

Hemangioendotelioma epiteliode hepático con metástasis pulmonares al debut y progresión lenta. Reporte de un caso con vigilancia activa

Fernando Vidal^{1,2}, Esther Rodríguez¹, Valentina Díaz^{1,2}, Ricardo Cartes-Velásquez^{1,2}, Hernán Carrillo-Bestagno^{1,2,*}.

Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma with Pulmonary Metastasis at Onset and Slow Progression. A Case Report with Active Surveillance

RESUMEN

El hemangioendotelioma epiteliode (EHE) es un sarcoma vascular extremadamente raro, con una incidencia estimada de 0,32 a 0,38 casos por millón de personas-año. Presentamos el caso de una mujer de 18 años con EHE metastásico de lenta progresión. La paciente presentó dolor abdominal persistente y acudió a urgencias en múltiples ocasiones sin recibir un diagnóstico definitivo. Tres años después, los estudios de imágenes evidenciaron múltiples lesiones hepáticas, y la biopsia confirmó el diagnóstico de EHE. Aunque se consideraron opciones terapéuticas como la resección quirúrgica y la quimioterapia, debido a la lenta progresión de la enfermedad y la ausencia de síntomas graves, se optó por un enfoque de vigilancia activa. Tras 26 meses de seguimiento, la paciente no presenta signos de progresión tumoral y mantiene una vida normal, con episodios esporádicos de dolor abdominal que responden al tratamiento sintomático. Este caso sugiere que la vigilancia activa puede ser una estrategia válida para el manejo del EHE en pacientes seleccionados, permitiendo evitar el sobretratamiento y las complicaciones asociadas a intervenciones médico-quirúrgicas agresivas.

Palabras clave: Espera Vigilante; Hemangioendotelioma Epiteliode; Sarcoma; Trasplante de Hígado.

ABSTRACT

Epithelioid hemangioendothelioma (EHE) is an extremely rare vascular sarcoma, with an estimated incidence of 0.32 to 0.38 cases per million

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Las Higueras. Talcahuano, Chile.

²Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

*Correspondencia: Hernán Carrillo Bestagno / hecarrillo@udec.cl

Financiamiento: El trabajo no recibió financiamiento.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 27 de noviembre de 2024.
Aceptado: 04 de marzo de 2025.

person-years. We present the case of an 18-year-old woman with slowly progressive metastatic EHE. The patient experienced persistent abdominal pain and sought emergency care on multiple occasions without receiving a final diagnosis. Three years later, imaging studies revealed multiple hepatic lesions, and a biopsy confirmed the diagnosis of EHE. Although therapeutic options such as surgical resection and chemotherapy were considered, an active surveillance approach was chosen due to the slow disease progression and the absence of severe symptoms. After 26 months of follow-up, the patient shows no signs of tumor progression and leads a normal life, with occasional abdominal pain responsive to symptomatic treatment. This case suggests that active surveillance may be a valid strategy for managing EHE in selected patients, allowing for the avoidance of overtreatment and the complications associated with aggressive medical-surgical interventions.

Keywords: Hemangioendothelioma, Epithelioid; Liver Transplantation; Sarcoma; Watchful Waiting.

El hemangioendotelioma epitelioides (EHE, por sus siglas en inglés) es un sarcoma vascular ultra raro, con una incidencia reportada que oscila entre los 0.32 a 0.38 casos por millón de personas-año^{1,2}. La mediana de edad al diagnóstico ha sido reportada en la quinta década de la vida, con un predominio femenino^{2,3}. En Chile, se reportó una serie de 17 años de biopsias de tumores hepáticos primarios malignos en que se pesquisarón 25 casos distintos del hepatocarcinoma y colangiocarcinoma, dentro de los cuales, cuatro casos correspondieron a EHE, con una edad promedio de 41 años (rango 27-50) y una distribución equitativa entre hombres y mujeres. En tres de estos casos, el diagnóstico fue incidental y la confirmación solo se logró mediante biopsia hepática. Los cuatro casos recibieron trasplante hepático⁴.

El EHE puede debutar en cualquier órgano del cuerpo humano, desde lesiones unifocales hasta metástasis locorregionales o sistémicas, siendo el compromiso metastásico al debut de alrededor del 50%^{1,5,6}. Como dato relevante, en

el 50% de los casos se comprueba un origen endotelial¹. La supervivencia global llega al 90% al año; 73% a los cinco años; y 62% a los 10 años^{2,6}. El cuadro clínico puede ser asintomático, siendo un hallazgo incidental en la mayoría de los pacientes^{8,10}. El síntoma más frecuente es el dolor ($\approx 40\%$), seguido de masa palpable (6-24%) y pérdida de peso (9%)^{6,7,8}.

