



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA HEPÁTICA EN AUTOPSIA DURANTE EL PERIODO 2003-2018 EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, DOCTOR EDUARDO LICEAGA

**TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**PRESENTA:
MURILLO ELIOSA JUAN RAFAEL**

**DIRECTOR DE TESIS
ARISTI URISTA GERARDO BALTAZAR**

**PROFESOR TITULAR
DURÁN PADILLA MARCO ANTONIO**

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

1. Antecedentes	3
1.1. Definición	3
1.2. Epidemiología	4
1.3. Etiología	4
1.3.1. Vasculopatía portal	6
1.3.2. Fármacos inmunosupresores y quimioterapéuticos	7
1.3.3. Patologías subyacentes	8
1.4. Manifestaciones clínicas	9
1.5. Diagnóstico	10
1.5.1. Estudios de imagen	10
1.5.2. Patología	11
1.6. Diagnóstico diferencial	12
1.6.1. Transformación nodular parcial	13
1.6.2. Hiperplasia nodular focal	13
1.7. Tratamiento	13
1.8. Pronóstico	16
2. Justificación	17
3. Planteamiento del problema	17
4. Hipótesis	17
5. Objetivos	17
5.1. Objetivo general	17
5.2. Objetivos específicos	17
6. Metodología	18
6.1. Tipo y diseño de estudio	18
6.2. Universo del trabajo	18
6.2.1. Criterios de inclusión	18
6.2.2. Criterios de exclusión	18
6.2.3. Criterios de eliminación	18
6.3. Variables	19
6.4. Materiales	19
6.5. Métodos	19
7. Resultados	21
8. Discusión y análisis de resultados	29
9. Conclusiones	30
10. Anexo fotográfico	31
11. Bibliografía	42

1. ANTECEDENTES

1.1 Definición

La hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado es una entidad poco frecuente que pertenece a la categoría de enfermedades hepáticas responsables de hipertensión portal intrahepática no cirrótica (HPIHNC), que incluye el síndrome de obstrucción sinusoidal, la fibrosis perisinusoidal, la esclerosis hepatoportal y la cirrosis septal incompleta (ver tabla 1). En estas condiciones, la etiología se atribuye a un estado hipercoagulable intrahepático, posiblemente secundario a una lesión endotelial sinusoidal. En muchos países asiáticos, la causa más frecuente de (HPIHNC) es la esquistosomiasis.

Tabla 1. CAUSAS DE HIPERTENSIÓN PORTAL NO CIRRÓTICA
Prehepática <ul style="list-style-type: none">- Obstrucción venosa portal extrahepática- Estenosis congénita de la vena porta- Compresión extrínseca de la vena portal- Trombosis de la vena esplénica- Fístula arteriovenosa
Intrahepática <ul style="list-style-type: none">- Hipertensión portal idiopática / fibrosis portal no cirrótica- Hiperplasia nodular regenerativa- Fibrosis hepática congénita- Enfermedades granulomatosas (esquistosomiasis, sarcoidosis, tuberculosis, cirrosis biliar primaria)- Peliosis hepática- Enfermedad poliquística- Hipervitaminosis- Amiloidosis- Síndrome de Rendu-Osler-Weber- Hígado graso agudo del embarazo- Hepatitis virales y alcohólicas agudas- Hepatitis crónica- Enfermedad veno-oclusiva- Intoxicación por arsénico, sulfato de cobre, o por monómero de cloruro de vinilo
Poshepática <ul style="list-style-type: none">- Trombosis de las venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari)- Malformaciones congénitas y trombosis de la vena cava inferior- Pericarditis constrictiva, enfermedades de la válvula tricúspide

La HNR hepática se caracteriza por una función hepática conservada, con signos de hipertensión portal mediante evaluación clínica, radiológica o endoscópica. Fue descrita por primera vez por Ranstrom en 1953 como "adenomatosis miliar hepatocelular" en un paciente con artritis reumatoide, neutropenia y esplenomegalia (síndrome de Felty). Posteriormente, en 1959, Steiner la definió como una condición caracterizada por la transformación benigna difusa del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos distribuidos uniformemente en todo el hígado con mínima o nula fibrosis en las áreas perisinusoidales o periportales, describiéndola en un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva y tuberculosis. Varios casos han sido reportados en la literatura, y la mayoría se ha asociado con enfermedades sistémicas de larga evolución.

Un sistema de clasificación propuesto por Wanless en 1990 proporcionó los criterios histológicos para el diagnóstico de HNR. Estos incluyeron la presencia de nódulos

hepatocelulares de menos de 3 mm de diámetro que no estaban rodeados de fibrosis (nódulos con una clasificación de 0-3+ según el grado de nodularidad observado en todos los campos de la biopsia) y la presencia de tabiques fibrosos (clasificación 0-3+). Las muestras de biopsia que cumplieran los criterios de nodularidad 3+ y tabiques fibrosos de 0-1+ se clasificaron como hiperplasia nodular regenerativa. Por tanto, hay 2 poblaciones de hepatocitos que se observan en la histología hepática de estos pacientes: hepatocitos hipertróficos localizados en el centro y hepatocitos atróficos localizados periféricamente, la fibrosis debe ser mínima o nula en las áreas perisinusoidales o periportales, en contraste con el hígado cirrótico típico.

Se ha informado que la HNR ocurre en asociación con otras enfermedades sistémicas, que incluyen trastornos reumatológicos, vasculares y mieloproliferativos, así como ciertos medicamentos. Puede tener un curso asintomático prolongado a menos que se complique con hipertensión portal y sus secuelas, que incluyen hemorragia variceal, ascitis y esplenomegalia.

1.2 Epidemiología.

La hipertensión portal no cirrótica representa alrededor del 10% de todos los casos de hipertensión portal, y la hiperplasia nodular regenerativa hepática, entre el 14% y el 27% de todos los casos de HPNC, en Japón y Europa respectivamente.

Los estudios de autopsia indican una incidencia general que varía entre 0,72% y 2,6%. Un extenso estudio de 2.500 autopsias realizado por Wanless en 1990 reveló que la hiperplasia nodular regenerativa de hígado estaba presente en 64 pacientes (2.6%). De estos 64 casos, la mayoría se asoció con trastornos sistémicos. Wanless también notó que ésta entidad se diagnosticó en el 5.3% de los pacientes mayores de 80 años de edad al momento de la muerte. Esta prevalencia fue más de 7 veces mayor en comparación con los pacientes que tenían menos de 60 años de edad, lo que probablemente refleja la mayor prevalencia de enfermedad sistémica en una población de edad avanzada. Sin embargo, también se han descrito más de 20 casos de HNR en niños y se han notificado dos casos en hígado fetal.

La HNRH afecta por igual tanto a hombres como a mujeres.

Se han reportado tres casos familiares de hiperplasia nodular regenerativa.

1.3 Etiología.

La patogénesis exacta de HNR hepática se entiende de forma incompleta y parece ser el resultado de una reacción hiperplásica adaptativa de los hepatocitos. Normalmente, la actividad mitótica de los hepatocitos es muy baja; la hiperplasia se considera una respuesta fisiológica a la lesión. El aumento de la demanda de oxígeno y nutrientes, la inflamación crónica, la disfunción mediada por hormonas o la compensación por daños o enfermedades en otros lugares juegan un papel importante en este proceso (ver. Fig. 1).

