

Esclerosis hepatoportal y angiosarcoma hepático: una asociación infrecuente y una posible etiología común

C. Sanz-García, A. Matilla-Peña, O. Nogales-Rincón, O. Núñez-Martínez y G. Clemente-Ricote

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

RESUMEN

La esclerosis hepatoportal es una enfermedad caracterizada por la fibrosis de la íntima de la vena porta y de sus ramas, que conduce al desarrollo de hipertensión portal presinusoidal. A continuación describimos el caso de una paciente de 58 años de edad, diagnosticada de esclerosis hepatoportal idiopática, que ingresó en nuestro servicio por presentar un deterioro de la función hepática, con un rápido empeoramiento clínico y el desarrollo de un fallo multiorgánico. El estudio de la necropsia demostró la presencia de un angiosarcoma hepático difuso con metástasis esplénicas. La paciente no presentaba antecedentes de exposición a sustancias de riesgo para el desarrollo de esclerosis hepatoportal ni angiosarcoma hepático en su entorno laboral y doméstico. El desarrollo de un angiosarcoma hepático sobre una esclerosis hepatoportal es un hecho excepcional a pesar de que ambas enfermedades poseen una posible etiología común.

HEPATOPORTAL SCLEROSIS AND LIVER ANGIOSARCOMA: AN INFREQUENT ASSOCIATION WITH A POSSIBLE COMMON ETIOLOGY

Hepatoportal sclerosis is characterized by fibrosis of the intima of the portal vein and its branches leading to the development of presinusoidal portal hypertension. We describe the case of a 58-year-old woman with idiopathic hepatoportal sclerosis, who was admitted to our service due to impairment of liver function, with rapid clinical worsening and finally the development of multiorgan failure.

Autopsy showed a diffuse liver angiosarcoma with splenic metastases. The patient had no history of domestic or occupational exposure to substances involved in the development of hepatoportal sclerosis or liver angiosarcoma. The deve-

lopment of liver angiosarcoma in a patient with hepatoportal sclerosis is exceptional, even though both diseases may have a common etiology.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis hepatoportal (EHP) es una entidad de etiología no conocida, que se caracteriza por el engrosamiento fibroso de la íntima de la vena porta y de sus ramas, lo que condiciona el desarrollo de hipertensión portal presinusoidal. Generalmente, sólo produce síntomas relacionados con la hipertensión portal, como hiperesplenismo, gastroenteropatía hipertensiva o hemorragia por varices esofagogastricas. La función hepática no suele sufrir deterioro con la progresión de la enfermedad, y la hemorragia por varices esofágicas es la principal causa de mortalidad en estos pacientes^{1,2}. Su asociación con el desarrollo de neoplasias hepáticas es infrecuente. El angiosarcoma hepático es un tumor de baja incidencia, que suele desarrollarse en varones a partir de la séptima década de la vida. Ciertos factores de riesgo específicos han sido identificados en una gran proporción de sujetos; la mayoría de ellos son sustancias industriales que contaminan el ambiente, como el cloruro de vinilo, aunque otras se han utilizado como fármacos, como las sales de arsénico y el sulfato de torio^{3,4}. Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de EHP que desarrolló un angiosarcoma hepático.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 58 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 1 y diagnosticada de EHP a raíz de un episodio de hemorragia digestiva por varices esofágicas 3 años antes. Dicho diagnóstico se realizó a partir de criterios hemodinámicos y una biopsia hepática compatible (fig. 1). Mantuvo una función hepática normal hasta su ingreso actual, sin episodios de descompensación de su hepatopatía ni recidiva hemorrágica, y llevó a cabo una profilaxis secundaria con nadolol. No presentaba otros antecedentes médicos de interés. Ingresó a causa de cuadro de dolor abdominal difuso tipo cólico asociado con una ictericia progresiva y un síndrome constitucional de 3 meses de evolución. A la exploración física se encontraba afebril, estable hemodinámicamente y sin datos de encefalopatía hepática. Asimismo, presentaba una ictericia cutáneomucosa muy manifiesta y un abdomen distendido, doloroso a la palpación en

Correspondencia: Dr. G. Clemente-Ricote.

Sección de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.

Correo electrónico: gclemente.hgugm@salud.madrid.org

Recibido el 7-2-2005; aceptado para su publicación el 28-4-2005.

