

Hemangioendotelioma epitelioides solitario de hueso.

Aportación de dos nuevos casos.

Solitary epithelioid hemangioendothelioma of bone.

Report of two new cases.

F. MELINI DE PAZ Y D. FARRINGTON RUEDA

SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE VALME. SEVILLA.

Resumen. El hemangioendotelioma epitelioides, caracterizado por células endoteliales epitelioides o "histiocitoides", en su variante ósea solitaria, es una neoplasia de difícil diagnóstico, pronóstico incierto y evolución impredecible. De etiología poco clara e infrecuente en su localización ósea, sigue un curso clínico muy variable. La multicentricidad y la multifocalidad son dos características fundamentales de esta neoplasia, con predilección por las extremidades inferiores, por ello, las lesiones solitarias puedan ser difíciles de diagnosticar confundiendo con carcinomas metastásicos y otras entidades. Su tratamiento no está claramente establecido y su potencial de agresividad es impredecible, hasta tal punto que la cirugía ablativa puede ser más frecuente de lo hasta ahora publicado. Su diagnóstico y tratamiento deben ser exhaustivos ya que se han descrito comportamientos agresivos en tumores de bajo grado de malignidad con evoluciones insidiosas que terminan en recidivas tumorales. Los tres pilares en que se debe basar el tratamiento son: la resección en bloque, cobertura completa del defecto óseo y radioterapia postoperatoria.

Summary. Solitary epithelioid hemangioendothelioma of bone, characterized by epithelioid or "histiocytoid" endothelial cells has a difficult diagnosis, confusing or unknown prognosis and unpredictable outcome. Unfrequently recognized in bone, its etiology is not clear with a very variable clinical course. Multicentricity and multifocality are two characteristics of this tumor, with a predilection for lower extremity bones. Therefore solitary lesions may be difficult to diagnose being confused with metastatic carcinomas and other entities. Its treatment is not well established. Their aggressive potential is unpredictable, to such a point that ablative surgery may be more frequent than previous reports have shown. Its diagnosis and treatment must be exhaustive as aggressive behaviour with insidious evolutions ending as relapses have been described. The three pillars on which we will base its treatment are: in-block resection, complete coverage of the residual bone lesion and postoperative radiotherapy.

Correspondencia:

Dr. Fernando Melini de Paz
Servicio de Cirugía Ortopédica
y Traumatología
Hospital Universitario de Valme
Carretera de Cádiz s/n, Sevilla 41014
Teléfono: 954596210
Fax: 954693757

Introducción. El hemangioendotelioma epitelioides es un tumor infrecuente, prototipo de un grupo de neoplasias vasculares cuya principal característica es la presencia de células endoteliales epitelioides o "histiocitoides"(1). Este término es propuesto en 1982 por Weiss y Enzinger para describir un tumor inusual de partes blandas, de comportamiento "borderline", teniendo un aspecto epitelioides caracterizado por estas células endoteliales "histiocitoides", que muestran una diferenciación

vasoformativa primitiva constituyendo espacios vasculares rudimentarios. Estas células endoteliales epitelioides o "histiocitoides" muestran vacuolización intracitoplasmática ocasionalmente conteniendo eritrocitos (2,3). Su origen vascular parece demostrado por la existencia de cuerpos de Weibel-Palade y la reactividad inmunohistoquímica para el antígeno relacionado con el Factor VIII (4).

Estos tumores, debido a su escasa incidencia y a su aspecto pueden ser confundidos

