

Hemangioendotelio epitelioide de alta agresividad: Caso clínico

Highly aggressive pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: A case report

doi.org/10.23938/ASSN.0035

H. Arasanz¹, B. Hernández¹, S. Pérez², A. Lacalle¹, L. Pérez¹, M. Martínez¹

RESUMEN

El hemangioendotelio epitelioide pulmonar es una enfermedad oncológica infrecuente de origen endotelial, con una incidencia inferior a un caso por millón de habitantes. Habitualmente se comporta como un neoplasia de bajo grado; sin embargo, se han descrito algunos casos en los que el tumor manifiesta una alta agresividad, extendiéndose con rapidez por todo el organismo. Presentamos el caso de una mujer de 77 años que fue diagnosticada de un hemangioendotelio epitelioide pulmonar metastásico con sintomatología severa, precisando tratamiento urgente para su paliación.

Palabras clave. Hemangioendotelio epitelioide. Pulmón.

ABSTRACT

Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma is an uncommon neoplastic disease of endothelial origin, with an incidence inferior to one in a million. It usually behaves as a low-grade malignancy; nevertheless, a few cases have been described in which this tumour manifests a highly aggressive behavior, spreading throughout the organism. We report the case of a 77-year-old woman who was diagnosed with metastatic pulmonary epithelioid hemangioendothelioma with severe symptoms, requiring urgent treatment to palliate them.

Keywords. Epithelioid hemangioendothelioma. Lung.

An. Sist. Sanit. Navar. 2017; 40 (2): 309-314

1. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
2. Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.

Recepción: 12/02/2017
Aceptación provisional: 28/04/2017
Aceptación definitiva: 23/05/2017

Correspondencia:
Hugo Arasanz Esteban
Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospitalario de Navarra
C/Irunlarrea, 3
31008 Pamplona

INTRODUCCIÓN

Antes conocido como tumor bronquioalveolar intravascular (TBAIV), el hemangioendotelioma epiteliode pulmonar (HEE) fue descrito por primera vez en 1975 por Dail y Liebow¹ Se trata de una neoplasia muy infrecuente, con mayor prevalencia en mujeres jóvenes, que se desarrolla a partir de tejido vascular. Habitualmente su grado de malignidad es bajo; no obstante, se han descrito casos en los que la enfermedad avanza de forma precoz, provocando así un rápido deterioro del estado general del paciente².

Puesto que la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos o presentan sintomatología leve, con frecuencia se detecta de forma incidental. Tras la obtención de una muestra de tejido, el diagnóstico definitivo se puede alcanzar mediante la correlación del estudio histopatológico y la tinción inmunohistoquímica, aunque hasta la fecha no se conocen características patognomónicas. Debido a su baja incidencia no se ha establecido un abordaje estándar. Se han publicado diversas series de casos y algún estudio prospectivo de pequeño tamaño utilizando diferentes tratamientos

que incluían cirugía, radioterapia y terapias antineoplásicas sistémicas. Sin embargo, los resultados no han sido concluyentes y no se puede extraer una recomendación para el manejo de los pacientes afectados.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 77 años, no fumadora y sin antecedentes médicos de interés. Valorada por su médico de Atención Primaria por un cuadro de 2 meses de evolución de malestar general, hiporexia, astenia y, durante las últimas dos semanas, tos seca y disconfort abdominal. Se solicitó una radiografía de tórax, detectándose nódulos pulmonares de pequeño tamaño distribuidos por ambos hemitórax y mínimo derrame pleural bilateral, y fue ingresada en el servicio de Medicina Interna para estudio.

Se realizó una pan-TC, detectando una masa pretraqueal de 3 cm con compresión de vena cava superior, incontables imágenes nodulares distribuidas de forma difusa por el parénquima pulmonar junto con zonas parcheadas en vidrio deslustrado, derrame pleural bilateral y derrame pericárdico. Puesto que ni la broncoscopia con la biopsia ni el estudio bioquímico y citológico del líquido pleural permitieron alcanzar un diagnóstico, se decidió llevar a cabo una minitoracotomía (Fig.1).

