

Caso Clínico ARP N°10: Hemangioendotelioma Epitelióide

ARP Case Report N° 10: Epithelioid Hemangioendothelioma

Daniel Torres, Lígia Barbosa, Mariana Correia, Tiago Bilhim, Filipe Veloso Gomes, Élia Coimbra

Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

Respostas correctas ao Caso Clínico N° 10

Nuno Costa
Carlos Francisco Silva

Nuno Almeida Costa
Catarina Baraças

Apresentação do caso

Paciente do sexo feminino de 19 anos, assintomática, sem antecedentes pessoais de relevo. Em análises de rotina foram identificadas alterações inespecíficas da função hepática, nomeadamente aumento da GGT, ALT, AST e FA, com bilirrubina normal. Restante avaliação laboratorial básica dentro dos parâmetros da normalidade.

Na avaliação inicial por ecografia abdominal, apresentava lesões multifocais hepáticas, heterogéneas e globalmente hipocogénicas, de natureza sólida (Imagem a e b).

O estudo de tomografia computadorizada (TC) demonstrou lesões nodulares hepáticas e pulmonares (Imagem c), de predomínio subcapsular, tendo sido colocada a hipótese de processo neoproliferativo primário hepático ou de metastização por via hematogénea para o fígado e pulmões.¹ Considerando a hipótese diagnóstica de hepatocarcinoma, foi efectuada a pesquisa serológica de hepatites virais (A;B;C), bem como pesquisa de anticorpos com especificidade para o Citomegalovírus e Parvovírus. Todos revelaram valores de IgM negativos e alguns apresentavam imunização prévia com valores de IgG positivos.

Para despiste de eventual patologia neoproliferativa intestinal, foram realizadas endoscopia digestiva alta e colonoscopia, que também não revelou alterações suspeitas.

O estudo de ressonância magnética (RM) abdominal, com administração de contraste gadolínico endovenoso, revelou aumento dimensional das lesões previamente descritas na TC, agora com coalescência apresentando um padrão difuso, mantendo o predomínio pelas mesmas à periferia (Imagem d; e; f).

O diagnóstico definitivo foi obtido por biópsia percutânea transhepática ecoguiada com estudo anátomo-patológico. Na análise histopatológica e imunohistoquímica, foram observados fragmentos com células epitelióides com abunte citoplasma eosinofílico e positivas para CD31 e vimentina, aspectos típicos de Hemangioendotelioma Epitelióide Hepático (HEH).²⁻⁴

Por apresentar doença hepática difusa e coalescente, irrisecável, foi submetida a transplante hepático e terapêutica conjunta com agentes antiangiogénicos e antiproliferativos como a Talidomida e o Sorafenib, o que controlou a disseminação à distância (pulmonar). A doença mantém-se estável há dois anos.

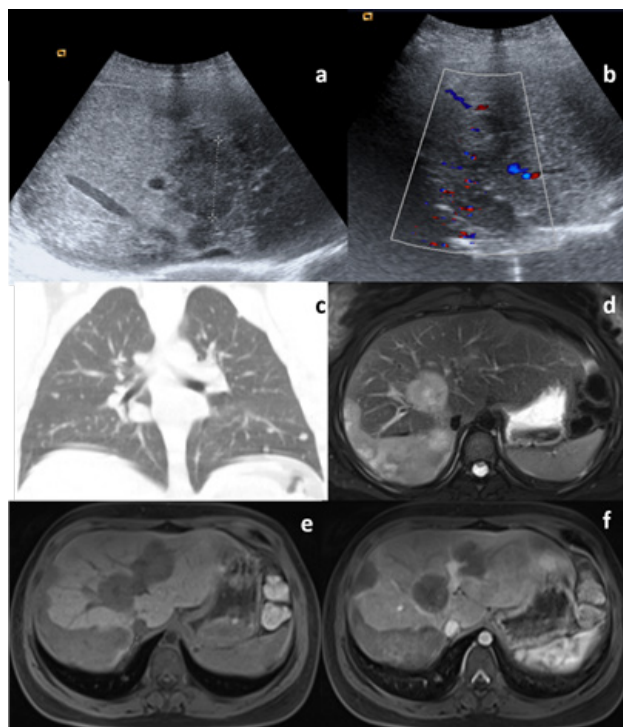


Imagem a e b: estudo ecográfico em modo B com recurso a color doppler; **Imagem c:** Estudo TC coronal; **Imagem d:** RM em ponderação T2; **Imagem e:** RM ponderação T1 FS; **Imagem f:** Imagem T1 FS após administração de gadolínio endovenoso.