ocasionalmente con carcinomas metastásicos y otras neoplasias (3). Siguen un curso clínico a medio camino entre el hemangioma y el angiosarcoma convencional (2). No son exclusivos de las partes blandas, habiéndose encontrado tumores con características morfológicas y biológicas similares en gran cantidad de localizaciones, tales como: pulmón (5), hígado (6) y hueso (7). El hemangioendoteloma epitelioide de hueso es raro, representando menos del 1% de los tumores malignos primarios del hueso. Frecuentemente son multicéntricos o multifocales, siendo infrecuentes las lesiones solitarias. Estos tumores de estirpe vascular cubren un amplio espectro de patrones histológicos. Se incluyen los angiosarcomas epitelioides enormemente agresivos y de alto grado de malignidad, los hemangioendotelomas epitelioides de malignidad intermedia y los hemangiomas epitelioides de comportamiento benigno, aunque aún no está claro si estos últimos deben de considerarse como fases diferentes del mismo proceso neoplásico. Otros casos no pueden ser clasificados fácilmente mostrando patrones histológicos a medio camino entre dos de los tres tipos anteriormente citados (8). En 1980 Campanacci propuso tres grados histológicos: grado I, grado II y grado III o hemangiosarcoma, dependiendo de la estructura del tejido tumoral y de las características de las células neoplásicas (9).

Estudios recientes parecen demostrar que la mortalidad y potencial metastático dependen del lugar de origen (10) y de la multifocalidad (9,11). Se han relacionado ciertas hallazgos histopatológicos del hemangioendoteloma epitelioide de partes blandas y hueso con la capacidad metastásica de la lesión (9,10). De cualquier modo el comportamiento maligno puede existir sin que estén presentes ninguna de estas características histológicas. El pronóstico de la lesión dependiendo de los hallazgos anatomopatológicos sigue siendo un problema no resuelto. Algunos autores han insistido en la asociación entre hemangioendoteloma epitelioide de piel y hueso (2).

Probablemente es uno de los tumores óseos peor conocidos debido a su escasa fre-

cuencia, con uno de los pronósticos mas impredecibles y que plantea serias dudas terapéuticas ante su presentación.

Caso 1. Varón de 31 años que presenta dolor en dorso de la muñeca derecha de tres meses de evolución. El paciente relaciona las molestias con un antecedente traumático ocho años antes, en el que sufrió una amputación traumática de la falange distal del cuarto dedo. La exploración física es normal, excepto dolor difuso a nivel de la articulación carpo-metacarpiana, aunque el balance articular de la mano y muñeca está conservado. Las radiografías de la mano muestran la amputación traumática de la falange distal del cuarto dedo de la mano derecha y una imagen osteolítica en la base del tercer metacarpiano con abombamiento de la cortical adelgazada (Fig. 1). La gammagrafía practicada confirma la presencia de un área de hipercaptación a ese nivel. La TAC muestra una imagen cavitaria protuyente en la base del tercer metacarpiano compatible con múltiples procesos neoplásicos.

El paciente deja de acudir a revisiones y después de cuatro meses consulta de nuevo por incremento del dolor. Se decide biopsia y curetaje, que se lleva a cabo un año después porque de nuevo el enfermo deja de venir a las revisiones. Finalmente el enfermo se somete a biopsia a cielo abierto con el diagnóstico anatomopatológico de hemangioendoteloma epitelioide grado II.

No se vuelven a tener noticias del enfermo hasta un año y medio después. El dolor se ha hecho mas intenso y se irradia por el antebrazo. Una nueva gammagrafía revela un área de hipercaptación en la zona de la lesión inicial. Las radiografías actualizadas muestran el crecimiento de la lesión aunque aun mantiene sus márgenes esclerosos (Fig. 2).



Fig. 3. La TAC muestra un área hipervascularizada en la metáfisis proximal del tercer metacarpiano que destruye la cortical volar y dorsal, invadiendo partes blandas (Ü).



Fig. 1. Imagen osteolítica en la base del tercer metacarpiano con abombamiento de la cortical adelgazada (b).



Fig. 2. Radiológicamente a pesar del crecimiento de la lesión, parece mantener sus márgenes esclerosos (b).



Fig. 1. En la IRM se evidencia la lesión tumoral destruyendo la base del tercer metacarpiano (P).



Fig. 5. Se ha practicado resección en bloque de los 2/3 proximales del tercer metacarpiano colocándose un injerto autólogo bicortical (P) osteosintetizado con dos placas de pequeños fragmentos.



