

CARTAS AL EDITOR

Hemangioendotelioma epiteliode. Una neoplasia de comportamiento irregular

Sr. Editor: Se utiliza el término «epiteliode» para designar, entre otros, algunos tumores vasculares que tienen la peculiaridad de estar constituidos por células endoteliales grandes, con abundante citoplasma eosinófilo y márgenes bien definidos, que remedan las células epiteliales. El aspecto epiteliode del endotelio no comporta en sí ninguna connotación en lo referente al comportamiento biológico del tumor, pues existen neoplasias vasculares benignas con este tipo de células, como el hemangioma epiteliode, o malignas, como el angiosarcoma epiteliode. En una situación intermedia se encuentran los hemangioendoteliomas epitelioides (HEE), considerados neoplasias de bajo grado de malignidad, con histología también intermedia entre un hemangioma y un angiosarcoma. Su evolución clínica puede ser muy variable, existiendo algunos casos con un comportamiento muy agresivo^{1,2}. Además de la variabilidad del comportamiento clínico, su poca frecuencia y sus especiales características anatomopatológicas hacen que, en ocasiones, su diagnóstico y tratamiento resulten difíciles. A continuación presentamos el caso de un paciente con un HEE cuyo diagnóstico resultó enormemente dificultoso y que, además, presentó un curso clínico correspondiente a un tumor de elevada malignidad.

Varón de 65 años de edad, ex fumador, con historia de hiperreactividad bronquial y antecedentes de hipertensión arterial que trataba con IECA. Ingresó para estudio de un cuadro de empeoramiento del estado general, pérdida de 12 kg de peso, disnea y lumbalgia de carácter mecánico. En la exploración física no se apreciaban adenopatías ni otros signos patológicos. En la radiografía de tórax se observaba un patrón «en vidrio deslustrado» con engrosamiento pleural bilateral. En la broncoscopia y en el broncoaspirado (BAS) y lavado broncoalveolar (BAL) no se evidenciaron alteraciones. En una resonancia magnética de columna lumbar se apreciaban varias lesiones vertebrales en raquis dorsal y lumbosacro (fig. 1), así como en hueso ilíaco derecho, además de imágenes indicativas de metástasis costales. En una tomografía computarizada abdominal se apreciaban imágenes indicativas de metástasis hepáticas y lesiones líticas múltiples, también orientativas de metástasis. Los marcadores tumorales, CEA, alfa-fetoproteína y PSA, fueron normales, y se realizó un extenso estudio diagnóstico con gastroscopia, colonoscopia, y punción aspiración con aguja fina (PAAF) hepática, que no fue capaz de demostrar lesiones neoplásicas. Una primera PAAF ósea confirmó la presencia de una lesión maligna de difícil catalogación. El bloque celular de una segunda PAAF de la lesión ilíaca evidenció una proliferación celular distribuida en cordones o pequeños nidos inmersos en estroma mixoide. Las células eran de aspecto epiteliode, tenían núcleos redondeados con atipia leve y abundante citoplasma eosinófilo. Algunas de las células presentaban luces intracitoplasmáticas, y focalmente los cordones remedaban capilares primitivos. Las técnicas de inmunohistoquímica con los marcadores para células epiteliales, CEA, EMA y queratinas, resultaron negativas, y el estudio con marcadores para células endoteliales presentó positividad difusa con *Ulex europaeus* y focal con el factor VIII. El estudio ultraestructural, realizado a partir del bloque de parafina de la PAAF, acabó de confirmar el origen vascular de la neoplasia, ya que las células presentaban abundantes vesículas de pinocitosis, estaban rodeadas focalmente por membrana basal y contenían ocasionales cuerpos de Weibel-Palade. Se estableció entonces el diagnóstico de HEE, pero el curso clínico del enfermo resultó desfavorable, con desarrollo de fallo multiorgánico y fallecimiento a los 30 días del ingreso, sin poder iniciarse tratamiento de la enfermedad neoplásica.

El HEE es característicamente una neoplasia de bajo grado de malignidad, poco frecuente,

Fig. 1. RM de columna en la que se pueden apreciar varias imágenes vertebrales sugestivas de metástasis.

descrita inicialmente por Weiss y Enzinger³ en partes blandas y que afecta sobre todo a extremidades. Como afección visceral, las localizaciones más frecuentes son el hígado y el pulmón^{4,5}, donde, antes de demostrarse su origen endotelial, se le denominaba tumor bronquioloalveolar intravascular⁶. No obstante, puede presentarse en cualquier localización anatómica: cerebro, cavidad oral, estómago, mediastino, bazo, corazón y piel. La presentación ósea, ya sea como lesión única o multifocal, es una de las formas más frecuentes y plantea el diagnóstico diferencial fundamentalmente con las metástasis de adenocarcinomas por el aspecto vacuolado del citoplasma⁷. Recientemente, se reconoce que los casos con afección simultánea de tejidos blandos, hueso y localizaciones viscerales pueden ser más frecuentes de lo que se creía con anterioridad¹. En estos casos resulta difícil saber si esta afección multifocal representa multicentricidad o afección metastásica, aunque es probable que se trate de multifocalidad debido a la vasculocentricidad del tumor.

