

Guías de práctica clínica de la EASL sobre el tratamiento de los tumores hepáticos benignos ☆

European Association for the Study of the Liver (EASL) *

Introducción

Los tumores hepáticos benignos son un grupo heterogéneo de lesiones de orígenes celulares diferentes, tal como resumió el panel internacional de expertos convocado por el World Congress of Gastroenterology en 1994 [1]. Dichas lesiones se detectan a menudo de forma accidental como consecuencia del empleo generalizado de técnicas de diagnóstico por la imagen y a menudo tienen un curso benigno. Algunas de estas lesiones tienen mayor trascendencia clínica que otras, y el objetivo de las presentes recomendaciones es proporcionar una ayuda actualizada para el diagnóstico y el tratamiento prácticos de los tumores benignos más frecuentes. Entre ellas se encuentran los hemangiomas, la hiperplasia nodular focal (HNF) y el adenoma hepatocelular (AHC).

A la evidencia y las recomendaciones que se presentan en esta guía se les han asignado grados según el sistema *Grading of the recommendations assessment development and evaluation* (GRADE) [2]. La fuerza de la recomendación refleja la calidad de la evidencia que subyace en ella. El sistema GRADE establece dos grados de recomendación: fuerte (1) o débil (2) (Tabla 1). Las guías de práctica clínica consideran, pues, la calidad de la evidencia: cuanto mayor es la calidad de la evidencia, más probable es que esté justificada una recomendación fuerte; cuanto mayor es la variabilidad de los valores y las preferencias, o cuanto mayor es la incertidumbre, más probable es que esté justificada una recomendación más débil.

Manejo básico de un “nódulo hepático”

Los nódulos hepáticos se identifican a menudo inicialmente en una ecografía (ECO) abdominal. La ecografía puede haberse realizado para el estudio de un síntoma, como el dolor abdominal o la pérdida de peso, un signo como la hepatomegalia, un hallazgo analítico, como las pruebas de la función hepática anormales o, posiblemente, un trastorno no relacionado (por ejemplo, una infección urinaria). La anamnesis del paciente debe cubrir las manifestaciones actuales y los antecedentes patológicos previos y debe determinar si el individuo presenta algún trastorno asociado a la aparición de lesiones hepáticas. Estas pueden ser un cáncer previo o síntomas constitucionales (anorexia, pérdida de peso, astenia) o fiebre que pueden apuntar a un cáncer o una infección. Los antecedentes de viajes al extranjero o de disentería pueden ser impor-

tantes si se sospecha un absceso amebiano. Debe explorarse con un interrogatorio por sistemas si hay signos o síntomas que respalden la presencia de un cáncer primario en cualquier localización, por ejemplo un cambio del hábito intestinal, un bulto mamario o una lesión cutánea. Los antecedentes farmacológicos son siempre importantes, pero en el contexto de un “bulto en el hígado” debe establecerse específicamente el uso de anticonceptivos orales (AO). Además, el interrogatorio directo debe identificar todo posible factor de riesgo para la hepatopatía crónica o el cáncer. Entre ellos se encuentran los antecedentes conocidos de hepatitis vírica o cirrosis, los antecedentes de transfusiones, tatuajes, abuso de drogas por vía intravenosa, antecedentes familiares de hepatopatía o tumor hepático, consumo excesivo de alcohol, tabaquismo, manifestaciones del síndrome metabólico (obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, enfermedad cardiovascular) y los antecedentes farmacológicos, que pueden identificar el empleo de metotrexato, tamoxifeno o andrógenos.

Tras la exploración y las pruebas iniciales, que deben tener como objetivo descartar una hepatopatía crónica subyacente, están indicadas las exploraciones de imagen con contraste para la caracterización del tumor; las opciones existentes son la ecografía con contraste (CEUS), la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). Si se sospecha un cáncer, la TC podría proporcionar una evaluación rápida y es una técnica ampliamente accesible. La RM puede requerir más tiempo e induce más ansiedad en las personas con claustrofobia, pero a diferencia de la TC, no emplea radiación ionizante. Basándose en el contenido de agua y en las propiedades magnéticas, la RM proporciona una evaluación más detallada de los tejidos. En consecuencia, la RM es preferible como exploración de primera línea cuando se sospecha una lesión benigna, en especial en una persona joven. En presencia de unos antecedentes, exploración física y análisis de sangre sin anomalías en la situación inicial, las técnicas de diagnóstico por la imagen son con frecuencia suficientes para establecer un diagnóstico de tumor hepático benigno que sirva de base para las posteriores decisiones terapéuticas. Sin embargo, es importante evitar un diagnóstico erróneo de un cáncer. En el caso de que exista una duda significativa, puede ser apropiada la biopsia o la resección. Sin embargo, se trata de técnicas invasivas que comportan un riesgo y que solamente deben aplicarse después de que un equipo multidisciplinario (EMD) haya analizado detalladamente su conveniencia.

Recibido el 5 de abril de 2016; aceptado el 5 de abril de 2016

* Panel de la Guía de Práctica Clínica: Massimo Colombo (Presidente), Alejandro Forner, Jan Ijzermans, Valérie Paradis, Helen Reeves, Valérie Vilgrain, Jessica Zucman-Rossi.

* Autor para la correspondencia. Dirección: European Association for the Study of the Liver (EASL), The EASL Building – Home of European Hepatology, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Suiza. Tel.: +41 (0) 22 807 03 60; fax: +41 (0) 22 328 07 24. Correo electrónico: easloffice@easloffice.eu.



Disclaimer:

The Spanish version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

El equipo multidisciplinario de tumores hepáticos benignos

El equipo debe disponer de un conocimiento experto sobre el manejo de las lesiones hepáticas benignas y debe contar con un hepatólogo, un cirujano hepatobiliar, radiólogos diagnósticos e intervencionistas y un anatomopatólogo. Cada miembro del equipo debe disponer de una formación específica y relevante, un conocimiento experto y experiencia respecto al manejo de las lesiones hepáticas benignas. El equipo debe disponer de las capacidades necesarias no solo para un manejo adecuado de estos pacientes, sino también para el tratamiento de las complicaciones muy poco frecuentes pero conocidas de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas.

Para cada una de las lesiones benignas frecuentes, en esta guía se incluye un resumen de los datos epidemiológicos, la anatomía patológica, la fisiopatología y la evolución natural, las manifestaciones radiológicas y los criterios diagnósticos, así como recomendaciones para su manejo.

Hemangiomas hepáticos

Epidemiología

Los hemangiomas hepáticos son los tumores hepáticos primarios más frecuentes. Los hemangiomas están presentes en un 0,4–20% de la población general, y es característico que se detecten de manera accidental durante la evaluación de síntomas abdominales inespecíficos [3-5]. La prevalencia de los hemangiomas se estima habitualmente en alrededor de un 5% en series de exploraciones de imagen [6], pero se han descrito valores de hasta un 20% en series de autopsias [4,7]. El hemangioma puede diagnosticarse en todos los grupos de edad, pero es más frecuente que se detecte en mujeres de entre 30 y 50 años. La proporción descrita de mujeres respecto a varones es diversa, y se sitúa entre tan solo 1,2:1 y hasta 6:1 [7]. Los hemangiomas hepáticos son con frecuencia de pequeño tamaño (< 4 cm) y solitarios, aunque pueden alcanzar 20cm de diámetro. Aun en el caso de que sean grandes, la mayoría de los pacientes están asintomáticos [4,7].

Tabla 1. Grados de la evidencia y las recomendaciones (adaptado del sistema GRADE).

Grado Evidencia	
I	Ensayos controlados y aleatorizados
II-1	Ensayos controlados, sin aleatorización
II-2	Estudios analíticos de cohortes o de casos y controles
II-3	Múltiples series temporales, experimentos sin grupo de control notables
III	Opiniones de autores de prestigio, epidemiología descriptiva
Grado Recomendación	
1	Recomendación fuerte: Los factores que inflúan en la fuerza de la recomendación fueron la calidad de la evidencia, los resultados de presunta importancia para el paciente y el coste
2	Recomendación más débil: Variabilidad en preferencias y valores o mayor incertidumbre: más probable que esté justificada una recomendación débil. La recomendación se hace con menor certidumbre: coste o consumo de recursos superior

Los hemangiomas hepáticos forman parte del grupo de las lesiones no epiteliales. Se observan con mucha frecuencia en piezas quirúrgicas resecaadas por otras razones. Los hemangiomas que miden 10cm o más, denominados “hemangiomas gigantes”, pueden producir síntomas, como dolor y manifestaciones de un síndrome de reacción inflamatoria y coagulopatía denominado síndrome de Kasabach-Merritt (SKM). La patogenia del hemangioma todavía no se conoce bien; posiblemente se trate de un trastorno congénito con una posible dependencia hormonal [8,9]. El SKM hace referencia a cualquier lesión vascular asociada a trombocitopenia y a coagulopatía de consumo y púrpura. Aunque el SKM podría darse como complicación de cualquier hemangioma, tal como se ha descrito clásicamente, los datos epidemiológicos sugieren que es más probable que se asocie a los hemangiomas grandes (> 5 cm) [10,11]. Concretamente, dos entidades específicas, los hemangioendotelomas kaposiformes y los angiomas en penacho (*tufted angiomas*) muestran una asociación elevada [11]. El SKM está relacionado con el atrapamiento, activación y consumo de las plaquetas dentro de la estructura vascular anormal; y la relación entre plaquetas y células endoteliales ocupa un lugar central en su patogenia. En estas lesiones vasculares, se producen discontinuidades en la integridad endotelial, que dan lugar a la exposición al colágeno subendotelial y factores tisulares, lo cual culmina en la agregación plaquetaria y la activación de la cascada de la coagulación [10,11].

El examen macroscópico de los hemangiomas muestra unas lesiones planas, bien delimitadas, de color rojo-azul, que pueden colapsarse parcialmente al cortarlas. El tamaño oscila entre < 3 cm (“hemangiomas capilares”) y hasta 10 cm (“hemangiomas cavernosos o gigantes”). En el hemangioma cavernoso se han descrito bordes irregulares y la presencia de múltiples vasos de tipo hemangiomatoso en el parénquima hepático adyacente a la masa vascular [12]. Puede observarse un cierto grado de fibrosis, calcificación y trombosis, que son más frecuentes en las lesiones de mayor tamaño. Microscópicamente, los hemangiomas están formados por espacios vasculares cavernosos recubiertos de un endotelio aplanado sobre el que se observan tabiques fibrosos de anchura diversa. Los hemangiomas pequeños pueden llegar a ser totalmente fibrosos, y observarse en forma de nódulos fibrosos solitarios que se describen como hemangiomas esclerosados hepáticos. En ocasiones pueden diagnosticarse erróneamente como tumores fibrosos malignos [13].

Exploraciones de imagen y diagnóstico del hemangioma

En la ecografía, el aspecto clásico de un hemangioma es el de una masa hiperecogénica homogénea que mide menos de 3 cm de diámetro y muestra una intensificación acústica y unos márgenes bien definidos. Cuando la ecografía es atípica, son necesarias exploraciones con contraste (CEUS, TC o RM) (Figura 1). En ellas se observa una captación de contraste periférica y globular de la lesión, seguida de una captación central en las fases tardías [14]. La RM es la exploración de imagen clave en los hemangiomas hepáticos y muestra también unos signos característicos en las imágenes previas al contraste (hipointensidad en las secuencias con ponderación T1 e hiperintensidad fuerte en las secuencias con ponderación T2 intensa) [15-17]. En las secuencias de RM con ponderación de difusión, en las que el valor b refleja la intensidad y el tiempo de los gradientes utilizados para generar las imágenes con ponderación de difusión, la señal del hemangioma se reduce con el aumento de los valores de b.

