

¹Sandy Lucero Granados-López, ¹Luz María Gómez-Jiménez,
¹Neyda Cecilia Chávez-Bravo, ²Carlos Sánchez-Rodríguez

Angiosarcoma hepático idiopático

Informe de un caso

¹Departamento de Patología

²Departamento de Cirugía Gastrointestinal

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI,
Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Sandy Lucero Granados-López

Tel: (55) 5627 6957

Correo electrónico: dralucero granados@gmail.com

Resumen

El angiosarcoma hepático es una neoplasia maligna mesenquimatoso de células endoteliales de alto grado. Representa 2 % de todas las neoplasias primarias del hígado. La mayor incidencia se encuentra entre la sexta y séptima década de la vida, en jóvenes y niños es raro; predomina en hombres (3:1). La mayoría es de naturaleza idiopática (75 %). El diagnóstico es difícil porque las expresiones clínicas y radiológicas son inespecíficas. Cuando comienza a manifestarse, la evolución suele ser rápida y las opciones de tratamiento curativo son escasas. Se describe el caso de un hombre de 17 años de edad, quien presentó dos cuadros de hemoperitoneo, con diagnóstico de hemangioma hepático por ultrasonido y tomografía computarizada. Se realizó hepatectomía del lóbulo derecho y el estudio histológico de la pieza quirúrgica indicó angiosarcoma hepático multicéntrico.

Palabras clave

hemangiosarcoma
neoplasias hepáticas
hemoperitoneo

Summary

Hepatic angiosarcoma is a malignant mesenchymal neoplasm of endothelial cells of high grade. Hepatic angiosarcoma represents two percent of all primary neoplasm liver. The highest incidence is between the sixth and seventh decade of life, youth and children is rare, predominantly in men (3:1). Most are idiopathic (75 %). Diagnosis is difficult because clinical manifestations and imaging studies are inconclusive. When clinical manifestations begin progression is often fast, and possibilities for curative treatment are limited. We report the case of a man aged 17, presented two clinical episodes of hemoperitoneum with ultrasound and CT diagnosis of hepatic hemangioma, hepatectomy was performed in the right lobe, the histological study reported multicenter liver angiosarcoma.

Key words

hemangiosarcoma
liver neoplasms
hemoperitoneum

El angiosarcoma hepático es una neoplasia mesenquimal que representa 2 % de todas las neoplasias primarias del hígado.¹ La mayor incidencia se encuentra entre el sexto y el séptimo decenio de la vida y en jóvenes y niños es raro; predomina en hombres (3:1).² La mayoría es idiopática (75 %), aunque existen casos secundarios a la exposición de cancerígenos, principalmente cloruro de vinilo, thorotrast y arsenicales. Otras posibles etiologías incluyen ciclofosfamida, fenelzina, los compuestos estrogénicos, los esteroides anabólicos, la enfermedad de von Recklinghausen, la neurofibromatosis, la hemocromatosis y la cirrosis.^{1,2}

Se ha postulado la participación de diversos genes y diferentes mutaciones de los mismos en la genealogía de este tipo de tumores. También se ha constatado que la exposición al cloruro de vinilo provoca mutaciones en K-ras-2 y en la proteína p53, alteración habitualmente encontrada en angiosarcomas del hígado.³ La inactivación del gen p16, mediante la metilación de

su promotor, también desempeña un papel decisivo en la patogenia del angiosarcoma. En cualquier caso, ninguna de estas mutaciones puede considerarse factor de riesgo o pronóstico y son necesarias más investigaciones al respecto.⁴

Las formas de presentación incluyen:

- Signos y síntomas relacionados con enfermedad hepática, como hepatomegalia, ascitis, dolor abdominal, pérdida de peso (62 %).
- Abdomen agudo por hemoperitoneo por ruptura del tumor (15 %).
- Esplenomegalia (5 %).
- Metástasis a distancia, hueso y pulmón (9 %).¹
- La insuficiencia hepática, consecuencia de la sustitución de los hepatocitos por células malignas que lleva a necrosis secundaria, es rara.⁵



