

## Adenoma hepático malignizado en varones: presentación de 2 casos



### Malignant liver adenoma in men: report of 2 cases

El adenoma hepático es un tumor hepático infrecuente (3-5 casos por millón de habitantes)<sup>1-10</sup>. Entre las posibles complicaciones que puede presentar está la malignización que ocurre en el 5% de adenomas, y sólo hay unos 70 casos descritos en la literatura<sup>2,3,5-9</sup>. Presentamos 2 nuevos casos de adenoma hepático malignizado (AHM).

#### Caso 1

Varón de 31 años, ECOG 0, fumador de 10 cigarrillos/día, IMC: 31, sin antecedentes médicos de interés, ni enfermedades relacionadas con la presencia de adenomas hepáticos. Niega ingesta de anabolizantes. Acude por dolor abdominal intenso y de aparición brusca localizado en epigastrio e hipocondrio derecho. A la exploración, el paciente está hemodinámicamente estable (37,0°C, TA: 100/60 y FC: 90 lpm), se palpa una masa abdominal en epigastrio sin signos de irritación peritoneal. En la analítica destaca ALT: 165 U/l, AST: 100 U/l, GGT: 107 U/l. No disponemos de analíticas previas. El resto de parámetros, incluidos amilasa, bilirrubina y estudio de coagulación eran normales. Se realizó una TAC abdominal donde se apreció una lesión heterogénea de 10 × 9 cm en el sector lateral izquierdo con focos hiperdensos que correspondían a áreas de sangrado, con contraste intravenoso presenta realce arterial precoz, en la fase venosa y tardía es isoatenuante con el parénquima adyacente. No existía líquido libre intra-abdominal (fig. 1). Se planteó la embolización selectiva de la lesión, pero al no disponer de la técnica en al menos 48 horas, la presencia de sangrado parenquimatoso activo y el temor a la rotura tumoral se optó por la intervención quirúrgica urgente. Se practicó laparotomía urgente, sin otros hallazgos patológicos en una completa exploración abdominal y se realizó una seccionectomía lateral izquierda reglada (fig. 2A). Fue dado de alta a los 5 días. El estudio histológico fue: tumor no encapsulado hepatocelular de características adenomatosas con focos de displasia hepatocitaria de alto grado (carcinoma focal). Inmunohistoquímica: Hep Par 1, CD34+ en las trabéculas, p53+ (focal), no concluyente para glypican-3 (fig. 2 B-D). En el seguimiento (54 meses), realizado cada 3 meses durante los dos primeros años y luego bianual mediante ecografía abdominal y determinación de alfa-proteína, CEA y perfil hepático no hemos observado recidiva.

#### Caso 2

Varón, 74 años. ECOG 0. Antecedentes personales: IMC: 30, fibrilación auricular, cáncer de próstata resecado en 2000 y tratado con radioterapia. No presenta enfermedades relacionadas con la existencia de adenomas hepáticos. En el seguimiento oncológico por su neoplasia prostática, se diagnóstica en ecografía una lesión hepática. Todos los

datos analíticos (hematimetría y perfil hepático) obtenidos en dicho periodo fueron normales. RM: lesión nodular de 8 × 7 × 7 cm en segmento IV-VIII hipointensa respecto al parénquima en T1 y discretamente hiperintensa y heterogénea en T2, con áreas de necrosis y pequeñas áreas de infiltración grasa, bien delimitada por una pseudocapsula hipointensa y colelitiasis (fig. 3). Estudio analítico normal. Se realiza resección del segmento IV y parcial del VIII + colecistectomía (fig. 2). Presentó fístula biliar de bajo débito que se resolvió mediante esfinterotomía y prótesis plástica. En el estudio histológico, se observa una tumoración de 8 cm de diámetro, sólida, de color pardo claro, bien delimitada del parénquima circundante por capsula fibrosa. Microscópicamente muestra leve atipia nuclear de bajo grado (leve). El índice de proliferación Ki-67 es bajo (5-10%) Inmunohistoquímica: alfa-fetoproteína (-), glypican-3 (+ focalmente) y CD34 (+) en la red vascular intratumoral. Histológicamente presenta características limítrofes entre adenoma hepático y hepatocarcinoma bien diferenciado. Seguimiento de 12 meses sin recidiva con el mismo esquema que el paciente 1.

