

Transformación Nodular Hepática

Nodular Transformation of the Liver

Bernardo Lombo Liévano, MD,¹ Rocío López Panqueva, MD,² Fernando Sierra MSc (Epi), FACG,³

RESUMEN

Condición poco común caracterizada generalmente por la presencia de pequeños nódulos dispersos en el parénquima hepático, asociado con atrofia acinar con o sin la presencia de fibrosis. Puede ocurrir en pacientes a cualquier edad y en general es completamente asintomática. Su incidencia en casos de autopsia varía entre 0,1 y 0,34%. Esta condición ha sido asociada con persistencia de ductus venoso, telangiectasia hemorrágica hereditaria, enfermedad de Felty, artritis reumatoidea, escleroderma, y poliarteritis nodosa.

El siguiente artículo describe algunos datos epidemiológicos, la fisiopatología de la enfermedad, sus características histológicas, el diagnóstico diferencial ante las lesiones nodulares hepáticas, su pronóstico y su tratamiento.

Palabras clave:

Nódulos hepáticos, transformación nodular, hígado.

SUMMARY

Condition characterized by generally small regenerative nodules dispersed throughout the liver, associated with acinar atrophy and variably occluded portal vessels. Occurs in patients of all ages and may be completely asymptomatic. The autopsy incidence varies between 0,1 – 0,34% . It has been associated with a lot of kind of diseases that include persistent ductus venosus hemorrhagic telangiectasia, Felty's syndrome, rheumatoid arthritis and scleroderma. In this article, the epidemiology, histology, differential diagnosis, and theories of etiology of nodular transformation are reviewed. The diagnosis and treatment are also presented.

Key words:

Hepatic nodules, Nodular transformation, Liver.

DEFINICIÓN

Esta es una rara condición que se caracteriza por la presencia de múltiples nódulos compuestos por hepatocitos que reemplazan porciones del parénquima hepático, asociado con atrofia acinar y oclusión variable de los vasos portales (particularmente venas) (1, 2). La transformación nodular hepática puede presentar dos variantes anatómicas: la hiperplasia nodular regenerativa caracterizada por la transformación difusa del parénquima en nódulos usualmente entre 1- 3 mm, y la transformación parcial nodular hepática la cual se caracteriza por la presencia de nódulos entre 3 y 40 mm de diáme-

tro situados en distintas partes del hígado, especialmente en la región perihiliar, preservando sectores sin nodularidad (2-5). Se ha asociado con múltiples enfermedades como persistencia de ductus venoso, telangiectasia hemorrágica hereditaria, síndrome de Down, enfermedad de Felty, tuberculosis, artritis reumatoidea, escleroderma, lupus eritematoso sistémico y poliarteritis nodosa (6, 7).

EPIDEMIOLOGÍA

Se presenta en pacientes de todas las edades, no es frecuente en la infancia (8), no tiene predilección por un género en particular (9). En un estudio grande donde

¹ Residente Medicina Interna Fundación Santa Fe de Bogotá

² Patóloga Institucional Fundación Santa Fe de Bogotá

³ Presidente Asociación Colombiana de Gastroenterología

Jefe Sección Gastroenterología, endoscopia digestiva y hepatología
Fundación Santa Fe de Bogotá

Fecha recibido: 20-11-06 / Fecha aceptado: 20-02-07

se analizaron 2.500 autopsias, Wanless en 1990 (3) reveló que la hiperplasia nodular regenerativa estaba presente en 64 pacientes (2,6%), y de éstos la mayoría estaba relacionado con desórdenes sistémicos, esta condición fue diagnosticada en el 5,3% de pacientes por encima de 80 años, una prevalencia siete veces más alta cuando se compara con los pacientes menores de 60 años, reflejando la alta prevalencia de enfermedades sistémicas en la población más vieja.

FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis de la transformación nodular de acuerdo a Wanless y col (2), está asociada a un trastorno vascular, con alteraciones en el flujo de sangre, se trata de una suplencia no uniforme de aporte sanguíneo donde el acino bien perfundido se convierte en hiperplásico mientras que el acino isquémico se atrofia; otra posibilidad es que se trate de procesos neoplásicos ya que se ha inducido la formación de nódulos en múltiples modelos animales empleando varios agentes carcinógenos, (9) también se ha documentado la aparición de esta condición previo al uso de medicamentos terapéuticos (10-13), especialmente corticoesteroides, anticonceptivos y esteroides anabolizantes (14). Un tercer mecanismo patogénico ha sido demostrado en modelos animales empleando ratas induciendo transformación nodular utilizando selenio, se produce capilarización de los sinusoides con depósito de laminina y colágeno tipo IV con transformación de los lipocitos perisinusoidales en fibroblastos, llevando a una alteración de la microcirculación, ocasionando la formación de nódulos (15).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los pacientes con esta condición pueden ser asintomáticos, sin embargo, los signos y los síntomas se pueden presentar de acuerdo a las siguientes categorías:

1. Secundarios a su enfermedad de base (escleroderma, lupus).
2. Manifestaciones de hipertensión portal (várices esofágicas con o sin sangrado) (3, 9).

3. Falla hepática.
4. Dolor abdominal agudo, secundario a la ruptura de un nódulo ocasionando hemoperitoneo (9).
5. Signos y síntomas secundarios hiperesplenismo (1).

DIAGNÓSTICO

Las pruebas del perfil hepático usualmente son normales, la anormalidad más común es la elevación de la fosfatasa alcalina y gama glutamil transpeptidasa, si se eleva la bilirrubina generalmente es por debajo de 2 mg/dl.

En cuanto los hallazgos radiológicos los nódulos captan el coloide de sulfuro de tecnecio y tienen una ecogenicidad variable en la ultrasonografía, en la tomografía computarizada son generalmente hipodensos sin realce significativo con el medio de contraste. Se puede identificar hemorragia central en nódulos grandes y angiográficamente los nódulos se llenan desde la periferia y son vasculares, pero pueden identificarse áreas hipovasculares debido a hemorragia (16).

La biopsia hepática es necesaria para un diagnóstico definitivo; los nódulos generalmente son de localización periportal, cuando crecen pueden distorsionar y comprimir las vénulas hepáticas y los tractos portales, en cuanto más grandes los nódulos más fáciles de reconocer por la atrofia por compresión del parénquima subyacente. La tinción para reticulina es especialmente útil para demostrar los nódulos, dada la concentración de fibras en la periferia, (figuras 1 y 2); cuando los nódulos crecen sus células son más grandes que los hepatocitos normales y sus citoplasmas son vacuolados por la presencia de glicógeno o grasa. Hay menos lipofuchina que lo normal, expresan alfa 1 antitripsina pero no la alfa fetoproteína (1). Los grandes nódulos son fruto de la confluencia de múltiples nódulos pequeños, en raras oportunidades éstos pueden romperse y ocasionar hemoperitoneo. Cuando están presentes las lesiones vasculares incluyen trombos recientes o antiguos, esclerosis excéntrica o concéntrica de las ramas de la vena porta, los trombos en grandes ramas de la vena porta ocasionan grandes áreas de atrofia con grandes nódulos (2, 17, 18).

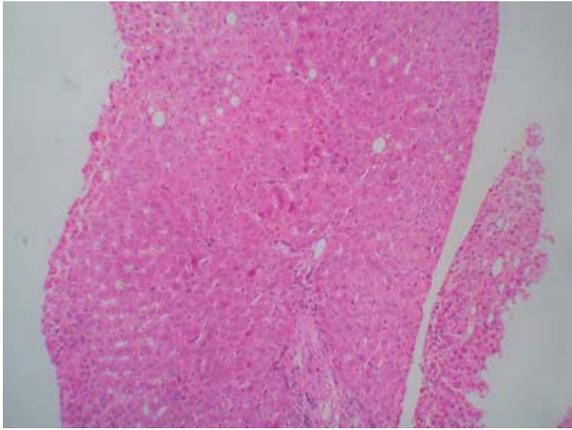


Figura 1. Microscopía de luz 10X coloración HE. Parénquima hepático con preservación de su arquitectura, en la imagen se observa espacio porta usual y 2 venas centrales, trabéculas hepáticas sin atipia celular.