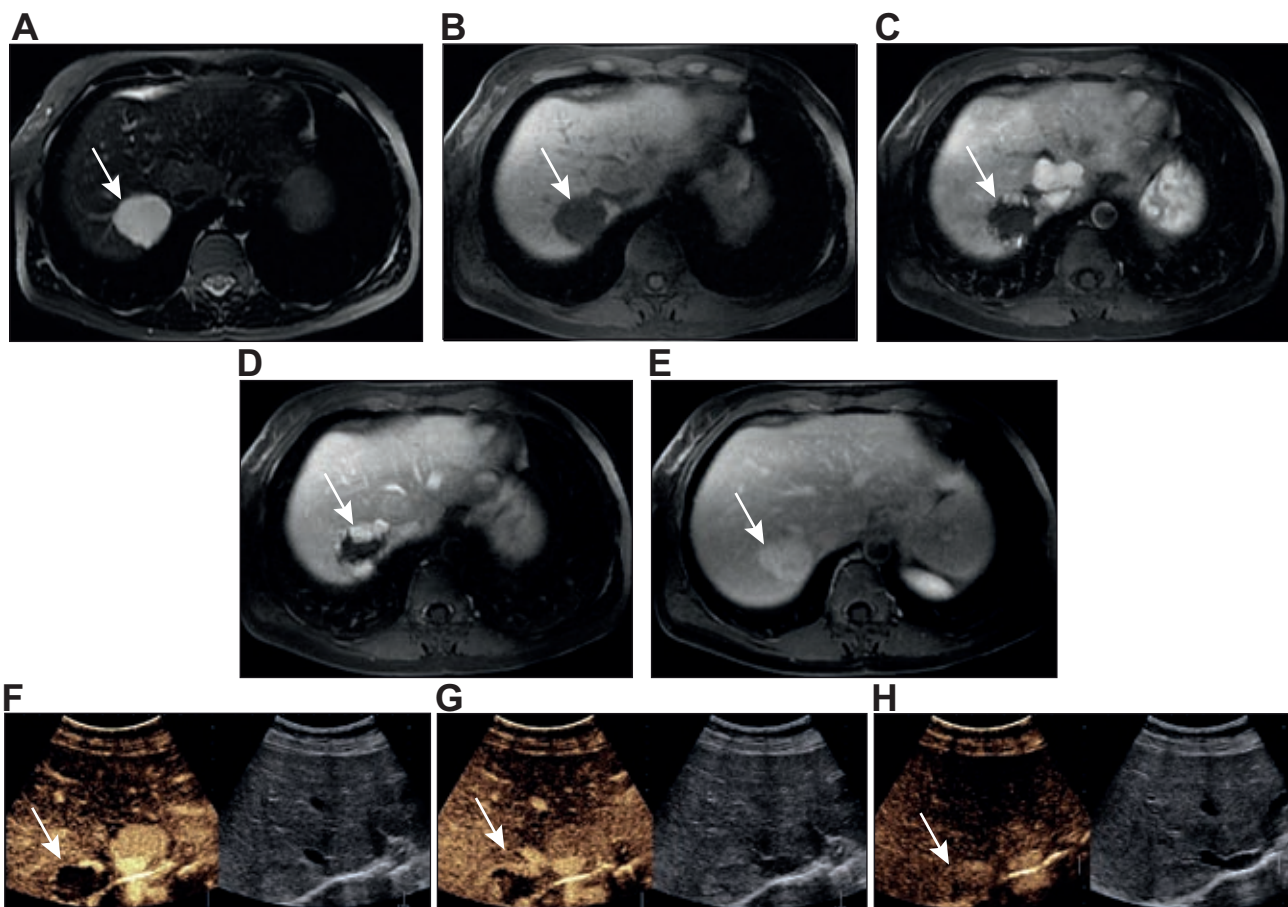


Figura 1. Un hemangioma típico adyacente a una HNF en la RM y la CEUS. (A y B) La lesión (hemangioma, flecha blanca) es fuertemente hiperintensa en T2 e hipointensa en T1. (C–E) En las imágenes con contraste, la lesión muestra una captación periférica y discontinua, seguida de una repleción completa en las imágenes de fase tardía. (F–H) Se observa la misma captación de contraste en la CEUS. Obsérvese que el hemangioma es adyacente a la HNF que no contiene un elemento central.

Por consiguiente el valor del coeficiente de difusión aparente (CDA) es alto. Los hemangiomas, y en especial los que tienen un flujo elevado, podrían mostrar características atípicas con el empleo de ácido gadoxético (medio de contraste para la RM hepatobiliar), con una intensidad de señal relativamente baja en comparación con el parénquima hepático normal circundante durante la fase de equilibrio (retraso de 3 min). Este pseudolavado puede simular el de los tumores hepáticos hipervascularizados. Sin embargo, pueden diagnosticarse por la observación de una intensidad de señal muy fuerte en las imágenes con ponderación T2 y por la captación de contraste en las imágenes dominantes de fase arterial [18].

Las dos atipias de imagen más frecuentes corresponden a los hemangiomas de llenado rápido y los hemangiomas gigantes. Ambos tipos de hemangiomas se diagnostican con facilidad en la RM [19-21]. El diagnóstico de los hemangiomas de llenado rápido se basa en la hiperintensidad elevada de las imágenes con ponderación T2, la captación de contraste concomitante con la de las estructuras arteriales y la intensificación por contraste persistente en las imágenes de fase tardía. Los hemangiomas gigantes pueden mostrar una heterogeneidad central relacionada con una trombosis o fibrosis. La trombosis aguda puede diagnosticarse cuando los hemangiomas aparecen hiperatenuados o sin captación de contraste en la TC o hiperintensos en la RM con ponderación T1. La parte periférica de los hemangiomas grandes suele mostrar los signos clásicos (hiperintensidad fuerte en T2 y captación de con-

traste globular). Otros hemangiomas atípicos son muy infrecuentes e incluyen los que tienen un llenado muy lento y los hemangiomas calcificados o hialinizados (también denominados hemangiomas esclerosantes). Ocasionalmente se observan hemangiomas quísticos, pedunculados, con un nivel hidroaéreo o asociados a una retracción capsular. En estas situaciones muy infrecuentes, las técnicas de diagnóstico por la imagen, incluida la RM, son menos fiables. La RM es la técnica con una mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de los hemangiomas hepáticos, con valores superiores al 90% [16]. Los patrones de captación de contraste de los hemangiomas hepáticos con el empleo del medio de contraste de RM ácido gadoxético pueden causar errores en la interpretación de las imágenes [22].

Cuando no es posible establecer el diagnóstico con las técnicas de imagen, puede ser necesaria una biopsia percutánea. Siempre que haya un manguito de parénquima hepático normal interpuesto entre la cápsula y el margen del hemangioma, la biopsia por punción no está contraindicada y permite establecer el diagnóstico con una exactitud global del 96% [23].

Tratamiento

La mayoría de las veces los hemangiomas son hallazgos accidentales asintomáticos que cambian de tamaño durante un seguimiento a largo plazo [24]. No hay relación entre el tamaño de los

hemangiomas y las complicaciones; y hay poca relación entre los síntomas y las características de los hemangiomas. Es discutible si la cirugía aporta algún beneficio en los pacientes con lesiones grandes o lesiones con síntomas leves [25,26]. No disponemos de ensayos aleatorizados que pongan de manifiesto un efecto superior de la resección en comparación con el tratamiento conservador [26]. En la mayoría de los pacientes es apropiado un enfoque conservador. El embarazo y el uso de anticonceptivos orales no están contraindicados en presencia de un hemangioma asintomático estable. Se han descrito observaciones incidentales de la aparición de un SKM durante el embarazo en mujeres con hemangiomas hepáticos de más de 5 cm [27].

Los hemangiomas sintomáticos o gigantes no son frecuentes, y los individuos afectados deben ser remitidos a un EMD de tumores hepáticos benignos. Nuevamente, es muy poco frecuente que esté indicada la extirpación quirúrgica [28], excepto en presencia de un SKM [10,11]. Puede contemplarse una embolización hepática percutánea para el tratamiento del SKM [10,29,30], así como un tratamiento médico con corticosteroides o vincristina [10,11,13]. Excepcionalmente, en tumores irreseccables amplios, grandes o con complicaciones, puede estar indicado un trasplante hepático [32,33].

Hemangioma hepático

- En pacientes con un hígado normal o sano, una lesión hiperecogénica es muy probable que corresponda a un hemangioma hepático. En presencia de una radiología típica (hiperecogénica homogénea, márgenes bien definidos, intensificación posterior y ausencia de signo de halo), en una lesión de menos de 3 cm, la ecografía es suficiente para establecer el diagnóstico (**nivel de evidencia II-2, grado de la recomendación 1**)
- En los pacientes oncológicos o los que presentan una hepatopatía subyacente, son necesarias exploraciones de imagen con contraste (CEUS, TC o RM) (**nivel de evidencia II-2, grado de la recomendación 1**)
- El diagnóstico mediante exploraciones de imagen con contraste se basa en un perfil vascular típico, caracterizado por una captación de contraste periférica y globular en la fase arterial, seguido de una captación central en fases tardías. La RM aporta signos adicionales, como la señal de la lesión en secuencias con ponderación T1 y T2 y las imágenes por difusión (**nivel de evidencia II-2, grado de la recomendación 1**)
- Dado su curso benigno, no es necesario un seguimiento con técnicas de diagnóstico por la imagen en el hemangioma típico (**nivel de evidencia II-2, grado de la recomendación 1**)
- El embarazo y los anticonceptivos orales no están contraindicados (**nivel de evidencia III; grado de la recomendación 2**)
- En los casos típicos es apropiado un enfoque conservador (**nivel de evidencia II-2, grado de la recomendación 1**)
- En presencia de un síndrome de Kasabach-Meritt, lesiones que aumentan de tamaño o lesiones que causan síntomas por compresión, debe remitirse al paciente a un EMD de tumores hepáticos benignos (**nivel de evidencia III; grado de la recomendación 1**)

Hiperplasia nodular focal

Epidemiología

La HNF constituye el segundo tumor benigno más frecuente del hígado. En series de autopsias no seleccionadas, la prevalencia estimada es de un 0,4–3%, aunque esta cifra se reduce al 0,03% si se tiene en cuenta la prevalencia de casos clínicamente relevantes [34,35]. Hay un notable predominio en el sexo femenino (hasta un 90%), y la media de edad de presentación es de entre 35 y 50 años. En la mayoría de los casos la HNF es una lesión solitaria de menos de 5 cm, si bien los tumores pueden ser más grandes. Las HNF son múltiples en un 20–30% de los casos y se asocian a la presencia de hemangiomas hepáticos en un 20% de los casos [36–38]. La asociación de la HNF con adenomas hepatocelulares (AHC) es menos frecuente [39] (aunque por el contrario, las HNF son relativamente frecuentes en los pacientes con adenomas establecidos). Se cree que la HNF corresponde a una respuesta celular proliferativa frente a una arteria distrófica aberrante [40] y que puede asociarse a otros trastornos caracterizados por un daño arterial, como la telangiectasia hemorrágica hereditaria [41] o los tumores sólidos previamente tratados en niños [42]. No se ha demostrado que el embarazo o los anticonceptivos orales desempeñen un papel en la aparición o la progresión de la HNF [43–45].