Fig. 6. Tras nuevo aporte de injerto de cresta ilíaca y osteosíntesis con una placa de pequeños fragmentos se evidencia incorporación del injerto en la última revisión.

Las imágenes por TAC son similares, con un área hipervascularizada en la metafisis proximal del tercer metacarpiano que erosiona la cortical volar y dorsal, invadiendo partes blandas (Fig. 3). La RM muestra la lesión tumoral destruyendo la base del tercer metacarpiano, distorsionando el dorso de la mano e infiltrando tejido celular subcutáneo y planos musculares en íntimo contacto con los tendones extensores (Fig. 4). Se decide resección en bloque que se lleva a cabo casi tres años después de la primera asistencia en consulta. Se practica resección en bloque de los 2/3 proximales del tercer metacarpiano colocándose un injerto autólogo bicortical osteosintetizado con dos placas de pequeños fragmentos (Fig. 5). El paciente es dado de alta y revisado en consultas. Transcurridos seis meses el enfermo presenta dolor moderado y tumefacción, posiblemente debido a un aflojamiento de la osteosíntesis visible en estudios radiográficos. Se plantea retirada del material apreciándose en el acto operatorio una pseudoartrosis por lo que se decide nuevo aporte de injerto de cresta ilíaca y osteosíntesis con una placa de pequeños fragmentos.

En la actualidad el paciente se encuentra asintomático, con imágenes de incorporación del injerto (Fig. 6), sin signos ni síntomas de recidiva o metástasis y un balance articular completo de la mano y muñeca.

Caso 2. Varón de 40 años que acude a consultas por dolor en tobillo izquierdo que ocasionalmente se acompaña de edema vespertino. El examen físico muestra dolor moderado en la cara anterior del tobillo izquierdo con un balance articular completo. En la radiografía de tobillo se aprecia una imagen cavitaria en el tercio distal de la tibia izquierda que en la TAC se revela una imagen lítica redondeada con márgenes esclerosos de aproximadamente 2 cm. de diámetro con una densidad sólida (Fig. 7). El enfermo ingresa para biopsia y curetaje con el diagnóstico anatomopatológico de hemangioendotelioma epiteliode grado II. El paciente es dado de alta y revisado al mes con mapa óseo y gammagrafía que descar-

tan la multifocalidad y multicentricidad. La resonancia magnética (Fig. 8) muestra una imagen hiperintensa potenciada en T1 redondeada con bordes bien definidos que respeta las corticales y no alcanza la articulación tibio-astragalina. Las partes blandas y el plano muscular parecen estar indemnes. Se decide resección en bloque seguida de radioterapia. Se lleva a cabo la cirugía con legrado exhaustivo del lecho tanto mecánico como manual y a continuación se realiza aporte de injerto de banco de huesos mediante dos cabezas femorales y se inmoviliza con osteosíntesis por tornillo de esponjosa. El paciente es dado de alta y pasado un mes remitido a radioterapia.

Cuando el enfermo se encuentra ya deambulando con carga parcial se le manifiesta una infección superficial agresiva, con recuentos celulares de hasta 30.000 leucocitos. Aunque el drenaje del absceso resuelve transitoriamente el cuadro, se sigue de un proceso de ulceración tórpida que posteriormente afecta el hueso injertado. Esta situación nos lleva a resección de la piel y el hueso subyacente con nuevo aporte óseo y cobertura cutánea con un colgajo rotacional. De nuevo una evolución insidiosa de varios meses nos lleva a una nueva resección ósea y cutánea que incluye unas lesiones maculopapuláceas rodeando la cicatriz original, que el paciente identifica como extremadamente pruriginosas. Se envían muestras a Anatomía Patológica que identifica las muestras como invasión tumoral de piel y hueso. Es de destacar que durante estas fases de agresividad tumoral se detectaron elevaciones transitorias de los eosinófilos. La radiografía en estos momentos muestra una imagen osteolítica permeativa en tercio distal de tibia, con imágenes compatibles con algodistrofia simpático refleja afectando a retropie. Una tomografía por emisión de positrones muestra la ausencia de otras lesiones aparte de la inicial en tercio distal de tibia izquierda (Fig. 9). Ante la evolución del proceso se decide amputación de tercio medio de la pierna izquierda la cual se lleva a cabo.

