

## Angiosarcoma Hepático: Reporte de un Caso y Revisión de Literatura

Luis Poggi Machuca<sup>1</sup>; Omar Ibarra Chirinos<sup>2</sup>; Jorge López Del Aguila<sup>3</sup>; Margarita Villanueva Pflucker<sup>2</sup>; Felix Camacho Zacarías<sup>2</sup>; Martín Tagle Arróspide<sup>4</sup>; Carlos Remy Paredes<sup>3</sup>; Gerardo Arredondo Manrique<sup>2</sup>; Yolanda Scavino Levy<sup>5</sup>; Julissa Guevara Miranda<sup>6</sup>.

### RESUMEN

El angiosarcoma hepático es una neoplasia rara cuya incidencia se reporta del 0,5 – 2% de las tumoraciones hepáticas primarias. Es de difícil diagnóstico debido a lo inespecífico de su presentación. Habitualmente el diagnóstico es tardío, cuando el órgano ya está muy comprometido y no es posible el tratamiento quirúrgico. A pesar de ello la laparoscopia es la técnica indicada debido a las limitaciones del estadiaje por tomografía, porque nos permite una visión directa de la cavidad y nos brinda información del estadio y pronóstico del tumor. El diagnóstico definitivo es anatómo-patológico y requiere confirmación por marcadores inmunohistoquímicos como el CD-31 y CD-34. La quimioterapia no ha demostrado mejorar la supervivencia al igual que la radioterapia. La supervivencia de estos pacientes sin tratamiento es de 6 meses aproximadamente desde el momento del diagnóstico.

Presentamos el caso de un paciente de género masculino de 41 años sin mayores antecedentes de importancia con un tiempo de enfermedad de 2 meses, que se presenta con una tumoración hepática y ascitis, acompañado de síntomas inespecíficos.

**PALABRAS CLAVES:** Angiosarcoma, tumoraciones hepáticas, laparoscopia, inmunohistoquímica.

*Rev. Gastroenterol. Perú; 2012; 32-3: 317-322*

### ABSTRACT

Hepatic Angiosarcoma is an uncommon neoplasia with an incidence between 0.5 to 2 % of primary hepatic tumors. Due to a nonspecific presentation it is very difficult to reach the diagnosis which is usually late and by that time the organ has been involved by tumor and surgical treatment is not possible. Because of CT limitations for staging and metastasis diagnosis, laparoscopy is used because it gives us better vision of the abdominal cavity and reliable information about tumor staging and prognosis. Final diagnosis is pathological and require immunohistochemical confirmation with CD-31 and CD-34. Chemotherapy and radiotherapy have not demonstrated an improvement in the survival rate which is 6 months without treatment since diagnosis.

We present a case of a 41 yo male patient without significant history with 2 months of nonspecific symptoms related to an hepatic tumor and ascites.

**KEYWORDS:** Angiosarcoma, hepatic tumors, laparoscopy, immunohistochemical.

1. Jefe de Servicio de Cirugía Laparoscópica Avanzada de la Clínica Angloamericana, Lima-Perú
2. Cirujano Asistente del Servicio de Cirugía Laparoscópica Avanzada de la Clínica Angloamericana, Lima-Perú
3. Médico Asistente del Servicio de Cirugía Laparoscópica Avanzada de la Clínica Angloamericana, Lima-Perú
4. Jefe del Servicio de Gastroenterología, Clínica Angloamericana, Lima-Perú
5. Jefe del Servicio de Patología, Clínica Angloamericana, Lima-Perú
6. Médico Residente de Gastroenterología, UPCH, Lima-Perú

