

ИНФАНТИЛЕН ХЕМАНГИОЕНДОТЕЛИОМ НА ЧЕРНИЯ ДРОБ. СЛУЧАЙ ОТ ПРАКТИКАТА И ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.

¹ Дребов Р., ² Ис. Христозова, ¹ П. Мутафчиева, ¹ Ог. Бранков, ² Ир. Влахова

¹ УМБАЛСМ „Н.И.ПИРОГОВ“, ² СБАЛДОХЗ – София

Ключови думи: инфантилен хемангоендотелиом, чернодробни съдови тумори, чернодробна резекция

Адрес за контакти: доц. Д-р Росен Дребов, Клиника по детска хирургия,

„Тотлебен“ № 21, София 1606. E-mail: r_drebov@yahoo.com

INFANTILE HEMANGIOENDOTHELIOMA OF THE LIVER.

CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

¹ Drebov R., ² Is. Christosova, ¹ P. Mutafchieva, ¹ Og. Brankov, ² Ir. Vlachova

¹ УМНАТНЕМ “N.I. Pirogov” - Sofia, ² Children oncohematologic hospital - Sofia

Key words: infantile hemangioendothelioma, liver vascular tumor, liver resection

Abstract

Infantile hemangioendothelioma of the liver (**IHEL**) is a neoplasm with origin from the vessel's endothelium and sometimes can have a fatal prognosis. Correct diagnosis is based on the findings from imaging methods but usually is difficult. In the clinical practice were introduced different treatment methods, depending on the confusing in the terminology and classifications. The choice of the treatment is varying from clinical observation to conservative, invasive radiological or surgical procedures.

The aim of this study is to discuss the misdiagnosis of **IHEL**, to revise the data from literature to clarify contemporary pathogenesis, classification and treatment algorithm and to offer the own theory of pathogenesis.

Material and methods: the case of the 17th days old child with diagnosed abdominal tumor that is estimated on the base of clinical and the imaging findings as a huge congenital suprarenal neuroblastoma. The tumor markers were negative and chemotherapy was started with a very good tumor reducing effect. The atypical left liver lobectomy was performed in the age of four months. The late results are very good.

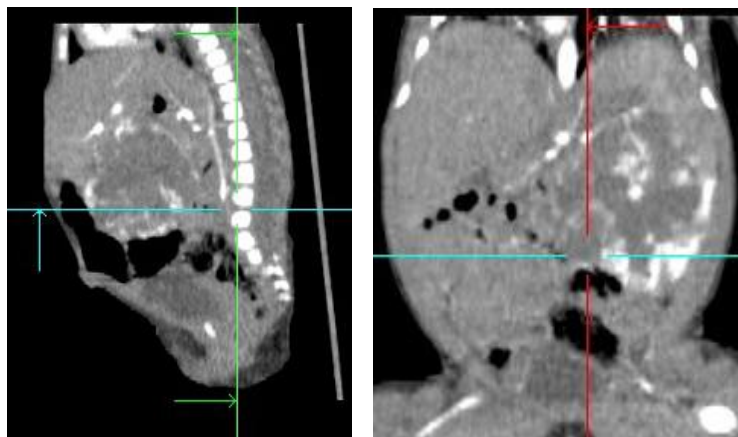
Discussion: we analyzed the experience in the literature and our opinion. On this base we offer the rational theory of pathogenesis and diagnostic - treatment algorithm.

Conclusion: contemporary multidisciplinary approach to **IHEL** is the main requirement for the optimal diagnostic and treatment results. The diagnostic and treatment algorithm depends on the dynamics in the clinical findings and the multidisciplinary assessment. Sometimes the misdiagnosis may can leads to a good result but the using of modern system of clinical algorithm is most important.

