

n° **4**

Organo
Ufficiale
del Gruppo
di Lavoro
di Pediatria
Ospedaliera
della Società
Italiana
di Pediatria

PEDIATRIA OGGI

MEDICA E CHIRURGICA

IN QUESTO NUMERO

- La sifilide congenita precoce
- I β -2 stimolanti
nell'asma acuto infantile
- La lobectomia epatica
nel neonato
- Problemi del bambino
ospedalizzato



CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

UNA RARA INDICAZIONE ALLA LOBECTOMIA EPATICA NEL NEONATO: L'EMANGIOENDOTELIOMA COMPLICATO

F. SIRACUSA, M.R. DI PACE, S. CASCIO, S.M. VITALITI*, C. FOTI, E. AGOSTA, R. BRUNO, F. CATALIOTTI

Università degli Studi di Palermo - Istituto Materno Infantile
Clinica Chirurgica Pediatrica - Direttore: F. Cataliotti

* Cattedra di Patologia Neonatale - Direttore: L. Giuffrè

L'emangioendotelioma epatico (EE), rara neoplasia vascolare benigna, a maggiore incidenza nei primi sei mesi di vita (9), riveste una certa importanza clinica per le problematiche diagnostiche e per quelle terapeutiche. Infatti, a diagnosi confermata, il trattamento eventuale della neoplasia è da conformare alle sue eventuali complicanze: il possibile aumento di dimensioni del tumore, oltre alle sindromi da "occupazione di spazio", determina un vero e proprio "sequestro" ematico, con quadri clinici di anemia grave, deplezione dei fattori coagulativi con sindromi emorragiche, fino alla più temibile insufficienza congestizia da effetto fistola artero-venosa. Nei paesi occidentali l'incidenza delle lesioni primitive del fegato varia dallo 0,5 al 2% di tutti i tumori pediatrici, potendosi collocare in ordine di frequenza al decimo posto (9, 13); le neoplasie maligne (Epatoblastoma, Epatocarcinoma, Sarcomi) incidono per il 66%, mentre il rimanente 36% è rappresentato dalle forme benigne (adenomi, amartomi e tumori vascolari) (9, 10, 13).

Dalle cellule endoteliali prendono origine: l'Emangioendotelioma, l'Angioma Cavernoso tipico dell'età adulta, l'Angiosarcoma, forma estremamente maligna e l'Emangioendotelioma Epitelioide, la più rara fra queste neoplasie. Le dimensioni di un EE sono variabili, da un diametro di alcuni mm a quello di 20-25 cm. La neoplasia può essere unica, più frequentemente multipla.

Macroscopicamente la lesione è ben delimitata dal parenchima epatico circostante, priva di capsula, a superficie dura, di colore grigio-rossastro, mentre le lesioni multiple hanno una consistenza più molle ed un colore rosso-giallastro.

Istologicamente si distinguono due varianti di EE: il primo tipo è costituito da canali vascolari ordinati, fiancheggiati da un singolo strato di cellule endoteliali, mentre nel secondo tipo le cellule endoteliali, più atipiche e meno uniformi, delimitano canali vascolari larghi e tortuosi (1, 2, 3, 5, 7).

In molti piccoli pazienti il riscontro della neoplasia può essere un reperto assolutamente casuale durante un esame fisico dell'addome che evidenzia la presenza di una massa nel quadrante superiore destro. Se presenti, gli angiomi cutanei possono essere causa di sospetto diagnostico poiché è frequente la loro associazione.

La compressione esercitata dal tumore sui dotti biliari intraepatici può essere responsabile di ittero e di sintomi dispeptici. Più raramente la neoplasia può manifestarsi con un quadro acuto da shunt artero-venoso (A-V) (tachicardia, tachipnea e cardiomegalia), con anemia emolitica microangiopatica, con emoperitoneo o con i segni di una coagulopatia da consumo.

I dati di laboratorio (bilirubina, proteinemia, transaminasi, gamma GT) sono scarsamente specifici. Diverse metodiche diagnostiche possono essere utilizzate per un'accurata valutazione della natura e dei limiti della massa: la radiografia in bianco dell'addome consente di valutare l'estensione dell'epatomegalia e le eventuali calcificazioni presenti, l'ecografia evidenzia la massa come scarsamente ecogena o anecogena, con piccoli seipimenti iperecogeni all'interno. La T.A.C. con mezzo di contrasto, o meglio la R.M.N., possono mettere in evidenza un anello di rinforzo periferico e centralmente un'area ipodensa; è caratteristica l'assunzione del mezzo di contrasto da parte di queste lesioni che si andranno opacizzando in maniera centripeta e graduale (figg. 1, 2).

