

## PLACE DES INHIBITEURS MTOR DANS LE TRAITEMENT DE L'HEMANGIOENDOTHELIOME KAPOSIFORME COMPLIQUE D'UN SYNDROME DE KASABACH-MERRITT

Bekkar Mohamed Mokhtar<sup>1,2,3</sup>, Amaria Boumedene<sup>4</sup>, Benahmed Faina<sup>4</sup>, Amir Rania<sup>1,2</sup>, Niar Sakina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculté de médecine, Université Oran 1 "Ahmed Ben Bella", Algérie

<sup>2</sup> Service de pédiatrie Marfan, Centre hospitalier universitaire d'Oran, Algérie

<sup>3</sup> Laboratoire de recherche « Système d'information en santé » (LABSIS).

<sup>4</sup> Centre anti cancéreux Amir Abdelkader Oran

Corresponding authors: E-mail bekkarkarate@yahoo.fr; Tel : (00213)666392594

### Résumé

**Introduction :** L'hémangioendothéliome kaposiforme est une tumeur vasculaire rare qui peut se compliquer d'un syndrome de Kasabach Merritt, souvent mal diagnostiquée, compliquée par une thrombopénie majeure, une coagulopathie intra-tumorale pouvant mettre en jeu la vie du patient. Ce syndrome nécessite une prise en charge urgente.

**Objectif :** Cette observation met en évidence la présentation clinique, la prise en charge et le traitement du syndrome de Kasabach-Merritt. Un cas clinique, reçu au service de pédiatrie du Centre hospitalier universitaire d'Oran, est décrit afin d'illustrer la présentation et la prise en charge d'un patient atteint du syndrome de Kasabach-Merritt.

**Observation :** Un nourrisson de sexe féminin a été admise au quatrième jour de vie pour une tuméfaction rouge violacée de l'avant-bras gauche. Elle présentait une thrombopénie profonde et une coagulopathie de consommation. La prise en charge a été réalisée avec succès par une association de corticoïdes oraux à forte dose et du sirolimus.

**Conclusion :** Le sirolimus s'est avéré efficace chez notre patiente et pourrait être envisagé comme traitement de première intention du syndrome de Kasabach-Merritt. L'absence de protocole thérapeutique codifié rend la prise en charge de cette tumeur particulièrement complexe.

**Mots-clés :** Tumeur vasculaire, Syndrome de Kasabach-Merritt, Hémangioendothéliome kaposiforme, Inhibiteur mTOR, Coagulopathie.

## 1. Introduction :

Le syndrome de Kasabach–Merritt (SKM) est une entité principalement pédiatrique, qui survient habituellement chez un nouveau-né ou un nourrisson de moins de 6 mois. Il entraîne classiquement une augmentation brutale du volume d'une tumeur vasculaire (hémangioendothéliome kaposiforme ou angiome en touffe), rapidement extensive surtout cutanée et parfois viscérale, en lien avec une thrombopénie profonde et une coagulation intravasculaire disséminée. Il résulterait du piégeage des plaquettes par l'endothélium tumoral [1-3]. C'est une pathologie grave potentiellement mortelle avec une mortalité atteignant 20 à 30 % [3].

Cette forme est rare et d'incidence inconnue, en fait un diagnostic difficile dont la prise en charge actuelle n'est pas codifiée. Sa prise en charge est difficile et l'association corticothérapie orale / antiagrégants plaquettaires et/ou la vincristine a longtemps été considérée comme les traitements les plus efficaces [2-4]. Cependant, les inhibiteurs d'activation de la cible de la rapamycine (mTOR inhibiteur) ont récemment démontré leur efficacité dans ce contexte [5,6].

## 2. Observation

A partir d'un cas de notre pratique médicale, on propose de préciser les particularités cliniques de cette affection et de décrire notre prise en charge. Nous rapportons le cas d'un nouveau-né de sexe féminin âgée de 4 jours, qui consultait pour une masse angiomateuse de l'avant-bras gauche. Elle est issue de parents jeunes consanguins. La grossesse a été suivie sans incidents. Accouchement à terme par voie basse. Apgar bon (9, 10/10e).

