

Contributo alla conoscenza della storia naturale dell'angioma epatico permagno



Ann. Ital. Chir., LXXII, 6, 2001

L. Sciarretta, F. Brizzi, M. Di Rienzo,
T. Rea, A. Ghimenti, N. Picardi

Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze Chirurgiche Sperimentali e Cliniche
Cattedra di Chirurgia Generale III - I Divisione Clinicizzata
di Chirurgia Generale
Direttore: Prof. Nicola Picardi

Introduzione

La prima descrizione di angioma epatico in letteratura fu opera di A. Frerischs (1) che, nel suo trattato di patologia epatica (1861), attribuì a due studiosi, G. Dupuytren e J. Cruveiehen, il riconoscimento della forma nosologica ma, solo più tardi seguì una approfondita disamina ad opera di C.F. von Rokitski e R. Virchow (1863-67) (2). Nessuno di questi studiosi, però, prese in considerazione l'aspetto clinico dell'angioma epatico ritenendolo solo un reperto autoptico.

Nel 1900 V. Schmieden (3) raccolse i dati autoptici relativi a 32 pazienti affetti da angioma ipotizzando un'altezza di tipo degenerativo e non neoplastico quale origine dell'angioma epatico.

Tab. I

Anno	Operatori	N. casi
1942	Shumacker	1
1970	Adam et al	10
1974	Longmire et al	8
1975	Kato et al	1
1979	Smith	10
1980	Starlz et al.	15
1983	Trastek et al.	13
1984	Takagi et al.	8
1984	Kawarda e Mizumoto	5

Abstract

A CONTRIBUTION TO THE KNOWLEDGE OF THE NATURAL HISTORY OF GIANT HEPATIC HAEMANGIOMA

Hepatic haemangiomas are mostly discovered by chance because of their limited dimensions. Their treatment is optional and very often an observing conservative strategy is adopted whilst a danger is foreseen from different facts. Very different is the case of giant haemangiomas discovered because their bulk and discomfort coming from the compression exerted on near structures. In this cases a surgical treatment, segmentectomy or hemihepatectomy, are the current demanding choices. But if the volume of haemangioma is too bulky and occupies most hepatic parenchyma the necessary resection may be too extended and possibly dangerous.

The two observations of the paper refer to two patients followed conservatively for over 20 years. In fact the volume of the haemangiomas in both patients was too large, the symptoms were only related to the weight of the mass and therefore a surgical solution was deferred to a possible worsening of the symptomatology.

Such worsening didn't happen in the time for both the patients, demonstrating that the natural history of such lesion can also be very benign over many years.

Key words: Angioma epatico permagno, spirali di Gianturco, resezione epatica, embolizzazione selettiva.

Altri Autori (Tab. I) si interessarono di questa patologia ma, nonostante l'abbondanza di letteratura al riguardo e l'interesse scientifico sorto negli anni, molti sono ancora i quesiti di natura diagnostica e terapeutica sollevati dall'angioma con particolare riferimento al trattamento ed al timing chirurgico, specie dopo che le nuove tecniche di imaging hanno dimostrato trattarsi di una patologia tutt'altro che rara, anche se di entità molto varia. L'occasione di aver seguito lungo l'arco di quasi due decenni l'evoluzione di due angiomi permagni del fegato offre la possibilità di proporre un inquadramento evolutivo da cui derivano evidenti le indicazioni e le relative riserve ad un trattamento chirurgico. Per un'adeguata comprensione di questa patologia e del-

le problematiche diagnostico-terapeutiche ad essa legate sono fondamentali i dati dell'embriologia del fegato e lo studio anatomo-patologico dell'angioma epatico.

RICORDI DELL'EMBRIOLOGIA DEL SISTEMA VASCOLARE DEL FEGATO

L'abbozzo epatico all'inizio è rappresentato da un accumulo di cellule endodermiche dell'intestino primitivo nelle quali, successivamente, penetrano i vasi sanguigni i quali trasformano queste masse in cordoni cellulari, e si anastomizzano tra loro. Questi vasi sono costituiti da rami delle vene *vitelline*.

I rami delle vene vitelline che penetrano nell'abbozzo epatico costituiscono le cosiddette vene o sistema delle *vene advehentes*, le quali si ramificano nel fegato e si stabilisce ben presto un ramo anastomotico denominato il "*condotto venoso di Aranzio*", che mette in rapporto la vena vitellina sinistra con il seno venoso del cuore.

Nello stesso tempo una delle due vene primitive ombelicali, quella di destra, si oblitera ed il tratto prossimale di quella di sinistra si anastomizza con l'estremità caudale del dotto venoso di Aranzio, mentre va in atrofia il suo tratto successivo compreso fra l'anastomosi col dotto venoso di Aranzio ed il cuore. In tal guisa l'unica vena ombelicale residua termina anastomizzandosi con il dotto venoso di Aranzio, e, attraverso quest'ultimo, il sangue che scorre in essa si versa nel cuore destro.

Le vene vitelline intanto si uniscono formando un doppio anello intorno all'intestino, dei quali si atrofizza la metà destra di quello caudale e la metà sinistra del prossimale, onde si trasformano in semianelli; per ulteriore evoluzione di queste modifiche le due vene vitelline finiscono per unirsi in un tronco unico, il quale compie un decorso spirale attorno all'intestino, e poi fornisce dei rami al fegato e si anastomizza con l'origine del dotto venoso di Aranzio. Questo segmento venoso a decorso spirale costituisce la *vena porta*.

Poiché là, dove si origina il dotto venoso di Aranzio, dopo l'atrofia del suo tratto terminale, viene a terminare anche la vena ombelicale di sinistra, ne consegue che la vena ombelicale si mette in rapporto con la vena vitellina, ora divenute vena porta, e pertanto il sangue della vena ombelicale, giunto al punto di origine del dotto venoso di Aranzio, defluisce in parte attraverso il dotto venoso di Aranzio e in parte attraverso le diramazioni intraepatiche della vena porta embrionale attraverso il fegato. Ora il sangue giunge al fegato da due vie: attraverso le vene *advehentes*, provenienti dalle vene vitelline, divenute oramai vena porta, e quindi dall'intestino; l'altra via è rappresentata dalla vena ombelicale, peraltro già in comunicazione col dotto venoso di Aranzio, che convoglia sangue arterioso.

Poi il sangue si versa attraverso le vene *advehentes* distali, che costituiscono il sistema venoso refluo del fegato (future vene sopra-epatiche), nella neosviluppata vena

cava inferiore e quindi nel cuore (seno venoso). Anche il dotto di Aranzio nel frattempo viene a terminare cranialmente non più nel cuore, ma nella vena cava inferiore (4). Avviene così l'instaurarsi di stretti rapporti vasculo-cellulari tra i vasi vitellini ed i cordoni cellulari del primitivo diverticolo epatico. Con l'evoluzione del processo le maglie dei cordoni epiteliali si fanno sempre più serrate mentre i capillari rimangono all'interno degli intervalli parenchimali a costituire il sistema sinusoidale. *È in questa fase che possono intervenire anomalie vascolari ed alterazioni dei rapporti strutturali dando quadri congeniti di angioma.*

L'apporto di sangue al fegato avviene anche a mezzo dell'arteria epatica oltre che della vena porta; le diramazioni di entrambe questi vasi continuano nei sinusoidi, che sono appunto circondati dalle lamine cellulari. La parete dei sinusoidi, priva di media e di avventizia, è costituita da cellule endoteliali unite a sincizio e prive di membrana basale. I sinusoidi sono provvisti di sfinteri che permettono, a seconda delle condizioni fisiologiche dell'organo, un aumento o una diminuzione dell'afflusso ematico, nonché la prevalenza ora del sangue arterioso ora di quello venoso portale (6).

In casi di anomala angiogenesi si registrano quadri di epatomegalia variabile a cui si possono associare alterazioni emodinamiche con esiti di insufficienza cardiaca o alterazioni emocoagulative (sindrome di Kasabach - Merrit: angioma capillare gigante del neonato con porpora trombocitopenica (emoangioma con trombocitopenia).

Le alterazioni embriologiche del distretto vascolare possono, quindi, per errore del loro sviluppo, innescare un quadro angiomatoso fin dal periodo neonatale.