Fisiopatología, evolución natural y anatomía patológica

La HNF es una proliferación hepatocelular policlonal, que se considera una reacción hiperplásica debida a una malformación arterial. Esta teoría está claramente respaldada por la ausencia en la HNF de las mutaciones somáticas descritas en la tumorigénesis hepática y la disregulación de varios genes que intervienen en el remodelado vascular, como los de las angiopoyetinas (ANGPT) [46]. En comparación con otros trastornos neoplásicos, el tamaño de las HNF se mantiene estable a lo largo del tiempo en la inmensa mayoría de los casos. Las series de casos de HNF que ponen de manifiesto que en la inmensa mayoría de los casos las lesiones se mantienen estables indican también que la mayor parte son asintomáticas y que las complicaciones son extraordinariamente infrecuentes [44,47]. El hallazgo accidental de un aumento lento del tamaño no es motivo de preocupación en los casos en los que hay un diagnóstico sólido. Es característico que la HNF sea una masa solitaria, bien delimitada y no encapsulada, que muestra una cicatriz fibrosa central que contiene vasos arteriales distróficos. Histológicamente, la HNF está formada por hepatocitos de aspecto benigno, dispuestos en nódulos, que suelen estar parcialmente delimitados por tabiques fibrosos originados en la cicatriz central. En los tabiques fibrosos pueden observarse varios grados de proliferación de conductos y células inflamatorias. Aparte de la forma típica, se reconocen varias formas atípicas de HNF. La HNF sin cicatriz central es la más común de ellas; es casi inexistente en las lesiones de < 3 cm. También se ha identificado una HNF con una esteatosis significativa [48]. El análisis molecular permitió identificar una regulación positiva de los genes de matriz extracelular asociados a la activación de la vía de señalización del factor de crecimiento transformador beta (TGF-β) y la sobreexpresión de los genes diana Wnt/β-catenina, incluido el *GLUL*, que contiene el código de la glutamina sintasa [49]. Esta activación de la β-catenina sin mutaciones activadoras de la β-catenina da lugar a un patrón típico en mapa de la sobreexpresión de glutamina sintasa (GS) en la periferia de los nódulos, cerca de los vasos sanguíneos [50]. Este patrón en mapa de la expresión de GS es específico de la

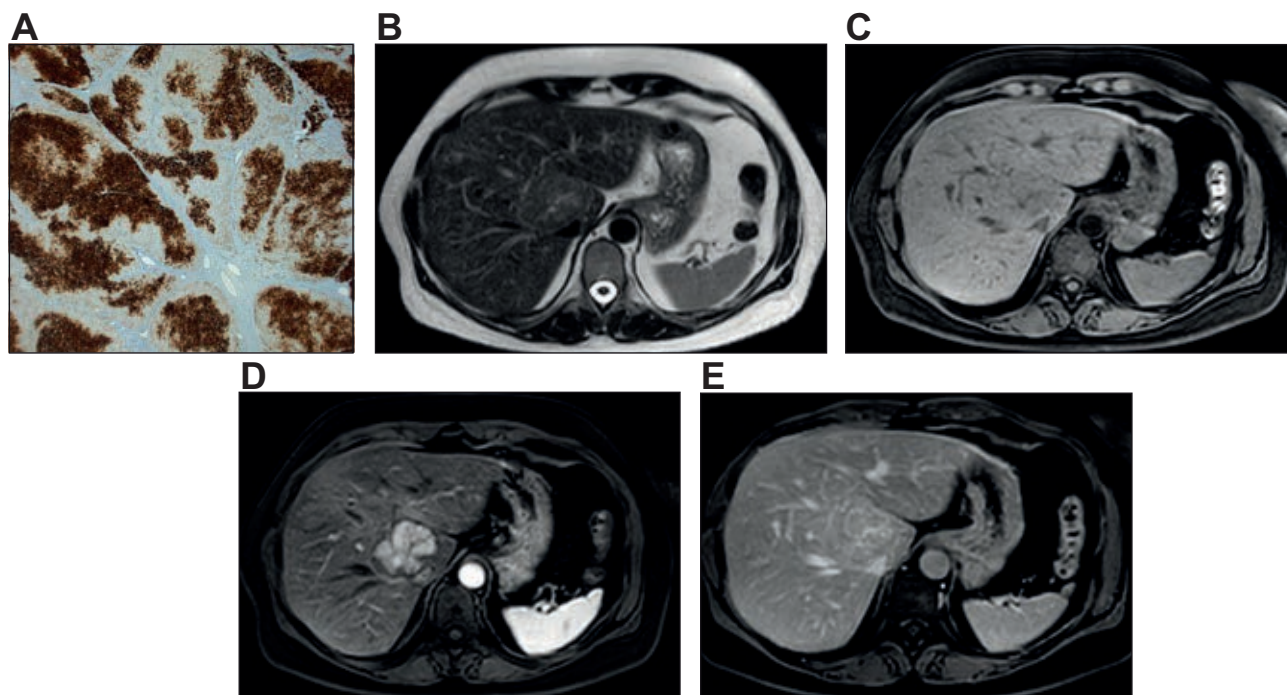


Figura 2. Un ejemplo típico de HNF. (A) La expresión de glutamina sintetasa mediante inmunotinción muestra un patrón en “mapa” en los hepatocitos de la lesión. Las áreas hepatocelulares positivas suelen estar situadas alrededor de las venas hepáticas. (B y C) En la RM, la lesión apenas se aprecia en T2 y en T1. (D y E) En las imágenes con contraste, la lesión muestra una captación intensa y homogénea en la fase arterial, y pasa a ser isointensa con el hígado en la fase venosa portal. El elemento central es hiperintenso en T2 y capta contraste en las imágenes de fase tardía con el empleo de medios de contraste extracelulares.

HNF (Figura 2A) y la tinción inmunohistoquímica de GS se emplea con frecuencia para facilitar el diagnóstico anatomopatológico en los casos difíciles [51].

Puede observarse la presencia de múltiples HNF en contextos clínicos específicos, sobre todo en pacientes con hepatopatías vasculares subyacentes, como el síndrome de Budd-Chiari, la flebotipatía portal obliterativa y trastornos congénitos, como la telangiectasia hemorrágica hereditaria o la agenesia de vena porta [52].

Exploraciones de imagen y diagnóstico

Las características de la HNF en las exploraciones de diagnóstico por la imagen (Figura 2B–E) se parecen mucho a las observaciones anatomopatológicas. En la ecografía, la HNF es por lo general ligeramente hipocogénica o isocogénica, y de forma muy excepcional hiperecogénica. A veces la lesión tan solo se detecta por la visualización de una pseudocápsula, que se debe a la compresión de los vasos sanguíneos o el tejido hepático circundante. Es característico que en las exploraciones de Doppler-color, las arterias centrales muestren un patrón en radios de rueda. Sea cual sea la modalidad de diagnóstico por la imagen utilizada, la HNF combina generalmente varias características: i) homogeneidad de la lesión excepto en la cicatriz central, ii) ligeramente diferente del hígado adyacente en las imágenes previas al contraste de ecografía, TC o RM [53,54], iii) captación de contraste intensa y homogénea en la fase arterial en la CEUS, TC o RM, con un aporte vascular central, que pasa a ser similar al hígado adyacente en las fases portal y tardía [36,55,56], iv) cicatriz central que se observa mejor en la RM (hipointensa en las imágenes con ponderación T1 previas al contraste, muy hiperintensa en las imágenes con ponderación T2, y que pasa a ser hiperintensa en la fase tardía con el empleo de

medios de contraste de RM extracelulares, debido a la acumulación del medio de contraste en el tejido fibroso [57,58]) y v) ausencia de cápsula, con contornos a menudo lobulados. El diagnóstico de la HNF se basa en una combinación de estas características de imagen, pero ninguna de ellas es completamente específica de la HNF. En la RM con ponderación de difusión, la HNF puede tener un aspecto hiperintenso en valores de b elevados que corresponden a una restricción de difusión leve. No obstante, los valores de CDA suelen ser próximos a los del hígado [59].

La RM es la exploración de imagen que tiene mayor sensibilidad, en comparación con la ecografía y la TC, y su especificidad para el diagnóstico de la HNF es de casi un 100%. Sin embargo, su sensibilidad es inferior (70–80%), sobre todo en las HNF pequeñas en las que con frecuencia no se da la cicatriz central. Cuando no se observan todas las características, el empleo combinado de CEUS y RM es lo que proporciona la máxima exactitud diagnóstica [60]. La CEUS es más exacta que la RM en las HNF de menos de 3 cm, mientras que en las HNF de mayor tamaño ocurre lo contrario [61,62].

Pueden usarse medios de contraste de RM hepatobiliar para resaltar el origen hepatocelular de las lesiones. La mayor parte de las HNF son isointensas o hiperintensas en la fase hepatobiliar, y algunas de ellas muestran un reborde de acentuación del contraste [63,64]. Con el empleo de medios de contraste de RM hepatobiliar, la sensibilidad para el diagnóstico de la HNF ha aumentado hasta niveles del 90%. Según cuál sea la intensidad de la lesión en la fase hepatobiliar, la sensibilidad y especificidad para diferenciar la HNF del AHC con la RM con GD-BOPTA o ácido gadoxético es de un 92–96,9% y un 91–100%, respectivamente [63,65,66]. Un reciente metaanálisis ha confirmado la elevada exactitud diagnóstica de las imágenes de RM con contraste de ácido gadoxético

en la fase hepatobiliar, para el diagnóstico de la HNF frente al AHC; sin embargo, los autores resaltaron el hecho de que los estudios existentes eran pocos, heterogéneos y con un riesgo elevado de sesgo [67].

De entre las atipias observadas en las HNF, una de las más frecuentes es la de la HNF esteatósica, que puede simular un AHC. La HNF esteatósica parece observarse con más frecuencia en los pacientes con esteatosis hepática. El diagnóstico de la HNF esteatósica puede establecerse en las exploraciones de imagen con una especificidad muy alta, siempre que en la lesión se observen todos los signos típicos del diagnóstico por la imagen [48]. Otros signos atípicos son la hiperintensidad de señal en las imágenes con ponderación T2, la pseudocápsula que puede simular una cápsula verdadera, y el lavado. En los casos atípicos en las exploraciones de imagen, está indicada la biopsia hepática.

Tratamiento

La evidencia existente es insuficiente para poder respaldar o rechazar la cirugía electiva para la HNF [68], pero en ausencia de síntomas y dada la rareza de las complicaciones, se recomienda un abordaje conservador. Hay una mala correlación entre la HNF y los síntomas, por lo que, incluso en el caso de que haya síntomas, rara vez está indicado un tratamiento. El tratamiento tan solo se aplica en casos excepcionales (por ejemplo, lesiones pedunculadas, expansivas, exofíticas), y el método de elección es la resección. Los tratamientos no quirúrgicos deben reservarse para los pacientes cuyo estado no permite una resección [69-73].

Cuando hay un diagnóstico en firme y el paciente está asintomático, no son necesarias exploraciones de imagen de seguimiento, y el paciente puede ser dado de alta, tal como se resume en la Figura 3. No hay ningún dato que indique que la suspensión de los anticonceptivos orales y el seguimiento durante el embarazo sean necesarios. Si el diagnóstico de HNF no se ha establecido en firme con las exploraciones de imagen, o si el paciente presenta síntomas (relacionados con dolor o compresión), se le debe remitir a un EMD de tumores hepáticos benignos.

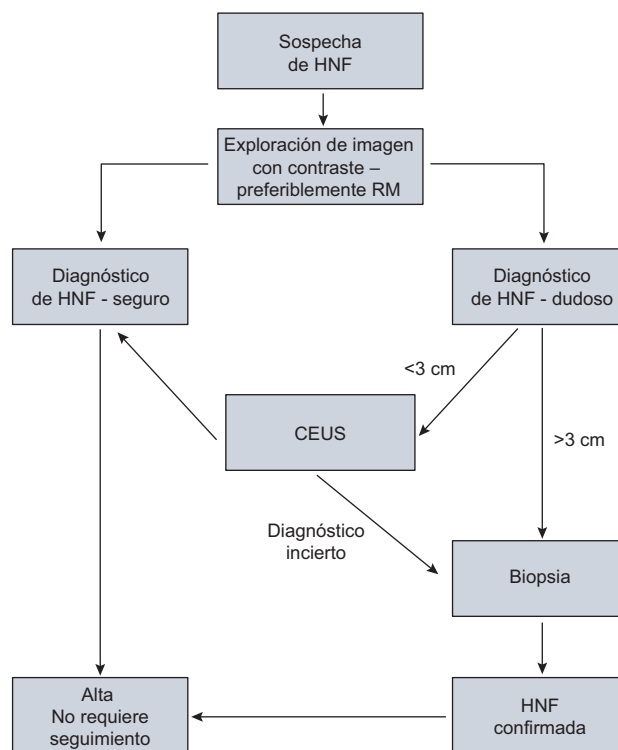


Figura 3. Diagrama de flujo del manejo de la HNF; las modalidades de diagnóstico por la imagen pueden incluir las siguientes: ecografía, CEUS, TC con contraste y RM con contraste. Para las lesiones grandes (> 3 cm), la sensibilidad de la RM es muy buena. Diferentes modalidades de diagnóstico por la imagen pueden ser complementarias y, para las lesiones de < 3 cm, en las que la sensibilidad y la certidumbre pueden ser menores, se recomienda el uso de una segunda modalidad de diagnóstico por la imagen, como la CEUS. En el caso de que continúe habiendo dudas con el empleo de dos modalidades de diagnóstico por la imagen, el paciente debe ser remitido a un centro especializado, en donde puede plantearse la posible conveniencia de una biopsia percutánea o por resección.

