

Kenny, A.G.; Spina, J.C.; García Mónaco, R.D.

Hemangioendotelioma epitelioides hepático: un desafío diagnóstico para el médico radiólogo

Revista Argentina de Radiología, vol. 78, núm. 1, enero, 2014, pp. 35-41

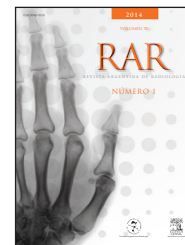
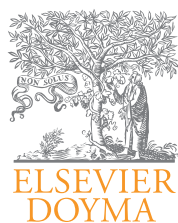
Sociedad Argentina de Radiología

Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=382533981007>



Revista Argentina de Radiología,
ISSN (Versión impresa): 0048-7619
rar@sar.org.ar
Sociedad Argentina de Radiología
Argentina



GASTROINTESTINAL/CASO CLÍNICO

Hemangioendotelioma epiteliode hepático: un desafío diagnóstico para el médico radiólogo

A.G. Kenny*, J.C. Spina y R.D. García Mónaco

Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido en octubre de 2012; aceptado en febrero de 2013

PALABRAS CLAVE

Hemangioendotelioma
epiteliode hepático;
Tumores hepáticos;
Hígado

KEYWORDS

Hepatic epithelioid
hemangioendothelioma;
Liver tumors;
Liver

Resumen Presentamos el caso de una paciente derivada a nuestra institución por presentar un cuadro clínico de dolor abdominal de más de un año de evolución, asociado al hallazgo de múltiples lesiones hepáticas sólidas, sugestivas de metástasis. Tras la biopsia percutánea, se diagnosticó hemangioendotelioma epiteliode hepático.

Describimos las características clínico-imagenológicas de este tumor, aportando un nuevo caso de hemangioendotelioma epiteliode hepático, y analizamos los distintos hallazgos en los métodos de estudio por imágenes. Dado que se trata de una entidad poco frecuente en la que hay que pensar cuando se detectan lesiones hepáticas múltiples, es importante reconocerla e incluirla en el diagnóstico diferencial de las metástasis hepáticas.

© 2012 Sociedad Argentina de Radiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: A diagnostic challenge for the radiologist

Abstract We report a case of a patient referred to our institution presenting with 1 year of abdominal pain, associated to the finding of multiple solid liver lesions suggestive of metastases. Diagnosis of hepatic epithelioid hemangioendothelioma was performed after percutaneous liver biopsy.

We describe clinical and imaging features of this tumor. Imaging findings are analyzed, providing a new case of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. Since this is a rare entity that must be taken into account when multiple liver lesions are detected, it is important to recognize it and include it in the differential diagnosis of liver metastases.

© 2012 Sociedad Argentina de Radiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alberto.kenny@hotmail.com (A.G. Kenny).

Introducción

El hemangioendotelioma epitelioides hepático (HEH) es un tumor de origen vascular poco frecuente que se clasifica entre los de bajo grado de malignidad. Su evolución clínica y pronóstico son impredecibles, aunque su comportamiento puede ser ubicado entre el del hemangioma y el angiosarcoma^{1,2}.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variables e inespecíficas, resultando en ocasiones un hallazgo incidental³.

Se trata de una entidad rara que plantea un desafío diagnóstico para el médico radiólogo. Los métodos por imágenes juegan un rol fundamental en el diagnóstico, estadificación y planeamiento terapéutico del HEH. Sin embargo, no permiten establecer el diagnóstico de certeza, ya que inicialmente, en la mayoría de los casos, el hallazgo se confunde con metástasis hepáticas. En este sentido, el estudio anatomopatológico mediante punción biopsia percutánea continúa siendo indispensable para realizar el diagnóstico definitivo.

Presentación de caso

Mujer de 27 años presentaba antecedente de dolor abdominal crónico, de más de un año de evolución. En una primera instancia, la dolencia se interpretó como síndrome de colon irritable. En la ecografía abdominal por cuadro de dolor agudo se evidenciaron múltiples lesiones nodulares hepáticas y, para completar la evaluación, se llevó a cabo una tomografía computada (TC) con contraste endovenoso (EV) que planteó el diagnóstico de sospecha de metástasis hepáticas. También se realizó una punción biopsia, pero el resultado fue insatisfactorio. Ante esta situación, la paciente fue derivada a nuestro hospital.

