

Neoplasias hepáticas benignas: variantes histológicas, problemas diagnósticos y diagnóstico diferencial

Diagnosis and Differential Diagnosis Problems with Histological Variants of Benign Liver Neoplasms

Rocío del Pilar López Panqueva, MD.¹

¹ Médica Patóloga Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Universidad de Los Andes. Bogotá, Colombia

Fecha recibido: 19-02-15
Fecha aceptado: 26-02-15

Resumen

Un principio básico de la patología es que las neoplasias se diferencian según sus células de origen y en el hígado semejan sus constituyentes, sean las células hepáticas, del epitelio biliar, endoteliales, mesenquimales o una combinación de estas.

Es importante recordar aquí que son las metástasis el tumor maligno más frecuente del hígado, con una relación de 30:1 en pacientes sin enfermedad hepática crónica o cirrosis subyacente; es rara la presencia de las mismas en hígados cirróticos. Las neoplasias gastrointestinales del colon, páncreas, vía biliar extrahepática, estómago, tumores neuroendocrinos y GIST, o extraintestinales del pulmón, mama, melanoma o tumores de cabeza y cuello, son las más frecuentes (1).

En este artículo solo revisaremos las más frecuentes. Iniciaremos con las neoplasias benignas y las lesiones pseudotumorales haciendo especial énfasis en aquellas con dificultades diagnósticas, en la utilidad de estudios especiales de inmunohistoquímica o moleculares para su adecuada clasificación y diagnóstico diferencial.

Palabras clave

Tumores hepáticos benignos, adenoma, hiperplasia nodular focal, hiperplasia nodular regenerativa, hemangioma, angiomiolipoma, hamartoma, hamartoma biliar, hamartoma mesenquimal, complejos de von Meyenberg, quistes simples, neoplasias mucinosas, cistadenoma biliar, neoplasias biliares papilares intraductales.

Abstract

A basic principle of pathology is that neoplasms differ according to their cells of origin. Neoplasms of the liver resemble its constituent liver, biliary, epithelial, endothelial, mesenchymal cells or some combination of these different types of cells.

It is important to remember here that metastases are the most frequent malignant liver tumor occurring at ratio of 30: 1 in patients without underlying chronic liver disease or cirrhosis. Metastases are rare in cirrhotic livers. The most common primary sites are the colon, pancreas, common bile duct, stomach, neuroendocrine tumors and GIST, or extraintestinal tumors from the lung, breast, head, neck and skin (1).

In this article we review only the most frequent benign neoplasms and tumor-like lesions with particular emphasis on diagnostic difficulties, special studies, and the usefulness of immunohistochemical or molecular studies for proper classification and differential diagnosis.

Keywords

Benign liver tumors, adenoma, focal nodular hyperplasia, nodular regenerative hyperplasia, hemangioma, angiomyolipoma, hamartoma, biliary hamartoma, mesenchymal hamartoma, von Meyenberg complexes, simple cysts, mucinous neoplasms, biliary cystadenoma, intraductal papillary neoplasms bile.

Una clasificación simple de las neoplasias primarias, tanto benignas como malignas, así como aquellas lesiones consideradas *pseudotumorales*, se resume en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación simplificada de las neoplasias primarias y lesiones pseudotumorales hepáticas.

Benignos	Malignos
Hepatocelulares:	Hepatocelulares:
Adenoma	Hepatocarcinoma o carcinoma
Hiperplasia nodular focal	hepatocelular y sus variantes
Hiperplasia nodular difusa	Carcinoma fibrolamelar
Nódulos macrorregenerativos	Hepatocolangiocarcinoma
Nódulos displásicos	Hepatoblastoma
	Carcinosarcoma
Epitelio biliar:	Epitelio biliar:
Quiste del conducto biliar	Cistadenocarcinoma
Adenoma del conducto biliar	Colangiocarcinoma
Neoplasias quísticas mucinosas	
Hamartoma de glándulas peribiliares	
Complejos de von Meyenburg	
Cistadenoma biliar	
Papilomatosis biliar	
Vasculares:	Vasculares:
Hemangioma cavernoso	Angiosarcoma
Hemangioendotelioma infantil	Hemangioendotelioma epitelioide
Otros:	Otros:
Angiomiolipoma	Linfomas primarios
Hamartoma mesenquimal	Sarcomas
Tumor fibroso solitario	
Pseudotumor inflamatorio	

ADENOMA HEPATOCELULAR

El adenoma hepatocelular es una neoplasia hepatocelular benigna que se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, en edad fértil y con historia de uso de anticonceptivos orales (ACO; incidencia anual de 3-4/100 000 en Estados Unidos y Europa) o uso de estrógenos o de andrógenos exógenos. Se han descrito otros factores de riesgo como enfermedades de depósito de tipo tirosinemia, galactosemia, diabetes *mellitus* familiar y, en el sexo masculino, enfermedad por depósito del glucógeno tipo I, III o IV. Hasta en el 10% de los casos se ha visto transformación maligna (2).

Más frecuentemente se encuentra como hallazgo incidental en estudios imagenológicos de resonancia magnética (RN) o tomografía axial computarizada (TAC). En adenomas grandes, el dolor abdominal, una masa palpable y el sangrado intraabdominal o intratumoral pueden ser las manifestaciones clínicas principales. Es mayor el riesgo de ruptura en masas de más de 7 cm y con antecedente de ACO.