Ma anche in età adulta può insorgere ex novo un angioma. In un fegato sano e normalmente strutturato di un adulto, in seguito a noxa patogena (uso di estrogeni, come dimostrato dallo studio di Tait e Coll. - 1992) si possono determinare oltre all'insorgenza di adenomi epatici evoluzioni angiomatose delle strutture vascolari dell'organo.

ASPETTI ANATOMO-PATOLOGICI DELL'ANGIOMA EPATICO

L'angioma epatico è di per se una lesione biologicamente benigna, di natura disontogenetica, innicchiato nel parenchima epatico normale, in forma unica o multipla.

Per lo più si tratta di angiomi di tipo cavernoso ma si riconoscono anche una forma capillare ed una "sclerotica". La localizzazione era ritenuta più frequente al di sotto della glissoniana. Si tratta, tipicamente nella forma cavernosa, di formazioni di colorito violaceo scuro e di dimensioni estremamente varie, costituite da ampi vasi capillari rivestiti da endotelio e contenenti sangue. In questi vasi capillari con circolo rallentato e irregolare si producono frequentemente trombi che vanno successivamente incontro ad organizzazione e trasformazione fibro-

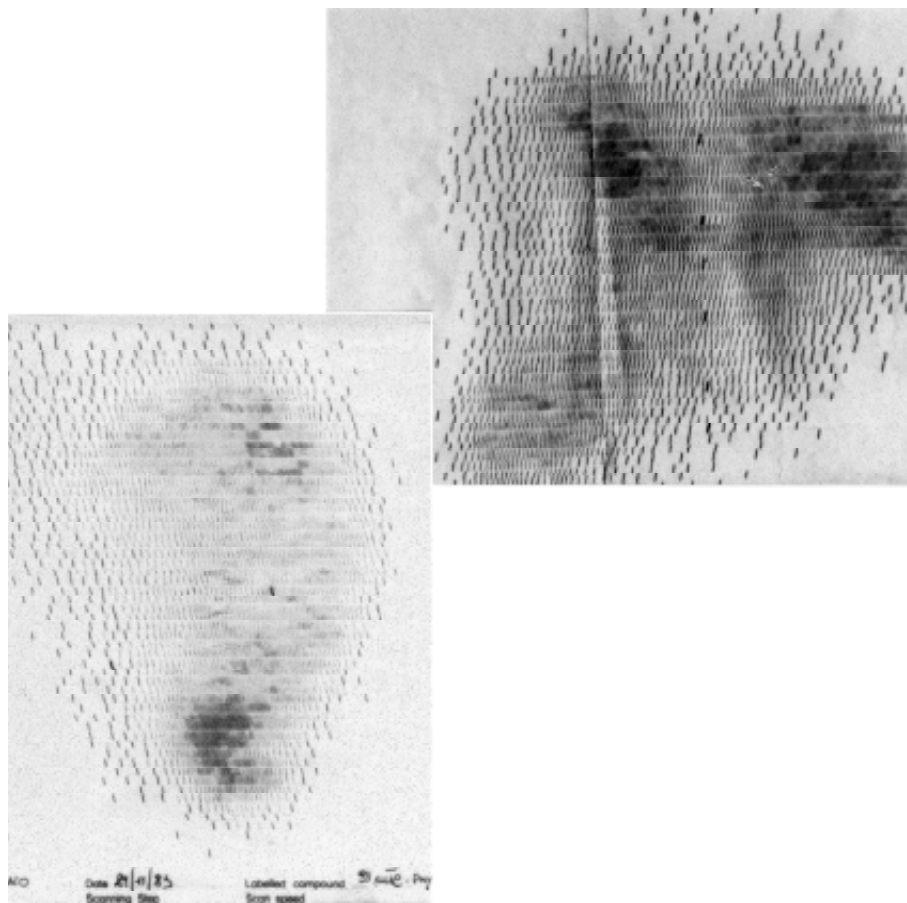


Fig. 1: 1ª Osservazione: visione laterale destra (a) e posteriore (b) della scintigrafia epatica che mostra un organo decisamente ptosico e di dimensioni aumentate.

sa; trombi e stroma possono anche calcificare determinando aspetti macroscopici estremamente vari. All'interno della formazione angiomatosa non si notano residui di tessuto epatico rafforzandosi, così, l'ipotesi che si tratti di amartia con evoluzione volumetrica in qualche modo legata ad eventi emodinamici da una parte ed ad eventi proliferativi post-trombotici dall'altra. Il parenchima epatico, al confine col tumore, può presentarsi sia normale che modestamente compresso (70).

L'introduzione delle moderne tecniche di imaging nella routine diagnostica pre e intraoperatoria ha dimostrato che la localizzazione degli angiomi non è solo sottoglossiana ma può avere pari incidenza all'interno del parenchima epatico. L'aspetto è lobulato e la consistenza va dal soffice al duro-elastico. Le dimensioni sono oltremodo variabili, da pochi millimetri a forme voluminosissime come la testa di un adulto e che giungono talora ad occupare gran parte del cavo addominale. In questi casi si parla di *angioma permagno*.

Dal punto di vista microscopico l'angioma cavernoso è caratterizzato da una struttura spongiosa costituita da laghi vascolari rivestiti da tessuto endoteliale e setti fibrosi a volte con calcificazioni quale esito di episodi trombotici o necrosi intratumorali (19, 20).

Gli angiomi capillari vedono il predominio in ambito istologico di una cellularità fibroconnettivale a circondare strette lacune vascolari.

Considerando la configurazione istologica e gli aspetti fibrocalcifici, trombotici e necrotici che si possono riscontrare, è possibile spiegare la complessità e variabilità del quadro evolutivo della formazione e la sintomatologia che ne deriva.

INCIDENZA

L'incidenza della patologia angiomatosa epatica varia su base chirurgica o su base autoptica dallo 0.4 al 7.3% (8), spesso sconosciuta a causa della assenza o scarsa sintomatologia. Ogni gruppo di età può esserne colpito ma le fasce prevalenti in cui viene posta la diagnosi sono la terza, la quarta e la quinta decade della vita. L'angioma sintomatico si rileva in media tra i 45 e i 55 anni d'età (10) nei portatori, con una certa prevalenza nel sesso femminile, con un rapporto maschio - femmina di 1/5 - 1/10. L'interessamento di una particolare fascia di età, la maggiore incidenza nel sesso femminile, le caratteristiche sintomatologiche, la storia naturale variabilmente