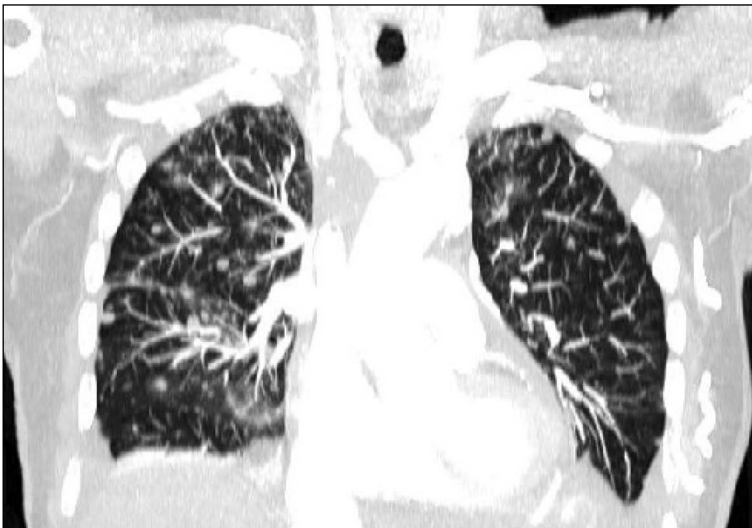


Figura 1. Corte coronal de la TC torácica inicial, que muestra incontables nódulos pulmonares bilaterales de diferentes tamaños distribuidos de forma difusa por el parénquima.

Tras el estudio anatomopatológico de uno de los nódulos pulmonares, obtenido mediante resección en cuña, se identificó una neoplasia mesenquimal de 1 cm de diámetro con crecimiento expansivo e infiltrativo. El área central del nódulo estaba compuesta de una matriz mixoide con células tumorales necróticas, mientras que en la periferia se podían observar células viables formando diferentes estructuras. En ambas regiones se detectaron vasos trombosados, cuya luz estaba ocupada por células malignas fusiformes o poligonales, con abundante citoplasma eosinófilo, núcleos redondos o irregulares y, ocasionalmente, con presencia de nucléolos. La tinción inmunohistoquímica fue positiva para CD31, CD34, CD10 y CD146 (MUC-18), y negativa para AE3-AE1 y proteína S-100. La positividad para Ki-67 fue de alrededor del 5%. El diagnóstico definitivo fue de hemangioendoteliooma epitelioide pulmonar.

Durante el intervalo de tiempo en el que se realizaron los procedimientos mencionados, la paciente presentó signos clínicos que sugerían la progresión de la lesión localizada alrededor de la vena cava superior, incluyendo un aumento de la circulación colateral en tórax y edema de cara, cuello y extremidades superiores. Por este moti-

vo se decidió iniciar tratamiento de radioterapia externa con intención paliativa, administrando un total de 20 Gy en 5 días consecutivos. Tras estas sesiones se consiguió una mejoría importante, aunque no se objetivaron cambios en el tamaño de la masa tumoral en las pruebas de imagen realizadas posteriormente. (Fig.2).

Tras las primeras 48 horas de hospitalización el estado general de la paciente era bueno, con un ECOG de 1 que se mantuvo durante el intervalo de tiempo transcurrido hasta alcanzar el diagnóstico. Sin embargo, pocos días después de completar el esquema de radioterapia comenzó a presentar episodios confusionales autolimitados y deterioro cognitivo progresivo, quedando al final en un estado de alteración del nivel de consciencia permanente, con ideación delirante y aislamiento, negándose a comunicarse con sus familiares o el personal sanitario. Se realizaron pruebas analíticas y radiológicas adicionales para descartar complicaciones relacionadas con la enfermedad neoplásica que pudiesen explicar este deterioro precoz, sin detectarse alteraciones de interés. Finalmente se decidió trasladar a la paciente a un hospital de cuidados crónicos, donde falleció 5 semanas después del inicio del cuadro.



