

Hemangioendotelioma multifocal hepático infantil

¿Es siempre un tumor benigno?*

N. Leal, M. López Santamaría, M. Gámez, J. Murcia, J.C. López Gutiérrez, J. Larrauri, E. Frauca, L. Hierro, C. Camarena, A. de la Vega, M. Díaz, P. Jara, J. Tovar

Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil «La Paz». Madrid.

RESUMEN: Se define por hemangioma multicéntrico hepático (HMH) aquel que afecta la totalidad del órgano. Aunque su mortalidad es significativa, habitualmente se relaciona con la rotura espontánea tumoral o por las complicaciones derivadas de su gran tamaño (hemodinámicas, atrapamiento plaquetario). Por lo demás, existe la creencia de ser un tumor benigno y con posibilidades de regresión espontánea.

Objetivo. Análisis retrospectivo de nuestra casuística reciente de HMH con el propósito de: 1º) mostrar la evolución y resultados; 2º) inferir si la benignidad del tumor es verosímil, por el contrario se puede afirmar que algunos se comportan como tumores malignos.

Material y métodos. Diez casos de HMH tratados en los últimos 10 años. En nueve la edad de presentación fue < 6 meses, y uno fue diagnosticado con 3,5 años. El diagnóstico se confirmó por técnicas de imagen en 7 y biopsia en 3. En 7 casos se demostró asociación de lesiones vasculares extrahepáticas previas al inicio del tratamiento.

Se administró metilprednisolona en todos, y alfa-2a-interferón en los no respondedores. Se utilizó embolización arterial en dos casos, vincristina en dos y trasplante hepático (TH) en otro.

Resultados. Cuatro niños presentaron al menos un episodio de insuficiencia cardíaca congestiva, dos niños coagulopatía de consumo (síndrome Kasabach Merrit), y fallo hepático agudo en uno. En 6 niños el tumor ha regresado, uno sigue tratamiento y tres fallecieron; la muerte se debió al comportamiento maligno del tumor en un niño (rotura tumoral de HMH recidivado en hígado trasplantado) y es verosímil que también la ocasionara en otro (niña valorada como candidata a TH, sin extensión extrahepática en los estudios previos; fallece por fallo hepático agudo y hemorragia intracraneal, apreciándose en la necropsia diseminación generalizada multisistémica. En ambos casos no se apreciaron criterios histológicos o biológicos de malignidad ni en las lesiones primitivas ni en las metastásicas.

Conclusiones. 1ª) la regresión espontánea o inducida por el tratamiento farmacológico del HMH es frecuente; 2ª) algunos HMH son agresivos, y desarrollan recidivas locales y metástasis a distancia; 3ª) no es posible discriminar los HMH de comportamiento maligno de los que no

lo son; 4ª) pese al impredecible comportamiento biológico del tumor, el TH debe considerarse como opción en los casos sintomáticos y no respondedores al tratamiento convencional.

PALABRAS CLAVE: Hemangioendotelioma hepático infantil; Tumores hepáticos vasculares; Alfa-interferón.

THE MULTIFOCAL HEPATIC HEMANGIOENDOTHELIOMA. IS ALWAYS A BENIGN TUMOR?

ABSTRACT: The hepatic multicentric haemangioma is defined by its extension, affecting all the mass of the liver. The high mortality associated with it is mostly related with the complications produced by its enormous size (haemodynamic, platelet trapping, spontaneous rupture and bleeding). There is a general belief that is a benign tumor with possibility of spontaneous regression and cure.

Aim. Retrospective analysis of our recent cases of MHH with the purpose of: 1º) To show the evolution and results. 2º) To realize if the «benign character» of the tumor is real or if some cases may be considered as malignant tumors.

Material and methods. 10 cases of MHH treated in the last 10 years. In 9 the age of presentation was less than 6 months and one patient was diagnosed at 3 and half years. The diagnosis was confirmed by image techniques in 7 cases and by biopsy in 3. In 7 patients extrahepatic vascular lesions were associated prior to the treatment. Methylprednisolone was given to all the cases and alpha-2-interferon was administered to the patients that not responded to the steroids. Vincristine was added to 2 patients. In two cases the hepatic artery embolization was tried and one patient had a liver transplant.