Como antecedentes personales, refería un parto reciente (menos de 3 meses antes de la consulta) e ingesta de anticonceptivos orales durante los 5 años previos a la gestación. Antes del embarazo y en el transcurso del mismo, había presentado múltiples episodios de dolor abdominal intenso, localizados predominantemente en el hipocondrio derecho, que ocasionalmente irradiaban a las regiones dorsal y cervical y al hombro derecho. En el examen físico, el estado general era bueno, y como hallazgo positivo se evidenció una marcada hepatomegalia dolorosa.

Los análisis de laboratorio mostraron un aumento en los valores de la fosfatasa alcalina 308 UI/L, gamma glutamil transpeptidasa 110 UI/L y valores de antígeno sérico CA-125 $\times 2$; mientras que las serologías víricas, transaminasas, bilirrubina, alfa-fetoproteína y antígenos carcinoembrionario y carbohidrato 19-9 tuvieron valores normales.

Se realizó una tomografía computada con contraste que objetivó un hígado aumentado de tamaño y heterogéneo, a expensas de múltiples formaciones nodulares hipodensas, de variadas dimensiones y distribuidas de forma difusa por ambos lóbulos, con una tendencia a la confluencia. Estas presentaban un ligero realce heterogéneo, con lleno progresivo central y periférico, en fases con contraste EV. En algunas se observaba un centro hipodenso en todas las fases y un halo hipodenso circundante más evidente en las fases portal y tardía (fig. 1). Llamaba la atención la pre-

sencia de estructuras vasculares venosas que alcanzaban el borde de ciertas formaciones (fig. 2).

Para una mejor caracterización tisular de las lesiones, se llevó a cabo una resonancia magnética (RM) con gadolinio. Los nódulos eran hipointensos en ponderación T1, levemente hiperintensos en ponderación T2 y estaban distribuidos de forma difusa en ambos lóbulos (fig. 3). Con las secuencias de difusión mostraban un halo de restricción periférico con un aparente centro necrótico (fig. 4). Luego del contraste EV, algunos realzaban en la periferia durante la fase arterial, haciéndose más evidentes en la fase portal, con realce heterogéneo en los cortes tardíos. Si bien las lesiones podían corresponder en primer término a localizaciones secundarias, por su comportamiento resultaban de origen indeterminado.

Además, se llevó a cabo una tomografía computada por emisión de positrones para descartar compromiso extrahepático. El estudio mostró lesiones hipermetabólicas que afectaban ambos lóbulos hepáticos, alcanzando un valor de captación estándar máximo de 8,3. No se registraron focos de hipercaptación fuera del hígado, por lo que se confirmó la ausencia de compromiso extrahepático (fig. 5).

El diagnóstico de certeza se realizó mediante la punción biopsia percutánea de una de las lesiones y el estudio anatomopatológico de la pieza. El tejido mostraba una proliferación tumoral constituida por estructuras vasculares pequeñas con revestimiento endotelial, formado por células redondas, de aspecto epitelioides y núcleos globulosos con cromatina granular. El estroma predominantemente fibroso con áreas de tipo fibroblástico mostraba aislados hepatocitos y ductos biliares, y un índice mitótico bajo. También se observaban extensas áreas de necrosis.

Las técnicas de inmunohistoquímica mostraron: vimentina positiva difusa en proliferación tumoral, CK A1-A3 positiva en conductos biliares y focalmente en células de aspecto epitelioides, CD34 intensamente positiva en estructuras vasculares y células tumorales, CD31 similar a CD34 y actina músculo lisa positiva en membranas basales. Los hallazgos descritos confirmaron, en nuestro caso, el diagnóstico de HEH.

Discusión

El primer reporte de HEH fue realizado por Ishak *et al.* en 1984¹. Se trata de un tumor vascular poco frecuente y de bajo grado de malignidad².