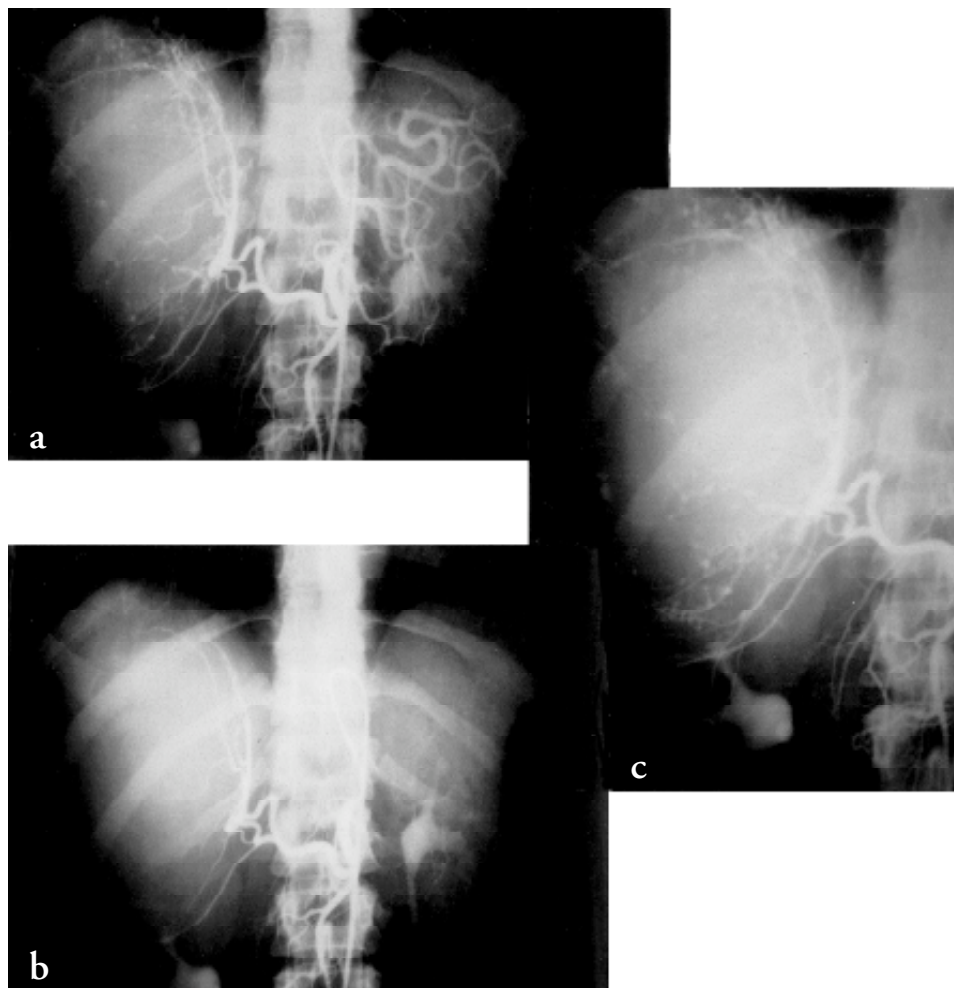


Fig. 2: 1^a Osservazione: angiografia epatica selettiva, riportata nei suoi diversi tempi, che evidenzia una neoformazione del VII e VIII segmento, di forma ovalare ed a limiti netti (5-03-84).

evolutiva della malattia angiomatosa pongono importanti quesiti interpretativi. L'angioma è da ritenersi, dunque, il più frequente dei tumori benigni epatici anche se questi ultimi si considerano rari in rapporto ai maligni primari e secondari.

Materiali e metodi

Le osservazioni su cui si basa il presente studio si riferiscono a due pazienti osservati per un lunghissimo periodo di tempo.

1^a OSSERVAZIONE

O.M. donna di anni 65. Anamnesi personale remota negativa. Familiarità negativa per patologie correlate. Arriva all'osservazione nel 1983 per una patologia generica, caratterizzata da meteorismo intestinale di lieve entità associato a sofferenza emorroidaria di entità tale da

non richiedere intervento chirurgico, con distensione dell'addome. All'esame obiettivo, in assenza di altri sintomi patologici tra tutti gli organi ed apparati esplorabili, era evidente una tumefazione all'ipocondrio di destra che arrivava all'ombelicale trasversa con le caratteristiche di un'epatomegalia, di consistenza aumentata, con margine arrotondato, non particolarmente dolente alla palpazione e a superficie sostanzialmente liscia.

Il sospetto iniziale fu quello di un tumore epatico per cui fu eseguita una *scintigrafia* (Fig. 1 a-b) (esame routinario dell'epoca), un dosaggio dei markers oncologici CEA, α -fetoproteina e protidemia elettroforetica.

Tutto risultò nella norma ma dalla scintigrafia epatica si evidenziava un organo di dimensione aumentata, decisamente ptosico, con margine inferiore ampiamente debordante dall'arcata costale.

Sulla metà supero-esterna del lobo destro si apprezzava un'area lacunare irregolarmente rotondeggiante con diametro massimo di circa 10 cm. e sul restante ambito parenchimale epatico la distribuzione del radiocolloide appariva discretamente disomogenea, con carenza di

segnale anche sul lobo sinistro. La diagnosi rimaneva ancora incerta per cui si eseguì una *angiografia epatica selettiva* (5-3-84) (Fig. 2 a-b-c) che dava il seguente referto: "confermata la presenza di voluminosa neoformazione interessante i segmenti 7 e 8 del fegato. Tale formazione risulta a limiti netti, forma grossolanamente ovale, discretamente vascularizzata con i caratteristici aspetti angiografici dell'angioma epatico". Durante l'esame angiografico si evidenziò nella fase arteriosa un divaricamento dei rami arteriosi come per una grossolana cisti e nel tempo parenchimale uno sfioccamento di piccole raccolte di MdC nell'ambito della lacuna, che poi confluiva lentamente in deflusso sovraepatico. A distanza di tempo dalla fase arteriosa permaneva MdC nelle zone periferiche. Fu fatta diagnosi di angioma epatico gigante e nell'assenza totale di una sintomatologia si decise per una condotta di semplice osservazione.

Dall'84 al '91 la paziente ha effettuato *numerosi controlli ecografici* con referti sovrapponibili tutti confermant la diagnosi di formazione angiomatosa.

Nel dicembre '91 eseguì *TAC* (Fig. 3) epatica e pancreatica che confermava la presenza della voluminosa formazione angiomatosa occupante gran parte del lobo destro con i seguenti diametri: trasverso 19 cm., longitudinale 14 cm., anteroposteriore 11,5 cm.

Nel lobo sinistro si apprezzava la presenza di una cisti semplice di circa 20 mm.; sempre nel lobo sinistro anteriormente al ramo sinistro della vena porta, era presente una formazione ovale di circa 27 mm. L'aspetto eco-



Fig. 3: 1ª Osservazione: TAC epatica e pancreatica. Voluminosa formazione angiomatosa del lobo destro (Dicembre '91).

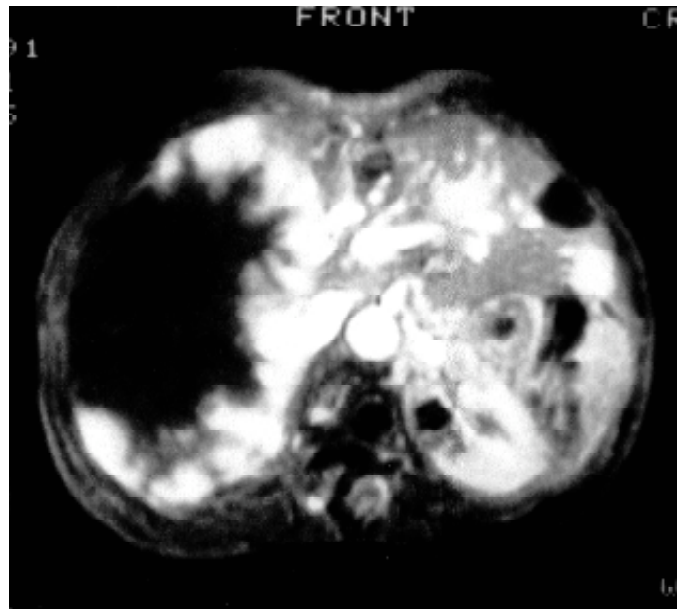


Fig. 4: 1ª Osservazione: RM che conferma il quadro TAC e mostra chiaramente un altro angioma del lobo sinistro anteposto al ramo della vena porta (30-12-91).

tomografico non è di univoca interpretazione pur ipotizzando la natura angiomatosa con quadro ecografico non tipico. Nulla alle vie biliari.

30-12-91: una *RM* (Fig. 4) *conferma la TAC* dirimendo anche il dubbio sulla formazione del lobo sinistro anteposta al ramo della vena porta che si conferma come angioma.

9-12-92: nuovo *controllo ecotomografico* che conferma la dimensione invariata delle formazioni angiomatose del lobo destro e sinistro e dimostra, inoltre, nella porzione più laterale del lobo sinistro, una nuova formazione ovale ipoecogena di 5x2,3 mm. Non alterazioni alle vie biliari.

Un ulteriore controllo ecotomografico il 3-6-95 conferma la presenza degli angiomi nei lobi destro e sinistro con dimensioni sostanzialmente invariate rispetto ai precedenti esami.

Solo la formazione cistica, localizzata nella porzione più laterale del lobo sinistro, appare invece leggermente aumentata nelle dimensioni (38x33 mm).

