

Trasplante hepático en hemangioendotelio epiteloides hepático con metástasis pulmonares: reporte de un caso

Liver transplantation in hepatic epitheloid hemangioendothelioma and lung metastases: a case report

Erika M. Selzer Soria^a, Ariel González Campaña^b, Cecilia Lagues^c, Martín Fauda^b, Ivone Malla^a

RESUMEN

El hemangioendotelio epiteloides hepático (HEHE) es un tumor vascular raro de menor malignidad que el hemangiosarcoma. En los poco frecuentes casos unilobulares, puede indicarse hepatectomía parcial con riesgo de recurrencia agresiva; en enfermedad hepática extensa, incluso con compromiso extrahepático, el trasplante hepático ha resultado efectivo. Las metástasis son más frecuentes en pulmón, peritoneo, ganglios linfáticos, bazo y sistema nervioso. Se presenta el caso de un adolescente asintomático con HEHE con metástasis pulmonares y compromiso ganglionar abdominal que recibió trasplante hepático con evolución favorable.

Palabras clave: hemangioendotelio epiteloides, tumores hepáticos, trasplante hepático, pediatría.

ABSTRACT

Hepatic epitheloid hemangioendothelioma (HEHE) is a rare vascular tumor of less malignancy than hemangiosarcoma. In the rare unilobar cases, partial hepatectomy may be indicated with risk of aggressive recurrence; in extensive liver disease, even with extrahepatic involvement, liver transplantation has been performed successfully. Metastases are more common in the lung, peritoneum, lymph nodes, spleen, and nervous system. We present the case of an asymptomatic adolescent with HEHE with lung metastases and abdominal lymph node involvement who received a liver transplant with a favorable outcome.

Key words: epitheloid hemangioendothelioma, liver tumors, liver transplantation, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e187>

Cómo citar: Selzer Soria EM, González Campaña A, Lagues C, Fauda M, Malla I. Trasplante hepático en hemangioendotelio epiteloides hepático con metástasis pulmonares: reporte de un caso. Arch Argent Pediatr 2022;120(4):e187-e191.

- Sección Hepatología Infantil y Trasplante Hepático.
- Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático.
- Anatomía Patológica.

Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.

Correspondencia:

Erika M. Selzer Soria: erikaselzer2@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-7-2021

Aceptado: 2-11-2021

INTRODUCCIÓN

El hemangioendotelio epiteloides (HEE) es una neoplasia vascular con un potencial de malignidad intermedia; es menos agresivo que el angiosarcoma. Descripta en 1982 en tejidos blandos, se han observado lesiones en casi todos los tejidos. El hemangioendotelio epiteloides hepático (HEHE) es una localización primaria rara (incidencia 1:1 000 000), más frecuente en mujeres (3:2), se observa en todas las edades (mayor incidencia a los 30-40 años). La presentación, frecuentemente asintomática o con síntomas inespecíficos, la evolución clínica y las características de las imágenes son muy variables.^{1,2}

Algunos pacientes presentan formas intrahepáticas unilobulares, sin embargo, la mayoría son multifocales extensas y/o con metástasis extrahepáticas al momento del diagnóstico. Aquellos con compromiso unilobular son candidatos a hepatectomías parciales u otros tratamientos locales con tasas de recurrencia local aceptables. En la enfermedad intrahepática multifocal, con o sin compromiso extrahepático, el trasplante hepático confiere altas tasas de sobrevida y sobrevida libre de enfermedad. Incluso en pacientes con metástasis, el trasplante hepático puede prolongar la sobrevida al evitar el fallecimiento por falla hepática.^{3,4}

La quimioterapia, la radioterapia y la quimioembolización han logrado reducción de la masa tumoral, pero no el control de la enfermedad.⁵

Se presenta el caso de un adolescente asintomático con HEHE, metástasis pulmonares y compromiso ganglionar abdominal tratado con trasplante hepático con buena evolución 12 meses postrasplante.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 16 años, asintomático, consultó en nuestro centro derivado por su pediatra por progresión de imágenes hepáticas