El adenoma hepático es diagnosticado predominantemente en mujeres jóvenes (15-45 años) que toman anticonceptivos orales<sup>3,5</sup>. Solo un 4,3% ocurre en varones<sup>6</sup>. Estos habitualmente han consumido anabolizantes<sup>6</sup>. Otros factores de riesgo para la aparición en varones son: alcoholismo, tabaquismo e índice de masa corporal elevado<sup>4</sup>.

La etiopatogenia del adenoma no está totalmente aclarada aunque la relación entre consumo de anticonceptivos orales o esteroides anabolizantes es evidente, y además es dosis-dependiente<sup>2,3,5,6</sup>. Ciertas enfermedades se asocian al adenoma: glucogenosis tipo I y III, tirosinemias, β-talasemias, hemocromatosis, poliposis familiares y anemia de Fanconi<sup>1,2,4-6,8,10</sup>.

La clínica que produce el adenoma es variable, habitualmente asintomáticos, pueden causar dolor abdominal, o producir complicaciones como la hemorragia o rotura<sup>1,4-6</sup>, excepcionalmente pueden malignizarse<sup>3,6,10</sup>. El diagnóstico radiológico de malignidad es prácticamente imposible y la alfa-fetoproteína sérica habitualmente es normal<sup>5,7</sup>. La malignización ocurre por una evolución adenoma-carcinoma que ha sido confirmada por estudios genéticos<sup>1,2,7</sup>. Los AHM son habitualmente tumores bien diferenciados<sup>5</sup>.

Existen un número reducido de publicaciones sobre AHM<sup>3,5,9</sup>. La revisión sistemática de la literatura efectuada en 2010 por Stoot et al. incluyen 68 AHM de 1.635 adenomas recopilados, lo que supone un 4,2% del total, y un 4,5% de los resecados<sup>6</sup>. Los AHM están incluidos en casos clínicos (19 pacientes) o series. El primer grupo aporta información epidemiológica más precisa que las series<sup>1,3,4,6</sup>. El 26% (4/19) son varones, el 26% (4/19) no consumían previamente esteroides o anticonceptivos (2 varones y 2 mujeres), el 39% (6/19) presentaban signos de hemorragia, el 19% eran múltiples y su tamaño medio era 10,5 cm (rango: 4,5-18 cm)<sup>6</sup>. Estos datos confirman la excepcionalidad de nuestros pacientes: varones, sin ingesta de anabolizantes y uno de ellos con hemorragia intratumoral.

Farges et al. publicaron, posteriormente a la revisión citada, su serie de 218 adenomas con 23 AHM (10,5%), 16 eran varones y 7 mujeres, con una tasa de malignización en varones muy superior (47%) a la de las mujeres (4%), postulando que este hecho se debe a la asociación AHM y

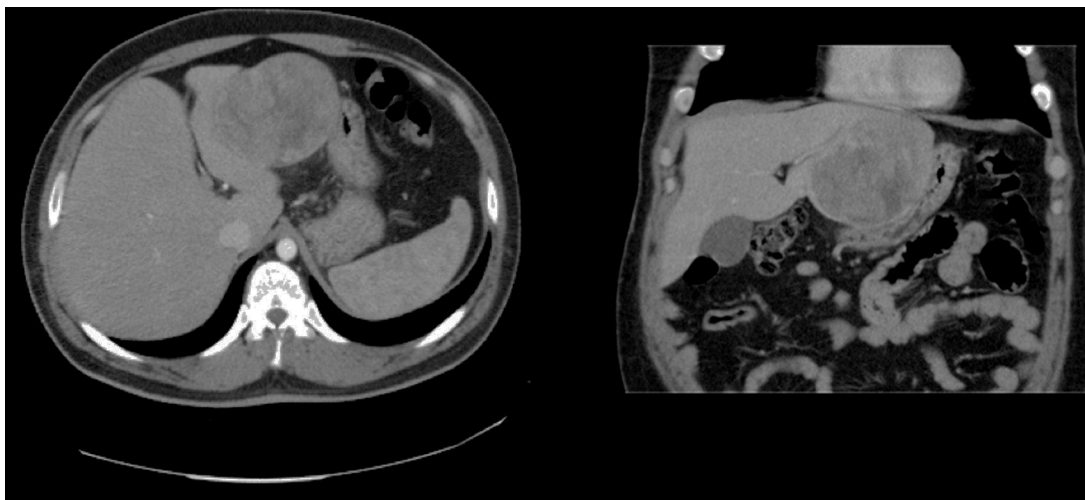


Figura 1 TAC axial y sagital: adenoma localizado en sector lateral izquierdo.