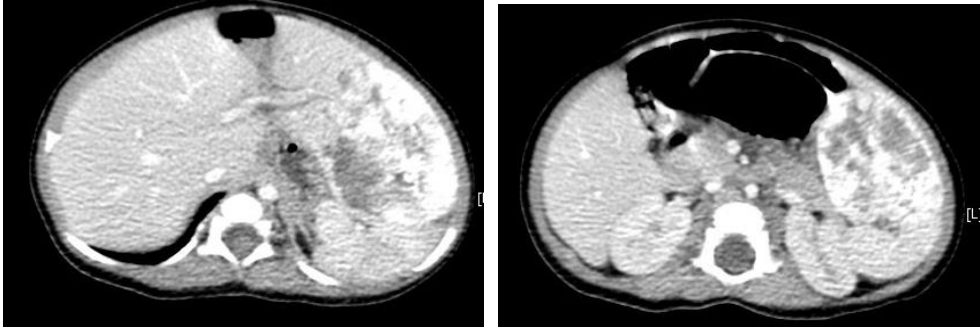
Увод. Инфантилният хемангиоендотелиом (**ИХЕ**) е съдов тумор с потенциално фатално протичане, произхождащ от мезенхимната тъкан и локализиран обикновено в черния дроб (**ИХЕЧД**) [6]. Правилната диагноза се базира на образните методи, като отдиференцирането от други тумори, характерни за ранната възраст е трудно. В практиката е прилагана разнообразна диагностично - лечебна тактика, във връзка с разминаването в терминологията и класификациите. Изборът ѝ варира между клинично наблюдение, консервативно лечение, интервенционални инвазивни рентгенологични процедури или открита оперативна намеса.

Цел: Да се представи рядък клиничен случай на **ИХЕЧД**, при който е проведена химиотерапия с добър клиничен ефект. С оглед изясняване на диагностично – лечебни проблеми в подобни случаи да се направи литературен преглед за актуализиране на съвременната терминология, класификация и диагностично – лечебния алгоритъм.

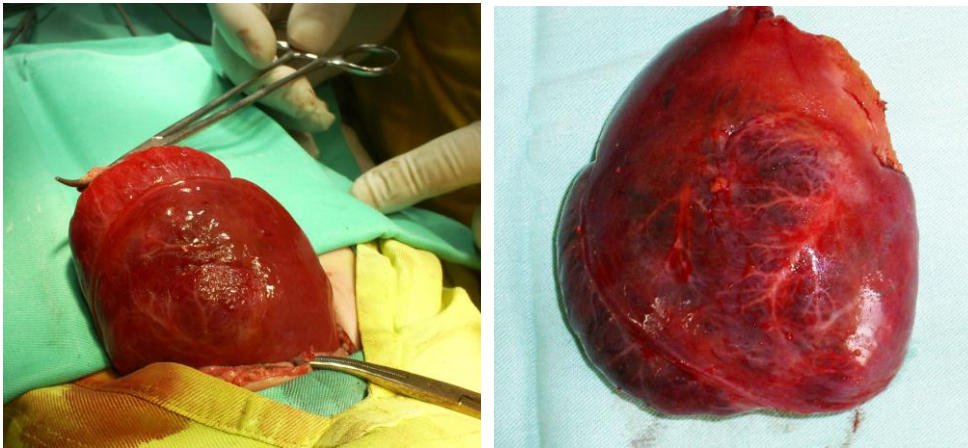
Материал и методи: Клиничен случай: В. А. Л. на възраст 4 мес. И.З.№:3120/01.02.2011 - касае се за дете на посочената възраст, което по повод установена след раждането туморна формация в корема е хоспитализирано през месец октомври 2010, на седемнадесет дневна възраст в нашата клиника. Родено е със секцио cezареа, от II бременност и раждане, с протичане на бременността на фона на болестта на Хашимото, диабет, бактериурия, с тегло – 2450 гр., оценка по Апгар на 1/5, 5/6., анемия и тромбоцитопения, поставено на кислородотерапия След проведени изследвания – ултразвуково(**УЗИ**) – находката е - в ляв горен квадрант на корема – туморна формация с размери 43X66, с нехомогенна структура, **добре кръвоснабдена**, слезка и бъбрек в ляво – компримирани. Компютърна томография(**КТ**) – голяма **добре кръвоснабдена** туморна формация в ляв горен квадрант на корема, преминаваща и в дясно, с компресия на горния полюс на бъбрека, изместване на чревни бримки в дясно, границата с далака е нерязка, няма отношение към аортата (**Фиг 1. и 2.**).



