

TRABAJOS ORIGINALES

Angiomiolipoma epiteliode hepático: correlación clínico-patológica en una serie de 4 casos

Santiago Ortiz y Francisco Tortosa

Servicio de Anatomía Patológica. Centro Hospitalario Lisboa Norte, EPE - Hospital de Santa María. Lisboa, Portugal

RESUMEN

El angiomiolipoma hepático es una neoplasia rara que puede llegar a ser difícil de diagnosticar en casos de biopsia ecoguiada. Hemos estudiado 4 casos de pacientes de sexo femenino, con una media de edad de 51 años. Ninguno de los pacientes se ha presentado con síntomas abdominales específicos, ni otras masas tumorales detectadas incidentalmente. Uno de ellos tenía antecedentes personales relevantes: carcinoma de células renales. Este mismo paciente fue diagnosticado de un angiomiolipoma renal contralateral. Ninguno de los pacientes ha mostrado evidencia de padecer esclerosis tuberosa. Tres de los tumores han sido diagnosticados por biopsia y en sólo uno de los pacientes se ha decidido la extirpación quirúrgica completa del tumor. En ninguno de los pacientes se ha observado evidencia de recidiva de la enfermedad o aumento del tamaño tumoral durante un periodo medio de 45 meses. Histológicamente los tumores se han subclasificado en angiomiolipomas epitelioides. En el 50% de los casos se ha observado hematopoyesis extramedular. La primera impresión diagnóstica mediante métodos de imagen incluía: hiperplasia nodular focal, adenoma hepático, carcinoma hepatocelular y metástasis. Mediante técnicas de inmunohistoquímica se ha demostrado que todos los tumores expresaban marcadores melanocíticos (HMB45 y Melan A) y marcadores de células musculares lisas (actina de músculo liso). El diagnóstico de estos tumores está aumentando debido a los programas de detección precoz de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis. Hay que tener en cuenta su amplio espectro de diversidad morfológica para evitar el diagnóstico incorrecto de una neoplasia maligna.

Palabras clave: Angiomiolipoma. Hígado. PEComa.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones tumorales benignas hepáticas pueden tener su origen en los hepatocitos (hiperplasia nodular focal, hiperplasia nodular regenerativa, adenoma hepatocelular), en las células mesenquimales (hemangioma, tumor

fibroso, tumor de músculo liso,...) o pueden ser mixtos (angiomiolipoma).

Las neoplasias de células epitelioides perivasculares (PEComas) han sido descritas, por primera vez, por Bonetti y cols. en 1992. Diez años más tarde, en 2002, los PEComas han sido reconocidos como entidades independientes de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (1).

Dentro de la familia de los PEComas se incluyen: angiomiolipoma renal y extra renal, tumor de células claras del pulmón y extra pulmonar, linfangioleiomiomatosis, tumor de células claras miomelanocítico del ligamento falciforme y neoplasias clasificadas como PEComa sin otra especificación, que aparecen intraparenquimatosas y en los tejidos blandos (2).

Los angiomiolipomas son neoplasias raras de origen mesenquimal derivadas de las células epitelioides perivasculares. En el hígado es una neoformación benigna muy poco frecuente. Es mucho más frecuente su presentación renal, ya que aparece en el 0,3% de la población y representa el 3% de las masas renales (3).

Los PEComas son tumores muy raros en otras localizaciones anatómicas que no sean el riñón y el pulmón, sin embargo se han descrito casos en: colon, páncreas, retroperitoneo, corazón, glándula suprarrenal, mama, ojo, vía biliar, hueso, vejiga, base craneal, cuello del útero, piel, nasofaringe e hígado (4).

En la actualidad el diagnóstico de estos tumores está aumentando, pero no por un aumento de la prevalencia del tumor, sino por los programas de detección precoz de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis y también debido al amplio desarrollo y uso de los estudios de imagen, que hacen que cada vez se diagnostiquen con más frecuencia lesiones asintomáticas hepáticas, benignas (5).