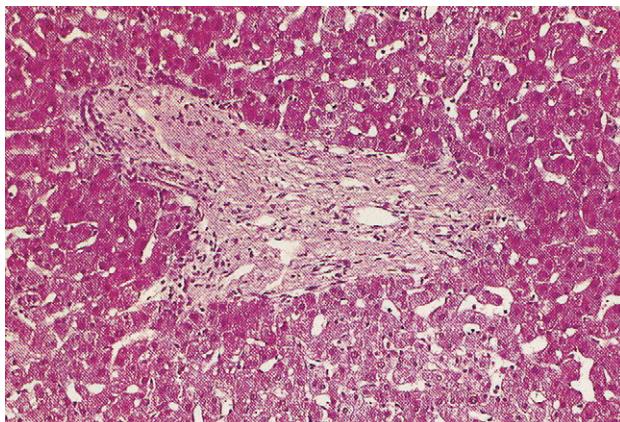


Fig. 1. Biopsia hepática en la que se observa un engrosamiento fibroso de espacios porta sin datos de necrosis ni fenómenos inflamatorios asociados.

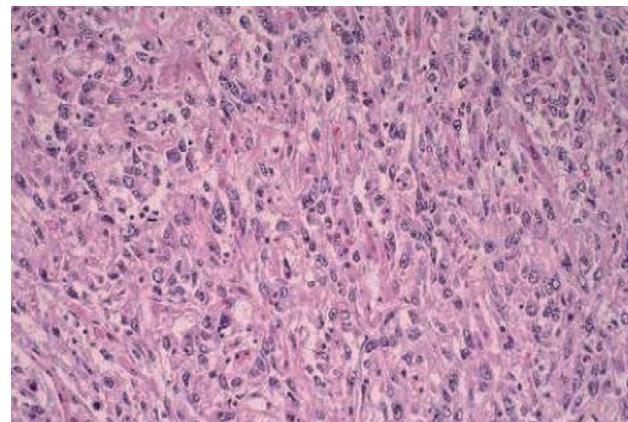


Fig. 3. Imagen microscópica de angiosarcoma hepático con tinción de hematoxilina-eosina. Las células tumorales se disponen en trabéculas sólidas e infiltrativas. Las células neoplásicas poseen un abundante citoplasma eosinófilo y grandes núcleos y nucléolos. Son frecuentes las hemorragias intratumorales e infiltrados de neutrófilos.

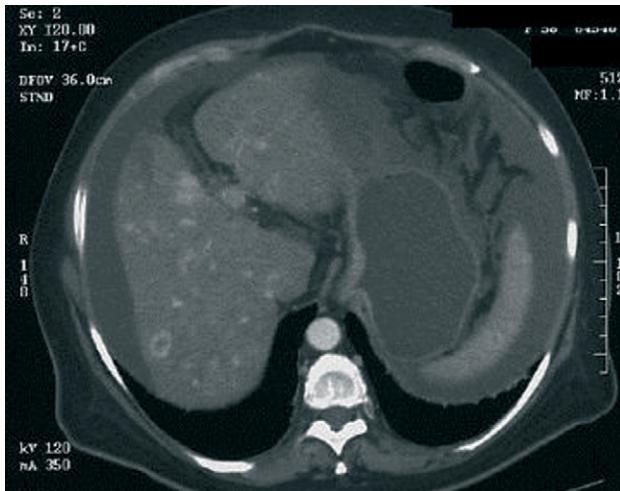


Fig. 2. Tomografía computarizada abdominal. Lesiones ocupantes de espacio hipervasculares en fase arterial de carácter inespecífico, aunque sugieren una etiología tumoral.



Fig. 4. Portografía de un paciente con esclerosis hepatoportal. Aumento del calibre de la vena porta con escasas ramificaciones portales.

ambos hipocondrios, sin datos de irritación peritoneal y con semiología de ascitis leve. Analíticamente, al ingreso destacaba una notable colestasis con citolisis y deterioro leve de la coagulación (bilirrubina total 18,2 mg/dl, GOT 103 U/l, GPT 50 U/l, fosfatasa alcalina 390 U/l, LDH 631 U/l, e INR 1,91). Se realizó una ecografía abdominal a fin de aclarar el origen de la ictericia que puso de manifiesto múltiples nódulos hepáticos sólidos sugestivos de hepatocarcinoma multicéntrico, además de datos que sugerían la presencia de hipertensión portal y ascitis; la vena porta y las suprahepáticas eran permeables. La alfafetoproteína sérica no se hallaba elevada. Dichas lesiones se confirmaron mediante una tomografía computarizada (TC) abdominal (fig. 2) como lesiones ocupantes de espacio hipervasculares, que no superan los 20 mm de diámetro. Ante los datos clínicos, analíticos y radiológicos se planteó un diagnóstico diferencial con un hepatocarcinoma multicéntrico y metástasis hasta focos de hiperplasia nodular regenerativa, por lo que se programó la punción-aspiración de una de las lesiones hepáticas a fin de aclarar el diagnóstico. Dicha punción no llegó a realizarse debido a un deterioro drástico de la situación clínica de la paciente durante los días siguientes, en que presentó un fracaso renal, una neumonía bilateral con insuficiencia respiratoria y un shock refractario. Al séptimo día de ingreso tuvo lugar el fallecimiento de la paciente. Se realizó una necropsia, que determinó la presencia de un angiosarcoma hepático multifocal con metástasis esplénicas (fig. 3).