Adenoma hepatocelular

Epidemiología y etiología

Los datos de incidencia y prevalencia del AHC no están bien establecidos, si bien la prevalencia descrita es de entre el 0,001% y el 0,004% [74,75]. El AHC es aproximadamente 10 veces menos frecuente que la HNF [75,76] y se diagnostica a menudo en mujeres de 35-40 años, con una proporción descrita de mujeres respecto a los varones de 10:1. Varios estudios han respaldado el posible papel de las hormonas sexuales en la aparición del AHC. Se ha supuesto que, en las mujeres que toman anticonceptivos orales a largo plazo se produce un aumento de 30-40 veces en la incidencia de AHC [9,77]. La relación entre los anticonceptivos orales y el aumento del riesgo de AHC en las mujeres se vio reforzada más tarde por la demostración de un cociente de riesgos relacionado con la dosis y la observación de una regresión tumoral ocasional al retirar estos fármacos [78-80]. Es de destacar que la incidencia del AHC ha aumentado en los varones [80] de manera asociada al aumento del uso de sustancias anabolizantes en relación con el deporte [81,82] o tras el empleo de esteroides androgénicos anabolizantes en los culturistas [83]. Los AHC se asocian al empleo de un tratamiento con esteroides androgénicos para la anemia aplásica [84] o la hemoglobinuria paroxística nocturna [85]. Se han descrito casos esporádicos de AHC en pacientes con elevación de

Hiperplasia nodular focal

- Las técnicas de CEUS, TC o RM permiten diagnosticar la HNF con una especificidad de casi un 100% cuando se observan de forma combinada las características típicas en las exploraciones de imagen (**nivel de evidencia II-2, grado de la recomendación 1**)
- La RM es la técnica que tiene, globalmente, un mayor rendimiento diagnóstico. La máxima exactitud diagnóstica de la CEUS se alcanza en la HNF de menos de 3 cm (**nivel de evidencia II-2, grado de la recomendación 1**)
- Ante una lesión con unas características típicas de la HNF, no es necesario un seguimiento, a menos que haya una hepatopatía vascular subyacente (**nivel de evidencia III; grado de la recomendación 2**)
- No se recomienda el tratamiento (**nivel de evidencia II-3, grado de la recomendación 2**)
- Si los resultados de las exploraciones de imagen son atípicos, o si el paciente es sintomático, se le debe remitir a un EMD de tumores hepáticos benignos (**nivel de evidencia III; grado de la recomendación 1**)

Guías de práctica clínica

Los niveles de andrógenos producidos de forma endógena [86-88] o con un desequilibrio de hormonas sexuales (por ejemplo, ovario poliquístico, síndrome de Klinefelter) [86,88]. El reciente aumento de la prevalencia del AHC se asocia de manera apreciable con la elevación de la prevalencia de la obesidad y del síndrome metabólico [89-93]. Entre las asociaciones más infrecuentes que tienen consecuencias para el tratamiento se encuentran las del AHC familiar asociado a la diabetes de inicio en la madurez de tipo 3 (MODY3), la sobrecarga de hierro relacionada con la beta-talasemia o la hemocromatosis [94-97], el síndrome de McCune Albright [98], así como la enfermedad de almacenamiento de glucógeno de tipo I, III y IV [99]. En las enfermedades de almacenamiento de glucógeno, el riesgo de AHC a lo largo de la vida es especialmente elevado. Los tumores aparecen con frecuencia durante la segunda o la tercera décadas de la vida, y casi la mitad se clasifican como adenomas inflamatorios (AHC-I). No se ha observado ningún AHC con inactivación del factor nuclear hepatocitario 1 α (HNF-1 α) (AHC-H). Las guías clínicas recomiendan la realización anual de una ecografía abdominal entre los 0 y 10 años y cada dos años a partir de los 10 años. Se ha observado una reducción del tamaño y/o el número de AHC tras un control metabólico óptimo [100-103].

Fiopatología, evolución natural y anatomía patológica

Los AHC engloban diversos tipos de proliferaciones hepatocelulares benignas clonales, que incluyen varios subgrupos moleculares. Estos se asocian a características morfológicas específicas y riesgos significativos de complicaciones, en su mayor parte de hemorragia y transformación maligna [104-105]. Los AHC suelen ser lesiones solitarias, a veces pedunculadas, y de tamaño diverso. El tamaño oscila entre unos milímetros y 30 cm. Con frecuencia se observan vasos sanguíneos subcapsulares grandes en el examen macroscópico. En los cortes, el tumor está bien delimitado, a veces encapsulado, tiene un aspecto carnoso y muestra un color entre blanco y marrón. Los AHC pueden presentar áreas heterogéneas de necrosis y/o hemorragia. Histológicamente, el AHC consiste en una proliferación de hepatocitos benignos dispuestos con un patrón trabecular. Generalmente se observan vasos sanguíneos finos por todo el tumor.

A diferencia de lo que ocurre en otras lesiones hepáticas benignas, los AHC tienen un potencial de sangrado y de transformación maligna [106,107]. En casi todos los casos de ruptura espontánea o de hemorragia, la lesión tienen \geq 5 cm [108], aunque los adenomas exofíticos (incluso los de menor tamaño) se asocian a un riesgo superior [109]. La transformación maligna es relativamente infrecuente, pero es más común en los AHC con mutaciones activadoras de la β -catenina [104,110] mientras que los AHC con mutación de HNF-1 α rara vez sufren una transformación maligna [111,112]. La clasificación molecular de los AHC se resume detalladamente a continuación. Desde un punto de vista práctico, el curso clínico de los AHC diagnosticados en las mujeres es con frecuencia más benigno, mientras que los AHC diagnosticados en los varones tienen una incidencia significativamente superior de transformación maligna [113], lo cual refleja, al menos en parte, las diferencias existentes en los subtipos moleculares de varones y mujeres [114].

Clasificación molecular de los AHC

Mediante el análisis genómico, hasta el momento se han identificado claramente tres subtipos moleculares principales de AHC, y hay una cuarta clase no caracterizada en la actualidad.

1. *AHC inactivados para HNF-1 α (AHC-H), que constituyen un 30% a 40% de los AHC.*

Los AHC-H se definen por la inactivación del HNF-1 α , un factor de transcripción que interviene en el control de la diferenciación y el metabolismo de los hepatocitos [104,115]. En los AHC-H, las mutaciones del HNF-1 α son somáticas en la mayor parte de los casos, mientras que se observan mutaciones de la línea germinal en pacientes con adenomatosis y diabetes MODY3, que pueden darse en un contexto familiar [115-117]. Desde un punto de vista morfológico, los AHC-H se caracterizan por una esteatosis prominente [104], que generalmente es de gran intensidad. Sin embargo, la esteatosis puede ser leve en algunos AHC-H y significativa en otros subgrupos de AHC-H, sobre todo en los inflamatorios (AHC-I). La característica distintiva de los AHC-H es la ausencia de expresión en los hepatocitos tumorales de los genes controlados por el HNF-1 α , entre ellos la proteína transportadora de ácidos grasos hepáticos (LFABP), lo cual contrasta con la alta expresión observada en los hepatocitos no tumorales [104,118].

2. *Adenomas inflamatorios (AHC-I), que suponen un 40% a 55% de los AHC.*

Los AHC-I constituyen un subgrupo heterogéneo de AHC por lo que respecta a la diversidad de mutaciones génicas, aunque todas las mutaciones descritas dan lugar a la activación de la vía de JAK/STAT [119]. De hecho, se han identificado mutaciones de gp130 (*IL6ST*), *FRK*, *STAT3*, *GNAS* y *JAK1* en alrededor de un 65%, 10%, 5%, 5% y 2% de los AHC-I, respectivamente [98,120-122]. Casi todas estas mutaciones son mutuamente excluyentes. Los AHC-I se observan con más frecuencia en los pacientes con obesidad y/o síndrome metabólico, así como en el contexto de un consumo de alcohol elevado. El síndrome inflamatorio sistémico, que se pone de manifiesto por un aumento de los niveles de séricos de proteína C reactiva (PCR) y de fibrinógeno, puede presentar una regresión tras la extirpación del AHC. Desde el punto de vista morfológico, los AHC-I, que fueron descritos inicialmente como una "forma telangiectásica de HNF" y se reclasificaron luego como "AHC telangiectásicos", se caracterizan por la presencia de agrupaciones de pequeñas arterias rodeadas por una matriz extracelular e infiltrados inflamatorios asociados a focos de dilatación sinusoidal. En los exámenes de inmunohistoquímica, los hepatocitos muestran una expresión citoplásmica de amiloide A sérico (SAA) y PCR, dos proteínas de la fase aguda de la inflamación inducidas por la activación del STAT3. La inmunotinción de PCR parece ser más sensible pero menos específica, puesto que los hepatocitos no tumorales pueden ser positivos en el hígado adyacente normal. Como se ha mencionado antes, los AHC-I pueden mostrar un cierto grado de esteatosis y también las características de los AHC- β asociadas a mutaciones adicionales de β -catenina.

3. *AHC con activación de β -catenina (AHC- β), que constituyen un 10% a 20% de los AHC.*

Los AHC- β se definen por la activación de la β -catenina en el interior de los tumores. Las mutaciones del gen de la β -catenina (*CTNNB1*) se localizaron inicialmente en forma de puntos calientes en el exón 3 y más recientemente en los exones 7 y 8 [104,122,123]. Aunque las mutaciones de la β -catenina excluyen las mutaciones de HNF-1 α , pueden combinarse con una mutación activadora de JAK/STAT que define el subgrupo de los AHC-I; y hasta un 50% de los AHC- β son también inflamatorios [119,120,122]. Los AHC- β están sobrerrepresentados en los varones y muestran un riesgo superior de transformación maligna.

Tabla 2. Características clave de los AHC según su subtipo molecular.

Características típicas				
Alteraciones genéticas	Anatomía patológica	IHC	Clínica	RM**
Mutaciones de <i>HNF1-A</i> (30-40%)	Esteatosis extensa	LFABP negativa	Adenomatosis, MODY3	Pérdida de señal difusa y homogénea en T1 en la fase opuesta
Inflamatorio <i>Gp130</i> (65%), <i>GNAS</i> (5%), <i>STAT3</i> (5%), <i>FRK</i> (10%), <i>JAK1</i> (2%)	Infiltración inflamatoria Agrupaciones de vasos sanguíneos Dilatación sinusoidal	LFABP positiva SAA (± PCR) positiva	Obesidad Consumo de alcohol	Hiperintensidad fuerte en T2 y captación de contraste persistente en la fase tardía con el empleo de medios de contraste de RM
Mutaciones de β -catenina* exón 3 (5-10%)	Atipias celulares Formaciones pseudoglandulares Colestasis	LFABP positiva GS positiva (difuso) β -catenina nuclear positiva	Varones Uso de andrógenos Aumento del riesgo de CHC	Sin características específicas. A menudo heterogéneo en T1 y T2. Ausencia de pérdida de señal en T1 en la fase opuesta
Mutaciones de β -catenina exones 7-8 (5-10%)	Ausencia de características típicas o fenotipo inflamatorio	GS positiva (leve y moteada) β -catenina nuclear negativa		Sin características específicas
No clasificado (5-10%)	Ninguna	LFABP positiva SAA/PCR negativa β -catenina nuclear negativa		Sin características específicas

* 50% de los AHC con mutación de la β -catenina muestran también un fenotipo inflamatorio.

** Con el empleo de medios de contraste de RM específicos hepáticos y secuencias hepatobiliares, la mayor parte de los AHC muestran una hipointensidad. Sin embargo, son isointensos o hiperintensos en esas secuencias y parecen corresponder principalmente a un AHC inflamatorio. El Gd-BOPA brinda la posibilidad de evaluar tanto la fase tardía como la hepatobiliar.

PCR, proteína C reactiva; GS, glutamina sintasa; IHC, inmunohistoquímica; LFABP, proteína transportadora de ácidos grasos hepáticos; SAA, amiloide A en suero.

Guías de práctica clínica

na en carcinomas hepatocelulares (CHC). Desde el punto de vista morfológico, los AHC- β se caracterizan por la presencia de atipias celulares, formaciones pseudoglandulares y colestasis. Los hepatocitos tumorales muestran un perfil inmunofenotípico específico, que incluye una positividad para GS (una diana de la β -catenina) difusa y generalmente intensa, así como una expresión nuclear de β -catenina. Aunque ambos marcadores tienen una muy buena especificidad para las mutaciones de la β -catenina, su sensibilidad es insuficiente, sobre todo para la expresión de la β -catenina como biomarcador, ya que puede haber muy pocos núcleos positivos para β -catenina [104]. Más recientemente, el análisis de secuenciación de exomas ha identificado mutaciones adicionales de la β -catenina en los exones 7 y 8 en AHC que anteriormente se habían considerado de subgrupos inflamatorios o no clasificados [122]. Estas mutaciones fueron mutuamente excluyentes respecto a las del HNF-1 α pero también respecto a las mutaciones de β -catenina del exón 3. Desde un punto de vista morfológico, estos AHC pueden no tener propiedades destacables o mostrar características de los AHC-I cuando se asocian a una activación de JAK/STAT. No se asocian a un aumento del riesgo de transformación maligna. En el examen de inmunohistoquímica, los hepatocitos tumorales presentan una positividad de GS moteada y débil, sin ninguna tinción nuclear de β -catenina.

