

## Angiosarcoma hepático. Presentación de dos casos

J. Egea Valenzuela, M. J. López Poveda<sup>1</sup>, F. J. Pérez Fuenzalida, C. Garre Sánchez, E. Martínez Barba<sup>1</sup> y F. Carballo Álvarez

*Servicios de Medicina del Aparato Digestivo y <sup>1</sup>Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia*

### RESUMEN

El angiosarcoma hepático es una neoplasia de estirpe mesenquimal de baja frecuencia y difícil diagnóstico por su forma inespecífica de manifestarse clínica y radiológicamente. Tanto es así que muchos diagnósticos se obtienen mediante necropsia, no siendo posible poner de manifiesto la enfermedad durante su curso. Se asocia a diferentes agentes etiológicos, pero en la mayoría de los casos no es posible establecer una exposición concreta a ninguno de ellos. Cuando comienza a manifestarse, la evolución suele ser rápida y las opciones de tratamiento curativo son escasas.

Presentamos en nuestro trabajo dos casos de angiosarcoma hepático. En el primero, el paciente sufre en principio una evolución insidiosa, presentando al fin, y de forma abrupta, un cuadro de insuficiencia hepática seguido de distrés respiratorio, falleciendo por este motivo. El diagnóstico se alcanza en la necropsia. En el segundo caso se inicia un estudio de hepatopatía en el cual se indica una PAAF. Esta es informada como hallazgos compatibles con angiosarcoma hepático. El paciente presenta en las semanas posteriores una evolución tórpida, falleciendo en fracaso multiorgánico.

**Palabras clave:** Angiosarcoma. Tumor del estroma gastrointestinal. Neoplasias hepáticas. Enfermedad inducida por sustancias químicas.

### INTRODUCCIÓN

El angiosarcoma hepático, también llamado sarcoma de Kupffer, es una enfermedad de muy baja frecuencia, difícil diagnóstico, y evolución generalmente rápida y fatal. Aunque se han descrito diferentes agentes etiológicos, hasta en un 75% de los casos la causa última del tumor queda sin aclarar. Se trata de una patología particularmente difícil de evidenciar clínicamente, ya que tanto su presentación como los datos analíticos y de las pruebas de imagen son muy inespecíficos, obteniéndose un número nada despreciable de los diagnósticos en las necropsias. No existe un tratamiento curativo médico, únicamente medidas paliativas cuando se alcanzan las fases finales de la enfermedad. El tratamiento definitivo es quirúrgico, pero es técnicamente muy complejo y en muchas ocasiones la enfermedad está diseminada en el momento del diagnóstico siendo la resección imposible.

Presentamos dos casos de angiosarcoma hepático observados en nuestro centro en los últimos meses, uno de

ellos diagnosticado mediante necropsia y el otro con diagnóstico *pre-mortem*, mediante PAAF hepática.

## CASO CLÍNICO 1

Se trata de un varón de 65 años que consulta en urgencias de nuestro centro por cuadro de deterioro del estado general, ictericia y aumento del perímetro abdominal.

El paciente trabaja como auxiliar en el despacho de un notario y no tiene hábitos tóxicos. Durante los cuatro años previos había sido seguido de forma intermitente en consultas de Digestivo por un cuadro de alteración del perfil hepático con predominio de colestasis leve. El resto de antecedentes personales y familiares carecían de interés.

Durante esos años de seguimiento se realizaron múltiples analíticas, en las cuales únicamente destacaba el consabido patrón de colestasis y una trombocitopenia leve en algunos controles. A lo largo de este periodo de tiempo las cifras de GOT oscilaron entre 31-56 UI/l; las de GPT, entre 27-75 UI/l; las de GGT, entre 150-185 UI/l; y las de FA, entre 213-456 UI/l. La bilirrubina total se movió entre 1,2-2,56 mg/dl. Se realizó un estudio de autoinmunidad, que fue negativo. Igual resultado se obtuvo de las serologías de virus hepatotropos y del VIH, y de los marcadores tumorales (CEA, Ca 19.9 y  $\alpha$ -fetoproteína). El resto de datos analíticos, incluyendo hemograma, bioquímica completa, coagulación, estudio de ferrocéntrica, proteinograma, hormonas tiroideas,... fueron siempre normales.

También se sometió al paciente a diversas pruebas de imagen. Durante esos cuatro años se llevaron a cabo varias ecografías abdominales, todas ellas normales a excepción de la realizada cuatro meses antes de su ingreso, que informaba de discreta esplenomegalia. Dos estudios de TAC, uno abdominal, y otro abdómino-pélvico realizado siete meses antes del ingreso en nuestro centro, habían sido igualmente informados como normales.