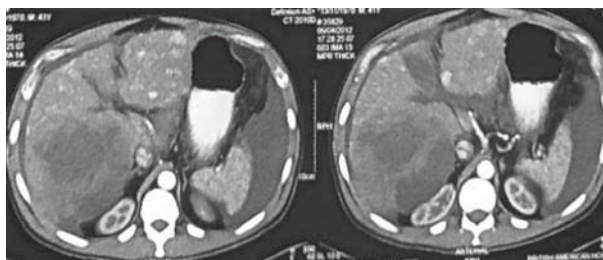
## INTRODUCCIÓN

**E**l angiosarcoma es una tumoración hepática primaria rara debido a su presentación clínica y radiológica por lo que no se diagnostican con facilidad, es así que al momento del diagnóstico, la enfermedad se encuentra en estadios avanzados y muchas veces el diagnóstico se obtiene post-mortem. Debido a estas razones, existen poca información al respecto y los artículos sobre tratamiento quirúrgico, quimioterapia y radioterapia no son concluyentes, ya que el pronóstico es fatal al momento del diagnóstico debido su evolución rápida. En esta oportunidad presentamos un caso, para el cual hicimos una revisión de la literatura y exponemos nuestra posición a favor de la laparoscopia para diagnóstico, determinación de metástasis peritoneal y tratamiento paliativo de la ascitis.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 41 años, instructor de surf, con antecedentes familiares de hepatitis pero sin antecedentes patológicos personales de importancia, niega consumo crónico de algún fármaco y refiere consumo social de alcohol y haber sido fumador.

Paciente refiere que hace dos meses presentó pirosis de manera esporádica que cedía con sucralfato. Además presentaba dolor en epigastrio tipo opresivo sobretodo al remar sobre la tabla, que calmaba al terminar la actividad física, esta molestia se asociaba a distensión abdominal que se incrementó de manera progresiva sobretodo en la última semana previa a su hospitalización. También refiere haber presentado hace un mes un episodio de náuseas y vómitos, pesadez post prandial y balonamiento abdominal; además de dificultad para eliminar flatos; presenta deposiciones más delgadas y escasas, incluso ha habido ocasiones en que pasaban 4 días sin defecar. Dos semanas antes del ingreso consulta con un gastroenterólogo quien le indicó una colonoscopia, la cual fue normal. El día de su ingreso acude a consulta por continuar con balonamiento y haber presentado fiebre de 38°C cuatro días previos. Al examen físico se haya ascitis con matidez desplazable, por lo que se indica una TEM de abdomen y pelvis y una radiografía de tórax, y evaluación por cirugía general.



**Fig.1 TAC abdominal: masa hipodensa en segmento V y VI que infiltra retroperitoneo y pared abdominal posterior, desplaza al riñón derecho.**



**Fig.2 RMN de abdomen (T1)**



**Fig.3 RMN abdominal (T1)**

**Fig.2 y 3: Masa hipointensa en segmento V y VI que infiltra retroperitoneo y pared abdominal posterior.**

En la TEM abdominal (Fig. 1) se encontró: hepatomegalia sobre un hígado heterogéneo de bordes festoneados, irregulares de densidad granulosa, una tumoración con centro necrótico de 13x12.8 cm y múltiples nódulos diseminados en el lóbulo derecho e izquierdo que captan contraste y miden entre 5 mm y 25 mm, sin descartar que correspondan a lesiones secundarias, ascitis de gran volumen, pequeños ganglios a nivel de retroperitoneo y en la región celio-mesentérica. Derrame pleural derecho con atelectasia lineal póstero basal, presencia de un pequeño ganglio en la región carinar.

La RMN (Fig.2 y Fig.3) reportó signos en relación con hepatocarcinoma que compromete los segmentos VIII, VII, V y VI hepáticos con metástasis en prácticamente todos los segmentos restantes del hígado, con sospecha de sangrado intralesional. Derrame pleural bilateral.

Con estos hallazgos el cirujano decide realizar una Laparoscopia Diagnóstica y biopsia hepática.

A su ingreso los exámenes de laboratorio fueron: Hb:13.10, hto: 39.30, Leucocitos:8450, abastoados:0%, eosinófilos:2%, plaquetas: 240,000 ; bilirrubinas totales: 1.99, Bil.directa: 0.63, bil.indirecta:1.36, fosfata-

sa alcalina: 192, proteínas totales:5.77, albumina:4.01, TGO:40, TGP:29; urea:32, glucosa:128, creatinina: 1.07, TP:17.0, INR: 1.29; CEA: 0.61, AFP:2.31 y CA 19-9:1.08.

