

Hemangiomas hepáticos familiares

P. Díez Redondo, R. Velicia Llamas y A. Caro-Patón

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid. España.

RESUMEN

El hemangioma cavernoso es el más frecuente de los tumores hepáticos benignos. Suele tratarse de un tumor pequeño, único o múltiple, generalmente asintomático, pero puede llegar a ser de gran tamaño. En la mayoría de los casos se trata de tumores esporádicos.

Describimos a una familia en la que 6 de sus miembros de 3 generaciones sucesivas presentan hemangiomas cavernosos hepáticos. Una de las mujeres, consumidora de anticonceptivos orales, presentaba un hemangioma cavernoso gigante que ocasionaba dolor en el hipocondrio derecho y alteraciones analíticas, mientras que los otros casos eran asintomáticos.

En la bibliografía hemos encontrado únicamente un trabajo que recoja la existencia de hemangiomas cavernosos hepáticos familiares; otros 2 trabajos describen hemangiomas hepáticos en miembros de familias afectadas de angiomas de otras localizaciones. Nos parece de interés describir una nueva familia con esta patología. Los hallazgos podrían apoyar la herencia autosómica dominante como modo de transmisión de estos tumores, así como la existencia de factores proliferativos de éstos.

FAMILIAL HEPATIC HEMANGIOMAS

Cavernous hemangioma is the most frequent benign hepatic tumor. These tumors are usually small, solitary or multiple, and asymptomatic but they can be large. In the majority of cases, these tumors are sporadic.

We describe a family in which six members from three successive generations presented cavernous hepatic hemangiomas.

One of the women, who was taking oral contraceptives, presented a giant cavernous hemangioma causing pain in the right hypochondriac region and biochemical abnormalities while the remaining cases were asymptomatic.

We found only one study in the literature that reports familial cavernous hepatic hemangioma; a further two studies

describe hepatic hemangiomas in members of families with angiomas in other sites. We believe that description of a new family with this disease is of interest. The findings could support autosomal dominant inheritance as the mode of transmission of these tumors, as well as the existence of proliferative factors in these tumors.

INTRODUCCIÓN

El hemangioma cavernoso es el tumor hepático benigno más frecuente y puede encontrarse hasta en el 5% de las necropsias¹. Habitualmente de pequeño tamaño, suele permanecer asintomático y ser un hallazgo casual. Sin embargo, puede ser de gran tamaño, considerándose gigante cuando mide más de 4 cm, y producir molestias abdominales o asociarse con un fenómeno de coagulación intravascular diseminada (síndrome de Kassabach-Merrit). Excepcionalmente estos tumores hepáticos se han encontrado en varios miembros de la misma familia. En este trabajo describimos a una familia en la que 6 miembros de 3 generaciones sucesivas presentan hemangiomas cavernosos hepáticos. En 3 de ellos son múltiples y otro presenta un tumor gigante.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer diagnosticada en 1988, a los 38 años, de hemangioma cavernoso hepático de lóbulo derecho. Refería ingesta de anticonceptivos orales hasta los 36 años y molestias inespecíficas en el hipocondrio derecho. Presentaba hepatomegalia de 9 cm. Los datos analíticos fueron: plaquetas, 114.000; aspartatoaminotransferasa, 48 U/l; alaninaaminotransferasa, 28 U/l; gammaglutamiltranspeptidasa, 158 U/l; fosfatasa alcalina, 593 U/l; bilirrubina total, 1,73 mg/dl, y bilirrubina directa, 0,89 mg/dl. La serología del virus de la hepatitis B fue negativa, y la coagulación, proteinograma y alfafetoproteína, normales. En la ecografía abdominal se encontraron múltiples nódulos hepáticos de diferente ecogenicidad. En la tomografía axial computarizada abdominal (fig. 1), se vio una gran tumoración hipodensa en el lóbulo hepático derecho que se realizaba con contraste desde la periferia al centro. La arteriografía hepática demostró, en la fase arterial, la opacificación con contraste de grandes lagos sanguíneos en el lóbulo hepático derecho. Se diagnosticó de hemangioma cavernoso hepático gigante. Desde entonces ha permanecido asintomática, con aumentos fluctuantes de la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y bilirrubina, con transaminasas normales y trombopenia, nunca inferior a 91.000 plaquetas. Ha presentado un descenso del fibrinógeno, pero con un tiempo de protrombina siempre normal. Se realizó serología del virus de la hepatitis C, que fue negativa. Una tomografía computarizada craneal descartó la presencia de hemangiomas cerebrales. Durante los 15 años de seguimiento, el angioma ha presentado un

Correspondencia: Dra. P. Díez Redondo.
Panaderos, 65, 8.º B. 47004 Valladolid. España.
Correo electrónico: diezmp@hotmail.com

Recibido el 29-10-2003; aceptado para su publicación el 20-1-2004.

discreto crecimiento. Dada la benignidad del tumor, así como su lento crecimiento y su curso prácticamente asintomático, se ha mantenido hasta la fecha una actitud conservadora.

El padre de la paciente presentaba 7 hemangiomas cavernosos hepáticos, de moderado tamaño, en ambos lóbulos hepáticos. No existían angiomas cerebrales.