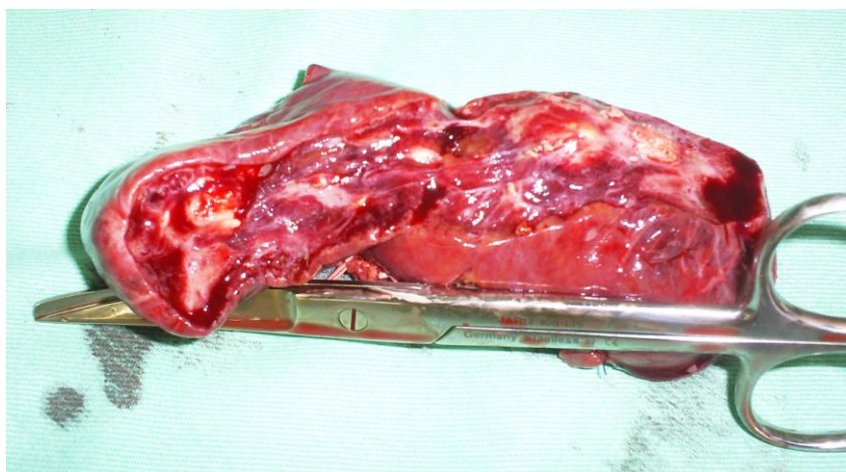
От лабораторните тестове – хипопротеинемия, хипонатриемия, лека хипербилирубинемия. NSE - 30.27 µg/l , Ferritin - 540.8 µg/l, α₁-fetoprotein – в норма. Проведен консилиум и е решено да бъде проведена химиотерапия с най – вероятна диагноза – маркер – негативен надбъбречен неврогенен тумор. Проведени са курсове с винкристин и ендоксан. След това чрез УЗИ и КТ се установи значително редуциране на обема на формацията и детето постъпва за оперативно лечение. Пациентката е в задоволително общо състояние. Кожа и видими лигавици - субиктер, без данни за ДН. Бял дроб - аускултаторно двустранно везикуларно дишане, без хрипова находка. Сърце - ясни тонове, ритмична сърдечна дейност. Корем- под нивото на гръдния кош, респираторно подвижен, палпаторно неболезнен, допуска дълбока палпация, без данни за перитонеално дразнене. Туморът вече не се палпира. КТ – формацията е редуцирана, простира се от диафрагмата до хилуса на далака и бъбрека, и до опашката на панкреаса, с **калцификати** в него (**Фиг. 3. и 4.**).



От лабораторните тестове – лекостепенно подтискане на костно – мозъчната функция, леко завишен директен билирубин. Прецени се, че оперативно лечение при този обем на тумора е възможно и е извършена операция № 229 / 05.02.11. – Laparotomia subcostalis sinistra. Resectio atypica lobi sinistra hepatis. При отварянето на коремната кухина се евакуира около 50 мл бистър серозен ексудат. Намери се окръглена туморна формация с размери 7 x 7, 3 см ангажираща целия ляв чернодробен лоб, с прозиращи съдове на повърхността (Фиг. 5 и 6.).



Прекъснаха се ligamentum triangulare hepatic, ligamentum falciforme hepatis и вена умбиликалис. Освободи се левия дял и се отпрепарираха, прошиха, лигираха и прекъснаха последователно клоновете на артерия хепатика, клона на вена порте за левия лоб и лявата чернодробна вена. Отдиференцираха се и се лигираха прошивно жлъчните съдове и клона на порталната вена за левия дял. Резецира се атипично левия дял и се наложиха П и Х - образни хемостатични шевове в областта на резекционната линия (Фиг. 7.).



Направи се субтотална резекция на оментума. Гладък следоперативен период. ХИСТОЛОГИЯ: № 1488-92/08.02.11. – инфантилен хемангиоендителиом тип I, фиброзни септи, кухини

тапицирани с ендотел, **микрокалцификати**. Контролна КТ на резекционната линия след два месеца и контролни УЗИ до момента – без данни за рецидив.

Обсъждане: В литературата съществуват проблеми при употребата на термина *infantile hemangioendothelioma* и *infantile hemangioma*, които се използват при сравнително аналогични патологични промени в черния дроб при деца. Това се дължи на хистоморфологичните прилики и тенденцията на **ИХЕ** да еволюира в хемангиом (пролифериращ към непролифериращ ендотелен тумор). Съдовите аномалии на черния дроб се разработват в клинично, рентгенологично и хистоморфологично направление основно в последните двайсет години. Това води до известно изясняване на тяхната терминология[6]. През 1982 г. J. B. Mulliken и J. Glowacki създават бинарна класификационна система на съдовите аномалии[18], модифицирана от International Society for the Study of Vascular Anomalies и осъвременена в терминологично, патогенетично, диагностично и лечебно направление от L. H. Lowe и съавт. [16]. Бинарното деление се базира на биологията на образуванията в направление – вазопрولیферативни или съдови неоплазми, които имат бърз растеж и съдови аномалии (капилярни, венозни, лимфни и артериални), които растат паралелно с растежа на детето. В последно време се смята, че терминът **ИХЕЧД** е неправилен, а реално се касае за чернодробен инфантилен хемангиом[16], който също е включен в групата на съдовите неоплазми. При туморите от тази група има експресия на еритроцитен тип глюкозен транспортен протеин (**GLUT1**) [22, 23], който служи за иминохистохимичен маркер за бързо митотично ендотелно делене. Той се открива само в клетките на плацентата и във вазопрولیферативните тумори. Това дава основание за създаване на патогенетична теория, базираща се на метастазиране на плацентарни клетки в плода[Lo K. Mihm и съавт., P. E. North и съавт., S. F. Friedlander и съавт. – цитат от 16]. По наше мнение, съобразно феталното кръвообръщение, част от артериалния кръвоток от плацентата се насочва към черния дроб, което дава основание да предположим възможен път за метастазиране.

