

## Hemangioendotelioma epitelioides pulmonar. Reporte de un caso

MANUEL QUIROZ<sup>1,a</sup>, ÁLVARO UNDURRAGA<sup>2</sup>, RAFAEL MOYA<sup>3,a</sup>,  
CRISTINA FERNÁNDEZ<sup>4</sup>, KATIUSKA BEZARES<sup>4</sup>, VIRGINIA LINACRE<sup>5</sup>

### Lung epithelioid hemangioendothelioma. Report of one case

*Epithelioid hemangioendothelioma is a multifocal tumor that rarely metastasizes. It is difficult to diagnose, most often it is an incidental finding in young asymptomatic women. The radiologic pattern is heterogeneous. Histologic confirmation of Weibel-Palade bodies or immunohistochemistry based on specific tumor markers such as factor VIII and CD34 are the most important finding to confirm the diagnosis. We report a 21 years old woman Presenting with cough and dyspnea. A chest X ray was suggestive of tuberculosis. Sputum smears were negative for acid fat bacilli and the tuberculin test was negative. A chest CAT scan showed multiple nodular lesions. A surgical biopsy of the lesions confirmed the presence of a hemangioendothelioma. The patient was initially treated with prednisone and azathioprine without response. Thereafter, the patient is without treatment and without evidence of disease progression.*

(Rev Med Chile 2017; 145: 662-666)

**Key words:** Epithelioid Haemangioendothelioma; Lung Neoplasms; Weibel-Palade Bodies.

<sup>1</sup>Universidad de Chile, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Servicio Medicina Broncopulmonar, Instituto Nacional del Tórax. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Universidad de Chile, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Servicio Anatomía Patológica. <sup>5</sup>Servicio Cirugía Torácica, Instituto Nacional del Tórax. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Becario Cirugía general, Universidad de Chile.

Recibido el 15 de noviembre de 2016, aceptado el 13 de abril de 2017.

Correspondencia a:  
Manuel Quiroz Flores  
Dublé Almeyda # 2020,  
departamento 1208, Ñuñoa,  
Santiago, Chile.  
quirozflores.manuel@gmail.com

El hemangioendotelioma epitelioides (HEE) pulmonar es una enfermedad infrecuente, publicado por primera vez por Dail y Liebow en 1975<sup>1</sup>, quienes pensaron que se trataba de un carcinoma bronquioalveolar intravascular. En 1982 fue diferenciado del carcinoma bronquioalveolar por Weiss y Enzinger<sup>2</sup>.

Es una neoplasia endotelial de carácter multicéntrico de malignidad baja a intermedia. Afecta preferentemente pulmón, hígado y partes blandas. La presentación habitual es incidental en mujeres de edad media que presentan nódulos pulmonares únicos o múltiples. El diagnóstico imagenológico es complejo y deben descartarse enfermedades granulomatosas o metastásicas. La histología es similar al angiosarcoma y sarcoma epitelioides entre otros.

Las técnicas de microscopía electrónica empleadas por Weldon-Linne et al<sup>3</sup>, así como las técnicas de inmunohistoquímica mediante la de-

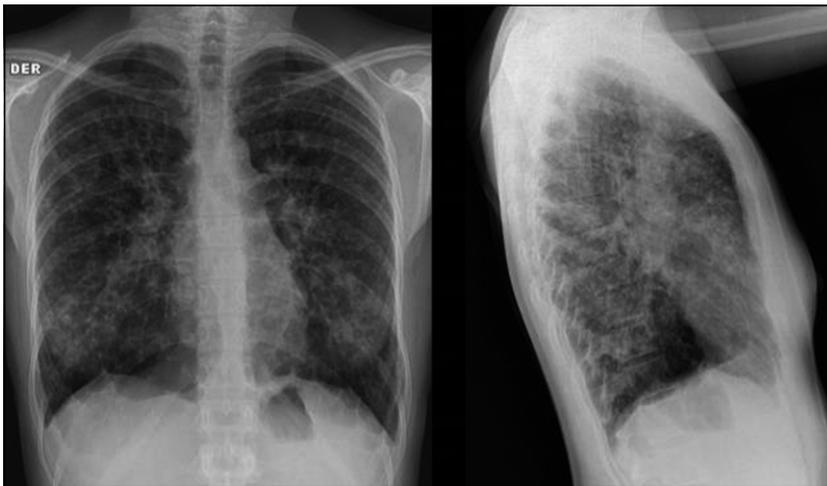
tección de marcadores tumorales específicos para factor VIII y CD34 han facilitado el diagnóstico<sup>4</sup>.

