

Hiperplasia nodular focal del hígado en niños y Trasplante Hepático

Jorge Roque E.¹, Gloria Ríos M.¹, Rodrigo Valderrama L.²,
Juan Hepp K.³, Horacio Ríos R.³, Leopoldo Suárez P.³, Mónica Zaror Z.²,
Rubén Cárdenas S.³, Domingo Videla T.³, Ricardo Espinoza A.⁴,
Mario Cerda S.¹, Renato Sandoval S.⁵, Montserrat Rius A.⁶

Resumen

La Hiperplasia Nodular Focal (HNF) del hígado es una tumoración benigna probablemente secundaria a una alteración en la vascularización del parénquima hepático, rara en la edad pediátrica. **Objetivo:** Reportar un caso clínico de HNF que requirió trasplante hepático ortotópico (THO) y revisar la literatura actual con respecto a la conducta terapéutica a seguir. **Caso clínico:** Niño de 15 años de edad con una masa abdominal palpable. Ecografía y tomografía axial computada de abdomen demostraron un tumor multifocal en ambos lóbulos hepáticos de características irresecables. Biopsia operatoria del hígado confirmó una HNF. El paciente desarrolló hipertensión portal debido a compresión tumoral de la vena porta, con ascitis, encefalopatía hepática e insuficiencia renal, por lo que se decidió su manejo mediante un THO en injerto total, con una excelente evolución a 5 años de seguimiento. **Conclusión:** La decisión entre un enfoque conservador o quirúrgico depende de las características de cada caso, siendo el THO una alternativa terapéutica en pacientes con tumores hepáticos benignos e irresecables. **(Palabras clave:** hiperplasia nodular focal, trasplante hepático ortotópico, tumor hepático). Rev Chil Pediatr 74 (1); 60-63, 2003

Hepatic focal nodular hyperplasia in children and liver transplantation

Focal nodular hyperplasia (FNH) is a benign tumour probably arising secondary to an altered vascularization of the hepatic parenchyma. It is rare in the paediatric age group. We report a patient with FNH who underwent orthotopic liver transplantation (OLT) and we review the literature with respect to therapeutic approaches in treatment of FNH. A 15 year old boy presented with a palpable abdominal mass. Abdominal ultrasound and a CT scan showed multifocal tumours in both hepatic lobes. These were unresectable and a biopsy confirmed the diagnosis of FNH. The patient developed portal hypertension secondary to portal vein compression, with ascites, encephalopathy and renal failure. The decision between an expectant approach versus a surgical approach should be based on individual findings in each case. OLT is a therapeutic alternative in patients with benign unresectable liver tumours.

(Key words: focal nodular hyperplasia, orthotopic liver transplantation, liver tumor). Rev Chil Pediatr 74 (1); 60-63, 2003

1. Médico Pediatra, Clínica Alemana de Santiago de Chile.
2. Médico Hepatólogo, Clínica Alemana de Santiago de Chile.
3. Médico Cirujano de Trasplante Hepático, Clínica Alemana de Santiago de Chile.
4. Médico Infectólogo, Clínica Alemana de Santiago de Chile.
5. Médico Patólogo, Clínica Alemana de Santiago de Chile.
6. Enfermera Universitaria, Clínica Alemana de Santiago de Chile.

Trabajo recibido el 31 de octubre de 2002, devuelto para corregir el 26 de noviembre de 2002, segunda versión 9 de diciembre 2002, aceptado para publicación el 16 de diciembre de 2002.

INTRODUCCIÓN

Los tumores hepáticos constituyen el 1% a 4% de los tumores sólidos de los niños, siendo los más frecuentes las lesiones metastásicas, tales como neuroblastoma, tumor de Wilms y linfoma¹. Por otro lado, los tumores hepáticos primarios son más raros en la infancia y tienen una incidencia de 0,4 a 1,9 por millón de niños cada año, constituyendo un grupo heterogéneo de neoplasias, de las cuales el 60% aproximadamente son malignas^{2,3}. Las lesiones hepáticas benignas pueden a su vez ser clasificadas como quísticas o sólidas, siendo estas últimas divididas de acuerdo a su origen en epiteliales y mesenquimatosas. Los tumores vasculares (ej: hemangioendoteloma) son los tumores benignos más frecuentes, seguidos por los hamartomas mesenquimáticos y luego los adenomas hepáticos e Hiperplasia Nodular Focal (HNF), siendo los dos últimos tumores de origen epitelial³. Según reporta Stocker, la HNF varía su incidencia de acuerdo a la edad de los niños, siendo la séptima causa de tumores hepáticos entre el nacimiento y los 2 años de edad y la segunda causa entre los 5 y 20 años¹.