- AHC no clasificados, que suponen un 5% a 10% de los AHC. Un pequeño subgrupo de AHC no muestra características morfológicas específicas ni tiene ninguna de las mutaciones génicas antes descritas.

La clasificación molecular de los AHC ha contribuido de forma importante a mejorar el conocimiento de las vías oncogénicas que intervienen en la tumorigénesis hepática. Aunque el tamaño de los AHC, con el umbral de relevancia aceptado clínicamente de 5cm, está correlacionado con el riesgo de complicaciones (tanto de

sangrado como de aparición de un CHC), la determinación del subtipo molecular muestra una intensa asociación con el riesgo de transformación maligna a un CHC. De entre los diferentes subgrupos, los AHC- β son los que muestran el mayor riesgo de transformación maligna, incluidos los que tienen un fenotipo doble de β -catenina e inflamatorio. Dado que los AHC- β se dan en mayor medida en pacientes varones, esto podría explicar al menos en parte el riesgo elevado de transformación maligna que se describe en el sexo masculino. En la actualidad, los métodos de análisis molecular de los AHC no son lo suficientemente sensibles para poder ser aplicables de manera general. Sin embargo, estos datos moleculares han abierto el camino a la evaluación anatomopatológica sistemática de los AHC, que incluye ahora la inmunotinción con una combinación de anticuerpos (LFABP, GS, β -catenina, SAA/PCR) que permite determinar el subtipo de la mayoría de los AHC. Actualmente no se sabe si el riesgo de hemorragia o de transformación maligna atribuido a la activación de la β -catenina en los AHC es independiente de los factores de riesgo clínicos identificados (sexo, tamaño, rapidez de cambio). Así pues, no está justificado recomendar la histopatología ni la determinación del subtipo molecular de los AHC en la práctica clínica habitual. Cuando se acumulen nuevas evidencias y mejoren los métodos en relación con el riesgo y la sensibilidad, es posible que cambie esta situación.

Exploraciones de imagen y diagnóstico

En las exploraciones de diagnóstico por la imagen, los AHC no son ya una entidad específica uniforme y las características de imagen reflejan los diversos subtipos tumorales. Dado que las características anatomopatológicas más notables son la presencia de grasa o de un componente telangiectásico, las exploraciones de imagen deben ser sensibles a la grasa y deben utilizar medios de contraste para buscar espacios vasculares dilatados. Las exploraciones de CEUS, TC o RM permiten detectar espacios vasculares dilatados.

Guías de práctica clínica

En la CEUS, los AHC muestran generalmente una captación del contraste homogénea en la fase arterial, y es característica la repleción centrípeta completa y rápida. En la fase venosa portal inicial, suelen pasar a ser isoecogénicos o, más raramente, continúan siendo ligeramente hiperecogénicos. La CEUS permite diferenciar los AHC de las HNF, dada la ausencia de un patrón central en radios de rueda en los AHC, pero no es lo bastante exacta como para determinar el subtipo de AHC [124].

Los AHC con inactivación de HNF-1 α se caracterizan por la presencia de una intensa esteatosis en el examen anatomopatológico. En la RM tienen un aspecto homogéneo y presentan una señal variable en las secuencias T2: por lo general ligeramente hiperintenso en la secuencia sin supresión de la grasa e isointenso o hipointenso en la secuencia con ponderación T2 y supresión de la grasa. La observación más notable es una pérdida de señal difusa y homogénea con las secuencias con ponderación T1 y desplazamiento químico [125,126]. En general, son moderadamente hipervasculares y a menudo muestran un lavado en la fase portal y/o tardía con el empleo de medios de contraste de RM extravasculares. Con la RM con ponderación de difusión y valores b altos, son también isointensos o moderadamente hiperintensos. Al utilizar la pérdida de señal difusa y homogénea en las secuencias con ponderación T1 con desplazamiento químico, la sensibilidad de la RM oscila entre el 87% y el 91% y la especificidad es de un 89% a un 100% en el diagnóstico de los AHC con inactivación de HNF-1 α [125,126]. Las dos series mencionadas han incluido tan solo adenomas hepatocelulares con 50 y 44 casos, respectivamente.

Los AHC inflamatorios se caracterizan en la RM por su carácter telangiectásico. Muestran una señal hiperintensa fuerte en las imágenes con ponderación T2 (igual de fuerte que la señal del bazo), que puede ser difusa o en una banda en forma de anillo en la periferia de la lesión y define un signo del atolón [111,125,126]. En las secuencias con ponderación T1, la intensidad de señal de la lesión varía entre isointensa e hiperintensa. Cuando la hay, la hiperintensidad persiste en las secuencias con supresión de grasa y de fase opuesta. Son marcadamente hipervasculares y muestran una captación de contraste persistente en la fase tardía con el empleo de medios de contraste de RM extracelulares. Con el empleo de los dos signos de imagen más notables (hiperseñal fuerte en las imágenes de RM con ponderación T2 y captación de contraste persistente en la fase tardía), la sensibilidad de la RM oscila entre el 85% y el 88% y la especificidad va del 88% al 100% en el diagnóstico de los AHC inflamatorios con el empleo de medios de contraste extracelulares [125,126]. Los AHC inflamatorios pueden contener a veces grasa pero la pérdida de intensidad de señal en las secuencias con ponderación T1 con desplazamiento químico es heterogénea y moderada. En estudios recientes se ha demostrado que casi la mitad de los AHC inflamatorios son isointensos o hiperintensos en la fase hepatobiliar de la RM, con el empleo de Gd-BOPTA o de ácido gadoxético, y simulan una HNF [122,127-129]. El estudio de Ba-Ssalamah et al. muestra una sensibilidad y especificidad para los AHC del subtipo inflamatorio del 80,9% y 77,3% con el empleo de ácido gadoxético, respectivamente, lo cual está por debajo de lo descrito con los medios de contraste de RM extracelulares.

Los otros dos subtipos son menos característicos en las exploraciones de imagen y no pueden diferenciarse del CHC. Puede diagnosticarse un AHC del tipo de β -catenina si el carácter básico de la lesión es de hiperintensidad heterogénea en las secuencias con ponderación T2 y de hipointensidad en las secuencias con ponderación T1, con una cicatriz central pero sin pérdida de señal en las secuencias con desplazamiento químico. En las imágenes obtenidas con contraste, las lesiones muestran una intensificación

arterial y pueden presentar una persistencia o una disminución de la intensidad de señal en la fase venosa portal [129]. En el estudio de Ba-Ssalamah et al., cinco de los seis AHC de β -catenina mostraron una retención del ácido gadoxético en la fase hepatobiliar. Luego, la retención del ácido gadoxético se ha observado tanto en AHC inflamatorios como en AHC de β -catenina y se ha relacionado con una expresión equívoca o aumentada del transportador biliar OATP1B1/B3 [129].

Al igual que ocurre con otros tumores hepatocelulares, los AHC no clasificados tienen una intensa captación de contraste arterial y luego no muestran ninguna captación tardía tras la inyección de gadolinio. Hasta el momento no se han propuesto aspectos de imagen característicos para los AHC no clasificados. De manera similar a lo que ocurre con otros subtipos, se han observado también componentes hemorrágicos [107,121].

Aunque la determinación de los subtipos de RM parece prometedora y se utiliza de forma habitual en algunos centros especializados, en futuros estudios se definirá y validará la utilidad clínica más generalizada de los medios de contraste de RM hepatobiliarios.

En la Tabla 2 se resumen las características clave de los AHC en función de su subtipo molecular.

Tratamiento

Dado que en los AHC existe un potencial de sangrado y de transformación maligna, en su diagnóstico, evaluación inicial y plan de seguimiento acordado (que se resumen en la Figura 4) debe intervenir siempre un EMD especializado en tumores hepáticos benignos. En el examen de diagnóstico por la imagen inicial, es importante registrar el tamaño del AHC, así como su carácter exofítico si lo hay, dadas las asociaciones observadas de la hemorragia con el tamaño \geq 5 cm y con la protrusión exofítica [108,109]. Sin embargo, sea cual sea su tamaño, se recomienda una resección o un tratamiento curativo para todos los AHC diagnosticados en los varones, dada la incidencia significativamente superior de transformación maligna que se da en ellos [113]. En las mujeres, los AHC de menos de 5 cm en el examen inicial rara vez sufren una ruptura [130] y la transformación maligna es menos frecuente. En las mujeres, se recomienda un cambio de estilo de vida que debe incluir dejar de tomar anticonceptivos orales y un control del peso corporal.

Ante un presunto AHC, se recomienda repetir la evaluación con RM con contraste al cabo de 6 meses. En un AHC con un tamaño persistentemente superior a 5 cm, o con un aumento del tamaño (\geq 20% del diámetro, según los criterios RECIST para tumores sólidos malignos [131]) debe considerarse la posible conveniencia de una resección o un tratamiento curativo (con independencia de cuál sea el subtipo molecular o histológico) dado el riesgo de hemorragia.

Puede contemplarse la realización de una biopsia en el contexto del EMD de tumores hepáticos benignos para descartar la existencia de una enfermedad maligna. Si se dispone de tejido obtenido con fines diagnósticos, se recomienda una intervención curativa en el caso de los AHC con mutación de β -catenina activada, sea cual sea su tamaño. En los AHC de < 5 cm del subtipo HNF-1 α , y en los que son inflamatorios o negativos para la activación de β -catenina en la biopsia, puede adoptarse un enfoque conservador. Estas lesiones pueden continuar aumentando de tamaño a lo largo del tiempo, a pesar del cambio de estilo de vida. Es aconsejable un seguimiento con técnicas de imagen cada 6 meses con objeto de establecer los patrones de crecimiento y vigilar la posible transformación maligna. No hay datos robustos sobre los

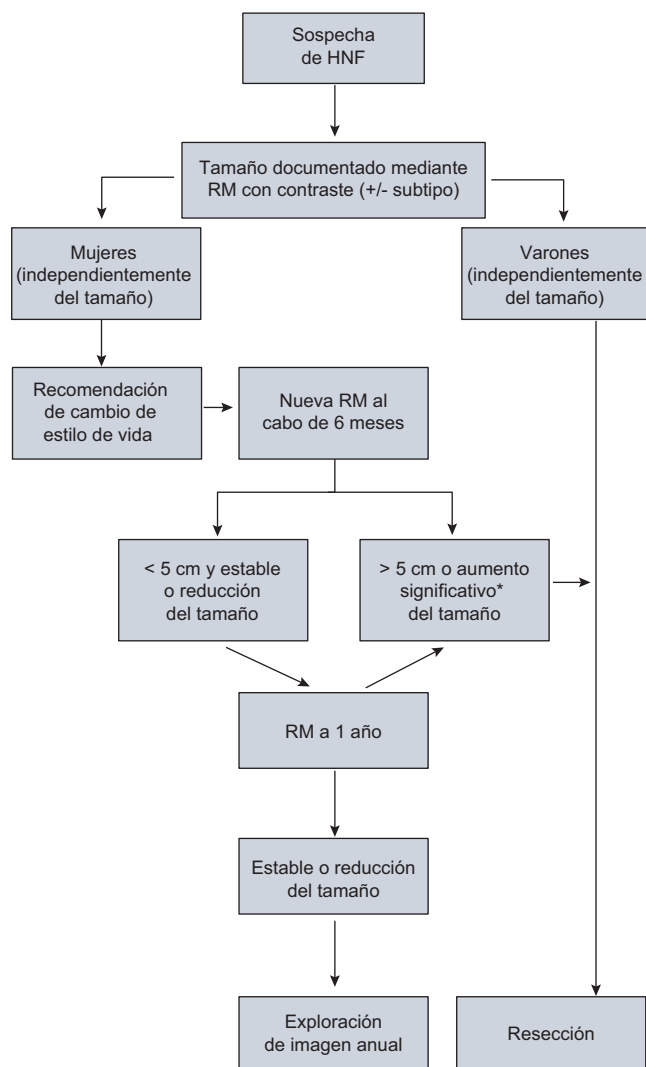


Figura 4. Manejo recomendado de un presunto AHC. Es necesaria una RM en la situación inicial para ayudar a confirmar el diagnóstico de AHC y caracterizarlo. En los varones, la resección es el tratamiento de elección. En las mujeres es apropiado un periodo de observación de 6 meses, después del cambio de estilo de vida. La resección está indicada en las lesiones que muestran de manera persistente un tamaño superior a los 5 cm o que aumentan de tamaño. En las lesiones más pequeñas, puede adoptarse un enfoque conservador con uso de exploraciones de diagnóstico por la imagen a intervalos. En los centros especializados en los que se utiliza la determinación del subtipo mediante RM, pueden ser preferibles intervalos de tiempo más prolongados entre las exploraciones de imagen para los AHC-H. La biopsia se reserva para los casos en los que el diagnóstico de AHC es incierto en las exploraciones de imagen y es preciso descartar un cáncer. * $\geq 20\%$ del diámetro.

plazos para poder definir una enfermedad estable. En las lesiones que se mantienen estables tras 12 meses, es aceptable un seguimiento anual. La ecografía tiene una relación coste-efectividad favorable y puede preferirse su empleo en las lesiones que se observan bien. En las lesiones estables o que disminuyen de tamaño al cabo de 5 años, puede proponerse un examen con técnicas de imagen cada dos años [132]. La determinación del subtipo de AHC no ha tenido todavía una repercusión en la práctica clínica general, aunque puede utilizarse en algunos centros especializados para respaldar el uso de intervalos de tiempo más largos entre las exploraciones de imagen de seguimiento, por ejemplo. Será necesaria una validación prospectiva de la determinación del subtipo

basada en las características observadas en las exploraciones de imagen antes de poder hacer una recomendación para su aplicación generalizada.