ИХЕЧД е трети по честота чернодробен тумор (среща се в 76% от феталните и неонатални новообразувания) и е най – честото доброкачествено съдово новообразование на черния дроб при децата [S. T. Feng и съавт. – цитат от 1, 12]. Женският пол е засегнат по – често в съотношение - 2:1 [10, 17]. В литературата има съобщения за асоциирани малформации като делеция на 6q хромозома, диафрагмална херния, тризомия 21 и др.[20].

Хистоморфологичната картина при **ИХЕЧД** се представя в два типа[13]. **Тип I** се среща по – често и е с наличие на множествени съдови канали, които са покрити с единичен или многослоен незрял и окръглен ендотелен епител и стромално сепарирани от билиарните канали. **Тип II** има по – дезорганизиран изглед и хиперцелуларитет, без наличие на жлъчни пътища. **ИХЕЧД** има две фази на развитие – първоначален бърз растеж, последван от период на

спонтанна инволюция в рамките на първите 12 до 18 месеца, с апоптоза на клетките [16]. Въпреки общоприетото становище за бенигнеността на процеса в литературата има съобщения за хистоморфологично установена агресивност и наличие на далечни метастази, което според нас е свързано с теорията за техния птогенетичен произход [K. G. Ishak и съавт. – цитат от 10, T. N. Milliard и съавт. – цитат от 13]. **Макроскопски** туморите обикновено са добре отграничени, с псевдокапсула от компресиран нормален чернодробен паренхим, като могат да бъдат изолирани, множествени и дифузни, както и солитарни, но разположени и в двата лоба [6, 13, 20]. Съдовите пространства могат да съдържат зони на екстрамедуларна хемопоеза.

Клинично **ИХЕЧД** могат да протичат с прояви на конгестивната сърдечна недостатъчност причинена от артерио – венозен шънт, открит в около 50%, с кръвоизливи – руптура на тумора с хемоперитонеум, анемия (обикновено нормохромна, нормоцитна или микроангиопатична хемолитична [10,11]), обструктивна жълтеница и съчетание с кожни или други висцерални локализации [13]. Възможни са прояви на синдрома на **Kasabach-Merritt** или на дисеминирана интраваскуларна коагулопатия [2, 6, 12, 13, 14, 17]. Има съобщения на съчетание на **ИХЕЧД** с телесна хемихипертрофия, абдоминален compartment синдром, фулминантна чернодробна недостатъчност и хипотиреоидизъм.

Анализът на проблемите с терминологията и класификацията на съдовите малформации в литературата показва, че погрешна диагноза е поставена в 69% от случаите, а неправилно лечение е приложено при 20,6 % [A. H. Hassanein и съавт., цитат от 16]. Диагнозата на **ИХЕЧД** е трудна и се поставя основно с методите на образна диагностика, като в 30 % това става в рамките на първия месец, в около 85 % в първите шест [10, 13, 20]. Само в около 5% **ИХЕЧД** се откриват във възрастта над една година [J. C. Leonidas и съавт., цитат от 13]. В някои случаи **ИХЕЧД** може да бъде идентифициран антенатално. Решаващо значение има диференцирането на **ИХЕЧД** от хепатобластома, като нивата на серумния α_1 -fetoprotein при първия рядко могат да бъдат повишени, но са по – ниски [10, 17, 20]. Изследването на катехоламини в урината може да бъде в полза на диференцирането от неврогенните тумори. **ИХЕЧД** се диагностицират чрез обективизиране на съдовата им структура с методите на образна диагностика, което е от значение за тяхното отдиференциране от останалите обем заемащи процеси, но диагнозата не може да бъде категорична. При УЗИ **ИХЕЧД** се представят като хетерогенни образувания. Прилагането на Doppler визуализира дилатация на аортата проксимално от изхода на truncus coeliacus, и дисталното и стесняване. Такива находки в докладвания случай не са намелени. Хепаталните вени също могат да бъдат разширени, което е предизвикано от бързия кръвоток. Феномена на артерио – венозно шънтиране може да причини фетален хидропс с полихидрамнион при пренаталното УЗИ [H. Grewal и съавт., цитат от 13].