Nuovo controllo ecotomografico nel settembre '96:

"il parenchima epatico appare marcatamente disomogeneo soprattutto a carico del lobo destro e con le immagini lesionali sempre sovrapponibili ai precedenti esami". Nel marzo '99 *ulteriore controllo US* in cui vengono così descritte le immagini:

"Fegato aumentato di volume con margini e profili arrotondati. L'ecostruttura parenchimale appare marcatamente disomogenea soprattutto a carico del lobo destro con perdita della trama parenchimatosa per modificarsi in una disomogeneità strutturale iper-riflettente, multinodulare i cui limiti e contorni appaiono sfumati e non definibili. Il lobo sinistro conserva le condizioni precedenti"

L'esame di controllo *US* più recente, Aprile 2000, evidenzia: "Fegato aumentato di volume (il margine inferiore è a tre dita dall'arco costale, il lobo sinistro raggiunge l'ipocondrio sinistro) con profili policiclici e struttura molto disomogenea. Il lobo destro è quasi completamente occupato da grossa formazione solida-disomogenea con diametro 130x100 mm. Presenti e pressoché invariate le altre formazioni. Le vie biliari nella norma, vena porta con calibro normale, vena cava inferiore e sovraepatiche ben rappresentate, rene destro nei limiti". Gli esami ematochimici erano sempre nella norma, mentre permangono disturbi da stasi emorroidaria.

Non si sono manifestate altre patologie come varici esofage e cirrosi.

Già dalle prime osservazioni l'estensione della tumefazione si presentava tale da prospettare, nell'ipotesi di una sua asportazione chirurgica, quanto meno una lobectomia epatica destra, se non addirittura un trapianto di fegato sia per voluminosità della massa angiomatica del lobo destro che per la bilateralità delle lesioni.

Si decise, pertanto, di adottare un atteggiamento osservazionale seguendo l'evoluzione della malattia con gli esami strumentali e laboratoristici descritti. L'osservazione ha oggi già superato i 18 anni senza risvolti negativi.

La paziente conserva tuttora la sua epatomegalia che ha come sintomo soltanto una modica stasi emorroidaria e conduce una vita attiva e normale senza altre cautele, se non quella già autonoma di evitare traumi all'addome.

2^a OSSERVAZIONE

C.G., donna di anni 59. Fumatrice (10 sigarette al dì). Nei primi mesi dell'86 aveva accusato un senso di lieve dolore gravativo in ipocondrio destro con carattere discontinuo.

Nel maggio dello stesso anno la paziente si sottoponeva ad *esame ecotomografico* dell'addome che rilevava: "una voluminosa formazione (7,7 cm) ad ecostruttura com-

pressa, interpretabile come angioma cavernoso, occupante il 6° e 7° segmento epatico, caratterizzata da aree ipoeogene centrali e da una componente più ecogena periferica. Nulla a carico del pancreas e della milza".

Nel corso del tempo le condizioni della paziente si mantennero stazionarie però nel 1988 si sottopose ad un controllo *ECT* del fegato che mostrò un reperto ecografico sovrapponibile a quello dei precedenti esami.

Negli anni successivi non si verificarono modificazioni sintomatologiche significative e la paziente praticò periodici *controlli ematochimici* per altro con risultati nella norma.

Nel 1997, sollecitata, ripeté una *ecografia epatica* (Fig. 5) con il seguente referto: "nei segmenti 7° e 6° e parte del 5° si rileva una formazione: a contorni policiclici, ad ecostruttura disomogenea del diametro massimo di 12x10 cm con aspetto riferibile ad angioma gigante. Colecisti ecopriva. Via biliare principale di calibro normale. pancreas di volume ed ecostruttura normale. Reni, milza e vasi addominali nella norma".

Considerando l'aumento volumetrico della lesione ad ottobre del '97 veniva praticata una *TAC* (Fig. 6) dell'addome superiore senza e con MdC con il seguente referto: "l'esame eseguito senza MdC e con MdC in fase arteriosa, venosa e tardiva mostra una grossolana formazione localizzata al 6°, 7° ed 8° segmento epatico del diametro massimo A.P. di 12 cm ed estesa in senso craniocaudale per 13 cm con caratteristiche morfologiche ed enhancement contrastografico che depongono per angioma cavernoso. Al 3° ed al 5° segmento sono, inoltre, presenti due piccole formazioni di diametro inferiore ad 1 cm, ipodense, riferibili verosimilmente a piccole cisti biliari. Discreta epatomegalia. Pancreas, milza e surreni nella norma. Alcune cisti corticali ad entrambe i reni, la più grande a destra del diametro massimo di 1 cm. Non aumenti volumetrici linfonodali".

Nel settembre 1998 venne effettuato l'ultimo *controllo ecografico* con il seguente referto: "fegato di dimensioni aumentate ad ecostruttura disomogenea per il rilievo, a

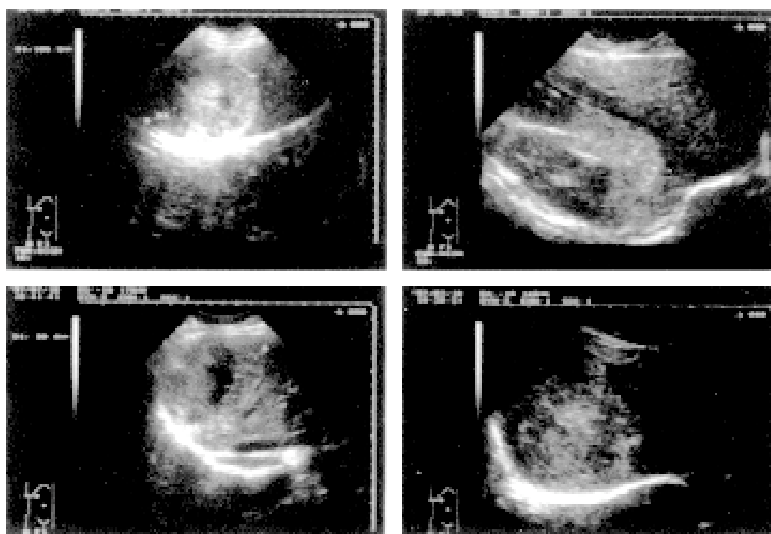


Fig. 5: 2^a Osservazione: Ecografia epatica che mostra la presenza di una formazione a contorni policiclici del VI, VII, e parte del V segmento epatico (1997).



Fig. 6: 2^a Osservazione: TAC addome superiore eseguita senza e con MdC: presenza di grossolana formazione del VI, VII, e VIII segmento epatico (Ottobre '97).

carico del lobo destro, di formazione ovalare disomogeneamente ipercogena del diametro massimo di 12,5 cm. Colecisti ipotonica alitiasica, vie biliari e vena porta di calibro regolare. Pancreas e milza nella norma. I reperti sono sostanzialmente invariati rispetto al precedente esame del '97".

La paziente a tutt'oggi, cioè dopo 15 anni di osservazione, è in buone condizioni generali e non presenta nessuna sintomatologia degna di rilievo pur non avendo modificato le sue abitudini di vita.

RISULTATI OSSERVAZIONALI

Nessuna delle due pazienti della nostra osservazione è stata sottoposta ad intervento chirurgico perché l'estremo sviluppo della neoformazione esponeva, nell'eseguire una resezione così estesa, sia all'ingiustificato sacrificio di una certa quota di parenchima epatico strutturalmente e funzionalmente normale, sia ad un possibile rischio vascolare col pericolo di dover per necessità procedere ad un trapianto di fegato.

Risultava dunque ingiustificato il rischio di procedere con una terapia demolitiva in assenza di una sintomatologia che lo giustificasse e/o di una prevedibile evoluzione maligna della lesione sia in senso neoplastico che, più semplicemente, in senso anatomico-chirurgico.

In entrambe le pazienti osservate questa scelta attendistica non ha provocato effetti negativi sul loro stato di salute che è rimasto sostanzialmente invariato, permettendo ad entrambe una condotta di vita del tutto normale.

Pertanto in questo lungo periodo di osservazione si è assistito alla comparsa di nuovi piccoli focolai angiomatici nel lobo epatico di sinistra in entrambe le pazienti.

Discussione

L'eziologia dell'angioma epatico è argomento da sempre dibattuto.

Tra i vari Autori che si sono interessati e si interessano del problema non vi è affinità di veduta: da alcuni l'angioma viene considerato neoplasia benigna, da altri viene considerata lesione acquisita conseguente ad un danno focale del parenchima e conseguente rigenerazione (Moore) (11), per altri ancora è un tumore vascolare a carattere benigno già presente alla nascita ma con lento accrescimento (12, 13).