La HNF se caracteriza por ser una tumoración bien circunscrita, que puede no tener traducción clínica ni bioquímica y que es habitualmente un hallazgo ecográfico en el que se evidencia un nódulo único o excepcionalmente una gran masa tumoral. Es un tumor benigno que probablemente representa una respuesta local hiperplástica de hepatocitos a una anomalía vascular congénita, posiblemente hamartomas^{4,5}. Su arquitectura macroscópica característica consiste en conductillos biliares y una cicatriz estrellada central que contiene vasos sanguíneos cuyo flujo mantiene el proceso hiperplástico. Histológicamente se encuentra un área de parénquima hepático hiperplástico irrigada por una arteria anómala, lo que explica que esta lesión este considerada como una malformación pseudotumoral³⁻⁶. Puede asociarse a malformaciones vasculares en otras localizaciones, por lo que también se le ha considerado una malformación vascular^{4,7,8}.

El manejo depende de las características de la lesión, siendo la conducta expectante la indicada en los casos asintomáticos^{2,3,5}. El objetivo de esta comunicación es reportar el caso de un varón con una

HNF gigante, que evolucionó con ascitis refractaria e insuficiencia hepática, requiriendo Trasplante Hepático Ortotópico (THO).

CASO CLÍNICO

Paciente portador de enfermedad de Rendu-Osler diagnosticada a los 7 años de edad, con telangiectasias en cara, cuello, labios y paladar. En octubre de 1996, a los 14 años de edad, consultó por masa abdominal, que resultó ser hepatomegalia dura a expensas de lóbulo izquierdo, con pequeñas adenopatías inguinales de carácter inflamatorio y estado nutritivo normal para la edad. Hemograma, pruebas hepáticas, función renal y alfa feto proteína eran normales y la serología para virus de hepatitis A, B y C fue negativa. La ecografía abdominal mostró hepatomegalia con múltiples lesiones focales y la tomografía axial computada abdominal hígado aumentado de tamaño, de contornos lobulados, con varias lesiones sólidas en su interior, la de mayor tamaño (11 cm de diámetro) comprometía todo el lóbulo izquierdo. En el caudado había una lesión de 10 cms de diámetro y en el derecho 3 lesiones de 2,5 cms de diámetro cada una. La endoscopia digestiva alta fue normal. En junio de 1997 se realizó biopsia hepática quirúrgica cuya histología reveló HNF. Evolucionó con ascitis refractaria a tratamiento médico y punciones evacuadoras, desarrollando deterioro progresivo de su estado nutricional. Se planteó una hipertensión portal secundaria a compresión tumoral vascular, la que por su ubicación sería irresecable, considerándose necesario un THO. Por su ascitis refractaria con gran compromiso del estado general se instaló una derivación transyugular portosistémica intrahepática (*Transyugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*). Sin embargo, evolucionó con encefalopatía hepática grado III y con insuficiencia renal aguda que requirió manejo con hemodiálisis. Finalmente en noviembre de 1997 se realizó THO con injerto total. El examen del hígado extraído demostró gran tumor que comprometía prácticamente todo el lóbulo izquierdo y parte del derecho, con obliteración parcial de la vena porta por el nódulo. La histología del nódulo demostró en la porción central zonas de cicatriz radiada con formación de septos fibrosos que dividían la masa en múltiples nódulos, ubi-

cándose en las zonas de fibrosis central vasos sanguíneos grandes y dilatados con discreta proliferación miointimal y a nivel de los septos fibrosos pequeñas estructuras ductulares de tipo conductillos biliares. En el postoperatorio evolucionó con injerto hepático sin problemas y recuperación de su función renal, apoyándose con nutrición enteral intensiva y quinesioterapia por su gran atrofia muscular. Fue dado de alta a los 42 días post THO. Actualmente, 5 años después de su THO se encuentra asintomático y eutrófico, realizando una vida normal y tolerando bien su monoterapia inmunosupresora con ciclosporina A (Neoral, Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza).

