



Iperplasia nodulare lobare del fegato. Osservazione di un caso

Francesco Meriggi¹, Paola Tramelli¹, Chiara Gasparetto¹, Paolo Gramigna¹,
Barbara Dal Bello²

¹*Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Sezione di Riabilitazione e Chirurgia, Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia, e* ²*S.C. di Anatomia Patologica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Abstract

Iperplasia nodulare lobare del fegato. Osservazione di un caso

È riportato il caso di una paziente che, all'età di 13 anni (1993), presentava modesta epato-splenomegalia attribuita a fibrosi epatica congenita, associata ad amartie vascolari e biliari senza segni di ipertensione portale. La comparsa di una massa epigastrica con sensazione soggettiva di rallentato svuotamento gastrico rendeva necessarie ulteriori indagini radiologiche e biotipiche per il sospetto di un tumore maligno epatico (2005-2006). Veniva, così, documentata una voluminosa formazione polilobulata e ipervascolarizzata a carico dell'emifegato sinistro, caratterizzata da noduli di rigenerazione epatocellulare e da fibrosi perinodulare associati ad anomalie vascolari (ramo sinistro dell'arteria epatica ipertrofica, tronco e ramo principale sinistro della vena porta non apprezzabili). All'età di 26 anni (2006) veniva sottoposta ad emiepatectomia sinistra. L'esame macroscopico del pezzo operatorio rilevava un parenchima epatico di tipo plurinodulare. A livello ilare si apprezzava, pure, arteria epatica (ramo sinistro) con calibro aumentato e vena porta (ramo sinistro) con calibro ridotto. Il ramo arterioso presentava decorso tortuoso con numerose collaterali ed anastomosi artero-venose. L'esame istologico del pezzo operatorio confermava la diagnosi di lesione epatica benigna rigenerativa (iperplasia nodulare lobare del fegato) verosimilmente secondaria ad una ipoperfusione portale non sicuramente attribuibile né a cause congenite né acquisite. Il decorso postoperatorio era regolare e la paziente veniva dimessa clinicamente guarita dopo 12 giorni dall'intervento. Benché da quasi quattro anni goda di buona salute ed i controlli radiologici periodici siano costantemente negativi, si ritiene prudente continuare la sorveglianza clinica nell'ipotesi di una possibile comparsa di nuove lesioni, rigenerative o di altra natura, a carico del parenchima epatico residuo.

Lobar nodular hyperplasia of the liver. A case report

The case is reported of a female patient who, at the age of 13 years (1993), was affected by a mild hepatosplenomegaly, ascribed to congenital hepatic fibrosis, associated to vascular and biliary malformations, without any portal hypertension signs. The appearance of epigastric mass with subjective feeling of delay in gastric emptying made necessary further radiological and bioptical investigations because a malignant hepatic tumor was suspected (2005-2006). It was documented a huge polilobulated and hypervascularized mass involving the left hemiliver, with hepatocellular regenerative nodules and perinodular fibrosis associated to

vascular malformations (left branch of hepatic artery hypertrophic, trunk and main left branch of portal vein not visible). At the age of 26 years (2006) she underwent a left hemihepatectomy. The macroscopic examination of the surgical specimen revealed a multinodular hepatic parenchyma. At the hepatic hilum it was also observed the hepatic artery (left branch) with a larger diameter and the portal vein (left branch) with a reduced diameter. The arterial branch had a winding course with a lot of collateral vessels and artero-venous shunts. The histological examination of the surgical specimen confirmed the diagnosis of regenerative benign hepatic lesion (hepatic lobar nodular hyperplasia), probably due to a portal hypoperfusion, whose cause is still unknown. The postoperative course was uneventful and the patient was discharged clinically recovered after 12 days from the surgery. Even though for 4 years she is in good conditions and the periodic radiological controls are constantly negative, it is wiser to continue the clinical follow up in order to avoid the possible appearance of new lesions, regenerative or a different kind of, involving the residual hepatic parenchyma.

Introduzione

Le lesioni focali epatiche (noduli o masse) sono di sempre più frequente riscontro grazie alla maggiore disponibilità di metodiche radiologiche (soprattutto TC e RMN) ed all'aumentata sensibilità delle stesse [1]. In base a stime ricavate da serie autoptiche, ne è colpito il 20% della popolazione.

