

Hemangioendotelíomas y cirrosis hepática 25 años después de una angiografía con dióxido de torio (Thorotrast)

SARCOMAS HEPATICOS ATRIBUIDOS A LA INYECCION INTRAVASCULAR DE THOROTRAST
(5-19, 3)

Por los Dres.:

ANTONIO SAN MARTIN MARICHAL* y ANTONIO FERNANDEZ-BOUZA**

San Martín Marichal, A.; Fernández-Bouza, A. *Hemangioendotelíomas y cirrosis hepática 25 años después de una angiografía con dióxido de torio (Thorotrast)*. Rev Cub Med 18: 2, 1979.

Se presenta el caso de un paciente que presentó hemangioendotelíomas hepáticos con metástasis en el miocardio y suprarrenal derecha asociado a cirrosis hepática, ambas lesiones secundarias a la administración de dióxido de torio (Thorotrast), 25 años antes de la muerte de dicho paciente. Se comprueba una vez más que el dióxido de torio provoca cirrosis y tumores hepáticos. La asociación de lesiones en nuestro enfermo apoya la hipótesis de que la inducción tumoral se relaciona con dos factores: la radiación mantenida y la cirrosis con su prolongada regeneración.

El dióxido de torio coloidal (Thorotrast) fue introducido en la práctica radiográfica por Radt en 1929, quien demostró su utilidad como medio de contraste para la visualización del hígado y del bazo, al ser captado selectivamente por el sistema reticuloendotelial de estos órganos. Debido a la ausencia de manifestaciones tóxicas inmediatas, pronto se generalizó su empleo en angiografías, especialmente la carotidografía, mamografías y con menor frecuencia, en la visualización de los ventrículos cerebrales, senos perinasales y sistema excretor renal. Algún tiempo después se observó que su extravasación accidental producía fibrosis y formación de granulomas en los tejidos infiltrados.

En 1932, el Council on Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association¹ condenó el uso del Thorotrast porque "el período de observación en pacientes y animales desde su introducción, era insuficiente para descartar cambios secundarios, necróticos o malignos", y poco después, los franceses prohibieron su uso en los humanos. No obstante continuó empleándose ampliamente hasta el año 1950, en particular en Europa y en menor cuantía en los Estados Unidos de América. Solamente en Portugal, da Silva y colaboradores³ pudieron encontrar las historias clínicas de 2 377 pacientes que habían recibido

Profesor titular de medicina interna. Hospital docente "General Calixto García".

Profesor de radiología. Hospital militar "C. J. Finlay".

1)	S. de células endoteliales	— Mac Mahon,	/47	5
2)	S. de células endoteliales	— da Silva,	/53	6
3)	Hemangioendotelioma	— Ludin,	/53	7
4)	Hemangioendotelioma	— Fruhling,	/55	8
5)	Hemangioendotelioma	— Tesluk,	/55	9
6)	Sarcoma angioblástico	— da Silva,	/56	10
7)	S. de células endoteliales	— Grampa,	/59	11
8)	Hemangiosarcoma	— fiosenbaum.	/59	12
9)	Hemangioendotelioma	— Looney,	/59	13
10)	Tumor mesodérmico	— Item,	/59	13
11)	Hemangioendotelioma	— Nettleship,	/61	14
12)	Hemangioendotelioma	— fiakov,	/63	15
13)	Hemangioendotelioma	— Blomberg,	/63	16
14)	Hemangioendoteliomas (3 casos)	— Móbius,	/63	17
15)	Hemangioendotelioma	— Vellenga,	/64	18
16)	Hemangioendotelioma	— Hohenstatt,	/65	19
17)	Hemangioendoteliomas (22 casos)	— da Silva,	/65	3

este medio de contraste entre 1930 y 1952.

Kuisk y colaboradores⁴ en 1967 encontraron un total de 65 neoplasias hepáticas informadas en el hombre, atribuidas al Thorotrast, de las cuales 41 corresponden a sarcomas del hígado, la gran mayoría diagnosticados como hemangioendoteliomas.