L'importanza diagnostica dei livelli di aFP in pazienti con EE è molto controversa: in letteratura si riscontrano EE con livelli di aFP assolutamente normali (4, 6), raramente aumentati (3) o costantemente aumentati (11). Rimane in discussione il quesito se questa globulina, normalmente sintetizzata dal sacco vitellino prima e dal fegato fetale successivamente, nei pazienti con EE sia sintetizzata dal parenchima epatico circostante l'EE oppure dalla neoplasia stessa.

I livelli di aFP risultano più elevati nei neonati ed inoltre pare non vi sia alcuna relazione tra livelli di aFP e dimensioni ed istologia dell'EE. In realtà è possibile riconoscere due sottotipi di aFP, le cui

Lavoro pervenuto il 10/12/92.

Accettato per la pubblicazione il 14/1/93.

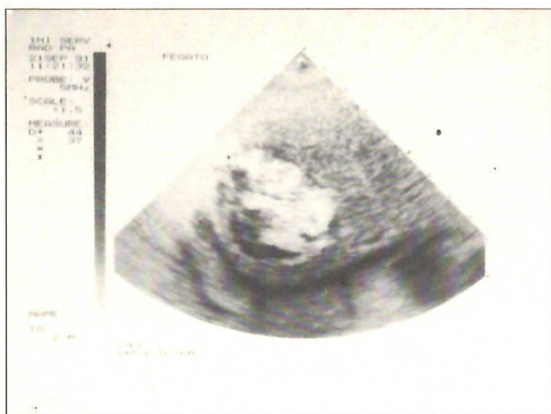


Fig. 1 - Ecografia preoperatoria (descrizione nel testo).

caratteristiche biochimiche sono differenziabili in rapporto alla quantità di carboidrati; infatti la sintesi di queste due varianti dipende dai livelli di glicosidasi presenti nel fegato normale e nel fegato tumorale, per cui nelle proliferazioni benigne e nelle rigenerazioni epatiche è possibile riscontrare una aFP non completamente glicosilata (4, 11).

La maggiore conoscenza della storia naturale di queste lesioni neoplastiche benigne è di notevole importanza per un corretto approccio alla massa: infatti, di norma, ad un periodo di rapida crescita segue la maturazione ed infine l'involutione e la regressione della lesione, di cui esistono in verità solo pochi casi documentati in letteratura (8).

Come già riportato, tra le possibili complicanze della neoplasia è la rottura spontanea della massa (5%), che può portare alla morte del paziente nel 2,5% dei casi, mentre la degenerazione maligna è da escludere (14).

Sulla base di queste considerazioni e con l'evolversi delle nuove metodiche diagnostiche, sempre minore attuazione trova la biopsia, la cui finalità diagnostica è stata ampiamente sostituita dall'uso combinato di ecografia, T.A.C. e/o R.M.N.

Allo stato attuale esistono diverse modalità per l'aggressione della neoplasia. Sulla reale efficacia dell'uso di steroidi e della terapia radiante non vi è uniformità di vedute, motivo per cui non vengono di norma utilizzate; la legatura o la embolizzazione dell'arteria epatica, particolarmente efficaci nel bloccare sanguinamenti massivi e nel migliorare la sintomatologia, hanno scarsa efficacia nel trattamento a lungo termine e trovano limitate indicazioni nel neonato.

Il trattamento ideale per queste lesioni vascolari benigne rimane l'asportazione chirurgica che necessita di precise indicazioni: che la lesione neoplastica, unifocale o multifocale e limitata in ogni caso ad un solo lobo epatico, per l'insorgenza di qualcuna delle già menzionate complicanze, dia clinicamente segni di sé, con spiccata anemizzazione, o con insufficienza cardiaca congestizia da shunt A.V., o con la presenza di una sintomatologia addominale (nausea, vomito, distensione) o con un ritardo dell'accrescimento del piccolo paziente (2, 9, 13).