L'examen clinique à la naissance avait retrouvé un nouveau-né réactif, hémodynamiquement stable. Le poids été de 3600 g, taille à 50 cm et le PC à 35 cm. Durant la première les premières heures de vie, une volumineuse masse rouge violacée a été notée sur le coude gauche évoquant un hémangiome. La lésion tumorale s'est développée progressivement après le 2<sup>e</sup> jour de vie avec une extension rapide vers l'avant-bras gauche (figure 1).

**Citation:** To be added by editorial staff during production.

Academic Editor: First name Last name

Received: date:23/03/2025

Revised: date:13/04/2025

Accepted: date:06/06/2025

Published: date:22/06/2025

**Copyright:** © 2024 by the authors. Submitted publication under the terms and conditions of the Creative Commons



**Figure 1.** Patiente âgée de 2 jours de vie, présentait une volumineuse masse de l'avant-bras gauche, indurée, érythémato-violacée, chaude et non-battante bien limitée de plusieurs dizaines de centimètres. Photo prise par les parents.

A son arrivée au service de pédiatrie Marfan (4<sup>e</sup> jour de vie) : elle était normo-colorée avec une stabilité hémodynamique et respiratoire. La peau de l'avant-bras gauche était indurée notamment au niveau de la face postéro-externe, avec une tuméfaction rouge violacée à surface mamelonnée parcourue de multiples télangiectasies, gonflée et ferme, sans marges aiguës qui s'étendaient pratiquement sur tout le membre supérieur gauche en épargnant le poignet et la main sans ulcération (figure 2.).



**Figure 2.** : Cas clinique de SKM avec HEK diagnostiquée chez une patiente âgée de 4 jours. Photo prise au niveau du service de pédiatrie du CHU d'Oran. Lésion rouge violacée de l'avant-bras gauche, aux contours irréguliers, indurée et étendue, à surface mamelonnée au niveau du coude.

Quelques jours après la présentation, la masse s'est agrandie très rapidement avec une extension de 17 cm et un périmètre brachial à 18 cm (figure 3.). Par ailleurs, on note un bon statut neurologique, un transit normal et pas d'organomégalie.



**Figure 3.** 6e jour de vie : extension de la lésion cutanée : ecchymose étendue sur tout le membre supérieur gauche avec augmentation importante de la taille de la masse, et limitation majeure du mouvement de l'articulation du coude.

L'échographie des parties molles montrait une infiltration et un épaissement de la graisse sous cutanée du bras et de l'avant-bras gauche avec ectasie des veines superficielles. L'échographie abdomino-pelvienne est revenue sans anomalies. Une échographie transfontanellaire (ETF) montrait une hémorragie intra-ventriculaire (corne postérieure) du plexus choroïde sans dilatation ventriculaire (grade 2).

Les examens biologiques ont montré une thrombopénie profonde : plaquettes à 5000/mm<sup>3</sup> avec un FSP normal sauf pour la thrombopénie. Les taux de leucocytes et des globules rouges sont revenus normaux. Le bilan de coagulation retrouve un TP à 98 % ; INR = 1,1, hypo-fibrinogénémie (taux de fibrinogène de 0,21 g/l) et des D-dimères élevés > 30.000 ng/ml (< 500 ng/ml).

Le diagnostic de tumeur vasculaire étendue compliquée d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) devenait plus probable : le diagnostic de SKM associé à hemangio-endotheliome kaposiforme (HEK) était posé.