En sala de operaciones se evidencia un hígado cirrótico macronodular (Fig.4), una tumoración exofítica hemorrágica que emerge del hígado a nivel de los segmentos V y VI. A este nivel la masa rechaza el riñón derecho e infiltra el retroperitoneo y la pared abdominal posterolateral, teniendo un aspecto cerebroide, friable y sangrante (Fig.6). Múltiples lesiones metastásicas de peritoneo (carcinomatosis peritoneal)(Fig.5), ubicadas primordialmente en diafragma derecho y superficie hepática; líquido libre hemorrágico, hipertensión portal con gran congestión peritoneal. Angulo hepático del colon comprometido por la tumoración que lo retrae ocluyendo parcialmente la luz. Procedimiento: Se aspira 7 litros de líquido ascítico hemorrágico, se reseca la tumoración hepática que invade e infiltra el epiplon en la región subhepática, biopsia hepática y múltiples biopsias de lesiones peritoneales. Se envió a patología el líquido ascítico para Block cell que fue positivo a células tumorales.



Fig.4 Hígado cirrótico macronodular



Fig.5 Múltiples lesiones metastásicas en hemidiafragma derecho

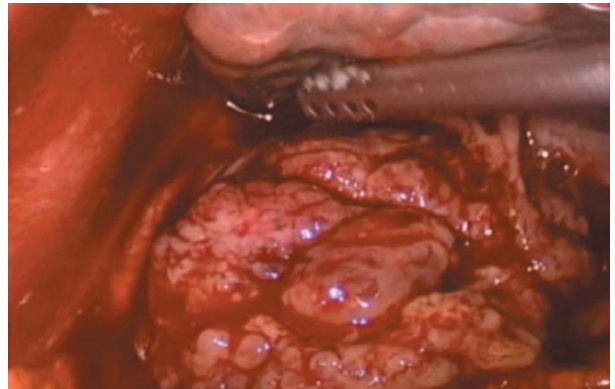


Fig.6 Tumoración exofítica hemorrágica que protruye de los segmentos V y VI.

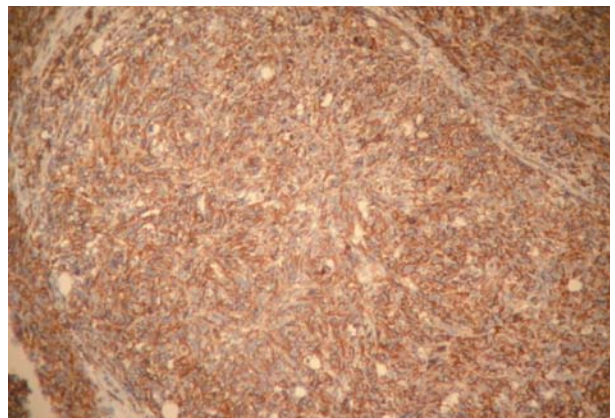


Fig.7 Inmunohistoquímica positiva para CD34.

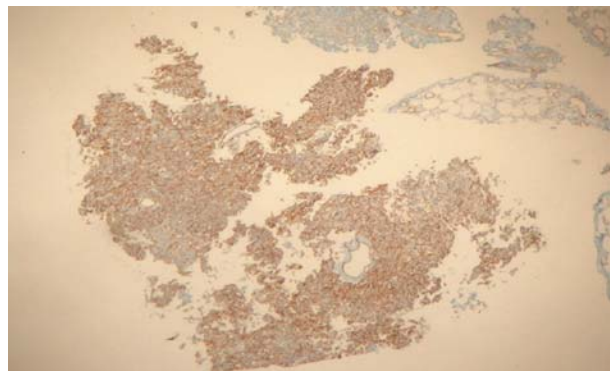


Fig.8 Inmunohistoquímica positiva para CD31.

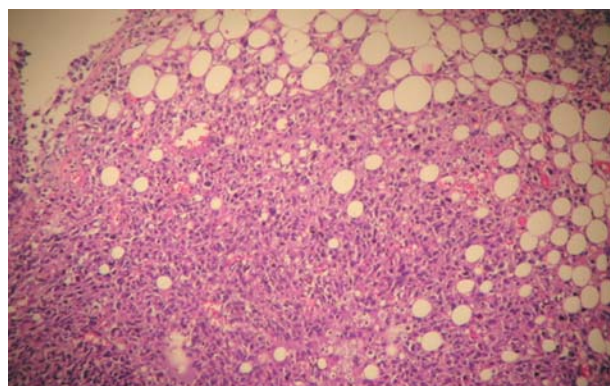


Fig.9 Epiplon infiltrado de células tumorales.

