomarcación muestra LLA-B. La ecografía abdominal revela bazo heterogéneo de bordes lobulados en polo inferior, abundante líquido perihepático, espacio subfrénico e interasas. Requiere asistencia respiratoria mecánica.

En estado desesperante se practica laparotomía que demuestra hemoperitoneo (3 litros), ruptura esplénica, hematoma a nivel de epiplón mayor y masa retroperitoneal probablemente adenopática. Se realiza esplenectomía; la evolución es tórpida (infecciones, sangrado, hemo neumotórax) con alto requerimiento transfusional de glóbulos rojos y plaquetas. La histología esplénica demuestra infiltración leucémica. El peso del bazo era de 500 gramos. Treinta días después de la intervención quirúrgica inicia quimioterapia, logrando remisión completa que continúa en la actualidad bajo terapia de mantenimiento después de 7 meses de la REB.

DISCUSIÓN

Entre los órganos abdominales, el bazo es el más vulnerable a la ruptura no traumática. La ruptura del bazo en la mayoría de los casos es debida a un traumatismo con aplastamiento o a un golpe brusco. Con mucha menor frecuencia, ocurre en ausencia de traumatismo obvio, condición que se conoce con el nombre de ruptura espontánea. Esta designación, sin embargo, subestima traumatismos "mínimos", como por ejemplo, tos, estornudos, vómitos, maniobra de Valsalva, o movimientos corporales pasivos como cabalgar o transitar en vehículos por caminos accidentados que han sido reconocidos como desencadenantes en pacientes con patología esplénica conocida u oculta. El bazo sano no se rompe espontáneamente, por lo que ante una REB se debe sospechar la existencia de alguna alteración subyacente que haya provocado su crecimiento y/o cambios anatómicos capaces de hacerlo proclive a la fragilidad¹.

Las enfermedades infecciosas son la causa más frecuente de REB, entre las cuales la mononucleosis infecciosa ocupa el primer lugar con una frecuencia del 0.1% al 0.5% de los pacientes². En menor grado fue observada en infecciones bacterianas por distintos gérmenes³.

La REB en enfermedades malignas hematológicas es un hecho inusual, no obstante la frecuente afectación esplénica por la infiltración neoplásica.

En una primera revisión de 53 casos hasta el año 1981 se identificaron las siguientes patologías con sus respectivas frecuencias: leucemias agudas 52% (mieloblástica 21%, linfoblástica 19%, inclasificables 12%); linfoma no Hodgkin 17%; leucemia mieloide crónica 11%; enfermedad de Hodgkin 10%; leucemia mieloide crónica 6%; y con 2% mieloma múltiple, leucemia de células vellosas y macroglobulinemia de Waldenström⁴.

En otra recopilación más reciente de 136 casos, que incluye a la anterior referencia, surge que la mayoría de ellas (86%) correspondieron a leucemias

agudas (34%), linfomas no Hodgkin (34%) y leucemia mieloide crónica (18%)⁵.

El conjunto de la literatura aporta, además otros datos de interés que resumimos a continuación.

- El cuadro clínico es casi siempre agudo con signos de colapso cardiovascular que se instala en pocas horas, pero puede ser insidioso con progresión en el lapso de algunos días.
 - Es más frecuente en adultos (0,78%) que en niños (0,18%).
 - En general es más frecuente en hombres que en mujeres (3/1), aunque con diferencias considerables según las patologías, y con rangos entre 36 y 65 años.
 - Un 30% de los pacientes no tienen esplenomegalia.
 - Sólo en un 19% de los casos fue diagnosticado correctamente, confundiéndose, en especial con obstrucción de vías biliares, perforación de víscera hueca, pancreatitis aguda y angina de pecho.
 - En pacientes con leucemia aguda la REB comprende cerca del 14% del total de cuadros de abdomen agudo.
 - En el grupo de leucemias agudas pediátricas es más frecuente en las mieloblásticas que en las linfoblásticas.
 - En el 34% de los casos es la manifestación clínica inicial de la neoplasia.
 - El 52% de los pacientes había recibido previamente tratamiento por su enfermedad de base (quimioterapia, radioterapia), pero sin evidencia de que alguno de ellos pudiera ser responsable de algún efecto directo sobre la REB.
 - La terapéutica exitosa de la REB no impide iniciar o continuar a breve plazo el tratamiento de la neoplasia si la gravedad de su cuadro actual lo requiere.
 - El antecedente de una REB superada no parece modificar sustantivamente la sobrevida global de los pacientes, según sus respectivas patologías, que, en aislados casos, llegaron a ser tratados con trasplantes alogénicos y no relacionados de médula ósea sin complicaciones particulares.
- La fisiopatogenia de la REB en neoplasias hematológicas aún no está bien establecido. Uno de los factores de riesgo importante sería el grado de infiltración y localización esplénicas de las células tumorales.
- La afectación de la pulpa roja es característica de los procesos leucémicos cuyas células suelen localizarse en los cordones de Billroth y secundariamente en los sinusoides. La aproximación a la REB estaría favorecida por la infiltración de las estructuras trabeculares y vasculares⁶.
- La alta frecuencia de compromiso esplénico en las neoplasias hematológicas y la rareza de la REB su-