Desde las series iniciales el HEE ha mostrado una conducta variable, por lo que resulta difícil prever su comportamiento, ya que la correlación con las características histológicas es pobre, siendo frecuente que tumores morfológicamente poco agresivos acaben metastatizando¹. Uno de los temas más controvertidos con respecto a esta neoplasia es que, a pesar de ser considerada un tumor vascular de malignidad intermedia, existen algunos casos que, como el nuestro, tienen una evolución fatal^{6,8}. Los intentos de correlacionar los rasgos histológicos con la conducta del tumor no pa-

recen haber dado resultados satisfactorios⁶. La presencia de adenopatías, la afección pulmonar y pleural² y la afección simultánea visceral y ósea⁴ son signos de mal pronóstico. Nuestro caso, que tuvo un comportamiento muy agresivo, presentaba, además de múltiples lesiones óseas, imágenes hepáticas indicativas de metástasis y afección pulmonar. La capacidad de recurrencia local es del 13%, la de metastatización de 21 al 31% y la tasa de mortalidad del 13 al 17%¹. Si está localizado y es resecable, se intentará su extirpación. No es un tipo de tumor especialmente sensible a la radio o quimioterapia, aunque se ha empleado quimioterapia de combinación con mesna, doxorubicina, ifosfamida y dacarbicina (MAID) con alguna respuesta².

Dado este comportamiento, algunos autores opinan que el HEE debería considerarse una neoplasia vascular maligna, más que una neoplasia intermedia. Dada la mala evolución de este caso, creemos que, a pesar de que el diagnóstico de HEE no es el de un tumor muy agresivo, ante formas de presentación similares a la aquí expuesta habría que tener muy presente la posibilidad de un alto potencial maligno.

Agustín Urrutia, M.^a José Rego,
Isabel Ojanguren^a y Celestino Rey-Joly

Servicios de Medicina Interna y ^aAnatomía Patológica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona.

1. Mentzel T, Beham A, Calonje E, Katenkamp D, Fletcher C. Epithelioid hemangioendothelioma of skin and soft tissues: clinicopathological and immunohistochemical study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 363-374.
2. Kradin RL, Mark EJ. Case 6-2000. *N Engl J Med* 2000; 342: 572-578.
3. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma. A vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 970-981.
4. Demetris AJ, Minervini M, Raikov RB, Lee RG. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 263-270.
5. Poza A, Gordillo I, Relanzón SA, Hurtado N, Fernández P. Mujer joven oligosintomática. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 251-252.
6. Weldon-Linne CM, Victor TA, Christ ML, Fry WA. Angiogenic nature of the intravascular bronchioloalveolar tumor of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 174-179.
7. Kleer CG, Krishnan Uni K, McLeod RA. Epithelioid hemangioendothelioma of bone. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1301-1311.
8. Wold LE, Krishnan Uni K, Beabout JW, Ivins JC, Bruckman JE, Dahlin DC. Hemangioendothelial sarcoma of bone. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 59-70.

Papel etiopatogénico del virus de la hepatitis C en el síndrome antifosfolípido

Sr. Editor: Hemos leído con interés el trabajo de Romero Gómez et al¹ publicado recientemente en su Revista. En él, sus autores hallan una prevalencia elevada de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y los relacionan con la progresión de esta enfermedad, tanto desde el punto de vista de la fibrosis como de la función hepática. Así mismo, los autores apuntan dos mecanismos, la necrosis y la apoptosis, mediante los cuales la infección crónica por el VHC generaría la

TABLA 1

Características clínicas e inmunológicas de los pacientes con anticuerpos anti-VHC positivos

	Paciente 1	Paciente 2
Sexo	Mujer	Mujer
Diagnóstico	SAF primario	SAF asociado a LES
Clínica	IAM, ACV, trombocitopenia	TVP, epilepsia
Perfil inmunológico		
Anticoagulante lúpico	—	+
Anticuerpos anticardiolipina	IgG++ IgM+++	IgG— IgM—
Anticuerpos anti- β_2 -glucoproteína I	IgG— IgM+	IgG— IgM—
Anticuerpos antiprotrombina	IgG+ IgM+++	IgG— IgM—