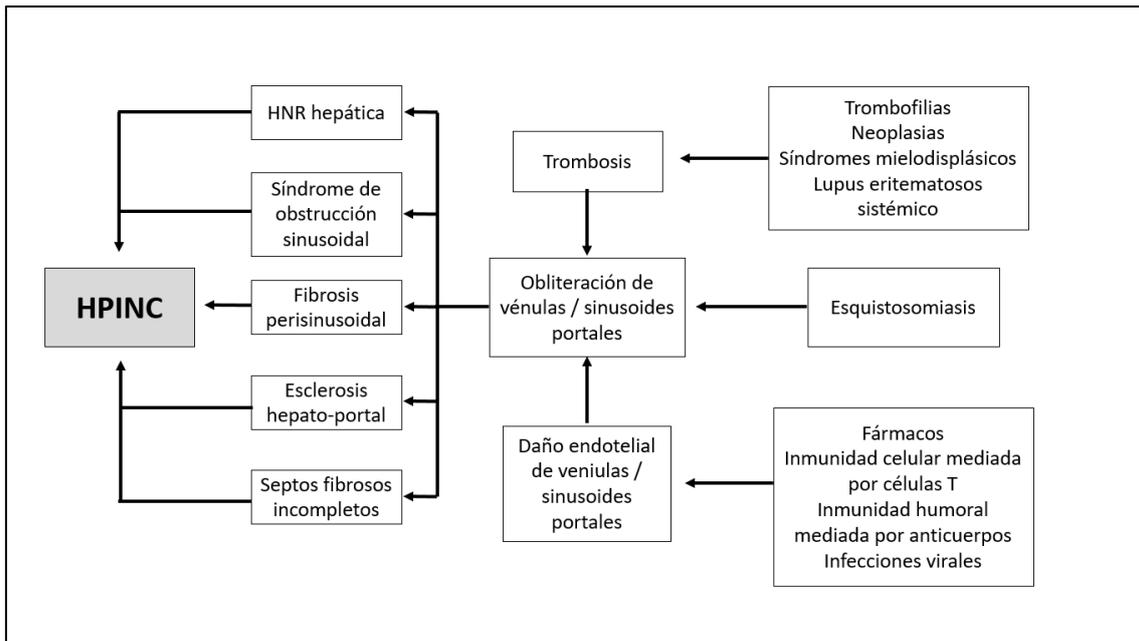


Fig.1 Patogenia la hipertensión portal intrahepática no cirrótica

Se ha sugerido que la transformación nodular del hígado es secundaria a alteraciones microcirculatorias dentro del parénquima hepático, lo que induce sucesivos episodios de atrofia seguidos de regeneración compensatoria, sin embargo, esto no ha podido ser explicado contundentemente (ver tabla 2.). Entre las posible causas de la HNRH se encuentran: Vasculopatía portal, fármacos inmunosupresores y quimioterapéuticos, o enfermedades subyacentes.

Tabla 2. Enfermedades descritas en casos diagnosticados con hiperplasia nodular regenerativa hepática
Hipertensión pulmonar
Artritis reumatoide / Síndrome de Felty
Infección por virus de inmunodeficiencia humana
Lupus eritematoso sistémico
Colitis ulcerativa / Enfermedad de Crohn
Enfermedad celiaca
Esclerodermia / CREST
Síndrome anticuerpo-antifosfolípido
Sarcoidosis
Post-trasplante
Neoplasia extrahepática
Linfomas
Macroglobulinemia
Crioglobulinemia
Anemia aplásica
Cirrosis biliar primaria
Enfermedad de Krabbe
Ausencia congénita de vena portal
Trombosis venosa portal
Fibrosis pulmonar familiar
Glomerulonefritis crónica
Cistinosis
Miastenia
Poliarteritis nodosa
Síndrome de Turner
Enfermedad de Castleman

1.3.1 Vasculopatía portal

Se ha sugerido que la transformación nodular en la HNRH está relacionada con anomalías del flujo sanguíneo portal hepático similar al "complejo de atrofia e hipertrofia". Varios estudios de autopsias y series de casos han demostrado que las regiones atróficas entre los nódulos están asociadas con cambios obliterativos en las venas porta, lo que lleva a un flujo sanguíneo disminuido en los acinos suministrados.

Las alteraciones hemodinámicas a nivel de la microvasculatura hepática ocurren secundariamente a una obstrucción mecánica o alteraciones funcionales del flujo sanguíneo. Una hipótesis es que la hipoperfusión venosa portal local conduce a la apoptosis y a la atrofia de los hepatocitos, que coexiste con el mantenimiento o aumento del suministro de sangre a las células acinares adyacentes. La hiperperfusión local conduce, a su vez, a niveles elevados de activadores de crecimiento celular que actúan como péptidos autocrinos o paracrinos. Esta hipótesis ha sido apoyada tanto por exámenes histopatológicos de biopsias hepáticas como por experimentos con animales, que mostraron cambios microvasculares que involucraban a la vena porta o, con menor frecuencia, ramas de la arteria o de la vena hepática. Wanless acuñó el fenómeno de "venopatía portal obliterativa" de embolización recurrente de las vénulas porta por agregados de plaquetas o trombos que se originan en el sistema venoso portal o en el bazo. La consiguiente inflamación vascular y fibrosis da como resultado una reducción de la permeabilidad luminal de los pequeños vasos de la vena porta y una reducción local en el suministro de sangre al hígado, confirmado en 64 autopsias. Nakanuma y cols también proporcionaron evidencia de vénulas portales obliteradas en 107 biopsias hepáticas de pacientes con HNRH. Hay pocos informes de casos de NRH sin vasculopatía, por ejemplo, debido a un tumor carcinoide difuso, donde la isquemia hepática multifocal se debe a una causa funcional y no a una orgánica.

Esto fue demostrado por Wanless et al en su informe de un hombre de 37 años con trastorno del tejido conectivo, síndrome de hiperviscosidad, artritis e hipertensión pulmonar. El paciente fue diagnosticado con HNR después de presentar hematemesis debido a varices esofágicas que se desarrollaron en el contexto de hipertensión portal que no se asoció con cirrosis. Sus enfermedades subyacentes fueron tratadas, pero murió 4 años más tarde de hemorragia masiva recurrente por varices. En la autopsia, los investigadores perfundieron látex radiopaco a través de la vena porta en una rebanada de tejido hepático. La imagen resultante reveló que los nódulos estaban bien perfundidos y las áreas atróficas no, con cortes agudos de las ramas venosas portales lo que sugirió que la hiperplasia nodular regenerativa resultó de la venopatía portal obliterante (Ver. Fig. 2)

Un estudio morfométrico realizado también por Wanless et al en 1980 comparó la vena porta con el área del espacio portal en pacientes con HNRH. Se utilizó una relación entre la vena portal y el espacio portal, cuando éste era menor de 0,08 se definía como un espacio portal anormal. Los investigadores describieron que la relación de la vena porta con el espacio portal fue significativamente menor en los pacientes con HNRH, lo que sugirió daño o destrucción de las venas porta en comparación con los casos controles.

La HNRH se encuentra comúnmente en pacientes con Síndrome de Abernathy, una condición que incluye la ausencia congénita de la vena porta. Las venas intestinal y esplénica drenan directamente en la vena cava inferior, evitando completamente el hígado. Solo 17 casos de ausencia congénita de la vena porta han sido reportados en la literatura. De estos, cuatro casos se han informado sobre el desarrollo de HNRH del hígado. El examen microscópico de las biopsias hepáticas muestra una ausencia de venas porta y una vascularización arterial del lóbulo con nodularidad resultante. Esto es consistente con la teoría de que la obliteración de las venas porta conduce a HNR. Se han notificado otras anormalidades vasculares como defectos septales auriculares, defectos del tabique ventricular, unión anormal de las venas pulmonares y otras

anomalías congénitas en niños diagnosticados con HNR, lo que refuerza el argumento de que la HNR puede ser el resultado de trastornos microcirculatorios. También se han notificado casos raros de HNRH en pacientes con trombosis del tronco de la vena porta.