La patogénesis del HEH es aún desconocida. En contraste con muchos otros tipos de tumores primarios del hígado, no surge de un entorno de hepatopatía crónica. Se han postulado posibles agentes causales o factores de riesgo, como: cloruro de vinilo, poliuretano/silicona, anticonceptivos orales, cirrosis biliar primaria, hepatitis virales, asbesto y consumo de alcohol, entre otros. Sin embargo, con base en la evidencia, hasta la actualidad no se ha podido definir su etiología^{2,3}.

La incidencia de esta neoplasia es mayor en mujeres de mediana edad, con un pico entre los 30 y 40 años, y una relación mujer/hombre de 3:2. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variables e inespecíficas, pero las que se mencionan con más frecuencia en la literatura son: dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia y pérdida de peso. No obstante, muchos pacientes se encuentran asin-

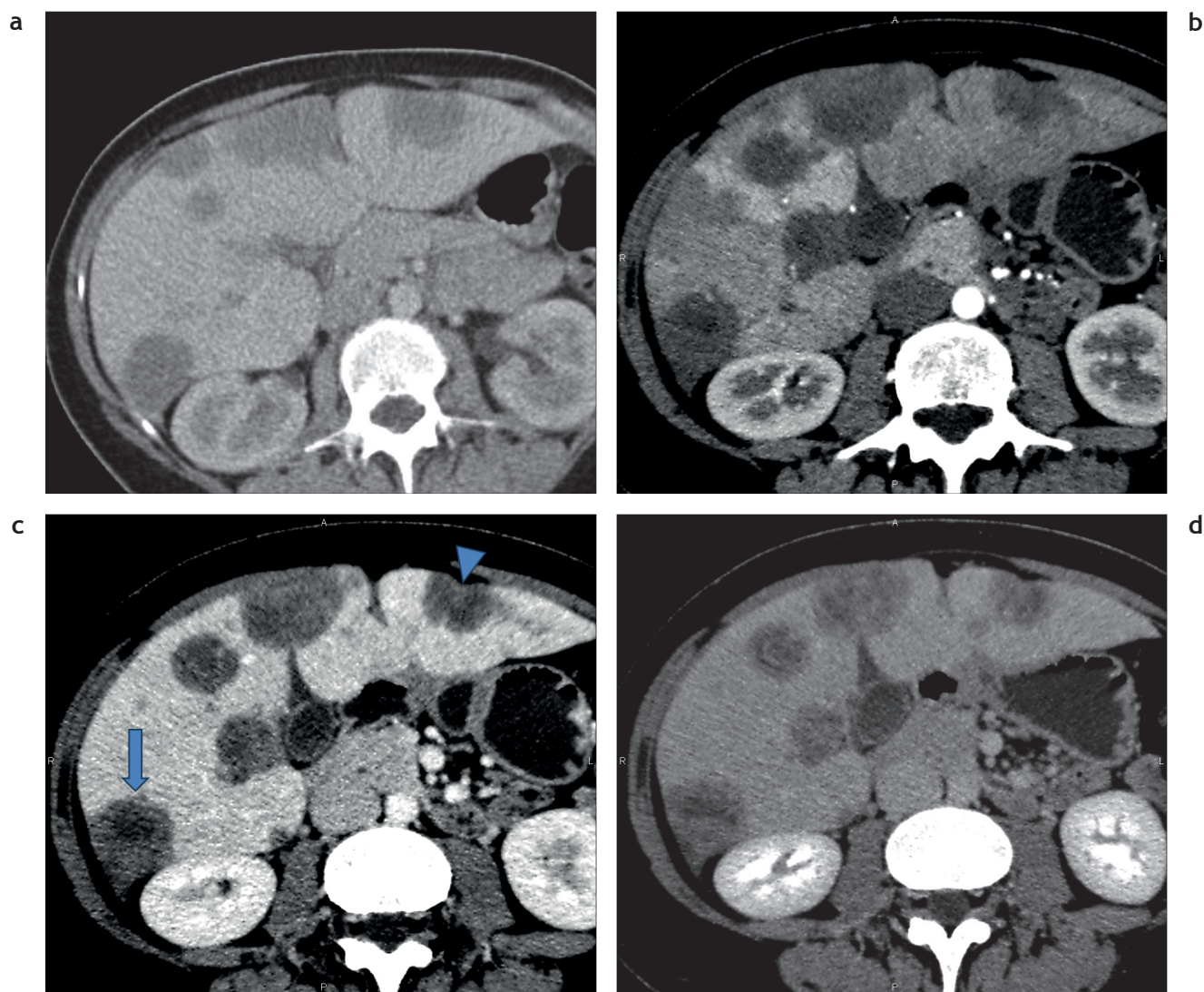


Figura 1 Tomografía computada multidetector. (a) Fase sin contraste: se evidencian lesiones hipodensas de distribución periférica. (b) Fase arterial: algunas de las lesiones realzan muy sutilmente en su periferia, con áreas de alteraciones transitorias de la densidad en el parénquima circundante. (c) Fase portal: la mayoría de las lesiones muestran un realce periférico con halo hipodenso circundante y un área central de menor densidad (signo del halo), característico del HEH (flecha). Obsérvese, además, la retracción de la cápsula hepática, próxima a la lesión (punta de flecha). (d) En las fases tardías, persiste un leve realce en las lesiones, dándoles un aspecto heterogéneo.