A su recepción en nuestra planta de hospitalización se pone de manifiesto una ictericia mucocutánea franca y ascitis no a tensión, además de un leve deterioro del nivel de conciencia del paciente. Analíticamente destaca: Hb: 9,6 g/dl; Hcto: 26,9%; plaquetas: 37000; leucocitos: 3800; bilirrubina total: 27,5 mg/dl; GOT: 88; GPT: 73; GGT: 243; FA: 305; actividad de protrombina: 33%; INR: 2,1; creatinina: 2,09 mg/dl; urea: 172 mg/dl;  $\alpha$ -fetoproteína: 1 ng/ml; Las serologías de VHB, VHC, VIH, CMV y virus de Epstein Barr son nuevamente negativas. Se lleva a cabo una ecografía abdominal, que informa de hígado con estigmas de *hepatopatía crónica*, con múltiples nódulos de regeneración en su interior; y una resonancia magnética nuclear, con imágenes compatibles con *cirrosis hepática* macronodular y ascitis perihepática y periesplénica en escasa cantidad. Con todo ello se decide realización de una biopsia hepática transyugular.

No obstante, y mientras se espera el resultado histológico de dicha biopsia, el paciente sufre un empeoramiento brusco de su situación clínica y de su función respiratoria, requiriendo ventilación mecánica, intubación orotraqueal e ingreso en UCI por cuadro de distrés respiratorio. Fallece 36 horas después.

La biopsia hepática, cuyo resultado se recibió tras el fallecimiento del enfermo, es informada como dilatación irregular de los sinusoides (*peliosis*) y proliferación de células endoteliales, sin que estas presenten mitosis.

Se realizó necropsia, en la que se apreció macroscópicamente hígado con superficie externa macronodular, que muestra al corte áreas peliótico-esponjosas, entre las que se sitúan zonas con parénquima de aspecto sano pero con signos macroscópicos de colestasis. Al microscopio se observaba proliferación neoplásica con patrón de crecimiento sinusoidal, configurando espacios cavernosos tapizados por células atípicas. La afectación hepática es difusa y parcheada, y en algunas zonas se observa crecimiento intravascular neoplásico, a veces con presencia de mitosis, algunas de ellas atípicas (Fig. 1). Las células se muestran intensamente positivas para marcadores endoteliales CD-31 y CD-34 (Fig. 2). Todo ello es compatible con *angiosarcoma hepático primario*.

## CASO CLÍNICO 2

Se trata de un varón de 73 años, entre cuyos antecedentes únicamente destaca una tuberculosis pasada en su juventud, que le dejó como secuela una importante fibrosis a nivel del lóbulo pulmonar superior izquierdo.

Sufre una caída accidental, produciéndose una herida incisocontusa a nivel de la pierna derecha, que sangra profusamente, llamando la atención al personal médico que lo atiende lo dificultoso de la hemostasia. Por ello se realiza una analítica, en la que se pone de manifiesto: Hb: 10,6 g/dl; plaquetas: 115.000; leucocitos: 3.450; bilirrubina total: 7,1 mg/dl; GOT: 45; GPT: 53; GGT: 293; FA: 286; actividad de protrombina: 61%. Tras esto se inicia estudio de hepatopatía, realizándose serologías virales, proteinograma, estudio de autoinmunidad y determinación de marcadores tumorales, que son todos negativos. También se hacen varias pruebas de imagen, que arrojan los siguientes datos: TAC abdominal: hígado aumentado de tamaño, con imágenes compatibles con *metástasis hepáticas*, algunas de gran tamaño, y repartidas por todos los segmentos del hígado. Escasa cantidad de ascitis de distribución atípica (Fig. 3); colangio-RMN: *cirrosis hepática* con múltiples imágenes sugestivas de nódulos de regeneración sin poder descartarse otra etiología como la *metastásica*. Ascitis; PET-TAC: captación patológica en ambos lóbulos hepáticos sin evidencia de más captación patológica extrahepática; *ecografía* abdominal: varias lesiones ocupantes de espacio (LOE) hepáticas de *aspecto metastático*. Ante estos hallazgos, y con la sospecha de patología neoplásica, se decide realizar una PAAF guiada

por ecografía de estas lesiones, cuyo informe reza: tumor de estirpe mesenquimal, con células con núcleos hiper-cromáticos, positivas para diferentes marcadores endoteliales, compatible con *angiosarcoma hepático*.