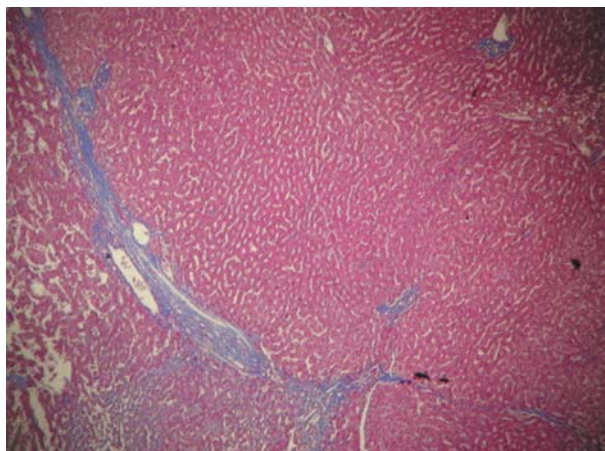


Fig.10 Parénquima hepático normal, no se aprecia cirrosis.

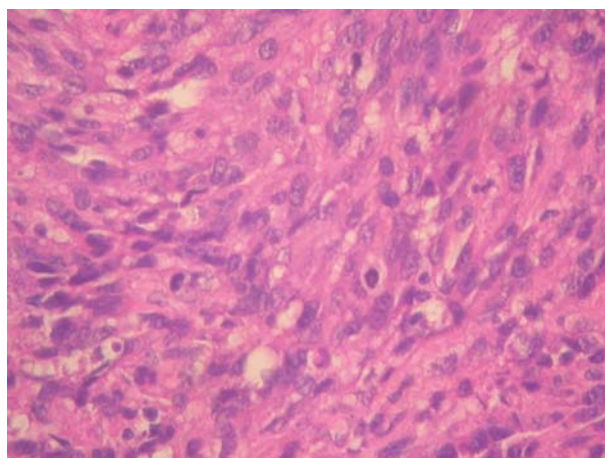


Fig.11 Células tumorales, no se aprecia cirrosis.

Los resultados de patología fueron compatibles con una neoplasia maligna poco diferenciada que luego de realizar las pruebas de inmunohistoquímica: pankeratina negativo, descartando carcinoma y CD31 y CD34 positivos (Fig.7 y 8), correspondiendo al diagnóstico de Angiosarcoma, que en conjunto con los hallazgos de la laparoscopia se clasifica como estadio clínico IVb.

El paciente permaneció hemodinámicamente estable, refiriendo dolor en el flanco derecho donde presentaba un hematoma relacionado con la infiltración tumoral, que disminuyó parcialmente de dimensión al igual que la intensidad del dolor. El paciente presentó episodios de fiebre tumoral de 38°C en tres oportunidades (se realiza nueva aspiración de líquido ascítico siendo el cultivo y gram negativo a gérmenes, al igual que la procalcitonina; hemograma normal). En la hospitalización se completaron estudios de serología para hepatitis viral que fueron negativos; también se realizaron Ac.anti CMV IgG: negativo y Epstein Barr IgG: 273 (positivo). Se solicitaron TEM de tórax, RMN de encéfalo y gammagrafía ósea, que fueron negativas para metástasis. Se obtuvieron otros resultados: B2 microglobulina sérica: 1.30, DHL:265, proteína C reactiva: 9.55, ANA: negativo, Ac.anti musculo liso: negativo.

Al momento del alta el paciente se encontraba afebril, toleraba la vía oral, refería escasas molestias en flanco derecho, el hematoma había disminuido considerablemente, el edema en miembros inferiores al igual que la distensión abdominal también se encontraban bastante disminuidos. Los exámenes de laboratorio al alta fueron normales salvo la PCR: 8.74.

## DISCUSIÓN

El angiosarcoma hepático, también llamado sarcoma de Kupffer es una neoplasia mesenquimal de rara incidencia representando 0,5 - 2% de las tumoraciones hepáticas primarias y de difícil diagnóstico debido a lo inespecífico de la presentación clínica y radiológica<sup>(1)</sup>. De los signos y síntomas frecuentemente descritos en estos casos, nuestro paciente presentó dolor abdominal difuso e insidioso de corto tiempo de evolución, astenia, hepatomegalia, ascitis y fiebre días previos al ingreso.