Se caracteriza por ser una masa única bien circunscrita pero no encapsulada en el hígado no cirrótico. Cuando existen más

de 10 nódulos, se conoce como *adenomatosis hepática*. Las masas pueden ser muy pequeñas y hasta mayores de 10 cm. Los adenomas son neoplasias monoclonales en las que se han descrito varias mutaciones recurrentes en genes que codifican el factor nuclear 1 α (HNF1 α), el CTNNB1 que codifica la β -catenina, el gen APC (poliposis adenomatosa). En el 20% de los casos hay alteraciones en la metilación del p14 (ARF) y p16 (INK4a). Las formas familiares de adenomatosis tienen mutaciones heterocigotas de línea germinal en el gen de HNF1 α y asociadas con MODY3. En el 85% de los casos son adenomas esporádicos con mutaciones somáticas (2-4).

En la tabla 2 se resumen los hallazgos más característicos de las variantes de adenomas en sus aspectos morfológicos, fenotípicos y moleculares. Las características moleculares están estrechamente relacionadas con la clínica, con sus características patológicas, y una de las más críticas es el mayor riesgo de transformación maligna de los adenomas relacionados con la activación de la β -catenina (HA-B). En ocasiones resulta absolutamente imposible hacer el diagnóstico de un adenoma en una biopsia trucut o en cuña y se requiere resección completa de la lesión, con un múltiple muestreo y estudios adicionales de histoquímica (retículo) e inmunohistoquímica. Los estudios moleculares han llevado a una reclasificación molecular de esta neoplasia de gran importancia pronóstica (5-7).

La biopsia hepática es considerada el estándar de oro para el diagnóstico; sin embargo, el diagnóstico por biopsia puede ser extremadamente difícil desde el punto de vista morfológico, ya que puede aparecer como un hígado "normal" o plantear un carcinoma hepatocelular muy bien diferenciado, siendo esta la principal dificultad que plantea el diagnóstico en las biopsias trucut (figura 1).

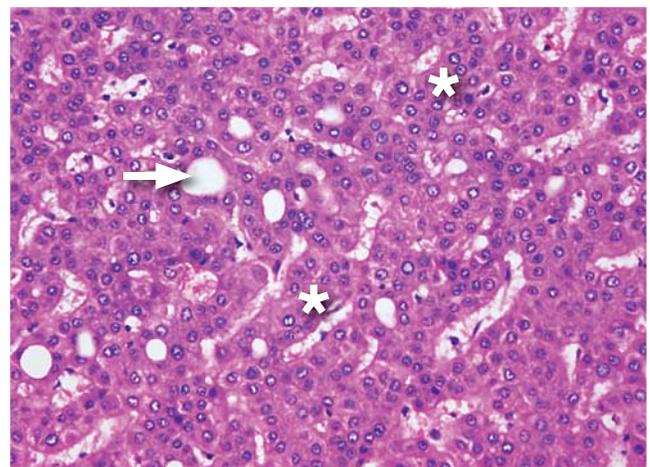


Figura 1. Adenoma hepático. Imagen que muestra trabéculas hepatocelulares sin atipia, ni mitosis, algunas trabéculas con 2 hileras de células (*) y ocasional formación de pseudoglándulas (→).

El diagnóstico diferencial incluye hepatocarcinoma bien diferenciado, hiperplasia nodular focal e hiperplasia nodular regenerativa.

Tabla 2. Características más importantes de los subtipos de adenoma.

Subtipo	Frecuencia %	Hallazgos moleculares	Hallazgos patológicos	Estudios de inmunohistoquímica
Adenoma con mutaciones HNF1A (HA-H)	35%-40%	Mutaciones somáticas del gen HNF1A, 85% Mutaciones germinales gen CYP1B1, <5%	Nidos de células hepáticas, cordones de 3-4 células sin atipia ni inflamación con focos de esteatosis Trama reticular preservada	CD34 (+) focal CK7 (+) L-FABP (-) SSA (-)
Adenoma con activación de la β -catenina (HA-B)	15%-19%	Mutaciones del gen activado de la β -catenina Mayor probabilidad de progresión a hepatocarcinoma (HCA)	Hallazgos típicos de adenoma y una disposición de los nidos o cordones de células hepatocitarias que dan un patrón pseudoacinar con ligera atipia, esteatosis moderada a severa. Ocasionales cuerpos de Mallory-Denk	Expresión aberrante de β -catenina (+++) nuclear GS (+++++) difusa Glypican 3 (-)
Adenoma inflamatorio (HA-I) o adenoma telangiectásico	30%-35%	Mutaciones del gen IL6ST, pérdidas de la función 10% coexiste con mutaciones del gen β -catenina	Presencia de pseudotractos portales donde hay estructuras vasculares de paredes gruesas, sin venas ni conductos biliares Infiltrado inflamatorio, linfocitos, plasmocitos e histiocitos, con reacción ductular y peliosis	SSA (++) CD34 (++) tractos pseudoportales GS (-)
Adenoma no clasificado (HA-U)	10%	Sin mutaciones	Hallazgos característicos de adenoma	No hay específica
Adenomatosis múltiple		En formas familiares, mutaciones germinales HNF1A asociado con diabetes tipo 3 (MODY3) Asociación enfermedades de depósito del glucógeno	Sábanas de hepatocitos de apariencia benigna, trabéculas de 1-2 células entremezcladas con vasos dilatados y esteatosis. No hay tractos portales Más de 10 masas	No hay específica

CK7: citoqueratina 7; GS: glutamina-sintetasa (*glutamine synthetase*); HNF1A: factor nuclear hepatocitario (*hepatocyte nuclear factor*); L-FABP: proteínas de unión de ácidos grasos hepáticos (*liver-type fatty acid binding protein*); MODY3 (*maturity-onset diabetes of the young type 3*); SSA: proteína inflamatoria amiloide A (*serum amyloid-A*).