Figura 2. Compresión de vena cava superior producida por masa mediastínica pretraqueal

DISCUSIÓN

El hemangioendoteliooma epitelioide pulmonar es una enfermedad oncológica con un potencial maligno que se sitúa con frecuencia entre el del hemangioma y el del angiosarcoma. El pronóstico es incierto, con una variabilidad significativa en fun-

ción de la localización y de otras características del tumor. La mayoría de los casos publicados exhiben un curso indolente, aunque se han descrito algunos ejemplos de alta malignidad³⁻⁷.

Debido a que esta neoplasia habitualmente provoca síntomas leves, e incluso en ocasiones ningún síntoma, con frecuencia

se detecta de forma incidental. Pruebas de imagen como la TC o la RMN pueden ser útiles para evaluar la extensión del tumor, aunque el estudio anatómopatológico y la evaluación de la tinción inmunohistoquímica son necesarios para conseguir un diagnóstico de certeza. CD31, CD34 y el factor VIII son marcadores bien establecidos, aunque recientemente se han propuesto otras moléculas que pueden ser de utilidad. Una de ellas es Fli-1 Nuclear, presente en un 100% de los pacientes afectados de un HEE, demostrando así superioridad a CD31 en términos de especificidad y mayor sensibilidad que CD34^{4,8}. Además, también se ha descrito la sobre-expresión de múltiples proteínas señalizadoras, como VEGF, VEGFR-2 y VEGFR-3, lo que sugiere que fármacos que inhiben estas vías pueden jugar algún papel en el tratamiento sistémico⁹.

El derrame pleural, la presencia de síntomas respiratorios o la anemia han sido identificados como factores pronósticos clínicos independientes en varios artículos, habiéndose descrito una supervivencia mediana inferior a 12 meses cuando alguno de estos elementos estaba presente¹⁰⁻¹². También la presencia de células fusiformes se ha establecido como un marcador de mal pronóstico¹².

Debido a su baja incidencia no se ha establecido un abordaje terapéutico estándar. Teniendo en consideración la baja respuesta a quimioterapia, cuando la enfermedad es localizada la resección quirúrgica parece la opción más apropiada. En cuanto a la enfermedad metastásica, se han propuesto múltiples esquemas de tratamiento incluyendo quimioterapia^{3,7}, corticoterapia, hormonoterapia, inmunoterapia y fármacos antidiarréicos^{13,14}, con resultados muy dispares.

Un varón de 40 años, y dos mujeres de 44 y 54 años diagnosticados de HEE pulmonar metastásico recibieron quimioterapia con cisplatino-paclitaxel-endostar carboplatino-paclitaxel-bevacizumab y carboplatino-paclitaxel, respectivamente. Los tres pacientes experimentaron una importante recuperación de su estado general, sin embargo no se pudo objetivar disminución de tamaño de las lesiones y, tras un cierto tiempo, la enfermedad progresó³.

Resulta especialmente interesante el caso del HEE con derrame pericárdico y pleural, publicado en 1999⁷. Tras administrarse seis ciclos de carboplatino y etopósido se consiguió una respuesta completa radiológica que se mantuvo durante al menos 18 meses.

La utilización de terapias antiangiogénicas ha conseguido resultados diversos¹³⁻¹⁴. Un paciente de 35 años diagnosticado de un HEE metastático torácico con sintomatología severa asociada fue tratado con una combinación de nab-paclitaxel y bevacizumab, consiguiendo mejoría de los síntomas y una estabilización de la enfermedad en los TC subsiguientes a los tres y a los seis meses⁵. En un estudio fase II de bevacizumab que incluía pacientes diagnosticados de tumores irreseccables de estirpe vascular, de siete pacientes con HEE, dos experimentaron respuesta parcial y cuatro estabilización de la enfermedad. Las medianas de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global fueron de 39,1 semanas y de 142,6 semanas, respectivamente¹⁵.