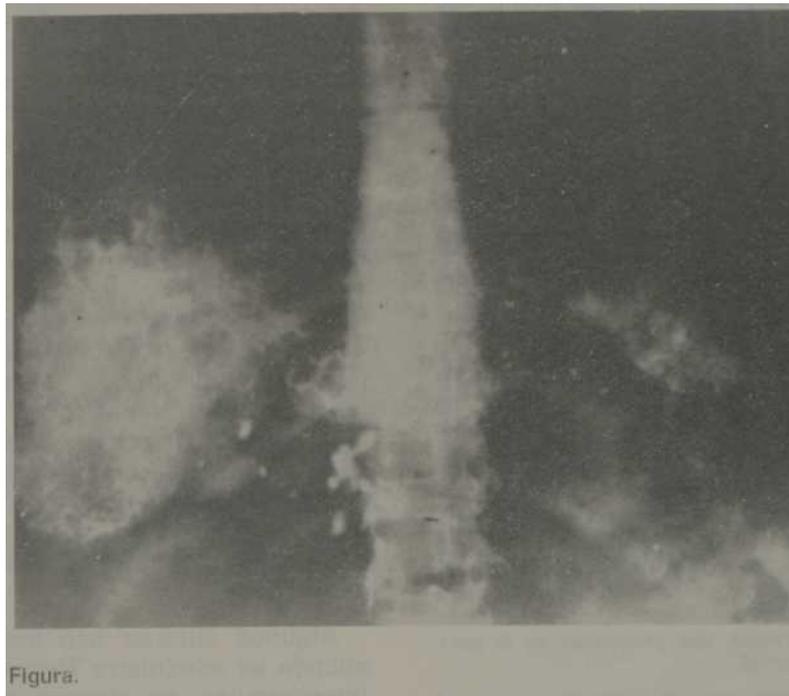
Los últimos casos se comunicaron en la década del 60, en particular en su primera mitad, y a esa fecha (1963) también corresponde nuestra observación. Por entonces nos encontrábamos trabajando en el hospital provincial docente "Saturnino Lora" de Santiago de Cuba, donde tuvimos oportunidad de estudiar el siguiente caso.

Caso clínico

Se trataba de A.T.T., paciente del sexo masculino, de 40 años de edad, casado, que ingresó el 15 de octubre de 1963 presentando ictericia, ascitis intensa, telangiectasias en brazos y hombros y eritema palmar moderado. No tenía antecedentes de alcoholismo, desnutrición ni ingestión de sustancias hepatotóxicas. El único antecedente de valor que refirió fue que 25 años antes había sido operado de un tumor blando situado en la cara anteroexterna del tercio superior del brazo izquierdo, que tenía desde niño, y que resultó ser un angioma. Previo a la intervención le practicaron una

angiografía, introduciéndole medio de contraste en tres ocasiones. Después de la intervención quirúrgica se sintió en perfectas condiciones. Ocho meses antes de su ingreso empezó a sentir astenia, la cual tuvo una evolución progresiva. En septiembre pasado presentó dolor en el hipocondrio derecho, por cuyo motivo le practicaron una colecistografía oral, y pocas horas después el dolor le aumentó tanto, que fue necesario ingresarlo en el hospital de la Colonia Española, donde permaneció hasta el día 15 de octubre en que fue trasladado al hospital provincial clinicoquirúrgico "Saturnino Lora".

Las investigaciones realizadas a su ingreso mostraron los siguientes resultados. En el estudio radiográfico simple de abdomen se visualizaron el hígado y el bazo en toda su extensión, dibujados por la presencia en su interior de imágenes de gran radiopacidad, de aspecto granular. En el hígado las granulaciones eran algo más gruesas y estaban unidas por bandas radiopacas, teniendo en conjunto un aspecto reticular. Además, se evidenciaron varias imágenes de mayor densidad, al parecer correspondientes a ganglios mesentéricos y lumboaórticos (figura). Las radiografías de las extremidades mostraron opacidades compatibles con ganglios linfáticos impregnados por el Thorotrast. Por los antecedentes del enfermo a quien se había realizado una angiografía 25 años antes, pero por la gran densidad de las imágenes y por el patrón de distribución, se planteó que se trataba de una impregnación hepatoesplénica por torio, con impregnación del retículo endotelio de algunos ganglios mesentéricos y lum-



boaórticos y ganglios linfáticos del antebrazo izquierdo.