Presentamos un caso tratado en nuestro centro.

#### Presentación del caso

Mujer de 21 años previamente sana, no fumadora, sin antecedentes médicos familiares, presenta infecciones respiratorias bajas recurrentes, caracterizadas por tos productiva, expectoración muco-purulenta y disnea, por lo que se estudia con radiografía de tórax, la que se evidencian lesiones sugerentes de tuberculosis pulmonar (Figura 1). Por este motivo se deriva al Hospital San Juan de Dios en julio de 2009.

Se inicia estudio con perfiles hematológicos, bioquímicos y de coagulación los cuales no presentaban alteraciones. Se realizó baciloscopías de



**Figura 1.** Radiografía de tórax postero anterior y lateral que evidencia múltiples lesiones nodulares.

secreción bronquial, cultivo de Koch y prueba de tuberculina que resultaron negativos.

Con el objetivo de completar el estudio se realiza fibro broncoscopia que evidenció mucosa levemente congestiva, las biopsias demostraron escaso depósito de fibrina e histiocitos pigmentados intra-alveolares. El lavado bronquio-alveolar no demostró alteraciones.

La paciente se encontraba estable, con tos seca y disnea de grandes esfuerzos. Por lo que fue derivada al Instituto Nacional del Tórax para completar estudio.

Debido a las características clínicas y radiológicas se decide estudiar enfermedades reumatólogicas compatibles con esta presentación en una mujer joven, tales como la Granulomatosis de Wegener con afectación pulmonar y el síndrome de Churg Strauss; por lo que se solicitan anticuerpos antinucleares, anti citoplasma de Neutrófilos, anti DNA y anti ENA que resultan negativos.

Se planteó la posibilidad de una crioglobulinemia mixta, por lo cual, se solicitaron niveles de inmunoglobulinas y serología para virus de hepatitis C encontrando niveles normales de inmunoglobulinas y ausencia de anticuerpos anti VHC.

Considerando la posibilidad de una infección por hongos no pesquizada se midieron anticuerpos anti *Aspergillus fumigatus* que resultaron positivos con valor 0,841 U.A. (rango hasta 0,2 U.A.).

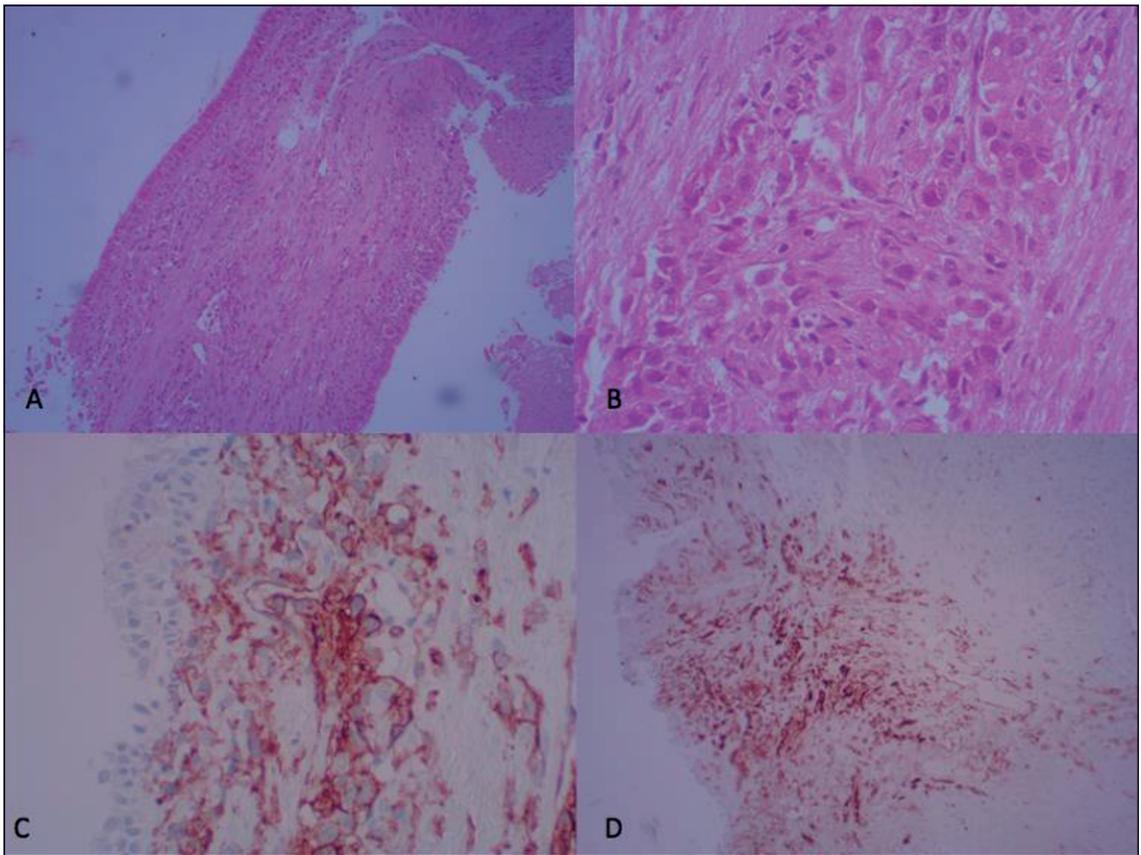
La positividad del *Aspergillus* no explicaba el cuadro en su totalidad, por lo que se decide investigar una posible enfermedad pulmonar difusa y