Le lesioni focali benigne, più comuni, si distinguono in lesioni rigenerative (NRH, FNH) e lesioni displastiche (adenoma) (tabella 1). Le prime sono una risposta proliferativa ad una riduzione della massa funzionale epatica conseguente a danno di varia natura (ad esempio tossico, virale, vascolare, ecc) e si distinguono in sottocategorie in base alle condizioni dello stroma ed alla natura del danno; le seconde derivano da un processo clonale [2]. Tutte devono essere differenziate dalle lesioni maligne primitive (HCC), che rappresentano il 5-10% dei casi [1, 3].

Ai fini diagnostici sono utili l'anamnesi, l'esame obiettivo, gli esami ematochimici, le indagini radiologiche e la biopsia percutanea [4-7].

Viene riportato un caso clinico di iperplasia nodulare lobare (diffusa) del fegato estremamente interessante dal punto di vista eziopatogenetico ed anatomopatologico.

Caso Clinico

M.F., sesso femminile, 26 anni, ricoverata per intervento nel mese di settembre 2006 presso la Clinica Chirurgica Generale e Toracica dell'Università di Pavia. E' portatrice di massa palpabile epigastrica di origine epatica. Dalla raccolta dei dati anamnestici risulta che:

- *gennaio 1993*: a 13 anni, ricoverata altrove per epatomegalia e discreta splenomegalia. Gli accertamenti laboratoristici, strumentali e bioptici (biopsia per laparotomica) consentono la diagnosi di fibrosi epatica congenita associata ad amartie vascolari e biliari (tipo Caroli) senza segni di ipertensione portale;
- *aprile 2005*: a 25 anni, un'ecografia addominale evidenzia spiccato ingrandimento dell'emifegato sinistro con ecostruttura disomogenea e multipli, sfumati, piccoli aspetti nodulari e pseudonodulari. Vena porta nei limiti. Splenomegalia con asse maggiore di 15 cm, omogenea;
- *maggio 2005*: nuovamente ricoverata altrove. L'ecografia conferma epatomegalia per ingrandimento dell'emifegato sinistro (segmenti 4, 3, 2), bozzuto con ecotessitura parenchimale; reperti di normalità per l'emifegato destro (segmenti 5, 6, 7, 8). La vena porta presenta ramo principale destro con calibro normale e ramo principale sinistro dislocato e compresso a flusso invertito; la velocità di flusso nel tronco portale appare regolare. Quanto alle vene sovraepatiche, la destra presenta calibro normale; la media è assai assottigliata; non visualizzata la sini-

stra. La milza è di dimensioni aumentate. Nella norma la funzionalità epatica, i *markers* neoplastici e la sierologia per HBV e HCV. La TC conferma la morfologia alterata dell'emifegato sinistro con struttura diffusamente sovvertita per la presenza di macronoduli confluenti, di aspetto pseudotumorale e intervallati da grossolani tralci di tipo fibrotico. Evidente un'ipervascolarizzazione della lesione con spiccato *contrast enhancement* in fase arteriosa. Reperto compatibile con quadro cirrotico-pseudotumorale in fibrosi epatica. Non è esclusa una complicanza carcinomatosa. L'agobiopsia epatica documenta parenchima epatico a struttura conservata con diffusa dilatazione dei sinusoidi e delle vene centrolobulari;