El tratamiento de primera línea recomendado es la resección de las lesiones de mayor tamaño (> 5 cm) o que aumentan de tamaño, con el objetivo de extirpar la totalidad del tumor y eliminar todo riesgo de transformación maligna. Las modalidades de tratamiento no quirúrgicas, como la embolización de las lesiones de mayor tamaño o la ablación de las más pequeñas, pueden utilizarse como alternativa a la resección, pero solamente serán el tratamiento de elección en los pacientes que no sean candidatos adecuados a una intervención quirúrgica. En las lesiones indeterminadas de menor tamaño, no se recomienda la ablación sin confirmación del diagnóstico. En estos casos, debe considerarse la posible conveniencia de una biopsia. A menudo se observan focos pequeños de hemorragia en el interior de los AHC que no constituyen una indicación para una intervención clínica [89] (serie de casos, nivel de evidencia 4). Si se produce una hemorragia clínicamente evidente, es apropiada la hospitalización para una observación estrecha y la realización de una TC con contraste. En los casos de hemorragia de carácter mayor, es apropiada la reanimación con productos hemoderivados y el traslado a un centro en el que pueda llevarse a cabo una embolización para el control del sangrado activo [133]. Posteriormente se continuará el estudio diagnóstico para descartar el cáncer y asegurar un seguimiento adecuado.

Un AHC en una mujer gestante requiere un seguimiento estricto, con el empleo de ecografías frecuentes (cada 6–12 semanas) para la vigilancia del tamaño. La coordinación con el equipo obstétrico es esencial si hay indicios de un aumento del tamaño de la lesión, con el consiguiente aumento del riesgo de ruptura [134]. En presencia de adenomas de < 5 cm que no sean exofíticos ni aumenten de tamaño, no hay datos que respalden la realización de una cesárea electiva, y puede optarse por el parto vaginal. En las lesiones que aumentan de tamaño, cabe considerar la embolización. Antes de las 24 semanas, puede preferirse la cirugía, sobre todo para las resecciones de menor tamaño situadas en la periferia de la anatomía hepática, ya que la exposición a radiación ionizante y el uso de medios de contraste intravenosos asociado a la embolización percutánea bajo guía radiológica pueden ser nocivos para el feto [135].

Adenoma hepatocelular

- La RM es superior a todas las demás modalidades de diagnóstico por la imagen y, dadas sus propiedades intrínsecas para detectar la grasa y los espacios vasculares brinda la oportunidad de determinar el subtipo de AHC hasta en el 80% de los casos (**nivel de evidencia II-2, grado de la recomendación 1**)
- La identificación positiva de un AHC de tipo HNF-1 α o un AHC inflamatorio puede hacerse con la RM con una especificidad > 90%. En cambio, la identificación de un AHC con activación de β -catenina y su distinción respecto al AHC no clasificado y al carcinoma hepatocelular no es posible con ninguna de las técnicas de diagnóstico por la imagen (**nivel de evidencia II-2, grado de la recomendación 1**)
- Las decisiones terapéuticas se basan en el sexo, el tamaño y el patrón de la progresión (**nivel de evidencia III; grado de la recomendación 2**)

- Tras el diagnóstico de un AHC, deben recomendarse cambios del estilo de vida como el abandono definitivo del uso de anticonceptivos orales, así como una reducción del peso (**nivel de evidencia II-2, grado de la recomendación 1**)
- Se recomienda la resección del AHC, sea cual sea su tamaño, en los varones y en todos los casos de mutación demostrada de la β -catenina (**nivel de evidencia II-3, grado de la recomendación 2**)
- En las mujeres, se recomienda un periodo de 6 meses de observación después del cambio de estilo de vida, y está indicada la resección en los nódulos de tamaño igual o superior a 5 cm y en los que continúan aumentando de tamaño (**nivel de evidencia II-3, grado de la recomendación 2**)
- En las mujeres, las lesiones de menos de 5 cm deben ser evaluadas de nuevo al cabo de 1 año, y luego deben realizarse nuevas exploraciones de imagen a intervalos anuales (**nivel de evidencia III; grado de la recomendación 2**)
- Un AHC con un sangrado que comporte inestabilidad hemodinámica debe ser objeto de embolización y la presencia de una lesión viable residual en un examen de imagen de seguimiento constituye una indicación para la resección (**nivel de evidencia III; grado de la recomendación 2**)

Abordaje del paciente con lesiones múltiples

En series retrospectivas de pacientes quirúrgicos, los AHC se manifestaron en forma de una enfermedad multinodular en hasta la mitad del total de casos, y se observó que ello era más frecuente en las mujeres que tomaban anticonceptivos orales y en los pacientes con manifestaciones del síndrome metabólico, mientras que era excepcionalmente poco común en los varones [89,91,110,136]. En una parte de los pacientes con AHC, se detectan una o varias lesiones que corresponden a clases diferentes, es decir, AHC, HNF o hemangiomas [90]. El término adenomatosis hepática, con el que en el pasado se designaba la presencia de más de 10 AHC [89] (serie de casos, nivel de evidencia 4), ha sido reemplazado ahora por la denominación de AHC múltiples (con lo que se reconoce el hecho de que la determinación precisa del número de AHC mediante las técnicas de diagnóstico por la imagen puede resultar difícil). En los pacientes con AHC generalizados que afectan a ambos lóbulos, se han hallado focos adenomatosos microscópicos que escapan a la detección radiológica en hasta un 20% de los hígados resecaos [89].

La forma de presentación clínica y el riesgo de hemorragia y de transformación maligna en los pacientes con AHC múltiples no difieren de lo observado en los pacientes con un solo AHC, y vienen dados por el tamaño del nódulo más grande más que por el número de nódulos [89,110]. Se ha descrito que se produce una regresión de la carga tumoral en hasta una tercera parte del total de pacientes que cumplen las recomendaciones en cuanto a cambios de estilo de vida (como dejar de tomar anticonceptivos orales o reducir el peso), mientras que la obesidad se asocia a la progresión del AHC [110]. Teniendo presentes estas dos cuestiones, recomendamos que el manejo de los pacientes con AHC múltiples se base en el tamaño del tumor más grande.

Los individuos con una enfermedad unilobular pueden ser tratados con una resección hepática. En los que tienen AHC más generalizados, la resección de los adenomas de mayor tamaño puede ser una opción [137]. Dado que a menudo resulta imposible resecar todos los tumores en los pacientes con AHC múltiples, se ha propuesto el trasplante hepático, pero este solamente debe contemplarse en los pacientes que tienen más de 10 lesiones y presentan una hepatopatía subyacente [138].

Tratamiento de las lesiones múltiples

- El tratamiento de los pacientes con AHC múltiples debe basarse en el tamaño del tumor más grande (**nivel de evidencia III; grado de la recomendación 2**)
- Cabría considerar la posibilidad de una resección hepática en la enfermedad unilobular y en los casos de AHC más generalizados, la resección de los adenomas de mayor tamaño puede ser una opción (**nivel de evidencia III; grado de la recomendación 2**)
- El trasplante hepático no se recomienda en los pacientes con AHC múltiples, pero podría contemplarse en individuos con una hepatopatía subyacente (**nivel de evidencia III; grado de la recomendación 2**)

Hiperplasia nodular regenerativa

La hiperplasia nodular regenerativa del hígado es una causa de hipertensión portal no cirrótica. Aunque la histología es “benigna”, la evolución clínica y el tratamiento difieren de los de las demás lesiones benignas consideradas en esta guía. La hiperplasia nodular regenerativa, sus características diagnósticas y su tratamiento se han revisado en otras publicaciones [139-143].

Conflictos de intereses

M. Colombo recibe apoyo económico de BMS y Gilead Science, es asesor de Merck, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead Science, Tibotec, Vertex, Janssen Cilag, Achillion, Lundbeck, GSK, GenSpera, Abbvie, AlfaWasserman, Jannerex y ha dictado conferencias patrocinadas por Tibotec, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead Science, Vertex, Merck, Janssen y Sanofi. Jessica Zucman-Rossi recibe apoyo económico de IntegraGen, es asesora de IntegraGen, Astellas, Celgene, Blueprint y Pfizer, y ha dictado conferencias patrocinadas por Bayer. A. Forner es asesor y ha dictado conferencias patrocinadas por Bayer Healthcare. J. Ijzermans, V. Paradis, H. Reeves y V. Vilgrain indican no tener nada que declarar respecto a financiación o conflictos de intereses en relación con este manuscrito.

Agradecimientos

Queremos dar las gracias a los revisores de esta Guía de Práctica Clínica por su tiempo y sus revisiones críticas: Carmen Ayuso, Peter Galle y Dominique Valla.

Bibliografía

- [1] International Working P. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995;22:983-993.
- [2] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.