SAF: síndrome antifosfolipídico; LES: lupus eritematoso sistémico; IAM: infarto agudo de miocardio; TVP: trombosis venosa profunda; ACV: accidente cerebrovascular.

aparición de estos anticuerpos. A la luz de estos datos, cabría preguntarse si el VHC desempeña un papel etiopatogénico en el desarrollo de anticuerpos antifosfolipídicos y, por tanto, en la aparición del síndrome antifosfolipídico (SAF). Recientemente, analizamos de forma prospectiva² la prevalencia de infección por VHC en una serie de 88 pacientes (78 mujeres y 10 varones con una edad media de 39 años) con SAF (54 tenían un SAF primario y 34 asociado a lupus eritematoso sistémico). Sólo dos pacientes (2,2%) fueron positivos para los anticuerpos anti-VHC. Ninguno de los dos presentaba signos clínicos ni bioquímicos de enfermedad hepática. Tampoco se detectó el ácido ribonucleico del VHC en el suero de ninguno de ellos. En la **tabla 1** se exponen las características clínicas e inmunológicas de ambos pacientes. La prevalencia de los anticuerpos anti-VHC en un grupo control de 200 donantes de sangre fue del 1%. Por tanto, la prevalencia de los anticuerpos anti-VHC en pacientes con síndrome antifosfolipídico es muy baja y, en todo caso, similar a la observada en los donantes de sangre en nuestra área. Además, la ausencia en el suero del ácido ribonucleico del VHC podría indicar infección pasada o la existencia de una viremia inferior a la sensibilidad de la técnica empleada (100 copias/ml). Aunque los anticuerpos antifosfolipídicos se detectan con frecuencia en pacientes con infección crónica por VHC³, nuestros resultados indican que la prevalencia de los anticuerpos anti-VHC es similar en pacientes con SAF y en la población general, dato que se ha confirmado por otros autores⁴. Todo ello apunta, por tanto, a que el VHC no tiene un papel determinante en la etiopatogenia del SAF.

Gerard Espinosa,
Francisco José Muñoz-Rodríguez,
Ricard Cervera y Josep Font

Unitat de Malalties Autoimmunes Sistèmiques.
Hospital Clínic. Barcelona. Institut d'Investigacions
Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

G. Espinosa está subvencionado por la beca 1999 FI 00684 CIRIT (Generalitat de Catalunya) (1999/2000).

1. Romero Gómez M, López Lacomba D, García-Díaz E, Guil A, Gutiérrez R, Otero MA et al. Prevalencia y significado clínico de los anticuerpos antifosfolipídicos en la hepatitis crónica por virus C. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 367-370.
2. Muñoz-Rodríguez FJ, Tàssies D, Font J, Reverter JC, Cervera R, Sánchez-Tapias JM et al. Prevalen-

- ce of hepatitis C virus infection in patients with antiphospholipid syndrome. *J Hepatol* 1999; 30: 770-773.
3. Prieto J, Yuste JR, Beloqui O, Civeira MP, Riezu JI, Aguirre B et al. Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: implication of hepatitis C virus as the cause of the antiphospholipid syndrome. *Hepatology* 1996; 23: 199-204.
 4. Mangia A, Margaglione M, Cascavilla I, Gentile R, Capucci G, Facciorusso D et al. Anticardiolipin antibodies in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2982-2987.

Sr. Editor: Coincidimos con los autores en que el virus de la hepatitis C no está implicado en la etiopatogenia del síndrome antifosfolipídico¹. En un estudio realizado en nuestra unidad, exploramos la existencia de infección por el virus C mediante serología (anti-VHC EIA-3) y detección de ARN-VHC (Amplicor-HCV-Monitor) en una serie de 27 pacientes con síndrome antifosfolipídico y 37 pacientes con fenómenos trombóticos sin anticuerpos antifosfolipídicos, encontrando infección por VHC en un único caso, lo que indica una prevalencia del 1,5%², similar a la detectada en la población general en nuestro medio. Además, a pesar de la detección de títulos altos de anticuerpos antifosfolipídicos en la hepatitis C, esto no se asocia al desarrollo de fenómenos trombóticos³, probablemente relacionado con el hecho de que en más de la mitad de los casos los anticuerpos anticardiolipinas son independientes de anti- β_2 -glucoproteína I. No obstante, no se ha realizado ningún estudio longitudinal que realmente defina el riesgo de padecer trombosis en pacientes con títulos altos de anticuerpos. Por otro lado, como planteábamos en el artículo publicado en *MEDICINA CLÍNICA*, el significado clínico de la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos en la hepatitis crónica por virus C está por dilucidar. Recientemente, se ha comunicado que los fosfolípidos oxidados⁴ podrían ser la diana sobre la que actúan estos autoanticuerpos, lo que avalaría la hipótesis del papel patogénico de la interacción entre los anticuerpos antifosfolipídicos y la lesión mediada por el estrés oxidativo^{5,6} en la progresión de la hepatitis crónica por el virus C. La demostración por inmunohistoquímica de estos anticuerpos⁷ en los diferentes estadios de la enfermedad hepática podría avalar esta hipótesis.