En la actualidad el paciente está deam-

bulando con una prótesis infrapatelar bien tolerada y sin existir signos ni síntomas de recidiva local o a distancia del tumor.

Discusión. En 1979 Rosai y cols, introducen el término de "hemangioma histiocitoide" en referencia a un grupo de tumores vasculares cuya principal característica es la presencia de células endoteliales prominentes morfológicamente similares a histiocitos (13). Posteriormente Weiss y Enzinger en 1982 (3) proponen que esta apariencia histiocitoide corresponde a un estado funcional anómalo de una célula endotelial, basada en el hallazgo de esta célula en un amplio espectro de lesiones, desde reactivas a tumorales. Dentro de este rango de lesiones es donde se encontraría el hemangioendotelioma epitelióide (1). La inmunorreactividad positiva para el antígeno relacionado con el factor VIII así como la detección de cuerpos de Weibel-Palade corroboran su naturaleza endotelial.

La etiología del tumor es incierta. Ciertos trabajos parecen correlacionar su aparición con el uso de anticonceptivos orales (14) y la exposición a cloruro de vinilo (15). El papel de los estrógenos y la progesterona en la génesis del tumor no ha sido aún aclarada (4).

El hemangioendotelioma epitelióide de hueso es un tumor inusual. Aparece con una relación de 2:1 en lo que se refiere a la distribución hombre:mujer. Ambos de nuestros casos fueron varones. La edad de los pacientes abarca entre los 10 y los 70 años, aunque se han descrito casos en pacientes más jóvenes (16). El miembro inferior es la localización más frecuente, seguido de la columna vertebral y el miembro superior. Nuestro primer caso presentaba una lesión solitaria localizado en el tercer metacarpiario. Su distribución geográfica en el hueso es muy variable, apareciendo frecuentemente en la diáfisis, aunque puede localizarse en la metáfisis o en la epífisis como en nuestros dos casos.

Es frecuentemente multifocal (más de una lesión en un hueso) o multicéntrico (más de un hueso afecto) hasta en un 50%

de los casos, teniendo una clara predilección por los miembros inferiores. Ambos casos eran solitarios y afectaban tanto miembro superior como inferior. Se pueden encontrar tumores que afectan un hueso íntegramente o diversos huesos de una misma extremidad. Diversos estudios parecen sugerir que las lesiones multicéntricas tienen mejor pronóstico que las lesiones solitarias (9,11). Es probable que las verdaderas lesiones multicéntricas sean aquellas clasificadas como grado I o II, y aquellas clasificadas como de grado III no sean verdaderas lesiones multicéntricas sino expansiones metastásicas de un tumor de grado III, habitualmente solitarios. Ambos de nuestros casos eran solitarios y de comportamiento agresivo.

El síntoma más común es dolor local. Otra sintomatología que puede aparecer es: fracturas patológicas (17), colapso vertebral y signos neurológicos (9) y tumefacción si el tumor está superficial. En lo que se refiere a alteraciones en los parámetros bioquímicos y hematológicos no hemos encontrado literatura en relación con las elevaciones transitorias de los eosinófilos en las fases de agresividad tumoral que presentaron ambos casos.

Las características radiológicas son similares a las de otros tumores de estirpe vascular: imagen lítica pura, aunque puede haber esclerosis periférica en mayor o menor cuantía. Nuestro primer caso presentaba esclerosis periférica desde la radiografía inicial. La reacción perióstica es rara. La gammagrafía puede mostrar lesiones "doughnut-like" (en forma de rosquilla o de donuts) descritas por McNamara (18).