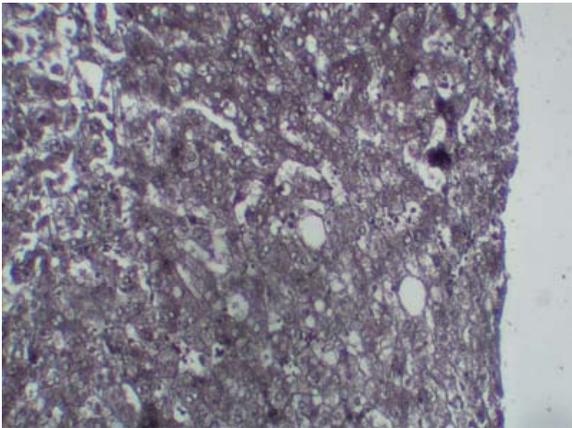


Figura 2. Microscopía de luz 10X coloración de histoquímica para retículo. Trama reticular parcialmente preservada, extremo superior izquierdo colapso y reforzamiento focal con discreta atrofia trabecular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Con el avance en los últimos años en las técnicas y las imágenes diagnósticas en hígado (tomografía y resonancia nuclear magnética) la identificación de lesiones nodulares hepáticas se ha hecho más prevalente; al evaluar estas anomalías en el parénquima hepático debemos realizar un completo análisis del diagnóstico diferencial. Ocasionalmente la hiperplasia nodular regenerativa puede ser difícil de distinguir de la cirrosis, particularmente dentro del contexto clínico y la presentación imagenológica. Es importante identificar y diferenciar las distintas

causas de hipertensión portal que no están asociadas a cirrosis dado que su pronóstico y tratamiento son muy distintos.

La transformación nodular hepática y la hiperplasia nodular regenerativa son desórdenes nodulares benignos del hígado que deben diferenciarse del adenoma hepático, la hiperplasia nodular focal, los nódulos regenerativos grandes, cirrosis incompleta, o cirrosis. Las características de estas lesiones son comparadas en la tabla 1 (4).

PRONÓSTICO

En cuanto al pronóstico la mayoría de nódulos inducidos por una vasculopatía no progresa, pequeñas series de pacientes con hipertensión portal reportan supervivencia de 1-6 años (1), por otro lado las lesiones pueden continuar creciendo bajo la influencia de ciertos medicamentos como anticonceptivos orales, corticoesteroides o esteroides anabolizantes o sustancias hepatotóxicas como el glucagón, la insulina o factor de crecimiento epidérmico, el crecimiento y coalescencia de pequeños nódulos puede eventualmente ocasionar formaciones adenomatosas o la formación de nódulos de aspecto adenomatoso que con su precario aporte sanguíneo se pueden infartar sangrar e inclusive romperse o malignizarse (19).

Se ha reportado displasia de células hepáticas en 24% de pacientes en pacientes con esta condición en una serie y 42% en otra serie (9, 14). En 804 casos de carcinoma hepatocelular en Norteamérica estudiados por Nzeako, 342 crecieron partir de hígados no cirróticos y 13% de esos pacientes tenían nódulos regenerativos 17 pacientes (73,9%) tuvieron displasia celular y 16 (69,6%) tenían invasión venosa portal por el carcinoma. La displasia de células hepáticas ocurre en mayor proporción de forma significativa en pacientes que tienen nódulos regenerativos que aquellos que no los tienen. ($P < 0,01$) (20, 21).

TRATAMIENTO

El manejo de los pacientes con hiperplasia nodular regenerativa o transformación nodular hepática está dirigido a tratar el desorden de base y si se identifican tratar las complicaciones de la hipertensión portal.

Tabla 1. Comparación de lesiones nodulares hepáticas (4).