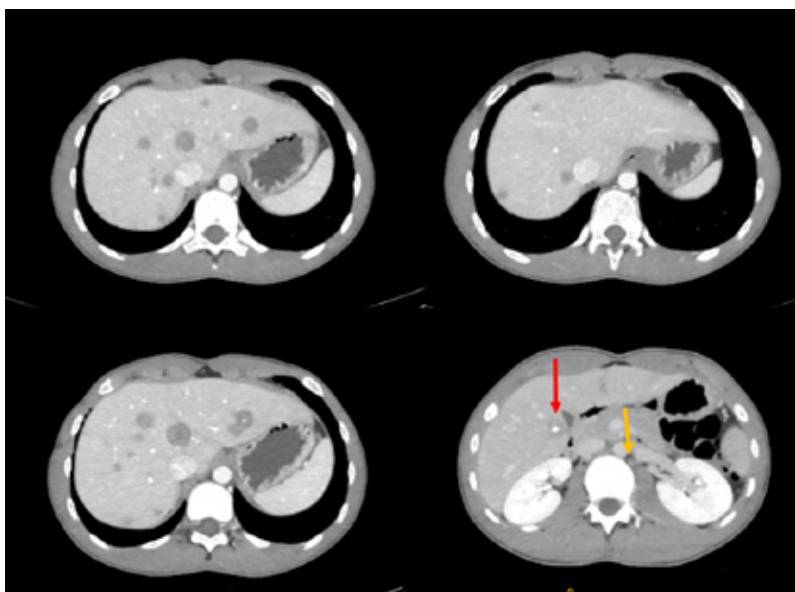
detectadas 2 años previos en ecografía solicitada por dolor abdominal episódico. Inicialmente, se reportaba imagen hepática única, calcificada de 17 mm, que permanecía sin cambios a los 12 meses. A los 2 años, se observó progresión de las imágenes a 4 (entre 11 mm y 12 mm) con compromiso bilobular. Fue derivado a hepatólogo de adultos, quien indicó tomografía abdominal con contraste, que evidenció múltiples lesiones hepáticas hipodensas con calcificaciones, la mayor de 26 mm, sin invasión vascular, adenopatía retroperitoneal de 17 mm con centro necrótico, bazo normal (Figura 1).

Con dicho estudio consultó en nuestro servicio. El paciente se encontraba asintomático, con examen físico normal. Se solicitaron hepatograma y coagulograma dentro de límites normales, serología para *Bartonella henselae* (IgM e IgG) negativa, prueba cutánea intradérmica para tuberculosis 0 mm y alfafetoproteína 0,9 UI/ml (normal). Ante la presencia de nódulos que evidenciaban progresión de la enfermedad, se decidió realizar biopsia percutánea bajo guía tomográfica, que informó hallazgos morfológicos y perfil inmunohistoquímico (CD 34 positivo) vinculable a hemangioendotelioma epiteloide (Figura 2). Para estadificación, se solicitó tomografía por emisión de positrones (PET, por

su sigla en inglés) corporal total, que mostró lesiones hepáticas y adenopatía retroperitoneal hipermetabólicas, y múltiples nódulos y micronódulos pulmonares de distribución difusa que no superaban los 10 mm (por debajo del límite de detección metabólica del estudio), que se asumieron como secundarismo (Figuras 3 y 4). Considerando la dificultad en definir el trasplante hepático en paciente con enfermedad extrahepática, se repitió PET corporal total a los 120 días y se observó estabilidad de la enfermedad. Se indicó trasplante hepático con donante cadavérico luego de la asignación de puntaje adicional por situación especial.