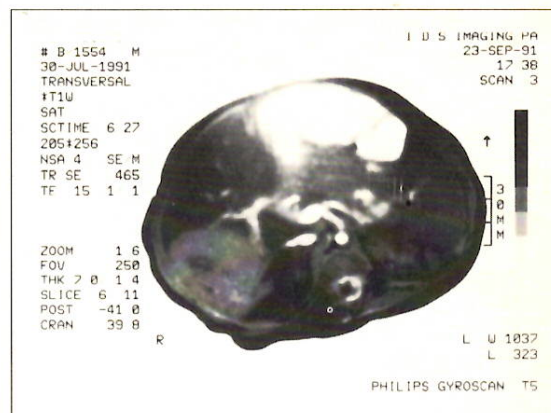


Fig. 2 - RMN preoperatoria (descrizione nel testo).

Superato il rischio grave dell'emorragia intraoperatoria, il paziente sottoposto a resezione epatica necessita di efficace intervento intensivo, volto alla prevenzione ed alla tempestiva correzione delle complicanze infettive (sepsi ed epatiti) e metaboliche legate alla ipoglicemia, ipoalbuminemia, ipofibrinogenemia, deficit dei fattori vitamina K dipendenti. Ciò comporta un attento monitoraggio di Emocromo, GOT, GPT, Bilirubinemia totale e frazionata, Fosfatasi alcalina, gamma GT, Proteinemia e tracciato elettroforetico delle proteine, completato dal dosaggio delle Immunoglobuline, APTT, PT, Fibrinogeno, FDP, AT-III (il dosaggio degli ultimi due da eseguire anche più volte al giorno).

Si impone inoltre una adeguata alimentazione parenterale, comprendente il necessario apporto calorico e nutrizionale, la somministrazione di plasma fresco, di albumina, di gammaglobuline, associati ad un trattamento antibiotico e ad un trattamento profilattico della coagulopatia da consumo, con l'utilizzo di Antitrombina III in quantità di 100 Unità/kg/die.

Discusse le caratteristiche biologiche della lesione, esaminate le metodiche diagnostiche clinico-strumentali attuabili, puntualizzata la necessità di un rigoroso controllo clinico della neoplasia e confermato il non necessario approccio chirurgico se non per le forme complicate, viene descritto un caso di EE, osservato in età neonatale.

CASO CLINICO

R.R., 30 giorni; i primi sintomi compaiono all'età di 15 giorni, con rigurgito e dolore addominale prima post-prandiale e poi notturno.

Al ricovero, le condizioni generali del pz. erano scadenti, con pallore spiccato della cute e delle mucose visibili e riduzione del pannicolo adiposo superficiale; l'esame obiettivo dell'addome metteva in evidenza la presenza di reticoli venosi superficiali; alla palpazione fegato aumentato di volume, debordante dall'arcata costale di circa 4 cm.

I parametri emato-chimici erano: Globuli rossi: 2.100.000, Emoglobina: 6.8 g/dl, Piastrine: 60.000, Ematocrito: 24%, GOT: 22 IU/L, GPT: 34,4 IU/L, Fibrinogeno: 58 gr/dl; il dosaggio dei markers bioumorali rilevava elevati livelli di aFP (272 ng/ml) e normali di bHCG (< 5 mIU/ml).

L'esame ecografico visualizzava la presenza a carico del lobo destro di una massa a contorni regolari, di diametro massimo mm 40x30, avente ecostruttura disomogenea di tipo misto, in parte iperecogena, in parte ipoecogena (fig. 1).

La R.M.N. confermava la presenza nel segmento postero-craniale del lobo epatico di destra di una formazione espansiva, di forma ovoidale, a margini regolari, non netti, con diametro max di circa 5 cm e trasverso di 4 cm, disposta tra la vena sovraepatica media e la sovraepatica di destra, ipertrofica e dislocata medialmente; anteriormente la massa determinava fenomeni compressivi sul ramo destro della vena porta anch'essa lievemente dilatata. Si segnalava inoltre una cospicua ipertrofia del tripode celiaco e dell'arteria epatica (fig. 2).

Pur dopo trattamento trasfusionale e parenterale, lo stato di grave anemia non andava incontro a risoluzione, inoltre episodi di tachicardia insorti senza causa apparente, e le alterazioni graduali dei valori della cascata coagulativa facevano porre il sospetto di EE complicato ed il piccolo paziente veniva avviato all'intervento chirurgico, subito dopo la correzione dei parametri ematologici.

