

ФОКАЛНА НОДУЛАРНА ХИПЕРПЛАЗИЈА

Радоје ЧОЛОВИЋ¹, Никица ГРУБОР¹, Владимир РАДАК¹, Наташа ЧОЛОВИЋ²

¹Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд;

²Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Захваљујући примени ултрасонографије, компјутеризоване томографије и нуклеарне магнетне резонанције, све чешће се откривају не само симптоматски већ и асимптоматски тумори јетре. Један од најчешће асимптоматских тумора јетре је и фокална нодуларна хиперплазија, која се претежно јавља код жена у генеративном периоду и које су више година узимале орална контрацептивна средства. Аутори приказују болесницу стару 27 година која никад није узимала ни орална контрацептивна средства, нити друге hormone, а код које је тумор левог режња јетре откривен током рутинских прегледа због неуропсихијатријских тегоба. Тумор је одстрањен левом латералном бисегментектомијом (сегмент II и III), а састојао се од два туморска чвора величине 70×58×47 mm и 20×20×20 mm, од којих је на већем уочен централни звездасти ожиљак светлосиве боје. Хистолошким прегледом је утврђено да је у питању фокална нодуларна хиперплазија. После нормалног постоперационог тока болесница више од три године од операције нема тегоба.

Кључне речи: фокална нодуларна хиперплазија; јетра

УВОД

Фокална нодуларна хиперплазија јетре је претежно болест жена у генеративном периоду од којих је већина током неколико година узимала орална контрацептивна средства. Хистолошки посматрано, одликује се нодуларном хиперплазијом хепатоцита раздвојених зонама фиброзе с васкуларним ненормалностима и пролиферацијом жучних водова [1, 2].

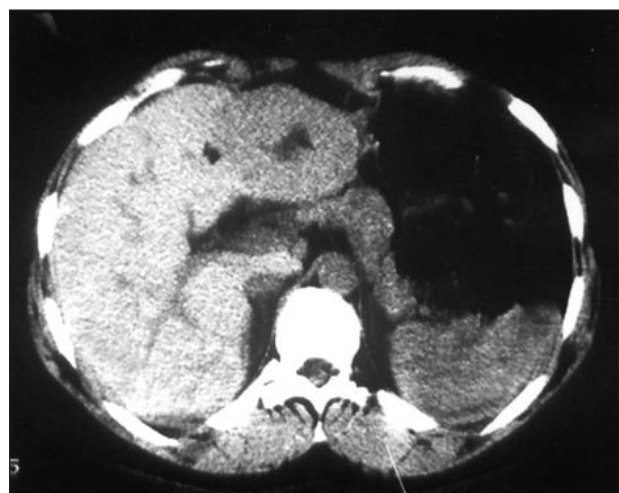
ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 27 година јавила се на испитивање због неуропсихијатријских тегоба праћених благим кризама свести, али патолошки узрок ових тегоба није утврђен. Током рутинских прегледа ултрасонографијом дијагностикован је тумор јетре, због чега је упућена на лечење у Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду. Као ни раније, тако ни у време пријема у болницу није имала никаквих тегоба у трбуху. Имала је једну киретажу, али никада није узимала орална контрацептивна средства, нити друге hormone. Током прегледа јетра је била благо осетљива на палпацију. Сви лабораторијски налази, укључујући и функционалне пробе јетре, били су у границама нормалних вредности (*SE 5 mm/1. h*). На ултрасонографском и налазу компјутеризоване томографије (CT) у левом лобусу јетре уочен је солидан тумор величине 74×70 mm (Слика 1). Остали налази су били нормални. Лапароскопским прегледом је у левом режњу јетре уочен сивкасто-беличаст тумор са доста крвних судова на површини, али, због могућег обилног крвављења, није урађена биопсија.

Операција је извршена кроз медијалну лапаротомију. У левом режњу јетре (сегмент II и III) уочен је добро ограничени тумор сиво-беличасте површине, с мрежом крвних судова који су просијавали испод опне тумора. У осталом, макроскопски нормалном, паренхиму јетре није било других патолошких про-

мена. Урађена је лева латерална бисегментектомија (сегмент II и III). Постоперациони ток је протекао нормално и болесница је пуштена кући деветог дана од операције. Више од три године после хируршког лечења болесница нема тегобе у абдомену, а клинички, лабораторијски и ултрасонографски налази су нормални.