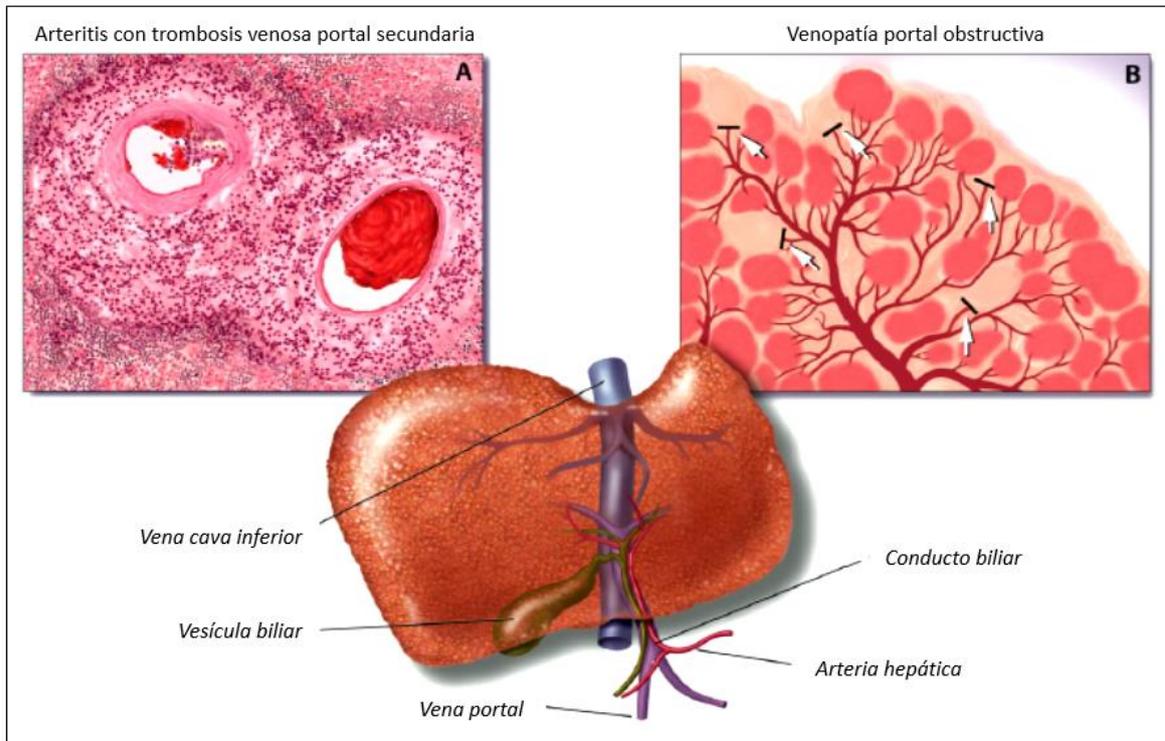


Fig. 2 Patogenia de la enfermedad venooclusiva en la hiperplasia nodular regenerativa del hígado

1.3.2 Fármacos inmunosupresores y quimioterapéuticos

Los medicamentos inmunosupresores pueden inducir HNRH al dañar las células endoteliales de pequeñas venas hepáticas. Existen varios informes de desarrollo de la enfermedad en respuesta al tratamiento prolongado con tiopurinas, que incluyen azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina y 6-tioguanina (6-TG). La HNRH se encontró en un solo caso entre 30 pacientes tratados con tiopurinas para la enfermedad de Crohn. La tioguanina se ha visto implicada en el daño vascular con fibrosis temprana y depósito de colágeno en el espacio de Disse.

La acumulación de metabolitos tóxicos puede ser un factor, ya que en un estudio informado por Breen et al en 65 receptores de trasplante de hígado, dos pacientes con mutaciones de tiopurina metiltransferasa 3A desarrollaron NRH, lo que sugiere que los polimorfismos en los genes que codifican tiopurina metiltransferasa pueden estar relacionados con el desarrollo de hiperplasia nodular regenerativa, probablemente a través del metabolismo alterado de los fármacos. En otro estudio, se encontró HNRH en biopsia hepática de tres pacientes tratados con AZA por enfermedad inflamatoria intestinal durante más de 1 año, que presentaron niveles elevados de enzimas hepáticas. Gane et al demostraron la regresión histológica de la HNRH con la normalización de las enzimas hepáticas en cuatro pacientes después de la retirada de la AZA, después de haber sido utilizada durante un promedio de 64 meses. Si bien la etiología de esto aún no se ha dilucidado, se ha establecido que el 6-TG, utilizado en el tratamiento de las formas resistentes a la AZA de la enfermedad inflamatoria intestinal, puede tener un mayor potencial para inducir HNRH que otras tiopurinas.

Se han informado cinco casos de HNRH asociados con el síndrome del aceite tóxico. En 1981, en el norte de España, la ingestión de aceite de oliva contaminado causó un síndrome caracterizado por mialgias severas, infiltrados pulmonares y eosinofilia. Más de 20,000 personas se vieron afectadas y más de 300 muertes han sido reportadas. Un gran número de estos pacientes han desarrollado enfermedades crónicas, que incluyen neuropatías, dolor musculoesquelético, diabetes mellitus, hipotiroidismo y obesidad. Se sabe que cinco pacientes desarrollaron HNRH. Esta complicación se observó con una media de 2,5 años después de consumir el aceite alterado. Estos pacientes tenían una combinación de hepatomegalia, ictericia, aminotransferasas elevadas y síntomas de hipertensión portal. Los autores sugirieron que la HNRH se inició por una lesión endotelial difusa, no necrosante, con un posible componente autoinmune que dio lugar a alteraciones microcirculatorias.

La patogenia de la HNR hepática en pacientes seropositivos al VIH no está del todo clara. Se ha formulado la hipótesis de que lo más probable es que sea inducida por fármacos y de manera menos convincente, viral o mediada por el sistema inmune. En un estudio, se reportó que se presentó en hasta el 8% de una cohorte positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que recibió terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). La didanozina, un fármaco TARGA, responsable de la lesión hepática y la hipertensión pulmonar, parece inducir HNR del hígado.

Un análisis de 334 biopsias hepáticas de pacientes con cáncer colorrectal metastásico demostró que la patología vascular (en comparación con la esteatohepatitis asociada a la quimioterapia) es un hallazgo histopatológico predominante en la lesión hepática inducida por la quimioterapia. Existen numerosos informes sobre el desarrollo de HNR del hígado en pacientes con cáncer diseminado después del uso de fármacos citostáticos. Los informes más antiguos asocian a la enfermedad con el uso de busulfano, tioguanina o ciclofosfamida y, en informes más recientes, con terapias basadas en oxaliplatino. Entre los 274 pacientes tratados con oxaliplatino, el síndrome de obstrucción sinusoidal y la HNR se encontraron en el estudio histopatológico en el 54% y el 24,5% de los pacientes, respectivamente. La peliosis y la fibrosis perisinusoidal o perivenular fueron otras enfermedades hepáticas relacionadas con la vasculopatía. En general, se informaron aproximadamente 70 casos de HNR relacionada con oxaliplatino en la literatura.

1.3.3 Patologías subyacentes

La HNR puede desarrollarse como resultado de una enfermedad subyacente de origen autoinmune, inflamatorio, neoplásico o idiopático. En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide y una serie de otras enfermedades autoinmunes (incluyendo sarcoidosis u otras enfermedades granulomatosas del hígado), la reacción de anticuerpos con las células endoteliales de los pequeños vasos hepáticos, combinada con hipercoagulación local puede predisponer a la HNR del hígado. Zioli et al encontraron infiltrado intrasinusoidal compuesto por linfocitos T CD8 + citotóxicos en 32% de 44 pacientes con HNR. Estas células T se localizaron cerca de placas de células hepáticas atroficas y fueron adyacentes a las células endoteliales que exhiben evidencia de apoptosis.

En pacientes con LES, los anticuerpos anticardiolipina podrían ser parte de la patogenia por vasculopatía portal que conduce a HNR, aunque este no es un hallazgo universal en LES.