Altra recente ipotesi, di attuale e grande interesse, appare la possibile associazione tra l'uso di estroprogestinici e lo sviluppo di angiomatici epatici in considerazione del fatto che in alcune donne è inconfutabile la relazione tra lo sviluppo di lesioni angiomatiche in sede gengivale e cutanea e l'assunzione di contraccettivi orali (14, 15). Nel 1974 Morley e coll. (16) descrissero la rapida crescita di un angioma in una donna di 57 anni sottoposta per 18 mesi a terapia con estrogeni. Nel rapporto di Colter e Longmire (1988) tutte e tre le donne con "recidiva" a distanza (11-17 anni dall'iniziale trattamento) erano state lungamente trattate con estrogeni. Nell'89 Sinan e Marchioro (17) riportarono una casistica di 12 donne, 8 delle quali erano state trattate con estrogeni; 6 di queste furono seguite per 3 anni e non fu osservata alcuna variazione volumetrica dell'angioma indipendentemente dalla sospensione o meno della terapia ormonale. Nel 92 Tait e coll. (18) ottennero informazioni specifiche in 25 su 47 donne affette da angioma epatico: di queste 10 avevano assunto contraccettivi orali e tra di loro c'erano tutti e quattro i casi che, nella loro intera esperienza, dagli Autori erano stati sottoposti ad intervento chirurgico per sintomi significativi ed ingravescenti. Gli angiomi o emoangiomi si presentano con diverse forme anatomico-cliniche e con varie localizzazioni.

Sotto il *profilo istologico* gli angiomi si possono distinguere, secondo il grado di differenziazione angioplastica, in: *angiomi sclerotici*, costituiti prevalentemente da cellule mesenchimali indifferenziate con scarsi capillari giovani; *angiomi capillari*, costituiti da una proliferazione di capillari telengectasici, *angiomi cavernosi* nei quali si osservano grosse lacune vasali tappezzate da endotelio piatto e separate da sottili fasci collageni.

Il quadro istologico varia, indipendentemente spesso dall'aspetto macroscopico, e non esiste sempre una netta correlazione tra i tipi istologici sopra descritti e l'aspetto morfologico dell'angioma.

Gli *angiomi sclerotici* o di "tipo solido", di non sicura conoscenza, avrebbero consistenza solida, non compressibili, di colore rosso. L'accrescimento sarebbe dovuto a proliferazione florida delle cellule endoteliali. Avrebbero tendenza emorragica intra ed extratumorale (7).

Le formazioni angiomatiche a localizzazione epatica, pur non avendo ancora etiologia certa, quasi sicuramente non sono dovute primitivamente né ad alterazioni di shunts

arterovenosi, né ad alterazioni pressorie ematiche locali o di circolo, né a modificazioni emodinamiche ma sono verosimilmente dovute a processi dismorfici primitivi. Infatti la particolare costituzione della struttura vascolare del fegato, con due apporti ematici fortemente squilibrati tra loro sul piano emodinamico (75% per il flusso portale relativamente a bassa pressione e 25% per quello arterioso a pressione sistemica) ed uno solo di deflusso dalle vene sovraepatiche mal si presta ad una interpretazione patogenetica di tipo emodinamico arterovenoso, ma orienta sempre e soltanto nella direzione dell'amartia.

Gli angiomi epatici per la maggior parte si presentano con lesioni totalmente asintomatiche e vengono evidenziati o in corso di patologie addominali o di diagnostica strumentale o al tavolo autoptico (21, 22) o, in fine, si ha manifestazione sintomatica in rapporto alle dimensioni della neoformazione. Le lesioni angiomatose superiori ai 4-5 cm di diametro sono quelle che danno un quadro sintomatologico variabile per intensità, durata e tipo di manifestazione.

I pazienti sono generalmente di sesso femminile con rapporto di 3/1-5/1 con il sesso maschile l'età è compresa tra i 40 e i 50 anni o più, con sintomatologia generalmente aspecifica.

L'80% dei pazienti sintomatici riferisce sensazione di peso o tensione all'ipocondrio destro.

L'esacerbazione raggiunge il carattere di vero e proprio dolore di tipo gravativo con irradiazione epi-mesogastrica o al dorso.

Frequente la dispepsia, rara la nausea e il vomito postprandiale, vi può essere calo ponderale progressivo. Il rialzo termico è assente, ma può insorgere in corso di trombosi o di necrosi in associazione a possibili episodi emorragici intramurali.

La possibilità, seppure remota, di rottura dell'angioma, 4% dei casi (23), si manifesta con dolore trafittivo acuto all'ipocondrio destro e progressiva anemizzazione ed ipotensione fino allo shock emorragico da emoperitoneo. Obiettivamente si rileva con maggiore frequenza l'epatomegalia.

Raramente subittero e ittero se lo sviluppo dell'angioma ha effetto compressivo sulle vie biliari e quindi con alterazioni dei parametri di colestasi: bilirubinemia totale in aumento, bilirubinemia diretta in aumento, aumento della ALAT. Però la quasi totalità dei pazienti presenta degli indici di funzionalità epatica assolutamente normali.

A causa della prevalente asintomaticità la diagnosi di angioma epatico è spesso accidentale, un tempo intraoperatoria, oggi nel corso di valutazione ecografica, tomografica e scintigrafica per altre indicazioni.

L'utilizzo razionale e mirato di indagini strumentali in nostro possesso come l'ecografia, la Tac, l'angiografia, la laparoscopia, l'RMN e l'agobiopsia (FNAB) ci permettono l'approfondimento diagnostico e discriminante rispetto a possibili tumori epatici asintomatici ogni volta che si pone il dubbio.

All'epoca in cui entrambe le nostre pazienti furono inizialmente studiate non esisteva lo sviluppo della tecnica di diagnosi per immagini di cui possiamo disporre oggi, per cui la scoperta dell'angioma in entrambe i casi fu dovuto all'aumento volumetrico del fegato che diede alle pazienti una sensazione di peso gravativo senza altri particolari elementi caratteristici.

Le pazienti furono immediatamente studiate nel sospetto che si trattasse di un epatocarcinoma.

Infatti l'epatocarcinoma può non dare sintomatologia specifica per molto tempo anche ad accrescimento importante, a meno di non comprimere strutture vascolari o canalicolari adiacenti come le vie biliari ed il Wirsung oppure il duodeno, lo stomaco e, d'altra parte, la vena porta con una sindrome da ipertensione portale.

Oggi la diffusione della *ecografia* ha determinato un drastico aumento di incidenza della diagnosi di lesione vascolare epatica e nella maggior parte dei casi è direttamente diagnostica (24, 25).

Nei casi in cui il quadro patologico non è definibile si ricorre alle altre metodiche in relazione alla loro accuratezza diagnostica, alla disponibilità logistica e alla considerazione costo-beneficio.

Quindi di fronte ad un quadro ecografico non dirimente si ricorrerà alla TAC e, se anche questa non risultasse risolutiva, sarà d'obbligo il ricorso alla RMN entrambe senza e con M.d.C.

Stabilita la diagnosi, la caratterizzazione dimensionale, topografica e i ritmi accrescitivi correlati alla sintomatologia, alle condizioni cliniche del paziente, si giunge alla definizione di un programma terapeutico che deve tener conto del bilancio rischio-beneficio.

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO CHIRURGICO

Le indicazioni al trattamento chirurgico dell'angioma hanno subito una costante evoluzione negli ultimi decenni dovuta alle nuove acquisizioni inerenti alla storia naturale della malattia (9, 23, 26).

Nel decennio 60-70 quando l'angioma epatico giungeva ad essere scoperto veniva sistematicamente indirizzato a resezione chirurgica nel dubbio di una possibile rottura ma la sua scoperta avveniva o perché si trattava di forme sintomatiche o nel corso di interventi laparotomici. Nel 70 si è avuta una drastica rivalutazione dell'indicazione che venne ristretta solo alle lesioni sintomatiche e con diametro maggiore a 4 cm.

Esiste una casistica di 28 casi descritti in letteratura di rottura spontanea di angioma cavernoso epatico (18): si tratta di rischio emorragico minimo e sempre in relazione ad angiomi cavernosi cui la possibilità di rottura rappresenta per essi una possibile indicazione alla resezione.