Discusión

La HNF se presenta en todos los grupos etarios, desde los 0 a 99 años, más del 50% de los casos se encuentra entre los 25 y 44 años y sólo el 15% son menores de 16 años, siendo más frecuente en mujeres, habiéndose reportado una relación hombre: mujer de hasta 1:5^{2,9}. La mayoría de los pacientes han sido asintomáticos (aproximadamente 80% de los casos de HNF) y son hallazgos durante exámenes de rutina, cirugía o necropsia^{2,3,9}.

También se le ha descrito en mujeres jóvenes asociado a ingesta de anticonceptivos orales (ACO), aunque la relación causa efecto ha sido difícil de establecer y permanece controvertida, al contrario de lo descrito para el adenoma hepático^{3,4,5,6,10}. La incidencia antes y después de la introducción de los ACO ha sido similar^{4,10}. Observaciones han sugerido un rol etiológico de los estrógenos, incluso se ha reportado que tienen un efecto trófico sobre la lesión establecida, aumentando su tamaño y vascularización, asociándose en algunos raros casos a ruptura y hemorragia. En efecto se aconseja a las pacientes con HNF que ingieren ACO que los descontinúen^{4,5,6,11}.

Aunque la mayoría de estas lesiones son asintomáticas, en niños se describe que pueden cursar con dolor abdominal, disminución del apetito, pérdida de peso, masa abdominal, hepatomegalia y alteración de las pruebas hepáticas^{2,3,5,9,12}. Su tamaño descrito fluctúa entre los 2,5 y los 20 cms de diámetro, con un promedio de 8,9 cm^{2,5,12}. Nuestro paciente escapa de lo descrito como

más frecuente, ya que se trata de un varón de 15 años, con una lesión de tal tamaño que determina una hepatomegalia que es por lo que consulta al médico. Sin embargo, cabe destacar que el paciente presentaba otras malformaciones vasculares, lo cual se ha observado en otras casuísticas de HNF, describiéndose hasta en un tercio el síndrome de HNF múltiple, el cual es definido como la HNF asociada a otras lesiones, tales como hemangioma hepático, defectos estructurales arteriales, malformaciones vasculares del sistema nervioso central, meningioma, glioblastoma multiforme y astrocitoma^{3,6,13}. También se ha reportado aparición de HNF en pacientes afectados de telangiectasia hemorrágica familiar o enfermedad de Rendu-Osler⁶.

La confirmación diagnóstica es difícil, ya que no existe un patrón de imagen característica, siendo las técnicas más empleadas la ultrasonografía, la tomografía computada, la resonancia nuclear magnética, la cintigrafía y la angiografía^{2,3,5,10,14}. Además se plantean varios diagnósticos diferenciales con otras lesiones nodulares como adenoma, hepatocarcinoma, hemangioma o hamartomas, requiriéndose biopsia percutánea para confirmar el diagnóstico y descartar lesiones malignas^{2,3,15}.

No existe evidencia clínica ni histológica que apunte a que la HNF puede sufrir una transformación maligna en niños y tanto la ruptura como la hemorragia de la lesión han sido raramente reportadas^{2,3,4}. La recomendación en este tipo de lesiones en pacientes asintomáticos es de una terapia conservadora por sobre la quirúrgica, haciendo seguimiento por imagen una vez que se establece el diagnóstico. Sin embargo, en pacientes sintomáticos, se ha descrito la resección quirúrgica como una opción segura y cuando no es posible, embolización o cirugía laparoscópica^{2,3,4,5,15}. En nuestro paciente, el tamaño y ubicación del tumor lo hacían irresecable, lo que sumado a su evolución con ascitis refractaria a tratamiento, deterioro progresivo de su estado nutricional, función hepática y renal, hizo plantear el THO como alternativa terapéutica a pesar que se trataba de un tumor benigno.

Se indica THO en niños que tengan un tumor hepático irresecable que se extienda a ambos lóbulos, cuando hay invasión vascular, compromiso de pedículo y conductos mayores, fracaso en resección o

recurrencia del tumor^{3,16,17}. En los casos de THO por tumor maligno existe el temor de recurrencia de la enfermedad, lo que obliga a un estudio exhaustivo para detectar metástasis^{3,16}.

