

# Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία του ήπατος

Χ. Καλέκου-Γκρέκα

Παρουσιάζεται περίπτωση οζώδους αναγεννητικής υπερπλασίας (OAY) του ήπατος η οποία διαγνώσθηκε σε υλικό ηπατικής βιοψίας με βελόνα σε άνδρα ηλικίας 41 ετών που εμφάνιζε μυοσκελετικά άλγη και στοιχεία ηπατικής δυσλειτουργίας. Ως OAY ορίζεται η διάχυτη παρουσία παρεγχυματικών οζιδίων σε όλη την έκταση του ήπατος με απουσία ίνωσης και με ατροφία από συμπίεση του μεταξύ των όζων παρεγχύματος. Αν και η ακριβής αιτιολογία παραμένει αδιευκρίνιστη, η κατάσταση αυτή έχει περιγραφεί σε συσχετισμό με διάφορα καλοήγη και κακοήγη νοσήματα τόσο σε ενήλικους όσο και σε παιδιά. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η παρουσίαση των ιστολογικών ευρημάτων σε υλικό βιοψίας με βελόνα το οποίο λόγω μεγέθους δυνατόν να δημιουργεί διαγνωστικές δυσχέρειες, καθώς και η σύντομη ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας.

**Λέξεις κλειδιά:** Υπερπλασία, οζώδης, ήπαρ.

Η αναγεννητική ικανότητα του ήπατος είναι γνωστή από την αρχαιότητα, ωστόσο οι μηχανισμοί οι οποίοι την διέπουν αποτελούν αντικείμενο έρευνας και δεν έχουν ακόμη πλήρως διευκρινισθεί. Η ικανότητα αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής σε περιπτώσεις ηπατικής τοξικής ή ιογενούς βλάβης καθώς και σε περιπτώσεις ηπατεκτομής ή μεταμόσχευσης τμημάτων ήπατος<sup>1</sup>. Στους παράγοντες που διεγείρουν την ηπατική αναγέννηση περιλαμβάνονται διάφορες ορμόνες και αυξητικοί παράγοντες (π.χ. κατεχολαμίνες, ινσουλίνη, οιστρογόνα και ανδρογόνα, αγγειοτενσίνες, προσταγλανδίνες, αυξητικός παράγοντας των ηπατοκυττάρων

HGF) καθώς και κυτοκίνες (TNFα/IL6), ενώ κύριος ανασταλτικός παράγοντας είναι ο ογκοαυξητικός παράγοντας TGFβ1<sup>1</sup>.

Ο αναγεννητικός όζος αποτελεί περιγραφημένη περιοχή του παρεγχύματος η οποία έχει αυξηθεί σε μέγεθος ως αντίδραση σε νέκρωση, διαταραχή της κυκλοφορίας ή άλλο ερέθισμα<sup>2</sup>. Η ηπατική κίρρωση χαρακτηρίζεται εξ ορισμού από την παρουσία αναγεννητικών όζων μεταξύ των οποίων παρατηρείται ίνωση. Ως οζώδης αναγεννητική υπερπλασία (OAY) του ήπατος ορίζεται η διάχυτη παρουσία παρεγχυματικών οζιδίων σε όλη την έκταση του ήπατος η οποία διαφέρει από την ηπατική κίρρωση διότι χαρακτηρίζεται από απουσία περιοζιδιακής ίνωσης και από εικόνα συμπίεσης του μεταξύ των οζιδίων παρεγχύματος το οποίο εμφανίζει ατροφία<sup>3</sup>.

Παρακάτω περιγράφεται περίπτωση οζώδους αναγεννητικής υπερπλασίας, η οποία διαγνώσθηκε με ηπατική βιοψία στα πλαίσια έρευνας για ρευματικό νόσημα.

### Περιγραφή περίπτωσης

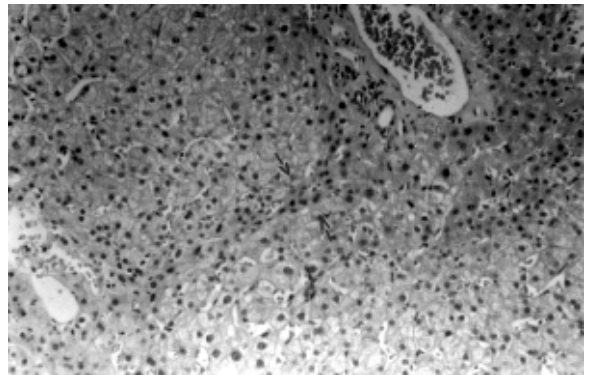
Ο ασθενής, ηλικίας 41 ετών, επιπλοποιός στο επάγγελμα, παραπέμπεται για έρευνα στη ρευματολογική κλινική του νοσοκομείου μας από επαρχιακό νοσοκομείο με πιθανή διάγνωση ρευματικού νοσήματος.