Notre patiente n'a reçu aucune transfusion de plaquettes ou de sang. Elle a été traitée par une corticothérapie (CS) par voie orale à forte dose : prednisolone (2 mg/kg/jour) mais le taux de plaquettes est resté très bas sans affecter la taille de la tumeur. Compte tenu de la facilité d'administration (voie orale) et de l'efficacité rapportée dans la littérature et de la disponibilité dans notre centre, un traitement

par Sirolimus (inhibiteur mTOR) a été privilégié. La dose de prednisolone a été augmentée à 4 mg/kg/jour, et un traitement quotidien en per os par sirolimus à la dose de 0,8 mg/m<sup>2</sup>/jour, soit 0,5 mg, 2 fois par jour ont été débutées au 6e jour de vie.

L'évolution était marquée par la correction nette et rapide des anomalies biologiques et par la régression de progressive et significative de la masse : Le SKM s'est stabilisé en quelques jours et avant la fin du 4e jour de traitement, la thrombocytopenie et le fibrinogène se sont significativement améliorés. La thrombopénie de la patiente s'est rapidement améliorée, le taux de plaquettes est passé de 5000/mm<sup>3</sup> à 40×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> au 4e jour de traitement, puis à 70×10<sup>3</sup> /mm<sup>3</sup> au 8e jour de traitement. On note aussi une diminution très rapide et significative des D-dimères (< 300 ng/ml) au bout de 8 jours de traitement. Une normalisation du taux des plaquettes a été notée au 20e jour de traitement (plaquettes à 150.000/mm<sup>3</sup>). La patiente est restée à 4 mg/kg/jour de prednisolone.

Après 2 semaines de traitement, la composante cutanée s'est améliorée de manière significative et un sevrage des CS a été initié. La lésion a connu une nette régression, sa taille étant plus petite (périimètre brachial passe de 18 cm à 10 cm), sa couleur plus claire et sa texture plus molle (figure 4.).



**Figure 4.** : Après 2 semaines de traitement : régression significative de la taille de la masse et de l'étendue et de l'importance de la lésion. L'articulation du coude est devenue libre.

Après 6 semaines d'hospitalisation, le sirolimus a été poursuivi à domicile. La tumeur a diminué de taille jusqu'à devenir non palpable et la numération plaquettaire est restée normale lors du suivi. Une échographie des parties molles du bras gauche n'a révélé aucune masse résiduelle évidente (figure 5.).



**Figure 5.** Après 6 semaines de traitement : évolution favorable éclaircissement nette de la couleur de la lésion avec diminution encore plus nette du volume de la masse.

Ce traitement a été donc associé à une normalisation progressive de l'hémostase et des anomalies hématologiques ainsi que la régression quasi complète de la masse et de l'hémorragie intraventriculaire au contrôle de l'échographie transfontanellaire. La patiente n'a jamais présenté de complications hémorragiques majeures ni d'effets indésirables à la suite du traitement par sirolimus. On n'a pas noté de pathologies infectieuses ni de toxicité hépatique. La durée totale du traitement était de 21 semaines. Le bébé a actuellement 8 mois et elle n'a pas présentée de récurrence clinique ni biologique (figures 6 et 7).



**Figure 6.** : A 8 mois de vie. Après 21 semaines de traitement par sirolimus, la composante cutanée a été presque complètement résolue.



**Figure 7.** : A 8 mois de vie. Après 21 semaines de traitement par sirolimus, régression quasi complète de la masse avec rémission totale.

### 3. Discussion

Le SKM est une tumeur vasculaire rare de la petite enfance qui peut facilement être confondue avec l'hémangiome infantile, la tumeur vasculaire bénigne la plus fréquente chez le nourrisson. [7]. Le SKM se présente généralement sous la forme d'une décoloration rougeâtre ou brunâtre de la peau évoluant vers une masse violacée ou rose ecchymotique. Ils peuvent être douloureux et s'infiltrer de manière

agressive, avec un risque d'infection et d'obstruction des structures vitales [7,8]. Le SKM reste une maladie énigmatique qui nécessite un diagnostic précoce en raison du risque élevé de saignement massive. Les formes profondes ou compliquées de SKM sont associées à un pronostic défavorable [9].