se solicita espirometría y difusión de monóxido de carbono (DLCO), que muestran CVF: 59%; VEF<sub>1</sub>: 46%; VEF<sub>1</sub>/CVF: 77%, DLCO: 70%.

Durante el período de estudio, progresaron los síntomas agregándose expectoración hemoptoica, sibilancias, baja de peso de 8 kilos en dos meses y progresión de la disnea. En este contexto se solicita tomografía computada de tórax (Figura 2) que evidencia múltiples lesiones nodulares de aspecto neoplásico. Se realiza nueva fibro broncoscopia (enero de 2010) que evidencia mucosa congestiva, se toman biopsias que informan descamación alveolar, macrófagos cargados de hemosiderina y presencia de infiltrado inflamatorio crónico moderado sin evidencia de granulomas.



**Figura 2.** Tomografía computada de tórax con contraste, se observan múltiples lesiones nodulares bilaterales de distribución difusa perivascular.



**Figura 3.** Hemangioendotelioma epiteliode. Mucosa respiratoria en cuyo estroma se identifica una proliferación celular sólida, dispuesta principalmente en nidos (A), compuesta por células de epitelioides, de citoplasma eosinófilo, algunos vacuolados, con núcleos normocrómicos, hendidos, sin actividad mitótica (B), rodeadas por un estroma en partes hialino y en partes mixoide. Las células neoplásicas presentan positividad difusa e intensa para CD34 (C) y CD31 (D).

Dado los hallazgos imagenológicos y alteraciones de la función pulmonar se decidió realizar biopsia pulmonar quirúrgica, la que se realizó vía toracoscópica, en febrero de 2010 sin incidentes.

La biopsia (Figura 3) mostró parénquima pulmonar de arquitectura parcialmente distorsionada, zonas nodulares que contienen proliferación vascular con células endoteliales atípicas. No se observan mitosis, el estudio se completó con inmunohistoquímica. Que demostró CD31+ y CD34+ en células endoteliales atípicas, Ki-67 positivo en 2% de células atípicas y S-100 y citoqueratina negativos. Estos hallazgos son concordantes con el HEE pulmonar.

Se presentó el caso al comité de enfermedades respiratorias y se decidió iniciar tratamiento con prednisona y azatioprina, inicialmente presentó

buena respuesta, sin embargo, luego de 5 meses fue mal tolerado (náuseas, vómitos y artralgias). Por lo cual se presenta nuevamente en comité de enfermedades respiratorias y se decide manejo expectante.

La paciente decide embarazarse luego de 1 año de tratamiento, acude a control y se realiza estudio funcional, evidenciando valores estables, por lo que se mantuvo en control estricto por broncopulmonar y alto riesgo obstétrico, logrando un embarazo de término sin incidentes con parto por cesárea.