En una serie comunicada por Tepetes, 12 (0,37%) de 3239 pacientes fueron sometidos a THO por presentar tumor benigno altamente sintomático e irresecable, 5 de ellos fueron niños con diagnóstico de hamartoma mesenquimático (2 casos), hemangioma cavernoso, linfangiomatosis hepática masiva y angiodisplasia fibrosa hiliar. Dentro del grupo de adultos, un caso correspondió a HNF. El tiempo medio de sobrevida de los 9 pacientes que sobrevivieron al periodo perioperatorio fue de 88 meses¹⁸. Es razonable pensar que una vez superadas las complicaciones propias del periodo postoperatorio del THO¹⁹, los pacientes debieran tener buenas expectativas de vida y estar asintomáticos¹⁵.

En resumen la HNF es un hallazgo raro en niños, pero que se debe considerar dentro del diagnóstico diferencial en casos de tumores hepáticos nodulares. El manejo es conservador en lesiones asintomáticas, con seguimiento clínico y de imagen. La cirugía está recomendada en pacientes sintomáticos, con progresión de la lesión, complicaciones, compresión de órganos adyacentes o dificultad diagnóstica. El THO debe considerarse como una alternativa en caso de tumor hepático benigno, gigante e irresecable.

REFERENCIAS

1. Stocker JT: Livers Tumors: Hepatic Tumors in Children. Clin Liver Dis 2001; 5: 259-81.
2. Raymond D, Plaschkes J, Ridolfi A, Leibundgut, Hirt A, Wagner HP: Focal Nodular Hyperplasia of the Liver in Children: Review of Follow-Up and Outcome. J Pediatr Surg 1995; 30: 1590-3.
3. Somech R, Brazowski E, Kesler A, et al: Focal Nodular Hyperplasia in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 32: 480-3.
4. Michael C. Kew: Hepatic Tumors and Cysts. En Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 6th ed, Philadelphia, WB Saunders Company 1998; 1245-7.
5. Michael Fallon: Hepatic Tumors. En Goldman: Cecil Textbook of Medicine, 21st ed, Philadelphia, W B Saunders Company 2000; 820.
6. Forn X, Castells A, bruix J, bru C, Solé M, Rodés J: Hiperplasia nodular focal asociada a malformaciones vasculares cerebrales. Gastroenterología y Hepatología 1992; 15: 405-7.
7. Mathieu D, Zafrani ES, Anglade M, Dhumeaux D: Association of focal nodular hyperplasia and hepatic hemangioma. Gastroenterology 1989; 97: 154-7.
8. Kingham JG: Focal nodular hyperplasia of the liver. Gut 1990; 31: 1335.
9. Stocker JT, Ishak KG: Focal Nodular Hyperplasia of the liver: a study of 21 pediatric cases. Cancer 1981; 48: 336-45.
10. Cano Ruiz A, Martín Scapa M, Simón M, García Hoz F, Zubicoa S, Capote L, et al: Hiperplasia Nodular Focal del Hígado. Gastroenterología y Hepatología 1985; 2: 86-9.
11. Scott LD, Katz AR, Duke JH, Cowan DF, Maklad NF: Oral contraceptive, pregnancy, and focal nodular hyperplasia of the liver. JAMA 1984; 251: 1461-3.
12. Lack EE, Ornvold K: Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: a review of eight cases in the pediatric age group. J Surg Oncol 1986; 33: 129-35.
13. Colle I, de Beeck BO, Hoorens A, Hautekeete M: Multiple focal nodular hyperplasia. J Gastroenterol 1998; 33: 904-8.
14. Aktolun C, bahayan H: Detection of focal nodular hyperplasia with liver colloid single photon emission computed tomography: A case report and review of the literature. Br J Radiol 1991; 64: 64-6.
15. Hutton KA, Spicer RD, Arthur RJ, Batcup G: Focal nodular hyperplasia of the liver in childhood. Eur J Pediatr Surg 1993; 3: 370-2.
16. Achilleos A, Buist L, Kelly D, et al: Unresectable hepatic tumors in childhood and the role of liver transplantation. J Pediatr Surg 1996; 31: 1563-7.
17. Superina R, Bilik R: Results of liver transplantation in children with unresectable liver tumors. J Pediatr Surg 1996; 31: 835-9.
18. Tepetes K, Selby R, Webb M, Madariaga JR, Iwatsuki S, Starzl TE: Orthotopic liver transplantation for benign hepatic neoplasm. Arch Surg 1995; 130: 153-6.
19. García S, Ruza F, González M, Roque J, Frias M, Calvo C, et al: Evolution and complications in the immediate postoperative period after pediatric liver transplantation: our experience with 176 transplantations. Transplant Proc 1999; 31: 1691-5.