

De la hiperplasia nodular focal al adenoma inflamatorio hepático

From focal nodular hyperplasia to the inflammatory hepatic lymph node

Mujer de 29 años en tratamiento con anticonceptivos orales desde varios años antes. Es remitida desde otro centro por cuadro de astenia, malestar general, fiebre y dolor abdominal de 2-3 semanas de evolución, acompañado de anemia severa en los últimos días que precisó transfusión de 4 unidades de hemáties.

En la exploración física destacaba una gran hepatomegalia dolorosa, sin signos de irritación peritoneal. No había otros signos de hepatopatía crónica. El estado general era bueno a pesar de la fiebre (38 °C) y la palidez.

La analítica mostraba hemoglobina 8,5 g/dl, hematocrito 27%, bilirrubina total normal, transaminasa glutamicoxalacética 150, transaminasa glutámico pirúvica 220, gamma-glutamil transpeptidasa 175 y fosfatasa alcalina 323, con marcadores tumorales normales y serología viral negativa.

Tanto la ecografía abdominal como la TC y la RM que se realizaron mostraban imágenes de gran hemangioma complicado o adenoma con hemorragia intratumoral (fig. 1).

Con este diagnóstico se decidió intervención quirúrgica, realizándose hepatectomía izquierda (fig. 2). El postoperatorio transcurrió sin complicaciones y fue dada de alta al cuarto día. En la primera revisión pasado un mes ya se habían normalizado los parámetros biológicos.

El diagnóstico final anatomopatológico fue de hiperplasia nodular focal (HNF), variante telangiectásica con infarto hemorrágico masivo central.

La HNF es el tumor hepático benigno más frecuente tras el hemangioma¹. Aparece generalmente en mujeres jóvenes, sin relación con la toma de anticonceptivos. Habitualmente es un tumor solitario (múltiple en el 20-30%), asintomático y, por tanto, un hallazgo incidental en la mayoría de los casos, de

bajo riesgo de complicación y sin potencial maligno, por lo que no precisa tratamiento ni seguimiento². Desde el punto de vista patogénico se trata de una proliferación de hepatocitos normales en torno a una anomalía arterial central, que da lugar a un fenómeno de hiperflujo sanguíneo local³. En las pruebas de imagen, la HNF aparece como una lesión homogénea con una zona central realzada por el contraste tanto en TC como en RM⁴. Clásicamente, se describe un 20% de casos de HNF atípicas entre las que se encuentra la forma telangiectásica. En esta variante no existe arquitectura nodular y la lesión no aparece en torno a una malformación vascular, por lo que rara vez presenta cicatriz central⁵. Suele ser de mayor tamaño que la forma típica y se complica con mayor frecuencia, produciendo síntomas y alteraciones analíticas.

El adenoma hepático (AH), por el contrario, es un tumor infrecuente asociado a la ingesta de anticonceptivos, normalmente único y de tamaño variable, pudiendo alcanzar los 30 cm. Se rodea de una pseudocápsula y microscópicamente se trata de una proliferación de hepatocitos con contenido graso, organizados en patrón trabecular perdiendo la arquitectura hepática⁶. Suele complicarse con necrosis o hemorragia en relación al rápido crecimiento de éste por influencia hormonal (anticonceptivos orales, embarazo), lo que radiológicamente se traduce como una lesión heterogénea, con refuerzo arterial periférico y focos hemorrágicos en su interior. Finalmente, presenta una tasa de malignización en torno al 5-10%⁷, especialmente en tumores mayores de 8 cm. Dada su evolución tórpida, el tratamiento de elección de estas lesiones debe ser la



Figura 1 – TAC de abdomen: Lesión heterogénea con áreas de hemorragia y gran circulación colateral.

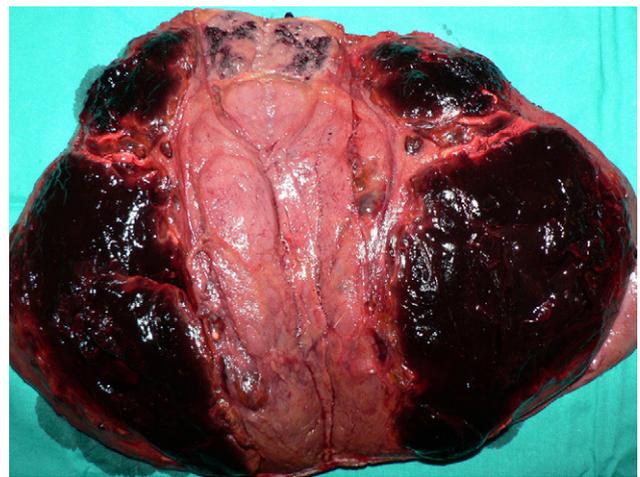


Figura 2 – Pieza quirúrgica: lesión polilobulada y bien delimitada complicada con áreas de hemorragia intratumoral.