Manuel Romero Gómez

Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

1. Muñoz-Rodríguez FJ, Tàssies D, Font J, Reverter JC, Cervera R, Sánchez-Tapias JM et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with antiphospholipid syndrome. *J Hepatol* 1999; 30: 770-773.
2. Romero Gómez M, Melguizo I, Suárez E, López Lacomba D, Marchante I, Grande L et al. Interacción entre los anticuerpos antifosfolipídicos y la infección crónica por virus C. *Gastroenterol Hepatol* 1999; (Supl 1): 81.
3. Dalekos GN, Kistis KG, Boumba DS, Voulgari P, Zervou EK, Drosos AA et al. Increased incidence of anti-cardiolipin antibodies in patients with hepatitis C is not associated with aetiological link to anti-phospholipid syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 67-74.
4. Mottaran E, Rolla R, Vay D, Parodi M. Oxidized phospholipid are the target of antiphospholipid antibodies associated with alcoholic liver disease. *Hepatology* 1999; 30: A435.
5. Farinati F, Cardin R, De Maria N, Della Libera G, Marafin C, Lecis E et al. Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 449-456.
6. Boya P, De la Pena A, Beloqui O, Larrea E, Conchillo M, Castelruiz Y et al. Antioxidant status and glutathione metabolism in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31: 808-814.
7. Chamley LW, Pattison NS, McKay EJ. Elution of anticardiolipin antibodies and their cofactor β_2 -glycoprotein 1 from placenta of patients with a poor obstetric history. *J Reprod Immunol* 1993; 25: 209-220.

Hemiasomatognosia izquierda probablemente inducida por imipenem

Sr. Editor: La aparición de trastornos neurológicos, sobre todo crisis comiciales, secundarias a la administración de betalactámicos y carbapenemes, como el imipenem, es un hecho conocido pero infrecuente¹. Se describe el caso de un paciente afectado de enfermedad de Hodgkin, que presentó, 14 días después de un trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos, una crisis parcial simple en forma de hemiasomatognosia izquierda atribuible al imipenem.

Varón de 18 años de edad, sin antecedentes patológicos de interés, diagnosticado en marzo de 1998 de enfermedad de Hodgkin, variedad esclerosis nodular en estadio III-A, con masa mediastínica voluminosa. Recibió tratamiento con cuatro ciclos de quimioterapia tipo COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbina y prednisona), sin respuesta, por lo que se administró ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina), del que recibió tres ciclos, que se siguieron de radioterapia tipo mantle (44 Gy), con lo que se consiguió una respuesta completa de la enfermedad. En agosto de 1999, se detectó recidiva de la enfermedad (ganglionar y en médula ósea), por lo que se administraron cuatro ciclos de ESHAP (etopósido, citarabina, cisplatino y prednisona), seguidos de un trasplante autogénico de progenitores hemopoyéticos, que se acondicionó con BEAC (BCNU, etopósido, citarabina y ciclofosfamida). Se infundieron 2,53 × 10⁶ células CD34/kg. El cuarto día, el paciente presentó fiebre, con urocultivo positivo para *Enterococcus* spp., por lo que se instauró tratamiento con imipenem (500 mg/6 h, i.v.) y ampicilina (1 g/24 h, i.v.). Este último fármaco se retiró al séptimo día, al haber desaparecido la fiebre e iniciarse la recuperación de la cifra de granulocitos. A los 9 días de iniciado el tratamiento con imipenem, el paciente presentó bruscamente una hemiasomatognosia izquierda, que se acompañaba de una ligera confusión temporopacial, sin otros hallazgos en la exploración neurológica. La tomografía computarizada y la resonancia magnética cerebral fueron normales. En ese momento, los únicos fármacos que recibía el enfermo eran imipenem, omeprazol y fluconazol. Se suspendió el imipenem, y el cuadro se resolvió por completo en 12 h. El electroencefalograma realizado a las 48 h del episodio fue normal.