При него могат също да бъдат установени – аназарка, асцит и туморна формация в черния дроб. КТ с контраст показва освен гореописаните промени в аортата и данни за шънтиране, както и центрипетално натрупване на контрастна материя, която се задържа по – продължително в образуването. Магнитно - резонансното изследване визуализира намален T1 и усилен T2 сигнален интензитет или нодуларно натрупване на контрастната материя [S. T. Feng и съавт., цитат от 1, 24]. В представения случай изследването не е направено поради технически причини. Находката на централна некроза и калцификати е честа - в около 16% [13]. Наличието на калциеви включвания е неспецифично и може да се установи при хепатобластом, невробластом и хамартом[10]. Такава находка установихме след проведената химиотерапия, което според нас е признак за обратно развитие. Съдовият произход на тумора може да бъде доказан и с радиоизотопно изследване. Използват се ^{99m}Tc - sulfur colloid и ^{99m}Tc - маркирани еритроцити, които показват нарастване на кръвотока в тумора в ангиографската фаза[13]. Извършването на тънкоиглена аспирационна биопсия чрез перкутанен или трансюгуларен достъп носи висок риск от хеморагия[19].

Асимптомните форми се третират консервативно, във връзка с очакваната спонтанна инволюция[R. H. Mc Lean и съавт., цитат от 10]. Наличието на анемия и /или тромбоцитопения, сърдечната недостатъчност се третират според стандартите [6]. За спиране на пролиферацията, васкулогенезата и неоангиогенезата, както се прилагат кортикостероиди [17] или лечение с interferon- α -2a или α -2b [25]. По подобни индикации е прилагана химиотерапия с циклофосфамид, както и лъчетерапия[T. F. Fok и съавт., цитат от 16]. В нашия случай това е проведено поради неправилна диагноза, но е постигнат обем – редуциращ ефект. Това лечение се използва при наличие на контраиндикации за прилагане на друга терапия. Оперативната намеса е индицирана при симптоматични пациенти [20]. Може да се извърши емболизация на аферентните съдове[14, A. A. De Lorimier и съавт., цитат от 17, 21]. Операцията се прилага при неповлияващи се от консервативната терапия случаи и при необходимост от спешно ликвидиране на A/V шънта. Ако изпълнението на емболизацията е невъзможно, се пристъпва към оперативно лигиране на хепаталната артерия, която се прекъсва проксимално от гастродуоденалната. Големите и локализиращи тумори могат да бъдат оперативно отстранени [17, 20].

E. R. Christison - Lagay и съавт. (2007) предлагат алгоритъм на диагностика и лечение[6]. Според тях асимптомните пациенти или тези с мултифокално заболяване, които са без данни за сърдечно – съдова недостатъчност, трябва да бъдат наблюдавани и контролирани за настъпване на туморна регресия чрез УЗИ. Консервативната фармакотерапия (**Kassarjian** и съавт.) показва, липса на ефект в около една трета от случаите. Следващата стъпка е предприемане на ранна емболизация при тумори с голямо шънтиране или

оперативно отстраняване[21]. Дифузните форми са с висок летален риск и подлежат на чернодробна трансплантация. В литературата има няколко съобщения за кортикостероидна терапия при солитарни **ИХЕЧД**, започната при антенатално диагностицирани случаи с данни за фетална кардиомегалия и шънт[**M. L. Voon** и съавт., цитат от **6**].

Заключение: Съвременният мултидисциплинарен подход към **ИХЕЧД** е основно изискване за оптималното постигане на добри терапевтични резултати. Текущият диагностично – лечебен алгоритъм е съобразен с динамиката на промените в находките, а терапевтичното поведение зависи от мултидисциплинарната оценка.