El diagnóstico de EHE se apoya en la anatomía patológica e inmunohistoquímica (IHQ), empleando marcadores moleculares que lo diferencien de otras entidades vasculares, como angiosarcoma y hemangioma^{6,7,8}. Las imágenes secuenciales permiten valorar su dinámica de crecimiento y agresividad^{1,9}, aunque la definición de progresión radiológica puede resultar compleja en las presentaciones de evolución lenta^{9,10}.

No existe un régimen de tratamiento estándar debido a su rareza, pero se han explorado varias estrategias terapéuticas, incluyendo resecciones quirúrgicas o trasplante hepático. También se han considerado terapias ablativas y radioterapia. Menos utilizadas son las terapias sistémicas, dado

sus pobres resultados¹¹.

En este artículo, reportamos el caso de una paciente de 18 años con EHE hepático y metástasis pulmonares al debut. Sobresale su edad menor a las reportadas y su curso clínico de muy lenta progresión, que ha posibilitado un manejo conservador mediante seguimiento activo, evitando los posibles efectos adversos de las estrategias médico-quirúrgicas invasivas¹¹. El reporte se elaboró siguiendo las recomendaciones de la pauta CARE y la normativa del Comité Ético Científico del Servicio de Salud Talcahuano (Acta 61/2024), resguardando los datos sensibles de la paciente de acuerdo con las buenas prácticas clínicas y la normativa vigente del Hospital Las Higueras.

Descripción del caso

Paciente femenina, de 18 años de edad, sin antecedentes personales relevantes, solo antecedentes familiares de cáncer de cabeza y cuello en un tío materno y diabetes tipo 2 en el padre.

A los 15 años de edad comenzó a consultar en múltiples ocasiones en servicios de urgencias de su red asistencial debido a dolor abdominal, pirosis, náuseas y vómitos intermitentes, sin pérdida de peso. En todas las ocasiones, recibió tratamiento sintomático con buena respuesta. Fue estudiada con ecografía abdominal que resultó normal.

Tres años después, la sintomatología persistía sin cambios y, durante una consulta en urgencia, se pesquisó una masa palpable abdominal en la región epigástrica, por lo que se realizó una ecografía de pared abdominal que incidentalmente mostró hepatomegalia marcada con un parénquima hepático heterogéneo y pseudonodular, además de esplenomegalia. Se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis con contraste, revelando múltiples nódulos pulmonares sugerentes de diseminación secundaria junto a lesiones hepáticas masiformes, confluentes, que infiltraban el parénquima adyacente y alteraban los contornos hepáticos, que parecían de origen peritoneal y que se acompañaban con una discreta cantidad de líquido libre en la cavidad pélvica (Figuras 1 y 2). Se completó el estudio con una ecotomografía transvaginal que no mostró hallazgos patológicos en los ovarios.

Se realizó una biopsia hepática percutánea, cuyo análisis morfológico e IHQ confirmó la presencia de un tumor estromal de origen vascular, sugiriendo un EHE. En la evaluación por Oncología, la paciente se encontraba en estado ECOG 1, con hipertricosis, delgadez notable, adenopatías en ambas cadenas laterocervicales del cuello, hepatomegalia y sin ascitis clínica.

Se solicitó evaluación por el comité de trasplante hepático del centro de referencia y un estudio de secuenciación genética del tumor (Foundation One[®]) para la búsqueda de mutaciones en la vía VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) y PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) que permitieran tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (ITK). El resultado de la secuenciación no mostró mutaciones. El comité nacional de trasplante hepático concluyó que las lesiones pulmonares indicaban un EHE metastásico y que la paciente no era candidata a trasplante hepático. El comité oncológico local decidió optar por un seguimiento activo mediante imágenes secuenciales.

Luego de 26 meses de seguimiento, la paciente se encuentra en controles activos por Oncología, Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos, y Gastroenterología. Se ha mantenido en ECOG 1, con síntomas abdominales esporádicos caracterizados por dolor y náuseas. Los exámenes mantienen leve aumento de transaminasas y enzimas canaliculares, sin alteraciones significativas de otros sistemas. Se ha realizado seguimiento tomográfico cada 6 meses, manteniendo estabilidad de lesiones hepáticas y pulmonares, no encontrándose tampoco presencia de otras complicaciones.