Macroscópicamente las lesiones se describen compuestas de fragmentos de un tejido irregular de textura blanda y de color rojizo oscuro. Ocasionalmente se pueden apreciar cambios quísticos (17) e incluso focos necróticos y hemorrágicos. El patrón microscópico consiste de cordones anastomosados, trabéculas y nidus sólidos de células redondas-ovales con abundante citoplasma eosinófilo incluidas en una matriz mixoide ligeramente basófila similar al cartílago hialino (4,17,19). Individualmente



Fig. 7. La TAC revela una imagen lítica redondeada con márgenes esclerosados de aproximadamente 2 cm. de diámetro con una densidad sólida.



Fig. 8. La IRM muestra la imagen tumoral redondeada con bordes bien definidos que respeta las corticales limita con el cartílago hialino y no penetra en la articulación tibio-astragalina.

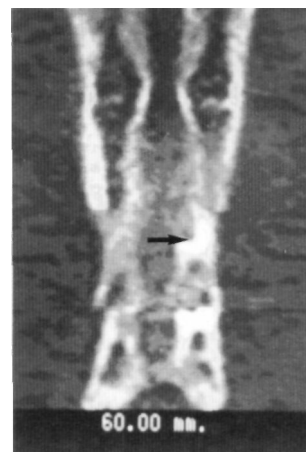


Fig. 9. La tomografía por emisión de positrones muestra la lesión inicial en tercio distal de tibia izquierda (P).

las células mantienen las características de los angioblastos: abundante citoplasma ligeramente basófilo, con vacuolización prominente que desplaza un gran núcleo redondo hacia la periferia. Campanacci utiliza diversas características celulares para clasificar el tumor: dimensiones del núcleo y de la célula, pleomorfismo y cantidad de núcleo, características de la cromatina, tamaño y apariencia de los nucleolos, figuras mitóticas y núcleo hiper cromático (9).

Puede resultar difícil la clasificación de algunos tumores ya que una misma lesión puede mostrar características histológicas correspondientes a diferentes grados. Las lesiones habitualmente se clasifican en tres grados. Grado I, bien diferenciado, presentando cordones y canales vasculares tapizados por células angioblásticas aplanadas. Algunos canales pueden presentarse incluso simulando capilares. En el grado II, peor diferenciado, las áreas sólidas son más frecuentes con células que muestran atipias citológicas más pronunciadas. El grado III se caracteriza predominantemente por zonas de crecimiento sólido mostrando cordones y nidos desorganizados y ocasionalmente canales con formaciones papilares intravasculares; sus células muestran más atipias con pleomorfismo nuclear severo y figuras mitóticas atípicas. La posibilidad de vislumbrar diferentes estadios en la misma lesión y su posible progresión maligna, obligan a un exhaustivo examen histopatológico antes de estadiar definitivamente el tumor (9). La característica común, a nivel unicelular, más frecuente es la vacuolización intracitoplasmática en diferentes grados, ocasionalmente conteniendo eritrocitos. La coalescencia de estas vacuolas puede incluso desarrollar canales pseudovasculares. Puede presentarse un moderado infiltrado inflamatorio, teniendo sus células (eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas) características no neoplásicas (4). La reactividad inmunohistoquímica positiva para el antígeno relacionado con el factor VIII y la existencia de estructuras tubulares descritas como cuerpos de Weibel-Palade confirman la naturaleza vasoprimtiva de

este tumor. Otros hallazgos inmunohistoquímicos son: positividad para la vimentina, presencia de citoqueratinas monoclonales y policlonales y aglutinina I Ulex europeus (20). La negatividad para la tinción con desmina ha sido informada por otros autores (21).