DISCUSIÓN

La EHP se caracteriza por un incremento de la presión en la vena porta y sus ramas en ausencia de cirrosis, debido a la fibrosis de la íntima y sus ramificaciones¹. Frecuentemente, no se identifica una etiología, aunque hay evidencias acerca de la posible implicación de algunos tóxicos, como las sales de arsénico, el sulfato de torio, el cloruro de vinilo, el sulfato de cobre y el aceite causante del síndrome tóxico². Su diagnóstico se realiza mediante los siguientes procedimientos: *a*) un estudio hemodinámico hepático y una portografía que demuestren un gradiente portosinusoidal, elevado con escasas ramificaciones portales y un aumento del calibre de la vena porta en ausencia de trombosis (fig. 4), y *b*) una biopsia hepática con engrosamiento fibroso de espacios porta, sin datos de cirrosis, necrosis o fenómenos inflamatorios (fig. 1)¹. Clíni-

camente, la función hepática suele estar conservada, sin que se produzca un empeoramiento con la progresión de la enfermedad. Habitualmente, sólo aparecen síntomas relacionados con la hipertensión portal, como trombopenia secundaria a hiperesplenismo y hemorragia por varices esofagogástricas o por gastropatía hipertensiva. Es muy poco frecuente el desarrollo de ascitis. La menor supervivencia que presentan estos pacientes, estimada en torno al 90% a los 10 años respecto de la población general, se debe al riesgo incrementado de hemorragia por varices esofagogástricas^{1,2}. Sin embargo, se han descrito algunos casos de fallo hepático, probablemente debido a una atrofia del parénquima hepático secundaria a una mala perfusión portal⁵, hecho que llegamos a considerar como diagnóstico diferencial asumiendo que las lesiones encontradas en las pruebas de imagen no fueran neoplásicas, sino nódulos de regeneración, que también pueden presentar un comportamiento hipervasculares en una TC.

Varios autores han sugerido que algunas de las lesiones histológicas de la esclerosis hepatoportal, como la hiperplasia de células sinusoidales, podrían desembocar en el desarrollo de un angiosarcoma⁶⁻⁸. A pesar de ello, no se ha encontrado una asociación clara entre la EHP idiopática y las complicaciones neoplásicas. Aunque si la EHP se desarrolla de forma secundaria a tóxicos que han sido implicados en su génesis, que a su vez son reconocidos carcinógenos, hay un incremento del riesgo de algunos tumores hepáticos no claramente determinado⁹⁻¹². Sólo hemos encontrado publicados 6 casos de sujetos con EHP que desarrollaron un angiosarcoma hepático: 2 casos en pacientes a quienes se había administrado tratamiento con sales de arsénico^{9,13} y 4 casos en los que el único antecedente de interés había sido una exposición al cloruro de polivinilo¹⁴.

El angiosarcoma hepático es una neoplasia muy poco frecuente (el 2% de las neoplasias primarias de hígado). Se desarrolla principalmente en varones en la séptima década de la vida, y es 4 veces más frecuente en los varones que en las mujeres^{3,4}. Su diagnóstico tiene lugar normalmente en fases avanzadas de la enfermedad al presentar una sintomatología inespecífica, como dolor en el hipocondrio derecho, síndrome constitucional, distensión abdominal o, de forma menos frecuente, ascitis o insuficiencia hepática rápidamente progresiva¹⁵. Dicho cuadro sintomático se ajusta al que mostraba nuestra paciente al ingreso. Las metástasis tienen lugar en el 20-60% de los pacientes. El pulmón, los huesos y las glándulas suprarrenales son los lugares más comunes⁹. Sólo hemos encontrado 2 casos de metástasis esplénicas de angiosarcoma hepático descritos con anterioridad al de nuestra paciente^{9,16}. Se diagnostica mediante pruebas de imagen, como la ecografía, que en ocasiones no detecta las formas difusas del tumor, y la TC abdominal con contraste intravenoso, que muestra nódulos hipercaptantes en fase arterial; aunque sólo la histología mediante técnicas de inmunohistoquímica ofrece un diagnóstico definitivo¹⁷. El tratamiento es quirúrgico¹⁸. El mal pronóstico del angiosarcoma hepático se debe a su detección habitualmente en estadios avanzados, y la supervivencia media es inferior a 6 meses desde el momento del diagnóstico¹⁵. Se han identificado una serie de factores de riesgo específicos en un 40% de los sujetos