HIPERPLASIA NODULAR FOCAL

La hiperplasia nodular focal es considerada, más que una verdadera neoplasia, una lesión nodular benigna de tipo reactivo, que se desarrolla por una alteración del flujo arterial o una malformación arterial; por sí misma no tiene potencial maligno aunque se han descrito en vecindad a los carcinomas hepatocelulares. Es la segunda lesión nodular más frecuente del hígado después de los hemangiomas. Ocurre en el 8% de los niños varios años después de haber recibido quimioterapia y el 75% de los casos constituye mujeres jóvenes o de edad media (20-50 años), con una relación mujer:hombre de 5-10:1. Usualmente son masas únicas y en menos del 20%-30% de los casos son múltiples (4).

En el estudio histológico son nódulos de hepatocitos citológicamente benignos en trabéculas de no más de 2-3 células, separados por delgados septos fibrosos, con proliferación de colangioloos o con metaplasia ductular que coalescen en una cicatriz central radiada donde hay estructuras vasculares de pared engrosada de variadas formas y tamaños (figura 2).

En el 25% de los casos hay esteatosis acompañante y cambio xantomatoso de hepatocitos periseptales. No se identifican verdaderos espacios porta, no hay mitosis y la trama reticular está preservada. El 20% constituye las formas de hiperplasia nodular focal no clásicas que se subdividen en formas telangiectásica, atípica y mixta (hiperplásica o adenomatosa). La mayoría de las hiperplasias nodulares focales son policlonales y, hasta la fecha, la vía molecular y sus mecanismos no han sido dilucidados.

Clínicamente pueden ser silentes o presentarse con dolor abdominal, pérdida de peso, malestar general o masa. En pocas ocasiones hay sangrado.

El diagnóstico por biopsia es difícil; solo es posible en aproximadamente el 25%-50% de los casos y requiere una adecuada correlación con las imágenes radiológicas. La expresión por inmunohistoquímica de glutamina-sintetasa (GS) da un patrón irregular que semeja a un mapa. Puede ayudar en el diagnóstico diferencial el cual incluye hiperplasia nodular regenerativa y adenomas, en especial la variante inflamatoria o adenoma telangiectásico. Con el CD34 hay

capilarización sinusoidal prominente en la vecindad de los septos fibrosos (4, 6, 8).

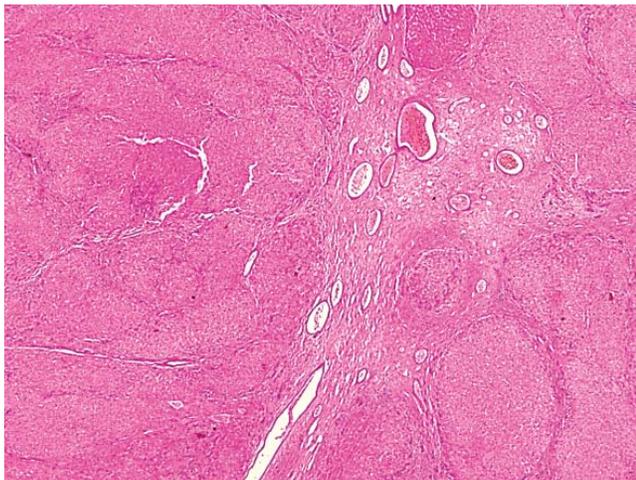


Figura 2. Hiperplasia nodular focal. Hematoxilina-eosina 4X, apariencia nodular con cicatriz central, la cual muestra varias estructuras vasculares.

HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA

Se presenta en el contexto de varias enfermedades sistémicas como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad celíaca, policitemia vera, leucemia linfocítica crónica, linfomas (Hodgkin y no Hodgkin), mieloma múltiple, tumores neuroendocrinos, anemia aplásica o después de la ingesta de fármacos como azatioprina, didanosina u oxiplatinun, entre otras. Hay una formación de pequeños nódulos regenerativos que miden entre 1 y 3 mm distribuidos en forma difusa por el parénquima, pero a diferencia de la cirrosis no hay fibrosis o es mínima. Esta transformación nodular es secundaria a la alteración al flujo por obliteración de pequeñas venas portales o daño de los sinusoides, lo que lleva a presentarse como hipertensión portal no cirrótica. Macroscópicamente puede semejar una cirrosis; sin embargo, al estudio histológico no hay evidencia de nódulos cirróticos o fibrosis importante. Con la coloración del retículo hay atrofia de las trabéculas de hepatocitos localizadas en la zona 3, siendo normales las observadas en la zona 1, con leve dilatación de los sinusoides (figura 3) (2, 9, 10).

En el diagnóstico diferencial están la cirrosis de cualquier etiología y la hiperplasia nodular focal.

HEMANGIOMA

El hemangioma cavernoso corresponde al 73% de los tumores benignos del hígado de origen vascular. Su patogénesis no es bien entendida, aunque se especula la posibilidad de anomalías en la angiogénesis y vasculogénesis y que

está constituido por una proliferación de estructuras vasculares de paredes delgadas, dilatadas, llenas de hematíes y revestidas por células endoteliales sin atipia con prominentes septos fibrosos (figura 4). En el 90% de los casos son masas únicas menores de 4 cm y usualmente es identificado en forma incidental. Con una prevalencia variable entre el 1% y 20%, pueden presentarse en cualquier edad aunque es más común en mujeres (relación mujeres:hombres de 5:1) y pueden aumentar de tamaño durante el embarazo o por terapia con estrógenos. Rara vez se biopsian y su diagnóstico es imagenológico. Los hemangiomas esclerosantes y el hemangioma capilar pueden en ocasiones requerir estudios de inmunohistoquímica para demostrar fenotipo vascular. Debido a que las luces vasculares y su patrón lobular de crecimiento no son significativos para el diagnóstico, en estos casos son útiles los marcadores como el CD34, CD31 o el factor VIII (11).

