







Trasplante hepático por hemangioendotelioma hepático difuso Liver transplantation for diffuse epithelioid hemangioendothelioma

José M. Ramia^{1,2,3} , Paola Melgar-Requena^{1,2} , Cayetano Miralles⁴ , Cándido Alcázar López^{1,2} , Sonia Pascual⁴ , Gonzalo Rodríguez Laiz^{1,2} 

1. Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital General Universitario de Alicante. España
 2. ISABIAL. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante. España
 3. Universidad Miguel Hernández. Departamento de Patología y Cirugía. Alicante. España
 4. Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario de Alicante. España

Los autores declaran no tener conflictos de interés.
Conflicts of interest
 None declared.

Correspondencia
Correspondence:
 José M. Ramia
 E-mail: rodriguez_gon@gva.es

Recibido | Received 03-05-22
 Aceptado | Accepted 14-06-22

RESUMEN

El hemangioendotelioma epiteloide hepático (HEH) es un tumor vascular, de etiología no aclarada, extraordinariamente infrecuente. La ausencia de características clínicas, analíticas y radiológicas específicas dificulta su correcto diagnóstico. El tratamiento del HEH depende del tamaño y localización tumoral, la extensión extrahepática y la condición médica del paciente. Entre las posibles opciones se encuentra el trasplante hepático, que obtiene unos buenos resultados clínicos, aunque el riesgo de recidiva no es despreciable. Presentamos un nuevo caso de HEH tratado mediante trasplante hepático.

■ **Palabras clave:** hemangioendotelioma epiteloide, hígado, trasplante hepático, cirugía, revisión.

ABSTRACT

Hepatic epithelioid hemangioendothelioma (HEHE) is an extremely rare vascular tumor of unclear etiology. The diagnosis is difficult due to the absence of specific clinical characteristics, laboratory tests results and radiological findings. The management of HEHE depends on tumor size, location, extrahepatic extension, and patients' medical status. Liver transplantation is one of the possible options with good clinical results, although the risk of recurrence is not negligible. We present a new case of HEHE managed with liver transplantation.

■ **Keywords:** epithelioid hemangioendothelioma, liver, liver transplantation, surgery, review.

ID ORCID: José M. Ramia, 0000-0003-1186-953X; Paola Melgar-Requena, 0000-0001-8559-9400; Cayetano Miralles, 0000-0003-2037-6358; Cándido Alcázar-López, 0000-0001-9726-9310; Sonia Pascual, 0000-0002-4265-5019; Gonzalo Rodríguez Laiz, 0000-0002-8265-8468

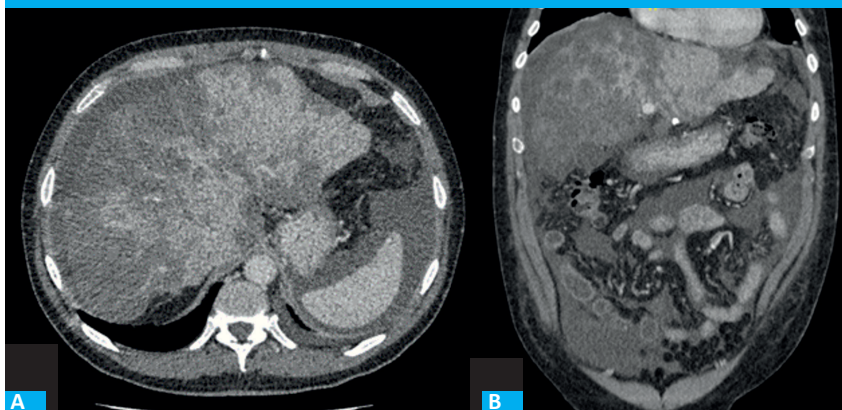
El hemangioendotelioma epiteloide hepático (HEH) es un tumor vascular extraordinariamente infrecuente¹⁻³. Su tratamiento no está claramente definido. Presentamos un nuevo caso de HEH tratado mediante trasplante hepático (TH), y debatimos las opciones terapéuticas.