- *ottobre 2005*: rivalutati i vetrini relativi alla biopsia epatica del 1993. Si evidenziano "frammenti di parenchima epatico sottoglissoniano caratterizzati da struttura nodulare pseudo-cirrotica con alterazioni vascolari diffuse, anche a tipo angioma cavernoso; nel tessuto fibroso, che circonda i noduli di epatociti, si repertano dotti biliari di medio e piccolo calibro, talora focalmente dilatati; colestasi assente". Si conclude per fibrosi epatica con caratteristiche istologiche dubbie: fibrosi epatica congenita? Fibrosi secondaria a malformazioni vascolari congenite?;
- *marzo 2006*: a 26 anni, si presenta presso l'Ambulatorio di Epatologia della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo. Riferisce sensazione di rallentato svuotamento gastrico. L'obiettività è negativa, salvo epatomegalia sinistra. Viene eseguita agobiopsia epatica al lobo destro e sinistro. "Lobo dx: tessuto epatico strutturalmente sovvertito per presenza di fibrosi in setti con reazione dutturale e lieve flogosi linfocitaria. Lamine epatocellulari con aspetto iperplastico, spessore non superiore a due cellule, epatociti privi di significativa atipia citologica. Gli epatociti parasettali presentano aspetti idropici e metaplasia biliare (citocheratina 7 positiva). Negatività per neoplasia. Lobo sx: perdita della normale architettura lobulare con rigenerazione epatocellulare nodulare e fibrosi perinodulare sottile ed in ampi tralci, esito cicatriziale di fenomeni di estinzione parenchimale. Nei setti di maggiori dimensioni sono presenti dotti biliari normoconformati e vasi arteriosi alterati in numero e struttura. Si associano una diffusa reazione dutturale con metaplasia biliare epatocellulare e flogosi cronica". Rivalutati i preparati istologici relativi alle biopsie del 1993 e del 2005 e tenuto conto della storia clinica e dei reperti radiografici, il giudizio anatomopatologico mette in dubbio la precedente diagnosi di fibrosi epatica congenita. La segmentarietà delle lesioni, la presenza di rigenerazione nodulare diffusa e di lesioni vascolari suggeriscono una diagnosi di iperplasia lobare epatica (tipo *hepar lobatum*) da riferirsi, in prima istanza, ad esiti di lesione vascolare, quale una verosimile trombosi del ramo principale portale di sinistra;
- *maggio 2006*: eseguita TC per valutazione mirata della struttura parenchimale e vascolare epatica. Risulta completamente alterato il parenchima del lobo anatomico sinistro e del segmento 4 per presenza di voluminosa formazione di aspetto irregolarmente polilobulato (diametro 19X9 cm), che si spinge dorsalmente dislocando il corpo gastrico e comprimendo la milza all'ilo splenico (figure 1-2). La lesione ha densità parenchimatosa lievemente inferiore a quella del fegato indenne e nel suo contesto non si osservano calcificazioni, né aree ipodense di possibile natura cistica o necrotica. Sono presenti trame di tessuto fibrotico, che costituiscono una sorta di reticolo intra e perilesionale, evidenti nella fase tardiva essendo caratterizzate da lento e costante enhancement. All'interno di esse la struttura è simil-epatica. Il comportamento contrastografico è condizionato dalla netta vascolarizzazione arteriosa della massa: il ramo sinistro dell'arteria epatica è ectasico; il destro non apprezzabile. Probabilmente la lesione provoca una sorta di furto ematico, rendendo filiforme l'arteria epatica destra (figure 3-4). La vascolarizzazione portale della massa è assente; non si apprezza infatti il ramo principale portale di sinistra; normali il tronco e il ramo principale destro (figura 5). Le vene sovraepatiche destra e media sono normalmente rappresentate; la vena sovraepatica sinistra, pervia, decorre

modicamente dislocata a destra e raccoglie il sangue refluo lesionale da circoli anomali, che decorrono marginalmente ed anteriormente, avvolgendo i segmenti 2 e 3. Si apprezzano piccoli vasi venosi anche intraepatici, che drenano nella vena sovraepatica sinistra (figura 6). Le caratteristiche morfologiche ed il comportamento contrastografico non sono di univoca interpretazione. Data la giovane età della paziente, appare poco probabile l'ipotesi di lesione neoplastica a carattere espansivo, fatta eccezione per il carcinoma fibrolamellare. Tuttavia, le caratteristiche morfologiche e densitometriche osservate non sono quelle tipiche di detta lesione. Appare più probabile che possa trattarsi di formazione benigna adenomatosa. Vista la forte componente vascolare arteriosa, potrebbe anche trattarsi di emangioendotelioma o emangioma. Da non escludersi, anche se le dimensioni sono eccessive e non è ben apprezzabile una cicatrice (*scar*) centrale, l'ipotesi di FNH; infine, potrebbe trattarsi di alterazione tissutale derivante da alterata vascolarizzazione congenita dei segmenti 2 e 3 (agenesia o trombosi idiopatica portale di sinistra e conseguente ipervascolarizzazione arteriosa). Normalità di milza, reni, surreni e pancreas.

Si eseguono anche:

- angio-RM epatica: la nota massa epatica (diametri assiali di 19.6X6 cm circa e diametro coronale di 9.6 cm), che ha sostituito completamente i segmenti epatici 2, 3 e 4, occupa parte dell'ipocondrio destro, epigastrio e ipocondrio sinistro, dislocando posteriormente milza e stomaco e comprimendo quest'ultimo. Essa presenta aspetto nodulare e bozzuto; al suo interno non si apprezzano zone di tessuto adiposo né emorragiche. Nelle fasi dinamiche la lesione mostra, rispetto al residuo parenchima epatico, una vivace e marcata impregnazione di mezzo di contrasto in fase arteriosa ed è divisa, al suo interno, da molteplici setti fibrotici. Nelle fasi successive fino a quella a 10 minuti, mantiene più *contrast enhancement* rispetto al resto del fegato. Nella fase epatobiliare, la massa risulta lievemente ipointensa rispetto al fegato sano pur mostrando secrezione biliare. Come nella TC non si riconoscono i rami portali di sinistra. La colecisti è dislocata in basso dalla massa stessa, ma, le vie biliari intra ed extraepatiche non sono dilatate. Normali milza, pancreas, reni e surreni. Minima falda di versamento periepatico. Non linfadenomegalie patologiche. In conclusione, l'area parenchimale patologica appare costituita da multiple formazioni nodulari contenenti epatociti e delimitate da tessuto similfibrotico. Tale aspetto orienta verso una degenerazione macronodulare del parenchima epatico;
- aortografia addominale, arteriografia epatica, arteriografia mesenterica superiore: regolare il ritorno meso-spleno-portale. Splenomegalia. Il ramo principale destro della vena porta appare regolarmente pervio; non si opacizzano il tronco e il ramo principale di sinistra. Allungamento e ipertrofia dell'arteria epatica comune, che presenta diametro di circa 8-9 mm. Regolare diametro e pervietà dell'arteria gastroduodenale. L'arteria epatica propria, allungata e ipertrofica (diametro di circa 8 mm), compie un inginocchiamento e si dirige verso sinistra. Il ramo destro dell'arteria epatica, che origina dopo circa 3-4 cm dall'inginocchiamento, presenta calibro ridotto con scarso effetto parenchimografico per furto di flusso ematico a sinistra. Nei tempi tardivi si opacizza la vena sovraepatica destra. Il ramo sinistro dell'arteria epatica è ipertrofico e mantiene lo stesso diametro dell'arteria epatica propria (circa 8 mm) dall'origine fino ai rami per i segmenti epatici 2 e 3 (sono solo lievemente ipertrofici i rami arteriosi per i segmenti 1 e 4): la parenchimografia epatica è di tipo pseudonodulare da ipervascolarizzazione. Non evidenza di vena sovraepatica sinistra. In conclusione, si sospetta l'agenesia del ramo principale sinistro della vena porta. Si rileva ipertrofia del ramo sinistro dell'arteria epatica; mancata opacizzazione della vena sovraepatica sinistra; splenomegalia. Verosimile pseudoadenomatosi del fegato sinistro;

- esofago-gastro-duodenoscopia: deformazione da compressione estrinseca della parete antero-superiore del corpo gastrico, che è rivestita da mucosa indenne. Presenza di ernia iatale da scivolamento. Esofago canalizzato con piccola erosione iuxtacardiale (diametro <5 mm).

Nel mese di settembre 2006 la paziente viene sottoposta, presso la Clinica Chirurgica Generale e Toracica, a emiepatectomia sinistra (segmenti 4, 3, 2) con tecnica mista secondo Bismuth. L'ecografia intraoperatoria conferma l'anatomia vascolare epatica già documentata radiologicamente. Il parenchima dell'emifegato destro risulta esente da lesioni focali.

La dissezione del peduncolo epatico identifica:

- 1) arteria epatica media con ramo sinistro notevolmente ipertrofico e ramo destro ipoplasico;
- 2) vena porta con ramo destro normale e ramo sinistro ipoplasico.

Esame istologico del pezzo operatorio (emifegato sinistro):

- macro: parenchima epatico (diametri 19X10X5 cm; peso 0.780 Kg) con superficie esterna di tipo plurinodulare, congestione del reticolo vascolare glissoniano e circoli collaterali superficiali. A livello ilare si apprezza arteria epatica (ramo sinistro) di calibro aumentato e vena porta (ramo sinistro) di calibro ridotto; l'arteria presenta decorso tortuoso con numerose collaterali ed anastomosi artero-venose apprezzabili macroscopicamente. Sulla superficie di taglio il tessuto epatico ha aspetto diffusamente plurinodulare con multiple aree di fibrosi confluyente; l'area maggiore ha diametro di 7.5 centimetri. Sono presenti, inoltre, aree con aspetto emorragico (figure 7-8);
- micro: si osservano noduli di rigenerazione epatocellulare in parte confluenti, delimitati da intensa reazione dutturale e da metaplasia biliare degli epatociti (citocheratina 7 positiva), alternati ad aree di sostituzione fibrosa con acini atrofici. Le strutture arteriolari presentano decorso tortuoso; pareti ispessite per iperplasia intimale, iperplasia e fibrosi della tonaca leiomuscolare; plurifocali aspetti multicanale come da trombosi organizzata e ricanalizzata. Le strutture venose risultano alterate con ectasie del lume, iperplasia intimale, fibrosi e ispessimento della tonaca leiomuscolare. Sono presenti anastomosi artero-venose ed aspetti di neogenesi vascolare. Negatività per neoplasia.
- Conclusioni: in un contesto di rigenerazione epatocellulare simil-iperplasia nodulare diffusa, caratterizzata da iperplasia monoacinare associata a metaplasia biliare ed arterie displastiche, si osservano aree di fibrosi confluyente da estinzione parenchimale, macronoduli rigenerativi ed aree a tipo iperplasia nodulare focale. I reperti nel loro insieme depongono per una lesione rigenerativa benigna su base vascolare, come evidenziato dalle lesioni vascolari ilari (iperplasia nodulare lobare tipo *hepar lobatum*).