Discusión

Como se ha documentado en la literatura y en otros reportes de casos, el EHE puede presentarse como una enfermedad indolente que progresa lentamente a lo largo de los años^{5,6,8,9}. El diagnóstico por imagen suele retrasarse aproximadamente 26,8 meses debido a la inespecificidad de los síntomas y la variabilidad en los hallazgos radiológicos¹², por lo que la demora de tres años en el diagnóstico del presente caso es coherente con lo previamente descrito. La ecografía abdominal

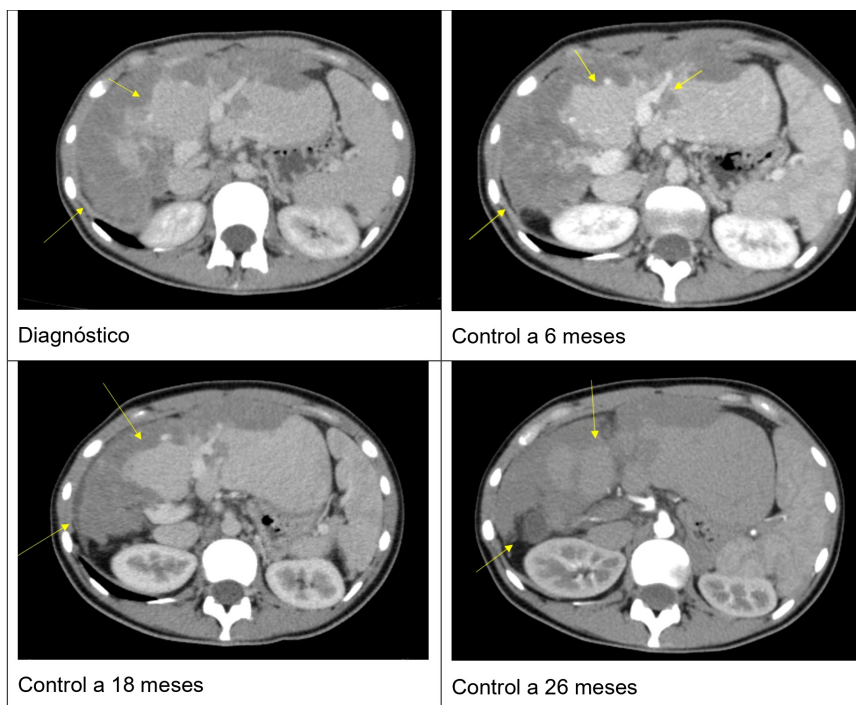


Figura 1: Vigilancia activa con control secuencial de imágenes de lesiones hepáticas.

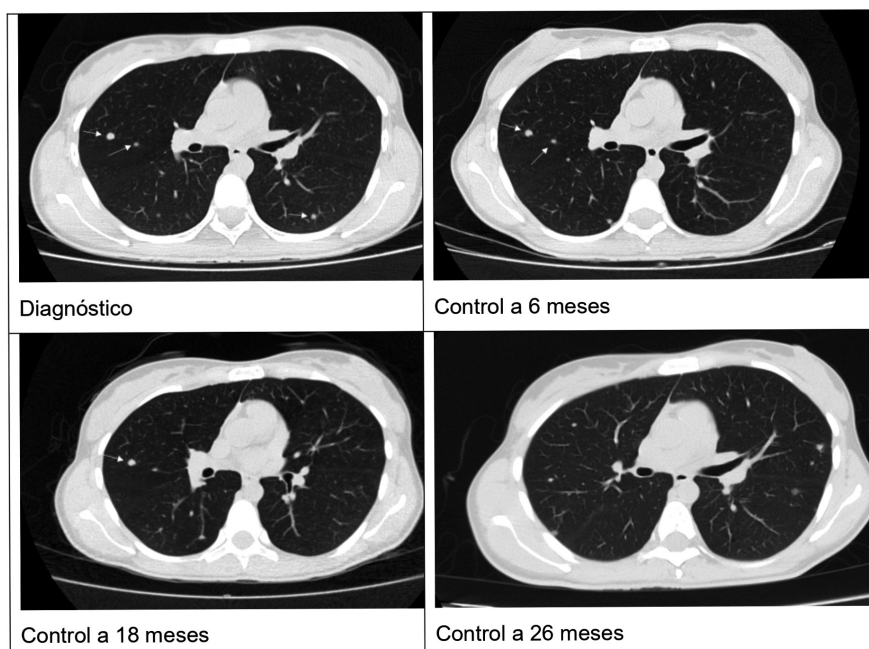


Figura 2: Vigilancia activa con control secuencial de imágenes de metástasis pulmonares.