Actualmente tiene 27 años, se ha mantenido con manejo expectante, cursa su segundo embarazo y asiste a control en forma regular, evidenciando la ausencia de progresión de las lesiones o deterioro funcional.

## Discusión

La prevalencia de esta entidad es cercana a uno en un millón de habitantes, existen cerca de 248 casos reportados en la literatura. La distribución según género es de 1:4 mayor en mujeres<sup>5-7</sup>.

Su etiología está aún en estudio, se asocia a moduladores de la angiogénesis y a la Proteína de Quimiotaxis de Monocitos 1, que serían necesarios para la proliferación tumoral, a su vez, Budousquie et al. describieron gran variedad de alteraciones clonales destacando translocación 7 y 22, translocaciones robertsonianas del cromosoma 14 y la pérdida del cromosoma Y<sup>8-10</sup>.

Actualmente se ha relacionado la infección por *Bartonella* (*B. henselae*, *B. quintana*, *B. bacilliformis*) al desarrollo de este tumor. Debido a su capacidad de causar infección intra-eritrocitaria e intra-endotelial prolongada e inducir la producción del factor de crecimiento vascular endotelial<sup>11</sup>.

La ubicación más frecuente del HEE es el hígado (21%), luego hígado y pulmón (18%), pulmón (12%) y hueso (14%). Es un tumor heterogéneo, puede ser multifocal, generando dificultad para determinar el tumor primario. En nuestro caso, la localización es pulmonar de disposición multifocal, no presenta diseminación, la que en estos casos ocurre por vía vascular, linfática o hacia la cavidad pleural, se han reportado casos de diseminación en hígado, piel, bazo y amígdalas<sup>12</sup>.

La presentación clínica en nuestro caso fue asociado a síntomas inespecíficos, inicialmente compatibles con infección respiratoria baja y luego presentó baja de peso, esto es infrecuente, ya que el diagnóstico en el 76% de los casos es incidental mediante una radiografía de tórax<sup>12,13</sup>.

El estudio con imágenes en HHE pulmonar, se basa en la radiografía y la tomografía computada que pueden mostrar múltiples nódulos bien definidos o con márgenes difusos. Los nódulos en general miden entre 1 a 2 cm. Se ubican principalmente en vasos bronquiales medianos y pequeños. El compromiso bilateral múltiple es la presentación más frecuente (60% de los casos), lo que es compatible con nuestro caso<sup>14-16</sup>.

El diagnóstico presuntivo de esta entidad se realiza por descarte, y es necesario un alto índice de sospecha luego de descartar los diagnósticos más frecuentes<sup>17</sup>.

El diagnóstico de certeza se hace con inmuno-

histoquímica utilizado CD31 que es un marcador endotelial específico de este tumor y CD34 que se encuentra en el 90% de los tumores de origen vascular<sup>15</sup>.

La sobrevida media (SM) en la afectación pulmonar es de 4,6 años (6 meses a 24 años)<sup>18</sup>. Los pacientes asintomáticos tienen una SM de 180 meses, mientras que en los sintomáticos que presentan hemorragia alveolar, hemoptisis, derrame pleural, baja de peso, anemia, localización en más de un órgano, edad mayor a 55 años, género masculino, y progresión de las lesiones, la sobrevida disminuye, encontrando como principal causa de muerte la insuficiencia respiratoria<sup>18</sup>.

Respecto al tratamiento, debido a lo infrecuente de esta entidad no existen directrices claras.

La indicación de cirugía está reservada a lesiones pequeñas y en número reducido, continuando el tratamiento con quimioterapia.

Se han utilizado diversos esquemas de quimioterapia entre ellos mitomicina C, 5-fluorouracilo, ifosfamida, ciclofosfamida, cisplatino y vincristina sin demostrar diferencias significativas<sup>19</sup>.

En pacientes con nódulos bilaterales el uso de Interferón 2a ha demostrado respuesta parcial o completa y en pacientes con enfermedad metastásica el uso de Interferón 2a asociado a interleukinas y retinoides ha logrado controlar la enfermedad.

En nuestro caso utilizamos corticoides y azatioprina que es uno de los esquemas de uso frecuente en pacientes con enfermedad extensa bilateral que no son candidatos a cirugía, en los cuales se logra disminuir la progresión, sin embargo, presentamos efectos adversos que limitaron su uso<sup>18</sup>.