Cuarenta y ocho horas después de la punción el paciente precisa ingreso hospitalario por presentar hemoperitoneo secundario, con distensión abdominal y clínica de peritonismo. El sangrado cede espontáneamente y no requiere intervencionismo, siendo alta a domicilio varios días después sin más complicaciones. Sin embargo, en las semanas siguientes sufre un deterioro progresivo de su estado, llegando a presentar un cuadro mixto de insuficiencia hepática, encefalopatía, e insuficiencia respiratoria, que no responde al tratamiento médico, falleciendo el paciente por un cuadro final de fracaso multiorgánico.

## DISCUSIÓN

El angiosarcoma hepático o sarcoma de Kupffer es un tumor maligno de origen mesenquimal y de muy baja frecuencia (0,5-2% de todos los tumores primarios del hígado), que está constituido por tejido endotelial y fibroblástico que prolifera y termina rodeando los vasos. La edad pico de incidencia se sitúa sobre la 6<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> décadas de la vida, con un rango de edades muy amplio (entre la 2<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup> décadas) y con una mayor incidencia en el sexo masculino (4:1). Cuando se diagnostica, el curso suele ser rápidamente fatal y con muy escasas opciones de tratamiento.

Se ha relacionado con la exposición a diferentes tóxicos y sustancias carcinogénicas. El agente etiológico más claramente implicado es el dióxido de thorium (Thorotrast), contraste radiológico ampliamente utilizado hasta los años 50. Otras etiologías más infrecuentes pero también descritas en la literatura son la exposición al cloruro de vinilo monómero (VCM), intoxicación crónica con arsénico, uso de anticonceptivos orales, consumo de esteroides anabólicos androgénicos, y exposición al estilbestrol y a las radiaciones ionizantes. Enfermedades sistémicas como la hemocromatosis y la enfermedad de Von Recklinghausen también se han relacionado con el angiosarcoma hepático. En cualquier caso, en la mayoría de los casos reportados, no existe un antecedente de exposición claro y la causa del proceso es desconocida (58-75%).

En los últimos años se ha abierto cierto número de líneas de investigación que postulan la participación de diversos genes y diferentes mutaciones de los mismos en la genealogía de este tipo de tumores. Así, se ha constatado que la exposición a VCM provoca mutaciones en K-ras-2 y en la proteína p53 de un modo muy característico y que esta alteración se encuentra habitualmente en angiosarcomas del hígado. En otros trabajos se ha llegado a la conclusión de que la inactivación del gen p16 mediante la metilación de su promotor también juega un papel decisivo en la patogenia del angiosarcoma, dado que es un defecto que se encuentra muy frecuentemente en este tumor. En cualquier caso, ninguna de estas mutaciones

puede considerarse como factor de riesgo o factor pronóstico y a día de hoy son necesarios más trabajos a este respecto.

En estos pacientes la clínica y la anamnesis difícilmente nos orientan al diagnóstico. Los síntomas y signos son extremadamente inespecíficos, con dolor abdominal difuso e insidioso de corto tiempo de evolución; síndrome constitucional con astenia y pérdida de peso; fiebre de origen desconocido; hepatomegalia e ictericia; hemorragia digestiva y/o intraperitoneal; y anemia progresiva. Los parámetros analíticos más característicos son alteraciones del perfil hepático, con predominio de colestasis frente a citolisis; y síndrome anémico ferropénico, que en algunos casos se ha descrito acompañado de anemia hemolítica microangiopática y de trombocitopenia leve. Es igualmente importante investigar los antecedentes de exposición a potenciales agentes etiológicos.

La utilidad de las técnicas de imagen también es limitada, y sólo dejan ver las alteraciones más características de las fases finales de la enfermedad. Dada la baja frecuencia de este tipo de tumores, su aparición en las diferentes técnicas ha sido descrita tan sólo en algunas series cortas de casos y existen pocos estudios exhaustivos al respecto. La ecografía abdominal puede poner de manifiesto la presencia de masas únicas o múltiples, y de alteraciones quísticas heterogéneas, abriéndose un posible diagnóstico diferencial con metástasis, hidatidosis, etc. También se observan hepatomegalia y esplenomegalia sin signos de hipertensión portal. En el TAC abdominal se puede apreciar una hepatoesplenomegalia heterogénea, con hígado parcheado, con zonas hiper- e hipodensas alternativas con la infusión de contraste radiológico intravenoso. Pueden aparecer lesiones únicas de gran tamaño, múltiples nódulos o imágenes de infiltración difusa, estableciéndose un diagnóstico diferencial con hemangiomas, metástasis o carcinoma hepatocelular. En los últimos años se ha comenzado a trabajar con otras técnicas como la resonancia magnética nuclear (RMN) o la tomografía con emisión de positrones (PET-TAC) en el diagnóstico de este tipo de tumores, aunque la experiencia es escasa todavía por lo infrecuente de los mismos.

