

# Hemangioendotelioma epitelioides

MARIER HERNÁNDEZ PÉREZ,<sup>1</sup> ALBERTO PANIZ MONDOLFI<sup>2</sup>

---

### Resumen

Originalmente descrito por Weiss y Enzinger en 1982, el hemangioendotelioma epitelioides (HEE) es un tumor de linaje vascular, cuyo origen se asienta a partir de células endoteliales, ubicándose dentro del espectro de lesiones vasculares epitelioides. El hemangioendotelioma epitelioides primario de piel es muy raro. En el presente trabajo presentamos de manera concisa los aspectos más relevantes desde el punto de vista clínico, histopatológico y molecular, así como al diagnóstico diferencial con otras entidades desde el punto de vista histológico. A pesar de su comportamiento, considerado por muchos de grado intermedio, en nuestra opinión, es necesaria una evaluación exhaustiva de la extensión de las lesiones cutáneas con el fin de detectar a tiempo su potencial extensión sistémica.

### Epithelioid hemangioendothelioma

#### Abstract

Originally described by Weiss and Enzinger in 1982, epithelioid hemangioendothelioma (EHE) is an unusual vascular tumor of endothelial cell origin that belongs to the epithelioid vascular tumor spectrum. Primary cutaneous EHE is a very rare entity. Herein, we discuss the most relevant clinical, histopathologic and molecular findings, as well as the differential diagnoses for these tumors from a histopathological standpoint. Despite its apparent intermediate grade behavior, detection of skin lesions should lead to a complete assessment of the extension of the disease to detect any potential systemic involvement. angiosarcoma.

El Hemangioendotelioma epitelioides es un tumor cuyo origen se asienta a partir de la expansión neoplásica clonal de células derivadas del endotelio vascular.<sup>1-3</sup> Habitualmente exhibe un potencial metastásico superior a otras lesiones neoplásicas clasificadas dentro del espectro de las lesiones vasculares epitelioides cutáneas.<sup>1-2</sup> Aproximadamente 30 % de los pacientes corren riesgo de desarrollar metástasis a ganglios linfáticos regionales o a distancia (incluyendo metástasis óseas, hepáticas y pulmonares); sin embargo, la tasa de mortalidad no supera el 50 %.<sup>1</sup>

Inicialmente descrita por Weiss y Enzinger en 1982 como una entidad intermedia entre un hemangioma o hemangioendotelioma benigno y un angiosarcoma de bajo grado<sup>4</sup>, hasta la fecha, muchos de sus aspectos biológicos, así como sus atributos fisiopatológicos, permanecen pobremente comprendidos. Por lo general el tumor se encuentra íntimamente relacionado a una estructura vascular, generalmente una vena<sup>5</sup>, cuya oclusión puede originar síntomas obstructivos tipo edema y tromboflebitis.<sup>4-5</sup> Un aspecto importante desde el punto de vista de su patogénesis, lo constituye el hecho de que los HEH cutáneos, a diferencia de sus contrapartes en otros tejidos, suelen exhibir un patrón de crecimiento infiltrante y más agresivo.<sup>2</sup>

---

1 Departamento de Dermatopatología, Miraca Life Sciences Research Institute / Tufts Medical Center, Boston, MA, USA.

2 Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio, Hospital Internacional, Barquisimeto, Lara, Venezuela.