Results. Four children had at least one episode of congestive cardiac insufficiency, two patients suffered a consumption coagulopathy (Kasabach Merrit syndrome), and one presented acute hepatic failure. In six children it has been complete regression of the tumor, one more is still under treatment and three died. The dead were produced by the malignant behavior of the tumor in one case (tumoral rupture of a MHH recurrence in the transplanted liver), and possibly in other (intracranial haemorrhage and hepatic failure in a liver transplantation candidate without demonstrated extrahepatic extension in the previous studies, but with multiorgan dissemination at autopsy. In both cases it was impossible to discover signs of histologic or biologic malignancy neither in the primitive lesion nor in the metastasis.

Correspondencia: Nuria Leal Hernando, Departamento de Cirugía Pediátrica, Hospital Infantil «La Paz», Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid.

**Trabajo presentado en el IV Congreso Ibérico de Cirugía Pediátrica, (XLI Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica). Salamanca, 22-25 de mayo de 2002.*

Recibido: Mayo 2002

Aceptado: Febrero 2003

Conclusiones. 1ª) The regression of the MHH, spontaneous or induced by the treatment is frequent. 2ª) Some cases of MHH are aggressive and develop local recurrences and distant metastasis. 3ª) The discrimination between MHH of «benign» or «malignant» behaviour is not possible. 4ª) Despite of the unpredictable biological conduct of the tumor, the liver transplantation must be considered as an option in the symptomatic cases that not respond to the conventional treatment.

KEY WORDS: Infantil hepatic haemangioendothelioma; Vascular hepatic tumors; Alpha-interferon.

INTRODUCCIÓN

El hemangioendotelioma es el tumor hepático vascular más frecuente en la infancia. Habitualmente se presenta en pacientes menores de 6 meses y suele tener un comportamiento benigno, con tendencia a la regresión espontánea⁽¹⁻⁴⁾. Sin embargo, en algunos casos el tumor es multicéntrico y ocupa la práctica totalidad del hígado⁽²⁾. La mortalidad en estos casos es significativa y se relaciona habitualmente con la rotura espontánea del tumor o con las complicaciones hemodinámicas derivadas de su gran tamaño; con múltiples fístulas arteriovenosas que producen insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), de tal forma que el fallo cardíaco puede causar la muerte hasta en el 70% de los pacientes no tratados antes de producirse la regresión espontánea de las lesiones. Asimismo, los hemangioendoteliomas tienen espacios vasculares tortuosos que pueden favorecer el atrapamiento plaquetario causando trombocitopenia y coagulopatía de consumo (S. Kasabach Merritt)^(1,3,4). Son frecuentes los angiomas cutáneos y se ha descrito también aparición de anemia, ictericia obstructiva y lesiones vasculares en otros órganos^(1,3). Si bien las lesiones pequeñas y asintomáticas no precisan tratamiento dada su evolución hacia la regresión espontánea, los tumores grandes y sintomáticos requieren un tratamiento agresivo puesto que la enfermedad puede tener un desenlace fatal en poco tiempo después a la aparición de los síntomas.

Las opciones terapéuticas incluyen el tratamiento médico y quirúrgico. La terapia farmacológica incluye el tratamiento con corticoides, alfa-interferón, quimioterapia y radioterapia. Dentro de las modalidades intervencionistas se puede considerar la resección hepática en tumores localizados, embolización o ligadura de la arteria hepática⁽¹⁻³⁾, e incluso el trasplante hepático en pacientes con afectación de la totalidad del hígado y sin respuesta o posibilidad de otros tratamientos⁽³⁾.

Los objetivos de nuestro trabajo son: 1º) mostrar la evolución y resultados de los hemangioendoteliomas multicéntricos tratados en nuestro centro en los últimos años y, en 2º) lugar plantear la potencial malignidad, dada la discrepancia entre el rápido y agresivo comportamiento de algunos de ellos y los hallazgos anatomopatológicos de hemangioendotelioma benigno.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un análisis retrospectivo de los pacientes con hemangioendoteliomas hepáticos tratados en nuestro centro durante los últimos 10 años. Una vez excluidos los hemangioendoteliomas localizados, hemos identificado a 10 pacientes con hemangioendoteliomas multicéntricos (6 niñas y 4 niños), definiendo como tales aquellos con afectación de ambos lóbulos hepáticos.