Највећа величина ресецираног дела јетре била је 130×110×60 mm. Основни аксијални пресек, као и остали пресеци показивали су два јасно ограничена туморска чвора: један величине 70×58×47 mm, на којем је уочен централни звездасти ожиљак светлосиве боје, а други округласти, величине 20×20×20 mm (Слика 2). Промене на тумору биле су средње чврстине, солидне, од крупно гранулне до нодуларне светлосмеђе грађе, која је била светлија, али чвршћа од околног паренхима јетре, који је макроскопски био неизмењен. Микроскопски посматрано, обе туморолике (псеудотуморске) пролиферације биле су сличног хистолошког изгледа и давале су слику која

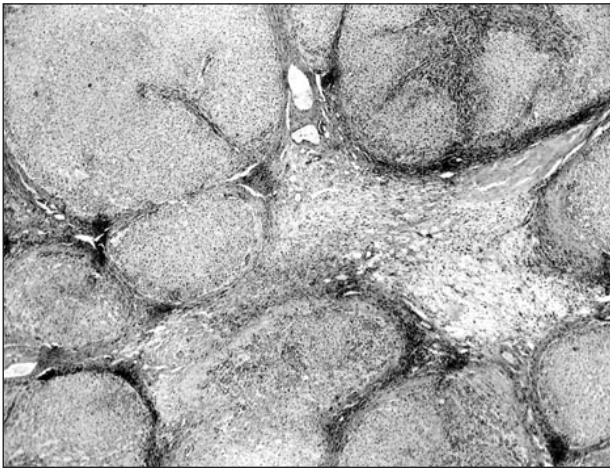


СЛИКА 1. Налаз CT јетре показује тумор левог режња јетре с централним звездастим ожиљком.

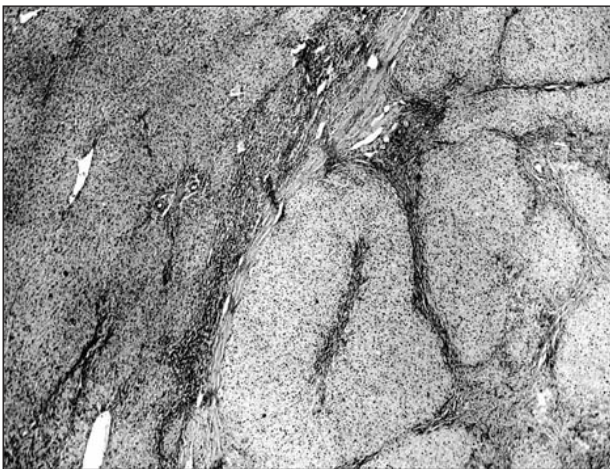
FIGURE 1. CT of liver showing tumour in left section of liver with central stellate scar.



СЛИКА 2. Ресецирани препарат на пресеку који садржи два неједнака туморска чвора, од којих већи има централни звездасти ожиљак.
FIGURE 2. Cross section of resected specimen containing two nodes, the larger of which contains central stellate scar.



СЛИКА 3. Типична хистолошка организација лезије са централним звездастим ожиљним пољем које садржи крвне судове и мале билијарне дуктусе (H&E, 13x).
FIGURE 3. Typical histopathological feature of this lesion is a central stellate scar containing blood vessels and often hyperplastic small bile ducts (H&E, 13x).



СЛИКА 4. Јасно распознавање нодуларних хиперпластичних промена јетре, често праћених реактивном билијарном хиперплазијом дуктуса од хистолошки непромењеног хепатичног паренхима (H&E, 64x).
FIGURE 4. Clear distinction between nodular compartments of hepatocellular overgrowth often followed by reactive ductular hyperplasia and histologically regular hepatic parenchyma (H&E, 64x).

је подсећала на мешовиту микронодуларну и макронодуларну фокалну цирозу јетре око централног звездастог фиброзног ожиљка. Хепатоцити су били типичне морфологије, а ретко су стварали и регенерационе цитоморфолошке облике (Слика 3). У фиброзним септама су се налазили крвни судови и мали билијарни дуктуси, али знатно чешће се показивала реактивна билијарна хиперплазија дуктуса, како изван, тако и унутар хиперпластичних хепатоцитних нодула. Промена је била релативно јасно ограничена од околног неизмењеног хепатичног паренхима (Слика 4).