Laboratorio clínico: hemograma: hematíes 3 650 000, hematocritos 34 vol%, hemoglobina 10,3g%, leucocitos 8 000, eritrosedimentación 96 mm a la hora. Las cifras de glicemia y urea fueron normales, la serología para detectar sífilis negativa, el examen de orina fue normal, el parasitario de heces fecales: escasos huevos de tricocéfalos, pruebas funcionales hepáticas: acetato de cobre +++++, Hanger +++++. TGP 90 U y TGO 205 U, bilirrubina: total 9,30 mg%, directa 5,50 mg%, indirecta 3,80 mg%, proteínas totales 5,76 g%, serina 2,95 g% globulina 2,81 g%, tiempo de protrombina: 26 seg, patrón 13 seg, concentración 23%, electroforesis de proteínas: proteínas totales 5,74 g%, serina 1,39 g%, globulina 4,35 g% alfa 1 4,1%, Alfa 2 5,6%, beta 10,5%, gamma 55,3%.

En los días siguientes se mantuvo el cuadro de dolor abdominal, ictericia intensa y ascitis a tensión, al tiempo que la anemia se acentuaba. La paracentesis mostró un líquido ascítico serohemorrágico que resultó Rivalta positivo.

El día 3 de noviembre de 1963 el enfermo perdió el conocimiento a las 00,30 horas. La respiración se hizo polipnéica y el aliento adquirió los caracteres del "coma hepático". Sin recuperar el conocimiento falleció a las 7 horas.

Desde el punto de vista clínico se establecieron los siguientes diagnósticos: cirrosis hepática descompensada y neoplasia maligna del hígado secundaria posiblemente a impregnación

del SRE hepático por torio.
Informe de autopsia

Se practica la autopsia 2 horas después de la muerte. El examen externo muestra marcado tinte icterico de la piel y mucosas y aumento de volumen del abdomen. Hay cicatrices de paracentesis en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen y una cicatriz quirúrgica en la cara anteroexterna del antebrazo izquierdo.

La cavidad peritoneal contiene 4 200 ml de líquido hemorrágico.

El hígado está aumentado y pesa 2 153 gramos, es de color marrón verdoso, de superficie irregular y con la consistencia aumentada. Tiene múltiples tractos fibrosos, que configuran nodulaciones de 0,3 a 10 cm. Hay además nódulos de color rojo vinoso, que al tacto dan la sensación de contener líquido.

Al corte se observa el parénquima nodular y en las zonas nodulares de color rojo vinoso se observan cavidades llenas de sangre. Estas lesiones, diseminadas, son predominantes en la cara inferior del nódulo izquierdo. Las venas cava inferior y porta presentan disminución de su luz en la entrada en el hígado.

El bazo pesa 49 g, es de consistencia muy blanda, con la cápsula engrosada. Al corte muestra finos tractos blanquecinos, que separan algunas cavidades llenas de sangre.

Las suprarrenales presentan lisis de la zona medular. La derecha tiene en dicha zona un nódulo rojo vinoso, blando, de 1 cm de diámetro.

Los riñones están muy congestionados, son de color rojo oscuro en su superficie, y el parénquima presenta al corte un tinte amarillo verdoso.

El corazón presentó también los nodulos de color rojo vinoso antes citados. Uno de ellos está situado en la cara posterior del ventrículo izquierdo, y es de 0,8 cm de diámetro, en el surco interventricular, pesa 376 g. Presencia de aterosclerosis aórtica.

Se llegó a las siguientes conclusiones macroscópicas: líquido hemorrágico en la cavidad peritoneal; cirrosis hepática y tumor maligno del hígado, posiblemente secundario a la administración de dióxido de torio.

Desde el punto de vista microscópico el tejido tumoral hepático está constituido por células endoteliales en forma de cordones sólidos o presentando luces y pequeñas hendiduras que muestra antipismo celular y mitosis atípicas e infiltra el parénquima hepático. Hay extensas zonas de hemorragia, que presentan en la periferia tejido tumoral.

Existen gránulos oscuros carmelitosos en el protoplasma de las células de Kupffer y algunos extracelulares. Además, se observa aumento del tejido fibroso y estructura pseudolobulillar, tacos biliares y degeneración turbia del parénquima hepático.

Las metástasis en el miocardio y en la suprarrenal derecha tienen estructura similar a la del tumor hepático, presenta más zonas de fibrosis y formaciones vasculares.