Varón, 60 años, presenta cuadro de anorexia, astenia, pérdida de peso (5 kg) y distensión abdominal. En la analítica, destacaba una bilirrubina total de 3,9 mg/dL, ALT: 127 UI/L, GGT: 191 UI/L, FA: 684 UI/L, CA125: 3600 U/mL e INR: 1,17. Se realiza ecografía, tomografía computarizada (TC) abdominal (Fig. 1AB), resonancia magnética nuclear (RMN) y tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) donde se observan múltiples nódulos bilobares que afectan difusamente al parénquima hepático, ascitis sin trombosis portal, sin enfermedad extrahepática. Se realiza punción-aspiración con aguja fina (PAAF) con diagnóstico histológico de HEH. El paciente presenta empeo-

ramiento clínico-analítico con trombosis portal y se inicia anticoagulación con enoxaparina 100 mg/subcutánea/24 horas. A dos meses desde el inicio del cuadro, es valorado en el Comité de Trasplante y listado con MELD (*Model for end stage liver disease* -modelo para enfermedad hepática terminal-) de 21, y MELD-sodio de 28 (creatinina: 1,13 mg/dL, INR: 1,07; bilirrubina total: 9,2 mg/dL, sodio: 126 mmol/L).

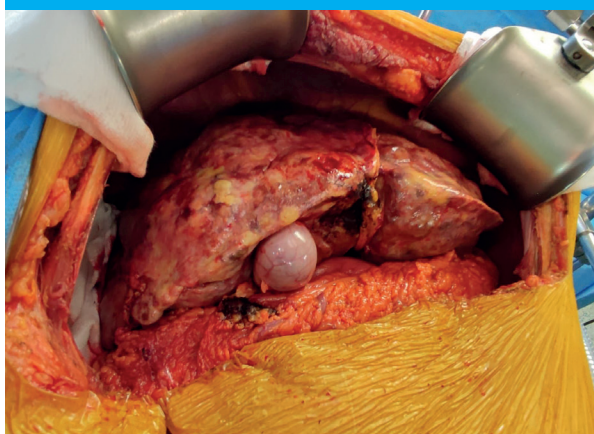
En julio de 2021, tras 1 mes en lista de espera, con donante por muerte encefálica (IR 1,96), es sometido a TH con preservación de vena cava con tiempo de isquemia fría (275 minutos), isquemia caliente (32 minutos) y quirúrgico total (288 minutos) (Fig. 2). Se realiza, además, trombectomía total por eversión de trombosis parcial portal (grado II) y linfadenectomía hilar. Se inicia inmunosupresión con corticoides, micofenolato y basiliximab (dosis única) que fue empleado por filtrado glomerular alterado según nuestro protocolo habitual. Al tercer día comienza con tacrolimus.

■ FIGURA 1



TC axial y coronal. HEH con afectación difusa hepática

■ FIGURA 2



Campo quirúrgico

Fue dado de alta al 11.º día pos-TH sin complicaciones Clavien-Dindo \geq IIIa.

La anatomía patológica informa HEH difuso con invasión venosa intrahepática y pared de la vesícula biliar; trombo tumoral portal y metástasis en 5 de 23 ganglios extirpados. Positividad para marcadores CD31, CD34 y negativo para CKAE1/AE3. Actividad proliferativa baja con Ki-67 3%.

El HEH es un tumor vascular compuesto por células endoteliales epitelioides y dendríticas incluidas en una matriz fibrosa o moco². A nivel inmunohistoquímico es positivo para CD31, CD34, vimentina y el antígeno del factor VIII^{2,4}. Existe una translocación t(1;3) (p36.3;q25) y una mutación WWTR1-CAMPTA1 específicas del HEH^{2,3}. La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como un tumor maligno con potencial metastásico y curso variable (indolente a progresivo)¹⁻⁵. El HEH es extraordinariamente infrecuente con una incidencia estimada de 1-2 casos/millón de habitantes^{2,3,5,6}. La edad media de los pacientes es 30-50 años, con predominancia sobre el género femenino 2:3^{1,2}. Se clasifica en tres tipos que representan la progresión de la enfermedad: HEH solitario (13-18% de los HEH), múltiple, el más frecuente, y difuso, por fusión de varios nódulos^{2,3}. Un 35% de los HEH presentan metástasis

al diagnóstico localizadas en pulmón, peritoneo, bazo, ganglios linfáticos y huesos¹⁻³.