La paciente tiene un hermano sin hemangiomas y una hermana con un hemangioma hepático pequeño. A su vez, una hija del hermano, de los 2 hijos que tiene, también presenta un hemangioma cavernoso hepático y están pendientes de estudio las 4 hijas de la hermana.

La paciente tiene 3 hijos, una mujer de 27 años y 2 varones de 25 y 22 años. La hija tiene 2 hemangiomas de 4 y 2,4 cm en el lóbulo hepático derecho. El hijo de 22 años, diagnosticado de epilepsia parcial criptogénica, presenta un hemangioma de 1,8 cm en el lóbulo hepático izquierdo y mediante tomografía computarizada craneal se ha descartado la existencia de hemangiomas cerebrales. Ambos hijos se mantienen asintomáticos, con hemograma, bioquímica y coagulación normales. Durante su seguimiento no se ha objetivado crecimiento de los hemangiomas. El otro hijo varón, que no tiene lesiones hepáticas, presenta un angioma estrellado o «araña vascular» en la región malar derecha (fig. 2).

DISCUSIÓN

Los hemangiomas cavernosos hepáticos son tumores, generalmente subcapsulares, compuestos por una trama vascular tapizada por células endoteliales y separada por septos fibrosos. Representan los tumores hepáticos benignos más frecuentes y su abordaje terapéutico está en relación con los síntomas y complicaciones que presenten². Son habitualmente tumores esporádicos, y son excepcionales los casos en los que se ha descrito una posible agregación familiar. La existencia de un gran hemangioma hepático en nuestra paciente y de hemangiomas múltiples en su progenitor nos llevó a estudiar a sus hermanos y a sus hijos y sobrinos, y hallamos hemangiomas hepáticos en 4 de los 6 familiares estudiados hasta la fecha. En la bibliografía hemos encontrado únicamente un trabajo en el que se describan «hemangiomas hepáticos familiares»³. Se trata de una familia en la que 5 miembros femeninos de 4 generaciones sucesivas presentan hemangiomas hepáticos, en 3 de los casos de gran tamaño y sintomáticos. El modo de transmisión apuntado es mediante herencia autosómica dominante. Además, en una de las pacientes se encontró un hemangioma cutáneo plano y en otra un hemangioma racemoso muscular. También se observó una incidencia aumentada de adenomas tiroideos entre los miembros de esta familia. Otros 2 trabajos^{4,5} recogen a 2 familias con angiomas cavernomatosos cerebrales, en las que algunos de sus miembros presentan también hemangiomas cavernosos hepáticos. En la familia descrita por Drigo et al⁴ se encuentra además un hemangioma retiniano, mientras que en la descrita por Filling-Katz et al⁵ existen angiomas de distribución más amplia (retina, piel y tejidos blandos) y 2 de sus miembros presentan defectos del tubo neural.

En la familia que nosotros presentamos, también encontramos en uno de sus miembros, en el que no se han identificado lesiones hepáticas, un hemangioma cutáneo facial. Hemos descartado la existencia de angiomas cerebrales en el caso índice, en su progenitor y en su hijo varón epiléptico.

A la vista de estos hallazgos, nos planteamos la posibilidad de la existencia de una forma familiar de hemangiomas hepáticos, cuyo modo de transmisión pudiera ser au-

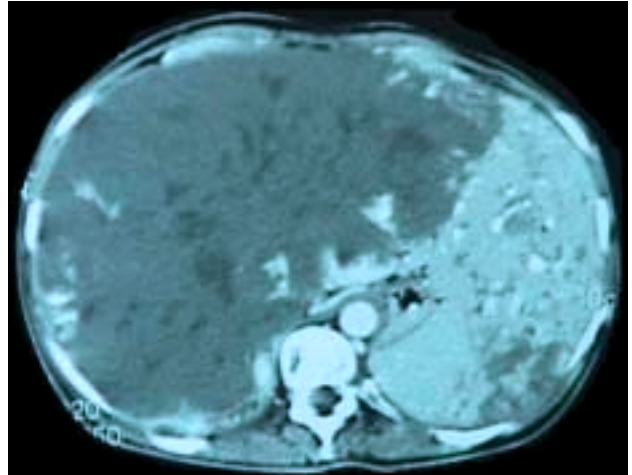


Fig. 1. Tomografía computarizada abdominal donde se observa un hemangioma gigante que ocupa todo el lóbulo derecho hepático y parte del lóbulo izquierdo, que ha sufrido una hipertrofia compensadora.