Los angiosarcomas son un subtipo de sarcomas de partes blandas, son tumores malignos de células endoteliales de origen linfático o vascular<sup>(2)</sup>. Cuando se manifiesta, la evolución tiende a ser rápida y las opciones de tratamiento escasas. Muchas veces el diagnóstico es a través de una necropsia debido a que no se puso en manifiesto la enfermedad durante su curso. Se describe con mayor frecuencia en la 6ª - 7ª décadas de la vida, aunque el rango de edad varía entre la 2ª y 8ª décadas con una clara preponderancia del sexo masculino (4:1)<sup>(1)</sup>. Está relacionado a factores predisponentes ambientales u ocupacionales como exposición al dióxido de thorium (medio de contraste)<sup>(3)</sup>, cloruro de vinilo monómero (VCM), intoxicación crónica con arsénico, uso de anticonceptivos orales, consumo de esteroides anabólicos androgénicos, exposición al estilbestrol y radiación ionizante, pero en un 75% de casos no se asocia ningún factor<sup>(4)</sup>. Enfermedades sistémicas como la hemocromatosis, que en nuestro caso fue descartada con la biopsia hepática. La enfermedad de Von Recklinghausen cuyo diagnóstico es eminentemente clínico, también está relacionada con angiosarcoma.

Se ha relacionado la etiología de estos tumores a mutaciones de genes, así tenemos que la exposición al VCM provoca mutaciones en el K-ras-2 y en la proteína p53 de un modo característico y esta alteración se encuentra habitualmente en angiosarcomas del hígado. También se ha visto que la inactivación del gen p16 mediante la metilación de su promotor es un factor decisivo en la etiopatogenia del angiosarcoma<sup>(4)</sup> (tener en consideración que el VCM se utiliza para la reparación de tablas de surf y nuestro paciente ha estado expuesto a dicho químico por más de 20 años). La inflamación crónica ha sido relacionada como causa potencial de angiosarcoma pleural en pacientes con ptoórax pero no se ha demostrado el mismo mecanismo en angiosarcoma hepático. En algunos casos se ha visto que se origina en la localización o adyacente a un hematoma crónico organizado.

En estos pacientes la clínica y la anamnesis no nos indican el diagnóstico de manera precisa debido a que los

signos y síntomas son inespecíficos como dolor abdominal difuso, insidioso y 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. En cuanto a los parámetros de laboratorio lo más común es un perfil hepático alterado, con predominio de colestasis frente a citolisis, síndrome anémico ferropénico que en algunos casos ha sido descrito con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia leve.

Los estudios de imágenes también son limitados y se ha descrito que sólo nos permiten ver las lesiones en la fase final de la enfermedad. La ecografía puede poner en evidencia si hay lesiones tumorales únicas o múltiples y formaciones quísticas heterogéneas pudiendo así plantear diagnósticos diferenciales como hidatidosis o metástasis. También se observan hepatomegalia y esplenomegalia sin signos de hipertensión portal. En la TAC abdominal se puede apreciar una hepatoesplenomegalia heterogénea con zonas hiper e hipodensas alternativas con la infusión de contraste endovenoso. Pueden aparecer lesiones únicas de gran tamaño, múltiples nódulos o imágenes de infiltración difusa, estableciéndose un diagnóstico diferencial como hemangiomas, metástasis o carcinoma hepatocelular. El angiosarcoma tiene diferentes apariencias en la TAC y en la RMN debido a su variada composición histológica. Cuando el angiosarcoma aparece como una lesión masiva, la RMN puede mostrarnos una apariencia hemorrágica y heterogénea. Cuando la enfermedad aparece como lesiones múltiples nodulares en la TAC, la mayoría son hipodensas, pueden haber focos hiperdensos que se pueden distinguir de la hiperdensidad de los hemangiomas benignos, la cual debe ser menor que la de la aorta<sup>(5)</sup>. En un paciente con una masa dominante o lesiones hepáticas múltiples hipervasculares y hemorrágicas, alteraciones hematológicas características puede sugerir el diagnóstico de angiosarcoma hepático primario.

En nuestro paciente la tomografía mostró hepatomegalia sobre un hígado heterogéneo, de bordes irregulares de densidad granulosa con una masa necrótica de 13 x 12 cm y múltiples nódulos diseminados en ambos lóbulos captadores de contraste.