El diagnóstico de presunción se puede hacer ante la presencia de múltiples lesiones osteolíticas en un mismo miembro inferior o hueso. Las lesiones solitarias son mucho más difíciles de diagnosticar al ser infrecuentes. Debemos buscar inmediatamente otras lesiones tan pronto como tengamos la sospecha diagnóstica. Aunque el diagnóstico definitivo es histopatológico, otros estudios iconográficos como gammagrafía, tomografía axial computarizada e imágenes por resonancia magnética pueden ser de gran ayuda al facilitar el diagnóstico, definir la localización exacta y extensión del tumor, detectar otras lesiones o posibles metástasis y servir finalmente como guías a la hora de plantear la decisión quirúrgica. La tomografía por emisión de positrones debe ser realizada por un radiólogo experimentado ya que interpretaciones desacertadas, debido a incrementos en el metabolismo de la glucosa (cuando sea éste el metabólico usado), pueden inducir decisiones terapéuticas incorrectas. El hemangioendotelioma solitario óseo pueden confundirse con otras entidades como: carcinomas metastásicos, adamantinomas de huesos largos (22), etc. El lumen vascular primitivo puede inducir un diagnóstico erróneo de adenocarcinoma. Es más, las células endoteliales epiteloides pueden incluso aparecer en procesos puramente reactivos (2).

Desde la recopilación por parte de Campanacci de 29 casos (9) muy pocos artículos han presentado tantos casos con su evolución post-tratamiento. En 1980 este autor recomendaba el tratamiento conservador para tumores de grado I: curetaje o radioterapia en ciertas localizaciones como las vértebras. La resección en bloque estaría indicada para tumores multifocales. Debido a la radiosensibilidad de este tumor ciertos autores posteriormente han reco-

mendado la utilización de radioterapia local para tumores de grado I cuando sea posible (23). Esta misma aproximación se puede plantear ante tumores de grado II aunque la resección en bloque parece ser mas efectiva como trabajos posteriores han demostrado (24). El curso impredecible de las lesiones de tipo II se debe siempre tener en cuenta a la hora de plantear el tratamiento quirúrgico (existe un potencial de agresividad en los hemangioendoteliomas epitelioides de bajo grado). Al ser moderadamente radiosensible este grado II, sigue siendo la radioterapia una opción a tener en cuenta en especial en localizaciones múltiples y en vértebras. Los tumores de grado III presentan una altísima tasa de mortalidad, recurrencia y capacidad metastásica y la cirugía ablativa con quimioterapia adyuvante debe ser el

tratamiento de elección (9). En cualquier caso, la tasa de mortalidad en las localizaciones óseas y de partes blandas (13%), siempre es inferior a las de las localizaciones viscerales en pulmón (65%) o en hígado (35%). Pero dentro de las localizaciones puramente óseas, las lesiones solitarias parecen comportarse peor que las múltiples, aunque también puede dudarse de la existencia de estas últimas como hecho aislado y no como diseminaciones de vecindad o a distancia de una lesión solitaria.

En definitiva, el comportamiento de impredecible agresividad y su moderada radiosensibilidad les hace candidatos a radioterapia postquirúrgica (25). Se han observado remisiones parciales en casos multicéntricos tratados con interferón alfa-2a (26). ■■■■■