tomáticos en el momento del diagnóstico. En estos casos, el curso clínico depende del comportamiento biológico del tumor. Suele existir una larga sobrevida, debido a que se trata de un tumor de lento crecimiento, con un alto componente fibroso y relativamente avascular, que rara vez infiltra vasos venosos o linfáticos. Por este motivo, no es propenso a generar metástasis a distancia³.

Con respecto a los parámetros de laboratorio, el aumento en los niveles de alfa-glutamyl transpeptidasa, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa y bilirrubina es un hallazgo frecuente. Los marcadores tumorales, alfafeto-proteína, antígeno carcinoembrionario y carbohidrato 19-9, entre otros, suelen mantenerse en un rango normal, por lo que en estos pacientes solo resultarían de utilidad como he-

rramienta para descartar otros tumores primarios o metástasis hepáticas. El antígeno carcinoembrionario puede estar elevado en un pequeño número de casos³⁻⁵.

Se describen 2 tipos o formas de presentación del HEH que representarían distintas etapas de la enfermedad: la forma nodular, en la etapa temprana del HEH, y la forma difusa, que refleja una etapa más avanzada de la enfermedad, donde se evidencia un incremento en el número y tamaño de las lesiones, con una tendencia a la coalescencia (asociada, por lo general, a una invasión vascular hepática). En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes (87%) tiene compromiso de ambos lóbulos hepáticos^{2,3}.

Las lesiones pueden detectarse mediante ecografía como nódulos aislados hipoeoicos (66,3%) o como extensas regio-

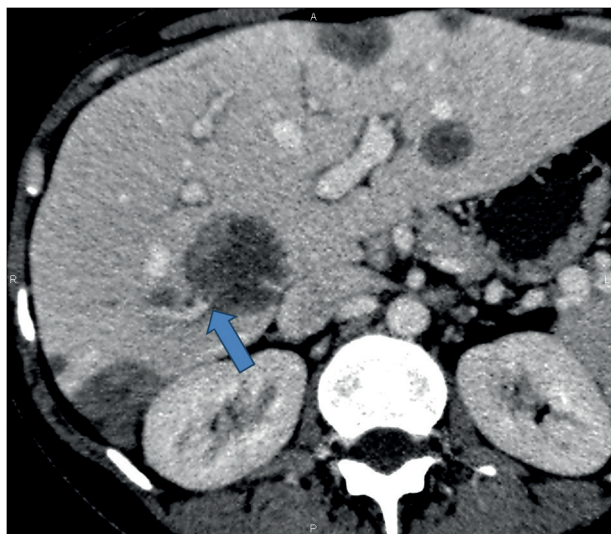


Figura 2 Tomografía computada multidetector, fase portal. Signo de la paleta. La flecha señala una vena hepática que alcanza el borde de una de las lesiones.

nes de ecoestructura heterogénea. Un porcentaje menor puede presentar diversos aspectos ecográficos (heterogéneo, hiperecoico e isoecoico). El aspecto ecográfico del tumor no está en relación con su tamaño^{3,6}.