El diagnóstico definitivo es anatomopatológico, reconociendo de forma característica la presencia de células tumorales endoteliales con aspecto epitelioides, núcleos pleomórficos e hiper cromáticos y nucléolo prominente, y formación de espacios vasculares de aspecto cavernoso<sup>(6)</sup>. En el estudio inmunohistoquímico hay resultados positivos a los marcadores epiteliales CD-31 y CD-34. En muchas ocasiones las muestras obtenidas por PAAF no son concluyentes por lo que siempre se recomienda una biopsia de hígado, siempre con guía tomográfica o ecográfica para evitar lesiones excesivamente sangrantes debido a que son tumores muy vascularizados<sup>(1)</sup>.

El pronóstico de estos enfermos es malo, normalmente cuando se llega al diagnóstico la enfermedad ha afectado la integridad del órgano y se ha diseminado. La sobre-

vida global de los angiosarcomas a 5 años es de 35%<sup>(2)</sup>. Aún en el caso de enfermedad localizada los estudios más optimistas reportan una sobrevida a 5 años de 60% con una media de supervivencia de 7 meses. Los órganos más frecuentemente afectados por la metástasis del angiosarcoma son el pulmón, bazo y hueso. Al momento de la evaluación final, la gammagrafía y la tomografía de tórax son negativas para diseminación a distancia aunque durante la laparoscopia se evidenció enfermedad peritoneal.

El tratamiento para el angiosarcoma es principalmente quirúrgico pero debido al estadio avanzado en el momento del diagnóstico tiene un papel muy limitado pero podría mejorar las opciones de supervivencia en algunos casos. En general, se recomienda el uso de radioterapia post resección en los sarcomas localizados de no gran tamaño, aunque no está claro si esto reduciría la recidiva local ya que en concreto el angiosarcoma presenta alta resistencia a la radiación. La indicación del trasplante hepático es controversial debido a que no se ha visto ningún beneficio en la supervivencia y la alta tasa de recurrencia. El registro europeo de trasplante de hígado demuestra que de 17 pacientes que fueron trasplantados tuvieron una media de supervivencia de 7 meses<sup>(4)</sup>. La resección del tumor está indicada cuando el tumor está delimitado pero aún así no se ha visto beneficios al igual que en los casos de quimioterapia. La primera opción de tratamiento para el angiosarcoma metastásico es la quimioterapia citotóxica aunque la evidencia no es concluyente. Los principales grupos de drogas utilizados son las antraciclinas, ifosfamida y taxanos.

La estadificación convencional con tomografía computarizada tiene varias limitaciones, como la escasa resolución para identificar la profundidad de la infiltración, subestimar el compromiso ganglionar y la baja sensibilidad para determinar carcinomatosis, incluso con tomógrafos de última generación<sup>(5)</sup>.

Cabe resaltar que la laparoscopia debe ser la técnica quirúrgica de elección en estos casos ya que ofrece una visión directa de la cavidad abdominal y brinda información útil acerca del estadio y el pronóstico del tumor. Muchos autores han demostrado que la laparoscopia es confiable para la detección de metástasis abdominales, con una precisión del 95%. Además, permite la detección de diseminación peritoneal no sospechada en un tercio de pacientes. Esta información ayuda a evitar laparotomías innecesarias y permite la selección de los pacientes que pueden beneficiarse de la quimioterapia<sup>(9)</sup>.

Nosotros consideramos que cuando hay sospecha de enfermedad avanzada, ascitis o carcinomatosis peritoneal, la cirugía laparoscópica debe ser la técnica de elección. Se debe dejar de lado el concepto de que la laparoscopia es solo una técnica que disminuye el dolor y la estancia hospitalaria sino además una ventaja para el cirujano ya que a pesar que el tacto puede verse disminuido, la visión a través de una cámara de alta definición con aumento del tamaño de la imagen es insuperable.

No obstante, y dada la alta recurrencia post quirúrgica, 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 que sea posible.

Es preciso agregar que la cirugía abierta en casos de ascitis y diseminación peritoneal puede tener consecuencias catastróficas para el paciente. Es en estos pacientes donde ante la mínima sospecha de irreseabilidad se debe considerar con mayor razón no abrir el abdomen. Situaciones comunes post laparotomía incluyen el riesgo de visceración por las grandes incisiones e incremento de la presión intraabdominal secundaria a ascitis, peritonitis bacteriana debida a la colocación de drenes para disminuir la tensión abdominal. La colocación de drenes en pacientes con ascitis maligna debe evitarse debido a que el alto gasto puede ser origen de trastornos hidroelectrolíticos difíciles de compensar. La calidad de vida del paciente debe tomarse en cuenta para el manejo integral del paciente.