In particolare, le indicazioni al trattamento resettivo, con carattere d'urgenza, sono rappresentate da:

1. rottura spontanea (evenienza peraltro estremamente rara);

2. rottura jatrogena conseguente a biopsia diagnostica.

Indicazioni in elezione (27, 28) si riconoscono invece:

1. per progressivo e rapido aumento delle dimensioni durante follow-up stretto;
2. in caso di sede superficiale della lesione che risulta pertanto esposta a possibili traumi addominali;
3. nella molteplicità delle lesioni, purché la distribuzione sia compatibile con i criteri topografici di reseccabilità (20% dei pazienti) cioè senza eccessiva demolizione di parenchima sano (14);
4. per presenza di sintomatologia non attribuibile ad altre patologie, in **particolare dolore** gravativo intrattabile in ipocondrio destro, l'anemizzazione progressiva, la sindrome di Kassabach-Meritt,
5. nel dubbio diagnostico per cui appare indispensabile la valutazione diretta ed anatomopatologica della lesione nella sua totalità ed affermare con certezza la natura;
6. la grave insufficienza conseguente alla progressiva compressione del parenchima sano. Questa evenienza pone il problema della validità del trapianto epatico nel trattamento di questa patologia.

Attualmente anche gli angiomi sicuramente sintomatici, superiori ai 10 cm di diametro, vengono avviati alla terapia chirurgica.

Va ricordato che la localizzazione epatica posteroinferiore dell'angioma è estremamente pericolosa in caso di sanguinamento in quanto più difficilmente raggiungibile; le localizzazioni al lobo sinistro sono quelle più facilmente sanguinanti in quanto tale lobo, per la sua maggiore mobilità, è più esposto a traumi.

Infine va ricordato l'obbligo di resecare le forme angiomatose peduncolate per l'elevato rischio di sanguinamento e rottura, per torsione sul peduncolo.

A fronte di una patologia le cui possibilità di sanguinamento spontaneo sono molto rare (eventualità peraltro gravissima con il 75% di mortalità e limitate alle forme cavernose) il ricorso alla chirurgia deve essere estremamente ponderato anche se il rischio nella resezione epatica è oggi drasticamente ridotto sebbene non nullo.

In particolare le localizzazioni pericavali, in prossimità della biforcazione portale ed a stretto contatto con lo sbocco delle sovraepatiche, richiedono particolare esperienza chirurgica.

L'indicazione ad un trattamento chirurgico resettivo richiede dunque un attento bilancio del costo e rischio-beneficio: quando è terapeuticamente proponibile in un paziente operabile con angioma reseccabile, costituisce la modalità curativa ideale.

L'exeresi chirurgica non è sempre proponibile anche se ne sussistono le indicazioni.

Infatti la lesione può essere non reseccabile per: estesa dimensione con interessamento massivo di entrambi i lobi epatici, plurifocalità, stretto rapporto di contiguità con le strutture vascolari.

Mentre il paziente può essere non operabile per: età,

condizioni cliniche scadenti, presenza di concomitanti processi patologici, rifiuto di consenso all'intervento.

In presenza di tali condizioni il paziente va indirizzato ad uno dei possibili trattamenti alternativi:

TRATTAMENTO MEDICO

Il trattamento medico dell'angioma epatico si basa sulla somministrazione di corticosteroidi.

L'utilizzo terapeutico steroideo è stato introdotto in seguito alla dimostrazione della loro efficacia nella riduzione delle dimensioni degli angiomi cutanei dei bambini, specie a livello cutaneo.

Non è chiaro quale sia il meccanismo d'azione anche se è dimostrato che i corticosteroidi, somministrati per via sistemica, hanno la capacità di mantenere il tono arteriolare e di aumentare la sensibilità vascolare ai vasocostrittori.

Alcuni Autori, fra cui Fost, hanno ipotizzato che le strutture vascolari immature ed a rapido accrescimento dell'angioma possano essere sensibili alla modificazione del livello circolatorio indotto dai corticosteroidi.

Numerosi sono i casi riportati in letteratura di angiomi in bambini trattati con corticosteroidi; viceversa non esiste sostanzialmente una letteratura che confermi l'utilità del loro impiego negli adulti. Resta comunque l'incognita, tuttora insoluita, dell'effettiva efficacia terapeutica corticosteroidea nel trattamento dell'angioma epatico nell'età adulta.

Data la frequente associazione di angioma cavernoso e shunt arterovenosi intraepatici spesso nel piccolo paziente si presenta ed evolve in una condizione di insufficienza cardiaca congestizia che, se non trattata, esita nel decesso prima che la regressione spontanea (29) si sia potuta manifestare.

In questi casi particolari l'uso di metil-prednisolone (2-4 mg/kg/peso corporeo) per 2-3 settimane associato alla digitale e al diuretico ha consentito la remissione della patologia in tempi estremamente brevi senza dare origine a complicanze gastrointestinali o di iposurrenalismo (30). Sono state descritte altre opzioni terapeutiche quali la somministrazione di ciclofosfamide (44) che probabilmente agisce danneggiando l'endotelio dell'angioma e riducendo, così, l'angiogenesi capillare. Va ricordato però il possibile sviluppo di neoplasie conseguenti l'utilizzo di tale farmaco.

Altra terapia in via di sperimentazione è l'utilizzo delle prostaglandine ma di questa non ancora è reperibile letteratura.

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Il primo trattamento radioterapico di un angioma cavernoso epatico coronato da successo risale al 1939 ad opera di Ray.

Successivamente altri Autori (31, 32) alla luce di loro esperienze dimostrarono che la radioterapia può essere in grado di ridurre le dimensioni dell'angioma.

Adam, a sua volta, riportò solo una parziale remissione sintomatologica in 7 suoi pazienti sottoposti a trattamento radiante (33).

Considerato questo risultato e un incremento di rischio di sviluppare malattia veno-occlusiva, epatoma ed epatite da radiazioni l'Autore accantonò il trattamento radioterapico nella patologia angiomatica. Il trattamento radioterapico, per questa divergenza valutativa nell'applicazione dell'angioma epatico, è ancora ben lontano da una definitiva codificazione anche perché, in letteratura, vi è mancanza di uniformità di schemi terapeutici e dosaggi di somministrazione nelle differenti casistiche.

Le radiazioni ionizzanti avrebbero un effetto distruttivo sugli endoteli vascolari immaturi e rapidamente proliferanti costituenti l'angioma con risparmio delle cellule normali del parenchima.

Nei primi sei mesi successivi al trattamento si instaura la cosiddetta "fase acuta" caratterizzata da edema interstiziale con coinvolgimento endoteliale e conseguente fibrosi sinusoidale che prende il nome di "fase subacuta"; l'instaurarsi di shunts fibrosi-vascolari segna la "fase cronica". L'effetto terapeutico secondo Takagi (34) è dovuto ai fenomeni occlusivi a carico dei piccoli vasi situati nella parete dell'angioma con conseguente riduzione del rischio emorragico.

Viceversa sia l'erroneo frazionamento della dose totale che l'eccessivo carico radiante somministrato possono dare possibili sequele.

A questo proposito è consigliabile non superare i 20-30 Gy con frazioni di 1,8-2 Gy (33). Il mancato rispetto di queste dosi e la somministrazione in pazienti cirrotici espone il malato al quadro di epatite da radiazioni, processo irreversibile caratterizzato dalla comparsa di epatomegalia, ascite ed ittero. Possono far seguito l'insorgenza di fibrosi cicatriziale o della malattia veno-occlusiva.

Va ricordato inoltre la possibile insorgenza, a distanza di decenni, di epatocarcinoma o di neoplasie renali in pazienti radiotrattati.

Al momento attuale, con le nuove acquisizioni di radioterapia e radiobiologia, con l'introduzione dei nuovi acceleratori lineari e della dosimetria computerizzata si possono ridurre ulteriormente i già rari effetti secondari descritti.

La radioterapia, come da più parti sostenuto, può essere considerata uno dei possibili trattamenti alternativi all'approccio, chirurgico in quei pazienti affetti da angioma cavernoso non resecabile con grave compromissione della qualità della vita.