CONCLUSIONES

Hemangioendoteliosarcoma del hígado, con metástasis en el miocardio y en la suprarrenal derecha; cirrosis hepática con retención biliar; degeneración turbia del miocardio y de las suprarrenales.

DISCUSION

Aunque algunos autores²⁰ han empleado Thorotrast como medio de contraste en numerosos pacientes, sin observar efectos indeseables y sin detectar cambios estructurales en el hígado²¹ de algunos casos examinados, sin embargo, *Orr* y *colaboradores*²² comprobaron que su administración en el conejo provoca necrosis hepática focal y proliferación del tejido

conectivo, y *Thomas* y *colaboradores*³ han señalado efectos hepatotóxicos similares en el humano, pues el 25% de sus enfermos desarrollaron fibrosis hepáticas con posterioridad a su empleo como contraste en hepatoesplenografías. *Roussy*, *Oberling* y *Guerin*²³ comprobaron la acción carcinogénica del dióxido de torio al producir con su inyección, sarcomas en las ratas blancas. Dos años después *Selbie*²⁵ confirmó estos estudios al encontrar una incidencia de 33% de sarcomas en las ratas así tratadas. *Mac Mahon* y *colaboradores*²⁴ fueron los primeros en comunicar un caso de sarcoma endotelial del hígado aparecido en una mujer de 70 años de edad, a los 12 años de una hepatoesplenografía en la cual se empleó Thorotrast.

Algunos autores han destacado que cuando se administra Thorotrast por vía intravascular, se observa preponderancia manifiesta de tumores hepáticos. Es importante recordar que todo el dióxido de torio inyectado se retiene en el sistema reticuloendotelial, en particular en el hígado y el bazo, donde permanece actuando indefinidamente, ya que su vida media es de 400 años.²⁶ Se ha calculado que la dosis de este elemento empleada en una hepatoesplenografía, tiene una actividad de rayos alfa equivalente a la de 1,5 a 3,0 microgramos de radium.²¹ En su degradación se producen elementos radiactivos que emiten rayos beta y gamma. Se acepta que esta radiactividad del torio y sus elementos de degradación, es la responsable de la fibrosis que se observa en el hígado y el bazo, así como de su conocida capacidad carcinogénica.

El lapso requerido para la instalación de las lesiones es muy prolongado. *Suckow* ha calculado en $15,4 + 6$ años el tiempo transcurrido entre la administración del contraste y las primeras manifestaciones clínicas de los sarcomas hepáticos. Es importante conocer estos datos para la correcta valoración de los efectos secundarios del Thorotrast.

Aunque las neoplasias hepáticas son las más frecuentes inducidas por el Thorotrast, éste se concentra en mayor cantidad en el bazo. Ello plantea que la inducción tumoral pudiera depender, además, de algún otro factor, distinto de la dosis de radiación. En este sentido se ha señalado la importancia de las lesiones tisulares previas, para la puesta en marcha del mecanismo oncogénico.

La aparición de neoplasias en los bordes de las úlceras crónicas, donde el proceso de reparación se encuentra dificultado, demuestra la importancia del daño tisular en la patogenia de los tumores.²⁸ Como hemos señalado, las alteraciones hepáticas que siguen a la administración de dióxido de torio en el hombre

incluyen, además de los tumores, fibrosis intensa y en no pocas ocasiones cirrosis.²⁹

También en los animales se han producido hepatitis y cirrosis con el Thorotrast (*Huguenin*) y *colaboradores*.³⁰

Se piensa que la cirrosis con prolongada regeneración es la causante de la inducción tumoral. La observación clínica ha confirmado que el carcinoma hepático primario y la cirrosis, se asocian con gran frecuencia.^{11,32} En el terreno experimental varios investigadores también han señalado que los tumores hepáticos aparecen después de una necrosis hepática o se implantan en un hígado cirrótico.^{33,34} El mecanismo de inducción del tumor sería la ya señalada regeneración mantenida.

SUMMARY

San Martín Marichal, A.; Fernández-Bouza, A. *Hemangioendotheliosarcoma and cirrhosis of liver twenty five years following an angiography using thorium dioxide (Thorotrast)*. Rev Cub Med 18: 2, 1979.