Una variante del hemangioma de presentación antes de los 6 meses es el hemangioma infantil, asociado con múltiples malformaciones congénitas y que en el 10% de los casos compromete los órganos extrahepáticos. Estos tienen riesgo de malignidad, por lo que en el estudio histológico debe buscarse atipia arquitectural o citológica. En estos casos se debe diferenciar de las malformaciones vasculares, para lo cual resulta útil el estudio de inmunohistoquímica para GLUT-1, que en el hemangioma infantil es positivo mientras que en las malformaciones vasculares es negativo (12).

El diagnóstico diferencial incluye peliosis hepática, angiosarcoma y hamartoma esclerótico del ducto biliar.

ANGIOMIOLIPOMA

El angiomiolipoma hepático es un raro tumor mesenquimal que pertenece al grupo de tumores derivados de la "célula epitelioides perivascular" o de origen perivascular. La gran mayoría es de comportamiento benigno, aun cuando existen reportes de angiomiolipomas con metástasis extrahepáticas. Este tumor puede aparecer como una masa solitaria en el 90% de los casos, esporádico o rara vez como un hallazgo asociado con la esclerosis tuberosa, situaciones en las que los angiomiolipomas renales son mucho más frecuentes. Por lo general es un hallazgo incidental en un estudio de imágenes que puede presentarse con dolor abdominal, sensación de plenitud, ruptura o hemorragia cuando la masa es de gran tamaño. Afecta más a las mujeres en cualquier edad, especialmente jóvenes o en edad media (13).

El angiomiolipoma es una mezcla de diversos componentes y, en proporciones variables, de músculo liso, diferenciación mioide, grasa, células epitelioides y estructuras vasculares. Puede existir atipia celular con pleomorfismo nuclear (figura 5A).