El diagnóstico definitivo es anatomopatológico. El estudio histológico evidencia de forma típica la presencia de células endoteliales tumorales con aspecto epitelioides, núcleos pleomórficos e hiper-cromáticos y nucléolo prominente, y formación de espacios vasculares de aspecto cavernoso. En el estudio inmunohistoquímico las muestras son positivas con diferente intensidad para varios marcadores endoteliales, en especial para los CD-31 y CD-34. En muchas ocasiones las muestras obtenidas mediante PAAF no son concluyentes, siendo más recomendable la realización de una biopsia hepática cuando sea posible. No obstante, ambas técnicas deben llevarse a cabo con guía ecográfica o radiológica, y de forma muy cautelosa, ya que pueden provocar cuadros de hemorragia intraperitoneal dado lo ricamente vascularizados que están estos tumores.

El pronóstico de estos enfermos es fatal. En el momento del diagnóstico, cuando este se obtiene, la enfermedad suele afectar a la integridad del órgano y está diseminada en un número importante de casos. Los órganos más frecuentemente infiltrados por metástasis de angiosarcoma hepático son el pulmón y el bazo. La evolución de la enfermedad es rápida cuando comienza a manifestarse, con una supervivencia sin tratamiento de no más de 6 meses tras el diagnóstico. En muchas ocasiones los pacientes fallecen sin haberse alcanzado un diagnóstico definitivo, siendo este establecido tras el estudio anatomopatológico en una necropsia.

No hay tratamiento médico curativo, únicamente medidas paliativas y de soporte. Actualmente, la cirugía es el tratamiento de elección para estos pacientes y puede mejorar la supervivencia en algunos casos. No obstante, es técnicamente muy compleja, gran parte de los casos son irresecables por su gran tamaño y extensión, y la recurrencia del tumor es muy frecuente tras ella. Dependiendo del tamaño de las lesiones y de la extensión intrahepática, la resección hepática o el trasplante hepático ofrecen una posibilidad de curación a estos pacientes y deberían ser ambos tenidos en cuenta, aunque el angiosarcoma es la neoplasia hepática con mayores índices de recurrencia tras el trasplante.

Hasta el momento existe escasa experiencia en la adyuvancia a la cirugía en angiosarcomas hepáticos y no hay datos suficientes que apoyen su uso de modo rutinario. En general se recomienda el uso de radioterapia postresección en los sarcomas localizados de no gran tamaño, aunque no está claro en este momento si ello reduciría la incidencia de recidivas locales ya que el angiosarcoma hepático en concreto presenta gran resistencia a la radiación. Tampoco hay evidencia de que la quimioterapia sea eficaz, ya que los escasos datos de los que se dispone, extraídos de series cortas de casos de pacientes tratados con resección local y quimioterapia adyuvante, no muestran

que esta opción mejore la supervivencia. No obstante, y dada la alta tasa de recurrencia postquirúrgica, especialmente en angiosarcomas de gran tamaño, es necesario el desarrollo de terapias multidisciplinarias eficaces que incluyan tratamientos locales y sistémicos que mejoren la supervivencia de los enfermos. Un seguimiento estrecho tras la resección también es necesario, para objetivar precozmente la recurrencia local o a distancia y tratarla en los casos en que sea posible.

## CONCLUSIÓN

Como ha quedado dicho, el angiosarcoma hepático es un tumor infrecuente y esquivo a la hora del diagnóstico. Por ello no es difícil obviarlo en el diagnóstico diferencial de la hepatopatía crónica o de la lesión hepática. Esto, unido a la rápida evolución en sus fases finales (que son al tiempo las más sintomáticas), conduce a un alto número de desenlaces fatales y de casos diagnosticados con escasas o nulas posibilidades de tratamiento curativo.

En nuestros dos casos se cumplen varias de las características típicas de este tumor que se han mencionado previamente: ambos pacientes debutan de forma inespecífica e insidiosa; las exploraciones complementarias, y en especial las pruebas de imagen, nos orientan a un diagnóstico de cirrosis o de enfermedad metastásica; los dos son diagnosticados mediante estudios histológicos sin que se hubiera sospechado previamente la presencia de un tumor mesenquimal; y en los dos casos la evolución es rápida e inevitable.

Por todo ello es importante concretar las características clínicas y radiológicas de estos tumores, para que así seamos capaces de diagnosticarlos más precozmente. Y al tiempo, es necesario un desarrollo de las opciones de tratamiento, haciendo hincapié en la importancia de la multidisciplinariedad del mismo.