A patient with a liver hemangioendotheliosarcoma and myocardial and right adrenal metastases associated to cirrhosis of liver is presented. Both affections resulted from the administration of thorium dioxide (Thorotrast) 25 years prior to patient's death. It is reaffirmed that thorium dioxide induces cirrhosis of liver as well as hepatic tumors. The association of lesions in our patient supports the hypothesis that tumor induction is related to two factors: maintained radiation and cirrhosis involving a prolonged hepatic regeneration.

RÉSUMÉ

San Martín Marichal, A.; Fernández-Bouza, A. *Hémangioendothéliosarcome et cirrhose hépatique 25 années après une angiographie avec dioxyde de thorium (Thorotrast)*. Rev Cuv Med 18: 2, 1979.

Le travail porte sur le cas d'un patient qui a présenté hémangioendothéliosarcome hépatique avec des métastases dans le myocarde et la surrénale droite, associé a une cirrhose hépatique, les deux lésions étant secondaires à l'administration de dioxyde de thorium (Thorotrast), 25 années avant la mort de ce patient. Il a été constaté une fois de plus, que le dioxyde de thorium provoque cirrhose et tumeurs hépatiques. L'association de lésions chez notre malade, renforce l'hypothèse de ce que l'induction tumorale est en rapport avec deux facteurs: le rayonnement soutenu et la cirrhose avec sa longue régénération.

FE3KME

CaH MapnTH Marañara, A.; ŞepHaHfle3-Eoy3a, A.

reMaHraoañ

noTejraocapKOMA h nHppo3 ne^eroi 25 jieT nocjie npoBeneraiH aHrao ppaafam, KOTona Ónna BN3BaHa 5ByoKHCBB TopiüH. (Thorotrast) Rev. Cub. Ued. 18: 2, 1979.

IlpejicTaBJifleTCH cjiy^aft c obhhm nanjieHTOM, CTpaJaBiuHM neqéircr- Hoft reMaHrnO3paOTejiioacpKOMoft c MeTÓCTa3OM b MHOKapjie h npa- boii cynpanoTíKe, KOTOpHe ókjm accoitHHpoBaHH c nnp030M nevero o(3a nopeñerara óhji üobtophhm no npimíHe aHMKHzcTpaMM íByo- KñCH TopuH (Thorotrast) 25-JieT pocMepTH 3Toro nanjieHTa. — Eme pa3 óhji no^TBepsmeHO, Aito fíByoKKCB Topun BH3KBaeT ne^e- HOHHHít nepno3 h onyxojm b ne^eHH. AccoiHHaiHH nopaxHHH y Harnero óoJiBHoro nonnemnBaET ranoTe3y Toro, ^to Ony30JieBaJi hh- jiyKnjiH cBÉ3aHa c ^ByMH íiaKTopaMH: ycToífaHBaH pannamifi h nup- po3 c ero nnoEOJDKHTEJiBHÓñ pereHepaneñ.