giere que sería necesaria la concurrencia de algunos factores de riesgo desencadenantes. Entre ellos se han señalado: infartos esplénicos, trombocitopenia, alteraciones de la hemostasia, en especial coagulación intravascular diseminada; efectos de la terapia citoreductora e infección por *Aspergillus*, esta última, probablemente por la propiedad de invadir, erosionar u obstruir vasos sanguíneos⁷.

Observaciones excepcionales indican que la infiltración neoplásica esplénica agregada a una alteración vascular preexistente del bazo puede ser causa de REB tal como fue descrita en los casos de leucemia mielomonocítica crónica asociada a peliosis esplénica^{8,9}.

El diagnóstico presuntivo de REB exige un alto grado de sospecha en todo paciente con hemopatía neoplásica conocida que presenta dolor abdominal agudo, el síntoma más constante (95% de los casos).

El diagnóstico de certeza se establece por tomografía computada y ecografía, actualmente los métodos de elección por su sensibilidad y especificidad¹⁰.

La esplenectomía de urgencia con adecuado soporte transfusional es aún el tratamiento de elección en la gran mayoría de los casos. Los resultados de esta práctica en 131 pacientes hasta el año 1996 son contundentes. Sobre 88 pacientes operados sobrevivieron 55 (63%) y fallecieron 33 (37%), mientras que de 43 pacientes no operados fallecieron 40 (93%)⁵. Más recientemente, sin embargo, con el objetivo de preservar la función inmunológica del bazo, creció el interés por el tratamiento conservador. Esta conducta terapéutica, si bien más limitada que la quirúrgica, ha beneficiado definitivamente o transitoriamente a pacientes con diferentes patologías: leucemias agudas pediátricas⁷; mononucleosis infecciosa¹¹; HIV/SIDA¹²; paludismo y dengue¹³ y leucemia linfática crónica¹⁴.

Las repuestas favorables al tratamiento conservador se han observado en pacientes hemodinámicamente estables y con posibilidades de controles tomográficos seriados que permitieron comprobar la remisión de la lesión esplénica.

No obstante el tratamiento exitoso inicial, algunos pacientes progresaron hacia la ruptura esplénica, requiriendo intervención quirúrgica posterior y otros fallecieron por hemoperitoneo incontrolable.

Nuestros pacientes reunieron criterios clínicos y por imágenes inequívocas de REB de curso agudo. Todos ellos fueron operados a las pocas horas del diagnóstico sin complicaciones posquirúrgicas en dos (pacientes 1 y 2) y con sangrado, infección y hemo-neumotórax en el otro (paciente 3).

El paciente con LMC falleció 3 años y 4 meses después de la esplenectomía a causa de shock séptico post colecistectomía y los otros dos están vivos al

momento de esta presentación, continuando sus respectivos tratamientos quimioterápicos.

Nuestros pacientes con LMC y LLA se incluyen entre las patologías más frecuentemente asociadas con REB.

Entre los síndromes mieloproliferativos, excluida la LMC, la REB fue descrita en un paciente con metaplasia mieloide y en dos con policitemia vera⁵.

La REB como manifestación clínica inicial de TE descrita aquí no la hemos visto en la literatura. Solo una carta se refiere a un paciente con TE Ph negativo, pero sin estudio de reordenamiento BCR/ABL, que después de cuatro años presenta REB coincidente con transformación leucémica mieloblástica aguda y presencia de BCR/ABL¹⁵.