En ellos hemos analizado la clínica de presentación, las lesiones extrahepáticas asociadas, el método de diagnóstico utilizado y el tratamiento realizado, así como su evolución.

RESULTADOS

De los 10 pacientes con hemangioendotelioma multicéntrico, nueve eran menores de 6 meses y uno fue diagnosticado a los 3,5 años de vida. Ningún niño tenía antecedentes de interés salvo uno con hipertirotofinemia infantil en tratamiento con levothroid. En cuatro de los pacientes la clínica de presentación fue una hepatomegalia detectada en una revisión pediátrica rutinaria, no presentando síntomas inicialmente. El resto acudió a la consulta pediátrica por cuadros de dolor y distensión abdominal, pérdida de peso, anorexia o ictericia.

En siete pacientes se demostró la existencia de lesiones vasculares extrahepáticas, fundamentalmente angiomas cutáneos. Cuatro presentaron al menos un episodio de ICC que precisó tratamiento con diuréticos y digital; dos niños presentaban coagulopatía de consumo y uno un fallo hepático agudo. El diagnóstico se realizó con técnicas de imagen (ECO, TAC, RMN o Angio-RMN) en siete de los pacientes, siendo necesaria la realización de biopsia en tres para confirmar el diagnóstico de hemangioendotelioma. En todos los casos el tumor era multicéntrico, con afectación de gran parte del hígado.

Los 10 pacientes recibieron inicialmente tratamiento con metilprednisolona por un período no inferior a 6 semanas, siendo éste el único tratamiento en 4 niños. En tres pacientes se asoció alfa-interferón a dosis máximas de 3 mU/m², precisando ajuste de dosis en todos los casos por neutropenia, trombopenia o anorexia severa. En dos pacientes se realizó una embolización de la arteria hepática, uno recibió radioterapia durante 15 días (dosis de 15 Gy), dos de los niños tratados con corticoides e interferón sin obtención de respuesta y con aumento progresivo de la masa recibieron adicionalmente una dosis de vincristina a 2 mg/kg y uno de ellos además un trasplante hepático.

Asimismo, los 4 pacientes en ICC fueron tratados con digoxina y diuréticos. Ningún paciente tenía lesión localizada susceptible de extirpación.

En 6 niños el tumor ha regresado. Otro paciente está siendo tratado con corticoides y alfa-interferón con clara dismi-

nación de la masa hepática y normalización de la cifra de plaquetas, y tres niños fallecieron. La muerte se debió a ICC en una paciente; otro de los niños, que fue trasplantado debido al rápido crecimiento tumoral y falta de respuesta al tratamiento, falleció por una rotura tumoral de hemangioendotelioma recidivado en el hígado trasplantado. Todos los estudios pretrasplante excluyeron la existencia de lesiones en otros órganos. La otra paciente que fue estudiada como candidata a trasplante hepático sin encontrarse extensión extrahepática en los estudios previos, falleció por fallo hepático agudo y hemorragia intracraneal, objetivándose en la necropsia diseminación generalizada del hemangioendotelioma (cerebral, pulmonar, hepática). En ambos casos no se apreciaron criterios histológicos o biológicos de malignidad ni en las lesiones primitivas ni en las metástasis.

DISCUSIÓN

El hemangioendotelioma hepático infantil aunque raro es el tumor vascular del hígado más frecuente en la infancia, asociándose con una alta mortalidad. Tiene predominancia en las niñas, presentándose habitualmente por debajo de los 6 meses de vida⁽¹⁻⁴⁾. Muchos tumores están localizados, pero aproximadamente el 40% son multicéntricos⁽²⁾. La mayoría son benignos y tienden a la regresión espontánea, sin embargo, se han documentado en diferentes series el potencial maligno de algunos de ellos con posibilidad de recidiva local o de metástasis a distancia⁽²⁻⁴⁾. Es imposible predecir cuáles de estos tumores van a tener un comportamiento maligno en base a criterios morfológicos del tumor como el tamaño. Asimismo, histológicamente todos tienen características de hemangioendoteliomas benignos⁽⁴⁾.