Dopo laparotomia trasversale sopra-ombelicale, la lesione epatica veniva evidenziata sulla superficie della cupola, in corrispondenza dei segmenti 6, 7, 8. Liberato il fegato dalle sue connessioni peritoneali e diaframmatiche, e praticata incisione della Glissoniana lungo la linea che va dalla sovraepatica di destra al letto della colecisti, si procedeva alla legatura dei vasi che vanno dal lobo caudato alla vena cava. Digitoclasia lungo la linea di sezione e legatura dei vasi portal e sovraepatici. Legatura doppia della vena sovraepatica di destra; epatectomia (6, 7, 8 segmento). Emostasi della trancia di sezione in Vicryl 3/0. Drenaggio dell'ipocondrio destro in aspirazione in sede sottodiaframmatica. Sutura a strati della parete.

Regolare il decorso post-operatorio: il paziente, clinicamente guarito, è stato dimesso in 14^a giornata. I successivi controlli durante il follow-up hanno evidenziato il lento decremento dei valori di aFP che, messo in relazione alla rigenerazione epatica evidente agli esami ecografici, ha spinto all'analisi delle caratteristiche biochimiche del marker, che è risultato non completamente glicosilato. A distanza di 14 mesi dall'intervento, il pz. presenta una completa rigenerazione morfofunzionale (Ecografia, Esami di laboratorio) del fegato ed appare in buone condizioni fisiche (fig. 3).

CONSIDERAZIONI

Il caso presentato esemplifica nel migliore dei

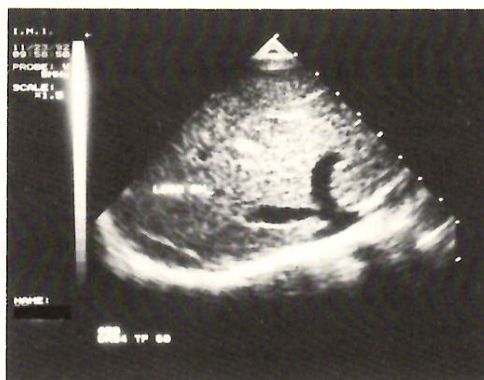


Fig. 3 - Ecografia postoperatoria (descrizione nel testo).

modi la necessità di un trattamento chirurgico "imposto" dalle complicanze di una affezione che di per sé non necessiterebbe di alcuna terapia, ma soltanto di un attento controllo clinico-strumentale, pur esteso nel tempo.

Astraendo dai rischi di una epatectomia nel neonato o nel lattante, determinati sia dalla resezione in sé che soprattutto dalle complicanze intra e post-operatorie ad essa legate, le problematiche assistenziali dell'EE vertono principalmente sulle gravi possibili complicanze, prima tra tutte la coagulopatia da consumo: i possibili deficit dei fattori della coagulazione (APTT, PT, Fibrinogeno) e la trombocitopenia vanno corretti tempestivamente. Meritano trattamento terapeutico i pazienti con un conteggio di piastrine inferiore a 20.000/ml (in questi casi occorre somministrare concentrati piastrinici fino al raggiungimento di un conteggio di 60.000 piastrine/ml), ed i pazienti con manifestazioni emorragiche in atto, anche se con valori di piastrine intorno a 50.000/ml (somministrare plasma fresco in quantità di 10-15 ml/kg, dopo avere ovviamente riportato l'emoglobinemia a valori adeguati con infusioni di sangue fresco).

Ai pazienti con Fibrinogeno al di sotto di 75 gr/dl, somministrare crioprecipitato, tenendo conto che una sacca aumenta, in un paziente di 10 kg di peso, il livello del Fibrinogeno di 50 gr/dl.

In caso di positività dei Prodotti di degradazione del fibrinogeno (FDP), ed in modo particolare dei destro-derivati (D-D) degli FDP, somministrare Antitrombina III.

Talora, in aggiunta, può essere necessaria la somministrazione di eparina, tenendo presente che quest'ultima potenzia notevolmente l'effetto terapeutico dell'antitrombina III e che quindi, in caso di dosaggi elevati, potrebbe verificarsi comparsa o aggravamento di eventuali fenomeni emorragici. In conclusione, da quanto sinora esposto, viene puntualizzata ancora una volta l'opportuna collaborazione interdisciplinare, necessaria per l'ottimale trattamento anche di queste neoplasie che, pur se di per sé benigne, a causa delle loro possibili complicanze, possono manifestarsi con un decorso clinico anche letale.

RIASSUNTO

Una rara indicazione alla lobectomia epatica nel neonato: l'emangioendotelioma complicato.