puede revelar lesiones hipoeoicas múltiples, un hallazgo más frecuente en el EHE que en otros tumores hepáticos, aunque presenta limitaciones para caracterizar las lesiones¹³. En la TAC, el EHE suele localizarse en una región subcapsular, con retracción capsular y calcificaciones, pero su patrón de realce es variable, lo que dificulta su diferenciación de otras neoplasias hepáticas¹⁴. No obstante, en el presente caso, la ecografía no evidenció alteraciones, lo cual no concuerda con la aparición de síntomas relacionados con la presencia de las lesiones. Este retraso diagnóstico podría haber contribuido a la detección tardía de la enfermedad, cuando ya se habían desarrollado metástasis pulmonares.

El tratamiento de elección para el EHE unifocal es la cirugía, con el objetivo de lograr una resección completa con márgenes microscópicamente negativos^{1,6,15}. En casos de enfermedad focal o multifocal hepática sin compromiso metastásico, el trasplante hepático puede ser una opción viable, así también concuerda la Sociedad Chilena de Trasplante^{7,16}. En situaciones de enfermedad irreseccable y/o metastásica, la quimioterapia sistémica paliativa puede ser considerada, aunque no hay consenso sobre el esquema más adecuado^{6,9,16}. Para pacientes que no son candidatos a cirugía o presentan metástasis locorregionales o sistémicas asintomáticas, una de las recomendaciones es la vigilancia activa^{1,6}. Aunque esta es una práctica común en centros con experiencia y puede ser una opción válida si los recursos lo permiten¹, se asocia con una alta tasa de progresión, alcanzando el 88.9% de los casos en una mediana de 15.5 meses¹⁷.

En el caso presentado, se optó por la vigilancia activa en lugar de la cirugía inmediata, dada la presentación metastásica y la naturaleza oligosintomática de la enfermedad. Esta estrategia ha sido respaldada por varios comités de expertos^{1,6}, considerando que el EHE, al progresar extremadamente lento, podría no responder eficazmente a la quimioterapia debido a su lenta replicación celular^{7,8,18}. Aunque se realizó un estudio Foundation One[®] para evaluar alteraciones vía VEGF/PDGF y opciones de tratamiento con ITK, los resultados de estos son aun controversiales^{1,5,10}.

Con respecto a la decisión de vigilancia activa definida por un comité multidisciplinario, esta implica un seguimiento con imágenes y controles clínicos periódicos, requiriendo un compromiso tanto del centro de salud como del paciente. Así también es de tener en consideración que la realidad nacional actual no financia ningún tipo de tratamiento sistémico para esta neoplasia, así como son las quimioterapias o terapias dirigidas a vía VEGF/PDGF, por lo cual, en este caso y teniendo en cuenta lo anterior, un seguimiento activo con imágenes periódicas es una decisión médica razonable que pondera adecuadamente la relación riesgo/beneficio en el contexto actual de la paciente.

Es crucial que los equipos de salud, especialmente aquellos que no están vinculados a centros de referencia para sarcomas, estén sensibilizados ante enfermedades raras como el EHE. La comunicación estrecha entre diferentes áreas del centro de salud, junto con los centros de referencia y el paciente, es fundamental para un manejo adecuado y seguimiento efectivo de estas patologías raras.