Clásicamente se han descrito dos tipos de hemangioendotelioma infantil: el tipo 1, donde el tumor tiene un aspecto cavernomatoso con dilatación de canales vasculares revestidos de células endoteliales que son citológicamente benignas, y el tipo 2, donde se aprecian canales vasculares irregulares con células endoteliales pleomórficas. Las mitosis son generalmente poco comunes y no se ven áreas sarcomatosas^(1, 4). Muchas veces conviven ambos tipos en el mismo paciente y por ello esta clasificación es frecuentemente difícil de hacer. El diagnóstico diferencial debe hacerse con el angiosarcoma⁽⁴⁾ y el hemangioendotelioma epiteloide⁽⁵⁻⁷⁾. Se han reportado casos de transformación maligna de tumores clasificados inicialmente como hemangioendoteliomas benignos. Una rápida evolución de los síntomas, la falta de respuesta al tratamiento médico y una histología donde aparezca un mayor grado de mitosis, sobre todo en pacientes mayores de 6 meses, debe hacer pensar en la posibilidad de un potencial maligno.

S. Awan presenta una serie de cuatro casos de pacientes con diagnóstico histológico inicial de hemangioendotelioma infantil. Todos ellos fueron tratados inicialmente con trata-

miento farmacológico y posteriormente, al ver el curso agresivo del tumor se les realizó segmentectomía, quimioterapia o trasplante hepático. Todos fallecieron y uno tuvo evidencia de metástasis a distancia después de la resección hepática. En tres el estudio anatomopatológico final fue de angiosarcoma, y en uno la histología fue siempre de hemangioendotelioma benigno. La verificación histológica de malignidad fue muy difícil dada la discrepancia entre el rápido crecimiento del tumor y los hallazgos microscópicos de hemangioendotelioma benigno. Todos ellos eran niños mayores de 6 meses (6 m-6 años)⁽⁴⁾.

Las técnicas más utilizadas en el diagnóstico del hemangioendotelioma son: ECO, TAC, Arteriografía. Actualmente la angioRMN es muy precisa en manos de un radiólogo experto, siendo muy raro tener que realizar una biopsia hepática que conforme el diagnóstico, debiendo ser evitada en lo posible debido al riesgo significativo de sangrado.

Una vez diagnosticado el tumor, las lesiones asintomáticas pueden tratarse de forma conservadora puesto que la regresión espontánea es previsible. Si aparece ICC y/o coagulopatía de consumo con trombocitopenia (síndrome de Kassabach-Merritt) el desenlace puede ser fatal, por lo que es necesario una terapia agresiva si los síntomas progresan rápidamente. Puesto que las lesiones hepáticas pueden regresar con el tiempo, el tratamiento de los síntomas es esencial para la supervivencia. Diversos estudios refieren mejorías en la supervivencia en pacientes tratados no sólo de forma sintomática sino también con una terapia específica del hemangioendotelioma⁽¹⁻⁴⁾.

No hemos encontrado en nuestra serie niños cuyas madres hayan estado en tratamientos de fertilidad, pero sí se describe en otros estudios pacientes con hemangioendoteliomas hepáticos cuyas madres han recibido alguno de estos tratamientos⁽³⁾, lo cual no deja de ser interesante dada la asociación del uso de anticonceptivos orales con el hemangioendotelioma epiteloide del adulto^(6, 7).

En una serie presentada por M. Davenport también se encontró un paciente con niveles elevados de TSH y tiroxina⁽¹⁾.

Los esteroides se usan para estimular la regresión del hemangioendotelioma, durante un período aproximado de 5 meses hasta la resolución espontánea. Alrededor del 30% de los pacientes tienen una respuesta total al tratamiento esteroideo, 40% respuesta parcial con necesidad de añadir otros tratamientos y en otro 30% no existe respuesta alguna a los corticoides⁽¹⁻³⁾.

El α -interferón es un agente antiangiogénico que inhibe la migración y la proliferación de células endoteliales, pudiendo ayudar a una regresión temprana en pacientes con resistencia a los corticoides.