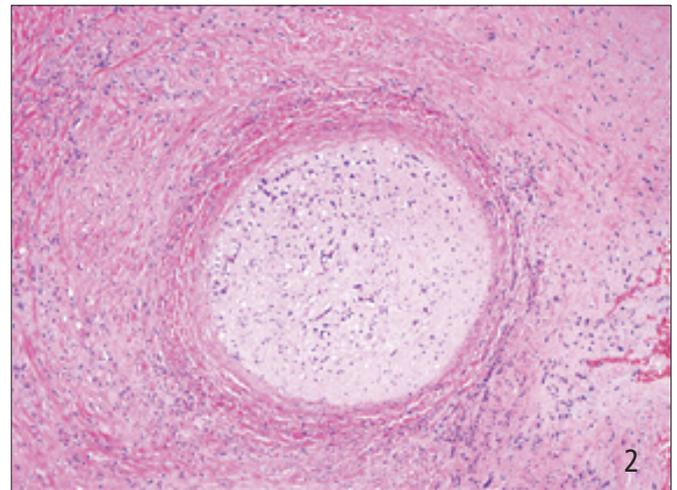
Desde la óptica clínica, el HEE suele presentarse en piel como una lesión solitaria (aunque también múltiple)<sup>6</sup>, generalmente dolorosa con tendencia a comprometer tanto a tejidos blandos como estructuras óseas subyacentes.<sup>2-3,6</sup> Usualmente tiende a afectar las extremidades inferiores y superiores, mas comúnmente en la adultez (con predominio durante las tercera y cuarta décadas de la vida) y sin preferencia de genero.<sup>1,7,8</sup> Las lesiones puramente cutáneas pueden localizarse en una variedad de sitios anatómicos tales como extremidades, cuero cabelludo, región ano-genital, tórax, cabeza y cuello<sup>1-2,7</sup>, e incluso comprometer la mucosa oral.<sup>9</sup> Desde el punto de vista de sus manifestaciones cutáneas, dichas lesiones suelen exhibir, en su mayoría, un patrón de crecimiento exofítico presentándose desde nódulos dérmicos asintomáticos hasta pápulas o placas escoriadas hipopigmentadas o eritematosas, acompañadas o no de edema circundante.<sup>1-2, 10</sup> El dolor suele ser descrito como severo y sus atributos frecuentemente como "de tipo quemante", hiperestésico y acompañado de hiperhidrosis por hiper-reactividad simpática refleja.<sup>7</sup>



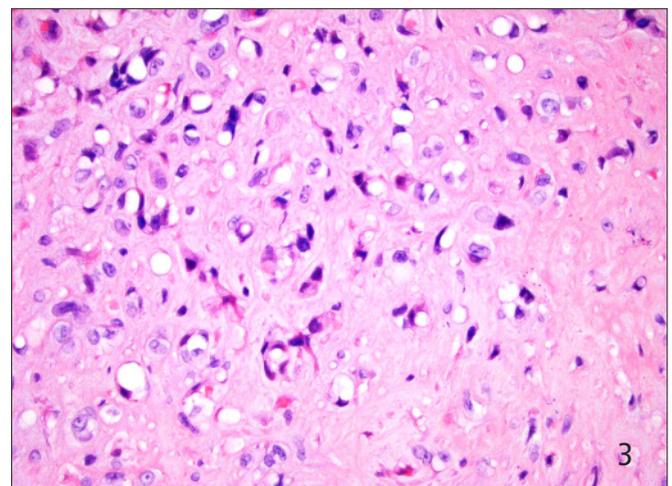
**Figura 1.** Hiperplasia epidérmica reactiva con proliferación nodular dérmica subyacente (Hematoxilina y Eosina 4x).

Entre los aspectos histopatológicos de este tumor destaca el que suele ser una lesión nodular bien circunscrita<sup>2,5,8</sup> conformada por células endoteliales, las cuales exhiben una apariencia

epiteliode con un aspecto fusiforme-ovalado y blando.<sup>2-5, 7</sup> Los núcleos suelen exhibir un aspecto vesicular con o sin atipia y nucleolos discretos (Figura 1). En cuanto a la disposición arquitectural, dichas células suelen disponerse de manera de cadenas cortas, cordones, o nidos compactos.<sup>2-5</sup> Suelen exhibir una expansión centrifuga hacia los tejidos blandos circundantes y penetrar paredes vasculares de venas de mediano y largo calibre<sup>4-7</sup> (Figura 2). Otro aspecto característico lo constituye el estroma mixo-hialino o condroide,<sup>7</sup> en el cual, incluso, puede evidenciarse elementos de osificación.<sup>10-11</sup> Los elementos vasculares en el HEE no suelen ser obvios y por lo general son muy discretos, presentándose en forma de pequeños canales vasculares delineados por células endoteliales cuboides.<sup>1-2</sup> Sin embargo, una clave esencial que ayuda a revelar su origen endotelial es la presencia de pequeñas vacuolas intracitoplásmicas contentivas de eritrocitos, dando nombre a las características "células vesiculares"<sup>1-2</sup> (Figura 3 y 4).