Discussão

Com uma incidência inferior a 0.1 por cada 100 000 habitantes por ano,⁵ o HEH é um tumor raro, nomeadamente em crianças, apresentando-se mais frequentemente na terceira década de vida.⁶ Face à sua raridade, é difícil estabelecer com rigor tanto a sua etiologia como epidemiologia. Parece contudo, existir um ligeiro predomínio no sexo feminino (F/M 3:2).⁴ Foram propostos alguns factores de risco, nomeadamente o uso de contraceptivos orais, cirrose biliar primária e hepatites virais, embora nenhum tenha ainda sido comprovadamente aceite.⁴ A doença ocorre normalmente de forma assintomática, sendo grande parte das vezes descoberta de forma accidental, o que torna o diagnóstico difícil e moroso. Quando sintomática, as manifestações clínicas e laboratorias são variáveis, com

sintomas e sinais inespecíficos, nomeadamente dor abdominal de predomínio no quadrante superior direito, perda ponderal e hepatomegália. Laboratorialmente, os doentes podem apresentar alterações das provas de função hepática, habitualmente com negatividade dos marcadores serológicos virais e dos marcadores tumorais (nomeadamente CEA, CA 125 e alfa-fetoproteína).

Relativamente à evolução clínica do HEH, apresenta um espectro de gravidade variável, podendo cursar de forma indolente, sem significativa morbilidade e mortalidade, ou de forma agressiva, com doença multifocal/multiorgânica e alto índice celular, parecendo estas as únicas constantes preditoras de mau prognóstico inerentes à própria doença.⁵ O hemangioendotelioma epitelióide pode acometer qualquer órgão, contudo o local mais comum de apresentação primária é no fígado, com disseminação mais frequente para o pulmão, baço, cadeias linfáticas e osso.⁴ Nos estudos de imagem, o HEH apresenta habitualmente morfologia sugestiva de lesão secundária/metastática, manifestando-se inicialmente como lesões nodulares em topografia subcapsular (padrão periférico/nodular – Imagem a; b), com crescimento e coalescência nos estudos sequenciais (padrão difuso). (Imagem d; e; f). A tradução imagiológica da lesão é influenciada pelos constituintes da mesma, existindo concordância entre a imagem nas diferentes técnicas e o estudo anátomo-patológico, apresentando-se como lesões heterogêneas com áreas de tumor viável, áreas de fibrose, calcificações, necrose e hemorragia.²

No estudo ecográfico visualizam-se formações nodulares geralmente ipoecogénicas e heterogêneas (Imagem a; b). Até recentemente, não existiam achados específicos na avaliação imagiológica que sugerissem o diagnóstico. Contudo, o estudo de Alomari Et al⁷ descreveu o “lollipop sign”, um sinal imagiológico que, segundo os autores, é característico da doença e traduz o desaparecimento abrupto da veia hepática ou veia porta na região proximal das lesões (Imagens b; f). Este achado é transversal a diferentes técnicas de imagem, nomeadamente no estudo doppler, onde poderá ser possível documentar a amputação dos vasos à periferia das lesões. Quando presente, poderá eventualmente sugerir e facilitar um diagnóstico difícil. Contudo, o diagnóstico definitivo será apenas por estudo histopatológico.

No estudo por TC, apresenta-se como lesões nodulares, heterogêneas, globalmente hipodensas, podendo apresentar

pelo transplante hepático.