En la cirugía, se observó hígado con algunas lesiones nodulares subcapsulares, no se evidenció invasión vascular y se realizó linfadenectomía hiliar. El paciente presentó excelente evolución postrasplante (extubado y sin inotrópicos en el postrasplante inmediato, permanencia de 2 días en cuidados intensivos pediátricos, alta de internación al quinto día con tacrólimus y meprednisona). Las adenopatías hiliares resecaadas no presentaban metástasis. El estudio anatomopatológico evidenció lesiones hepáticas nodulares dispersas en todo el parénquima. Se confirmó el diagnóstico microscópico y no se encontró invasión microvascular.

FIGURA 1. Tomografía computada de abdomen con contraste intravenoso. Se reconocen múltiples imágenes focales en ambos lóbulos hepáticos, algunas de ellas con calcificación central (flecha roja), la mayor de ellas de 25 mm en segmento hepático VI. Se observa una adenomegalia lateroaórtica izquierda con centro necrótico de 17 mm (flecha amarilla). La vía biliar es de calibre normal y el bazo tiene características conservadas.



Se realizó tomografía de tórax y resonancia magnética de abdomen con gadolinio a los 3, 6 y 12 meses postrasplante sin progresión de las metástasis pulmonares ni cambios en la adenopatía retroperitoneal. Dado el trasplante por enfermedad neoplásica, se mantuvieron niveles

séricos de tacrólimus entre 5-6 ng/ml. Se suspendió meprednisona a los 6 meses postrasplante. Se rotó el esquema inmunosupresor a sirólimus, pero, por desarrollar úlceras orales recurrentes, se suspendió y continuó con tacrólimus como único tratamiento.

FIGURA 2. Anatomía patológica de muestra de biopsia hepática guiada por tomografía. Se observa proliferación celular constituida por canales vasculares de mediano tamaño (flecha verde) revestidos por células endoteliales grandes que protruyen hacia la luz con citoplasma que presenta amplias vacuolas, núcleos irregulares e hiper cromáticos. Estas asientan en un estroma fibroso desmoplásico, con zonas de osificación (flecha amarilla). El parénquima hepático remanente presenta histoarquitectura conservada, se observa dilatación sinusoidal con aisladas células atípicas, de características similares a las descriptas, en su interior. Inmunomarcación positiva para CD 34 en las células neoplásicas (flecha roja)

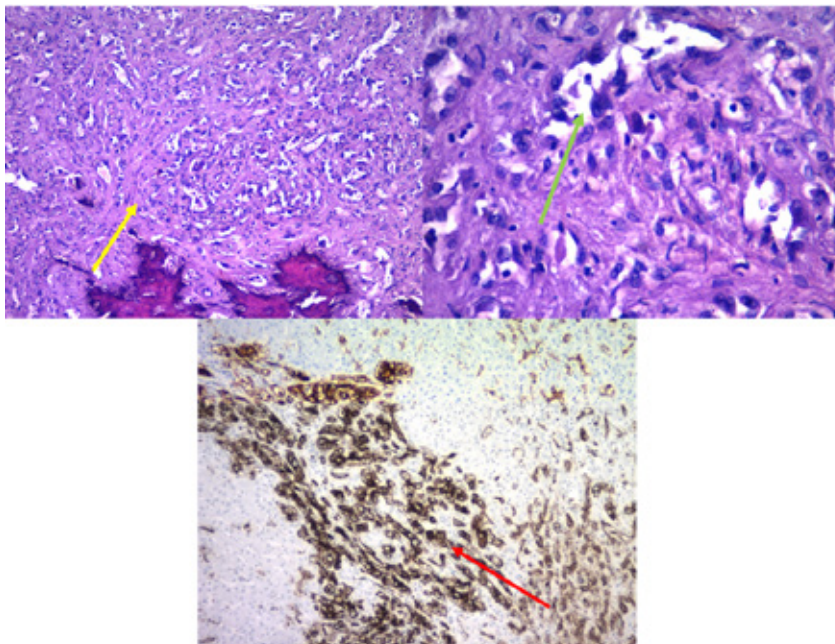
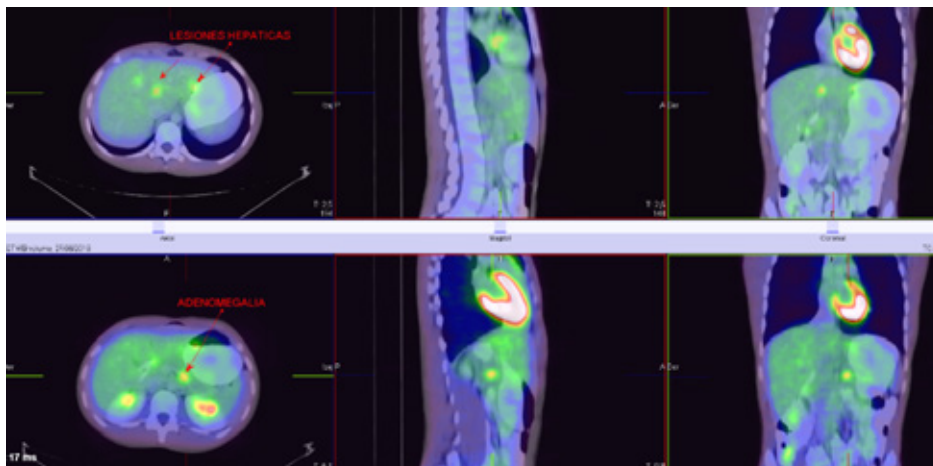