La etiología del HEH no está aclarada. Los posibles factores de riesgo descriptos son: cloro-etileno, poliuretano, asbesto y sílice, anticonceptivos orales, sarcoidosis, enfermedad de Crohn, traumatismo hepático, cirrosis biliar primaria, hepatitis virales y alcohol^{2,3}. Nuestro paciente no presenta ninguno de los factores citados. Los tres síntomas más frecuentes del HEH son: dolor abdominal, hepatomegalia y pérdida de peso, pero un 20-40% pueden ser asintomáticos^{1,3,6}. Los HEH difusos, como el de nuestro caso, pueden rápidamente deteriorarse presentando ascitis, hipertensión portal, ictericia, síndrome de Budd-Chiari, síndrome de Kasabach-Merritt y fallo hepático agudo^{1,2,4}.

Los estudios de función hepática y marcadores tumorales son habitualmente normales². Las pruebas de imagen no son específicas². En ellas, el HEH se presenta como nódulo/nódulos periféricos con tendencia a unirse, retracción capsular y posibles calcificaciones⁴. En algunos HEH, en TC y RMN (T2) se pueden apreciar el signo de la diana blanca/halo y el de la piruleta^{2,3}. Un 40% presenta trombosis portal pre-TH¹. El diagnóstico diferencial se plantea con: metástasis hepáticas, hepatocarcinoma (variante esclerosante), hemangioma cavernoso, hemangiosarcoma/angiosarcoma, o colangiocarcinoma intrahepático^{2,3}. La ausencia de características clínicas, analíticas y radiológicas específicas causa que, frecuentemente, los HEH sean incorrectamente diagnosticados hasta efectuar la biopsia².

No existen guías terapéuticas internacionales para HEH^{1,5}. Se han empleado múltiples tratamientos: abstención terapéutica, tratamientos médicos (propranolol/corticoides), quimioterapia, radioterapia, técnicas y cirugía^{2,3,5}. El tratamiento seleccionado depende del tamaño y localización tumoral, la extensión extrahepática y la condición médica del paciente³. La resección mediante hepatectomía o TH es el tratamiento preferido, si es factible^{2,4,6}. El TH se realiza en aquellos pacientes aptos para cirugía con tumores multifocales, difusos y no resecables por hepatectomía¹. La presencia de enfermedad extrahepática no se considera contraindicación

absoluta para TH si esta es resecable¹⁻⁵. El HEH representa el 0,1% de los TH realizados en Estados Unidos⁵.

La supervivencia del HEH tras TH, según el registro europeo, es 88,6% y 79,5% al año y 5 años, respectivamente, y en Estados Unidos 80% y 64%². El 25% de los pacientes trasplantados presentan recidiva (mediana:18 meses)¹. Los factores de riesgo para recidiva son: tumores > 10 cm, edad avanzada e infiltración macrovascular y ganglionar¹. Lai y cols. han creado el

HEHE-LT-Score que determina el riesgo de recidiva tras TH; la supervivencia libre de enfermedad a 5 años varía entre 94% si < 2 puntos y 38,5% si > 6¹.

Como conclusión, el HEH es un tumor muy infrecuente, de difícil diagnóstico clínico-radiológico y su tratamiento –en caso de ser factible– es la resección mediante hepatectomía o TH. Los resultados obtenidos con TH son buenos, aunque el riesgo de recidiva no es despreciable.

■ ENGLISH VERSION

Hepatic epithelioid hemangioendothelioma (HEHE) is an extraordinarily rare vascular tumor¹⁻³ and the optimal clinical management has not been clearly defined yet. We report a new case of HEHE managed with liver transplantation (LT). We also discuss the therapeutic options.

A 60-year-old male patient presented with anorexia, asthenia, weight loss (5 kg) and abdominal bloating. The laboratory tests showed total bilirubin of 3.9 mg/dL, ALT 127 U/L, GGT 191 U/L, ALP 684 U/L, CA125: 3600 U/mL and INR 1.17. The patient underwent abdominal ultrasound, computed tomography (CT) scan (Fig. 1AB), magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography computed tomography (PET-CT) which showed multiple nodules in both hepatic lobes with diffuse involvement of the hepatic parenchyma, ascites without portal thrombosis, and absence of extrahepatic disease. The pathology examination after fine needle aspiration (FNA) biopsy made the diagnosis of HEHE. The patient developed portal thrombosis with worsening of the clinical and laboratory findings and anticoagulation was started with enoxaparin 100 mg subcutaneously every 24 hours. Two months after the onset of symptoms, he was evaluated by the Transplantation Committee and put on the waiting list with MELD (model for end stage liver disease) score of 21, and MELD-Na score of 28

