

Hemangioendotelioma epiteloide hepático diseminado: a propósito de un caso

Dres. Gimena dos Santos*, Cecilia Collazo†, Gabriel Maciel‡

Resumen

Introducción: *el hemangioendotelioma epiteloide es un tumor mesenquimal de causa desconocida y en general diseminado al diagnóstico. Se describen alrededor de 400 casos en el mundo a la fecha.*

Material y método: *se presenta el caso de una paciente joven que consulta por dolor en hipocondrio derecho constatándose hepatomegalia y esplenomegalia tumoral que se confirman imagenológicamente y lesión lítica costal y vertebral. La biopsia hepática demuestra hemangioendotelioma epiteloide de alto grado. Se realiza revisión bibliográfica del tema, particularmente su presentación hepática.*

Resultados: *se inicia radioterapia analgésica de columna, la paciente presenta un rápido deterioro del estado general y fallece de sepsis de origen respiratorio.*

Conclusión: *el hemangioendotelioma epiteloide debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de los pacientes en estudio por tumoración hepática y es la cirugía el tratamiento de elección.*

Palabras clave: HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE.
NEOPLASIAS HEPÁTICAS.

Keywords: HEMANGIOENDOTHELIOMA, EPITHELIOID.
LIVER NEOPLASMS.

* Residente de Medicina Interna, Clínica Médica 1, Hospital Maciel. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

† Asistente de Clínica Médica 1, Hospital Maciel. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

‡ Profesor Adjunto de Clínica Médica 1, Hospital Maciel. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Dra. Gimena dos Santos.

Joaquín Requena 976/2. CP 11200. Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: gimenads@hotmail.com

Recibido: 28/2/11.

Aceptado: 6/6/11.

Introducción

El hemangioendotelioma epiteloide (HE) hepático es un tumor de origen vascular de agresividad intermedia entre el hemangioma y el angiosarcoma. De causa desconocida, crecimiento lento y tendencia a la diseminación a distancia, tiene una presentación clínica inespecífica y es, con frecuencia, asintomático en el momento del diagnóstico. Existen pocas opciones terapéuticas, siendo la excéresis tumoral el tratamiento de las lesiones localizadas, mientras que el trasplante hepático es de elección en la enfermedad hepática irreseccable. La talidomida, combinado con otros fármacos antiangiogénicos o en monoterapia, se está investigando como tratamiento de la enfermedad diseminada. Presentamos el caso de una paciente joven con enfermedad diseminada.

Caso clínico

Mujer de 49 años sin antecedentes a destacar, que consulta por dolor gravativo en hipocondrio derecho de 20 días de evolución, sin relación con las ingestas. Sin ictericia, fiebre o elementos de repercusión general. Al examen: buen estado general, normocoloreada. Se constata hepatomegalia firme, irregular y dolorosa a cuatro traveses de dedo por debajo del reborde costal y esplenomegalia tumoral grado IV. Resto del examen sin particularidades.

La ecografía de abdomen informa esplenomegalia de 14 cm de diámetro longitudinal y hepatomegalia irregular, ambas con múltiples nódulos hipoecogénicos de hasta 1,5 cm. No ascitis ni adenopatías en territorios profundos. Se realizó tomografía computada (TC) de tórax, abdomen y pelvis, que informa hepatomegalia y esplenomegalia irregulares con múltiples nódulos que realzan con la administración de contraste intravenoso (figura 1); lesiones líticas a nivel de novena costilla y cuerpo de T9 (figura 2). No otras lesiones. La gammagrafía con Tc99 demostró lesión hipercaptante en noveno arco costal y cuerpo vertebral.

De la analítica destacaba fosfatasa alcalina de 1.080 U/L, gamma-glutamilttransferasa de 298 U/L, velocidad de eritrosedimentación de 45 mm/h y fibrinógeno de 758 mg/dL, sin otras alteraciones bioquímicas y hematológicas. (Hemograma: hemoglobina 12,1g%, glóbulos blancos 5.200/mL, plaquetas 198.000/mL. Glicemia: 0,99 g/L. Azoemia: 0,37 g/L; creatininemia 1,13 mg/dL. Tasa de protrombina: 80%; bilirrubina total 1,1 mg/dL, bilirrubina directa 0,4 mg/dL, TGO: 25 U/L, TGP: 31 U/L).