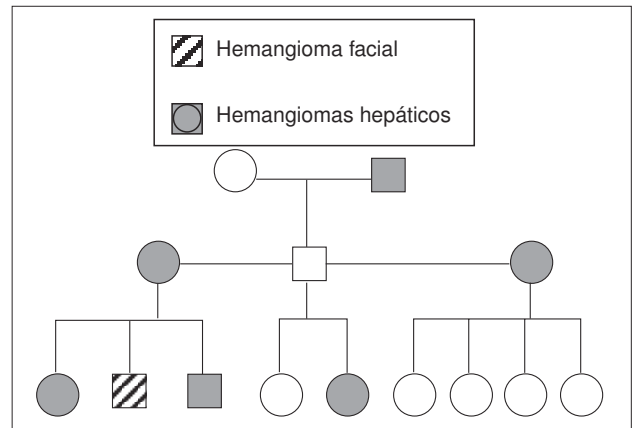


Fig. 2. Árbol genealógico que muestra los sujetos afectados de las 3 generaciones dentro de la familia descrita. Encontramos 6 miembros afectados de hemangiomas hepáticos y uno con un hemangioma facial.

tosómico dominante, al igual que ocurre en la cavernomatosis cerebral familiar. Esta enfermedad presenta una forma esporádica y otra, más frecuente, familiar con herencia autosómica dominante^{4,6,7}. La coexistencia, tanto en nuestra familia como en las 3 encontradas en la bibliografía, de hemangiomas en distintos órganos podría ser una simple coincidencia o deberse a una hipotética relación entre el teórico gen responsable de los hemangiomas hepáticos familiares y el gen o los genes responsables de los hemangiomas familiares de otros órganos. En todo caso, la asociación de los angiomas hepáticos con los de otra localización es poco frecuente. Si bien todos los casos de hemangiomas hepáticos ocurrieron en mujeres en las 3 familias de la bibliografía, en la presentada por nosotros encontramos también varones afectados. Sin embargo, el hecho de que el hemangioma de mayor tamaño, y el único sintomático, aparezca en una mujer que además tiene antecedentes de consumo de anticonceptivos podría apo-

yar el papel de las hormonas sexuales femeninas, fundamentalmente los estrógenos, como factores favorecedores del crecimiento de los hemangiomas hepáticos. Así, aunque los hemangiomas cavernosos hepáticos no suelen presentar un crecimiento importante durante su seguimiento^{2,8,9}, se ha descrito la relación existente entre los anticonceptivos orales y el aumento de tamaño, la aparición de síntomas^{10,11} e incluso la recurrencia de los hemangiomas hepáticos¹¹. También se ha visto un crecimiento de estos angiomas durante la pubertad¹² e incluso se describe la aparición de estos tumores en probable relación con el embarazo y la estimulación ovárica^{8,13}. Estudios *in vitro* concluyen que los estrógenos pueden promover la proliferación de las células del endotelio vascular de los hemangiomas¹⁴.

Pensamos que podría existir una agregación familiar en algunos de los pacientes con hemangiomas hepáticos, aunque sea poco frecuente. Son necesarios estudios más amplios y profundos para su demostración y, además, habrá que seguir estudiando la relación de las hormonas sexuales femeninas, o de otros factores proliferativos, con la evolución de los hemangiomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sherlock S. Hepatic tumors. En: Sherlock S, Dooley J, editors. Enfermedades del hígado y vías biliares. Madrid: Marbán libros, S.L., 1996; p. 503-31.
2. Gandolfi L, Leo P, Solmi L, Vitelli E, Verros G, Colecchia A. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. *Gut* 1991;32:677-80.
3. Moser CH, Hany A, Spiegel R. Familiäre riesenhämangiome der leber. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1998;87:461-8.
4. Drigo P, Mammi I, Battistella PA, Ricchieri G, Carollo C. Familial cerebral, hepatic, and retinal cavernous angiomas: a new syndrome. *Child's Nerv Syst* 1994;10:205-9.
5. Filling-Katz MR, Levin SW, Patronas NJ, Katz NK. Terminal transverse limb defects associated with familial cavernous angiomatosis. *Am J Med Genet* 1992;42:346-51.
6. Dobyns WB, Michels VV, Groover RV. Familial cavernous malformations of the CNS and retina. *Ann Neurol* 1987;21:578-83.
7. Hayman LA, Evans RA, Ferrell RE. Familial cavernous angiomas. Natural history and genetics study over a 5-year period. *Am J Med Genet* 1982;11:147-60.
8. Mungovan JA, Cronan JJ, Vacarro J. Hepatic cavernous hemangiomas: lack of enlargement over time. *Radiology* 1994;191:1111-3.
9. Okano H, Shiraki K, Inouue H, Ito T, Tamanaka T, Deguchi M, et al. Natural course of cavernous hepatic hemangioma. *Oncol Rep* 2001;8:411-4.
10. Zafrani ES. Update on vascular tumours of the liver. *J Hepatol* 1998;8:125-30.
11. Conter RL, Longmire WP. Recurrent hepatic hemangiomas: possible association with estrogen therapy. *Ann Surg* 1988;207:115-9.
12. Baker ER, Manders E, Whitney CW. Growth of cavernous hemangioma with puberty. *Clin Pediatr* 1985;24:596-8.
13. Fouchard I, Rosenau L, Calés P, Allory P. Survenue d'hémangiomes hépatiques au cours de la grossesse. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:512-5.
14. Xiao X, Hong L, Sheng M. Promoting effect of estrogen on the proliferation of hemangioma vascular endothelial cells *in vitro*. *J Pediatr Surg* 1999;34:1603-5.