FIGURA 3. Imágenes del abdomen de la tomografía por emisión de positrones corporal total realizada al paciente del caso clínico. Se observan lesiones hepáticas múltiples y adenomegalia latero-aórtica con metabolismo aumentado (flechas rojas)



DISCUSIÓN

El HEE es un tipo de sarcoma vascular raro, se observa a cualquier edad y en casi todos los tejidos. Las formas viscerales ocurren más frecuentemente en hígado y pulmones, y tienen un comportamiento más agresivo que en otros tejidos, suele presentarse con patrón multifocal. El curso clínico es muy variable, desde sobrevida prolongada sin tratamiento a reemplazo progresivo del tejido con falla orgánica.⁵

Los pacientes con HEHE pueden tener formas focales intrahepáticas, pero, en general, presentan compromiso multifocal (87 %) o diseminación extrahepática (36 %). El diagnóstico puede ser incidental o a partir de síntomas leves e inespecíficos, como pérdida de peso o dolor en hipocondrio derecho.^{4,6}

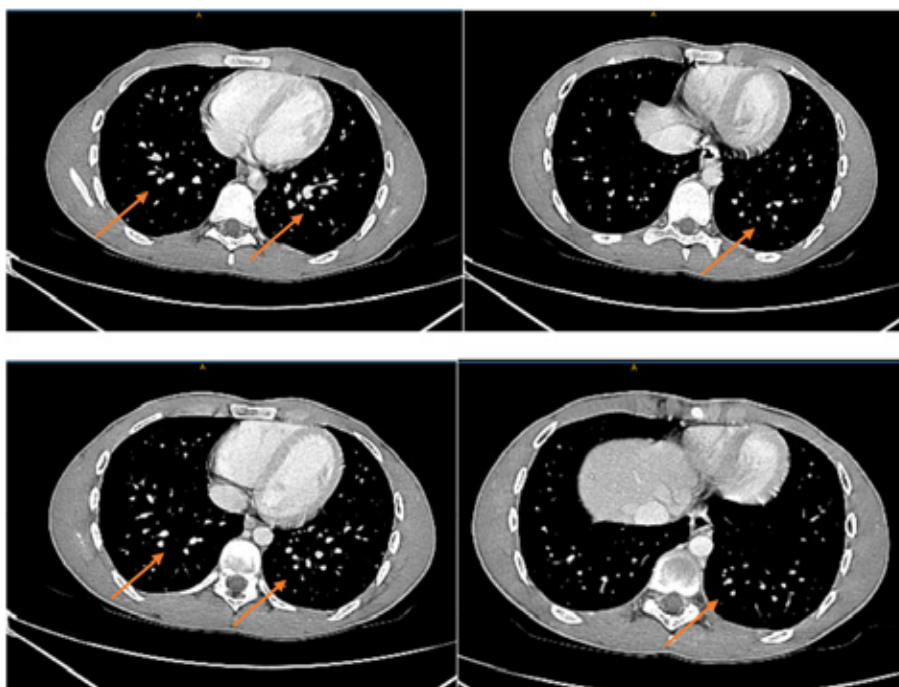
No se describen factores de riesgo claros para el desarrollo de la enfermedad, aunque el trauma hepático, los anticonceptivos orales, el cloruro de vinilo, el asbesto, el alcohol, las hepatitis virales, el contraste tipo Thorotrast® podrían estar implicados. La presencia de enfermedad hepática crónica previa no aumenta su incidencia.^{1,6}