Bibliografía

1. **Abrahams TG, Bula W, Jones M.** Epithelioid hemangioendothelioma of bone. A report of two cases and review of the literature. *Skeletal Radiol* 1992; 21:509-13.
2. **Enzinger FM, Weiss SW.** Soft tissue tumors. St. Louis: CV Mosby, 1983; pp. 409-13 y 444-6.
3. **Weiss SW, Enzinger FM.** Epithelioid hemangioendothelioma. A vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982; 50:970-81.
4. **Bollinger BK, Laskin WB, Knight CB.** Epithelioid Hemangioendothelioma with múltiple site involvement. Literature review and observations. *Cancer* 1994; 73:610-5.
5. **Azumi N, Churg A.** Intravascular and sclerosing bronchioloalveolar tumor. A pulmonary sarcoma of probable vascular origin. *Am J Surg Pathol* 1985; 9:504-16.
6. **Ishak KG, Sesterhenn IA, Goodman MZD, Rabin L, Stromeyer FW.** Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and follow-up study of 32 cases. *Hum Pathol* 1984; 15:839-52.
7. **Maruyama N, Kumagai Y, Ishida Y et al.** Epithelioid haemangioendothelioma of the bone tissue. *Virchows Arch [A]* 1985;407:159-65.
8. **Tsang WY, Chan JK.** The family of epithelioid vascular tumors. *Histol Histopathol* 1993; 8:187-212.
9. **Campanacci M, Boriani S, Giunti A.** Hemangioendoteloma of bone. A study of 29 cases. *Cancer* 1980; 46:804-14.
10. **Weiss SW, Ishak KG, Dail DH, Sweet DE, Enzinger FM.** Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diagn Pathol* 1986; 3:259-87.
11. **Otis J, Hutter RVP, Foote FW Jr, Marcove RC, Stewart FW.** Hemangioendothelioma of bone. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 127:295-305.
12. **Kanik AB, Hall JD, Bhawan J.** Eruptive epithelioid hemangioendothelioma with spindle cells. *Am J Dermatopathol* 1995; 17:612-7.
13. **Rosai J, Gold J, Landy R.** The histiocytoid hemangioma: a unifying concept embracing several previously described entities of skin, soft tissue, large vessels, bone and heart. *Hum Pathol* 1979; 10:707-30.
14. **Dean PJ, Haggitt RC, O'Hara CJ.** Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver in young women: relationship to oral contraceptive use. *Am J Surg Pathol* 1985; 9:695-704.
15. **Shin MS, Carpenter JT, Ho KJ.** Epithelioid hemangioendothelioma: CT manifestations and possible linkage to vinyl chloride exposure. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:505-7.
16. **Areta J, Cobo J, Ocete G et al.** Hemangioendoteloma primario de hueso. A propósito de dos casos. Poster, XXXII Congreso Nacional SECOT 1995.
17. **Tsuneyoshi M, Dorfman HD, Bauer TW.** Epithelioid Hemangioendothelioma of bone. A clinicopathologic, ultrastructural and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:754-64.
18. **McNamara D, Beauregard GC, Lemieux RJ.** Scintigraphic "doughnut sign " on skeletal imaging due to a hemangioendothelioma of bone. *J Nucl Med* 1993; 34:297-300.
19. **Suster S, Moran CA, Koss MN.** Epithelioid Hemangioendothelioma of the anterior mediastinum. Clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural analysis of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18:871-81.
20. **Van Haelst UJ, Pruszczynski M, Cate LN, Mravunac M.** Ultrastructural and immunohistochemical study of epithelioid hemangioendothelioma of bone: coexpression of epithelial and endothelial markers. *Ultrastruct Pathol* 1990; 14:141-9.
21. **Weidner N.** Atypical tumor of the mediastinum: epithelioid hemangioendothelioma containing metaplastic bone and osteoclastlike giant cells. *Ultrastruct Pathol* 1991;15:481-8.
22. **Rosai J, Pinkus GS.** Immunohistochemical demonstration of epithelial differentiation in adamantinoma of the tibia. *Am J Surg Pathol* 1982; 6:427-34.
23. **Krajca-Radcliffe JB, Nicholas RW, Lewis JM.** Multifocal epithelioid hemangioendothelioma in bone. *Orthop Rev* 1992; 21:973-5
24. **Lyon DB, Tang TT, Kidder TM.** Epithelioid Hemangioendothelioma of the orbital bones. *Ophthalmology* 1992; 99:1773-8.
25. **Lai FM, Allen PW, Yuen PM, Leung PC.** Locally metastasizing vascular tumor. Spindle cell, epithelioid, or unclassified hemangioendothelioma? *Am J Clin Pathol* 1991; 96:660-3.
26. **Roudier Pujol C, Enjolras O, Lacronique J, Guillemette J, Herbreteau D, Leibowitch M, Escande J.P.** Hemangioendotheliome epitheloide multifocal en remission partielle soustraitment par interferon alpha 2a. *Ann Dermatol Venereol* 1994; 121:898-904.