- [3] Reddy KR, Schiff ER. Approach to a liver mass. *Semin Liver Dis* 1993;13:423–435.
- [4] Bahirwani R, Reddy KR. Review article: the evaluation of solitary liver masses. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:953–965.
- [5] Rungsinaporn K, Phaisakamas T. Frequency of abnormalities detected by upper abdominal ultrasound. *J Med Assoc Thai* 2008;91:1072–1075.
- [6] Horta G, Lopez M, Dotte A, Cordero J, Chesta C, Castro A, et al. Benign focal liver lesions detected by computed tomography: review of 1,184 examinations. *Rev Med Chil* 2015;143:197–202.
- [7] Gandolfi L, Leo P, Solmi L, Vitelli E, Verros G, Colecchia A. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. *Gut* 1991;32: 677–680.
- [8] Glinkova V, Shevah O, Boaz M, Levine A, Shirin H. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. *Gut* 2004;53:1352–1355.
- [9] Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1089: 228–236.
- [10] Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2001;112:851–862.
- [11] O'Rafferty C, O'Regan GM, Irvine AD, Smith OP. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach-Merritt phenomenon. *Br J Haematol* 2015;171:38–51.
- [12] Kim GE, Thung SN, Tsui WM, Ferrell LD. Hepatic cavernous hemangioma: underrecognized associated histologic features. *Liver Int* 2006;26:334–338.
- [13] Wakasugi M, Ueshima S, Tei M, Tori M, Yoshida K, Tsujimoto M, et al. Multiple hepatic sclerosing hemangioma mimicking metastatic liver tumor successfully treated by laparoscopic surgery: report of a case. *Int J Surg Case Rep* 2015;8C:137–140.
- [14] Quaia E, Bertolotto M, Dalla Palma L. Characterization of liver hemangiomas with pulse inversion harmonic imaging. *Eur Radiol* 2002;12: 537–544.
- [15] Itai Y, Ohtomo K, Furui S, Yamauchi T, Minami M, Yashiro N. Noninvasive diagnosis of small cavernous hemangioma of the liver: advantage of MRI. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:1195–1199.
- [16] Stark DD, Felder RC, Wittenberg J, Saini S, Butch RJ, White ME, et al. Magnetic resonance imaging of cavernous hemangioma of the liver: tissue-specific characterization. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:213–222.
- [17] Semelka RC, Brown ED, Ascher SM, Patt RH, Bagley AS, Li W, et al. Hepatic hemangiomas: a multi-institutional study of appearance on T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo MR images. *Radiology* 1994;192:401–406.
- [18] Doo KW, Lee CH, Choi JW, Lee J, Kim KA, Park CM. "Pseudo washout" sign in high-flow hepatic hemangioma on gadoxetic acid contrast-enhanced MRI mimicking hypervascular tumor. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193: W490–W496.
- [19] Danet IM, Semelka RC, Braga L, Armao D, Woosley JT. Giant hemangioma of the liver: MR imaging characteristics in 24 patients. *Magn Reson Imaging* 2003;21:95–101.
- [20] Coumbaras M, Wendum D, Monnier-Cholley L, Dahan H, Tubiana JM, Arrive L. CT and MR imaging features of pathologically proven atypical giant hemangiomas of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1457–1463.
- [21] Hanafusa K, Ohashi I, Himeno Y, Suzuki S, Shibuya H. Hepatic hemangioma: findings with two-phase CT. *Radiology* 1995;196:465–469.
- [22] Gupta RT, Marin D, Boll DT, Husarik DB, Davis DE, Feuerlein S, et al. Hepatic hemangiomas: difference in enhancement pattern on 3T MR imaging with gadobenate dimeglumine versus gadoxetate disodium. *Eur J Radiol* 2012;81:2457–2462.
- [23] Caldironi MW, Mazzucco M, Aldinio MT, Paccagnella D, Zani S, Pontini F, et al. Echo-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of hepatic angioma. A report on 114 cases. *Minerva Chir* 1998;53:505–509.
- [24] Hasan HY, Hinshaw JL, Borman EJ, Gegios A, Levenson G, Winslow ER. Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during long-term follow-up. *JAMA Surg* 2014;149:1266–1271.
- [25] Groeschl RT, Riggle KM, Quebbeman EJ, Christians KK, Turaga KK, Tsai S, et al. Hepatectomy for hemangioma; safe, but is it successful? *Hepatogastroenterology* 2014;61:2009–2013.
- [26] Miura JT, Amini A, Schmockler R, Nichols S, Sukato D, Winslow ER, et al. Surgical management of hepatic hemangiomas: a multi-institutional experience. *HPB (Oxford)* 2014;16:924–928.
- [27] Ebina Y, Hazama R, Nishimoto M, Tanimura K, Miyahara Y, Morizane M, et al. Resection of giant liver hemangioma in a pregnant woman with coagulopathy: case report and literature review. *J Prenatal Med* 2011;5: 93–96.
- [28] Giuliante F, Ardito F, Vellone M, Giordano M, Ranucci G, Piccoli M, et al. Reappraisal of surgical indications and approach for liver hemangioma: single-center experience on 74 patients. *Am J Surg* 2011;201:741–748.
- [29] Ryan C, Price V, John P, Mahant S, Baruchel S, Brandao L, et al. Kasabach-Merritt phenomenon: a single centre experience. *Eur J Haematol* 2010;84: 97–104.
- [30] Wang P, Zhou W, Tao L, Zhao N, Chen XW. Clinical analysis of Kasabach-Merritt syndrome in 17 neonates. *BMC Pediatr* 2014;14:146.
- [31] Tlougan BE, Lee MT, Drolet BA, Frieden IJ, Adams DM, Garzon MC. Medical management of tumors associated with Kasabach-Merritt phenomenon: an expert survey. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:618–622.
- [32] Longeville JH, de la Hall P, Dolan P, Holt AW, Lillie PE, Williams JA, et al. Treatment of a giant haemangioma of the liver with Kasabach-Merritt syndrome by orthotopic liver transplant a case report. *HPB Surg* 1997;10: 159–162.
- [33] Toro A, Mahfouz AE, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Loria F, et al. What is changing in indications and treatment of hepatic hemangiomas. A review. *Ann Hepatol* 2014;13:327–339.
- [34] Rubin RA, Mitchell DG. Evaluation of the solid hepatic mass. *Med Clin North Am* 1996;80:907–928.
- [35] Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K. American College of G. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1328–1347, quiz 1348.
- [36] Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Blachar A, Peterson MS, Thaete L. Focal nodular hyperplasia: CT findings with emphasis on multiphasic helical CT in 78 patients. *Radiology* 2001;219:61–68.
- [37] Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 1999;23: 1441–1454.
- [38] Vilgrain V, Uzan F, Brancatelli G, Federle MP, Zappa M, Menu Y. Prevalence of hepatic hemangioma in patients with focal nodular hyperplasia: MR imaging analysis. *Radiology* 2003;229:75–79.
- [39] Laurent C, Trillaud H, Lepreux S, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Association of adenoma and focal nodular hyperplasia: experience of a single French academic center. *Comp Hepatol* 2003;2:6.
- [40] Bioulac-Sage P, Cubel G, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Revisiting the pathology of resected benign hepatocellular nodules using new immunohistochemical markers. *Semin Liver Dis* 2011;31:91–103.
- [41] Buscarini E, Danesino C, Plauchou H, de Fazio C, Olivieri C, Brambilla G, et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol* 2004;30: 1089–1097.
- [42] Bouyn CI, Leclere J, Raimondo G, Le Pointe HD, Couanet D, Valteau-Couanet D, et al. Hepatic focal nodular hyperplasia in children previously treated for a solid tumor. Incidence, risk factors, and outcome. *Cancer* 2003;97: 3107–3113.
- [43] Rifai K, Mix H, Krusche S, Potthoff A, Manns MP, Gebel MJ. No evidence of substantial growth progression or complications of large focal nodular hyperplasia during pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:88–92.
- [44] D'Halluin V, Vilgrain V, Pelletier G, Rocher L, Belghiti J, Erlinger S, et al. Natural history of focal nodular hyperplasia. A retrospective study of 44 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:1008–1010.
- [45] Ramirez-Fuentes C, Marti-Bonmati L, Torregrosa A, Del Val A, Martinez C. Variations in the size of focal nodular hyperplasia on magnetic resonance imaging. *Radiologia* 2013;55:499–504.
- [46] Paradis V, Benzekri A, Dargere D, Bieche I, Laurendeau I, Vilgrain V, et al. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology* 2004;126:1323–1329.
- [47] Perrakis A, Demir R, Muller V, Mulsow J, Aydin U, Alibek S, et al. Management of the focal nodular hyperplasia of the liver: evaluation of the surgical treatment comparing with observation only. *Am J Surg* 2012;204:689–696.
- [48] Ronot M, Paradis V, Duran R, Kerbaol A, Vullierme MP, Belghiti J, et al. MR findings of steatotic focal nodular hyperplasia and comparison with other fatty tumours. *Eur Radiol* 2013;23:914–923.
- [49] Rebouissou S, Couchy C, Libbrecht L, Balabaud C, Imbeaud S, Auffray C, et al. The beta-catenin pathway is activated in focal nodular hyperplasia but not in cirrhotic FNH-like nodules. *J Hepatol* 2008;49:61–71.
- [50] Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol* 2008;48:163–170.
- [51] Bioulac-Sage P, Laumonier H, Rullier A, Cubel G, Laurent C, Zucman-Rossi J, et al. Over-expression of glutamine synthetase in focal nodular hyperplasia:

- a novel easy diagnostic tool in surgical pathology. *Liver Int* 2009;29:459-465.
- [52] Sempoux C, Paradis V, Komuta M, Wee A, Calderaro J, Balabaud C, et al. Hepatocellular nodules expressing markers of hepatocellular adenomas in Budd-Chiari syndrome and other rare hepatic vascular disorders. *J Hepatol* 2015;63:1173-1180.
- [53] Vilgrain V, Flejou JF, Arrive L, Belghiti J, Najmark D, Menu Y, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: MR imaging and pathologic correlation in 37 patients. *Radiology* 1992;184:699-703.
- [54] Buetow PC, Pantongrag-Brown L, Buck JL, Ros PR, Goodman ZD. Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1996;16:369-388.
- [55] Kim MJ, Lim HK, Kim SH, Choi D, Lee WJ, Lee SJ, et al. Evaluation of hepatic focal nodular hyperplasia with contrast-enhanced gray scale harmonic sonography: initial experience. *J Ultrasound Med* 2004;23:297-305.
- [56] Dietrich CF, Schuessler G, Trojan J, Fellbaum C, Ignee A. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol* 2005;78:704-707.
- [57] Mortelet KJ, Praet M, Van Vlierberghhe H, Kunnen M, Ros PR. CT and MR imaging findings in focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:687-692.
- [58] Kehagias D, Mouloupoulos L, Antoniou A, Hatzioannou A, Smyrniotis V, Trakadas S, et al. Focal nodular hyperplasia: imaging findings. *Eur Radiol* 2001;11:202-212.
- [59] Agnello F, Ronot M, Valla DC, Sinkov R, Van Beers BE, Vilgrain V. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of benign hepatocellular lesions: quantitative and qualitative analysis. *Radiology* 2012;262:511-519.
- [60] Soussan M, Aube C, Bahrami S, Boursier J, Valla DC, Vilgrain V. Incidental focal solid liver lesions: diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound and MR imaging. *Eur Radiol* 2010;20:1715-1725.
- [61] Bertin C, Egels S, Wagner M, Huynh-Charlier I, Vilgrain V, Lucidarme O. Contrast-enhanced ultrasound of focal nodular hyperplasia: a matter of size. *Eur Radiol* 2014;24:2561-2571.
- [62] Roche V, Pigneur F, Tselikas L, Roux M, Baranes L, Djabbari M, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenomas with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography (CEUS): effect of size on diagnostic confidence. *Eur Radiol* 2015;25:186-195.
- [63] Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider G. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 2005;236:166-177.
- [64] Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Uktolseya R, Scheurig-Muenkler C, et al. Histopathologically confirmed focal nodular hyperplasia of the liver: gadoxetic acid-enhanced MRI characteristics. *Magn Reson Imaging* 2013;31:755-760.
- [65] Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, Motosugi U, Tinti R, Frittoli B, et al. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology* 2012;262:520-529.
- [66] Suh CH, Kim KW, Kim GY, Shin YM, Kim PN, Park SH. The diagnostic value of Gd-EOB-DTPA-MRI for the diagnosis of focal nodular hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2015;25:950-960.
- [67] McInnes MD, Hibbert RM, Inacio JR, Schieda N. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma: accuracy of gadoxetic acid-enhanced MR imaging—a systematic review. *Radiology* 2015;277:413-423.
- [68] Colli A, Fraquelli M, Massironi S, Colucci A, Paggi S, Conte D. Elective surgery for benign liver tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005164.
- [69] Charny CK, Jarnagin WR, Schwartz LH, Frommeyer HS, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Management of 155 patients with benign liver tumours. *Br J Surg* 2001;88:808-813.
- [70] Amesur N, Hammond JS, Zajko AB, Geller DA, Gamblin TC. Management of unresectable symptomatic focal nodular hyperplasia with arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:543-547.
- [71] Hedayati P, VanSonnenberg E, Shamos R, Gillespie T, McMullen W. Treatment of symptomatic focal nodular hyperplasia with percutaneous radiofrequency ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:582-585.
- [72] Terkivatan T, Hussain SM, Lameris JS, Ijzermans JN. Transcatheter arterial embolization as a safe and effective treatment for focal nodular hyperplasia of the liver. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002;25:450-453.
- [73] Birn J, Williams TR, Croteau D, Schwartz S, Sturza S, Getzen T. Transarterial embolization of symptomatic focal nodular hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1647-1655.
- [74] Bonder A, Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *Clin Liver Dis* 2012;16:271-283.
- [75] Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J Clin Pathol* 1986;39:183-188.
- [76] Cherqui D, Mathieu D, Zafrani ES, Dhumeaux D. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in women. Current data. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:929-935.
- [77] Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979;242:644-648.
- [78] Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1976;294:470-472.
- [79] Edmondson HA, Reynolds TB, Henderson B, Benton B. Regression of liver cell adenomas associated with oral contraceptives. *Ann Intern Med* 1977;86:180-182.
- [80] Dokmak S, Belghiti J. Will weight loss become a future treatment of hepatocellular adenoma in obese patients? *Liver Int* 2015;35:2228-2232.
- [81] Creagh TM, Rubin A, Evans DJ. Hepatic tumours induced by anabolic steroids in an athlete. *J Clin Pathol* 1988;41:441-443.
- [82] Cohen C, Lawson D, DeRose PB. Sex and androgenic steroid receptor expression in hepatic adenomas. *Hum Pathol* 1998;29:1428-1432.
- [83] Socas L, Zumbado M, Perez-Luzardo O, Ramos A, Perez C, Hernandez JR, et al. Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of two cases and a review of the literature. *Br J Sports Med* 2005;39:e27.
- [84] Nakao A, Sakagami K, Nakata Y, Komazawa K, Amimoto T, Nakashima K, et al. Multiple hepatic adenomas caused by long-term administration of androgenic steroids for aplastic anemia in association with familial adenomatous polyposis. *J Gastroenterol* 2000;35:557-562.
- [85] Hernandez-Nieto L, Bruguera M, Bombi J, Camacho L, Rozman C. Benign liver-cell adenoma associated with long-term administration of an androgenic-anabolic steroid (methandienone). *Cancer* 1977;40:1761-1764.
- [86] Beuers U, Richter WO, Ritter MM, Wiebecke B, Schwandt P. Klinefelter's syndrome and liver adenoma. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:214-216.
- [87] Grange JD, Guechot J, Legendre C, Giboudeau J, Darnis F, Poupon R. Liver adenoma and focal nodular hyperplasia in a man with high endogenous sex steroids. *Gastroenterology* 1987;93:1409-1413.
- [88] Triantafyllopoulou M, Whittington PF, Melin-Aldana H, Benya EC, Brickman W. Hepatic adenoma in an adolescent with elevated androgen levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:640-642.
- [89] Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, Sauvanet A, Farges O, Valla D, et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology* 2009;137:1698-1705.
- [90] Paradis V, Champault A, Ronot M, Deschamps L, Valla DC, Vidaud D, et al. Telangiectatic adenoma: an entity associated with increased body mass index and inflammation. *Hepatology* 2007;46:140-146.
- [91] Bunchorntavakul C, Bahirwani R, Drazek D, Soulen MC, Siegelman ES, Furth EE, et al. Clinical features and natural history of hepatocellular adenomas: the impact of obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:664-674.
- [92] Bioulac-Sage P, Taouji S, Possenti L, Balabaud C. Hepatocellular adenoma subtypes: the impact of overweight and obesity. *Liver Int* 2012;32:1217-1221.
- [93] Chang CY, Hernandez-Prera JC, Roayaie S, Schwartz M, Thung SN. Changing epidemiology of hepatocellular adenoma in the United States: review of the literature. *Int J Hepatol* 2013;2013:604860.
- [94] Cannon 3rd RO, Dusheiko GM, Long Jr JA, Ishak KG, Kapur S, Anderson KD, et al. Hepatocellular adenoma in a young woman with beta-thalassemia and secondary iron overload. *Gastroenterology* 1981;81:352-355.
- [95] Shuangshoti S, Thaicharoen A. Hepatocellular adenoma in a beta-thalassemic woman having secondary iron overload. *J Med Assoc Thai* 1994;77:108-112.
- [96] Radhi JM, Loewy J. Hepatocellular adenomatosis associated with hereditary haemochromatosis. *Postgrad Med J* 2000;76:100-102.
- [97] Ozenne V, Paradis V, Vullierme MP, Vilgrain V, Leblanc T, Belghiti J, et al. Liver tumours in patients with Fanconi anaemia: a report of three cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:1036-1039.
- [98] Nault JC, Fabre M, Couchy G, Pilati C, Jeannot E, Tran Van Nhieu J, et al. GNAS-activating mutations define a rare subgroup of inflammatory liver tumors characterized by STAT3 activation. *J Hepatol* 2012;56:184-191.
- [99] Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, Chevalier P, Odievre M. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:276-279.