A pesar de todo, el angiomiolipoma hepático es una entidad de difícil diagnóstico tanto para clínicos, como para patólogos. Lesiones típicas como el hemangioma o la hiperplasia nodular focal que ya se conocen bien y que

Recibido: 28-07-2015
Aceptado: 04-09-2015

Correspondencia: Santiago Ortiz. Servicio de Anatomía Patológica. Centro Hospitalario Lisboa Norte, EPE - Hospital de Santa María. Av. Prof. Egas Moniz. 1649-035. Lisboa, Portugal
e-mail: santi.orfer@gmail.com

Ortiz S, Tortosa F. Angiomiolipoma epiteliode hepático: correlación clínico-patológica en una serie de 4 casos. Rev Esp Enferm Dig 2016;108:27-30.

están ampliamente documentadas en la literatura, permiten un diagnóstico con alguna seguridad. Sin embargo las lesiones poco comunes son, por norma, un desafío diagnóstico.

La mayoría de los angiomiolipomas hepáticos han sido mal interpretados como carcinomas hepatocelulares por técnicas de imagen (6). El diagnóstico de estos tumores depende predominantemente del estudio inmunohistoquímico y de la expresión de marcadores melanocíticos y de músculo liso.

El objetivo de este trabajo es presentar nuestra casuística y realizar una puesta al día en lo referente al diagnóstico, ilustrando su heterogeneidad y su perfil inmunofenotípico en el diagnóstico por biopsia ecoguiada y por resección de pieza quirúrgica, en el Centro Hospitalario Lisboa Norte, el mayor centro de referencia en Portugal.

PACIENTES Y MÉTODOS

Para la elaboración del presente trabajo, se ha realizado una búsqueda de todos los casos de angiomiolipomas hepáticos diagnosticados en el Servicio de Anatomía Patológica del Centro Hospitalario Lisboa Norte, entre 01/01/2000 y 31/12/2014. El seguimiento de los pacientes se ha realizado estudiando los procesos clínicos.

Todas las muestras de tejido hepático que son recibidas en nuestro Servicio siguen el siguiente protocolo de actuación: son fijadas en formaldehído tamponado al 10% durante un periodo mínimo de 8 horas y máximo de 24 horas; después de fijadas durante este periodo de tiempo son incluidas en parafina; posteriormente, con un micrómetro, se realizan cortes de estos bloques de parafina con una espesura de 2 micras para la coloración con hematoxilina-eosina, 4 micras para las técnicas de coloración especial de histoquímica (CAB, PAS con diastasa, Sweet y Perls) y de 2 micras para la realización de estudios inmunohistoquímicos, donde se han usado los siguientes anticuerpos individuales: actina de músculo liso (clon - 1A4, dilución - 1:150, procedencia - Dako), HMB45 (clon - HMB45, dilución - 1:150, procedencia - Cell Marque), Melan A (clon - MART-1, pre-diluido, procedencia - Ventana, Roche). Las características morfológicas y perfil inmunohistoquímico para el diagnóstico de angiomiolipoma hepático se basan en la versión de 2010 de la Organización Mundial de la Salud sobre tumores del hígado (7).

Realizando una revisión de la literatura médica mundial, hemos encontrado más de 300 casos desde la primera descripción del angiomiolipoma hepático por Ishak en 1976 (3). Esta revisión se ha lle-

vado a cabo en mayo de 2015, mediante búsquedas en "PubMed" y "MEDLINE" para artículos sobre angiomiolipomas hepáticos. Nuestras palabras clave incluyen: "angiomyolipoma", "epithelioid", "hepatic" y "diagnosis". Se han estudiado los trabajos referentes a casos clínicos y artículos de revisión, excluyendo los resúmenes de medicina experimental y veterinaria. Además, se han revisado críticamente las listas de referencias bibliográficas de los artículos encontrados. El idioma de esta búsqueda se ha limitado a español e inglés, y el periodo de tiempo a partir del año 1976.

RESULTADOS

Las características clínico-patológicas son resumidas en la tabla I. Se han diagnosticado 4 angiomiolipomas hepáticos en los últimos 15 años en nuestro centro, todos en pacientes de sexo femenino. El rango de edad osciló entre 41 y 60 años, con una media de $51 \pm 9,8$ años.

Las dimensiones de los nódulos hepáticos oscilan entre 1 y 7,5 cm de mayor eje.