Le sirolimus, un inhibiteur de la voie mTOR (protéine ribosomale S6), est actuellement le traitement recommandé dans l'HEK compliqué d'un SKM [10]. En effet, plusieurs études ont montré une bonne tolérance et efficacité de cette molécule dans ce type de tumeurs vasculaires, en comparaison avec des traitements plus anciens comme la corticothérapie générale ou la vincristine [10-15]. Le sirolimus inhibe la lymphangiogenèse et bloque ainsi le piégeage plaquettaire, expliquant probablement son efficacité spectaculaire sur la thrombopénie mais aussi sur la coagulopathie [10].

La dose recommandée est de 0,8 mg/kg/m<sup>2</sup> per os toutes les 12 heures, avec surveillance de la NFS et dosage du taux résiduel à J7 et J15 de traitement (objectif entre 8 et 15 ng/ml), puis régulièrement au cours du suivi, sans schéma de surveillance ni de durée de traitement précisément admis [5,6].

L'analyse des cas cliniques rapportés ces dernières années montre que le sirolimus est une méthode efficace dans le traitement des anomalies vasculaires, notamment associées au SKM [10-15]. Comparé à d'autres médicaments, comme les stéroïdes et la vincristine, le sirolimus est beaucoup plus sûr et efficace [10-15].

Le délai moyen de normalisation de la numération plaquettaire est de deux semaines [10-15]. Plusieurs études rétrospectives ont montré que le pourcentage de patients réagissant au sirolimus est proche de 100 %, contre 10 à 27 % pour les CS et 60 à 70 % pour la vincristine [10-15]. Concernant les effets secondaires du SKM traité par sirolimus, le nombre de cas rapportés est limité [10-15].

Nous confirmons ici l'efficacité spectaculaire du sirolimus introduit précocement dans un HEK compliqué de SKM. Une surveillance rapprochée après l'arrêt du traitement est nécessaire afin de mettre en évidence rapidement une récurrence et de discuter la réintroduction du sirolimus.

Cependant, la durée du traitement par sirolimus, sa posologie, l'utilisation de molécules alternatives en traitement d'entretien restent encore à déterminer [12].

### **Conclusion**

Le SKM ne peut pas être confondu cliniquement avec un hémangiome infantile car l'aspect clinique et histologique est fort différent. Un diagnostic clinique rapide du SKM est souhaitable pour une prise en charge thérapeutique optimale permettant d'améliorer la survie et de limiter les séquelles. L'évolution capricieuse et l'absence de protocole thérapeutique standardisé fait de la prise en charge de cette tumeur un véritable challenge. En raison de leur efficacité, de leur facilité d'utilisation, de leur rapidité d'action et de leur bonne tolérance, les inhibiteurs de mTOR pourraient devenir le traitement de première intention du SKM chez le nourrisson.

### **Remerciements**

Nous remercions le Dr Kheira Farik, coordinatrice de la pharmacie du CHU d'Oran, pour son aide précieuse dans la prise en charge de notre patiente.

Nous remercions également les parents de la patiente pour leur coopération et leur soutien, ainsi que pour leur consentement à la publication.