Múltiples informes han descrito una asociación entre la hiperplasia nodular regenerativa del hígado y el síndrome antifosfolípido. El síndrome antifosfolípido es una afección reumatológica asociada con trombosis venosa y arterial, trombocitopenia y pérdida

recurrente del embarazo en mujeres con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en el suero. En la literatura se han descrito más de 10 casos de pacientes con HNR confirmada histológicamente y evidencia de síndrome antifosfolípido primario o secundario. La mayoría de estos pacientes presentaba enzimas hepáticas elevadas o signos o síntomas de hipertensión portal, como hemorragia variceal y / o hepatoesplenomegalia. El análisis retrospectivo de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en el suero -específicamente anticuerpo anti-cardiolipina- mostró un número significativamente mayor de pacientes con estos anticuerpos en casos confirmados histológicamente de hiperplasia nodular regenerativa, en comparación con los casos controles de pacientes con formas autoinmunes de enfermedad hepática y pacientes normales. Se cree que la posible patogenia de la HNR en asociación con el síndrome antifosfolípido es a través de la oclusión de vasos pequeños como resultado de la coagulopatía asociada con el síndrome antifosfolípido, que conduce a una perfusión hepática desigual y nodularidad posterior e hipertensión portal, es en estos casos donde ambas situaciones, la enfermedad subyacente y la venopatía oclusiva, podrían explicar una sola entidad (Ver fig. 2.)

Algunos estudios también han descrito una asociación entre los estadios histológicos tempranos (etapa I o II) de la cirrosis biliar primaria y la hiperplasia nodular regenerativa. El más grande de estos estudios evaluó las biopsias hepáticas de 64 pacientes con cirrosis biliar primaria temprana y encontró que el 43% de estas biopsias tenían algún grado de transformación nodular sin fibrosis. Aproximadamente el 54% de las biopsias hepáticas con HNR tenían evidencia de una lesión vascular (disminución del diámetro luminal de la vena porta debido a la fibrosis de la íntima u oclusión trombótica). En éstos pacientes también se informó un aumento en la incidencia de hipertensión portal con esplenomegalia, además de un paciente con varices esofágicas en este subgrupo de pacientes con HNR hepática y cirrosis biliar primaria temprana.

Se ha postulado que la HNR es la causa más común de hipertensión portal asociada con trastornos hematológicos. Se ha asociado con trastornos hematológicos, especialmente enfermedades mieloproliferativas, por ejemplo, policitemia vera y leucemia mieloide crónica, así como trastornos linfoproliferativos, como linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y leucemia; otra entidad que se ha descrito asociada, son las trombofilias congénitas, donde el estado hipercoagulable puede inducir una trombosis progresiva esplénica y de la vena porta e hipertensión portal posterior.

Las lesiones arteriales, particularmente la arteriosclerosis asociada con la edad, también pueden contribuir al desarrollo de los cambios.

Recientemente, se ha demostrado que la inactivación de Notch1 está asociada con el desarrollo de hiperplasia nodular regenerativa en ratones. Aunque la delección constitutiva de Notch1 es letal, los ratones con inactivación inducible de Notch1 desarrollaron una mayor proliferación hepatocelular. Una búsqueda microscópica cuidadosa de las lesiones de la vena porta no identificó una causa vascular para la hiperplasia, lo que sugiere que en circunstancias especiales puede desarrollar hiperplasia nodular regenerativa del hígado sin anomalías vasculares asociadas.

1.4 Manifestaciones clínicas

La hiperplasia regenerativa nodular puede permanecer clínicamente asintomática durante muchos años. Los parámetros de laboratorio que incluyen aminotransferasas séricas, albúmina, tiempo de protrombina/INR y niveles de bilirrubina son usualmente normales. Aproximadamente el 25% de los casos informados en la literatura reportan un nivel elevado de fosfatasa alcalina. Marcadores de hepatopatía crónica suelen estar ausentes.

La literatura actual sobre HNR del hígado puede estar sesgada hacia pacientes sintomáticos, ya que en series de casos anteriores a 1990, informaron que 73 de 135 pacientes tenían complicaciones clínicas de la enfermedad, mientras que en el estudio informado por Wanless, solo 1 de 64 pacientes diagnosticados con HNR en autopsia tenía complicaciones.

La hipertensión portal y sus complicaciones dominan la presentación clínica y el curso de la enfermedad. Los pacientes pueden presentar hepatoesplenomegalia y hemorragia por varices gastroesofágicas. La ascitis también se ve, pero no es tan común, ya que los pacientes típicamente tienen una función hepática de síntesis normal, con niveles normales de albúmina.

1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de hiperplasia nodular regenerativa se realiza mediante biopsia hepática, ya sea mediante biopsia con aguja cortante o por biopsia en cuña abierta. Esto debe realizarse en el entorno clínico apropiado y se debe considerar en todos los pacientes con síntomas de hipertensión portal (esplenomegalia, várices esofágicas, ascitis) pero con transaminasas normales y sin manifestaciones clínicas de cirrosis, por ejemplo, ginecomastia, eritema palmar, etc, incluso, puede debutar con trombocitopenia progresiva sin una causa hematológica.

Hay un leve aumento de las enzimas hepáticas, generalmente de fosfatasa alcalina, en el 11% al 25% de los pacientes. Se estima que la HNR se complica clínicamente por hipertensión portal en al menos el 50% de los casos, con un gradiente de presión venosa hepática aumentada que confirma la obstrucción sinusoidal. La estrecha vigilancia de los pacientes con condiciones predisponentes es importante para el diagnóstico precoz, especialmente en situaciones donde la toxicidad del fármaco puede jugar un papel. En pacientes en tratamiento con AZA para hepatitis autoinmune, la aparición de esplenomegalia debe alertar sobre el desarrollo de hipertensión portal secundaria a hiperplasia nodular hepática.

En todos los casos de hipertensión portal intrahepática no cirrótica, se deben tener en cuenta las causas más, por ejemplo: infecciones virales, hepatopatía por alcohol, trastornos metabólicos y autoinmunes, sin dejar de considerar otras causas por exposiciones a distintos agentes (acetaminofén, vitamina A, sulfato de cobre, cloruro de vinilo, sal de arsénico). La trombositis venosa portal y hepática puede excluirse en los estudios de imagen.

1.5.1 Estudios de imagen

Los métodos de imagen tienen poca sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la hiperplasia nodular regenerativa. Un parénquima hepático difusamente heterogéneo puede ser la única anomalía en los estudios de imagen.

En el ultrasonido, los nódulos regenerativos generalmente no son visibles debido a su pequeño tamaño o isoecogenicidad. La presencia de lesiones pequeñas, hipoecoicas o isoecoicas bien delimitadas con un borde sonoluscente son difíciles de distinguir de las metástasis. Se han informado nódulos hiperecoicos en casos muy raros de HNR.

En la tomografía computarizada (TC), los nódulos regenerativos permanecen isodensos o hipodensos en las fases arterial y venosa portal, y distinguen a la HNR de la hiperplasia nodular focal y los adenomas.

El significado de la resonancia magnética en el diagnóstico de la HNR es aún controvertido, aunque puede ser superior a la TC en la visualización de los nódulos regenerativos. Las lesiones se describen hiperintensas en las imágenes potenciadas en T1 e iso / hipointensas en las imágenes potenciadas en T2, con una sensibilidad y especificidad del 70% -80% cuando se usa contraste de gadolinio.



Fig.3. Imagen de tomografía computada de HNR. El parénquima hepático es heterogéneo a expensas de una nodularidad difusa, asociado a características de hipertensión portal, que incluye una vena porta aumentada en su diámetro luminal (16 mm), una vena umbilical recanalizada, una pequeña cantidad de ascitis y esplenomegalia. Ésta imagen es indistinguible de la de un paciente con cirrosis

1.5.2 Patología

La evaluación histológica es la única forma de hacer un diagnóstico definitivo de HNR y descartar enfermedades como el carcinoma hepatocelular y la cirrosis.

En el examen macroscópico del hígado, normalmente el parénquima hepático es homogéneo y muestra una transformación difusa en nódulos de 1-3 mm de tamaño, y por tanto, ésta granularidad de la superficie puede parecerse a la cirrosis hepática micronodular, aunque la diferencia más importante con ésta última, es la ausencia de fibrosis que separa los nódulos: "cada nódulo presiona directamente contra su vecino". Aunque se han descrito nódulos de más de 15 mm, generalmente al estudio microscópico se evidencia que se componen de nódulos más pequeños. Hepatomegalia leve puede estar presente.