Figura 1 Tomografía computarizada con contraste. Lesión heterogénea en lóbulo hepático derecho, con áreas de calcificación

Los datos de laboratorio no son específicos; más de 50 % de los pacientes tiene trombocitopenia leve y fosfatasa alcalina elevada. Los marcadores tumorales son negativos. La trombocitopenia verdadera ocurre solo en individuos con hemoperitoneo masivo y consumo de plaquetas.²

Caso clínico

Hombre de 17 años de edad, quien acudió al servicio de urgencias por dolor abdominal y en hombro derecho acompañado de mareo, vómito y pérdida momentánea del estado de alerta. Por medio de ultrasonido abdominal se identificó absceso hepático, por lo que se inició tratamiento con antibióticos. Seis días más tarde, se incrementó el dolor y se presentó choque hipovolémico grado IV. Con una laparotomía exploradora se detectó hemoperitoneo de 4L, por lo que se realizó empaquetamiento.

La tomografía computarizada de control mostró una imagen compatible con hemangioma del lóbulo hepático derecho con material textil. Se embolizó la arteria hepática derecha sin complicaciones, con posterior estabilidad hemodinámica. Sin embargo, dos meses más tarde, el paciente presentó nuevamente dolor en cuadrante superior derecho y en miembro torácico ipsolateral.

La biometría hemática completa y la química sanguínea indicaron hemoglobina de 8.9 g/dL, hematócrito de 27.2 %, leucocitos de 8400/mm³ (neutrófilos 62.3 %), plaquetas de 26 000/mm³, proteínas totales/albumina de 5.9/2.7 g/dL, bilirrubina total de 2.35 mg/dL, bilirrubina directa de 1.83 mg/dL, aspartato aminotransferasa de 360 UI/L, alanino aminotransfe-

rasa de 444 U/L, fosfatasa alcalina de 276 UI/L, G-GT de 281 UI/L, PT de 27.7 s.

La tomografía computarizada abdominal reveló, en la fase sin contraste y en la tardía, una lesión hepática de 20 × 18 cm, en todo el lóbulo derecho, con contenido heterogéneo, que comprimía el riñón ipsolateral; así como áreas de calcificación con detritus en su interior con hepatomegalia compensadora y cambios por embolización, imagen compatible con hemangioma gigante (figura 1). Se realizó hepatectomía derecha, con hemoperitoneo de 7 L, en la que se requirieron transfusiones de crioprecipitados y paquetes globulares, a pesar de las cuales continuó la hemorragia intraabdominal. El paciente falleció por actividad tumoral y choque hipovolémico.

La pieza quirúrgica de la hepatectomía derecha se envió para estudio histopatológico, en el cual se consignaron los siguientes datos: peso de 1350 g, superficie heterogénea con múltiples lesiones de aspecto quístico, que midieron de 0.1 a 4 cm de diámetro máximo (figura 2) Los cortes histológicos teñidos con hematoxilina-eosina mostraron una neoplasia con espacios vasculares de aspecto cavernoso, revestidos por células endoteliales epitelioides, con núcleos pleomórficos e hiper-cromáticos, nucléolo prominente y numerosas mitosis (cuatro por campo a seco fuerte) (figuras 3 y 4). Las tinciones de inmunohistoquímica CD31 y CD34 fueron positivas en las células neoplásicas (figura 5). Se diagnosticó angiosarcoma hepático multicéntrico.

Discusión

El angiosarcoma hepático primario es difícil de diferenciar de otros tumores vasculares del hígado por técnicas radiográficas.^{2,4} El patrón de crecimiento agresivo de este tumor y las complicaciones asociadas deben ser aspectos que se deben considerar en el diagnóstico de esta rara entidad. El angiosarcoma crece en dos patrones: multifocal o como una masa solitaria grande.⁶ El ultrasonido muestra diferentes ecotexturas debido a la necrosis y hemorragia. En la tomografía computarizada helicoidal, el tumor se presenta como múltiples masas hipodensas o como una gran masa solitaria hipodensa. Estos hallazgos son similares a