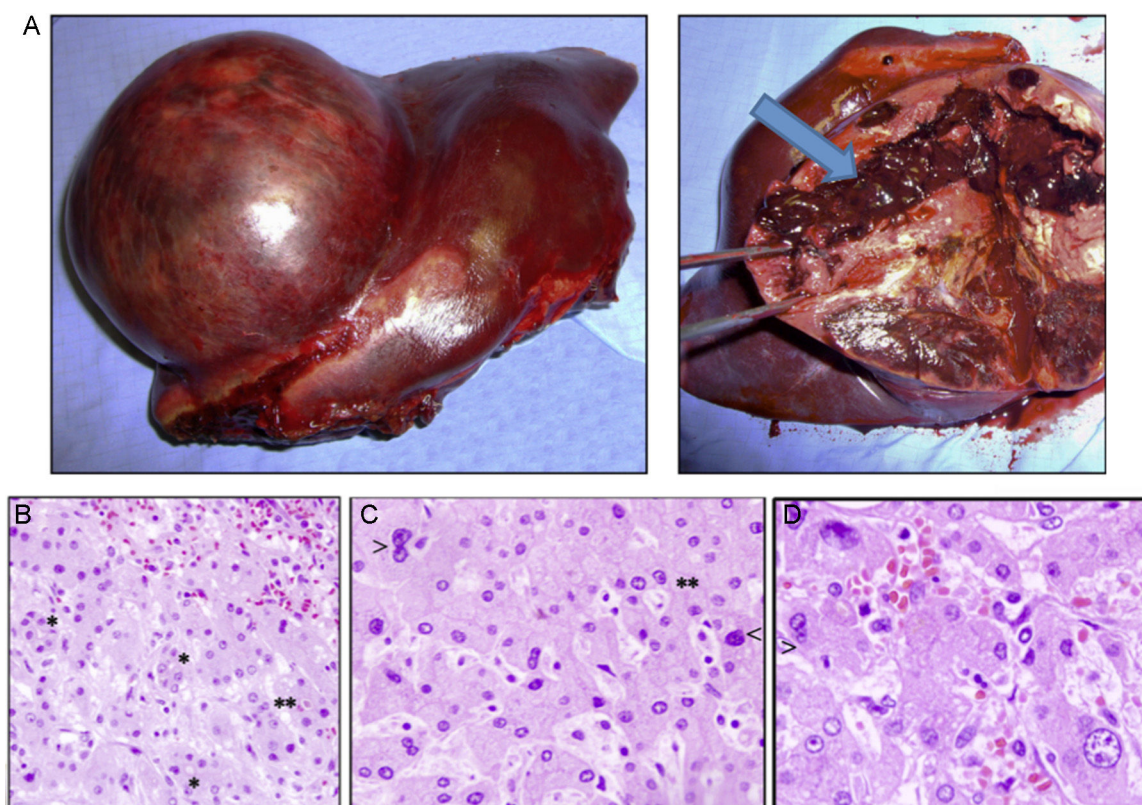


Figura 2 A) Imagen macroscópica del tumor que aparece bien delimitado del hígado normal y con abundante hemorragia (flecha). B) La histología muestra la congestión sinusoidal (arriba a la derecha) y la formación de estructuras pseudoacinares en las zonas displásicas (\*), a veces con bilis (\*\*). C y D) Detalle del pleomorfismo nuclear de los hepatocitos con núcleos grandes (<) y con desproporción núcleo citoplasma, binucleaciones (>) y formación de pseudoacinos (\*). (B a D: hematoxilina-eosina).

síndrome metabólico que es más frecuente en varones<sup>5</sup>. El tamaño medio de los AHM es 10cm y solo 3/23 medían menos de 5cm<sup>5</sup>. Definen dos tipos histológicos de malignización: nódulos o focos microscópicos malignos (variante más frecuente en varones) como observamos en nuestros casos<sup>5</sup>.

Los factores de riesgo de malignización postulados son: el consumo de andrógenos o esteroides anabolizantes, sexo varón, glucogenosis, poliposis, síndrome metabólico, presencia de displasia, mutación del gen beta-catenina, AH no esteatósicos y los de gran tamaño<sup>3-6,9,11</sup>. La relación entre el tamaño tumoral y la transformación maligna no

ha podido confirmarse estadísticamente, pero los AHM habitualmente son de gran tamaño (media: 10,5 cm)<sup>6</sup>. El tumor más pequeño malignizado mide únicamente 3 cm, y solo el 5% de los AHM miden menos de 5 cm<sup>5,6</sup>. Actualmente, el tratamiento aceptado de todo adenoma mayor de 5 cm es la resección quirúrgica<sup>5,9</sup>, ya que el riesgo de malignización o hemorragia de los adenomas inferiores a 5 cm es extremadamente bajo<sup>3,5,6,8</sup>.