En la TC, los nódulos son de aspecto sólido e hipodensos con respecto al parénquima adyacente y en ocasiones están rodeados por un margen periférico isodenso en forma de anillo. Suelen ser de localización periférica y extenderse a la cápsula hepática. La fase del estudio previa a la administración del contraste EV es de elección para mostrar la extensión y tamaño del tumor³.

Tras la inyección del contraste EV, en fase arterial, las lesiones pueden mostrar un tenue realce periférico en forma de anillo, que se hace más evidente en la fase portal y se homogeneiza con el parénquima hepático en las fases tardías. Si bien este tipo de realce es sugestivo de HEH, en la fase arterial no siempre se evidencia captación de contraste^{3,4,7}.

En la fase portal se pone de manifiesto el «signo del halo», constituido por un centro y una capa externa de baja densidad con un halo o anillo de mayor densidad entre ambos^{7,8}. La región central hipodensa traduce focos de necrosis por coagulación y pequeñas hemorragias. El «halo» de mayor densidad se debe a la presencia de células tumorales viables y tejido conectivo edematoso, mientras que la capa externa de menor densidad corresponde histológicamente a una zona avascular entre el tumor y el hígado. Este hallazgo es sugestivo de HEH y puede evidenciarse tanto en TC como en RM³.

Otro hallazgo sugestivo de HEH es la retracción de la cápsula hepática próxima a las lesiones. Se ha postulado que la obstrucción de los conductos biliares periféricos sería la causante de una reacción fibroproliferativa con atrofia focal del parénquima y la consecuente retracción capsular. Sin embargo, la retracción de la cápsula hepática no es un signo específico del HEH, pudiendo estar asociada a diver-

sas etiologías benignas y malignas, como HEH, HCC, colangiocarcinoma, metástasis hepáticas, hemangioma, fibrosis hepática, colangitis esclerosante y traumatismo hepático, entre otras⁸.

El estudio de las lesiones con RM muestra imágenes nodulares hipointensas con respecto al parénquima hepático adyacente en secuencias ponderadas en T1 e hiperintensas y heterogéneas en secuencias ponderadas en T2. Tras la administración del contraste EV, el comportamiento dinámico de las lesiones es similar al que se observa en la TC, evidenciándose un realce progresivo de las lesiones en forma de anillo y el «signo del halo» en fase portal. Por este método, también puede objetivarse retracción de la cápsula hepática⁸.

Con la secuencia de difusión, las lesiones son hiperintensas con hipointensidad periférica⁵. Bruegel *et al.*⁹ en su trabajo señalan algunas características de las lesiones estudiadas con técnicas de difusión y coeficiente de difusión aparente (ADC) que pueden aportar al diagnóstico del HEH. Con valores bajos de difusión, las características de la señal y la arquitectura interna de las lesiones serían muy similares a las observadas en ponderación T2: marcada hiperintensidad de señal en el área central y un anillo de moderada hiperintensidad. Este signo en anillo se vería a la inversa con valores altos de difusión: marcada hiperintensidad por fuera (traduciendo restricción de la difusión en una zona de tejido tumoral viable hipercelular), mientras que la región central del tumor mostraría una caída de señal por la relativa facilidad de difusión en el estroma hipocelular de componente mixoide-fibromatoso. Correspondientemente, el ADC de las áreas centrales del tumor evidenciaría una intensidad de señal más elevada que las áreas periféricas. El valor promedio del ADC de los nódulos tumorales evaluados por Bruegel y sus colaboradores fue de $1,86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, un resultado significativamente mayor en comparación con el valor del ADC de otros tumores hepáticos ($1,1-1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para metástasis hepáticas sin tratamiento previo y HCC, por ejemplo).