Παρουσιάζει μυοσκελετικά άλγη και ικτερική χροιά επιπεφυκότων. Αναφέρει προσβολή από ιό Β ηπατίτιδας προ 20ετίας αλλά ο έλεγχος για HBsAg είναι αρνητικός. Ο λοιπός εργαστηριακός έλεγχος αποκαλύπτει λευκωματουρία, υπερχολερυθριναιμία 2,9mg% (έμμεσος 2,1 mg%), αύξηση της SGPT, SCOT, γGT, αλκαλικής φωσφατάσης και αλδολάσης. Αντισώματα ANA, αντι-DNA, AMA, ASMA δεν ανευρίσκονται. Στα πλαίσια της περαιτέρω διερεύνησης λαμβάνεται βιοψία ήπατος με βελόνα αποτελούμενη από δυο κυλινδρικά τεμαχίδια συνολικού μήκους 1,8 εκατ.

Κατά τη μικροσκοπική εξέταση παρατηρείται ηπατικό παρέγχυμα με οζώδη διαμόρφωση (εικόνα 1), ιδιαίτερα εμφανή και σε χρώση δικτυωτών ινών. Οι όζοι είναι μικροί, σχετικά ανοιχτοχρωματικοί σε χρώση εωσίνης-αιματοξυλίνης, αποτελούμενοι από υπερπλαστικά ηπατοκύτταρα με διογκωμένο κυτταρόπλασμα και διαχωρίζονται από συμπιεσμένο ατροφικό παρέγχυμα (λωρίδες από ηπατοκύτταρα μικρά με πιο σκούρο χρώμα) (εικόνα 2). Χαρακτηριστική είναι η απουσία ίνωσης και φλεγμονής. Πολλές κεντρικές φλέβες εμφανίζουν διεύρυνση του αυλού. Με τα ευρήματα αυτά τίθεται η



**Εικόνα 1.** Οζώδης διαμόρφωση ηπατικού παρεγχύματος (E+Αιμ. x 2,5).



**Εικόνα 2.** Συμπύεση και ατροφία ηπατοκυττάρων του μεταξύ των όζων παρεγχύματος (βέλος). (E+Αιμ. x 10).

διάγνωση της οζώδους αναγεννητικής υπερπλασίας του ήπατος.

### Συζήτηση

Στο παγκόσμιο συνέδριο γαστρεντερολογίας στο Los Angeles το 1994, διεθνής ομάδα εργασίας κατέταξε την ΟΑΥ του ήπατος στις διάχυτες οζώδεις υπερπλασίες με μονοκυψελικά (monoacinar) αναγεννητικά οζίδια, δηλ. οζίδια που περιέχουν μόνο ένα τελικό πυλαίο διάστημα<sup>2</sup>. Η παθολογική αυτή εικόνα του ηπατικού παρεγχύματος η οποία λόγω της οζώδους διαμόρφωσης του ηπατικού παρεγχύματος είναι δυνατό να συγχισθεί μακροσκοπικά και μικροσκοπικά με κίρρωση, περιγράφηκε κατ'αντιδιαστολή προς την κίρρωση, από τον Steiner το 1959<sup>3</sup>. Έκτοτε δημοσιεύθηκαν πολλές περιπτώσεις που αφορούσαν είτε μεμονωμένα περιστατικά είτε ομαδοποιημένες περιπτώσεις και ευρήματα νεκροτομών. Η αναφερόμενη συχνότητα σε νεκροτομές είναι περίπου 2-2,5%. Η αιτιολογία παραμένει άγνωστη, αλλά από τις δημοσιευμένες περιπτώσεις προκύπτει αυξημένη συσχέτιση της οζώδους αναγεννητικής υπερπλασίας του ήπατος με ρευματικά και ανοσολογικά νοσήματα (ρευματοειδή αρθρίτιδα και κυρίως σύνδρομο Felty, συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, σκληροδερμία), ενδοκρινικές διαταραχές, μονοκλωνική υπερ-γ-σφαιριναιμία, μυελοπαραγωγικά σύνδρομα, μεταμόσχευση νεφρού, χρήση αναβολικών στεροειδών, πρωτοπαθή χολική κίρρωση και νεοπλασμάτα υπό χημειοθεραπεία κυρίως με αζαθειοπρίνη<sup>6-12</sup>. Σε παιδιά η ΟΑΥ έχει περιγραφεί σε σχέση με ηπατομεγαλία ή σπληνομεγα-

λία, σε σχέση με αντιεπιληπτική θεραπεία ή ως τυχαίο συνοδό εύρημα σε σύνδρομο Donnohue, ενδαγγειακή πήξη και αγγειομυολίπωμα του νεφρού<sup>13</sup>.