En el estudio histopatológico, los nódulos regenerativos se demuestran sin engrosamiento parietal de las vénulas portales. Los hepatocitos comúnmente muestran una degeneración "plumosa" del citoplasma que sugiere alteraciones en la producción o el transporte de la bilis. Dos poblaciones morfológicamente distintas de hepatocitos coexisten dentro de los nódulos: hepatocitos hipertrofos centralmente rodeados por hepatocitos atróficos periféricamente. Las células hipertróficas pueden comprimir

vénulas hepáticas terminales, que con frecuencia parecen reducidas en su diámetro, incluso ser indetectables. La heterogeneidad puede explicarse por una perfusión desigual. Además, se pueden encontrar los sinusoides dilatados y los pequeños vasos de la vena porta trombosados. Esta compresión se visualiza mejor con una tinción de reticulina y puede asociarse con dilatación sinusoidal y venas centrales en forma de hendidura. También se ha demostrado que la tinción inmunohistoquímica para alfa-1-antitripsina aumenta en las áreas periportales de biopsias hepáticas de pacientes con HNR en comparación con los casos controles. Este hallazgo puede ser útil en la evaluación histológica de casos difíciles. Mientras que las venas porta más grandes pueden ser fácilmente detectables, las estructuras venosas porta terminales más pequeñas pueden estar ausentes u ocluidas. La fibrosis típica de la enfermedad hepática crónica generalmente no está presente, aunque puede haber algún grado de fibrosis periportal o fibrosis perisinusoidal. Este último se asocia frecuentemente con las áreas atróficas. Se pueden observar tabiques fibrosos muy delgados entre los lóbulos hepáticos.

Generalmente hay poca o ninguna inflamación y colestasis, y las vías biliares y las arterias normales se pueden identificar fácilmente.

En las biopsias con aguja del hígado, los cambios de regeneración y atrofia pueden ser muy sutiles en las tinciones de hematoxilina-eosina de rutina. Por lo tanto, cualquier muestra de biopsia hepática "normal", en particular la de pacientes con hipertensión portal, debe investigarse más con tinciones de reticulina. Se debe prestar especial atención a la arquitectura del espacio portal y de las venas centrales, porque la HNR generalmente está relacionada con anomalías vasculares subyacentes.

Si se toma una muestra de un gran nódulo regenerativo dominante, se pueden observar características típicas de un adenoma, con atipia citoplasmática y / o nuclear discreta. Por lo tanto, el muestreo de un solo nódulo puede arrojar un diagnóstico incorrecto y es necesario un muestreo hepático múltiple. Características displásicas de los hepatocitos se pueden encontrar en hasta el 42% de las muestras de HNR, generalmente sin llegar a ser una displasia de alto grado. La NRH también se debe distinguir de los nódulos regenerativos grandes que ocurre en hígados con flujo venoso hepático alterado (por ejemplo, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad venooclusiva o pericarditis congestiva) con arterialización compensatoria bien desarrollada y colaterales venosas hepáticas preservadas.

Debe tenerse en cuenta que en muestras de biopsias pequeñas pueden faltar características histológicas para un diagnóstico contundente de HNR. En casos justificados y seleccionados, se debe realizar una biopsia en cuña abierta mediante un estudio por laparoscopia.

Pueden ocurrir síndromes de solapamiento, que involucran HNR y fibrosis portal o pericentral debida a infección viral de hepatitis C, hepatopatía alcohólica o no alcohólica, y en tales casos el diagnóstico de hiperplasia nodular regenerativa puede pasarse por alto fácilmente. Los paneles Fibroscan o fibrotest pueden descartar cirrosis, pero tienen un valor clínico limitado.

1.6 Diagnóstico diferencial

La hiperplasia regenerativa nodular, una entidad distinta en el espectro de los trastornos nodulares benignos del hígado, debe diferenciarse de otros trastornos nodulares del hígado, incluidos el adenoma hepático, la hiperplasia nodular focal, la transformación nodular parcial, el nódulo regenerativo grande, la cirrosis incompleta y la cirrosis (ver tabla 3.). Ocasionalmente, la HNR y la cirrosis pueden ser difíciles de distinguir, en

particular por motivos clínicos e imágenes radiográficas. Las características radiográficas que pueden estar presentes en la HNR pueden ser bastante similares a las características que se describen en la cirrosis. Sin embargo, es importante diferenciar entre otras causas de hipertensión portal que están o no asociadas con la cirrosis, porque el pronóstico y las opciones de tratamiento son muy diferentes.

Es importante tener en cuenta que más de un tipo de lesión nodular puede coexistir en el mismo hígado; por ejemplo, NRH y adenoma hepático pueden estar presentes en el mismo paciente. Esta es una distinción importante desde el punto de vista clínico, porque la hipertensión portal puede ser consecuencia de la HNR, mientras que el dolor incapacitante o la hemorragia pueden deberse a un adenoma hepático, y se ofrecerían diferentes opciones de tratamiento para cada situación.

1.6.1 Transformación nodular parcial

La transformación nodular parcial (TPN) es una entidad rara en la que los nódulos son más grandes que en la hiperplasia nodular regenerativa y, a menudo, se restringe a la región perihiliar. Al igual que la HNR, se toma en cuenta a la trombosis venosa portal en la patogénesis de las lesiones, pero en este caso, está situada cerca de la porta hepática, en las ramas más grandes de la vena porta.

1.6.2 Hiperplasia nodular focal

Se piensa que esta lesión nodular es resultado de una anomalía vascular: hiperplasia arterial que produce hiperemia focal que resulta en hiperplasia parenquimatosa nodular caracterizada por características colestáticas. La hiperplasia nodular focal (HNF) puede ocurrir en cualquier grupo de edad, incluida la infancia; sin embargo, la mayoría de los casos se observan de la tercera a la quinta década de la vida. La relación mujeres:hombres ha variado de 2:1 a 8:1 en varias series de adultos y pediátricos. En aproximadamente el 80% de los casos, la lesión es asintomática. En contraste con el adenoma de células hepáticas, el hemoperitoneo como complicación es extremadamente raro. La lesión es generalmente solitaria, aunque la multicentricidad se ha descrito en hasta el 20% de los casos en adultos y en un mayor porcentaje en los casos pediátricos. Los casos multicéntricos pueden estar asociados con malformaciones vasculares de diversos órganos y neoplasias del cerebro. En muchos informes se ha postulado una posible relación con los anticonceptivos orales, pero no está tan clara como con el adenoma de células hepáticas. No hay duda de que esta enfermedad ocurrió antes del uso generalizado de anticonceptivos orales y que puede ocurrir en hombres, particularmente en asociación con el abuso crónico del alcohol. También ocurre con una mayor frecuencia (junto con adenomas de células hepáticas y nódulos regenerativos grandes) en pacientes con obstrucción del flujo venoso hepático (síndrome de Budd-Chiari) y tras un trasplante ortotópico de hígado.

La apariencia arteriográfica se caracteriza por un patrón de llenado centrífugo. En general, la lesión se presenta como una masa sólida subcapsular de color blanco grisáceo. Al corte, se suele describir como un área deprimida blanca de fibrosis en el centro, con amplias hebras que irradian de ella hacia la periferia en una configuración estrellada. Esto se puede detectar en casi la mitad de los casos mediante técnicas de RM. Microscópicamente, todos los componentes normales del lóbulo hepático están presentes. La morfología celular y la relación entre los hepatocitos y los conductos biliares son esencialmente las del hígado normal, tanto por microscopía de luz como por

microscopía electrónica. Algunos de los hepatocitos tienen cantidades aumentadas de glucógeno y grasa. En la mayoría de los casos, existe una inmunorreactividad para α 1-antitripsina, una característica compartida con el adenoma de células hepáticas y el carcinoma de células hepáticas. Las células inflamatorias agudas o crónicas son comunes.