Figura 2 Lóbulo hepático derecho. Múltiples cavitaciones hemorrágicas que alternan con parénquima normal

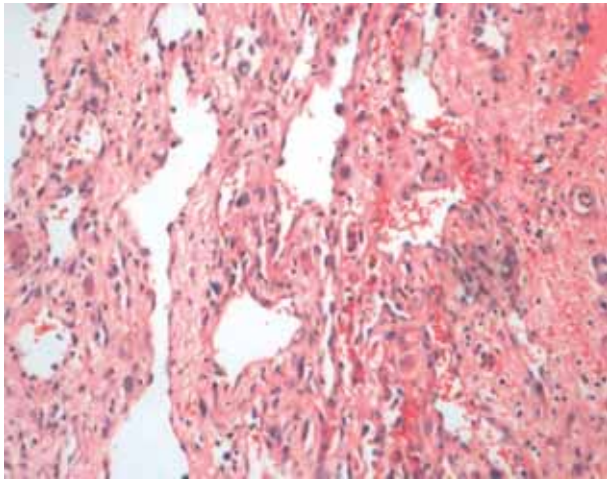


Figura 3 | Tinción hematoxilina-eosina de hígado (10x). Espacios vasculares revestidos por células neoplásicas pleomórficas

los hemangiomas.² Con la angiografía puede obtenerse información acerca de las complicaciones de este tumor y descartar otras entidades, por lo que complementa el diagnóstico. La resonancia magnética demuestra la naturaleza hemorrágica, heterogénea e hipervascular de todas las masas dominantes.^{6,7}

El diagnóstico diferencial radiológico incluye hemangioma, carcinoma hepatocelular, hemangioendotelio epitelioide, colangiosarcoma, metástasis y hepatoblastoma. La cirrosis es el factor más importante en el diagnóstico diferencial radiológico, ya que más de 80 % de los hepatocarcinomas se asocia con cirrosis.⁶⁻⁸ El diagnóstico definitivo es anatomopato-

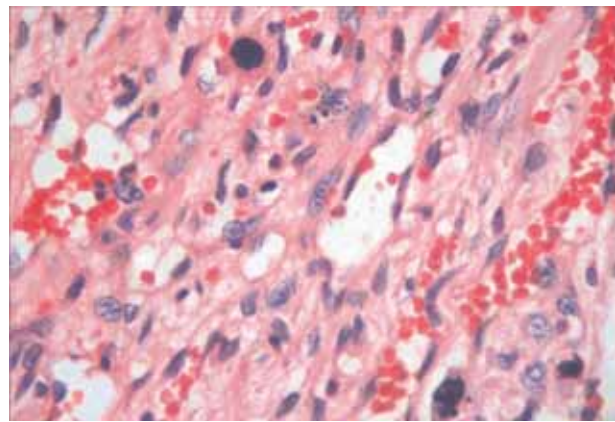


Figura 4 | Tinción hematoxilina-eosina de hígado (40x). A mayor aumento se observan células pleomórficas con abundantes mitosis atípicas

lógico,^{4,8} sin embargo, la biopsia es controversial por el alto riesgo de hemorragia.⁹

Macroscópicamente, el tumor está formado por áreas café grises que alternan con focos de hemorragia con grandes cavitaciones. Microscópicamente, las células del tumor crecen a lo largo de canales vasculares preformados: sinusoides, vénulas hepáticas terminales y ramas de la vena porta. El crecimiento sinusoidal se asocia con atrofia progresiva de las células hepáticas con formación de grandes canales vasculares que eventualmente desarrollan cavidades de distintos tamaños. Pueden existir zonas de hemorragia, infarto, calcificaciones y necrosis. Las células del angiosarcoma son epitelioides, fusiformes y pleomórficas; las figuras mitóticas son frecuen-