Al examen físico, puede encontrarse una masa palpable, hepatomegalia o ictericia.

Puede observarse leve aumento de bilirrubina, transaminasas o fosfatasa alcalina, o bien estudios de laboratorio normales. Marcadores tumorales como alfafetoproteína, antígeno CA 19-9 y antígeno carcinoembrionario (CEA, por su sigla en inglés) suelen ser normales.^{1,7}

En estudios por imágenes, las lesiones son en general multifocales, subcapsulares o periféricas, con o sin retracción capsular; también se describen lesiones centrales. En tomografía, son lesiones hipodensas respecto al resto del parénquima hepático y pueden presentar, luego de la inyección del contraste, un refuerzo periférico inicial con llenado progresivo hacia la fase tardía. Algunas lesiones pueden evidenciar el “signo del chupetín”, descrito en 2006, por la combinación de dos estructuras: la observación de una lesión hipodensa en las imágenes contrastadas y de la vena ocluida que termina en la periferia de la lesión en el análisis histopatológico. Si bien nuestro paciente no lo presentaba, la observación de este signo mejora la especificidad del diagnóstico. Con frecuencia se observan calcificación e hipodensidad central. En la resonancia magnética, las lesiones se presentan hipointensas en T1, con rápido refuerzo periférico

FIGURA 4. Imágenes del tórax de la tomografía por emisión de positrones corporal total realizada al paciente del caso clínico. Se observan múltiples nódulos y micronódulos pulmonares (flechas naranjas) de distribución difusa que no superan los 10 mm (se encuentran por debajo del límite de detección metabólica del estudio), que se asumen como secundarismo pulmonar



posterior al uso de gadolinio. En la secuencia T2, las lesiones tienen hiperintensidad heterogénea. Algunas características en los estudios por imágenes pueden hacer sospechar el diagnóstico, pero se requiere siempre la confirmación histológica e inmunohistoquímica.^{8,9}

Desde el punto de vista histológico, el HEHE se caracteriza por presentar tres tipos celulares: células epiteloides (con abundante citoplasma eosinófilo y núcleo atípico), células dendríticas (forma estrellada) e intermedias (características intermedias entre las células anteriores) embebidas en un estroma mixoide o fibroso desmoplásico. Las células epiteloides y dendríticas pueden tener vacuolas intracitoplasmáticas. En el parénquima hepático adyacente a la lesión tumoral, se han descrito células similares a nivel intrasinusoidal. Su presencia puede ayudar a establecer el diagnóstico, incluso si la biopsia de la lesión principal no se realizó de manera correcta. En el estudio inmunohistoquímico, las células neoplásicas presentan tinción positiva para marcadores vasculares CD 31, CD 34 y factor VIII. La presencia de la fusión de los oncogenes *WWTR1-CAMTA1* permite el diagnóstico adecuado en casos complejos (89 % positivo en HEHE, negativo en angiosarcomas).^{5,10}