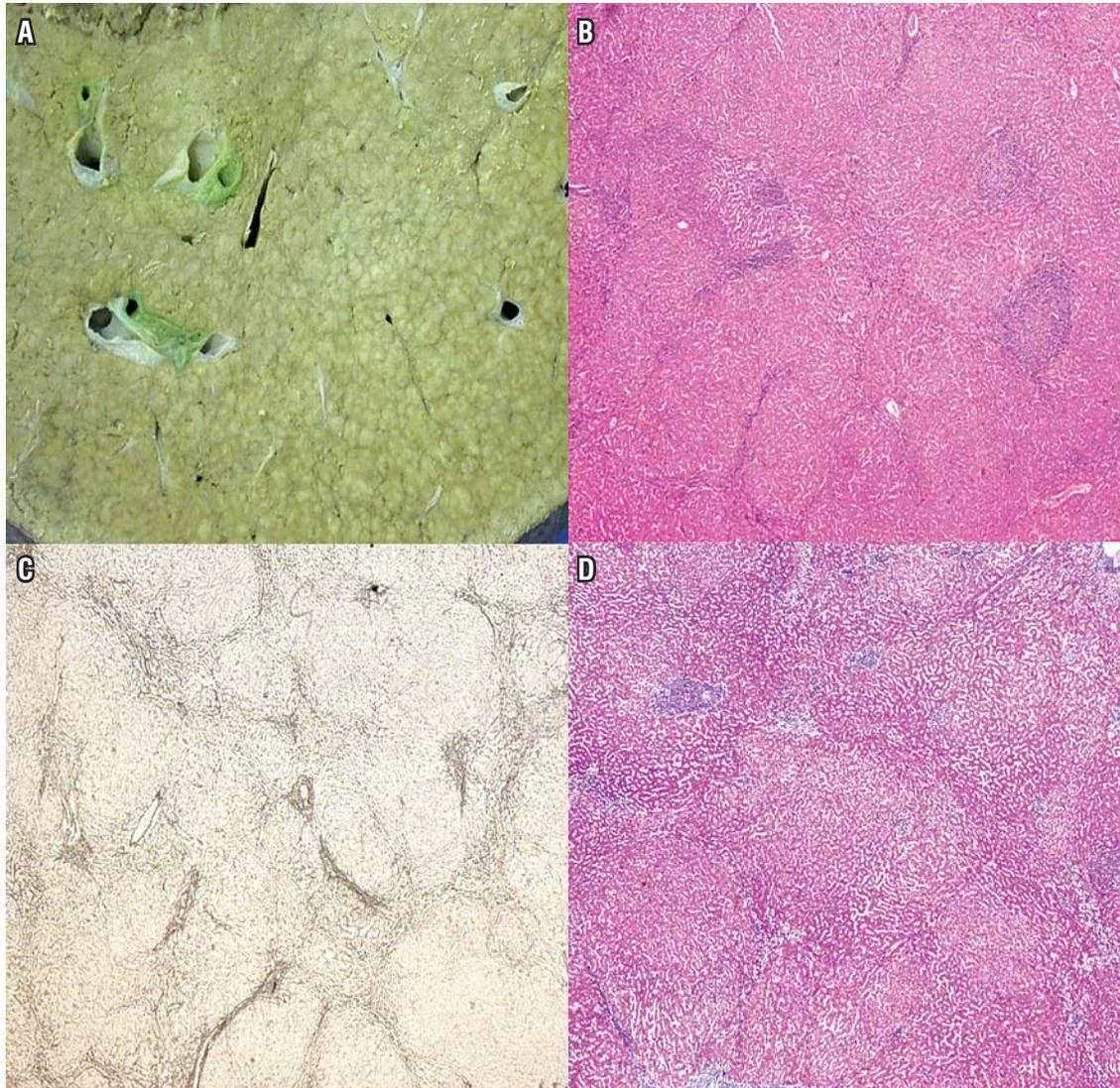


Figura 3. Hiperplasia nodular regenerativa. **A.** Imagen macroscópica que muestra una superficie micronodular. **B.** Hematoxilina-eosina 2X aspecto micronodular. **C.** Coloración de histoquímica para retículo 2X; se acentúa el aspecto nodular. **D.** Coloración de histoquímica para tricrómico de Masson, que corrobora la ausencia de fibrosis.

El estudio de inmunohistoquímica es muy útil en el diagnóstico, ya que la diversidad de patrones dificulta la interpretación morfológica. Este tumor muestra reactividad para HMB45 (figura 5B) o Melan-A (marcadores de melanocitos), al igual que para otros marcadores como S100, AML o CD117. Son negativos para citoqueratinas y hepatocito.

El diagnóstico diferencial incluye tumores lipomatosos, musculares como leiomiomas, o angiomas; también tumores epiteliales pleomórficos como melanoma metastásico, sarcoma pleomórfico o fusocelular, y los tumores estromales gastrointestinales (GIST). La variante epitelioide semeja el carcinoma hepatocelular (14).

HAMARTOMA BILIAR O COMPLEJOS DE VON MEYENBERG

Son defectos congénitos de formación de la placa ductal. Forman parte del espectro de la enfermedad poliquística en otros órganos y/o quistes biliares. No hay sintomatología específica y usualmente es un hallazgo incidental que causa dificultad en el estudio por congelación (biopsias intraoperatorias). Son lesiones subcapsulares, blancas y pequeñas, únicas o múltiples encontradas durante una cirugía abdominal por patología tumoral, lo que plantea enfermedad metastásica.

Los hamartomas biliares muestran estructuras biliares irregulares en su forma, con algunos conductos dilatados.

Miden menos de 0,5 cm y están delineados por epitelio cúbico o plano simple y pueden contener bilis o detritus proteináceos y abundante estroma que puede ser mixoide o fibrótico; están localizados en la zona periportal. Los estudios de inmunohistoquímica no son muy útiles, inclusive innecesarios para el diagnóstico y tienen el mismo fenotipo que los conductos biliares normales. El índice de proliferación celular determinado con el Ki67 es bajo o ausente, contrario a lo observado en las lesiones malignas (15).

El diagnóstico diferencial incluye el adenocarcinoma metastásico o adenomas de conductos biliares.

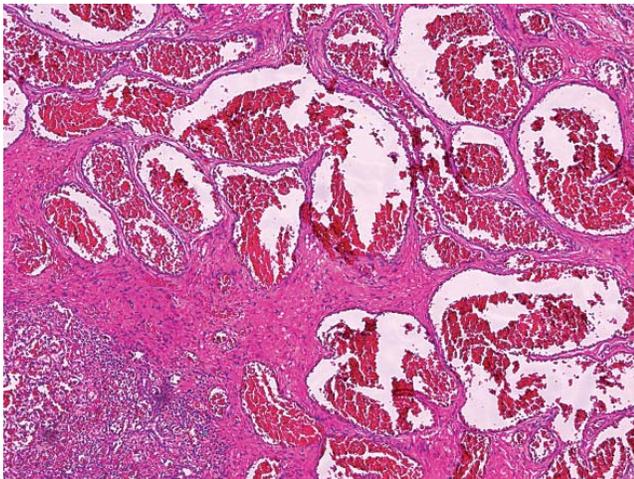


Figura 4. Hemangioma cavernoso. Hematoxilina-eosina 4X. Espacios vasculares muy dilatados de formas irregulares, llenos de hematíes. No hay atipia de las células endoteliales.

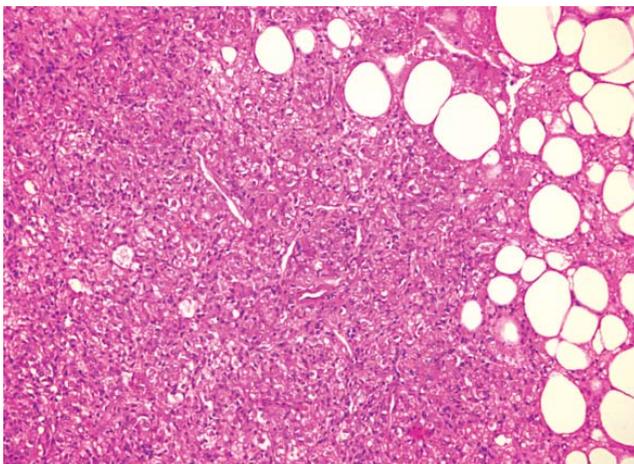


Figura 5A. Angiomiolipoma, hematoxilina-eosina 20X. Lesión tumoral con componente adiposo, epitelioide y muscular.

HAMARTOMA MESENQUIMAL

Lesión benigna que se presenta más en los niños del sexo masculino menores de 5 años de edad. El 85% de los casos

ocurre antes de los 3 años de edad e incluso antes del diagnóstico prenatal, con elevación de los niveles de alfa-fetoproteína (AFP) y en la cual se observa masa única con componentes heterólogos mesenquimales; es muy rara la ocurrencia con masas multifocales o en los adultos. Se presentan con distensión abdominal y masa palpable.