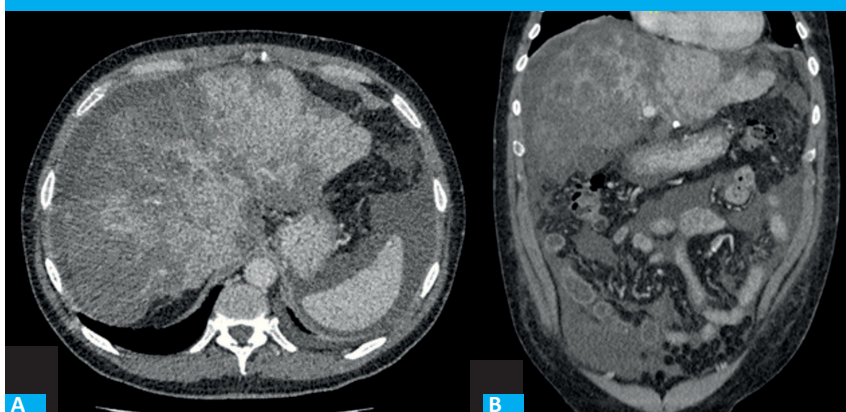
(creatinine: 1.13 mg/dL, INR: 1.07; total bilirubin: 9.2 mg/dL, sodium: 126 mmol/L).

In July 2021, after 1 month on the waiting list, he underwent LT from a brain-dead donor [donor risk index (DRI) of 1.96], with preservation of the vena cava. Cold ischemia time was 275 minutes, warm ischemia time was 32 minutes and total operative time was 288 minutes (Fig. 2). Eversion thrombectomy was performed for partial portal thrombosis (grade II) in addition to hilar lymph node resection. Immunosuppression was started with corticosteroids, mycophenolate and a single dose of basiliximab due to impaired glomerular filtration rate according to our usual protocol. Advagraf® was started on day 3. He was discharged on post-transplant day 11 without Clavien-Dindo complications ≥ grade IIIa.

The pathology examination reported diffuse HEHE with invasion of intrahepatic veins and gallbladder wall, portal vein tumor thrombus and metastases in 5 of 23 nodes excised. The tumor was positive for CD31 and CD34 markers and negative for CKAE1/AE3. The Ki-67 proliferation index was low (3%).

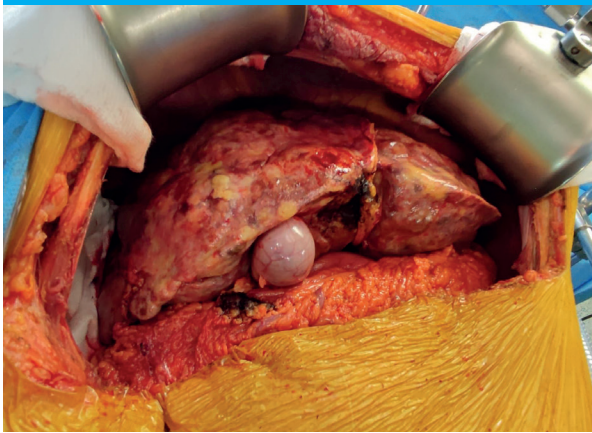
Hepatic epithelioid hemangioendothelioma is a vascular endothelial cell tumor composed of epithelial-like cells and dendritic cells in mucus or fibrotic matrix². The tumor cells express the endothelial markers CD31, CD34, vimentin and factor VIII antigen^{2,4}. Translocation t(1;3)(p36.3;q25) and WWTR1-CAMPTA1

■ FIGURE 1



CT scan in axial and coronal planes. HEHE with diffuse liver involvement

■ FIGURE 2



Surgical field

mutation are specific of HEHE^{2,3}. The World Health Organization (WHO) defines HEHE as a malignant tumor with metastatic potential and variable clinical course (indolent to progressive)¹⁻⁵. It is extremely rare, with an estimated incidence of 1-2 cases per 1 million people^{2,3,5,6}. Mean age of patients is 30-50 years and is more common in women with a female-to-male ratio of 3:2^{1,2}. It is classified into three types: solitary (13-18% of HEHE), multiple, the most common type, and diffuse with coalescence of different nodules^{2,3}. Thirty-five percent of HEHE patients present metastases in the lung, peritoneum, spleen, lymph nodes and bones at the moment of diagnosis¹⁻³.