Se descartaron tumores primitivos de mama y tubo digestivo. Se realizaron FGC y FCC sin alteraciones. Ecografía mamaria: fibroadenosis mamaria. Mamografía: sin evidencia de malignidad (Birads 2). Estudio integral de cuello: ecografía ginecológica, colposcopia y colpocitolo-



Figura 1. Tomografía computada de abdomen, se evidencian múltiples nódulos esplénicos y hepáticos que realzan con la administración de contraste



Figura 2. Tomografía que muestra imagen de sustitución vertebral

gía oncológica con técnica de Papanicolau: sin evidencias de malignidad.

La serología viral para hepatitis B y C y para VIH fueron negativas. Los marcadores tumorales antígeno carcinoembrionario, β -2microglobulina, CA-19,9, CA-153 fueron negativos; la alfafetoproteína se encontraba elevada: 50 ng/dL.

El estudio anatomopatológico del material obtenido por punción biopsica hepática bajo imagen informa: proliferación de patrón arquitectural sólido-trabecular con hendiduras vasculares. Las células exhiben moderado pleomorfismo con componente celular de mayor talla, con vacuola citoplasmática. Se reconocen, además, células más elongadas, estrelladas. Estroma laxo, mixoide y fibrohialino. En suma: cuadro histológico compatible con un hemangioendotelioma epidermoide de alto grado.

Durante la internación se asiste a un deterioro progresivo del estado general de la paciente. Presenta adelgazamiento de varios kilos, anorexia y peoría del dolor abdominal y dorsal, que no se logra controlar bajo opioides. Se indicó radioterapia que se realiza en tres oportunidades, persistiendo con intenso dolor, por lo que la paciente y su familia se niegan a continuar dicho tratamiento. A los 45 días del ingreso comienza con fiebre, tos y disnea, constatándose clínica y radiológicamente foco de condensación basal derecha. Con planteo de neumonía intrahospitalaria se inició tratamiento antibiótico, pese a lo cual la paciente instala insuficiencia respiratoria severa, falla hemodinámica y pancitopenia, falleciendo a las 48 horas por sepsis de origen respiratorio.

Discusión

El HE es un tumor de origen mesenquimal, caracterizado por la proliferación endotelial y vascular epitelial, descrito inicialmente por Weiss y Enzimer en 1982⁽¹⁾. En 1984, Ishak y colaboradores publican una serie de 32 pacientes con HE primitivo hepático⁽²⁾. Se trata de un tumor de etiología desconocida, probablemente vinculado a factores genéticos, hormonales, virales y tóxicos⁽³⁾. La presentación típica en tejidos blandos es solitaria, en contraste con el carácter multicéntrico del primitivo hepático⁽⁴⁾.

Es más frecuente en la mujer de edad media (41,7 años) y raza blanca⁽⁵⁾. La clínica es variable, desde pacientes asintomáticos (25%) hasta aquellos con hipertensión portal severa e insuficiencia hepatoéctica. Entre los pacientes sintomáticos el dolor en hipocondrio derecho (48,6%), la hepatomegalia (20,4%) y la repercusión general (15,6%) son las formas más frecuentes de presentación. Otras manifestaciones son dolor epigástrico, ascitis, náuseas, ictericia y fatigabilidad. En estadios avanzados puede aparecer encefalopatía hepática por afectación hepática difusa y síndrome de Budd-Chiari por invasión y fibrosis de las venas suprahepáticas⁽³⁾. La diseminación extrahepática al diagnóstico se observa en casi 40% de los pacientes, siendo pulmón, ganglios linfáticos regionales, peritoneo, hueso, bazo y diafragma los sitios más afectados⁽⁶⁾.

En cuanto a los exámenes complementarios, es constante la alteración del funcional y enzimograma hepático (84,3% de los pacientes), la alfa-fetoproteína discretamente elevada y la negatividad para el antígeno carcinoembrionario (CEA)^(2,6). Las técnicas de imagen no permiten un diagnóstico inicial dado lo inespecífico de los hallazgos, pero son útiles a la hora de guiar la obtención de muestras para estudio anatomopatológico. Las lesiones son generalmente hipoecogénicas en el ultrasonido, pero pueden tener una ecoestructura mixta o incluso ser hiperecogénicas. La TC muestra lesiones hipodensas en

ambos lóbulos hepáticos, confluentes, periféricas, que con frecuencia retraen la cápsula de Glisson. En las lesiones mayores se aprecia un halo de refuerzo y calcificaciones hasta en 20%⁽⁷⁻⁹⁾.