Los tabiques fibrosos que contienen excéntricamente vasos engrosados dividen la lesión en pseudolobulillos que se asemejan a los de la cirrosis y se caracterizan por áreas fibrovasculares y ductulares que irradian desde los septos, acompañados por una periferia en expansión de hepatocitos de apariencia normal. La presencia de proliferación ductular en la unión de los tabiques fibrosos con el componente hepatocelular es una pista importante para el diagnóstico, particularmente en las biopsias con aguja.

La patogénesis de la hiperplasia nodular focal es controvertida. La suposición general es que representa un proceso hiperplásico / regenerativo similar a la cirrosis después de una agresión localizada al parénquima hepático. De hecho, a veces se observan lesiones indistinguibles de la hiperplasia nodular en los hígados cirróticos. Se dice que las estructuras ductulares presentes en la lesión derivan de células progenitoras indiferenciadas activadas. La mayoría de los casos investigados para el cromosoma X con la prueba de Humara han mostrado un patrón de inactivación clonal.

Histológicamente, los pacientes con hipertensión portal no asociada con cirrosis pueden presentar HNF, esclerosis hepatoportal (venopatía portal), obliteración venosa central, dilatación sinusoidal o alguna combinación de estas lesiones. El patólogo debe tener cuidado de excluir estos hallazgos, que pueden ser sutiles, antes de concluir que no hay anomalías histológicas

Tabla 3. Lesiones hepáticas nodulares						
	HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA	HIPERPLASIA NODULAR FOCAL	TRANSFORMACIÓN NODULAR PARCIAL	ADENOMA HEPÁTICO	NÓDULO REGENERATIVO GRANDE	CIRROSIS
Localización / Distribución de los nódulos	Difusa	Nódulo usualmente único	Únicos o múltiples, en la vecindad del hilio hepático y áreas portales	Nódulo usualmente único	Único o múltiple; difuso	Difuso
Tamaño de los nódulos	1-3 mm	Menor de 5 mm	Mayor de 3-5 cm	3-15 cm	Mayor de 3-5 cm	Variable
Fibrosis	Ausente o mínima fibrosis perisinusoidal	Presente en septos, cicatriz central	Ausente o mínima	Ausente o mínima	Ausente o mínima	Presente
Características en estudios de imagen	TC: Nodularidad difusa en parénquima hepático heterogéneo, se puede identificar evidencia de hipertensión portal	TC/RM: Arteria tributaria central con realce en fase arterial, lavado rápido e isointensidad con el hígado en cortes tardíos	TC: Nódulo no específico en hilio hepático que realza en fase portal	TC: Nódulo heterogéneo secundario a necrosis, grasa, hemorragia. Realce arterial temprano	TC: No específico Nódulo hipodenso	TC/RM: Nodularidad difusa; se puede ver evidencia de hipertensión portal

Hipertensión portal	Puede estar presente	Ausente	Puede estar presente	Ausente	Puede estar presente	Suele estar presente
Características histopatológicas	Presencia de nódulos que en promedio miden de menos de 3 mm sin fibrosis a su alrededor	Hepatocitos de apariencia normal, cicatriz densa central con septos radiados. Proliferación de ductos biliares	Hepatocitos de apariencia normal en nódulos cercanos a hilio hepático sin fibrosis significativa	Grandes placas de hepatocitos de apariencia normal. Sinusoides dilatados Sin cápsula verdadera, no ductos biliares	Hepatocitos de apariencia normal en los nódulos, sin fibrosis significativa alrededor de los nódulos.	Nódulos pequeños o grandes, hepatocitos con figuras displásicas; nódulos rodeados por fibrosis

1.7 Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con HNR se dirige a tratar el trastorno subyacente, si se identifica, y de las complicaciones de la hipertensión portal. Dada la naturaleza poco común de la HNR, hay poca literatura sobre la historia natural de esta enfermedad, y las estrategias de tratamiento se basan en la experiencia con otras causas más comunes de hipertensión portal.

Las enfermedades concomitantes deben tratarse de manera apropiada y con atención para minimizar la toxicidad del medicamento. El tratamiento anticoagulante a largo plazo generalmente está indicado en las trombofilias; y en el caso de pacientes VIH positivos ésta terapia es beneficiosa en las primeras etapas de la HNR inducida por TARGA.

Un concepto fundamental es que la función sintética del hígado generalmente está intacta a pesar del riesgo para el desarrollo de hipertensión portal. Por lo tanto, el trasplante de hígado no es una terapia convencional.

En pacientes con HNR, el soporte principal del tratamiento se dirige principalmente a la prevención y el tratamiento de las complicaciones relacionadas con la hipertensión portal, es decir, el sangrado por varices, la principal fuente de mortalidad. El abordaje inmediato del sangrado variceal y la ascitis en el paciente con HNR no difiere del de cualquier otro paciente con hemorragia o ascitis. El abordaje al paciente con complicaciones de la hipertensión portal se puede dividir en soluciones a corto y largo plazo. Un tratamiento duradero sería revertir la hipertensión portal con derivación portosistémica. La derivación no debería necesitar revisión, y es aceptable una tasa de complicaciones iniciales más alta a cambio de una mayor permeabilidad a largo plazo. Por lo tanto, una derivación quirúrgica podría ser preferible a una derivación portosistémica intrahepática transyugular. La desventaja es que las derivaciones quirúrgicas son operaciones difíciles, y la experiencia en este procedimiento está disminuyendo. El sesgo hacia los cortocircuitos quirúrgicos puede cambiar a medida que cambia la tecnología de derivación portosistémica intrahepática transyugular, y las tasas de reestenosis y las necesidades de mantenimiento disminuyen con los nuevos stents. La experiencia con el trasplante de hígado es muy limitada y generalmente está reservado para pacientes con insuficiencia hepática.

1.8 Pronóstico

En general, el pronóstico de la HNR es mejor que el de la enfermedad hepática crónica y está relacionado con las complicaciones de la hipertensión portal y la gravedad de las enfermedades asociadas, si están presentes. En la mayoría de los casos, la enfermedad es lentamente progresiva, aunque la tasa de crecimiento nodular puede acelerarse por razones desconocidas. El pronóstico a largo plazo es incierto y considera los procesos mieloproliferativos, trombofílicos o autoinmunes subyacentes. Existen varios informes de casos que demuestran la presencia tanto de HNR como de carcinoma hepatocelular sin cirrosis subyacente, además, hay reportes descritos en la literatura de casos de carcinoma hepatocelular que ocurre en un hígado con HNR. En caso de carcinoma hepatocelular, éste se trata de acuerdo con métodos estándar.

2. JUSTIFICACIÓN

La hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado es una entidad que forma parte del gran grupo de enfermedades hepáticas no neoplásicas. Es fundamental conocer ésta entidad, pues con un diagnóstico anatomopatológico erróneo, cambia significativamente el seguimiento, tratamiento y pronóstico de los pacientes. La información contenida en la literatura de esta enfermedad es escasa y no bien explicada, en cuanto a etiología, manifestaciones clínicas y tratamiento se refiere. Una de las razones por la que no se conoce lo suficiente acerca de la entidad es por el muy limitado número de casos reportados, tanto en estudios de biopsia como en autopsia.

Desafortunadamente el patólogo no está familiarizado con esta enfermedad, tanto en su aspecto macro como microscópico.

El Hospital General de México es la institución en el país que más autopsias realiza por año, por lo que se tiene una significativa muestra de casos en una década y media, muy superior a lo reportado en las grandes series descritas hasta el día de hoy en la bibliografía, permitiendo así realizar un análisis morfológico extenso, macroscópico y microscópico.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia de la hiperplasia nodular regenerativa hepática diagnosticada en autopsia en el Hospital General de México durante el periodo comprendido del año 2003 al 2018?

¿Cuáles son las características morfológicas macroscópicas y microscópicas de la HNR?

¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales más importantes de la HNR y cómo definir cada una de ellas?