Tabla 1 – Características de adenoma hepatocelular, hiperplasia nodular focal típica y telangiectásica

Hiperplasia nodular focal	Hiperplasia nodular telangiectásica	Adenoma hepatocelular
Bien circunscrita	Bien circunscrita	Bien circunscrita
Lobulada	Lobulada	Lobulada
No encapsulada	No encapsulada	Encapsulada
Homogénea	Heterogénea	Heterogénea
Nodular	Sin arquitectura nodular	Sin arquitectura nodular
Malformación vascular	No malformación vascular	No malformación vascular
Cicatriz central	Rara vez tienen cicatriz central	Sin cicatriz central
No complicaciones	Rotura	Rotura y malignización
Policlonal	Clonal	Clonal
Sin perfil genético definido	Sobreexpresión de amiloide A y PCR	Sobreexpresión de amiloide A y PCR Mutación gen β -catenina Mutación gen HNF1 α

resección quirúrgica, especialmente en aquéllas mayores de 4 cm⁸.

Recientemente, diversos estudios de biología molecular que correlacionan genotipo y fenotipo de las lesiones hepáticas han dado lugar a una nueva clasificación de los tumores benignos de origen hepatocitarios. Para ello se han valorado el carácter clonal y policlonal de las lesiones, la mutación de genes como la β -catenina o HNF1 α , y la sobreexpresión de proteínas de fase aguda (PCR y amiloide A)^{9,10} (tabla 1).

En base al comportamiento de marcadores moleculares los adenomas se clasifican en 4 tipos:

1. Los adenomas con mutación del HNF1 α (40-50%) aparecen en hígados con una marcada esteatosis y se relacionan con la adenomatosis hepática y con la diabetes MODY3. No presentan anomalías citológicas ni componente inflamatorio y se asocian a menos del 5% de malignización.
2. Los adenomas con mutación del gen β -catenina (< 10%) son más frecuentes en hombres, generalmente en hígados no esteatósicos, pero muestran anomalías citológicas que hacen que sean interpretados como tumores *borderline* y que los asocian al desarrollo de hepatocarcinoma.
3. El adenoma inflamatorio (40%) no presenta mutación de genes pero sí sobreexpresión de las proteínas de fase aguda amiloide A y PCR. Es más frecuente en varones y se relaciona con obesidad, alcohol, síndrome metabólico y esteatohepatitis.
4. Los adenomas no caracterizados (10%) no tienen mutación de genes HNF1 α ni β -catenina ni expresan proteínas inflamatorias.

El caso que nos ocupa fue diagnosticado de hiperplasia nodular telangiectásica. Este tumor presenta una radiología atípica, sin cicatriz central ni malformación vascular y tiene tendencia a la rotura y sangrado. Desde el punto de vista molecular, es una proliferación clonal y sobreexpresa proteínas inflamatorias (PCR y amiloide A). Todos estos hallazgos

son más característicos de adenoma que de HNF, por tanto, tenemos que cambiar nuestro diagnóstico por el de adenoma inflamatorio.

En la actualidad, hay en marcha estudios de diagnóstico sobre biopsia y de correlación radiopatológica que podrían, en un futuro, ayudarnos a clasificar los tumores sin la pieza quirúrgica y con ello cambiar el abordaje terapéutico de los pacientes con adenomas hepatocelulares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vilgrain V. Focal nodular hyperplasia. *Eur J Radiol.* 2006;58:236-45.
2. D'Halluin V, Vilgrain V, Pelletier G, Rocher L, Belghiti J, Erlinger S, et al. Evolution naturelle de l'hyperplasie nodulaire focale: étude rétrospective de 44 cases. *Gastroenterol Clin Biol.* 2001;25:1008-10.
3. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Bedossa P, Scoazec JY, Chiche L, Dhillon AP, et al. Pathological diagnosis of liver cell adenoma and focal nodular hyperplasia: Bordeaux update. *J Hepatol.* 2007;46:521-7.
4. Lewina M, Vilgrain V. Diagnostic radiologique des tumeurs hépatocytaires bénignes. *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2008;32:304-9.
5. Paradis V, Champault A, Ronot M, Deschamps L, Valla DC, Vidaud D, et al. Telangiectatic adenoma: an entity associated with increased body mass index and inflammation. *Hepatology.* 2007;46:140-6.
6. Barthelmes L, Tait IS. Liver cell adenoma and liver cell adenomatosis. *HPB.* 2005;7:186-96.
7. Deneve JL, Pawlik TM, Cunningham S, Clary B, Reddy S, Scoggins CR, et al. Liver cell adenoma: a multicenter analysis of risk factors for rupture and malignancy. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:640-8.
8. Cherqui D. Prise en charge clinique des tumeurs hépatocytaires bénignes. *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2008;32:310-3.
9. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Tran Van Nhieu J, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology.* 2006;43:515-24.
10. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Trillaud H. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology.* 2008;48:808-18.

Naiara Marín Camero, José Luis Fernández Aguilar*, Belinda Sánchez Pérez, Miguel Ángel Suárez Muñoz y Julio Santoyo Santoyo

UGC de Cirugía General, Digestiva y Trasplantes, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlfaguilar@telefonica.net (J.L. Fernández Aguilar).

0009-739X/\$ – see front matter

© 2010 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.ciresp.2010.12.013