El diagnóstico histopatológico con técnicas rutinarias es difícil, planteándose diagnóstico diferencial con los tumores hepáticos esclerosantes (hepatocarcinoma y colangiocarcinoma), metástasis de carcinomas, particularmente los de células en anillo de sello y el angiosarcoma⁽²⁾.

Las características histológicas que apoyan el diagnóstico de HE son el compromiso multifocal, el contraste entre el centro fibrótico y la periferia celular del tumor, la diferenciación vascular, que es más evidente en los bordes de la lesión, la presencia de vasos neoplásicos bien definidos y células tumorales ahusadas que infiltran los sinusoides. El diagnóstico definitivo se realiza con técnicas de inmunohistoquímica que confirman la diferenciación endotelial (positividad para factor VIII, CD 34, CD 31 y citoqueratinas)⁽¹⁰⁾.

El curso de la enfermedad es variable: aproximadamente 20% de los pacientes muere en los primeros dos años del diagnóstico y solo 20% sobrevive más de cinco años sin tratamiento⁽⁸⁾. La mortalidad en pacientes con enfermedad metastásica es de 63%⁽⁷⁾, si bien algunos autores sostienen que la presencia de metástasis no cambia el pronóstico⁽⁵⁾.

Las opciones terapéuticas son limitadas. La quimioterapia y radioterapia no influyen en el curso de la enfermedad⁽¹¹⁾. El tratamiento con interferón alfa tampoco ha mostrado resultados satisfactorios⁽¹²⁾.

El tratamiento electivo es la cirugía. Los pacientes con lesiones limitadas se benefician de la excéresis, mientras que aquellos con lesiones múltiples o irreseccables, que son la mayoría, son candidatos a trasplante hepático dado que es el único tratamiento que ofrece posibilidades curativas^(13,14). La sobrevida a los cinco años es de 82% y la recurrencia de 36,4%, comparables a los resultados del trasplante en la cirrosis hepática⁽⁸⁾.

La naturaleza vascular del tumor proporcionó la base racional para el tratamiento con fármacos antiangiogénicos. A la fecha, existe un número limitado de reportes de casos de enfermedad diseminada tratada con talidomida en forma exitosa^(11,15-16). Por otro lado, se está investigando el efecto de nuevos fármacos antiangiogénicos como bevacizumab, sorafenib, sunitinib y pazopanib, que parece un abordaje razonable de la enfermedad avanzada^(17,18).

En suma: el HE debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de una tumoración hepática en estudio. El tratamiento es la resección tumoral en los pacientes con enfermedad limitada, mientras que aquellos con enfermedad localizada irreseccable son candidatos a trasplante hepático. Los fármacos antiangiogénicos podrían tener un lugar en el tratamiento de la enfermedad diseminada.

Summary

Introduction: epithelioid hemangiothelioma is a mesenchymal tumour of unknown etiology and typically disseminated for diagnosis. Until today, 400 cases have been described around the world.

Method: the case of a young woman who consulted for pain in the right hypochondrium is presented. She presented tumoral hepatomegaly and splenomegaly that were imagenologically confirmed, and costal and vertebral lytic lesion. Hepatic biopsy shows high-grade epithelioid hemangiothelioma. A bibliographic review of the conditions is conducted, in particular regarding its hepatic presentation.

Results: radiotherapy to the spine for pain was initiated and the patient presented a rapid deterioration of her general condition and died as a result of sepsis of respiratory origin.

Conclusion: epithelioid hemangiothelioma must be considered in the differential diagnosis for patients seen for hepatic tumors, and surgery is the best choice of treatment.

Resumo

Introdução: o hemangioendotelioma epitelióide é um tumor mesenquimal de etiologia desconhecida geralmente disseminado no momento de seu diagnóstico. Cerca de 400 casos foram descritos no mundo até o momento.

Material e método: apresenta-se o caso de uma paciente jovem que consulta por dor no hipocôndrio direito constatando-se hepatomegalia e esplenomegalia tumoral confirmadas imagenologicamente e lesão lítica costal e vertebral. A biópsia hepática mostra hemangioendotelioma epitelióide de alto grau. Faz-se uma revisão da bibliografia sobre o tema, especialmente sobre a apresentação hepática.