4. HIPÓTESIS

La información que se tiene hasta el día de hoy sobre la patogenia y las características clínicas de la HNR hepática no han sido comprobadas en su totalidad, por lo que es imposible generalizar en todas las poblaciones, incluyendo a la mexicana. Debido a que año con año, en el Hospital General de México se realizan un significativo número de estudios de necropsia comparado al resto de las instituciones de salud del país, la muestra que se tiene en un periodo de 15 años de autopsias, es representativa de la población mexicana.

OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Estudiar la frecuencia y realizar un análisis clínico-morfológico de los casos diagnosticados en estudios de autopsia durante el periodo comprendido del años 2003 al 2018 en el Hospital General de México, Doctor Eduardo Liceaga.

5.2 Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de la hiperplasia nodular regenerativa hepática en estudios de autopsia
- Describir las características morfológicas del hígado de los casos diagnosticados como hiperplasia nodular regenerativa en el material del archivo fotografías del Hospital general de México

- Describir las características histopatológicas de la hiperplasia nodular regenerativa hepática
- Realizar una correlación clínico patológica de los casos diagnosticados como hiperplasia nodular regenerativa hepática en estudios de autopsia
- Determinar las características clínicas y patológicas premortem que presentan los pacientes diagnosticados como hiperplasia nodular regenerativa hepática en el estudio de necropsia: Edad, género, factores de riesgo para presentar la enfermedad según la bibliografía documentada hasta el momento y diagnóstico clínico final o causa de fallecimiento.

5. METODOLOGÍA

6.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio de tipo descriptivo retrospectivo transversal

6.2 Universo del trabajo

Casos de autopsia, sin distinción de género y edad, en 15 años en el Hospital General de México durante el periodo comprendido entre Enero del 2003 y Abril del 2018 con diagnóstico anatomopatológico final de hiperplasia nodular regenerativa hepática, codificada como (30.-45), en el archivo de protocolo de autopsia del servicio de patología postmortem del Hospital General de México, Doctor Eduardo Liceaga.

6.2.1 Criterios de inclusión

Casos de pacientes que fallecieron en el Hospital General de México a quienes se le realizaron estudios de autopsia

Casos de autopsia con protocolo que cumplan los siguientes requisitos:

- Diagnósticos anatomopatológicos finales
- Descripción macroscópica completa
- Descripción microscópica completa
- Resumen de historia clínica que incluya:
 - o Antecedentes personales patológicos de importancia
 - o Padecimiento final
 - o Exploración física
 - o Exámenes paraclínicos
 - o Evolución y tratamiento
 - o Diagnósticos clínicos finales

6.2.2 Criterios de exclusión

- Casos de autopsia con protocolo final incompleto
- Casos de autopsia en el cual no existan fotografías digitales macroscópicas o descripción macroscópica de hígado

6.2.3 Criterios de eliminación

Casos de autopsia en los cuales existe discordancia entre los diagnósticos anatomopatológicos finales y las características macroscópicas y/o histopatológicas descritas en los protocolos de autopsia

6.3 Variables

- Frecuencia de la hiperplasia nodular regenerativa de hígado en casos diagnosticados en autopsia
- Características morfológicas macroscópicas de hígado
- Características histopatológicas de hígado
- Factores de riesgo para el desarrollo de hiperplasia nodular regenerativa hepática
- Características clínico-patológicas:
 - o Edad
 - o Género
 - o Manifestaciones clínicas de hipertensión portal
 - o Diagnóstico premortem de hiperplasia nodular regenerativa de hígado
 - o Diagnósticos clínicos finales o de fallecimiento

6.4 MATERIALES

- Protocolos completos de autopsia de pacientes fallecidos en el Hospital General de México, Doctor Eduardo Liceaga durante el periodo comprendido de Enero del 2003 y Abril del 2018, contenidos en la base de datos del sistema informático del servicio de Patología Postmortem.
- Imágenes macroscópicas de los casos diagnosticados como hiperplasia nodular regenerativa del archivo de fotografías del servicio de Patología Postmortem.
- Laminillas teñidas con hematoxilina y eosina, con tinciones auxiliares de histoquímica (fibras reticulares de Wilder y tricrómico de Masson) del archivo de laminillas del servicio de Patología Postmortem.

6.5 MÉTODOS

En el archivo de protocolos de autopsia del servicio de Patología Postmortem del Hospital General de México, se solicitaron todos aquellos casos en los cuales se diagnosticó hiperplasia nodular regenerativa de hígado durante el periodo comprendido de enero del 2003 y abril del 2018, sin importar edad y sexo, además, se buscó en el archivo de fotografías del mismo servicio, todo el material correspondiente a cada uno de los casos encontrados, haciendo énfasis en las fotografías macroscópicas de hígado. Con el protocolo de autopsia completo y las imágenes macroscópicas, se realizó una base de datos en Microsoft Excel para su posterior análisis.

Para la revisión microscópica, se evaluaron las laminillas teñidas con hematoxilina y eosina correspondientes a hígado, siempre con tinciones de histoquímica de apoyo, entre las cuales se encuentran la tinción para fibras reticulares de Wilder y el tricrómico de Masson.

Para establecer y corroborar el diagnóstico microscópico de hiperplasia nodular regenerativa hepática en los cortes histológicos, se deben reunir los siguientes criterios: arquitectura del parénquima alterada a expensas de la formación de múltiples nódulos compuestos de hepatocitos, cada nódulo debe caracterizarse por tener datos de regeneración e hiperplasia celular en el centro, y atrofia hepatocítica en la periferia, ninguno de ellos delimitados por septos fibrosos. El cambio nodular debe acentuarse con tinciones de histoquímica para fibras reticulares (Wilder) en la cual debe encontrarse una leve / ninguna dilatación sinusoidal entre los hepatocitos que se encuentran en el centro (parte hiperplásica) y compresión de los sinusoides en la periferia (parte atrófica). Con la tinción de tricrómico de Masson se demuestra la ausencia de fibrosis entre los nódulos.

Para el análisis clínico-patológico, se obtuvo el resumen clínico de los protocolos de autopsia. Se agruparon según género, masculino-femenino, y edad, dividiéndose en intervalos de 10 años, desde los 0 hasta los 90 años. Se analizaron las manifestaciones clínicas sugerentes de alguna entidad hepática subyacente, principalmente de tipo hipertensión portal, pues según la bibliografía reportada hasta el momento, es la principal forma de presentación clínica.

Se realizó el análisis de los hallazgos morfológicos macroscópicos e histopatológicos, además de los parámetros clínicos, utilizando estadística descriptiva a través de porcentajes, frecuencias simples y medidas de tendencia central.

RESULTADOS

Se analizaron y revisaron el total de autopsias con diagnóstico de hiperplasia nodular regenerativa hepática durante el periodo comprendido de enero del 2003 y abril del 2018. Durante éste periodo de tiempo, se realizaron autopsias, de las cuales, 23 tenían el código (30.-45), que corresponde al diagnóstico de hiperplasia nodular regenerativa hepática.

En el archivo de laminillas del servicio de patología del Hospital General de México, se solicitó el material correspondiente a los casos seleccionados según la base de datos del archivo de protocolos. Únicamente 10 casos cumplieron los requisitos morfológicos macroscópicos e histopatológicos para poder ser diagnosticado como HNR del hígado. Por tanto, del total de casos de autopsia (9132 casos) realizadas en el Hospital General de México, Doctor Eduardo Liceaga, la HNR del hígado corresponde al 0.11% del total.