Από τον Wanless (1990) προτάθηκε ότι η ΟΑΥ είναι αποτέλεσμα ετερογένειας της αιματικής ροής στην ηπατική μικροκυκλοφορία. Η ετερογένεια αυτή μπορεί να οφείλεται σε φλεβοαποφρακτικές αλλοιώσεις ή αγγείιτιδα ή σκλήρυνση των αγγείων του ήπατος ποικίλης αιτιολογίας<sup>4</sup>. Κλινικά η ΟΑΥ είναι δυνατό να είναι ασυμπτωματική ή να εμφανίζεται σε προχωρημένο στάδιο ως πυλαία υπέρταση<sup>14,15</sup>. Συχνά αναφέρεται και υποκλινική χολόσταση<sup>4</sup>. Η περίπτωση που περιγράφουμε παρουσιάζει ευρήματα ηπατικής δυσλειτουργίας και

χολόστασης, για τη διερεύνηση των οποίων έγινε η ηπατική βιοψία. Από την περαιτέρω έρευνα δεν επιβεβαιώθηκε η παρουσία νόσου του κολλαγόνου και η αιτία της ΟΑΥ παραμένει αδιευκρίνιστη. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η διάγνωση σε ηπατική βιοψία με βελόνα δεν είναι πάντοτε ευχερής και για το λόγο αυτό ως πλέον κατάλληλη θεωρείται η ανοικτή σφηνοειδής βιοψία του ήπατος. Οπωσδήποτε είναι σημαντικό να αναγνωρίζεται η ΟΑΥ ιστολογικά ως ξεχωριστή οντότητα σε περιπτώσεις ηπατικής δυσλειτουργίας με ή χωρίς πυλαία υπέρταση και σε περιπτώσεις με ιστορικό λήψης φαρμάκων η διακοπή των οποίων ενδεχομένως θα έχει ευεργετικό αποτέλεσμα.

## SUMMARY

### ***Nodular regenerative Hyperplasia of the liver. Kalekou-Greka H.***

*Department of Pathology "Ag. Pavlos" A' Hospital Thessaloniki-Greece*

*A case of nodular regenerative hyperplasia (NRH) of the liver in a 41 year old man presenting with symptoms of rheumatic disease and mild hepatic dysfunction, is described. NRH is characterized by diffuse presence of parenchymal nodules, compression atrophy of the parenchyma between the nodules and lack of fibrosis. Although the aetiology remains obscure, this hepatic lesion has been reported in association with a variety of benign and malignant diseases both in adults and in children. Open surgical biopsy is recommended in the literature rather than needle biopsy of the liver which may cause diagnostic difficulties due to its small size. The importance of the diagnosis lies in the elucidation of the underlying hepatic pathology in cases of liver dysfunction with or without portal hypertension. Cases associated with drug intake, such as anabolic steroid treatment, may benefit from discontinuation of the treatment.*

**Key words:** *Nodular, hyperplasia, liver.*

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. La Brecque D: Liver regeneration: a picture emerges from the puzzle. *Am J Gastroenterol* 1994, 89:586-596.
2. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an international working party, supported by the world congress of gastroenterology, Los Angeles 1994. *Am J Gastroenterol* 1994, 89: S177-S181.
3. Steiner PE: Nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Am J Pathol* 1959, 35:943-953.
4. Wanless IR: Micronodular transformation of the liver: a report of 64 cases among 2500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 1990, 11:787-797.
5. Nakanuma Y: Nodular regenerative hyperplasia of the liver: retrospective survey in autopsy series. *J Clin Gastroenterol* 1990, 12:q460-465.
6. Bills LJ, Seibert D, Brick JE: Liver disease erroneously attributed to methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992, 19: 1963-1965.

7. Young ID, Segura J, Ford PM, Ford SE: The pathogenesis of nodular regenerative hyperplasia of the liver associated with rheumatoid vasculitis. *J Clin Gastroenterol* 1992, 14:127-131.
8. Matsumoto T, Yoshimine T et al: The liver in SLE: pathologic analysis of 52 cases and review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 1992, 23:1151-1158.
9. Colina F, Pinedo F, Solis SA, Moreno D, Nevado M: Nodular regenerative hyperplasia of the liver in early histological stages of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992, 102:1319-1324.
10. Stromeyer FW, Ishak KCI: Nodular transformation of the liver: a clinicopathologic study of 30 cases. *Hum Pathol* 1981, 12:60-71.
11. Washington K, Lane K, Meyers W: NRH in partial hepatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 1993, 17:1151-1158.
12. Allison MC, Mowat A et al: The spectrum of chronic liver disease in renal transplant recipients. *Q J Med* 1992, 83:355-367.
13. Moran C, Mullick FG, Ishak KG: NRH of the liver in children. *Am J Surg Pathol* 1991, 15:449-454.
14. Naber AHJ, Van Haelst U, Yap SH: NRH of liver: an important cause of portal hypertension in noncirrhotic livers. *J Hepatol* 1991, 12:94-99.
15. Trauner M, Stepan KM et al: Diagnostic problems in NRH (nodular transformation) of the liver. Review of the literature and report of two cases. *Z Gastroenterol* 1992, 30:187-194.