

Ascitis como única manifestación clínica en un paciente con hiperplasia nodular regenerativa

A. Seoane Urgorri, J.A. Galeras Sadurni, S. Coll Estrada, R. Solà Lamoglia y F. Bory Ros

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital del Mar. Barcelona. España.

RESUMEN

La hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado es una entidad poco frecuente que suele ser diagnosticada tras la aparición de signos clínicos de hipertensión portal (HTP), como la hepatomegalia, la esplenomegalia o la hemorragia digestiva alta por varices esofágicas, que son las manifestaciones clínicas más frecuentemente halladas en la HNR. La ascitis es un dato clínico más infrecuente y se ha descrito siempre asociada a otras manifestaciones de hipertensión portal. Aportamos un nuevo caso de HNR de presentación inusual, con ascitis como única manifestación clínica.

ASCITES AS THE SOLE CLINICAL MANIFESTATION IN A PATIENT WITH NODULAR REGENERATIVE HYPERPLASIA

Nodular regenerative hyperplasia (NRH) of the liver is an infrequent entity that is usually diagnosed after the appearance of clinical signs of portal hypertension such as hepatomegaly, splenomegaly or upper gastrointestinal bleeding due to esophageal varices, which are the most frequently found clinical manifestations in NRH. Ascites is a less frequent finding and has always been described in association with other manifestations of portal hypertension. We describe a new case of NRH with atypical presentation in which ascites was the sole clinical manifestation.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia nodular regenerativa (HNR) es una afección infrecuente del hígado caracterizada por la presencia de nódulos regenerativos monoacinares, comúnmente distribuidos de forma difusa en el parénquima hepático, y cuya característica diferenciadora con los nódulos de la

cirrosis hepática es la ausencia de fibrosis septal¹. La HNR ha sido descrita en pacientes afectados de enfermedades hematológicas², su diagnóstico es complicado por la dificultad de detectarla con biopsia hepática percutánea (PBH), y clínicamente se manifiesta por la presencia de signos de hipertensión portal (HTP), llegando a provocar episodios de hemorragia digestiva alta por varices esofágicas³⁻⁵. Describimos un nuevo caso de HNR de presentación inusual, con ascitis como única manifestación clínica.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 75 años de edad sin hábitos tóxicos ni alergias medicamentosas conocidas. Entre sus antecedentes patológicos cabe destacar una resección transuretral de próstata en 1989, una hemorragia digestiva alta secundaria a úlcus péptico en 1991, una cardiopatía isquémica con colocación de triple *bypass* coronario en julio de 1994, y un plasmocitoma vertebral en L2 diagnosticado en su lugar de residencia habitual (Chile) en 1994, tratado inicialmente con radioterapia localizada sobre la lesión, y posteriormente en 1997 con ocho ciclos de melfalán y prednisona. Tras una reevaluación posterior en marzo de 2000, en el servicio de hematología de nuestro centro, se objetivó una progresión a mieloma múltiple por la presencia de infiltración medular y aparición de nuevas lesiones óseas.

Fue remitido al Servicio de Aparato Digestivo por presentar clínica de distensión abdominal progresiva, de un mes de evolución, y edemas en las extremidades inferiores, en ausencia de antecedentes previos de hepatopatía.

La exploración física no objetivó ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia o estigmas de hepatopatía crónica, y confirmó la presencia de ascitis abundante y edemas como único dato clínico relevante.

La analítica practicada demostró: glucemia 88 mg/dl, creatinina en sangre 1,19 mg/dl, urea en sangre 26 mg/dl, Na^{sangre/orina} 137/22 mmol/l, K^{sangre/orina} 4,8/13,8 mmol/l, Hb 11,1 g/dl, hematocrito 32%, VCM 90 fl, HCM 30 pg, leucocitos $4.890 \times 10^3/\mu\text{l}$ (N 65%, L 23%, M 12%), plaquetas $246.000 \times 10^3/\mu\text{l}$, bilirrubina^{total/directa} 0,4/0,1 mg/dl, AST 18 U/l, ALT 9 U/l, gamma-GT 42 U/l, fosfatasa alcalina 206 U/l, albúmina 3,4 g/dl, tiempo de protrombina 95%, α -1-antitripsina 144 mg/dl, ceruloplasmina 26 mg/dl, ferritina 101 ng/ml, ANA, AMA, SMA y LKM negativos, marcadores serológicos del virus de la hepatitis B y C negativos y VIH negativo. Parámetros bioquímicos del líquido ascítico: 100 células nucleadas con un 15% de neutrófilos y un 85% de linfocitos, 30 hemáties, glucosa 118 mg/dl, proteínas 1,9 g/dl, ADA 9,4 U/l, LDH 44 U/l y colesterol 23 mg/dl. Las tinciones y los cultivos del líquido ascítico (incluyendo micobacterias) fueron negativos.