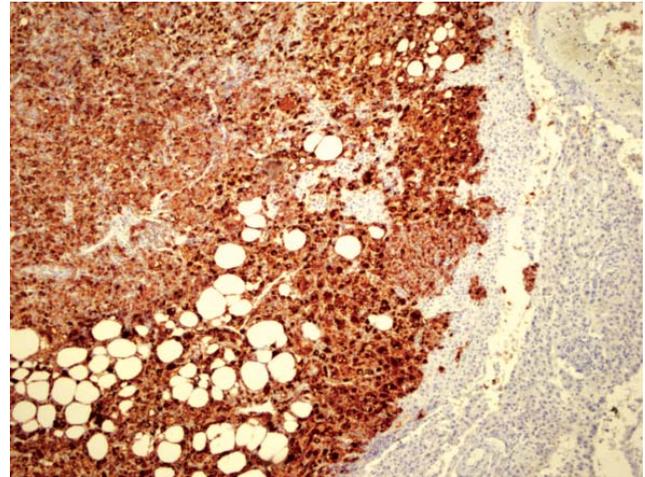


Figura 5B. Estudio de inmunohistoquímica para HMB45.

Pueden ser muy grandes, compuestas por múltiples espacios quísticos de contenido gelatinoso que al estudio microscópico corresponden a tejido mesenquimal primitivo con conductos biliares atrapados, espacios vasculares que semejan sinusoides, células fusocelulares dentro de un estroma mixoide o muy laxo, edematoso. No hay atipia celular.

El estudio de inmunohistoquímica muestra reactividad para las citoqueratinas 7 y 19 en el epitelio ductular biliar; el estroma es vimentina positivo o actina muscular lisa positivo; las islas de hepatocitos atrapadas son positivas con AFP (16, 17).

El diagnóstico diferencial son los linfangiomas y el hemangioendotelioma infantil.

QUISTES SIMPLES: BILIARES, MESOTELIALES Y DE INTESTINO ANTERIOR

Las neoplasias quísticas del hígado constituyen menos del 10% de todos los tumores hepáticos. Los quistes solitarios o simples se presentan más en mujeres en la sexta década de la vida, rara vez observados en biopsias y el 50% es asintomático. Los quistes simples están delineados por una sola capa de epitelio cúbico sin evidencia de atipia celular y con ausencia de estroma de tipo ovárico (figura 6). Los quistes biliares por epitelio de tipo biliar pueden nacer cerca de las glándulas peribiliares y los quistes mesoteliales son pequeños, subcapsulares y revestidos por mesotelio. El diagnóstico diferencial incluye los estudios de inmunohis-

toquímica: las células mesoteliales son positivas para WT1, calretinina, CAM5.2, antígeno epitelial de membrana (EMA) y citoqueratina AE1/AE3. Los quistes del intestino anterior se presentan igual en hombres que en mujeres, son uniloculares y están delineados por células columnares ciliadas, con una pared de músculo liso (18, 19).

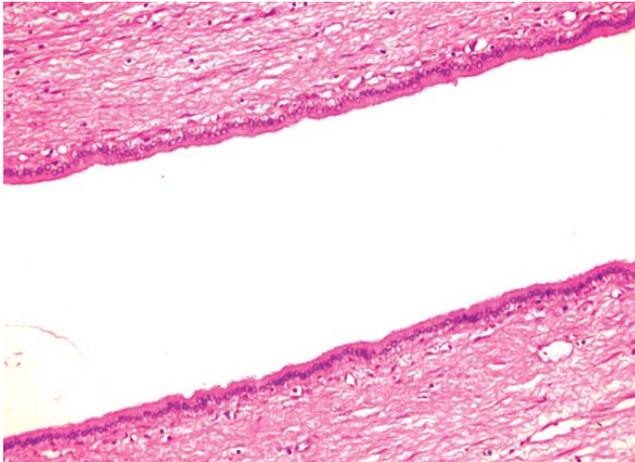


Figura 6. Quiste simple. Hematoxilina-eosina 20X. Pared quística con revestimiento epitelial cúbico simple sin atipia.

NEOPLASIAS QUÍSTICAS MUCINOSAS

Dentro de este grupo se encuentran los cistadenomas biliares o hepatobiliares y cistadenocarcinomas. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2010, las clasificó, muy semejante a las neoplasias pancreáticas, como neoplasias mucinosas de bajo grado, grado intermedio y alto grado, y neoplasias mucinosas quísticas con carcinoma invasivo.

Ocurren predominantemente en mujeres (relación 20:1/ mujer:hombre) en la cuarta y quinta década de la vida. Están delineadas por epitelio de tipo biliar con estroma ovárico en su pared, son solitarias y multiloculares.

Cistadenoma biliar

Son lesiones raras originadas en el epitelio ductal, usualmente asintomáticas o que producen leve dolor abdominal. El 90% se origina en los conductos biliares intrahepáticos, especialmente en el lóbulo derecho. Luego del diagnóstico por imágenes, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección a pesar del bajo riesgo de carcinoma invasivo, ya que debe ser diferenciado de su contraparte maligna, el cistadenocarcinoma (18).

El estudio histológico se caracteriza por la presencia de espacios quísticos con revestimiento de tipo biliar y estroma de tipo ovárico en la pared del quiste (figura 7). En algunas

ocasiones, el epitelio puede ser displásico de bajo o de alto grado. No hay comunicación con los conductos biliares, lo cual ayuda mucho para separar las neoplasias mucinosas quísticas de neoplasias papilares intraductales (20).