Il decorso postoperatorio è del tutto regolare. La paziente viene dimessa clinicamente guarita dopo 12 giorni dall'intervento. Gode tuttora di buona salute.

Discussione e Conclusioni

In condizioni normali la perfusione ematica del fegato deriva per il 70-80% dalla vena porta e per il 20-30% dall'arteria epatica [8]. Questi due vasi presentano una stretta correlazione funzionale in quanto, se varia il flusso portale, anche quello arterioso varia, ma, in senso opposto. Il fenomeno è noto come "risposta tampone dell'arteria epatica" e minimizza l'impatto delle variazioni del flusso portale sull'apporto ematico totale al fegato, che rimane costante per mantenere stabile, nel breve periodo, la clearance epatica di ormoni e sostanze nutritizie [8-9]. Al contrario, il flusso portale non si modifica per variazioni del flusso arterioso [9].

La risposta del flusso arterioso epatico ad un'alterazione del flusso portale non dipende nè dalle richieste metaboliche nè dall'ossigenazione del parenchima epatico. Infatti, le sostanze rilasciate dalle cellule parenchimali non sono in grado di raggiungere l'area centroacinare in cui si trovano i vasi, che re-

golano il flusso ematico [9-10]. Un primo meccanismo ipotizzato per spiegare il fenomeno suddetto è quello, che vede dipendere la regolazione della risposta tampone dell'arteria epatica dai livelli di concentrazione locale dell'adenosina, prodotta in quantità costante dalle cellule dell'area centroacinare. Di norma, l'adenosina è asportata dal flusso portale; se questo si riduce, essa si accumula agendo su specifici recettori dei microvasi arteriosi epatici, causandone la vasodilatazione [9]. Una seconda ipotesi attribuirebbe la risposta tampone dell'arteria epatica non alla vasodilatazione arteriosa, ma, all'apertura di shunt arterio-portali, che manterrebbero invariato il flusso sinusoidale. Ciò avverrebbe nello spazio di Mall, dove è prodotta l'adenosina ed i rami terminali dell'arteria epatica e della vena porta sono a stretto contatto [8].

E' stato ipotizzato che, in presenza di anomalie vascolari, possano presentarsi lesioni focali iperplastiche (alterazioni nodulari rigenerative) laddove la combinazione dei flussi portale e arterioso causi un apporto ematico maggiore rispetto a quello dei tessuti circostanti. Questi ultimi, invece, si atrofizzerebbero o presenterebbero aspetti quasi normali in presenza, rispettivamente, di un apporto ematico ridotto o normale [11-12].

Numerosi studi sono stati effettuati al fine di identificare i responsabili del processo di atrofia e rigenerazione del parenchima epatico in seguito ad anomalia del flusso portale. Sono stati, così, identificati diversi fattori tra cui citochine proinfiammatorie (IL-6, TNF- α), fattori di trascrizione nucleare (NF-kB, STAT-3), geni precoci (c-fos, c-jun) e proteine dello stress (Hsp-70) [13-19].

Nello stesso fegato i noduli rigenerativi (tabella 1) hanno, di solito, caratteristiche diverse in un contesto parenchimale istologico piuttosto costante: tessuto epatico rigenerativo o iperplastico benigno nelle aree nodulari; trasformazione graduale nelle aree periferiche non iperplastiche o atrofiche; vasi sanguigni e dotti biliari anomali negli spazi portalari [1, 12]. L'iperplasia nodulare rigenerativa diffusa si può presentare sia come lesione focale unica che come processo multinodulare diffuso [4-5, 7]. E' caratterizzata da lobuli epatici ipertrofici e da atrofia di lobuli adiacenti compressi dai primi; si associa spesso a malattie sistemiche (tabella 2) che causano alterazioni vascolari, quali vasculite o trombosi portale [20-24].