Se realizó al ingreso una ecografía abdominal, que evidenció un hígado de morfología normal y ausencia de signos ecográficos de HTP, descartando mediante Doppler la presencia de trombosis de las venas suprahepáticas y de las ramas portales. Posteriormente, la TC abdominal corroboró estos hallazgos, no observándose alteraciones en la morfología hepática. En la endoscopia digestiva alta, realizada buscando datos indirectos de hepatopatía, se visualizaron signos compatibles con gastropa-

Correspondencia: Dr. A. Seoane Urgorri.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital del Mar.
Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: 92847@imas.imim.es

Recibido el 15-10-2002; aceptado para su publicación el 7-1-2003.

tía de la hipertensión portal, y se constató la ausencia de lesiones varicosas. Se descartó un origen extrahepático de la ascitis (nefrológico por ausencia de síndrome nefrótico, proteinuria de Bence-Jones, riñón de mieloma y ecografía renal normal; cardiológico por ecocardiograma normal; neoplásico por citología del líquido ascítico negativa para celularidad maligna, y tuberculoso por cultivos negativos para micobacterias). La ausencia de datos concluyentes en las pruebas de imagen descritas anteriormente hizo indispensable la realización de PBH, cuyo estudio histológico demostró un leve componente inflamatorio de tipo crónico, difuso y muy inespecífico, descartándose infiltración por mieloma múltiple y por sustancia amiloidea. Por último, se completó el estudio con la realización de una laparoscopia, que no halló signos de hipertensión portal, así como tampoco alteraciones en la membrana peritoneal, y permitió visualizar únicamente una ligera ondulación de la superficie hepática.

Se inició tratamiento de la retención hidrosalina, y la evolución de la ascitis y los edemas, tras instaurar una dieta asódica e iniciar tratamiento con diuréticos distales y de asa, fue la habitual de un paciente con hepatopatía crónica, con disminución del peso y el grado de la ascitis en la exploración clínica.

No obstante, el paciente presentó un deterioro progresivo del estado general que se orientó como probablemente secundario a la evolución de la enfermedad hematológica de base. El deterioro clínico se aceleró tras la aparición de una bronconeumonía bilateral, y falleció 2 meses después de haberse iniciado el cuadro de ascitis.

Conclusiones de la necropsia. La autopsia demostró la presencia de mieloma múltiple con afección extensa de la médula ósea, así como del bazo y los ganglios linfáticos, pero no hepática. En el examen de las secciones convencionales no se observaron depósitos de material amiloide.

El examen microscópico del hígado reveló cambios morfológicos compatibles con hiperplasia nodular regenerativa (figs. 1 y 2), lo cual se correlacionó con el aspecto macroscópico nodular del órgano (fig. 3). No se objetivó la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia, varices esofágicas, ni de otros signos de hipertensión portal añadidos a la ascitis, salvo la existencia en la cavidad gástrica de pequeñas dilataciones vasculares submucosas, compatibles con una gastropatía de la hipertensión portal (fig. 4). No se hallaron alteraciones en la membrana peritoneal.

DISCUSIÓN

La HNR fue descrita por primera vez en el año 1953 por Ranström⁶, que la denominó «adenomatosis hepatocelular miliar», y en 1959 Steiner⁷ propuso la nomenclatura vigente hasta hoy en día de HNR. El diagnóstico, siempre histológico, se basa en cuatro criterios anatomopatológicos¹ que son: a) la presencia de nódulos de regeneración, lo cual la diferencia de las lesiones displásicas o neoplásicas; b) la afección monoacinar de los nódulos; c) la distribución generalmente difusa de los mismos en el parénquima hepático, y d) la ausencia de signos de fibrosis, al contrario de lo que ocurre con los nódulos regenerativos de la cirrosis hepática.

La etiología y la patogenia de la HNR son desconocidas. Ha sido descrita en pacientes con trastornos hematológicos (enfermedades mieloproliferativas y gammopatías monoclonales), en conectivopatías (generalmente artritis reumatoide con o sin síndrome de Felty), y asociada a fármacos (inmunosupresores)¹⁻⁴. Los trastornos hematológicos más frecuentemente relacionados con la HNR son la policitemia vera y la metaplasia mieloide agnógena, siendo más infrecuente su asociación con el mieloma múltiple².