Las complicaciones de la utilización del interferón son: síndrome pseudoviral (fiebre y dolores musculares), insuficiencia medular y pérdida de apetito que puede ser responsable de un retraso ponderoestatural. En casos de tratamiento prolongado puede producirse un retraso del desarrollo psi-

comotor asociado o no a una diplejía espástica irreversible. La dosis recomendada es de 1,5 mU/m² para la primera semana, aumentando hasta un máximo de 3 mU/m². Las complicaciones derivadas de este tratamiento sugieren que la duración del mismo debe ser lo más breve posible^(3, 8-10).

También está descrita la utilización de radioterapia, actualmente poco utilizada, y/o quimioterapia con ciclofosfamida, adriamicina o vincristina.

Dentro de las modalidades intervencionistas podemos considerar la ligadura de la arteria hepática, ya que la desvascularización del hígado es bien tolerada si el flujo venoso portal es adecuado. La embolización de la arteria hepática es un procedimiento menos invasivo y puede ser una alternativa a la ligadura. La resección quirúrgica debe considerarse en los casos de enfermedad localizada en un lóbulo que no respondan a tratamiento médico y, por último, el trasplante hepático en los casos de lesiones extensas en las que no sea posible la resección. En general, podemos concluir diciendo que las lesiones unilobares asintomáticas deben vigilarse en espera de una resolución espontánea, sin embargo, las lesiones multicéntricas tanto sintomáticas como asintomáticas deben ser tratadas de forma más agresiva con corticoides y/o interferón en espera de la resolución espontánea que por otra parte es frecuente. Si fracasa el tratamiento farmacológico o los síntomas progresan rápidamente debemos pensar que estamos ante formas de comportamiento maligno con posibilidad de recidivas locales y metástasis a distancia, siendo necesario un tratamiento más radical. Si la lesión es accesible a la resección quirúrgica, la hepatectomía parcial es el tratamiento definitivo, si la lesión es muy extensa el trasplante hepático será la única opción. En estos casos la embolización de la arteria hepática puede ayudarnos a ganar tiempo mientras aparece un donante adecuado⁽¹⁻³⁾. Actualmente no existen criterios histológicos de-

finitivos que permitan discriminar los hemangioendotelomas multicéntricos de comportamiento maligno de los que no lo son.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davenport M, Hansen L, Heaton ND, Howard ER. Haemangioendothelioma of the liver in infants. *J Pediatr Surg* 1995;**30**:44-48.
2. Calder CI, Raafat F, Buckels JA, Kelly DA. Orthotopic liver transplantation for type 2 hepatic infantile haemangioendothelioma. *Histopathology* 1996;**28**:271-273.
3. Daller JA, Bueno J, Gutiérrez J, Dvorchik I, Towbin RB, Dickman PS, Mazariegos G, Reyes H. Hepatic haemangioendothelioma: clinical experience and management strategy. *J Pediatr Surg* 1999; **34**:98-105; discussion 105-106.
4. Awan S, Davenport M, Portmann B, Howard ER. Angiosarcoma of the liver in children. *J Pediatr Surg* 1996;**31**:1729-1732.
5. Battistoni MG, Faccincani L, De Vita F, Geremia U, Caprioli F. Epithelioid haemangioendothelioma of the liver. A case report. *Minerva Chir* 1994;**49**:723-727.
6. Makhluף HR, Ishak KG, Goodman ZD. Epithelioid haemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer* 1999;**85**:562-582.
7. Lauffer JM, Zimmermann A, Krahenbuhl L, Triller J, Baer HU. Epithelioid the liver. A rare hepatic tumor. *Cancer* 1996;**78**:2318-2327.
8. Woltering MC, Robben S, Egeler RM. Hepatic haemangioendothelioma of infancy: treatment with interferon alpha. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;**24**:348-351.
9. Fok TF, Chan MS, Metreweli C, Ng PC, Yeung CK, Li AK. Hepatic haemangioendothelioma presenting with early heart failure in a newborn: treatment with hepatic artery embolization and interferon. *Acta Paediatr* 1996;**85**:1373-1375.
10. Le Luyer B, Duquenoy A, Poinso J, Boulloche J, Gaussin G, Le Roux P. Use of interferon in a case of hepatic haemangioma. *Arch Pediatr* 2000;**7**:1201-1204.