	Hiperplasia nodular regenerativa	Transformación nodular parcial	Hiperplasia nodular focal	Adenoma hepático	Nódulo regenerativo grande	Cirrosis
Localización / Distribución de nódulos	Numerosa, difusa	Únicos o múltiples hilio hepático, áreas portales	Usualmente único	Usualmente único	Único o múltiple; difuso	Numerosos, difuso
Tamaño típico de los nódulos	1-3 mm	> 3-5 cms	< 5 cms	3-15 cms	> 3- 5 cms	Variable
Fibrosis	Ausente o mínima fibrosis perisinoidal	Ausente o mínima	Presente en septos, cicatriz central	Ausente o mínimo	Ausente o mínimo	Presente de forma significativa
Características imágenes	TC: Nodularidad difusa en parénquima hepático heterogéneo, se puede identificar evidencia de hipertensión portal	TC: Nódulo no específico en hilio hepático que realza en fase portal	TC/RM: Arteria tributaria central con realce en fase arterial, lavado rápido e isointensidad con el hígado en cortes tardíos	TC: Nódulo heterogéneo secundario a necrosis, grasa, hemorragia. Realce arterial temprano	TC: No específico Nódulo hipodenso	TC/RM: Nodularidad difusa; se puede ver evidencia de hipertensión portal
Hipertensión portal	Puede estar presente	Puede estar presente	No	No	Puede estar presente	Puede estar presente
Histología	Presencia de nódulos de menos de 3mm sin fibrosis alrededor	Hepatocitos de apariencia normal en nódulos cercanos a hilio hepático sin fibrosis significativa	Hepatocitos de apariencia normal, cicatriz densa central con septos radiados. Proliferación de ductos biliares	Grandes placas de hepatocitos de apariencia normal Sinusoides dilatados Sin cápsula verdadera, no ductos biliares	Hepatocitos de apariencia normal en los nódulos, sin fibrosis significativa alrededor de los nódulos	Nódulos pequeños o grandes, hepatocitos con figuras displásicas; nódulos rodeados por fibrosis

TC: Tomografía computarizada RM: Resonancia magnética.

Dado lo poco frecuente de la enfermedad las estrategias de manejo se basan en la experiencia adquirida con el manejo de otras causas más comunes de hipertensión portal. El tratamiento inicial debe ir dirigido a encontrar un agente causal y removerlo si es posible. Se debe tener en cuenta que en general la función de síntesis del hígado se encuentra intacta, de esta forma el trasplante hepático no es una opción terapéutica a considerar en estos pacientes (4).

La aproximación terapéutica con complicaciones por hipertensión portal en este tipo de pacientes se puede dividir en soluciones a corto y largo plazo. El manejo inicial del sangrado por várices esofágicas o de la ascitis no difiere al instaurado para otro tipo de pacientes con estas condiciones. A largo plazo lo ideal es reversar el proceso de hipertensión portal con un shunt portosistémico.

En los pacientes cirróticos la escogencia del shunt portosistémico en los individuos candidatos para trasplante se guía basados en la necesidad de un puente mientras llega el trasplante; en los pacientes con hiperplasia nodular regenerativa, transformación nodular hepática es

el tratamiento final como tal y deben considerarse otros factores. El shunt en este caso no debe necesitar revisión y una tasa de complicaciones agudas mayor a cambio de mejores resultados a largo plazo puede ser considerada, de esta forma se prefiere un shunt quirúrgico a un shunt portosistémico transyugular intrahepático, sin pasar por alto que éstas son cirugías de alta complejidad y se requiere de un equipo quirúrgico experto (4).

Finalmente dado a los reportes de caso asociando esta condición con carcinoma hepatocelular y basados en las razones teóricas que asocian la hiperplasia nodular regenerativa como factor de riesgo para hepatocarcinoma y aunque no halla consenso en términos de tamizaje, en caso de aparición de hepatocarcinoma el manejo debe ser basado en los métodos terapéuticos estándares en el momento.