La hipótesis patogénica más aceptada en la actualidad es la alteración en la perfusión hepática como factor iniciador. La atrofia de zonas poco profundas por la obliteración de pequeñas venas portales y arteriolas hepáticas sería compensada por la presencia de hiperplasia celular de las áreas bien perfundidas, con lo que se provocaría una desestructuración de la arquitectura lobular normal, confi-

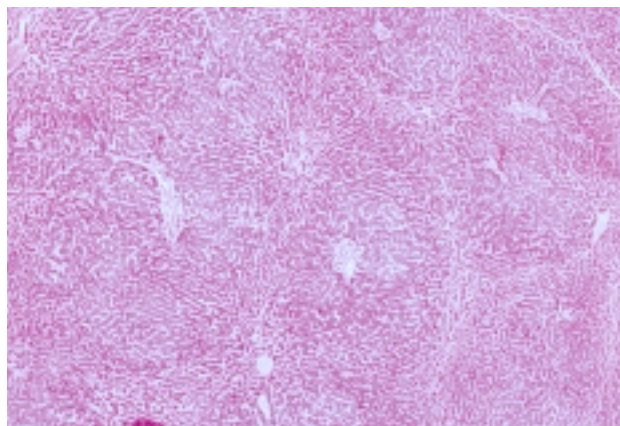


Fig. 1. Tinción con HE (aumento original $\times 40$). Nódulos hepáticos mal definidos constituidos por áreas periféricas de atrofia hepatocitaria que rodean áreas de regeneración hepatocelular, sin presencia de fibrosis.

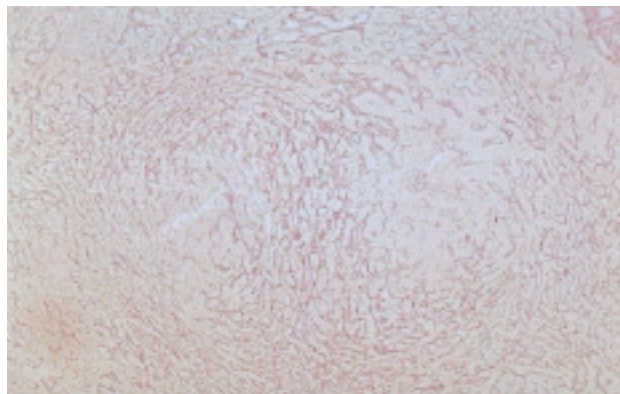


Fig. 2. Tinción con reticulina (aumento original $\times 40$). Nódulos de regeneración caracterizados por la presencia de grupos de hepatocitos de dos o más capas de células, y zonas de atrofia que presentan una sola capa de células.

gurándose así el aspecto nodular característico de esta entidad⁸. Esta hipótesis es apoyada por estudios anatomopatológicos, en los que las lesiones obliterativas constituyen el hallazgo más frecuente, compatible con la presencia de un mecanismo de bloqueo presinusoidal hepático². Por tanto, la presencia de HNR en sí misma no implica un mal pronóstico, debido a que esta hiperplasia compensadora suple normalmente la disfunción hepática que pudiera provocar la atrofia de ciertas áreas con déficit vascular, dependiendo el pronóstico final de la evolución de la enfermedad de base asociada a la HNR.

La manifestación clínica más frecuente es la hemorragia digestiva por varices esofágicas⁹. La presencia de ascitis es infrecuente, y su aparición como único signo clínico y de HTP no ha sido descrita hasta la actualidad en pacientes afectados de HNR, coexistiendo siempre con hepatomegalia, esplenomegalia o varices esofágicas¹⁻³. Si bien la infrecuencia de la ascitis tiene su lógica si consideramos un origen presinusoidal de la HTP, algunos datos publicados recientemente acerca de las alteraciones hemodinámicas en la HNR sugieren la posibilidad de que la HTP en esta entidad tenga un origen sinusoidal, de forma similar



Fig. 3. Sección de hígado en la que se observan discretos elementos nodulares blanquecinos difusos que representan las áreas de regeneración.

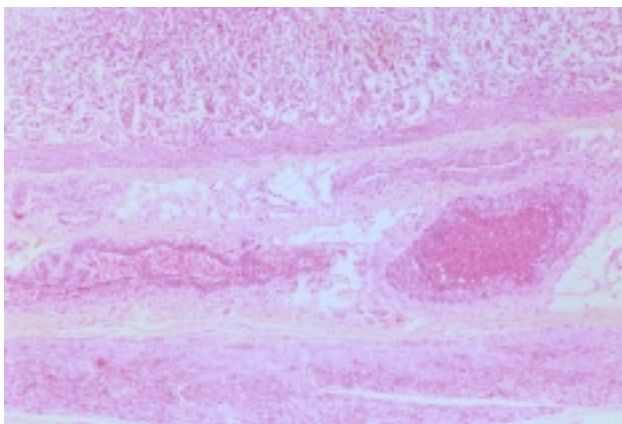


Fig. 4. Tinción con HE (aumento original $\times 100$). Presencia en la capa submucosa gástrica de estructuras vasculares dilatadas y congestivas.

a lo que ocurre en las fases iniciales en los pacientes cirróticos^{10,11}.