ДИСКУСИЈА

У литератури се фокална нодуларна хиперплазија (ФНХ) јављала и под другим називима, као што су: „фокална цироза”, „хамартом”, „бенигни хепатом”, „мешовити аденом”, „хамартоматозни холангиохепатом” и „хепатични аденом” [3]. ФНХ се јавља код особа свих животних доба, али већина болесника је била стара од 20 до 50 година. Жене оболевају бар два пута чешће, а нарочито жене у генеративном периоду које су узимале орална контрацептивна средства или друге стероидне хормоне [1]. Обично настаје један нодус, ређе два нодуса (као код наше болеснице), али може настати и више нодуса [1]. Нодус је добро ограничен, али не и инкапсулиран. Боја тумора је светлија од околне здраве јетре, а може бити од жућкасте, преко жуто-смеђе, до светлосмеђе боје [1]. ФНХ на пресеку, по правилу, има звездасти ожиљак са радијално постављеним фиброзним преградама које тумор деле на нодуле. Обично су мањих димензија. Више од 80% тумора су пречника мањег од 5 *cm*, а само 3% су већи од 10 *cm* у пречнику [1, 4]. ФНХ је бенигна непрогресивна лезија. Сматра се да су случајеви „малигне трансформације” ФНХ вероватно били дијагностичка грешка фиброзомеланомског карцинома [5]. Хистолошки посматрано, ФНХ чине хиперпластичне ћелије јетре и агрегати жучних водова одвојени фиброваскуларним септама које иридирају од централног хиперваскуларног ожиљка [6].

Патогенеза ФНХ је непозната, али се сматра да за њу могу бити одговорне локалне васкуларне ненормалности и протрахована примена оралних контрацептивних средстава и стероидних хормона. ФНХ има значајно већу нутритивну артерију него што би се очекивало за толики део јетре, а нема грану портне вене. Зато се претпоставља да би ФНХ могла бити хиперпластични одговор паренхима јетре на повећани проток артеријске крви у синусоидима [7]. Тиме се тумачи и неретка удруженост са хемангиомима [8]. Како је више од 60% болесница узимало оралне контрацептиве пет година или дуже [9], њима се приписује изврстан етиолошки значај. Ипак, сматра се да орална контрацептивна средства не изазивају ФНХ, али да на њу можда имају трофични ефекат [1]. Код неких болесника је прекид примене оралних контрацептивних средстава довео до регресије ФНХ [10-12]. ФНХ најчешће не даје клиничке симптоме, те се обично случајно открива [2]. Мање од 20% ФНХ даје симптоме. Ретко је удружена са портном

хипертензијом или даје хематоперитонеум [10], што је описано само код жена које су узимале оралне контрацептиве [13].

Дијагноза ФНХ данас се поставља лакше него раније. Ултрасонографија је мање специфична од СТ, на чијем налазу се уочава централна звездаста зона која потиче од ожиљка. Ангиографија даје типичну слику паока на точку, која потиче од артеријских судова који од центра иридирају ка периферији. За разлику од хемангиома, на налазу магнетне резонанције ФНХ има повећан интензитет сигнала. Сцинтиграфија јетре колоидним сумпором обележеним са ^{99m}Tc сматра се специфичним методом, који због Купферових ћелија показује нормално или повећано преузимање радиообележивача, па се сматра корисним за разликовање ФНХ од хепатоћелијског карцинома [2]. Тачна преоперациона дијагноза ФНХ може се поставити и на основу налаза хистолошког прегледа аспириата фином иглом (*fine needle biopsy*), али при том треба бити опрезан будући да се ФНХ може уочити и на периферији хепатоћелијског карцинома фиброламеларног типа [14].