Nel caso clinico presentato le dimensioni della massa epatica e la sua ipervascolarizzazione arteriosa hanno fatto sospettare, ad una prima valutazione strumentale, una malignità istologica. Colpiva, però, che in una lesione neoplastica di tali dimensioni non si evidenziassero:

- 1) aree di necrosi o di emorragia,
- 2) infiltrazione degli organi contigui (in particolare stomaco e milza), compressi e dislocati dalla massa,
- 3) infiltrazione vascolare,
- 4) adenopatie metastatiche.

Di fatto, l'esame istologico del pezzo operatorio ha evidenziato un insieme di formazioni benigne, che appartengono al gruppo delle lesioni rigenerative epatocellulari (noduli rigenerativi monoacinari e multiacinari, noduli simil-FNH, fibrosi da estinzione parenchimale), facendo propendere per un quadro di iperplasia nodulare lobare (diffusa) conseguente ad anomalie vascolari, riscontrate radiologicamente e confermate clinicamente all'atto dell'intervento chirurgico (arteria epatica media con ramo sinistro notevolmente ipertrofico e ramo destro ipoplasico; vena porta con ramo principale destro normale e ramo principale sinistro ipoplasico).

All'esame anatomopatologico macroscopico, l'arteria epatica ha presentato decorso tortuoso con numerose collaterali ed anastomosi artero-venose (arterio-portali). Microscopicamente, le strutture arteriolari hanno presentato decorso tortuoso con iperplasia intimale, iperplasia e fibrosi della tonaca leiomuscolare e aspetti multic canale come da trombosi organizzata e ricanalizzata; pure le strutture venose sono risultate alterate con ectasie del lume, iperplasia intimale, fibrosi e ispessimento della tonaca leiomuscolare.

E' lecito ipotizzare che una primitiva alterazione vascolare portale (congenita? acquisita?), determinando un ipoafflusso ematico, abbia portato ad una risposta tampone dell'arteria epatica ben espressa, nel caso clinico riportato, dall'ipertrofia arteriosa epatica e dai numerosi *shunts* arterio-portali. All'ipervascolarizzazione arteriosa dell'emifegato sinistro è conseguito stimolo rigenerativo epatocel-

lulare con formazione della massa epatica benigna, poi, asportata. Attualmente la paziente gode di buona salute con costante negatività del periodico *follow up* strumentale epatico, cui è sottoposta. Resta, comunque, senza risposta l'interrogativo circa l'eziologia dell'alterazione vascolare, che ha condizionato il divenire delle lesioni anatomopatologiche epatiche. Pertanto, ai fini prognostici, sarà prudente continuare la stretta sorveglianza clinica nell'ipotesi della possibile comparsa di nuove lesioni, rigenerative o di altra natura, a carico del parenchima epatico residuo.

Tabelle e Figure

Lesioni rigenerative	Lesioni displastiche o neoplastiche
<i>Noduli rigenerativi monoacinari</i> Iperplasia nodulare diffusa senza setti fibrosi (iperplasia nodulare rigenerativa o NRH) Iperplasia nodulare diffusa con setti fibrosi o in cirrosi	<i>Adenoma epatocellulare</i>
<i>Noduli rigenerativi multiacinari</i>	<i>Focus displastico</i>
<i>Iperplasia lobare o segmentaria</i>	<i>Nodulo displastico basso grado</i> <i>Nodulo displastico alto grado</i>
<i>Nodulo cirrotico monoacinare</i> <i>Nodulo cirrotico multiacinare</i>	<i>Carcinoma epatocellulare</i>
<i>Iperplasia nodulare focale (o FNH)</i> Tipo solido Tipo teleangiectasico	

Tabella 1. Classificazione dei noduli epatocellulari [2].

Disordini immunologici	Iperensione polmonare primitiva
artrite reumatoide	Neoplasie maligne
lupus eritematoso sistemico	linfoma di Hodgkin
poliarterite nodosa	linfomi non-Hodgkin
sindrome CREST	carcinomi metastatici
crioglobulinemia	Farmaci e tossine
Malattie mieloproliferative	corticosteroidi
metaplasia mieloide	steroidi androgeni
policitemia vera	contraccettivi orali
leucemia mieloide cronica	immunosoppressori
trombocitemia essenziale	agenti citotossici
gammopatie monoclonali	Trapianto di midollo osseo
macroglobulinemia di Waldenström	Trapianto di rene

Tabella 2. Condizioni associate a iperplasia nodulare diffusa [1].