Es muy difícil llegar al diagnóstico *in vivo* de esta entidad anatomopatológica, debido a que es asintomática en la mayoría de los casos y a que la cantidad de tejido obtenida tras la realización de PBH normalmente es insuficiente para detectarla, siendo imprescindible la necropsia para el diagnóstico final^{4,12}.

El mieloma múltiple sería una causa probable de HNR en nuestro caso. Aunque no hemos encontrado descrita la relación con melfalán (sí con busulfán), no se puede descartar el antecedente de tratamiento inmunosupresor como otra posible causa de HNR. Sin embargo, es importante recordar que muchas veces es imposible discernir en estos casos si la HNR es consecuencia del fármaco administrado o de la enfermedad de base.

En el estudio del cuadro ascítico de nuestro paciente no se encontraron más signos de hepatopatía que la presencia de gastropatía de hipertensión portal de localización antral, visualizada en la endoscopia digestiva alta y confirmada tras la realización de la necropsia, así como la existencia de ondulaciones de la superficie hepática en la

exploración laparoscópica, imagen que por otra parte ha sido descrita como la forma más frecuente de expresión laparoscópica de la HNR¹³. Los análisis bioquímicos llevados a cabo no demostraron signos de alteración hepática. La PBH no fue diagnóstica, lo cual se corresponde con lo descrito en la bibliografía, y debido al deterioro clínico del paciente no fue posible la realización de una hemodinámica portal para completar el estudio de HTP. Es importante destacar, sin embargo, que las pruebas de imagen realizadas demostraron la ausencia de esplenomegalia, hepatomegalia y varices esofágicas, así como de signos de circulación colateral en la laparoscopia, siendo la presencia de ascitis la única manifestación clínica del paciente.

Estos datos nos llevan a concluir que en el estudio de un cuadro de ascitis, sobre todo si existe una enfermedad hematológica de base, y tras descartar otras causas de hepatopatía, hay que pensar en la HNR como posible causa, aunque la analítica no demuestre alteraciones sugestivas de hepatopatía y no existan otras manifestaciones clínicas secundarias a HTP.

BIBLIOGRAFÍA

- Colina F, Alberti N, Solis JA, Martínez-Tello FJ. Difuse nodular regenerative hyperplasia of the liver. A clinicopathologic study of 24 cases. *Liver* 1989;9:253-65.
- Wanless IR, Godwin TA, Allen F, Feder A. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in hematologic disorders. A possible response to obliterative portal venopathy. A morphometric study of nine cases with on hypothesis on the pathogenesis. *Medicine* 1980;59:367-79.
- Rougier P, Degott C, Rueff B, Benhamou JP. Nodular regenerative hyperplasia of the liver. Report of six cases and review of the literature. *Gastroenterology* 1978;75:169-72.
- Stromeyer FW, Ishak KG. Nodular transformation (nodular «regenerative» hyperplasia) of the liver. A clinicopathologic study of 30 cases. *Hum Pathol* 1981;12:60-71.
- Dachman AH, Ros PR, Goodman ZD, Olmsted WW, Ishak KG. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: clinical and radiologic observations. *AJR* 1987;148:717-22.
- Ranström S. Miliary hepatocellular adenomatosis. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1953;33:225-9.
- Steinert PE. Nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Am J Pathol* 1959;35:943-53.
- Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 1990;11:787-97.
- Thorne C, Urowitz MB, Xanless I, Roberts E, Blendis LM. Liver disease in Felty's syndrome. *Am J Med* 1982;73:35-40.
- Ueno S, Tanabe G, Sueyoshi K, Yoshinaka H, Yamamoto S, Kurita K, et al. Hepatic Hemodynamics in a patient with nodular regenerative hyperplasia. *AJG* 1996;91:1012-5.
- Gento Peña E, Martín Lorente JL, Echevarría Iturbe C, Pérez Álvarez JC, Sáez-Royuela F, López Morante A, et al. Hipertensión portal sinusoidal secundaria a hiperplasia nodular regenerativa hepática. *Gastroenterol Hepatol* 1999;22:183-5.
- Qizilbash AH, Castelli M. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: diagnosis by liver biopsy. *Can Med Assoc J* 1980;122:1151-9.
- Cano Ruiz A, Martín Scapa A, Moreno Caparrós A, García Plaza A. Laparoscopia e hiperplasia nodular regenerativa hepática. *Rev Clin Esp* 1995;195:63-4.