L'emangioendotelioma epatico è un raro tumore benigno vascolare dell'età pediatrica di maggiore riscontro nelle prima infanzia, periodo durante il quale può essere causa di notevole morbidità e mortalità per le temibili complicanze possibili. Anemia anche grave, trombocitopenia, effetto fistola artero-venosa con insufficienza cardiaca congestizia e la rottura spontanea rappresentano tutte delle possibili evenienze, alle quali può andare incontro un neonato affetto da questa neoplasia benigna che, altrimenti, non necessiterebbe di alcun trattamento.

Gli Autori presentano un caso di emangioendotelioma epatico nel neonato, occorso alla loro osservazione e discutono le problematiche relative alla diagnosi ed al trattamento.

Parole chiave: tumori epatici, emangioendotelioma, neonato, anemia.

SUMMARY

Complicated hepatic hemangioendothelioma: a rare indication for hepatic lobectomy in newborn.

Hepatic hemangioendothelioma is a rare benign vascular tumor with significant morbidity and mortality. This tumor may cause a variety of potentially lethal complications, such as anaemia, thrombocytopenia, high output congestive heart failure, spontaneous rupture.

It can be solitary or multicentric. When solitary lesions exist, partial hepatic resection is the treatment of choice and can now be performed in newborns and infants with satisfactory results.

One such case is presented and problems in diagnosis and management are discussed.

Key words: hepatic tumors, hemangioendothelioma, newborn, anaemia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cecchetto G., Guglielmi M., Dall'Igna P., Siracusa F., Perilongo G.: *Epatomi maligni del bambino*. Atti 50th course: Surgical Pediatric Pathology. Recent Trends on diagnosis, biotechnology, treatment, II course, Erice, 1990. Priulla ed., 149-153, 1991.
- 2) Cecchetto G., Perilongo G., Boglino C., Federici S., Leggio A., Russo A., Siracusa F., Dall'Igna P., Guglielmi M.: *Neoplasie epiteliali maligne del fegato in età pediatrica: analisi dello studio cooperativo nazionale HEPA 88*. Rass. It. Chir. Ped., 34, 7-10, 1992.
- 3) Chan Y.F., Choi A.C., Ma L., Leung M.: *Infantile hemangioendothelioma of the liver: ultrastructural study of a type II case*. Pathology, 18, 463-8, 1986.
- 4) Denise B.: *Fetoproteins and children's tumors*. Hirai H., Miyaji T. (eds.), Alpha Fetoprotein and Hepatoma. Tokyo: University of Tokyo Press, 17-28, 1973.
- 5) Hobbs K.E.F., Ch M.: *Hepatic hemangiomas*. World J. Surg., 14, 468-471, 1990.
- 6) Larcher V.F., Howard E.R., Mowat A.P.: *Hepatic hemangioma: diagnosis and management*. Arch. Dis. Child., 56, 7-14, 1981.
- 7) Mc Lean P.H., Maller J.H., Harwich W.J. et al.: *Multinodular hemangiomatosis of liver in infancy*. Pediatrics, 49, 563-573, 1972.
- 8) Pardes J.G., Bryan P.J. et al.: *Spontaneous regression of infantile hemangioendotheliomatosis of the liver*. J. Ultrasound Med., 1, 349-353, 1982.
- 9) Perilongo G., Guglielmi M.: *Protocollo di diagnosi e cura per i tumori epiteliali del fegato in età pediatrica*. A.I.E.O.P., 1988.
- 10) Sloane C., Baek Se Min, Beck R.A.: *Solitary neonatal hepatic hemangioendothelioma: case report and discussion*. The Mount Sinai J.M., 44, 234-240, 1977.
- 11) Sook Seo, Kyung Whan Min, Mirkin L.D.: *Hepatic hemangioendothelioma of infancy associated with elevated alpha fetoprotein and catecholamine products*. Pediatric Pathology, 8, 625-631, 1988.
- 12) Yohannan M.D., Abdulla A.M.A., Patel P.J.: *Neonatal hepatic hemangioendothelioma: presentation with jaundice and microangiopathic anaemia*. Eur. J. of Pediatrics, 149, 804-805, 1980.
- 13) Young J.L. Jr., Miller R.W.: *Incidence of malignant tumours in U.S. children*. J. Pediatr. 86, 254-258, 1975.
- 14) Zafrani E.S.: *Update on vascular tumors of the liver*. J. Hepatol., 8, 125, 1989.