### **Déclaration d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

## Références bibliographiques

- [1] Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, Frieden IJ, Rieu PN, Drouet L, Taïeb A, Stalder JF, Escande JP. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *J Pediatr*. 1997 Apr;130(4):631-40. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70249-x.
- [2] Drolet BA, Trenor CC 3rd, Brandão LR, Chiu YE, Chun RH, Dasgupta R, Garzon MC, Hammill AM, Johnson CM, Tloughan B, Blei F, David M, Elluru R, Frieden IJ, Friedlander SF, Iacobas I, Jensen JN, King DM, Lee MT, Nelson S, Patel M, Pope E, Powell J, Seefeldt M, Siegel DH, Kelly M, Adams DM. Consensus-derived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma. *J Pediatr*. 2013 Jul;163(1):285-91. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.080.
- [3] Ji Y, Chen S, Yang K, Xia C, Li L. Kaposiform hemangioendothelioma: current knowledge and future perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Feb 3;15(1):39. doi: 10.1186/s13023-020-1320-1.
- [4] Mahajan P, Margolin J, Iacobas I. Kasabach-Merritt Phenomenon: Classic Presentation and Management Options. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2017 Mar 16;10:1179545X17699849. doi: 10.1177/1179545X17699849.
- [5] Reichel A, Hamm H, Wiegering V, Wiewrodt B, Neubauer H, Ernestus K, Winkler B. Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt syndrome: successful treatment with sirolimus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017 Mar;15(3):329-331. doi: 10.1111/ddg.12987.
- [6] Matsumoto H, Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Nagano A, Azuma E, Miyazaki T, Fukao T. Successful Everolimus Treatment of Kaposiform Hemangioendothelioma With Kasabach-Merritt Phenomenon: Clinical Efficacy and Adverse Effects of mTOR Inhibitor Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Nov;38(8):e322-e325. doi: 10.1097/MPH.0000000000000509.
- [7] Evans LL, Hill LRS, Kulungowski AM. Neonatal Cutaneous Vascular Anomalies. *Neoreviews*. 2025 Jan 1;26(1):e12-e27. doi: 10.1542/neo.26-1-002.
- [8] Mansfield SA, Williams RF, Iacobas I. Vascular tumors. *Semin Pediatr Surg*. 2020 Oct;29(5):150975. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2020.150975.
- [9] Ji Y, Chen S, Li L, Yang K, Xia C, Li L, Yang G, Kong F, Lu G, Liu X. Kaposiform hemangioendothelioma without cutaneous involvement. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 Dec;144(12):2475-2484. doi: 10.1007/s00432-018-2759-5.
- [10] Qiu T, Xiang S, Zhou J, Yang M, Lan Y, Zhang X, Gong X, Zhang Z, Ji Y. Sirolimus for kaposiform hemangioendothelioma: Potential mechanisms of action and resistance. *Int J Cancer*. 2025 Feb 15;156(4):689-699. doi: 10.1002/ijc.35207.
- [11] Wang H, Guo X, Duan Y, Zheng B, Gao Y. Sirolimus as initial therapy for kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *Pediatr Dermatol*. 2018 Sep;35(5):635-638. doi: 10.1111/pde.13600.
- [12] Cavazos R, Patil MS, Gowda SH, Iacobas I, Rosenberg T, Fernandes CJ, Pammi M. Sirolimus for vascular anomalies in the first year of life: a systematic review. *J Perinatol*. 2024 Aug;44(8):1087-1097. doi: 10.1038/s41372-024-01868-9.
- [13] Chinello M, Di Carlo D, Olivieri F, Balter R, De Bortoli M, Vitale V, Zaccaron A, Bonetti E, Parisi A, Cesaro S. Successful Management of Kaposiform Hemangioendothelioma with Long-Term Sirolimus Treatment: a Case Report and Review of the Literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018 Jul 1;10(1):e2018043. doi: 10.4084/MJHID.2018.043.
- [14] Peng S, Yang K, Xu Z, Chen S, Ji Y. Vincristine and sirolimus in the treatment of kaposiform haemangioendothelioma. *J Paediatr Child Health*. 2019 Sep;55(9):1119-1124. doi: 10.1111/jpc.14370.
- [15] Ji Y, Chen S, Xiang B, Li K, Xu Z, Yao W, Lu G, Liu X, Xia C, Wang Q, Li Y, Wang C, Yang K, Yang G, Tang X, Xu T, Wu H. Sirolimus for the treatment of progressive kaposiform hemangioendothelioma: A multicenter retrospective study. *Int J Cancer*. 2017 Aug 15;141(4):848-855. doi: 10.1002/ijc.30775.