Referencias

1. Stacchiotti S, Miah AB, Frezza AM, Messiou C, Morosi C, Caraceni A, et al. Epithelioid hemangioendothelioma, an ultra-rare cancer: a consensus paper from the community of experts. *ESMO Open*. 2021; 6(3): 100170.
2. Blay JY, Piperno-Neumann S, Watson S, Dufresne A, Valentin T, Duffaud F, et al. Epithelioid hemangioendothelioma (EHE) in NETSARC: The nationwide series of 267 patients over 12 years. *Eur J Cancer*. 2023; 192: 113262. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113262.
3. Paulson KG, Ravi V, Rubin BP, Park M, Loggers ET, Cramer LD, et al. Incidence, demographics, and survival of malignant hemangioendothelioma in the United States. *Cancer Med*. 2023; 12(14): 15101-15106.
4. Araneda G, Poniachik R, Freundlich A, Carreño L, Poniachik J. Tumores hepáticos primarios malignos no hepatocarcinoma ni colangiocarcinoma. *Rev Med Chile*. 2019; 147(6): 751-754.
5. Ajay PS, Tsagkalidis V, Casabianca A, Burchard PR, Melucci AD, Chacon A, et al. A review of hepatic epithelioid hemangioendothelioma- Analyzing patient characteristics and treatment strategies. *J Surg Oncol*. 2022; 126(8): 1423-1429.
6. Witte S, Weidema M, Kaal S, Versleijen-Jonkers Y, Flucke U, van der Graaf W, Desar I. The heterogeneity of Epithelioid Hemangioendothelioma (EHE): A case series

- and review of the literature with emphasis on treatment options. *Semin Oncol.* 2021; 48(2): 111-118.
7. Taheri N, Graham RP. How Molecular Discoveries Have Changed Liver Tumor Pathology: A Brief Review. *Arch Pathol Lab Med.* 2024; 148. DOI: 10.5858/arpa.2023-0099-RA.
 8. Cordier F, Hoorens A, Van Dorpe J, Creytens D. Pediatric vascular tumors of the liver: Review from the pathologist's point of view. *World J Hepatol.* 2021 Oct 27; 13(10): 1316-1327. DOI: 10.4254/wjh.v13.i10.1316.
 9. Xiong W, Wang Y, Ma X, Ding X. Multiple bilateral pulmonary epithelioid hemangioendothelioma mimicking metastatic lung cancer: Case report and literature review. *J Int Med Res.* 2020; 48(4): 1-5. doi: 10.1177/0300060520913148.
 10. Giovanardi F, Larghi Laureiro Z, Meo GA, Hassan R, Lai Q. The challenging surgical management of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: A narrative review. *Chin Clin Oncol.* 2022; 11(4): 27. doi: 10.21037/cco-21-139.
 11. Frenette C, Mendiratta-Lala M, Salgia R, Wong RJ, Sauer BC, Pillai A. ACG Clinical Guideline: Focal Liver Lesions. *Am J Gastroenterol.* 2024; 119(7): 1235-1271. doi: 10.14309/ajg.0000000000002857
 12. Thin LW, Wong DD, De Boer BW, Ferguson JM, Adams L, Macquillan G, et al. Hepatic epithelioid haemangioendothelioma: Challenges in diagnosis and management. *Intern Med J.* 2010; 40(10): 710-715. doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.02043.x.
 13. Xu Y, Chen K, Zhang Q, Tang Y, Xu B, Wang X, et al. Ultrasound findings of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: Comparison with other malignant hepatic tumors. *Abdom Radiol (NY).* 2024; 49(3): 762-773. doi: 10.1007/s00261-023-04126-2.
 14. Frenette C, Mendiratta-Lala M, Salgia R, Wong RJ, Sauer BC, Pillai A. ACG Clinical Guideline: Focal Liver Lesions. *Am J Gastroenterol.* 2024; 119(7): 1235-1271. doi: 10.14309/ajg.0000000000002857.
 15. Chen X, Wang Y, Che C, Shen C. An extremely rare case of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma. *Thorac Cancer.* 2023; 14(24): 2519-2522. doi: 10.1111/1759-7714.15051.
 16. Pérez AMR, Sanhueza BE, Hunter MB, Zapata LR, Muñoz TC, Rabagliatti BR, et al. Trasplante hepático. In: Sociedad Chilena de Trasplante, editor. *Guías Clínicas.* Santiago: Sociedad Chilena de Trasplante; 2009. p. 315-336
 17. Liu XL, Yang ZY. Outcomes of hepatic epithelioid hemangioendothelioma with different managements: A retrospective investigation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25(12): 4274-4282. doi: 10.26355/eurev_202106_26133. PMID: 34227062.
 18. Grimaldi C, de Ville de Goyet J, Bici K, Cianci MC, Callea F, Morabito A. The role of liver transplantation in the care of primary hepatic vascular tumours in children. *Front Oncol.* 2022; 12: 1026232. doi: 10.3389/fonc.2022.1026232.