The etiology of HEHE is still unclear. Several possible risk factors have been identified, such as exposure to chloroethylene, polyurethane, asbestos or silica, oral contraceptive use, sarcoidosis, Crohn's disease, liver trauma, primary biliary cirrhosis, viral hepatitis, and alcohol use^{2,3}. Our patient did not present any of these factors. The three most common symptoms of HEHE are abdominal pain, liver enlargement and weight loss, but 20-40% of patients may be asymptomatic^{1,3,6}. Diffuse HEHE, as in our case, can progress rapidly to ascites, portal hypertension, jaundice, Budd-Chiari syndrome, Kasabach-Merritt syndrome and acute liver failure^{1,2,4}.

Liver function and tumor markers are usually normal². The imaging features of HEHE are nonspecific²

and include the peripheral location of the nodules, the contraction of the capsule, the tendency of multiple nodules to coalesce and calcifications⁴. The "halo sign" and the "lollipop sign" on CT scan and MRI (T2 imaging) may be present in some cases of HEHE^{2,3}. Forty percent of patients present portal vein thrombosis before LT¹. The differential diagnoses are liver metastases, sclerosing hepatocellular carcinoma, cavernous hemangioma, hemangiosarcoma/angiosarcoma, or intrahepatic cholangiocarcinoma^{2,3}. Due to the absence of specific characteristics in signs and symptoms, laboratory tests and radiological findings, biopsy still plays a decisive role in its diagnosis².

There are no international guidelines for the management of HEHE^{1,5}. Several treatments have been used, as waiting strategy, medical treatment (propranolol/corticosteroids), chemotherapy, radiotherapy, techniques and surgery^{2,3,5}. The management of hepatic EHE depends on tumor size, location, extrahepatic extension, and patients' medical status³. Liver resection or LT is the treatment of choice, if feasible^{2,4,6}. Liver transplantation is indicated in those patients suitable for surgery with unresectable multifocal, diffuse tumors¹. The presence of extrahepatic disease is not an absolute contraindication for LT if these metastases can be resected¹⁻⁵. Hepatic epithelioid hemangioendotheliomas account for 0.1% of all the LT performed in the United States⁵.

Survival of HEHE at 1 and 5 years after LT is 88.6% and 79.5%, respectively, according to the European registry, and 80% and 64%, respectively, in the United States². Recurrence occurs in 25% of patients undergoing LT (median: 18 years)¹. Risk factors for recurrence include tumor size > 10 cm, advanced age and macrovascular and lymph node involvement¹. Lai et al. developed the HEHE-LT Score to predict the risk of post-LT recurrence; disease-free survival at 5 years ranged between 94% for a score < 2 and 38.5% for a score > 6¹.

In conclusion, HEHE is an extremely rare tumor, with difficult clinical and radiological diagnosis, and its treatment, if feasible, is liver resection or LT. The results obtained with LT are good, but the risk of recurrence is not negligible.

Referencias bibliográficas /References

- Lai Q, Feys E, Karam V, Adam R, Klempnauer J, Oliverius M, 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; 101:555-64.
- Kou K, Chen YG, Zhou JP, Sun XD, Sun DW, Li SX, Lv GY. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: update on diagnosis and therapy. *World J Clin Cases*. 2020;16:3878-987.
- Virarkar M, Saleh M; Diab R, Taggart M, Bhargava P, Bhosale P. Hepatic hemangioendothelioma: an update. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12:248-66.
- Rodríguez JA, Becker NS, O'Mahony CA, Goss JA, Aloia TA. Long term outcomes following liver transplantation for hepatic hemangioendothelioma; the UNOS experience from 1987 to 2005. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:110-6.
- Brahmbhatt M, Prenner S, Bittermann T. Liver transplantation for hepatic epithelioid hemangioendothelioma is facilitated by exception points with acceptable long term outcomes. *Transplantation*. 2020;104:1187-92.
- Chahrour M, Khachfe HH, Habib JR, El Asmar R, Saifi O, Jamali FR. Treatment and prognosis of hepatic epithelioid hemangioendothelioma A SEER database analysis. *World J Surg*. 2021;45:2886-94.