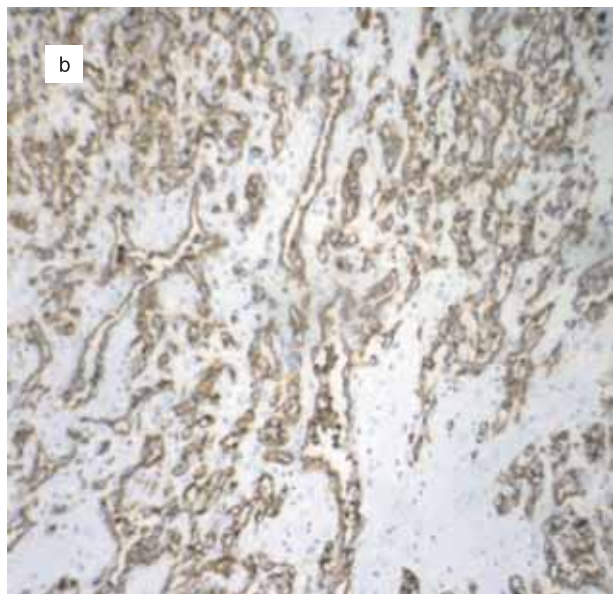
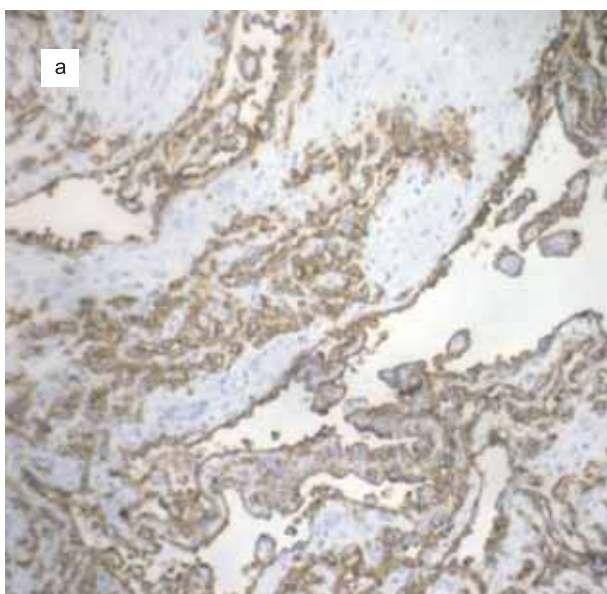


Figura 5 | Tinción de inmunohistoquímica. a) CD31 y b) CD34. Expresión intensa en células neoplásicas que delinean los espacios vasculares

tes. Inmunohistoquímicamente son positivos para factor VIII, CD31 y CD34. El diagnóstico diferencial histopatológico es amplio, se debe hacer la distinción entre angiosarcoma metastásico, sarcoma de Kaposi, fibrosarcoma o leiomiomasarcoma, principalmente en las áreas sólidas.^{1,10}

El tratamiento del angiosarcoma hepático aún no está definido debido a la rareza y rápida evolución del tumor.² Hasta ahora, la resección completa es el tratamiento de elección y puede mejorar la supervivencia en algunos pacientes. Sin embargo, la mayoría de los angiosarcomas hepáticos no es resecable al momento del diagnóstico, por su gran tamaño y la presencia de metástasis. La supervivencia sin tratamiento es de seis meses tras el diagnóstico por insuficiencia hepática, hemoperitoneo o coagulación intravascular diseminada.^{4,9}

La embolización estabiliza al paciente y reduce el riesgo de hemorragia pre e intraoperatoria; la cirugía se puede realizar con la reducción del riesgo de hemorragia grave.^{9,11} Se observa peor pronóstico en los pacientes con hemoperitoneo por ruptura del tumor. Cuando existe esta, se presentan implantes de las células tumorales en la cavidad peritoneal y sarcomatosis difusa en el peritoneo, las posteriores lesiones angiosarcomatosas inducen hemorragia difusa y severa, que parece ser la causa principal de muerte.⁹

El angiosarcoma hepático es resistente a la radioterapia.^{12,13} No hay régimen de quimioterapia establecido para angiosarcoma hepático primario. La quimioterapia paliativa puede mejorar la supervivencia. En este sentido, se sugiere el uso de 5-FU-carboplatino junto con doxorubicina o ifosfamida.¹²