REFERENCIAS

1. Ishak Kamal G, Goodman Zachary, Stocker Thomas. Tumors of the Liver and intrahepatic Bile Ducts. Armed Forces Institute of Pathology 2001; 23-30.

2. Wanless IR, Lentz JS, Roberts EA. Partial nodular transformation of liver in an adult with persistent ductus venosus. Review with hypothesis on pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109(5): 427-32.
3. 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(5): 787-97.
4. Reshamwala Preeti, Kleiner David, Heller Theo. Nodular Regenerative Hyperplasia: Not all Nodules are Created Equal. *Hepatology* 44-1, 7-14. 2006. Ref Type: Generic.
5. Terayama N, Terada T, Hosono M, Nakanuma Y. Partial nodular transformation of the liver with portal vein thrombosis. A report of two autopsy cases. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20(1): 71-6.
6. Austin A, Campbell E, Lane P, Elias E. Nodular Regenerative Hyperplasia of the liver and coeliac disease: potential role of IgA anticardiolipin antibody. *Gut* 2004; 53: 1032-1034. Ref Type: Generic.
7. Buchel O, Roskams T, Van Damme B, Nevens F, Pirenne J, Fevery J. Nodular Regenerative Hyperplasia, portal vein thrombosis and avascular hepatic necrosis due to hyperhomocysteinaemia. *Gut* 2005; 54: 1021-1023. Ref Type: Generic.
8. Moran CA, Mullick FG, Ishak KG. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in children. *Am J Surg Pathol* 1991; 15(5): 449-54.
9. Stromeyer FW, Ishak KG. Nodular transformation (nodular "regenerative" hyperplasia) of the liver. A clinicopathologic study of 30 cases. *Hum Pathol* 1981; 12(1): 60-71.
10. Hosono M, Terada T, Nakanuma Y. Partial nodular transformation of liver developing around intrahepatic portal venous emboli of hepatocellular carcinoma. *Histopathology* 1996; 29(6): 580-2.
11. Key NS, Kelly PM, Emerson PM, Chapman RW, Allan NC, McGee JO. Oesophageal varices associated with busulphan-thioguanine combination therapy for chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 1987; 2(8567): 1050-2.
12. Shedlofsky S, Koehler RE, Schryver-Kecskemeti K, Alpers DH. Noncirrhotic nodular transformation of the liver with portal hypertension: clinical, angiographic, and pathological correlation. *Gastroenterology* 1980; 79(5 Pt 1): 938-43.
13. Snover DC, Weisdorf S, Bloomer J, McGlave P, Weisdorf D. Nodular regenerative hyperplasia of the liver following bone marrow transplantation. *Hepatology* 1989; 9(3): 443-8.
14. Colina F, Alberti N, Solis JA, Martinez-Tello FJ. Diffuse nodular regenerative hyperplasia of the liver (DNRH). A clinicopathologic study of 24 cases. *Liver* 1989; 9(5): 253-65.
15. Dubuisson L, Boussarie L, Bedin CA, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Transformation of sinusoids into capillaries in a rat model of selenium-induced nodular regenerative hyperplasia: an immunolight and immunoelectron microscopic study. *Hepatology* 1995; 21(3): 805-14.
16. Dachman AH, Ros PR, Goodman ZD, Olmsted WW, Ishak KG. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: clinical and radiologic observations. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148(4): 717-22.
17. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985; 5(6): 1194-200.
18. Wanless IR. The use of morphometry in the study of nodular and vascular lesions of the liver. *Anal Quant Cytol Histol* 1987; 9(1): 39-41.
19. Carrasco D, Prieto M, Pallardo L, Moll JL, Cruz JM, Munoz C, Berenguer J. Multiple hepatic adenomas after long-term therapy with testosterone enanthate. Review of the literature. *J Hepatol* 1985; 1(6): 573-8.
20. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma and nodular regenerative hyperplasia: possible pathogenetic relationship. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(5): 879-84.
21. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. A clinicohistopathologic study of 804 North American patients. *Am J Clin Pathol* 1996; 105(1): 65-75.