Ninguno de los pacientes se ha presentado con síntomas abdominales específicos, ni otras masas tumorales detectadas incidentalmente. En sólo uno de los pacientes se ha decidido la remoción quirúrgica completa del tumor y en los otros tres sólo se ha realizado biopsia guiada por ecografía y posterior seguimiento por monitorización de técnicas de imagen. En tres de los pacientes no se ha observado evidencia de recidiva de la enfermedad, aumento del tamaño tumoral o apareamiento de nuevos tumores en otras localizaciones, durante un periodo de seguimiento que varía entre 24 y 60 meses (media de 45 meses). A uno de los pacientes diagnosticado por biopsia ecoguiada, posteriormente se le ha diagnosticado un angiomiolipoma renal. Anteriormente, este mismo paciente ya había sido diagnosticado de un carcinoma de células renales en el riñón contralateral al angiomiolipoma, con metástasis pulmonares. También ha sido operado por un carcinoma papilar de tiroides. A día de hoy todos los pacientes están vivos y ninguno tiene otra neoplasia hepática. En ninguno de los pacientes se ha conocido que padeciesen de esclerosis tuberosa.

Mediante técnicas de imagen, las características de los nódulos han sido interpretadas como: hiperplasia nodular

Tabla I. Características clínicas y de imagen de angiomiolipomas hepáticos

Sexo y edad (años)	F 60	F 41	F 55	F 48
Síntomas	Inespecífico	Dolor abdominal	Seguimiento carcinoma de células renales	Incidental
Diagnóstico clínico/radiológico	Carcinoma hepatocelular / metástasis	Hiperplasia nodular focal / adenoma	Metástasis	Adenoma
Tamaño tumor (cm)	2	7,5	1	6
Intervención	Biopsia	Biopsia	Biopsia	Cirugía

F: femenino.

focal/adenoma, adenoma hepático, carcinoma hepatocelular y metástasis.

Histológicamente todos los tumores han sido diagnosticados como angiomiolipoma epiteliode hepático (PECo-ma). Se trata de un tumor constituido por una combinación de tejido adiposo maduro, con células musculares de aspecto epiteliode y fusiforme, de citoplasma claro vacuolizado o eosinófilo granular, distribuidas aleatoriamente y un número variable de vasos de pared gruesa.

En el caso de la pieza quirúrgica, donde se han podido estudiar diferentes áreas del tumor (a diferencia de las biopsias), se han encontrado áreas con infiltrado inflamatorio en un estroma fusiforme, lo que haría pensar en el diagnóstico diferencial con un pseudotumor inflamatorio; focalmente las células musculares tenían aspecto oncocítico, con abundante citoplasma granular eosinófilo, lo que nos podría hacer pensar en un carcinoma hepatocelular; también en este caso esta neoplasia se podría confundir con un liposarcoma debido a la presencia de células de tipo lipoblasto-like con múltiples vacuolas citoplasmáticas. Con la ayuda de las técnicas de inmunohistoquímica, las células tumorales se han comprobado que son inmunorreactivas para HMB45, Melan A y actina de músculo liso (Fig. 1).

DISCUSIÓN

El angiomiolipoma hepático es una lesión tan rara que hasta el año 1984 sólo se habían descrito 14 casos en la literatura inglesa.

La edad de presentación del angiomiolipoma se encuentra entre los 30 y 65 años, aunque se han descrito casos

en pacientes con 16 años. Tiene un claro predominio por el sexo femenino, en una proporción de 4:1 (3). Nuestros casos tienen una presentación muy característica ya que todos nuestros pacientes son del sexo femenino, con edades comprendidas en el rango descrito en la literatura.

El 40-50% de los pacientes con angiomiolipomas renales padecen de esclerosis tuberosa. A nivel hepático, sólo el 10% de los pacientes padecen concomitantemente de esclerosis tuberosa (8), por lo que el angiomiolipoma hepático puede aparecer en el contexto de una esclerosis tuberosa o de forma solitaria. Asociado a esclerosis tuberosa es un hallazgo que no hemos objetivado en nuestra casuística.

Desde un punto de vista clínico, los angiomiolipomas son normalmente asintomáticos, aunque pueden causar dolor abdominal inespecífico, relacionado con el tamaño del tumor. En la mitad de los casos se detectan accidentalmente por técnicas de imagen. Mediante estas técnicas (ecografía, tomografía computarizada y resonancia magnética) los angiomiolipomas hepáticos se presentan como lesiones redondas, solitarias y bien delimitadas. El diagnóstico preoperatorio mediante técnicas de imagen es muy difícil y varía entre 0-23%, siendo de 11% para tomografía computarizada y de 23% para la resonancia magnética (6). Desde el punto de vista radiológico no existe una técnica ni imagen específica que pueda hacer diferenciar un angiomiolipoma hepático de otro tipo de tumor benigno e incluso maligno, de ahí que la mayoría son diagnosticados como hemangiomas o hepatocarcinomas (6).