Alorami¹⁰ describe un signo radiológico, evidenciable tanto en TC como en RM, que puede diferenciar al HEH de otras lesiones tumorales del hígado y sugerir el diagnóstico. El «signo de la paleta» (*lollipop sign*) se da por una vena hepática o portal que termina o llega justo al borde de una lesión nodular hepática hipodensa bien definida y con un centro avascular en imágenes poscontraste^{10,11}.

La tomografía computada por emisión de positrones es una valiosa herramienta en la estadificación de la enfermedad para descartar compromiso extrahepático. Las lesiones por HEH tienen una alta captación de fluorodesoxiglucosa. Según Kitapci *et al.*, la realización del examen en 2 tiempos (una primera adquisición de imágenes a los 60 minutos posinyección de fluorodesoxiglucosa y una segunda adquisición a las 3 h) resultaría útil no solo para mejorar la sensibilidad del método en la detección de lesiones hepáticas, sino también para la caracterización y el diagnóstico diferencial de estas lesiones. Un incremento del valor de captación estándar en tiempo tardío (a las 3 h de administrada la fluorodesoxiglucosa) estaría más en relación con los tumores de bajo grado de malignidad, como el HEH¹².

El diagnóstico de certeza del HEH requiere una biopsia de la lesión, seguida de hallazgos histopatológicos compatibles con células endoteliales de aspecto epiteloide. Un resulta-