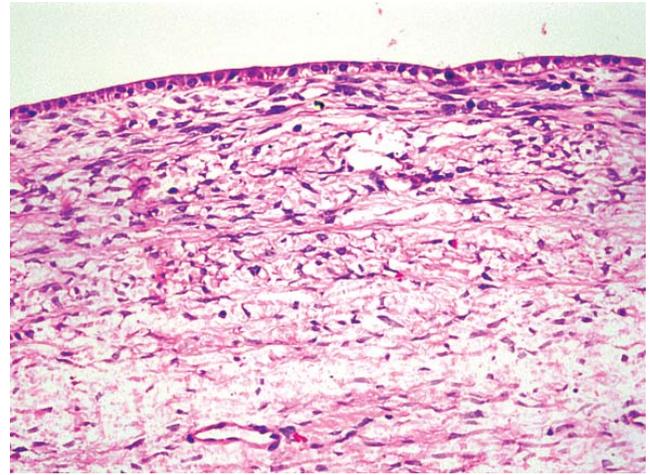


Figura 7. Cistadenoma biliar. Hematoxilina-eosina 4X. Revestimiento cúbico simple, focalmente ciliado y estroma subepitelial de tipo ovárico.

El inmunofenotipo muestra ausencia de expresión para las citoqueratinas 7, 19, 8, 20, excepto en las áreas de displasia, aspecto importante ya que estas lesiones tienen potencial maligno. El estroma de tipo ovárico expresa receptores hormonales de estrógenos y progesterona, así como α -inhibina, vimentina, actina y desmina (18, 21).

El diagnóstico diferencial incluye las lesiones quísticas como quistes simples, neoplasias mucinosas quísticas papilares intraductales, cistadenocarcinoma, enfermedad poliquística, quistes parasitarios y, principalmente, quiste hidatídico.

Neoplasias biliares papilares intraductales (IPBN)

Estas neoplasias tienen crecimiento dentro de la vía biliar. Incluyen el papiloma biliar o la papilomatosis biliar. Tienen historia de cálculos biliares en la mitad de los casos, similar en hombres y mujeres. Presenta un alto riesgo de carcinoma invasivo. Son masas multiloculares, que están conectadas al conducto biliar.

Histológicamente la luz ductal está ocupada por una proliferación de aspecto papilar y estructuras tubulovelloosas. La tercera parte de ellas produce mucina; el epitelio de revestimiento es variable y puede ser de tipo biliar, intestinal, oncócico o gástrico.

Diferenciar las neoplasias mucinosas requiere un exhaustivo estudio histopatológico, realizar múltiples cortes e inclusive en ocasiones procesar toda la masa, para encontrar la conexión con los conductos biliares, especialmente

en aquellas masas grandes, con marcado cambio quístico, o cuando no se encuentra estroma ovárico que ayude en el diagnóstico diferencial (22).

Resumiremos con unas *claves diagnósticas* aquellos tumores hepáticos que plantean la mayor dificultad diagnóstica.

1. Adenoma:

- Neoplasia benigna en hígado no cirrótico
- Mujeres jóvenes en edad fértil
- Uso de anticonceptivos orales
- Masa sólida solitaria o múltiples
- Nidos de células hepáticas sin atipia, dispuestos en trabéculas de 2-3 células, en algunos casos acompañados de esteatosis y cuerpos de Malloy-Denk
- Subtipos moleculares: adenoma con mutaciones HNF1A (*HA-H*), adenoma con activación de la β -catenina (*HA-B*), adenoma inflamatorio (*HA-I*) o adenoma telangiectásico, adenoma no clasificado

2. Hiperplasia nodular focal:

- Lesión nodular benigna en hígado no cirrótico
- Mujeres en tercera a cuarta década de la vida
- Usualmente masa única con cicatriz central, bien circunscrita
- Nódulos de hepatocitos con septos fibrovasculares incompletos que se desprenden de la cicatriz central, con vasos de paredes gruesas, con ausencia de espacios portales
- Estudio de inmunohistoquímica para glutamina-sintetasa (GS) es característico con patrón en mapa

3. Hiperplasia nodular regenerativa:

- Transformación del parénquima en nódulos pequeños sin evidencia de fibrosis o mínima dilatación sinusoidal focal y atrofia trabecular
- Relacionada con varias enfermedades sistémicas y produce hipertensión portal no cirrótica

4. Hemangioma:

- Tumor hepático benigno más común; es de origen vascular
- Se presenta en cualquier edad y un poco más en las mujeres; puede crecer con estrógenos o embarazo
- Masas subcapsulares bien delimitadas en hígado no cirrótico
- En el hemangioma cavernoso se observan espacios vasculares dilatados, llenos de hematíes y revestidos por células endoteliales sin atipia con septos fibrosos
- Las formas capilares y escleróticas pueden necesitar estudios de inmunohistoquímica para CD31, CD34 o factor VIII para demostrar su fenotipo

5. Angiomiolipoma:

- Tumor benigno originado en células epitelioides perivasculares con mezcla de tejido adiposo maduro, músculo liso, vasos sanguíneos y células epitelioides
- Más común en mujeres en la cuarta década de la vida
- Usualmente masas grandes solitarias
- Importante para el diagnóstico el estudio de inmunohistoquímica que muestra reactividad para HMB45, Melan-A, además de marcadores musculares y CD117