LEGATURA DELL'ARTERIA EPATICA

È noto che l'allacciatura dell'a. epatica propria comporta in condizioni normali una mortalità del 89%. In pre-

senza di un angioma cavernoso ad alto flusso il sovvertimento della vascolarizzazione rende tollerante invece l'allacciatura specialmente in età infantile. Infatti nel 1967 De Lorimer (35) riportò il primo caso di trattamento di angioma epatico in un bambino mediante legatura dell'arteria epatica.

Successivamente Pake (36) e Laird (1970-76) (37) utilizzarono, con successo, la legatura nel trattamento dello scompenso cardiaco in bambini affetti da angioma epatico con sindrome da shock ad alta portata ottenendo, con tale metodica, la drastica riduzione delle anastomosi tra circolo arterioso e plesso venoso.

Nell'adulto non era però dimostrata l'utilità della legatura, anche se Nishida (1988) (38) ha verificato in 6 pazienti ritenuti inoperabili che con la legatura selettiva dei rami dell'arteria epatica era possibile ottenere la riduzione della vascolarizzazione dell'angioma determinandone la contrazione delle dimensioni e del rischio di rottura spontanea.

Possono persistere peraltro danni ischemici a carico del parenchima epatico sano e dell'albero biliare indipendentemente dalla sede della legatura arteriosa comportando fenomeni di ascessualizzazione epatica e di stenosi cicatriziale a carico delle vie biliari (9, 42).

Va infine ricordato che un apporto vascolare all'angioma di origine extraepatica (Aa. intercostali, freniche, surrenaliche, mesenterica sup. e a. epatica sin. insorgente dall'a. gastrica sin. - 30% dei casi -) può rendere del tutto inutile la legatura dell'arteria epatica (5).

EMBOLIZZAZIONE

Tra le tecniche alternative al trattamento chirurgico un ruolo di rilievo spetta all'embolizzazione dell'arteria epatica.

Considerando che la duplice vascolarizzazione portale ed arteriosa non dovrebbe esporre il fegato a pericolo infartuale l'occlusione arteriosa è stata utilizzata efficacemente nel trattamento delle fistole arterovenose, emorragia epatica e biliare conseguenti a biopsia, a drenaggio biliare percutaneo od a lesioni vascolari dell'ilo.

I successi ottenuti hanno stimolato l'applicazione della tecnica per la terapia delle lesioni epatiche benigne o maligne.

Il trattamento embolizzante va proposto a pazienti portatori di angioma sintomatico che per condizioni cliniche generali, età e patologie concomitanti presentano elevato rischio chirurgico, a pazienti con lesioni di grandi dimensioni con localizzazione bilobale o con stretti rapporti con strutture vascolari ilari o cavali o con insufficienza cardiaca con shunts arterovenosi intralesionali. L'embolizzazione va eseguita all'interno del nidus malformativo o nella immediata prossimità (39).

I materiali embolizzanti possono essere vari: quelli autologhi come i frammenti muscolari, quelli riassorbibili (Spongostan, Gelfoam) con effetto limitato nel tempo, quelli di lunga durata o permanenti (Polivinil Alcool,

collanti acrilici, etanolo), le sostanze sclerosanti (Atos-sisclerol 3%, Trombovar 3%) e, infine, le spirali di Gianturco o i palloncini staccabili.

Le tecniche di embolizzazione, se da un lato assicurano risultati a distanza pari a quelli della chirurgia, possono essere gravate da serie complicanze, specie se non correttamente eseguite.

Una comunicazione arterovenosa a flusso rapido attraverso un gomito vascolare è ad elevato rischio di embolia polmonare nel corso della procedura, considerando inoltre che è assolutamente da proscrivere un atteggiamento di principio aggressivo pena il rischio di resecare inutilmente un paziente che avrebbe potuto convivere senza rischi con la propria patologia nel pieno rispetto di una ottimale qualità di vita.

Riteniamo, infatti, che il malato debba essere effettivamente motivato all'intervento chirurgico nella piena consapevolezza dei possibili rischi che un procedimento chirurgico può comportare.

Conclusioni

Nella nostra piccola casistica a distanza di anni la situazione è praticamente immutata rispetto all'inizio.

Interessante, nell'ambito della storia naturale di questi angiomi, è la loro caratterizzazione vascolare perché se angioma vuol dire di per sé formazione di origine vascolare non è detto che le lacune vascolari siano soggette a ipertensione vascolare o, viceversa, che delle strutture inizialmente vascolari vadano incontro ad una trombosi e, quindi, che il tessuto prevalente residuo sia un tessuto cicatriziale.

Nell'angiografia della nostra prima osservazione si vedeva con chiarezza che nella fase arteriosa si aveva la distribuzione vascolare attorno all'angioma come per una cisti, cioè ad abbracciare grossolanamente la massa.

Nella fase capillare si vedeva che la massa era percorsa da fessure sottili a fiocchi di neve che occupavano tutta la massa interessata senza per altro avere aspetto di fistole arterovenose per cui la problematica terapeutica oscillò tra: un non praticare nessuna terapia, fare una embolizzazione dei rami arteriosi selettivi e superselettivi con spirali di Gianturco o proporre una resezione epatica. Ad un certo punto dell'osservazione si era giunti quasi alla decisione di fare una embolizzazione con spirali di Gianturco, ma si rinunciò per il timore che la massa così devascularizzata potesse andare incontro a una necrosi facendo precipitare la scelta chirurgica.

Vi è, infatti, la possibilità di ascessualizzazione epatica quale esito dell'ischemia o per sovrainfezione batterica di tali aree (40, 41).

Nell'ipotesi della resezione epatica, per il volume della massa angiomatosa, esisteva la prospettiva piuttosto significativa di dover poi confrontare l'atteggiamento resettivo con quello di un trapianto di fegato.

La scelta fu ancora quella di aspettare e di osservare il

caso, ed oggi, a 18 anni, si può affermare che è stata una scelta giusta.

La moderna chirurgia di resezione epatica regolata secondo i principi di Couinaud che individua i peduncoli portal e i peduncoli sovraepatici rende possibile la resezione epatica minore e maggiore. È possibile resecare il 2° segmento, il 2° e 3° segmento allargandolo al 4° nella lobectomia epatica sinistra o la lobectomia dell'8°, del 7° e del 6° allargata al 5° eventualmente allargata al 4°, cosiddetta lobectomia di destra o trilobectomia per allargamento verso sinistra.

Sono tutte resezioni fattibili ed in genere vengono eseguite per la presenza di tumori.

L'angioma presenta dei problemi perché se si tratta degli angiomi vascolarizzati le tecniche di emostasi correntemente in uso sulla trancia epatica potrebbero non dimostrarsi soddisfacenti e potrebbero esporre il chirurgo a tipi di emostasi che portano alla devascularizzazione del parenchima epatico adiacente con possibili evoluzioni verso la necrosi e la ascessualizzazione.

D'altra parte sono gli stessi angiomi vascolari che possono presentare una maggiore indicazione all'intervento per ragioni emodinamiche. Gli angiomi "sclerotici" o "solidi" non hanno questa problematica quindi la resezione epatica regolata è indicata semplicemente per risolvere la situazione di occupazione di spazio.

Dalle osservazioni che noi riportiamo esiste l'affermazione costante che nell'arco di quasi 20 anni l'evoluzione è sostanzialmente benigna per cui l'indicazione andrà sempre commisurata alle condizioni del paziente e al rapporto costo beneficio.

Alla luce di questa lunga osservazione si può dire che se la massa costituisce patologia solo per il suo volume, ma senza interessamento di altri organi e strutture, e se la lesione vascolare non è di tipo arterovenoso ma di tipo "solido", come sembrerebbe di poter definire alla luce della arteriografia nella situazione del primo caso in oggetto, non è da trascurare la possibilità di immettere semplicemente il paziente in un programma di controlli periodici clinici e strumentali non invasivi ricordando che l'indicazione alla terapia chirurgica è data da una alterazione dei markers epatici (trasformazione maligna), una possibilità di compressione della vena cava o di complicanze legate con certezza all'angioma.

In complesso, rivedendo attentamente la letteratura, risulta che meno dell'1% dei pazienti con angioma epatico richiede un trattamento chirurgico, quasi mai se il diametro è inferiore a 5 cm.