Por último, también existe cierta experiencia con el tratamiento con inhibidores tirosin-quinasa dirigidos contra VEGFR. Así, una mujer de 72 años con un HEE pulmonar metastásico en progresión a tratamiento de paclitaxel concomitante con radioterapia, presentó una respuesta parcial a sunitinib, seguida de estabilización de la enfermedad en un TC realizado diez meses después⁶. El Grupo Francés de Sarcoma publicó un estudio fase II en el que dos de quince pacientes respondieron a sorafenib y cinco experimentaron enfermedad estable¹⁶. En cuanto a pazopanib, recientemente se ha comunicado que una paciente de 62 años con enfermedad metastásica pulmonar consiguió una respuesta prolongada¹⁷, y lo mismo fue relatado en relación con una paciente con un HEE hepático con diseminación pulmonar, superando en este caso los diez años de supervivencia libre de progresión¹⁸.

Respecto al caso descrito, no fue posible proponer ningún tratamiento sistémico debido al rápido deterioro clínico que la paciente presentaba en el momento de

Tabla 1. Resumen de los casos clínicos de hemangioendoteliooma epitelioide y sus resultados publicados

Autor	Tratamiento	Respuesta	Supervivencia (meses)
Ye y col ³	Cisplatino + Paclitaxel + Endostar	EE	6
	Carboplatino + Paclitaxel + Bevacizumab	EE	15
	Carboplatino + Paclitaxel	EE	25
Pinet y col ⁷	Carboplatino + Etopósido	RC	> 18
Gaur y col ⁵	Nab-Paclitaxel + Bevacizumab	EE	> 6
Agulnik y col ¹⁵	Bevacizumab (fase II, 7 pacientes)	2 RP, 4 EE, 1 PE	35
Prochilo y col ⁶	Sunitinib	RP	> 7
Chevreaux y col ¹⁶	Sorafenib (fase II, 15 pacientes)	2 RP, 9 EE, 2 PE	> 24
Bally y col ¹⁸	Pazopanib	EE	> 120
Semenisty y col ¹⁷	Pazopanib	RP	> 24

RC: Respuesta completa; RP: Respuesta parcial; EE: Enfermedad estable; PE: Progresión enfermedad

la valoración por el servicio de Oncología Médica. De no haber presentado una evolución tan rápida, terapias antiangiogénicas como las mencionadas previamente habrían sido una opción de tratamiento a considerar de forma preferente.

Hay varios aspectos del caso que consideramos de especial relevancia y que lo diferencian de otros publicados, especialmente la alta malignidad y la rápida progresión de la neoplasia, que llevó al fallecimiento de la paciente en 5 semanas partiendo de un excelente estado general y completa autonomía. No hemos sido capaces de encontrar ningún artículo que describa un HEE pulmonar con una evolución tan desfavorable, comparable a la de tumores de mucho peor pronóstico. Tampoco se ha comunicado con anterioridad un síndrome de vena cava superior causado por esta enfermedad.