Existe un esquema de infusión de doxorubicina y mitomicina C a través de la arteria hepática que parece ser útil en la prevención de ruptura del angiosarcoma, aunque debe ser analizado con más detalle.^{11,14} El trasplante hepático no ha mostrado mejorar la supervivencia.¹³

El angiosarcoma hepático es una entidad rara y muy poco frecuente en pacientes jóvenes, como el que aquí se describe. El diagnóstico es complicado porque las manifestaciones clínicas y radiológicas son inespecíficas, por ello no es difícil soslayar el angiosarcoma hepático en el diagnóstico diferencial. A lo anterior se adiciona la rápida evolución y la recurrencia, que aumentan la mortalidad, de ahí que muy pocos pacientes sean candidatos a tratamiento curativo en el momento del diagnóstico. Esto explica la importancia de concretar las características clínicas y radiológicas de estos tumores, para lograr el diagnóstico y el tratamiento oportunos, ya que hasta ahora el único diagnóstico de certeza es el anatomopatológico.

Referencias

1. Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT. Atlas of tumor pathology: tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Third series. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1999. Fascicle 31.
2. Molina E, Hernández A. Clinical manifestations of primary hepatic angiosarcoma. *Dig Dis Sci* 2003;48(4):677-682.
3. Valenzuela J, Poveda MG. Angiosarcoma hepático. presentación de dos casos. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101(6):430-437.
4. Tannapfel A, Weihrauch M, Benicke M, Uhlmann D, Hauss J, Wrbitzky R, et al. p16INK4A-alterations in primary angiosarcoma of the liver. *J Hepatol* 2001;35(1):62-67.
5. Bhati CS, Bhatt AN, Starkey G, Hubscher SG, Bramhall SR. Acute liver failure due to primary angiosarcoma: a case report and review of literature. *World J Surg Oncol* 2008;6:104. Disponible en <http://www.wjso.com/content/6/1/104>
6. Rademaker J, Widjaja A, Galanski M. Hepatic hemangiosarcoma: imaging findings and differential diagnosis. *Eur Radiol* 2000;10(1):129-133.
7. Koyama T, Fletcher JG, Johnson CD, Kuo MS, Notohara K, Burgart LJ. Primary hepatic angiosarcoma: findings at CT and MR imaging. *Radiology* 2002;222(3):667-673. Disponible en <http://radiology.rsna.org/cgi/pmidlookup?view=long &pmid=11867783>
8. Quiang L, Xishan H. Hepatic angiosarcoma: a review of twelve cases. *Chin J Clin Oncol* 2005;2(1):457-462.
9. Seung-Woo Lee, Chun-Young Song, Young-Hwa Gi, Sang-Beom Kang, Yon-Soo Kim, Soon-Woo Nam, et al. Hepatic angiosarcoma manifested as recurrent hemoperitoneum. *World J Gastroenterol* 2008;14(18):2935-2938.
10. Odze R. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. Segunda edición. Philadelphia: Saunders; 2009.
11. Matthaei H, Boelke E, Eisenberger CF, Alldinger I, Krieg A, Schmelzle M, et al. Interdisciplinary treatment of primary hepatic angiosarcoma: emergency tumor embolization followed by elective surgery. *Eur J Med Res* 2007;12(12):591-594.
12. Kim HR, Rha SY, Cheon SH, Roh JK, Park YN, Yoo NC. Clinical features and treatment outcomes of advanced stage primary hepatic angiosarcoma. *Ann Oncol* 2009;20(4):780-787. Disponible en <http://annonc.oxfordjournals.org/content/20/4/780.long>
13. Matthaei H, Krieg A, Schmelzle M, Boelke E, Poremba C, Rogiers X, et al. Long-term survival after surgery for primary hepatic sarcoma in adults. *Arch Surg* 2009;144(4):339-344.
14. Stambo GW, Guiney MJ. Hepatic angiosarcoma presenting as an acute intraabdominal hemorrhage treated with transarterial chemoembolization. *Sarcoma* 2007;1-4. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2225468/?tool=pubmed>