Como por técnicas de imagen pueden mimetizar otros tumores, el diagnóstico definitivo es siempre proporcionado por la anatomía patológica. Histológicamente estos tumores son compuestos de agregados y toallas de adipocitos maduros, vasos tortuosos de pared espesa y proliferación de células musculares perivasculares. El término epiteliode se aplica cuando uno de estos tres componentes tumorales, principalmente el de las células musculares lisas, tienen aspecto redondo o poligonal, con un gran núcleo redondo, prominente nucléolo y abundante citoplasma eosinófilo (oncocítico). Estas células epitelioides perivasculares son una de las claves diagnósticas.

El diagnóstico anatomopatológico no es fácil, y mucho menos en biopsias ecoguiadas. Esto se debe a que es un tumor con una gran heterogeneidad de apariencia, que puede mimetizar lesiones pseudotumorales, tumores primarios o metastásicos (8,9).

El diagnóstico diferencial debe ser valorado individualmente en función del tipo de célula predominante y del patrón de crecimiento de la lesión. La ausencia de atipia celular y las células epitelioides con citoplasma claro o granular, en localización perivascular (patrón PEC), nos debe hacer pensar más en un angiomiolipoma. En caso de duda se debe hacer estudio inmunohistoquímico, siendo las células del hepatocarcinoma positivas para HepPar-1, CEA policlonal y CD10 y las del angiomiolipoma para HMB45, Melan A y actina del músculo liso.

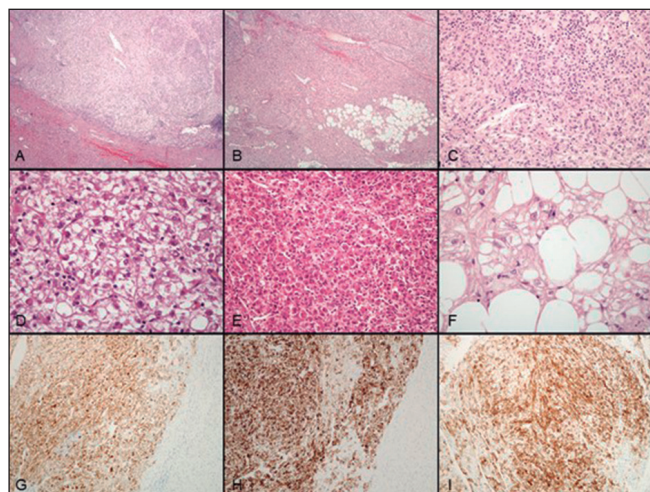


Fig. 1. Histológicamente el tumor está constituido por tejido adiposo, vasos de pared espesa y toallas de células musculares de aspecto epiteliode (A y B – H&E x40). Hay áreas con infiltrado inflamatorio (C – H&E x200), células epitelioides claras (D – H&E x400), células musculares de aspecto oncocítico (E – H&E x200) y presencia de células lipoblasto-like (F – H&E x400). Las células son inmunorreactivas para HMB45 (G – x100), Melan A (H – x100) y actina del músculo liso (I – x100).

La patogénesis del angiomiolipoma es desconocida, ya que no se conoce la célula de origen de estos tumores. Un posible progenitor que se ha considerado son las células indiferenciadas de la cresta neural, células musculares lisas diferenciadas y pericitos (2).

En un estudio reciente, Malinowska y cols. han demostrado la expresión de TFE3 en PEComas de pacientes que no tenían asociado esclerosis tuberosa (10). Basado en este estudio se puede decir que el reordenamiento de TFE3 juega un papel importante en la patogénesis de este tumor. La inmunorreactividad para TFE3 se ha observado en pacientes más jóvenes, en que el tumor tiene características citológicas epitelioides y tienen poca expresión para marcadores musculares (11).

Excepcionalmente los angiomiolipomas pueden tener un comportamiento maligno. Dada la naturaleza heterogénea del tumor, no siempre podemos descartar de forma definitiva la malignidad. Establecer un potencial maligno a un PEComa es un desafío. Aunque la mayoría muestra un curso benigno, algunos son agresivos con recurrencia local y metástasis a distancia (12-14).