Por la baja frecuencia de la enfermedad y la evolución poco predecible, no se ha estandarizado el tratamiento. En la enfermedad unilobular, se propone realizar la hepatectomía parcial a pesar del reporte de recurrencias agresivas, probablemente por la reactividad de células neoplásicas remanentes a los factores de crecimiento hepatotróficos. En la enfermedad multifocal y/o la diseminación extrahepática, el trasplante hepático ha resultado ser efectivo. Series de pacientes de Canadá, Estados Unidos y Europa muestran una frecuencia cada vez mayor en el uso del trasplante hepático como terapéutica inicial para la enfermedad avanzada. Se describen también otros tratamientos no estandarizados, como la administración de esteroides, interferón, quimioterapia sistémica, quimioembolización transarterial y radioterapia local que, en algunos casos, logran la reducción del tamaño tumoral, pero no el control de la enfermedad.^{1,3-6,11}

En 2017, el Registro Europeo de Trasplante de Hígado presenta la mayor serie de pacientes con HEHE y trasplante hepático (149 casos), con la cual se intenta reconocer factores de riesgo de recurrencia postrasplante e incluso se propone un algoritmo. Dentro de los factores evaluados, la invasión macrovascular (confirmada por análisis

histopatológico), el compromiso de ganglios linfáticos hiliares y un tiempo <120 días entre el diagnóstico y la inscripción en lista de espera para trasplante resultaron factores de riesgo de recurrencia de significado estadístico. La enfermedad extrahepática no resultó un factor de riesgo de recurrencia, lo cual confirma lo reportado previamente.³

Creemos útil el reporte de este caso considerando las dificultades en la toma de decisiones en pacientes asintomáticos con tumores de baja frecuencia y compromiso extrahepático. El tiempo de espera de 120 días para definir el tipo de enfermedad y su progresión nos permitió, ante la estabilidad demostrada, avanzar con la indicación de trasplante hepático, tratamiento de elección en pacientes con enfermedad bilobular sin contraindicación por compromiso extrahepático. ■

REFERENCIAS

1. Nudo C, Yoshida E, Bain V, Marleau D, et al. Liver transplantation for hepatic epithelioid hemangioendothelioma: The Canadian multicentre experience. *Can J Gastroenterol*. 2008; 22(10):821-4.
2. Epelboym Y, Engelkemier D, Chausse F, Alomari A, et al. Imaging findings in epithelioid hemangioendothelioma. *Clin Imaging*. 2019; 58:59-65.
3. Lai Q, Feys E, Karam V, Adam R, et al. Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma and Adult Liver Transplantation: Proposal for a Prognostic Score Based on the Analysis of the ELTR-ELITA Registry. *Transplantation*. 2017; 101(3):555-64.
4. Rodríguez J, Becker N, O'Mahony C, Goss J, Aloia TA. Long-Term Outcomes Following Liver Transplantation for Hepatic Hemangioendothelioma: The UNOS Experience from 1987 to 2005. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12(1):110-6.
5. Hettmer S, Andrieux G, Hochrein J, Kurz P, et al. Epithelioid hemangioendotheliomas of the liver and lung in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(12):e26675.
6. Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, Schemmer 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. Mihaylov V, Kostadinov R, Vasilevski I, Takorov I, et al. Liver transplantation for hepatic epithelioid hemangioendothelioma case report and review of the Literature. *Clin Surg*. 2017; 2:1322.
8. Ben-Haim M, Roayaie S, Ye M, Thung S, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: resection or transplantation, which and when? *Liver Transpl Surg*. 1999; 5(6):526-31.
9. Alomari A. The lollipop sign: A new cross-sectional sign of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Eur J Radiol*. 2006; 59(3):460-4.
10. Agostini-Vulaj D, Pehlivanoglu B, Weiss S, Krasinskas A, et al. Intrasinusoidal Spread of Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma. Implications for the Diagnosis in Minimal Samples. *Am J Surg Pathol*. 2019; 43(4):573-9.
11. Lerut J, Orlando G, Sempoux C, Ciccarelli O, et al. Hepatic haemangioendothelioma in adults: excellent outcome following liver transplantation. *Transpl Int*. 2004; 17(4):202-7.