## CONCLUSIONES

En el caso que presentamos se cumplen varias condiciones características de este tumor: el paciente debuta de forma insidiosa e inesperada con enfermedad avanzada; la sintomatología se reduce a dolor abdominal inespecífico y fiebre. En nuestro paciente se sospecha la exposición a VCM por ser utilizada en la elaboración y reparación de tablas de surf, actividad en la que podría estar relacionado nuestro paciente en su condición de instructor de surf.

El paciente no presentó enfermedad a distancia pero el tumor fue irreseable debido a la presencia de diseminación peritoneal y al tamaño y extensión de la lesión tumoral. A pesar de eso fue necesario resear parte de la lesión exofítica debido al sangrado activo.

Concordamos con lo que valida la literatura en la que se demuestra que la laparoscopia es una técnica útil y de elección para el diagnóstico y estadiaje del angiosarcoma hepático debido a las ventajas tanto para el paciente como para el cirujano.

## REFERENCIAS

1. J. EGEA VALENZUELA, M.J. LÓPEZ POVEDA, F. J. PÉREZ FUENZALIDA, C. GARRE SÁNCHEZ, E. MARTÍNEZ BARBA Y F. CARBALLO ÁLVAREZ. Angiosarcoma hepático. Presentación de dos casos. *REV ESP ENFERM DIG* 2009; 101 (6): 430-437
2. ROBIN J YOUNG, NICOLA J BROWN, MALCOLM W. REED, DAVID HUGHES, PENELLA J WOLL. Angiosarcomas. *Lancet Oncol* 2010; 11: 983-91
3. MASAMICHI KOJIRO, MD, YOSHIRO KAWANO, MD, HIROSHI KAWASAKI, MD, TOSHIRO NAKASHIMA, MD Y HIDEFUMI IKEZAKI, MD. Thorotrast-Induced Hepatic Angiosarcoma, and Combined Hepatocellular and Cholangiocarcinoma in a Single Patient. *Cancer* 1982; 49: 2161 – 2164
4. CHANDRA S BHATI, ANAND N BHATT, GRAHAM STARKEY, STEFAN G HUBSCHER AND SIMON R BRAMHALL. Acute liver failure due to primary angiosarcoma: A case report and review of literature. *World Journal of Surgical Oncology* 2008, 6:104
5. TAKASHI KOYAMA, MD, JOEL G. FLETCHER, MD, C. DANIEL JOHNSON, MD, MARK S. KUO, MD, KENJI NOTOHARA, MD, LAWRENCE J. BURGART, MD. Primary Hepatic Angiosarcoma: Findings at CT and MR Imaging. *Radiology* 2002; 222:667 – 673
6. H. R. KIM, S. Y. RHA, S. H. CHEON, J. K. ROH, Y. N. PARK Y N. C. YOO. Clinical features and treatment outcomes of advanced stage primary hepatic angiosarcoma. *Annals of Oncology* 2009; 20:780 – 787
7. YASUNAKA T, IKEDA F, KOBASHI H, MIYAKE Y, TAKAKI A, IWASAKI et al. Hepatic angiosarcoma with characteristic laparoscopic findings. *Digestive Endoscopy: Official Journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. 2012; 24(2): 124
8. JESSICA L. CIOFFI-PRETTI, ALEXANDRA N. KALOF, GEORGE EBERT, LAURENCE E. MCCA-HILL. Hepatic angiosarcoma five years following spontaneous intraperitoneal bleed of a hepatic mass. *Rare Tumors* 2009; 1:e33
9. OSORIO J, RODRIGUEZ SANTIAGO J, MARCO C y col. La Importancia del Diagnóstico Laparoscópico en Pacientes con Cáncer Gástrico y Carcinomatosis Peritoneal. *Clinical and Translational Oncology* 2008; 10(5): 294 – 297
10. D. MALUF, A. COTTERELL, B. CLARK, T. STRAVITZ, H.M. KAUFFMANN, Y.R.A. FISHER. Hepatic Angiosarcoma and Liver Transplantation: Case Report and Literature Review. *Transplantation Proceedings* 2005, 37, 2195 – 2199.