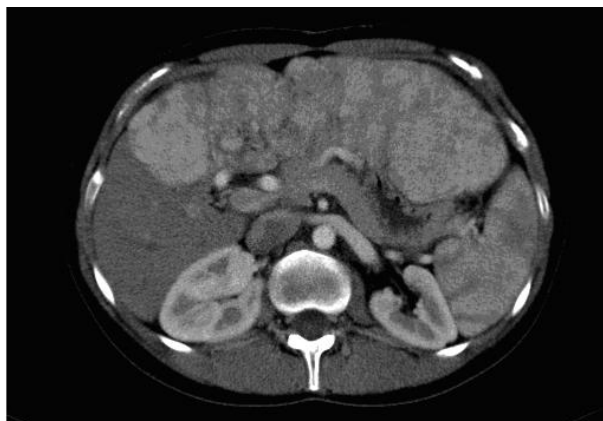


Figura 1. TC fegato. Massa epatica polilobulata a carico dell'emifegato sinistro.



Figura 2. TC fegato. Idem.

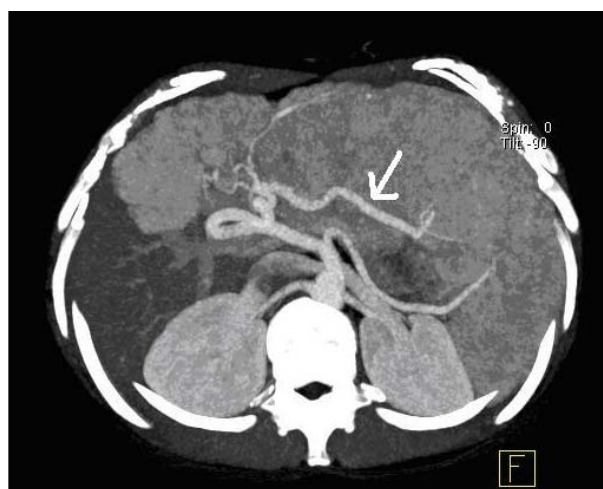


Figura 3. TC fegato. L'arteria epatica media presenta ramo sinistro ipertrofico (→) e ramo destro non apprezzabile.

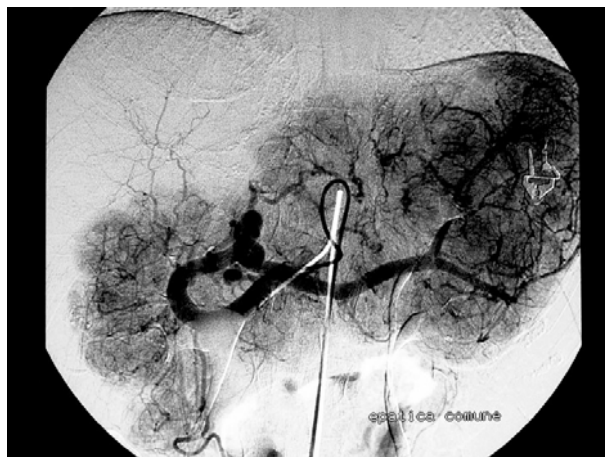


Figura 4. Arteriografia selettiva epatica. Sono evidenti numerose fistole arterio-portali a carico del ramo sinistro dell'arteria epatica.



Figura 5. TC fegato. Non è apprezzabile il ramo principale sinistro della vena porta.

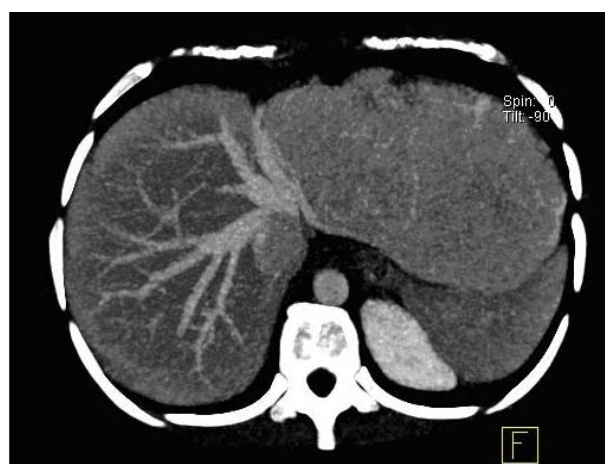


Figura 6. TC fegato. La vena sovraepatica sinistra decorre dislocata verso destra dalla massa epatica e raccoglie sangue refluo da circoli anomali.