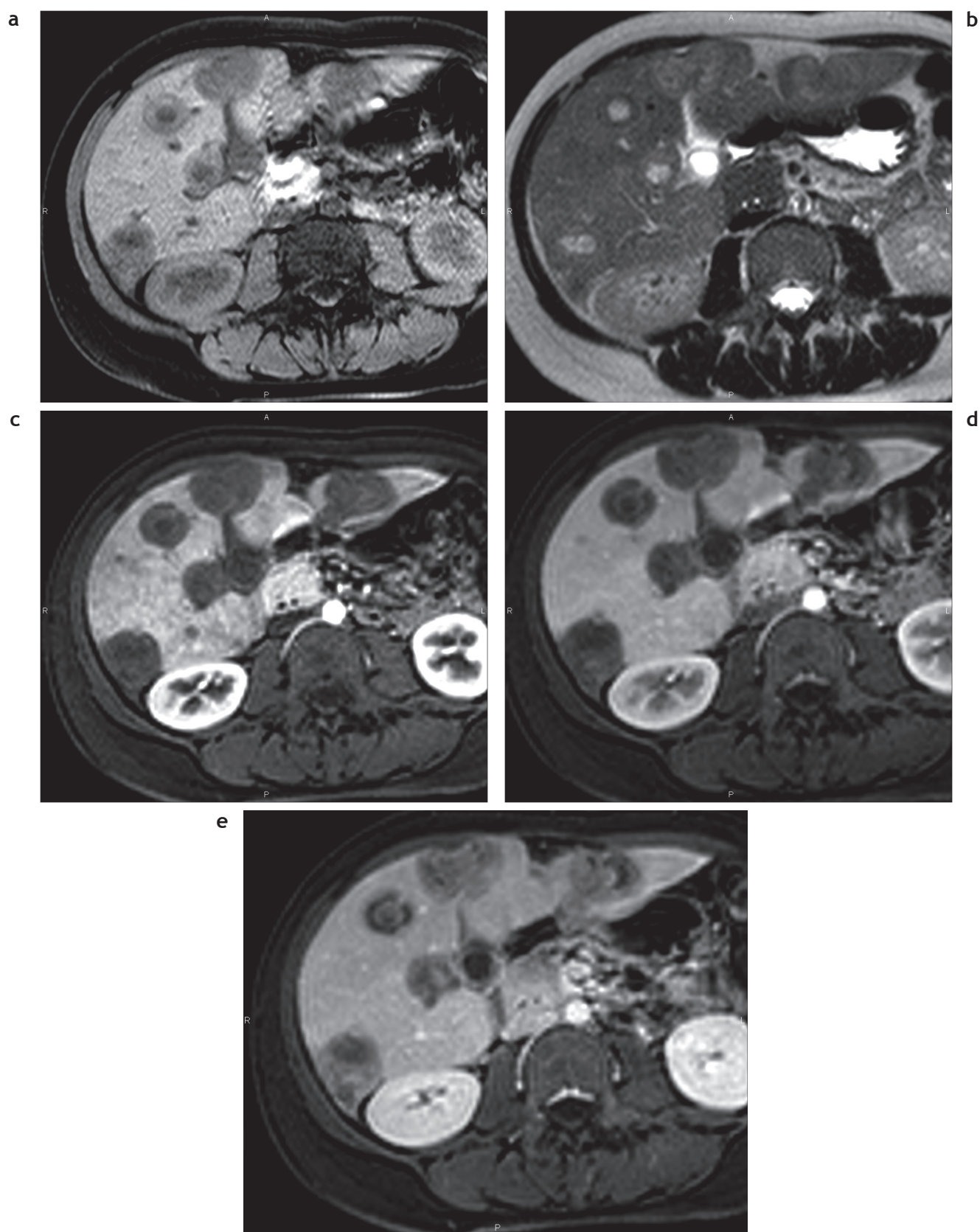


Figura 3 Resonancia magnética: secuencia en ponderación (a) T1 y (b) T2, y fases (c) arterial, (d) portal y (e) tardía. Múltiples formaciones nodulares hipointensas en ponderación T1 e hiperintensas en ponderación T2 con halo hipointenso en ambas secuencias. Nótese la presencia de un realce periférico con halo circundante de menor señal en todas las fases tras la administración del contraste endovenoso.

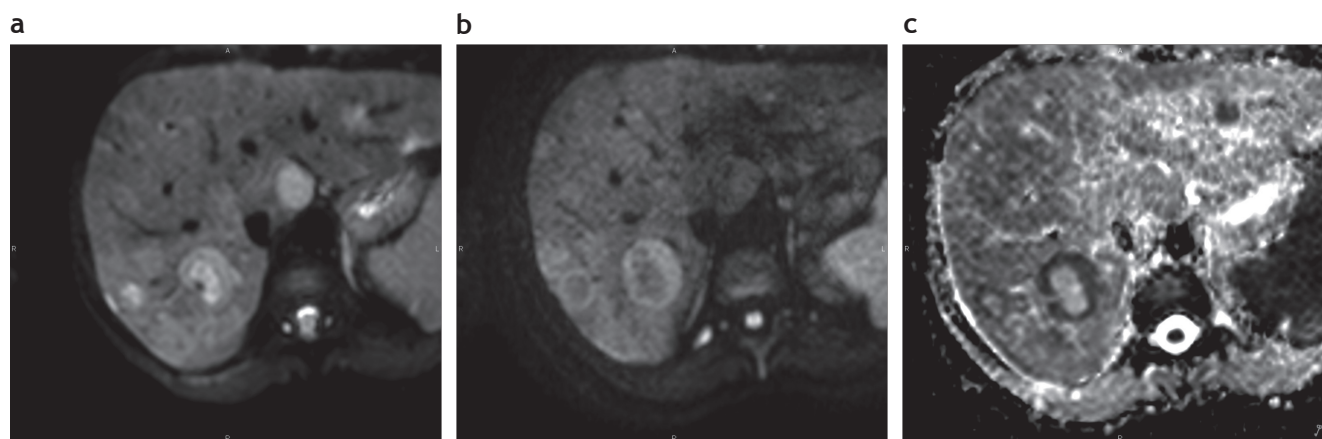


Figura 4 (a) A bajos valores de difusión (b 50), los nódulos se evidencian como una imagen en diana, con un anillo externo de moderada hiperintensidad y un área central marcadamente hiperintensa. (b) En los valores altos de difusión (b 800), la imagen en diana se invierte, mostrando marcada hiperintensidad en la periferia y caída de señal en el centro. (c) En el correspondiente mapa de coeficiente de difusión aparente, las áreas centrales del tumor tienen altos valores, mientras que las zonas periféricas muestran valores bajos. Estos hallazgos indican necrosis central y tejido viable tumoral periférico.