Библиография:

1. Alamo L., M. Beck-Popovic, F. Gudinchet et al. **Congenital tumors: imaging when life just begins**. Insight Imaging 2011, 2; 297 - 308
2. Amorin Z.G, C. P. Méndez, E. R. Polo et al. **Hemangioendothelioma hepatico asociado a hemikipertrofia**. Bol Pediatr 1990; 31: 145 - 149
3. Bachmann R., B. Genin , P. Bugmann et al. **Selective hepatic artery ligation for hepatic haemangioendothelioma: case report and review of the literature**. Eur J Pediatr Surg. 2003 Aug;13(4):280-4
4. Berlien H. P. in **Classificatin of infantile hemangiomas and other congenital vascular tumors**. Chapt. 4, Hemangiomas and vascular malformations, Springer Verlag Italia,2009, 23 - 34
5. Chang L.C., A. N. Haggstrom, B. A. Drolet et al. **Growth Characteristics of Infantile Hemangiomas: Implications for Management**. Pediatrics, 2008; 122: 360-367
6. Christison-Lagaya E. R., P.E. Burrowsb, A. Alomarib et al. **Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry**. J Ped Surg, 2007, 42; 62–68
7. Cong Wen-Ming, H. Dong, Lu Tan et al. **Surgicopathological classification of hepatic space-occupying lesions: A single-center experience with literature review**. World J Gastroenterol 2011 May 21; 17(19): 2372-2378
8. García-Rodríguez E., Calderón-López G, Salinas-Martín V. **Neonatal fulminant type 2 infantile hepatic hemangioendothelioma involving skin, viscera and soft tissue**. Fetal Pediatr Pathol. 2010, 29; 338-43.
9. Gow K. W. **Pediatric Liver Tumors**. Medscape reference, Chief Editor: Robert J. Arceci, Updated on line: 2012, March 5,
10. Dachman A.H ., J. E. Liechtenstein, Arnold C. Friedman et al. **Infantile hemangioendothelioma of the liver: A radiologic – pathologic – clinical correlation**. AJR, 1983, 140:1091-1096
11. Dong Kui-ran, Shan Zheng, Xianming Xiao. **Conservative management of neonatal hepatic hemangioma: a report from one institute**. Pediatr Surg Int (2009) 25:493–498
12. Isaacs H. Jr. **Fetal and neonatal hepatic tumors**. J Pediatr Surg. 2007, 42; 1797-803

13. Keslar P. J., J. L. Buck, D. M. Selby **Infantile Hemangioendothelioma of the Liver Revisited.** Radio Graphics 1993; 13:657-670
14. Kim E.H.,K. N. Koh , M. Park et al. **Clinical features of infantile hepatic hemangioendothelioma.** Korean J Pediatr. 2011;54(6):260-6. Epub 2011 Jun 30.
15. Leal N., M. L. Santamaria, M. Gamez et al. Hemdngioendotelioma multifocal hepatico infantile: Es siempre un tumor benigno? Chir Pediatr 2004, 17; 8-11
16. Lowe L. H., T. C. Marchant, D. C. Rivard et al. **Vascular Malformations: Classification and Terminology the Radiologist Needs to Know.** Semin Roentgenol. 2012;47:106-17.
17. Lu Chung-Ching, Sheung-Fat Ko, Chi-Di Liang et al. **Infantile Hepatic Hemangioendothelioma Presenting as Early Heart Failure: Report of Two Cases.** Chang Gung Med J 2002, 25; 405 - 410
18. Malluci P., **Vascular anomalies must be properly classified – Letters – Statistical Data included.** BMJ, 1999, 318; 1604 - 1605
19. Matthew B., M. Garcia, S. Lucile et al. **Hepatic Infantile Hemangioendothelioma with Unusual Manifestations.** Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition: 2006, 42; 109-113
20. Moon S.B., H.J. Kwon , K. W. Park et al. **Clinical experience with infantile hepatic hemangioendothelioma.** World J Surg. 2009, 33:597-602
21. Park E. A., J. W. Seo , S. W. Lee et al. **Infantile hemangioendothelioma treated with high dose methylprednisolone pulse therapy.** J Korean Med Sci. 2001, 16; 127-9.
22. Regier T.S., F. G. Ramji **Pediatric hepatic hemangioma.** Radiographics. 2004, , 24; 1719-1724
23. Roebuck D. J. **Assessment of malignant liver tumors in children** Cancer Imaging (2009) 9, S98-S103
24. Roos J. E., R. Pfiffner, T. Stallmach et al. **Infantile Hemangioendothelioma.** RadioGraphics, 2003; 23:1649-1655
25. Sevinir B., T.B. Ozkan **Infantile hepatic hemangioendothelioma: clinical presentation and treatment.** Turk J Gastroenterol. 2007; 18:182-187