Figura 7. Pezzo operatorio. Emifegato sinistro. Peso 0.780 Kg.



Figura 8. Pezzo operatorio (taglio). Il parenchima epatico ha aspetto diffusamente plurinodulare con aree di fibrosi confluyente. Sono presenti anche aree di aspetto emorragico.

Bibliografia

1. Foster JM, Litwin A, Gibbs JF et al. Diagnosing regenerative nodular hyperplasia, the "great masquerader" of liver tumors. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 727-733.
2. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 2005; 22: 983-993.
3. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 2001; 88: 165-175.
4. Connolly CE, O'Brien MJ. Nodular transformation of the liver. Report of a case. *Human Pathol* 1977; 8: 350.
5. Stroymeyer WF, Ishak KG. Nodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver. *Human Pathol* 1981; 12: 60-71.
6. Dachman AH, Ros PR, Goodman ZD et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: clinical and radiologic observations. *Am J Roentgenol* 1987; 148: 712-722.
7. Arvanitaki M, Adler M. Nodular regenerative hyperplasia of the liver. A review of 14 cases. *Hepatogastroenterol* 2001; 48: 1425-1429.
8. Richter S, Vollmar B, Mücke I et al. Hepatic arteriolo-portal venular shunting guarantees maintenance of nutritional microvascular supply in hepatic arterial buffer response in rat livers. *J Physiol* 2001; 531: 193-201.

9. Lauth WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol* 1985; 249: G549-556.
10. Rindi G, Manni E. Fisiologia umana. *Edizioni UTET*, Torino, 1998.
11. Kondo F. Benign nodular hepatocellular lesions caused by abnormal hepatic circulation: etiological analysis and introduction of a new concept. *J Gastroenterol Hepato* 2001; 16: 1319-1328.
12. Ibarrola C, Castellano VM, Colina F. Focal hyperplastic hepatocellular nodules in hepatic venous outflow obstruction: a clinicopathological study of four patients and 24 nodules. *Histopathology* 2004; 44: 172-179.
13. Mueller L, Goettsche J, Abdulgawad A et al. Tumor growth-promoting cellular host response during liver atrophy after portal occlusion. *Liver Int* 2005; 25: 994-1001.
14. Sunamura M, Duda DG, Ghattas MH et al. Heme oxygenase-1 accelerates tumor angiogenesis of human pancreatic cancer. *Angiogenesis* 2003; 6: 15-24.
15. Worden B, Yang XP, Lee TL et al. Hepatocyte growth factor/scatter factor differentially regulates expression of proangiogenic factors through Egr-1 in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2005; 65: 7071-7080.
16. Mitchell A, Dass CR, Sun LQ et al. Inhibition of human breast carcinoma proliferation, migration, chemoinvasion and solid tumour growth by DNazymes targeting the zinc finger transcription factor EGR-1. *Nucleic Acids Res* 2004; 32: 3065-3069.
17. Nylandsted J, Wick W, Hirt UA et al. Eradication of glioblastoma, and breast and colon carcinoma xenografts by Hsp70 depletion. *Cancer Res* 2002; 62: 7139-7142.
18. Tanaka S, Akaike T, Fang J et al. Antiapoptotic effect of heme oxygenase-1 induced by nitric oxide in experimental solid tumour. *Br J Cancer* 2003; 88: 902-909.
19. Yokoyama S, Yokoyama Y, Kawai T et al. Biphasic activation of liver regeneration-associated signals in an early stage after portal vein branch ligation. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 349: 732-739.
20. de Sousa JM, Portmann B, Williams R. Nodular regenerative hyperplasia of the liver and the Budd-Chiari syndrome. Case report, review of the literature and reappraisal of pathogenesis. *J Hepatol* 1991; 12: 28-35.
21. Morales JM, Prieto C, Colina F et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in renal transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 3694-3696.
22. Snover DC, Weisdorf S, Bloomer J et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver following bone marrow transplantation. *Hepatology* 1989; 9: 443-448.
23. Solis-Herruzo JA, Vidal JV, Colina F. Nodular regenerative hyperplasia of the liver associated with toxic oil syndrome. Report of five cases. *Hepatology* 1986; 6: 687-693.
24. Thung SN, Gerber MA, Bodenheimer HC Jr. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in a patient with diabetes mellitus. *Cancer* 1982; 49: 543-546.