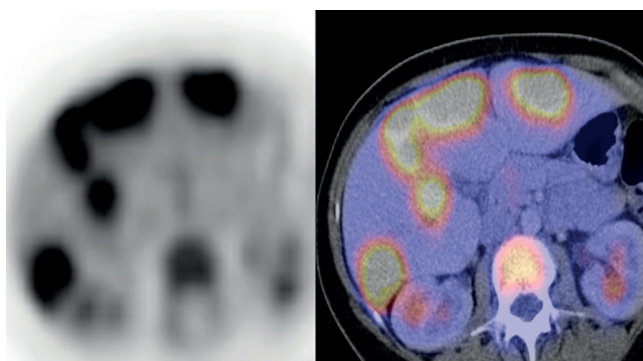


Figura 5 La tomografía computada por emisión de positrones evidencia lesiones hepáticas hipercaptantes que alcanzaron un valor de captación estándar máximo de 8,3 a los 60 minutos de haber sido inyectada la droga.

do positivo por técnicas de inmunohistoquímica de anticuerpos para el factor VIII, CD31 o CD34 apoya el diagnóstico de HEH¹³.

Dada su rareza, heterogeneidad y variabilidad clínica, la estrategia terapéutica en estos tumores no está estandarizada. En la actualidad, el tratamiento para el HEH incluye trasplante hepático (44,8%), quimioembolización o radioterapia (21%) y resección hepática (9,4%), mientras que en el 24,8% de los HEH los pacientes no reciben tratamiento^{14,15}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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; 15:839-52.
- Lyburn ID, Torreggiani WC, Harris AC, Zwirewich CV, Buckley AR, Davis JE, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: sonographic, CT, and MR imaging appearances. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180:1359-64.
- Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, Schemmer P, Schmied BM, Hallscheidt P, et al. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer.* 2006; 107:2108-21.
- Chen Y, Yu R, Qiu LL, Jiang DY, Tan YB, Fu YB. Contrast-enhanced multiple-phase imaging features in hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *World J Gastroenterol.* 2011;17:3544-53.
- Earnest F 4th, Johnson CD. Case 96: Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Radiology.* 2006; 240:295-8.
- Buetow PC, Buck JL, Ros PR, Goodman ZD. Malignant vascular tumors of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1994;14:153-66.
- Dighe MK, Parnell S, Yeh MM, Lalani T. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: multiphase CT appearance and correlation with pathology. *Crit Rev Comput Tomogr.* 2004;45:343-54.
- Lin J, Ji Y. CT and MRI diagnosis of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010; 9:154-8.
- Bruegel M, Muenzel D, Waldt S, Specht K, Rummeny EJ. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: findings at CT and MRI including preliminary observations at diffusion-weighted echo-planar imaging. *Abdom Imaging.* 2011;36:415-24.
- Alomari AI. The lollipop sign: a new cross-sectional sign of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Eur J Radiol.* 2006; 59:460-4.
- Liu YI, Brown SS, Elihu A, Bonham CA, Concepcion W, Longacre TA, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Dig Dis Sci.* 2011;56:303-6.
- Kitapci MT, Akkas BE, Gullu I, Sokmensuer C. FDG-PET/CT in the evaluation of epithelioid hemangioendothelioma of the

- liver: the role of dual-time-point imaging. A case presentation and review of the literature. *Ann Nucl Med*. 2010;24:549-53.
13. Azzam RI, Alshak NS, Pham HP. AIRP Best cases in radiologic-pathologic correlation: hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Radiographics*. 2012;32:789-94.
 14. Pareja E, Cortés M, Rayon M, Moya A, Mir J. Hemangioendotelioma epitelioides: un tumor hepático infrecuente. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:445-8.
 15. Ji ZF, Shen XZ, Zhang DY, Liu HY, Zhou Y, Guo MY, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: A report of six patients. *J Dig Dis*. 2010;11:254-8.