A día de hoy, ninguno de los tres sistemas propuestos para estratificar el riesgo de malignidad ha sido aceptado: Folpe y cols. en 2005, Brimo y cols. en 2010 y Bleeker y cols. en 2012 (12-14).

Pese a su carácter benigno, la dificultad para descartar su malignidad obliga al tratamiento quirúrgico. El único tratamiento potencialmente curativo de los PEComas primarios y para evitar la recurrencia local o metástasis es la resección quirúrgica (14).

Pequeños tumores asintomáticos, con diagnóstico histopatológico por biopsia, pueden no intervenir efectuando un control estricto de la neoplasia. No existen recomendaciones sobre la forma de seguimiento pero hay que tener en cuenta que no se conoce su forma de crecimiento, lo que podría dar síntomas compresivos, y que existe la posibilidad de ruptura y malignización. En los casos en los que se realiza una resección quirúrgica, la recidiva aunque descrita, es rara (15).

Los angiomiolipomas epitelioides hepáticos diagnosticados en nuestro amplio archivo de patología hepática están de acuerdo con aquellos descritos en la literatura. Hasta donde sabemos, este es el primer trabajo actualizado y amplio realizado en Portugal, constituyendo la prime-

ra serie de PEComas hepáticos en este país y una de las mayores series de un único centro a nivel europeo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neofytou K, Famularo S, Khan AZ. PEComa in a young patient with known Li-Fraumeni syndrome. *Case Rep Med* 2015;2015:906981. DOI: 10.1155/2015/906981
2. Martignoni G, Pea M, Reghellin D, et al. PEComas: The past, the present and the future. *Virchows Arch* 2008;452(Supl. 2):119-32. DOI: 10.1007/s00428-007-0509-1
3. Bilbao I, Castro E, Dopazo E, et al. Angiomiolipoma hepático en dos pacientes con infección por el virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2007;30(Supl. 4):222-8. DOI: 10.1157/13100591
4. Ameurtesse H, Chbani L, Bennani A, et al. Primary perivascular epithelioid cell tumor of the liver: New case report and literature review. *Diagnostic Pathology* 2014;9:149. DOI: 10.1186/1746-1596-9-149
5. Lencioni R. Surveillance and early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010;42(Supl. 3):S223-7. DOI: 10.1016/S1590-8658(10)60509-9
6. Chang Z, Zhang JM, Ying JQ, et al. Characteristics and treatment strategy of hepatic angiomyolipoma: A series of 94 patients collected from four institutions. *J Gastrointest Liver Dis* 2011;20:65-9.
7. Miettinen M, Fletcher CD, Kindblom LG, et al. Mesenchymal tumours of the liver. En: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al., editores. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. International Agency of Research on Cancer; 2010. p. 241-50.
8. Agaimy A, Vassos N, Croner RS, et al. Hepatic angiomyolipoma: A series of six cases with emphasis on pathological-radiological correlations and unusual variants diagnosed by core needle biopsy. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5:512-21.
9. Shi H, Cao D, Wei L, et al. Inflammatory angiomyolipomas of the liver: A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 5 cases. *Ann Diagn Pathol* 2010;14:240-6. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2010.03.002
10. Malinowska I, Kwiatkowski D, Weiss S, et al. Perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) harboring TFE3 gene rearrangements lack the TSC2 alterations characteristic of conventional PEComas: further evidence for a biologic distinction. *Am J Surg Pathol* 2012;36(Supl. 5):783-4. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31824a8a37
11. Argani P, Aulmann S, Illei PB, et al. A distinctive subset of PEComas harbors TFE3 gene fusions. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1395-406. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181f17ac0
12. Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: A clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1558-75. DOI: 10.1097/01.pas.0000173232.22117.37
13. Brimo F, Robinson B, Guo C, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma with atypia: A series of 40 cases with emphasis on clinicopathologic prognostic indicators of malignancy. *Am J Surg Pathol* 2010;34:715-22. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181d90370
14. Bleeker JS, Quevedo JF, Folpe AL. Malignant perivascular epithelioid cell neoplasm: Risk stratification and treatment strategies. *Sarcoma* 2012;2012:541626. DOI: 10.1155/2012/541626
15. Croquet V, Pilette C, Aube C, et al. Late recurrence of a hepatic angiomyolipoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:579-82. DOI: 10.1097/00042737-200012050-00018