ЗАКЉУЧАК

Иако хистолошка дијагноза ФНХ омогућава конзервативно лечење, обавезно је редовно надгледање болесника [15]. Примену оралних контрацептивних средстава треба обуставити, јер то понекад може довести до регресије ФНХ [11, 12, 14]. Нема доказа да ФНХ може малигно алтерирати [14]. Уколико се код болесника код којег је дијагноза ФНХ постављена на основу прегледа аспириата фином иглом током надгледања јаве симптоми обољења или се тумор увећа, треба посумњати у тачност дијагнозе и озбиљно размотрити могућност лечења, које се састоји од хируршке ексцизије тумора [2, 15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Goodman ZD. Benign tumors of the liver. In: Okuda K, Ishak KG, editors. Neoplasms of the liver. Tokyo: Springer-Verlag; 1987. p.110-1.
2. Kubota T, Shimazu K, Sonoyama T, et al. Enlarged focal nodular hyperplasia of the liver under the influence of oral contraceptives. *Hepato-Gastroenterol* 2001; 48:1736-9.
3. Edmondson HA. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. *Atlas of tumor pathology*. Armed Forces Institute of Pathology; 1958. section 7: fascicle 25 (citat po Goodmanu 1987).
4. Ishak KG. Hepatic neoplasms associated with contraceptive and anabolic steroids. In: Lingeman CH, editor. *Carcinogenic hormones*. Berlin: Springer; 1979. p.73-128.
5. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: A tumor of adolescents and young adults with distinctive clinicopathologic features. *Cancer* 1980; 46:272-9.
6. Fischer HP, Lankes G. Morphology correlation between liver epithelium and mesenchyme allows insight into histogenesis of focal nodular hyperplasia FNH of the liver. *Virchow Arch (B)* 1991; 60:373-80.
7. Wanless IR, Albrecht S, Bilbao J. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain; Anew syndrome. *Modern Pathology* 1989; 5:456-62.
8. Mathieu D, Zafrani ES, Anglade M-C, et al. Association of focal nodular hyperplasia and hepatic hemangioma. *Gastroenterology* 1989; 97:154-7.
9. Nissen ED, Kent DR, Nissen SE, et al. Association of liver tumors with oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1976; 48:49-55.
10. Stanffer JQ, Lapinski MW, Honold DJ, Myers JK. Focal nodular hyperplasia of the liver and intrahepatic hemorrhage in young women on oral contraceptives. *Ann Intern Med* 1975; 83:301-6.
11. Ross D, Pena J, Mirza M, Galvan A, Ponce L. Regression of focal nodular hyperplasia after discontinuation of oral contraceptives. *An Intern Med* 1976; 85:203-4.
12. Aldinger K, Ben-Menachem Y, Whalen G. Focal nodular hyperplasia of the liver associated with high-dosage estrogens. *Arch Int Med* 1977; 137:357-9.
13. Ndimbie OK, Goodman ZD, Chase RL, et al. Hemangiomas with localized nodular proliferation of liver: a suggestion on the pathogenesis of focal nodular hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 1990; 14:142-50.
14. Scott LD, Katz AR, Duke JH, et al. Oral contraceptives, pregnancy and focal nodular hyperplasia of the liver. *JAMA* 1984; 251:1461-3.
15. Pain JA, Gimson AES, Williams R, Howard ER. Focal nodular hyperplasia of the liver: results of the treatment and options in management. *Gut* 1991; 32:524-7.

FOCAL NODULAR HYPERPLASIA

Radoje ČOLOVIĆ¹, Nikica GRUBOR¹, Vladimir RADAČ¹, Nataša ČOLOVIĆ²

¹Institute for Digestive Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; ²Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Thanks to ultrasonography, computed tomography, and nuclear magnetic resonance, not only symptomatic but also asymptomatic liver tumours are discovered more frequently than before. Focal nodular hyperplasia (FNH) is one such tumour, most frequently an asymptomatic tumour of the liver, which predominantly appears in women during the generative period, who have taken oral contraceptives for several years. We present a 27-year-old woman, who has never taken either oral contraceptives or other hormones, in whom a left lobe liver tumour was unexpectedly discovered during a routine investigation performed for psychiatric complaints. The tumour, removed by left lateral bisegmentectomy (segments II and III), was composed of two tumoural nodes: 70×58×47 mm

and 20×20×20 mm, the bigger one of which had a light grey central stellate scar. Histology revealed a focal nodular hyperplasia. The postoperative recovery was uneventful and the patient stayed symptom free for more than three years after surgery.

Key words: focal nodular hyperplasia; liver

Radoje ČOLOVIĆ
Institut za bolesti digestivnog sistema
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 6, 11000 Beograd
Tel: 011 361 0715 / lokal 133
Faks: 011 361 8669

* Рукопис је достављен Уредништву 16. 9. 2004. године.