6. Neoplasias mucinosas:

- Cistadenoma biliar o neoplasia mucinosa quística
 - Mujeres
 - No hay historia de hepatolitiasis
 - Multiquística
 - Estroma ovárico con expresión de receptores hormonales
 - No hay conexión con conductos biliares
 - Tienen bajo riesgo de carcinoma invasivo
- Neoplasia mucinosa papilar intraductal
 - Hombres = Mujeres
 - Hepatolitiasis frecuente
 - Multilocular
 - Ausencia de estroma ovárico
 - Hay conexión con conductos biliares con expansión tumoral papilar intraductal
 - Alto riesgo de carcinoma invasivo

Los tumores hepáticos benignos son un grupo grande de neoplasias de diversos orígenes (epitelial, mesenquimal o ductal) que plantean dificultades diagnósticas no solamente desde el punto de vista clínico e imagenológico y que en muchas ocasiones requieren estudio histopatológico para su diferenciación. Los estudios moleculares y fenotípicos son una herramienta muy útil para el diagnóstico adecuado de estas neoplasias.

REFERENCIAS

1. Goodman ZD. Neoplasms of the liver. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2007;20(Suppl 1):S49-60.
2. Paradis V. Benign liver tumors: an update. *Clin Liver Dis* 2010;14(4):719-29.
3. Greaves WOC, Bhattacharya B. Hepatic adenomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(12):1951-5.
4. Lizardi-Cervera J, Cuéllar-Gamboa L, Motola-Kuba D. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: a review. *Ann Hepatol* 2006;5(3):206-11.
5. Dhingra S, Fiel MI. Update on the new classification of hepatic adenomas: clinical, molecular, and pathologic characteristics. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(8):1090-7.

6. Joseph NM, Ferrell LD, Jain D, Torbenson MS, Wu T-T, Yeh MM, et al. Diagnostic utility and limitations of glutamine synthetase and serum amyloid-associated protein immunohistochemistry in the distinction of focal nodular hyperplasia and inflammatory hepatocellular adenoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2014;27(1):62-72.
7. Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol* 2008;48(1):163-70.
8. Makhlof HR, Abdul-Al HM, Goodman ZD. Diagnosis of focal nodular hyperplasia of the liver by needle biopsy. *Hum Pathol* 2005;36(11):1210-6.
9. Al-Mukhaizeem KA, Rosenberg A, Sherker AH. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: an under-recognized cause of portal hypertension in hematological disorders. *Am J Hematol* 2004;75(4):225-30.
10. López R, Barrera L, Vera A, Andrade R. Concurrent liver Hodgkin lymphoma and nodular regenerative hyperplasia on an explanted liver with clinical diagnosis of alcoholic cirrhosis at University Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá. *Case Rep Pathol* 2014;2014:193802.
11. Hsi Dickie B, Fishman SJ, Azizkhan RG. Hepatic vascular tumors. *Semin Pediatr Surg* 2014;23(4):168-72.
12. Mo JQ, Dimashkieh HH, Bove KE. GLUT1 endothelial reactivity distinguishes hepatic infantile hemangioma from congenital hepatic vascular malformation with associated capillary proliferation. *Hum Pathol* 2004;35(2):200-9.
13. Lo RC. Epithelioid angiomyolipoma of the liver: a clinicopathologic study of 5 cases. *Ann Diagn Pathol* 2013;17(5):412-5.
14. Nonomura A, Enomoto Y, Takeda M, Takano M, Morita K, Kasai T. Angiomyolipoma of the liver: a reappraisal of morphological features and delineation of new characteristic histological features from the clinicopathological findings of 55 tumours in 47 patients. *Histopathology* 2012;61(5):863-80.
15. Bailador Andrés MC, Vivas Alegre S, Rueda Castañón R. Multiple bile-duct hamartomas (Von Meyenburg complexes). *Rev Esp Enfermedades Dig Organo Of Soc Esp Patol Dig* 2006;98(4):306-7.
16. Stringer MD, Alizai NK. Mesenchymal hamartoma of the liver: a systematic review. *J Pediatr Surg* 2005;40(11):1681-90.
17. Fretzayas A, Moustaki M, Kitsiou S, Nychtari G, Alexopoulou E. Long-term follow-up of a multifocal hepatic mesenchymal hamartoma producing α -fetoprotein. *Pediatr Surg Int* 2009;25(4):381-4.
18. Soares KC, Arnaoutakis DJ, Kamel I, Anders R, Adams RB, Bauer TW, et al. Cystic neoplasms of the liver: biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2014;218(1):119-28.
19. Michael Torbenson. *Biopsy Interpretation of the liver*. 2014.
20. Hernandez Bartolome MA, Fuerte Ruiz S, Manzanedo Romero I, Ramos Lojo B, Rodriguez Prieto I, Gimenez Alvira L, et al. Biliary cystadenoma. *World J Gastroenterol WJG* 2009;15(28):3573-5.
21. Tsepelaki A, Kirkilesis I, Katsiva V, Triantafillidis JK, Vagianos C. Biliary cystadenoma of the liver: case report and systematic review of the literature. *Ann Gastroenterol* 2009;22(4):278-83.
22. Zen Y, Pedica F, Patcha VR, Capelli P, Zamboni G, Casaril A, et al. Mucinous cystic neoplasms of the liver: a clinicopathological study and comparison with intraductal papillary neoplasms of the bile duct. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2011;24(8):1079-89.
23. Li T, Ji Y, Zhi X-T, Wang L, Yang X-R, Shi G-M, et al. A comparison of hepatic mucinous cystic neoplasms with biliary intraductal papillary neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2009;7(5):586-93.