La información sobre el pronóstico de los AHM es imprecisa. En los 19 pacientes ya citados, solo hay información sobre la evolución oncológica en 13 pacientes: un fallecimiento postoperatorio, 2 muertes a los 5 y 7 meses relacionadas con el tumor y una recidiva a los 6 años de la resección<sup>6</sup>. Estos datos nos proporcionan una supervivencia total y libre de enfermedad a los 5 años del 83%. No existe información sobre si han recibido algún tratamiento adyuvante<sup>6</sup>.

Como conclusión, los AHM son muy infrecuentes. Existen una serie de factores asociados a la malignización, aunque el escaso número de casos publicados no permite extraer conclusiones científicamente consistentes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Pilati C, Letouzé E, Nault JC, Imbeaud S, Boulai A, Calderaro J, et al. Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK-activating mutations and the mechanisms of malignant transformation. *Cancer Cell*. 2014;25:428–41.
- Ito M, Sasaki M, Wen CY, Nakashima M, Ueki T, Ishibashi H, et al. Liver cell adenoma with malignant transformation: A case report. *World J Gastroenterol*. 2003;9:2379–81.
- 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.
- Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, Le Bail B, Sa Cunha A, Rullier A, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: The Bordeaux experience. *Hepatology*. 2009;50:481–9.
- Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut*. 2011;60:85–9.
- Stoot JHMB, Coelen RJ, de Jong MC, Dejong CHC. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: A systematic review including more than 1600 cases. *HPB*. 2010;12:509–22.
- Burri E, Steuerwald M, Cathomas G, Mentha G, Majno P, Rubbia-Brandt L, et al. Hepatocellular carcinoma in a liver cell adenoma within a non-cirrhotic liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:437–41.
- Micchelli STL, Vivekanandan P, Boitnott JK, Pawlik TM, Choti MA, Torbenson M. Malignant transformation of hepatic adenomas. *Mod Pathol*. 2008;21:491–7.
- Goudard Y, Rouquie D, Bertocchi C, Daligand H, Baton O, Lahutte M, et al. Malignant transformation of hepatocellular adenoma in men. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010;34:168–70.
- Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman Rossi J. Subtype classification of hepatocellular adenomas. *Dig Surg*. 2010;27:39–45.

José M. Ramia<sup>a,\*</sup>, Jesús Baquedano Rodríguez<sup>b</sup>, Soledad Alonso<sup>c</sup>, Fernando Fernandez-Bueno<sup>a</sup> y Roberto de la Plaza<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática, Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía General, Hospital Central de la Defensa, Guadalajara, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jose\\_ramia@hotmail.com](mailto:jose_ramia@hotmail.com) (J.M. Ramia).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.01.005>  
0210-5705/

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

## Melanosis coli asociada a diacereína



### Melanosis coli due to diacerein

La melanosis coli (MC) es una condición benigna caracterizada por la pigmentación oscura de la mucosa del colon, más llamativa en el colon proximal que en el distal. Es un marcador inespecífico de una apoptosis incrementada del epitelio colónico, cuya causa más importante es el efecto tóxico de la antraquinona, sustancia comúnmente utilizada en los laxantes (cáscara sagrada, senósidos, frángula, etc.).

Histológicamente se evidencia un infiltrado de histiocitos que contienen lipofucsina, no melanina como sugiere el nombre de la enfermedad, pigmento resultante de la degeneración de organelas estructurales.

Clínicamente suele cursar de forma asintomática en pacientes con estreñimiento crónico y uso habitual de laxantes, por lo que aparece a los 3-13 meses de su utilización continuada<sup>1</sup> y desaparece a los 4-11 meses de suprimirlos.

El diagnóstico suele ser casual al realizar una colonoscopia por cualquier otro motivo, apreciándose una pigmentación oscura-marrónácea de formas poliédricas, divididas por finas líneas de color claro. Radiológicamente se puede apreciar un colon acortado y rígido, sin haustración, denominado colon catártico, si bien existen muy pocos casos descritos en la literatura, y parece que, actualmente, se atribuye a algún componente de antiguos laxantes que hoy ya no se utilizan<sup>1</sup>.

Como ya hemos comentado, las lesiones desaparecen tras el cese de la ingesta de laxantes, por lo que el pronóstico es benigno y no precisa de ningún tratamiento específico.