A parte i casi con rilevanti complicanze in atto, l'intervento è giustificato quando esistono sintomi importanti inequivocabilmente riferibili all'angioma, ingravescenti o quantomeno persistenti.

Anche questa potrebbe essere un'indicazione criticabile dato che in numerosi casi è stata documentata nel tempo la regressione dei sintomi, ma siamo convinti che il feeling - e il buon senso - debbano ancora svolgere un ruolo importante nella pratica chirurgica (43).

Riassunto

Gli emangiomi epatici sono per lo più oggetto di casuale riscontro a causa delle loro ridotte dimensioni. Il loro trattamento è opzionale e molto spesso viene adottata una strategia conservativa, mentre ci si può aspettare pericolo da altri eventi.

Diverso è il caso degli emangiomi giganti, che vengono scoperti a causa delle loro dimensioni e dei disturbi derivanti dalla compressione esercitata sulle strutture contigue. In tali casi il trattamento chirurgico, resezione segmentaria o emiepatectomia, è la procedura da preferire. Ma se il volume dell'emangioma è troppo grande e occupa una porzione eccessiva di parenchima, la resezione necessaria potrebbe risultare eccessiva e potenzialmente pericolosa.

Le due osservazioni riportate nel presente lavoro fanno riferimento ad altrettanti pazienti trattati con strategia conservativa per oltre 20 anni. Infatti il volume degli emangiomi in entrambi i pazienti era troppo grande, la sintomatologia esclusivamente dovuta al peso della massa e pertanto la risoluzione chirurgica fu rinviata e subordinata al possibile aggravamento della sintomatologia.

Tale aggravamento in entrambi i pazienti non si è mai manifestato, dimostrando che la storia naturale di tali lesioni può mantenersi benigna per molti anni.

Key words: Giant hepatic haemangioma, Gianturco's spirals, hepatic resection, selective embolization.

Bibliografia

- 1) Frerichs A.: *Clinical treatise on diseases of the liver*. Vol. 2, London, N.S.S. 1861.
- 2) Virchow R.: *Die krankhaften Geschwulste*. 3 Vols, Berlin: A. Hirschwald, 1863-1867.
- 3) Schmieden V.: *Ueber den bau und die*. Virchows Arch Pathol Anat, 161-373, 1900.
- 4) Andreassi: *Embriologia e organogenesi umana*. 136-149, 1951.
- 5) D'Amico D.F., Zanus G., Tedeschi U.: *Angioma epatico*. Ann Ita Chir, 68, Suppl. 3, 1997.
- 6) Campanacci D.: *Manuale di patologia medica*. Vol. 4, 1969.
- 7) Swarta S.: *Cavernous hemangioma of the liver*. Ann Surg, 205: 456-65, 1987.
- 8) Ishack K.G., Robin L.: *Benign tumors of the liver*. Med Clin North Am, 59:995, 1975.
- 9) Trastek: *Cavernous hemangiomas of the liver: resect or observe?* Am J Surg, 145:49-53, 1983.
- 10) Grieco B.: *Giant hemangiomas of the liver*. Sur Gyn Ob, 147: 783-787, 1978.
- 11) Moore R.A.: *Textbook of Pathology*. WB Saunders Co, p 195, Philadelphia, 1944.
- 12) Ochsner J.L., Halpert B.: *Cavernous hemangioma of the liver*. Surgery, 43:577, 158.

- 13) Klatskin G.: *Hepatic tumors: possible relationship to oral contraceptives*. Gastroenterology, 10:699-704, 1977.
- 14) Gandolfi: *Natural history of hepatic hemangiomas: clinical and ultrasound study*. Gut, 32:677-680, 1991.
- 15) Conter R.L.: *Recurrent hepatic hemangiomas*. Ann Surg, 207:115-117, 1981.
- 16) Morley J.E.: *Enlargement of cavernous haemangioma associated with exogenous administration of estrogens*. S Afr Med J, 1:695, 1974.
- 17) Sinanan M.N., Marchioro T.: *Management of cavernous hemangioma of the liver*. Am J Surg, 157:519-522, 1989.
- 18) Tait N., Richardson A.J., Muguti G., Little J.M.: *Hepatic cavernous hemangioma a 10 year review*. Aust N Z J, Surg, 62:521-524, 1992.
- 19) Pateron D.: *Giant hemangioma of the liver with pain, fever and abnormal liver test*. Dig Dis Sc, 36:524-527.
- 20) Tridico F.: *Un raro caso di emangioma gigante del fegato*. Minerva Chir, 43:1625-1629, 1988.
- 21) Foster H.: *Benign liver tumors*. Vol. 2, cap 87, 1115-1127.
- 22) Riccipetroni G.: *Presentazione insolita di un voluminoso angioma cavernoso del fegato*. Minerva Chir, 42:3313-316, 1987.
- 23) Lise M.: *Giant Cavernous Hemangioma: Diagnosis and Surgical Strategies*. World J Surg, 16(3):516-520, 1992.
- 24) Itai Y.: *Noninvasive diagnosis of Small Cavernous Hemangioma of the liver: advantage of MRI*. AJR, 145:1195-1199, 1985.
- 25) Olivetti Li: *Tipizzazione delle lesioni focali epatiche benigne con risonanza magnetica*. Radiol Med, 84:677692, 1992.
- 26) Iwatsuki S.: *Excisional therapy for benign hepatic lesions*. Surg Gyn Ob, 171:240-246, 1990.
- 27) Yoshifumi K.: *Surgical treatment of Giant Hemangioma of the Liver*. A J Surg, 148:287-291, 1984.
- 28) Hobbs K.E.F.: *Hepatic Hemangiomas*. World J Surg, 14:468-471, 1990.
- 29) Sanley J.: *Successful Treatment of Hepatic Hemangioma with Corticosteroids*. JAMA, 208(13):2473-74, 1969.
- 30) Brown S.H.: *Prednisone therapy in the management of large hemangiomas in infants and children*. Surgery, 71(2):168-173, 1972.
- 31) Issa P.: *Cavernous Hemangioma of the Liver: The role of radiotherapy*. Br J Radiol, 41:26-32, 1968.
- 32) Park W.C.: *The role of radiation Therapy in the Management of Hemangiomas of the Liver*. JAMA, 212(9):1496-1498.
- 33) Aspar L.: *Radiation therapy in the unresectable cavernous hemangioma of the liver*. Radiotherapy and Oncology, 23:45-50, 1993.
- 34) Luks F.I.: *Benign Liver Tumors in Children: a 25 Year Experience*. J Pediatr Surg, 26 (11):1326-30, 1991.
- 35) De Lorimer A.A.: *Hepatic ligation for hepatic hemangiomatosis*. New Engl J Med, 277:233-237, 1967.
- 36) Pake M.O.: *Ligation of the hepatic artery in the treatment of earth failure due to hepatic hemangiomatosis*. Gut, 11:512-515, 1970.
- 37) Laird W.P.: *Hepatic hemangiomatosis. Successful of management by hepatic artery legation*. Am J Dis Child, 130:657-659, 1976.
- 38) Nishida O.: *The effect of hepatic artery legation for irresectable*

- cavernous hemangioma of the liver*. A Surgeon 54:483-486, 1988.
- 39) Marano P.: *Diagnostica per immagini*. 1994.
- 40) Burrows P.E.: *Diffuse hepatic hemangiomas percutaneous transcatheter embolization detachable silicone balloons*. Radiology, 156:85-88, 1985.
- 41) Yamamoto T.: *Spontaneous rupture of hemangioma of the liver: treatment with transcatheter hepatic arterial embolization*. A J Gastroenterology, 86:1645-1649, 1991.
- 42) Gallone L.: *Patologia chirurgica*. Vol. 2, 1431-1438, 1969.
- 43) Cavallara, Musiello G., Papa O., Marchetti G., Mingazzini P.L.: *Ann Ital Chir*, 71, 3, 2000.
- 44) Stanley P.: *Infantile hepatic hemangiomas*. Cancer, 64:936-948, 1989.

Autore corrispondente:

Dott. Luigi SCIARRETTA
Via V. de Gama, 5
65126 PESCARA
Tel.: 328/8484892