La observación activa de estos pacientes también es una alternativa en asintomáticos o poco sintomáticos, y se han reportado casos de regresión espontánea de la enfermedad<sup>13</sup>.

El HEE es una entidad de difícil diagnóstico, sin consenso sobre el tratamiento y de evolución incierta, por lo que su diagnóstico y manejo son un reto para el equipo de salud.

## Referencias

1. Dail DH, Liebow AA. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am J Pathol* 1975; 78: 6-7.
2. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothe-

- lioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982; 50 (5): 970-81.
- Weldon-Linne CM, Victor TA, Christ ML, Fry WA. Angiogenic nature of the intravascular bronchioloalveolar tumor of the lung: an electron microscopic study. *Arch Pathol* 1981; 105 (4): 174-9.
  - Palomo-González MJ, Toledo-Coello MD, Pérez-Requena J, García-Gómez N, Añón-Requena MJ. Heman-gioendotelioma epitelioides de pulmón. Presentación de un caso con hemoptisis masiva. *Rev Esp Patol* 2002; 35 (3): 341-4.
  - Weiss SW, Ishac KG, Dail GH, Sweet DE, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diagn Pathol* 1986; 3: 259-87.
  - Lau K, Massad M, Pollak C, Rubin C, Yeh J, Wang J, et al. Clinical patterns and outcome in epithelioid hemangioendothelioma with or without pulmonary involvement. *Chest* 2011; 140 (5): 1312-8.
  - Radzikowska E, Szczepulska-Wójcik E, Chabowski M, Onisz K, Langfort R, Roszkowski K. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma-interferon 2-alpha treatment-case report. *Pneumol Allergol Pol* 2008; 76 (4): 281-5.
  - Gordillo GM, Onat D, Stockinger M, Roy S, Atalay M, Beck FM, et al. A key angiogenic role of monocyte chemoattractant protein-1 in hemangioendothelioma proliferation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287 (4): 866-73.
  - Boudousquie AC, Lawce HJ, Sherman R, Olson S, Magenis RE, Corless CL. Complex translocation (7;22) identified in an epithelioid hemangioendothelioma. *Cancer Genet Cytogenet* 1996; 92 (2): 116-21.
  - Mascarelli PE, Iredell JR, Maggi RG, Weinberg G, Breitschwerdt EB. Bartonella species bacteremia in two patients with epithelioid hemangioendothelioma. *J Clin Microbiol* 2011; 49 (11): 4006-12.
  - de Singly B, Pommaret E, Sailhan F, Coriat R. Colonic metastases of an epithelioid hemangioendothelioma: an unusual cause of periumbilical pain and weight loss. *Dig Liver Dis* 2011; 43 (5): 10-2.
  - Kitaichi M, Nagai S, Nishimura K, Itoh H, Asamoto H, Izumi T, et al. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Eur Respir J* 1998; 12 (1): 89-96.
  - Gherman CD, Fodor D. Epithelioid hemangioendothelioma of the forearm with radius involvement. Case report. *Diagn Pathol* 2011; 6: 120-4.
  - Kim SJ, Kim YC. Unusual extrahepatic metastasis to the soft tissue of the left cervical neck area from hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Hepatology* 2011; 54 (4): 1480-1.
  - Rest CC, Botton E, Robinet G, Conan-Charlet V, Bizais Y, Visvikis D. FDG PET in epithelioid hemangioendothelioma. *Clin Nucl Med* 2004; 29 (12): 789-92.
  - Miettinen M, Collan Y, Halttunen P, Maamies T, Vilkko P. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Cancer* 1987; 60 (10): 2471-5.
  - Teo SK, Chiang SC, Tan KK. Intravascular bronchioloalveolar tumor: a 20 year survival. *Med J Aust* 1985; 142 (3): 220-2.
  - Bagan P, Hassan M, Le Pimpec Barthes F, Peyrard S, Souilamas R, Danel C, et al. Prognostic factors and surgical indications of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: a review of the literature. *Ann Thorac Surg* 2006; 82 (6): 2010-3.
  - Dail DH, Liebow AA, Gmelich JT, Friedman PJ, Miyai K, Myer, et al. Intravascular, bronchiolar, and alveolar tumor of the lung (IVBAT). An analysis of twenty cases of a peculiar sclerosing endothelial tumor. *Cancer* 1983; 54 (3): 452-64.