La hidroxiurea, el interferón alfa y el anagrelide son las drogas actualmente disponibles para el tratamiento de la TE, que, por lo común, logran reducir el recuento plaquetario.

En el caso presente el tratamiento prolongado con hidroxiurea, con anagrelide durante 2 meses y otra vez con hidroxiurea después de la esplenectomía, no logran normalizar el recuento plaquetario. La hiperplaquetosis post esplenectomía es un hallazgo habitual que puede llegar a valores muy altos y, a veces, persistir por largo tiempo.

Es muy probable que la asplenia juegue algún papel en la respuesta terapéutica incompleta observada hasta ahora.

La excepcional condición de un paciente con TE esplenectomizado podría requerir algún otro tratamiento adicional (¿plaquetoféresis, plasmáféresis?). Por otro lado, cabe preguntarse si la asplenia confiere a la TE alguna característica evolutiva.

SUMMARY

We report the association of spontaneous splenic rupture in two patients with previously diagnosed hematologic malignancies (chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia) and in one previously undiagnosed patient with essential thrombocythemia. Emphasis on clinical aspects, diagnostic procedures and therapeutic management are made.

Key words: spontaneous splenic rupture, leukaemia, essential thrombocythemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cotran RM, Kumar V, Robbins SL: Patología estructural y funcional. Cap 15. págs 793-794. Editorial Interamericana- Mc Graw Hill. 4ª edición. 1990.
2. Asgari MM, Begos DG. Spontaneous splenic rupture in infectious mononucleosis: a review. *Yale J Biol Med* 1997 Mar-Apr; 70: 175-82.
3. Salame J, Mojddedehian N, Kleiren P: Atraumatis splenic rupture in the course of a pneumonia with *Streptococcus*

- Pneumoniae.** Case report and literature review. *Acta Chir Belg* 1993; 93: 49-53.
4. Bauer TW, Haskins GE, Armitage JO. Splenic rupture in patients with hematologic malignancies. *Cancer* 1981; 48: 229-33.
 5. Giagounidis AA, Burk M, Meckenstock G, Koch AJ, Schneider W. Pathologic rupture of the spleen in hematologic malignancies: two additional cases. *Annals of Hematology* 1996; 73: 297-302.
 6. Barbara C, Wolf R, Neiman S. Histopathologic manifestations of Lymphoproliferative and Myeloproliferative disorders involving the spleen. págs 1525-1526. Chapter 51. **Neoplastic Hemopathology.** Ed Daniel M. Knowles. Williams and Wilkins, 1992.
 7. Athale UH, Kaste SC, Bodner SM, Ribeiro RC. Splenic rupture in children with hematologic malignancies. *Cancer* 2000; 88: 480-90.
 8. Diebold J, Audouin J: Peliosis of the spleen. Report of a case associated with chronic myelomonocytic leukemia, presenting with spontaneous splenic rupture. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 197-204.
 9. Monsalve CR, Pinto LF, Martin C, Enrico AI. Peliosis esplénica: Asociación con leucemia mielomonocítica crónica, presentándose con ruptura espontánea de bazo. *Hematología Argentina* 2001; 5: 18-23.
 10. Moraleda JM, Vázquez M, Vidriales MB, Hernández JM, Del Cañizo C, San Miguel J: Rotura no traumática del bazo en hemopatías malignas: dos nuevos casos. *Sangre* 1990; 35: 477-480
 11. Schuter JG, Filtzer H: Spontaneous splenic rupture. The role of nonoperative management. *Arch Surg* 1995; 130: 662-665.
 12. Guth AA, Pachtler HL, Jacobowitz GR. Rupture of the pathologic spleen: is there a rol for nonoperative therapy? *J Trauma* 1996; 41: 214-8.
 13. Rapp C, Debord T, Imbert P: Splenic rupture in infectious disease: splenectomy or conservative treatment? Report of three cases. *Rev Med Interne* 2002; 23: 85-91.
 14. Del Agua C, Real E, Cuñat A, Pastor E, Grau E: Subcapsular splenic rupture in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2002; 87 EIM12.
 15. Chim CS, Kwong YL, Shek TW, Ma SK, Ooi GC. Splenic rupture as the presenting symptom of blastic crisis in a patient with Philadelphia negative bcr-abl positive ET. *Am J Hematol* 2001; 66: 70-71.