Este ejemplo ilustra la gran heterogeneidad respecto al comportamiento de esta patología tan infrecuente, pudiendo ser paucisintomática y de curso indolente o presentar una alta agresividad capaz de causar el fallecimiento precoz del paciente. Para determinar el abordaje óptimo sería preciso una comprensión más profunda de sus características histopatológicas y moleculares y de los mecanismos que llevan a la progresión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. DAIL DH, LIEBOW AA. Intravascular bronchioalveolar tumor. *Am J Pathol* 1975; 78: 6a-7a.
2. MENTZEL T, BEHAM A, CALONJE E, KATENKAMP D, FLETCHER CD. Epithelioid hemangioendothelioma of skin and soft tissues: clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 363-374.
3. YE B, LI W, FENG J, SHI J-X, CHEN Y, HAN B-H. Treatment of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma with combination chemotherapy: Report of three cases and review of the literature. *Oncol Lett* 2013; 5: 1491-1496.
4. MEHTA SR, DAS A, BARNARD N, MARCUS A. Metastatic pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: A case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep* 2012; 7: 17-20.
5. GAUR S, TORABI A, O'NEILL TJ. Activity of angiogenesis inhibitors in metastatic epithelioid hemangioendothelioma: A case report. *Cancer Biol Med* 2012; 9: 133-136.
6. PROCHILLO T, SAVELLI G, BERTOCCHI P, ABENI C, ROTA L, RIZZI A, et al. Targeting VEGF-VEGFR Pathway by sunitinib in peripheral primitive neuroectodermal tumor, paraganglioma and epithelioid hemangioendothelioma: three case reports. *Case Rep Oncol* 2013; 6: 90-97.
7. PINET C, MAGNAN A, GARBE L, PAVAN MJ, VERVLOET D. Aggressive form of pleural epithelioid haemangioendothelioma: complete response after chemotherapy. *Eur Respir J* 1999; 14: 237-238.

8. GILL R, O'DONNELL RJ, HORVAI A. Utility of immunohistochemistry for endothelial markers in distinguishing epithelioid hemangioendothelioma from carcinoma metastatic to bone. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 967-972.
9. EMAMAULLEE JA, EDGAR R, TOSO C, THIESEN A, BAIN V, BIGAM D et al. Vascular endothelial growth factor expression in hepatic epithelioid hemangioendothelioma: Implications for treatment and surgical management. *Liver Transpl* 2010; 16: 191-197.
10. AMIN RM, HIROSHIMA K, KOKUBO T, NISHIKAWA M, NARITA M, KUROKI M et al. Risk factors and independent predictors of survival in patients with pulmonary epithelioid haemangioendothelioma. Review of the literature and a case report. *Respirology* 2006; 11: 818-825.
11. BAGAN P, HASSAN M, LE PIMPEC BARTHES F, PEYRARD S, SOUILAMAS R, DANIEL C et al. Prognostic factors and surgical indications of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: a review of the literature. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 2010-2013.
12. KITAICHI M, NAGAI S, NISHIMURA K, ITOH H, ASAMOTO H, IZUMI T et al. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Eur Respir J* 1998; 12: 89-96.
13. STACHER E, GRUBER-MÖSENBACHER U, HALBWEDL I, DEI TOS AP, CAVAZZA A, PAPOTTI M et al. The VEGF-system in primary pulmonary angiosarcomas and haemangioendotheliomas: new potential therapeutic targets? *Lung Cancer* 2009; 65: 49-55.
14. EMAMAULLEE JA, EDGAR R, TOSO C, THIESEN A, BAIN V, BIGAM D et al. Vascular endothelial growth factor expression in hepatic epithelioid hemangioendothelioma: Implications for treatment and surgical management. *Liver Transpl* 2010; 16: 191-197.
15. AGULNIK M, YARBER JL, OKUNO SH, VON MEHREN M, JOVANOVIC BD, BROCKSTEIN BE et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. *Ann Oncol* 2013; 24: 257-263.
16. CHEVREAU C, LE CESNE A, RAY-COQUARD I, ITALIANO A, CIOFFI A, ISAMBERT N et al. Sorafenib in patients with progressive epithelioid hemangioendothelioma: a phase 2 study by the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Cancer* 2013; 119: 2639-2644.
17. SEMENISTY V, NARODITSKY I, KEIDAR Z, BAR-SELA G. Pazopanib for metastatic pulmonary epithelioid hemangioendothelioma-a suitable treatment option: case report and review of anti-angiogenic treatment options. *BMC Cancer* 2015; 15: 402.
18. BALLY O, TASSY L, RICHIOUD B, DECOUVELAERE AV, BLAY JY, DERBEL O. Eight years tumor control with pazopanib for a metastatic resistant epithelioid hemangioendothelioma. *Clin Sarcoma Res* 2015; 23; 5: 12.