afectados por un angiosarcoma hepático, principalmente el sulfato de torio (Thorotrast), las sales de arsénico y de cobre, el cloruro de vinilo y los esteroides androgénicos, que también se han relacionado con la EHP. La latencia de su efecto carcinogénico puede alcanzar los 20 años^{3,4}. De acuerdo con esto, las 2 principales enfermedades que presentaba la paciente de nuestro caso (EHP y angiosarcoma hepático) podrían compartir un mismo agente medioambiental desencadenante, aunque no se consiguió demostrar un contacto de esta paciente, a lo largo de su vida, con las sustancias que se consideran potencialmente causantes de ambas entidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso S, Bañares R, Barrio J, Rincón D, Núñez O, Álvarez E, et al. Utilidad diagnóstica del estudio hemodinámico hepático en la esclerosis hepatoportal. *Gastroenterol Hepatol*. 2001;24:473-7.
2. Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, Casadevall N, Cadrelan JF, Lebrel D, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut*. 2003;51:275-80.
3. Salgado M, Sans M, Forns X, Bruguera M, Castells A, Navasa M, et al. Hepatic angiosarcoma: a report of a case associated with arsenic salts and a review of the literature. *Gastroenterol Hepatol*. 1995;18:132-5.
4. Neshiwat LF, Friedland ML, Schorr-Lesnick B, Feldman S, Glucksman WJ, Russo RD Jr. Hepatic angiosarcoma. *Am J Med*. 1992;93:219-22.
5. Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Idiopathic portal hypertension and its pathology. *Semin Liver Dis*. 2002;22:59-72.
6. Popper H, Thomas LB, Telles NC, Falk H, Selikoff YJ. Development of hepatic angiosarcoma in man induced by vinyl chloride, thorotrast and arsenic. Comparison with cases of unknown etiology. *Am J Path*. 1978;92:349-69.
7. Falk H, Thomas LB, Popper H. Hepatic angiosarcoma associated with androgenic-anabolic steroids. *Lancet*. 1979;2:1120-3.
8. Thomas LB, Popper H, Berk PD, Selikoff Y, Falk H. Vinyl-chloride induced liver disease. *N Engl J Med*. 1975;292:17-22.
9. Duenas C, Pérez-Alvarez JC, Busteros JI, Sáez-Royuela F, Martín-Lorente JL, Yuguero L, et al. Idiopathic portal hypertension and angiosarcoma associated with arsenical salts therapy. *J Clin Gastroenterol*. 1998;26:303-5.
10. Centeno JA, Mullick FG, Martínez L, Page NP, Giba H, Longfellow D, et al. Pathology related to chronic arsenic exposure. *Environ Health Perspect*. 2002;110 Suppl 5:883-6.
11. Zafrani ES, Von Pinaudeau Y, Dhumeaux D. Drug-induced vascular lesions of the liver. *Arch Intern Med*. 1983;143:495-502.
12. Valla D, Benhamou JP. Drug-induced vascular and sinusoidal lesions of the liver. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1988;2:481-500.
13. Oshimoto H, Sayito S, Makita F, Matsumoto T, Konaka K, Takehara K, et al. A case of hepatic angiosarcoma associated with idiopathic portal hypertension. *Nippon Shokakibyo Zasshi*. 1996;93:573-7.
14. Lee FI, Smith PM, Bennet B, Williams DMJ. Occupationally related angiosarcoma of the liver in the United Kingdom 1972-1994. *Gut*. 1996;39:312-8.
15. Molina E, Hernández A. Clinical manifestations of primary hepatic angiosarcoma. *Dig Dis Sci*. 2003;48:677-82.
16. Casado M, Aguirre A, Rodríguez JM, et al. Angiosarcoma hepático con metástasis esplénicas. *Rev Esp Enferm Dig*. 1994; 85:51-4.
17. Koyama T, Fletcher JG, Johnson CD, Kuo MS, Notohara K, Burgart LJ. Primary hepatic angiosarcoma: findings at CT and MR imaging. *Radiology*. 2002;222:667-73.
18. Poggio JL, Nagorney DM, Nascimento AG, Rowland C, Kay P, Young RM, et al. Surgical treatment of adult primary hepatic sarcoma. *Br J Surg*. 2000;1500-5