BIBLIOGRAFIA

1. Council on Pharmacy and Chemistry: Thorotrast. JAMA 99: 2183-2185, 1932.
2. Duvall, P. et al. Note Sur des Dangers des Introduction des Substances Radioactive dans l'Organisme, Mem Acad. Chir 62: 1276- 1280, 1936.
3. Da Silva Horta, J. et al. Malignancy and Other Late Effects following Administration of Thorotrast. Lance 2: 201-205, 1965.
4. Kuisk, H. et al. Coloidal thorium dioxide (Thorotrast) in Radiology with emphasis on hepatic carcino-genesis. Am J Roentgenol 99: 463-475, 1967.
5. Mac Mahon, H. E. et al. Endothelial-cell sarcoma of liver following thorotrast injections. Am J Path 23: 585-611, 1947.
6. Da Silva Horta, J. Lebersarkom einer Frau; 3 Jahre und 2 Monate nach Thorotrastinjek- tion. Chirurg 24: 218-223, 1953.
7. Lüdin, J., Jr. Haemangio-Endotheliomatose von Leber und milg bei Thorotrast-speiche- rung, Schweiz Ztschr Allg Path 16: 987-994, 1953.
8. Fruhling, L. et al. Sarcome endothélial an- gioplastique généralisé chez un malade ayant subi 12 ans auparavant une injection intra-artérielle et para- artérielle de thorotrast. Bull Assoc. Franc étude cancer 42: 559-563, 1955.
9. Tesluk, H.; Nordin, W. A. Hemangioendo- thelioma of liver following thorium dioxide administration. A.M.A. Arch Pathol 60: 493- 501, 1955.
10. Horta, J. Da S. Late léSIONs in man caused by colloidal thorium dioxide (thorotrast); a new case of sarcoma of liver twenty-two years after the injection. A.M.A. Arch Pathol 62: 403-418, 1956.
11. Grampa, G.; Tommasini-Degna, A. Lesiones da "Thorotrast" in patologia umana. Recentí Progr Med 26: 290-318, 1959.
12. Rosenbaum, F. J. Lebersarcom nach Thorotrast, Deutsche. Med Wchnschr 84: 428-430 1959.
13. Looney, W. B. An Investigation of the Late Clinical Findings Following Thorotrast (Thorium Dioxide) Administration. In: U.S. Con- gress. Joint Committee on Atomic Energy. Hearings before the Special Subcommittee on Radiation. U.S. Govt. Print. Off., Washington, D.C. 3: 2297-2341, 1959.
14. Nettleship, A.; Fink W. J. Neoplasme of the liver following injection of thorotrast. Am J Clin Pathol 35: 422-426, 1961.
15. Ftakov, H. L. et al. Flepatic hemangioendothe- liosarcoma. Report of a case due to thorium. Arch Int Med 112: 173-178, 1963.
16. Blomberg, R. et al. Late effects of thorotrast in cerebral angiography. Acta Radiol /: 995-1006, 1963.
17. Möbius, G.; Lembcke, K. Thorotrast tumoren der Leber. Zentralbl Allg Path 105: 41-56, 1963.
18. Vellenga, L. R. Case of hemangiosarcome of liver occurring 25 years after injection of thorotrast in cerebral angiography. Acta Leiden 33: 226-233, 1964.
19. Hohenstatt, H. Múltiple hemangiosarkome In der Leber nach cerebralen Angiographie mit Thorotrast. Hippokrates 36: 227-228, 1965.

20. *Yater, VZ. M.; Coe, F. O.* Ten year's experience with thorotrast hepatosplenography. *Ann Intern Med* 18: 350, 1943.
21. *Yater, VJ. M.; Whitmore, E. R.* Histopathologic study of tissues of 65 patients injected with thorium dioxide sol for hepatosplenography, with a follow-up study of 10 oíd cases. *Am J Med Se* 195: 198, 1938.
22. *Orr, C. Ft. et al.* A study of the effect of thorium dioxide sol injected in rabbits. *Radiology* 30: 370, 1938.
23. *Thomas, S. F. et al.* Hepatolienography: past, present and future. *Radiology* 57: 669, 1951.
24. *Floussy, G. et al.* Action Cancéringéne du dioxyde de thorium chez le pat blanc. *Bull Acad Nar Med* 112: 809-812, 1934.
25. *Selbie, F. R.* Experimental Production of Sarcoma with thorotrast. *Lancet* 2: 847-848, 1936.
26. *Hursh, J. B. et ai.* Excretion of thorium and thorium daughters after thorotrast administration in human subjects. *Acta Radiol* 47: 481-498, 1957.
27. *Suckow, W. et al.* Tumors of the liver following administraron of thorotrast. *Am J Path* 38: 663-673, 1961.
28. *Telch, H. A.* Histopathologic study of radiation injuries of skin. *Surg Ginec Obst* 90: 335-348, 1950.
29. *Fruhling, L et al.* La maladie du thorotrast. *Ann Med* 57: 297-350, 408-486, 1956.
30. *Huguenin, R. et al.* Les hépatites et les cirrhoses expérimentales au dioxyde de thorium. *Ann Anat Pathol* 9: 263-279, 1932.
31. *Berman, C.* Primary Carcinoma of the Liver: A Study in Incidence, Clinical Manifestations. Pathology and Aetiology, London H. K. Lewis & Co., Lid., 1951.
32. *Strong, G. F. et al.* Primary carcinoma of the liver. 25 years study. *Ann Intern Med* 30: 791, 1949.
33. *Emmart, E. VJ.* The action of 2-amino-5-azo-toluene in the production of liver tumors of rats and the behavior of these tumors in vitro. *J Nat Cáncer Inst* 1: 255, 1940.
34. *Orr, J. VJ.* The histology of the rat's liver during the course of carcinogenesis by butter yellow (p-dimethylamino-azobenzene). *J Pathol Bact* 50: 393-408, 1940.