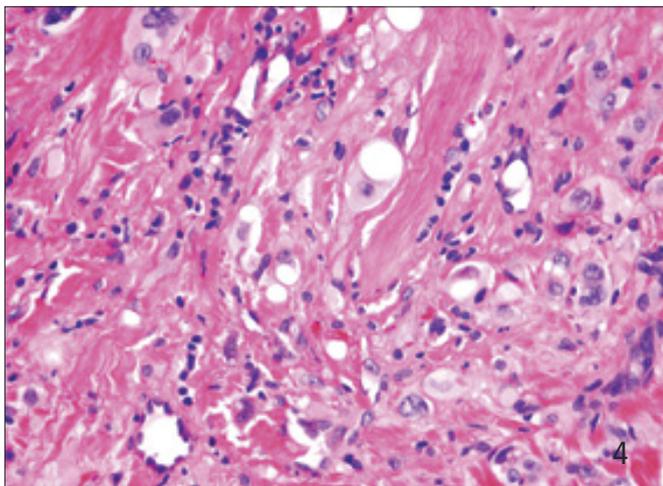


**Figura 2.** Nótese que la lesión dérmica parece emanar de un vaso de largo calibre rodeado de una proliferación de células endoteliales incluidas en un estroma mixo-hialino (Hematoxilina y Eosina 20x).

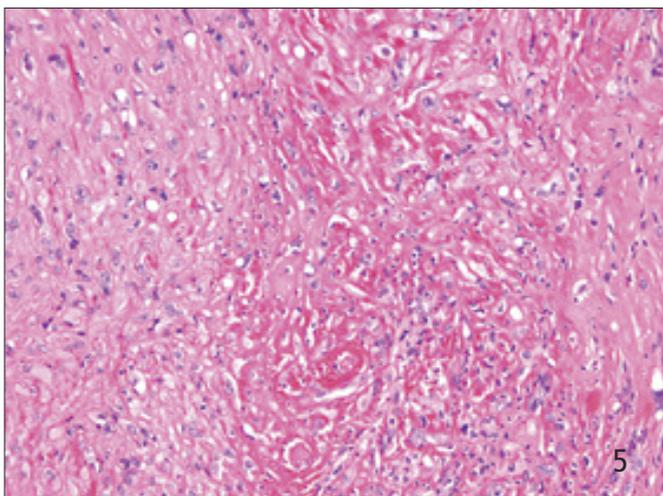


**Figura 3.** Los detalles celulares revelan una apariencia epiteliode con vacuolas intracitoplásmicas (Hematoxilina y Eosina 40x).

Es importante destacar que elementos tales como la presencia de atipia citológica, un recuento mayor (>) de 1 mitosis por 10 campos de alta potencia, necrosis, y diferenciación fusiforme focal (con > de 6 mitosis por 10 campos de alta potencia), sugieren un carácter maligno respecto a la naturaleza del tumor.<sup>10</sup> (Figura 5)