Resultados: a paciente foi submetida a radioterapia analgésica de coluna, mas apresentou um rápido deterioro do estado general e falece por sepse de origem respiratória.

Conclusão: o hemangioendotelioma epitelióide deve ser considerado no diagnóstico diferencial de pacientes estudados por tumoração hepática sendo a cirurgia o tratamento de escolha.

Bibliografía

1. **Palomo González MJ, Toledo Coello MD, Pérez Requena J, García Gómez N, Añón Requena MJ.** Hemangioendotelioma epitelióide de pulmón: presentación de un caso con hemoptisis masiva. *Rev Esp Patol* 2002; 35(3): 341-4.
2. **Ishak KG, Sesterhenn IA, Goodman ZD, Rabin L, Stromeyer FW.** Epithelioid hemangioendothelioma of the

liver: a clinicopathologic and follow-up study of 32 cases. *Hum Pathol* 1984; 15(9): 839-52.

3. **Ponferrada A, Salcedo M, Matilla A, Núñez O, Bañares R, Álvarez E, et al.** Heterogeneidad clínica y evolutiva del hemangioendotelioma epitelióide hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28(6): 321-5.
4. **Molina Palma MI, Cervantes Góngora JA, García de la Torre E, Conde Pérez de la Blanca I, Ramírez Tortosa CL.** Hemangioendotelioma epitelióide primario intraoral: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002; 53(3): 215-8.
5. **Torres Gómez F, Rivera Hueto F, Torres Olivera F.** Hemangioendotelioma epitelióide hepático primario: un simulador de metástasis. *Oncología* 2005; 28(6): 288-92.
6. **Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, Schemmer P, Schmiel BM, Hallscheidt P, et al.** Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer* 2006; 107(9): 2108-21.
7. **Makhlouf HR, Ishak KG, Goodman ZD.** Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer* 1999; 85(3): 562-82.
8. **Nudo CG, Yoshida EM, Bain VG, Marleau D, Wong P, Marotta PJ, et al.** Liver transplantation for hepatic epithelioid hemangioendothelioma: the Canadian multicentre experience. *Can J Gastroenterol* 2008; 22(10): 821-4.
9. **Earnest F 4th, Johnson CD.** Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Radiology* 2006; 240(1): 295-8.
10. **Zhang W, Jambulingam PS, Silva MA, Taniere P, Bramhall SR, Mayer AD, et al.** Orthotopic liver transplantation for epithelioid haemangioendothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(7): 898-901.
11. **Raphael C, Hudson E, Williams L, Lester JF, Savage PM.** Successful treatment of metastatic hepatic epithelioid hemangioendothelioma with thalidomide: a case report. *J Med Case Reports* 2010; 4: 413.
12. **d'Annibale M, Piovanello P, Carlini P, Del Nonno F, Sciarretta F, Rossi M, et al.** Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: case report and review of the literature. *Transplant Proc* 2002; 34(4): 1248-51.
13. **Lerut JP, Orlando G, Sempoux C, Ciccarelli O, Van Beers BE, Danse E, et al.** Hepatic haemangioendothelioma in adults: excellent outcome following liver transplantation. *Transpl Int* 2004; 17(4): 202-7.
14. **Ben-Haim M, Roayaie S, Ye MQ, Thung SN, Emre S, Fishbein TA, et al.** Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: resection or transplantation, which and when? *Liver Transpl Surg* 1999; 5(6): 526-31.
15. **Mascarenhas RC, Sanghvi AN, Friedlander L, Geyer SJ, Beasley HS, Van Thiel DH.** Thalidomide inhibits the growth and progression of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Oncology* 2004; 67(5-6): 471-5.
16. **Salech F, Valderrama S, Nervi B, Rodriguez JC, Oksenberg D, Koch A, et al.** Thalidomide for the treatment of metastatic hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a case report with a long term follow-up. *Ann Hepatol* 2011; 10(1): 99-102.
17. **Par Park MS, Ravi V, Araujo DM.** Inhibiting the VEGF-VEGFR pathway in angiosarcoma, epithelioid hemangioendothelioma, and hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor. *Curr Opin Oncol* 2010; 22(4): 351-5.
18. **Emamaullee JA, Edgar R, Toso C, Thiesen A, Bain V, Bigam D, et al.** Vascular endothelial growth factor expression in hepatic epithelioid hemangioendothelioma: implications for treatment and surgical management. *Liver Transpl* 2010; 16(2): 191-7.