Referências bibliográficas

1. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer*. 1982;50(5):970-81.
2. Miller WJ, Dodd GD, 3rd, Federle MP, Baron RL. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: imaging findings with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;159(1):53-7.
3. Sangro B, Inarrairaegui M, Fernandez-Ros N. Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver successfully treated with Sorafenib. *Rare tumors*. 2012;4(2):e34
4. Sardaro A, Bardoscia L, Petruzzelli MF, Portaluri M. Epithelioid hemangioendothelioma: an overview and update on a rare vascular tumor. *Oncol Rev*. 2014;8(2):259.
5. Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, Schemmer P, Schmied BM, Hallscheidt P, et al. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer*. 2006;107(9):2108-21.

áreas de calcificação intralesional, áreas espontaneamente densas de hemorragia e coleções líquidas de necrose. Após administração de contraste endovenoso (CEV), quer no estudo de TC quer na RM, visualiza-se o padrão “em alvo”, com fino anel periférico hipocaptante, seguido de uma região hipercaptante (tumor viável) e uma região central de captação variável conforme o grau de fibrose, necrose e tecido viável,² mais evidente no estudo RM.⁸ (Imagem f) No estudo RM, em ponderações T2, as lesões apresentam-se hiperintensas no centro, envolvidas por área de moderada intensidade e halo hipointenso periférico (Imagem d). Em ponderações T1 verifica-se uma região central heterogênea geralmente hipointensa, seguida de uma região de moderado sinal (Imagem e).

Apesar da raridade destas lesões, a retração capsular é um achado frequente (56%)⁸ (Imagem e; f), colocando-se o diagnóstico diferencial com colangiocarcinoma, hepatocarcinoma, metástases colorretais, hemangioma e fibrose confluenta. O tratamento primário destas lesões inclui ressecção tumoral, transplante, quimioembolização e tratamento paliativo.⁹

Na doença irrisecável, nomeadamente com extenso acometimento hepático, o transplante hepático parece a melhor hipótese viável, com bons resultados a longo prazo.¹⁰

Foram publicados resultados benéficos da utilização de sorafenib³ e talidomida¹¹ na estabilização da disseminação da patologia com calcificação das lesões. As suas ações antiangiogénicas e antiproliferativas atuam na inibição do receptor e do próprio fator de crescimento endotelial (VEGF) expresso pelas células tumorais do HEH.

Conclusão

O HEH é uma entidade rara, com achados clínicos frustes à apresentação. A documentação destas raras lesões é essencial para o avanço imagiológico e terapêutico.

Os estudos imagiológicos sugerem metástases hepáticas ou lesões neoforativas primárias do fígado. Recentemente identificado, o “lollipop sign” é um achado imagiológico característico do HEH e que melhora a sua acuidade diagnóstica. O conhecimento do diagnóstico definitivo (histopatológico), conjuntamente com os estudos de imagem, permitem optar por terapêuticas antiangiogénicas ou, no caso de doença progressiva ou hepática irrisecável,

6. Madura C, Sacchidanand S, Barde NG, Biligi D. Epithelioid Hemangioendothelioma in a Child. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2013;6(4):232-5.

7. Alomari AI. The lollipop sign: a new cross-sectional sign of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Eur J Radiol*. 2006;59(3):460-4.

8. Gan LU, Chang R, Jin H, Yang LI. Typical CT and MRI signs of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Oncol Lett*. 2016;11(3):1699-706.

9. Marino IR, Todo S, Tzakis AG, Klintmalm G, Kelleher M, Iwatsuki S, et al. Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma with liver transplantation. *Cancer*. 1988;62(10):2079-84.

10. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW, Jr., Gordon RD, Esquivel CO. Immunosuppression and other nonsurgical factors in the improved results of liver transplantation. *Seminars in liver disease*. 1985;5(4):334-43.

11. Saleh F, Valderrama S, Nervi B, Rodriguez JC, Oksenberg D, Koch A, et al. Thalidomide for the treatment of metastatic hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a case report with a long term follow-up. *Annals of hepatology*. 2011;10(1):99-102.