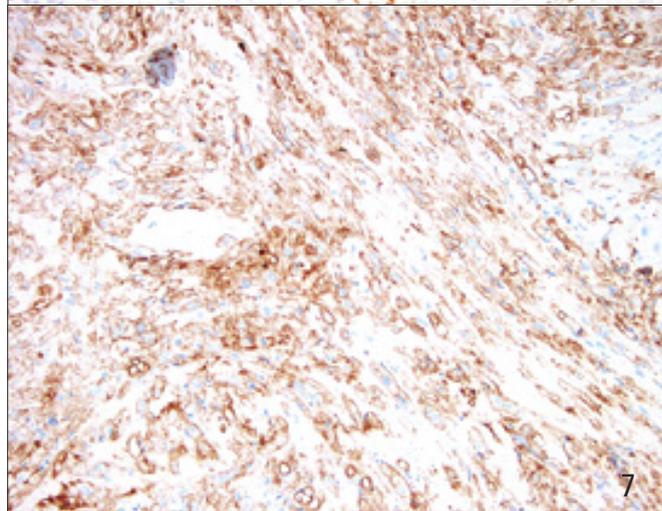
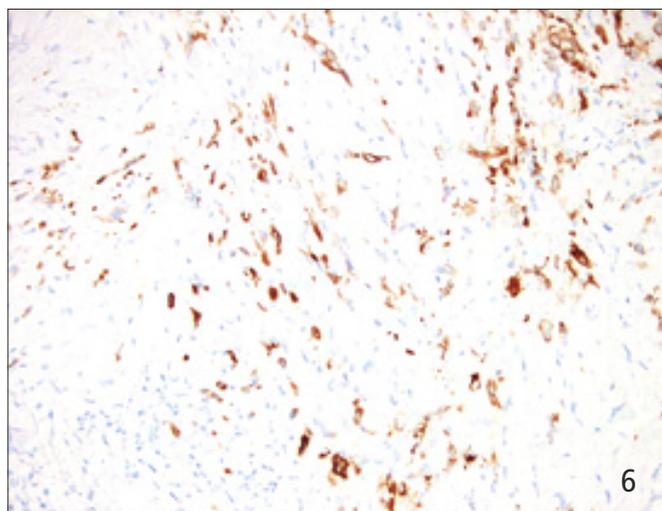


**Figura 4 .** Detalle de las vacuolas intracitoplásmicas (Hematoxilina y Eosina 40X).



**Figura 5.** Evidencia de necrosis focal (Hematoxilina y Eosina 20x), el cual es uno de los elementos sugestivos de comportamiento agresivo.

Desde el punto de vista histoquímico el HEE exhibe inmunoreactividad a marcadores endoteliales tales como CD31, CD34, FLI-1 y factor de von Willebrand,<sup>2,10</sup> así como reactividad variable a la lectina *Ulex europaeus* y al antígeno epitelial de membrana (EMA).<sup>7,10</sup> De igual manera suele ser positivo a la expresión de pan-queratinas<sup>7,12</sup> y la tinción de reticulina suele revelar un andamiaje de fibras de reticulina alrededor tanto de células epiteliales como de agregados celulares.<sup>7</sup> (Figuras 6 y 7)



**Figura 6.** Inmunoreactividad positiva a la keratina tipo II citoesquelética 7 (CK7) (Hematoxilina y Eosina 20x).

**Figura 7.** Inmunoreactividad positiva al marcador endotelial CD34 (Hematoxilina y Eosina 20x).

El diagnóstico diferencial incluye otras lesiones vasculares epitelioides cutáneas tales como el hemangioma epiteliode, la angiomasosis bacilar, el nódulo angiomasoso epiteliode cutáneo y lesiones francamente malignas como el angiosarcoma epiteliode.<sup>10,13</sup> Una arquitectura lobular con canales vasculares bien formados y un infiltrado inflamatorio eosinofílico con presencia de pericitos inmunoreactivos a actina musculo liso específica (SMA) sugieren más bien el diagnóstico de un hemangioma.<sup>10</sup> Otras entidades reactivas tal y como la angiomasosis bacilar (proliferación vasoformativa con fondo neutrofílico), e incluso entidades como la hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia deben ser consideradas.<sup>7,10,13</sup> Lesiones de pequeño tamaño, bien circunscritas y sin evidencia de pleomorfismo o atipia citológica sugieren la posibilidad de un nódulo

angiomatoso epitelioides cutáneo, el cual es considerado una posible variante del hemangioma epitelioides.<sup>13</sup> La presencia de múltiples células endoteliales atípicas, con mitosis, necrosis y canales vasculares irregulares e infiltrantes sugieren el diagnóstico de angiosarcoma epitelioides.<sup>7,10</sup> Otras entidades que deben incluirse dentro del diagnóstico diferencial son mioepitelioma, sarcoma epitelioides, melanoma maligno, tumor cutáneo mixto, condrosarcoma mixto extra esquelético, liposarcoma mixto y carcinomas metastásicos.<sup>1,10</sup>

La impronta molecular del HEE incluye la presencia de translocaciones equilibradas que sugieren un reacomodo distintivo para esta entidad. La primera translocación descrita en dos casos y luego confirmada en un subsecuente trabajo inclusivo de una serie de casos fue la translocación t(1;3)(p36.3;q25).<sup>14,15</sup> Estudios posteriores que buscaban identificar el producto de fusión génica han demostrado la presencia de la fusión WWTR1-CAMTA1, la cual, como es bien sabido juega un rol importante en procesos de oncogénesis, y a su vez sirve como potencial blanco y herramienta diagnóstica mediante el uso de hibridación fluorescente in situ (FISH) y PCR en transcripción reversa para el diagnóstico de este tumor.