- [100] Visser G, Rake JP, Labrune P, Leonard JV, Moses S, Ullrich K, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b - European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr* 2002;161: S120-S123.
- [101] Lee PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr* 2002;161:S46-S49.
- [102] Calderaro J, Labrune P, Morcrette G, Rebouissou S, Franco D, Prevot S, et al. Molecular characterization of hepatocellular adenomas developed in patients with glycogen storage disease type I. *J Hepatol* 2013;58:350-357.
- [103] Sakellariou S, Al-Hussaini H, Scalori A, Samyn M, Heaton N, Portmann B, et al. Hepatocellular adenoma in glycogen storage disorder type I: a clinicopathological and molecular study. *Histopathology* 2012;60: E58-E65.
- [104] Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006;43:515-524.
- [105] Nault JC, Mallet M, Pilati C, Calderaro J, Bioulac-Sage P, Laurent C, et al. High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions. *Nat Commun* 2013;4:2218.
- [106] Cho SW, Marsh JW, Steel J, Holloway SE, Heckman JT, Ochoa ER, et al. Surgical management of hepatocellular adenoma: take it or leave it? *Ann Surg Oncol* 2008;15:2795-2803.
- [107] Ribeiro Junior MA, Chaib E, Saad WA, D'Albuquerque LA, Cecconello I. Surgical management of spontaneous ruptured hepatocellular adenoma. *Clinics* 2009;64:775-779.
- [108] van Aalten SM, de Man RA, Ijzermans JN, Terkivatan T. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br J Surg* 2012;99: 911-916.
- [109] Bieze M, Phoa SS, Verheij J, van Lienden KP, van Gulik TM. Risk factors for bleeding in hepatocellular adenoma. *Br J Surg* 2014;101:847-855.
- [110] Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, Le Bail B, Sa Cunha A, Rullier A, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 2009;50:481-489.
- [111] van Aalten SM, Thomeer MG, Terkivatan T, Dwarkasing RS, Verheij J, de Man RA, et al. Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification. *Radiology* 2011;261: 172-181.
- [112] Thomeer MG, Willemssen FE, Biermann KK, El Addouli H, de Man RA, Ijzermans JN, et al. MRI features of inflammatory hepatocellular adenomas on hepatocyte phase imaging with liver-specific contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 2014;39:1259-1264.
- [113] Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut* 2011;60:85-89.
- [114] Liu TC, Vachharajani N, Chapman WC, Brunt EM. Noncirrhotic hepatocellular carcinoma: derivation from hepatocellular adenoma? Clinicopathologic analysis. *Mod Pathol* 2014;27:420-432.
- [115] Bluteau O, Jeannot E, Bioulac-Sage P, Marques JM, Blanc JF, Bui H, et al. Biallelic inactivation of TCF1 in hepatic adenomas. *Nat Genet* 2002;32:312-315.
- [116] Bacq Y, Jacquemin E, Balabaud C, Jeannot E, Scotto B, Branchereau S, et al. Familial liver adenomatosis associated with hepatocyte nuclear factor 1alpha inactivation. *Gastroenterology* 2003;125:1470-1475.
- [117] Reznik Y, Dao T, Coutant R, Chiche L, Jeannot E, Clauin S, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene inactivation: cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young (MODY)3 families. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1476-1480.
- [118] Rebouissou S, Imbeaud S, Balabaud C, Boulanger V, Bertrand-Michel J, Terce F, et al. HNF1alpha inactivation promotes lipogenesis in human hepatocellular adenoma independently of SREBP-1 and carbohydrate-response element-binding protein (ChREBP) activation. *J Biol Chem* 2007;282: 14437-14446.
- [119] Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors-from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology* 2013;144:888-902.
- [120] Rebouissou S, Amessou M, Couchy G, Poussin K, Imbeaud S, Pilati C, et al. Frequent in-frame somatic deletions activate gp130 in inflammatory hepatocellular tumours. *Nature* 2009;457:200-204.
- [121] Pilati C, Amessou M, Bihl MP, Balabaud C, Nhieu JT, Paradis V, et al. Somatic mutations activating STAT3 in human inflammatory hepatocellular adenomas. *J Exp Med* 2011;208:1359-1366.
- [122] Pilati C, Letouze E, Nault JC, Imbeaud S, Boulai A, Calderaro J, et al. Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK-activating mutations and the mechanisms of malignant transformation. *Cancer Cell* 2014;25:428-441.
- [123] Chen YW, Jeng YM, Yeh SH, Chen PJ. P53 gene and Wnt signaling in benign neoplasms: beta-catenin mutations in hepatic adenoma but not in focal nodular hyperplasia. *Hepatology* 2002;36:927-935.
- [124] D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Mucelli RP. Contrast-enhanced ultrasound of focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205: W56-W66.
- [125] Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Trillaud H. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* 2008;48:808-818.
- [126] Ronot M, Bahrami S, Calderaro J, Valla DC, Bedossa P, Belghiti J, et al. Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. *Hepatology* 2011;53:1182-1191.
- [127] Agarwal S, Fuentes-Orrego JM, Arnason T, Misdrabi J, Jhaveri KS, Harisinghani M, et al. Inflammatory hepatocellular adenomas can mimic focal nodular hyperplasia on gadoxetic acid-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:W408-W414.
- [128] Roux M, Pigneur F, Calderaro J, Baranes L, Chiaradia M, Tselikas L, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma: role of the quantitative analysis of gadobenate dimeglumine-enhanced hepatobiliary phase MRI. *J Magn Reson Imaging* 2015;42:1249-1258.
- [129] Ba-Ssalamah A, Antunes C, Feier D, Bastati N, Hodge JC, Stift J, et al. Morphologic and Molecular Features of Hepatocellular Adenoma with Gadoxetic Acid-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2015;277:104-113.
- [130] van der Windt DJ, Kok NF, Hussain SM, Zondervan PE, Alwayn IP, de Man RA, et al. Case-orientated approach to the management of hepatocellular adenoma. *Br J Surg* 2006;93:1495-1502.
- [131] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
- [132] Chun YS, Parker RJ, Inampudi S, Ehrenwald E, Batts KP, Burgart LJ, et al. Imaging surveillance of hypervascular liver lesions in non-cirrhotic patients. *J Gastrointest Surg* 2015;20:564-567.
- [133] Huurman VA, Schaapherder AF. Management of ruptured hepatocellular adenoma. *Dig Surg* 2010;27:56-60.
- [134] Noels JE, van Aalten SM, van der Windt DJ, Kok NF, de Man RA, Terkivatan T, et al. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *J Hepatol* 2011;54:553-558.
- [135] Lazarus E, Mayo-Smith WW, Mainiero MB, Spencer PK. CT in the evaluation of nontraumatic abdominal pain in pregnant women. *Radiology* 2007;244:784-790.
- [136] Furlan A, van der Windt DJ, Nalesnik MA, Sholosh B, Ngan KK, Pealer KM, et al. Multiple hepatic adenomas associated with liver steatosis at CT and MRI: a case-control study. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1430-1435.
- [137] Veteläinen R, Erdogan D, de Graaf W, ten Kate F, Jansen PL, Gouma DJ, et al. Liver adenomatosis: re-evaluation of aetiology and management. *Liver Int* 2008;28:499-508.
- [138] Wellen JR, Anderson CD, Doyle M, Shenoy S, Nadler M, Turmelle Y, et al. The role of liver transplantation for hepatic adenomatosis in the pediatric population: case report and review of the literature. *Pediatr Transplant* 2010;14:E16-E19.
- [139] Arvanitaki M, Adler M. Nodular regenerative hyperplasia of the liver. A review of 14 cases. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1425-1429.
- [140] Ames JT, Federle MP, Chopra K. Distinguishing clinical and imaging features of nodular regenerative hyperplasia and large regenerative nodules of the liver. *Clin Radiol* 2009;64:1190-1195.
- [141] Dachman AH, Ros PR, Goodman ZD, Olmsted WW, Ishak KG. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: clinical and radiologic observations. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148:717-722.
- [142] Clouet M, Boulay I, Boudiaf M, Soyfer P, Nemeth J, Kiselman R, et al. Imaging features of nodular regenerative hyperplasia of the liver mimicking hepatic metastases. *Abdom Imaging* 1999;24:258-261.
- [143] Ghabril M, Vuppalanchi R. Drug-induced nodular regenerative hyperplasia. *Semin Liver Dis* 2014;34:240-245.