El abordaje terapéutico del HEE es quirúrgico procurando siempre amplios márgenes debido a su naturaleza infiltrativa. Aun cuando el tratamiento adyuvante con quimioterapia o radioterapia no se recomienda debido a su aparente comportamiento de "bajo grado"; la escisión de adenopatías regionales sí es recomendada puesto que constituyen los sitios más frecuentes de metastatización de estos tumores.<sup>1</sup> Sin embargo, en nuestra experiencia estos tumores no deben ser subestimados, ya que algunos casos suelen comportarse de manera muy agresiva, requiriendo un monitoreo cercano de los pacientes con el fin de detectar a tiempo posibles recidivas o metástasis.

### Referencias

- 1 Bolognia JL [Ed]. *Dermatology*. 2da Edición. Mosby Elsevier. España 2009.
- 2 Mentzel T, Beham A, Calonje E, y col. Epithelioid hemangioendothelioma of skin and soft tissues: clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 363-374.
- 3 Quante M, Patel NK, Hill SK, y col. Epithelioid hemangioendothelioma presenting in the skin: a clinicopathologic study of eight cases. *Am J Dermatopathol* 1998; 20: 541-546.
- 4 Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma. A vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 970-982.
- 5 Weiss SW, Ishak KG, Dail DH, y col. Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diagn Pathol* 1986; 3: 259-287.
- 6 Bollinger BK, Laskin WB, Knight CB. Epithelioid hemangioendothelioma with multiple site involvement. Literature review and observations. *Cancer* 1994; 73: 610-615.
- 7 Barnhill RL [Ed]. *Dermatopathology*. 3ra Edición. Mc Graw Hill Medical. China 2010.
- 8 Polk P, Webb JM. Isolated cutaneous epithelioid hemangioendothelioma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 1026-1028.
- 9 Chi AC, Weathers DR, Folpe AL, y col. Epithelioid hemangioendothelioma of the oral cavity: report of two cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 717-724.
- 10 Cassarino D [Ed]. *Neoplastic Dermatopathology*. 1ra Edición. Amirsys Publishing Inc. Canada 2012.
- 11 Kiryu H, Hashimoto H, Hori Y. Ossifying epithelioid hemangioendothelioma. *J Cutan Pathol* 1996; 23: 558-561.
- 12 Miettinen M, Fetsch JF. Distribution of keratins in normal endothelial cells and a spectrum of vascular tumors: implications in tumor diagnosis. *Human Pathol* 2000; 31: 1062-1067.
- 13 Solís-García E, Segura-Sánchez JM, Rodríguez-Enríquez B, y col. Nódulo angiomatoso epitelioides cutáneo. Variante superficial y extrafacial de hemangioma epitelioides? *Rev Esp Patol* 2006; 39: 59-62.
- 14 Mendlick MR, Nelson M, Pickering D, y col. Translocation t(1;3)(p36.3;q25) is a nonrandom aberration in epithelioid hemangioendothelioma. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 684-687.
- 15 Woelfel C, Liehr T, Weise A, y col. Molecular cytogenetic characterization of epithelioid hemangioendothelioma. *Cancer Genet* 2011; 204: 671-676.
- 16 Errani C, Zhang L, Sung YS, y col. A novel WWTR1-CAMTA1 gene fusion is a consistent abnormality in epithelioid hemangioendothelioma of different anatomic sites. *Genes Chromosomes Cancer* 2011; 50: 644-653.



# Dermatología Venezolana

Órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Dermatología Médica, Quirúrgica y Estética

## DERMATOLOGÍA VENEZOLANA NUEVA ETAPA

[www.revistadermatologivenezolana.org](http://www.revistadermatologivenezolana.org)