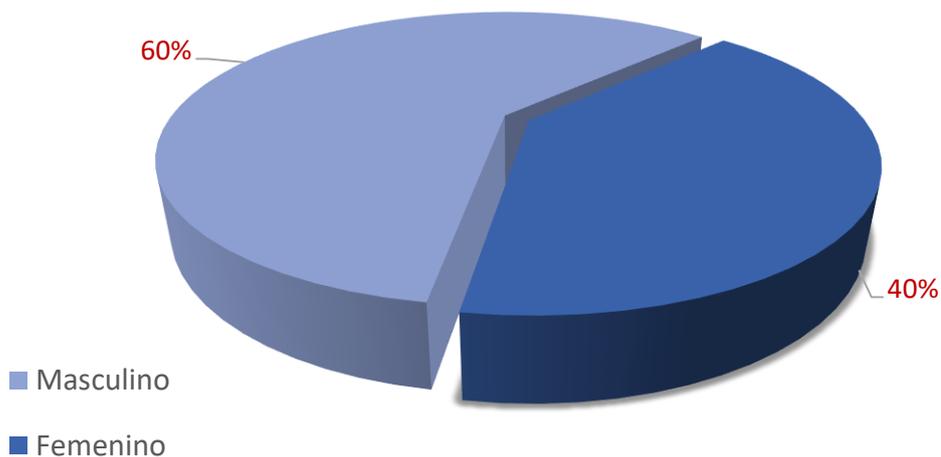
FRECUENCIA DE HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA POR AÑO DE AUTOPSIAS			
AÑO	NÚMERO DE AUTOPSIAS	NÚMERO DE CASOS POR AÑO	PORCENTAJE DE CASOS POR AÑO
2003	730	1	0,14%
2004	722	0	0,00%
2005	727	0	0,00%
2006	737	0	0,00%
2007	709	2	0,28%
2008	737	0	0,00%
2009	742	0	0,00%
2010	708	0	0,00%
2011	550	2	0,36%
2012	524	2	0,38%
2013	485	1	0,21%
2014	535	0	0,00%
2015	427	0	0,00%
2016	402	2	0,50%
2017	287	0	0,00%
2018	110	0	0%
Total	9132	10	0,11%

FRECUENCIA DE HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA HEPÁTICA POR AÑO DE AUTOPSIAS



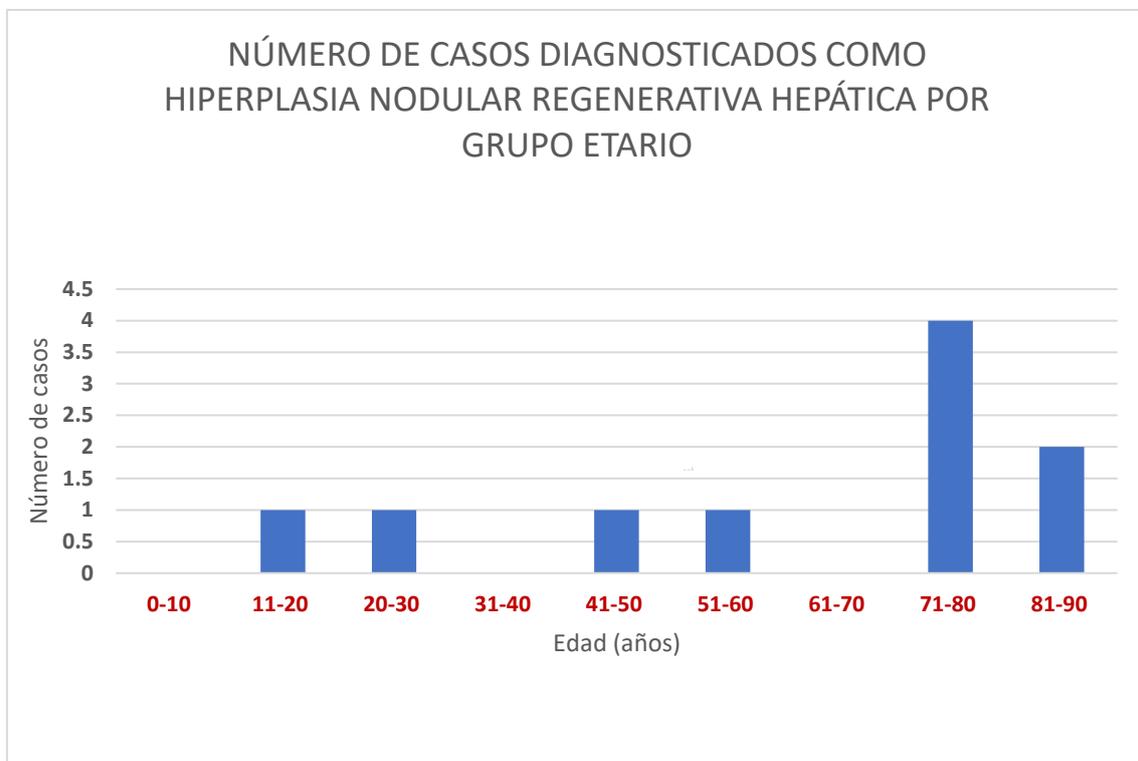
De los casos seleccionados, se realizó la división por género, con una frecuencia de presentación ligeramente mayor en el sexo masculino.

FRECUENCIA DE HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA HEPÁTICA POR GÉNERO

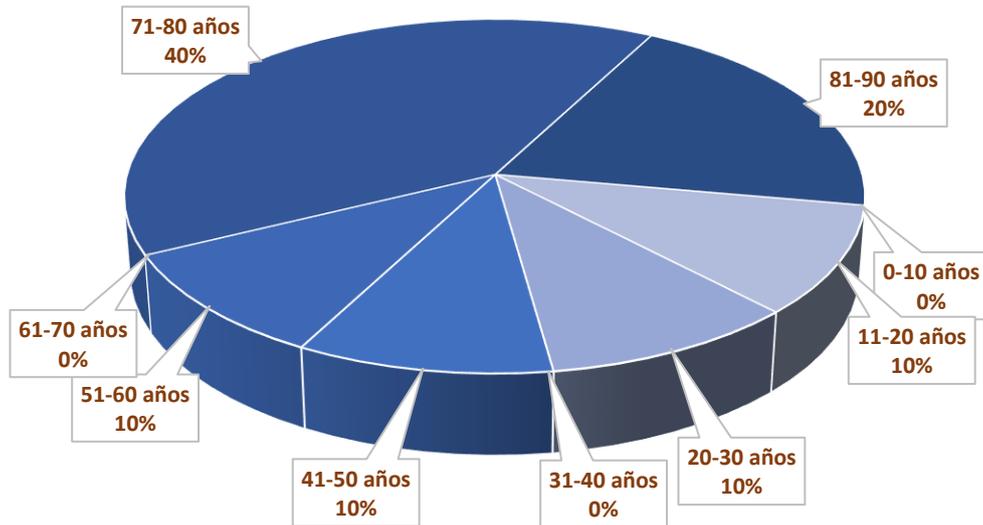


El mayor número de casos corresponde al grupo etario que comprende entre los 71-80 años, representando el 40% de los casos (cuatro casos), seguido por el grupo entre los 81-90 años (20%- dos casos). El paciente más joven diagnosticado en autopsia con HNR hepática, se encontraba dentro de las primeras cuatro décadas de la vida.

EDAD (AÑOS)	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0-10	0	0%
11-20	1	10%
20-30	1	10%
31-40	0	0%
41-50	1	10%
51-60	1	10%
61-70	0	0%
71-80	4	40%
81-90	2	20%
Total	10	90%

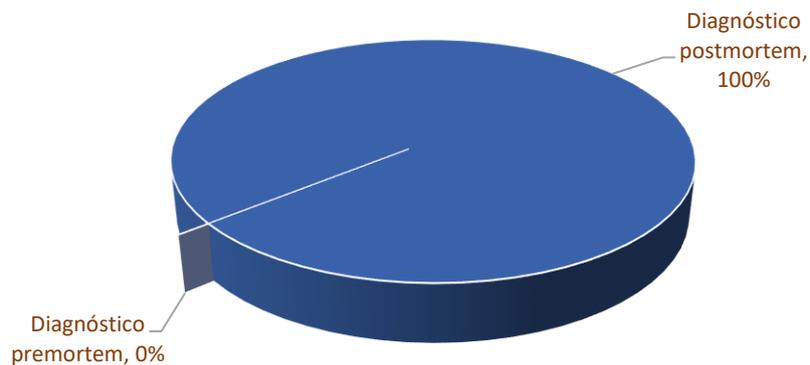


RELACIÓN DE CASOS DIAGNOSTICADOS COMO HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA HEPÁTICA POR GRUPO ETARIO

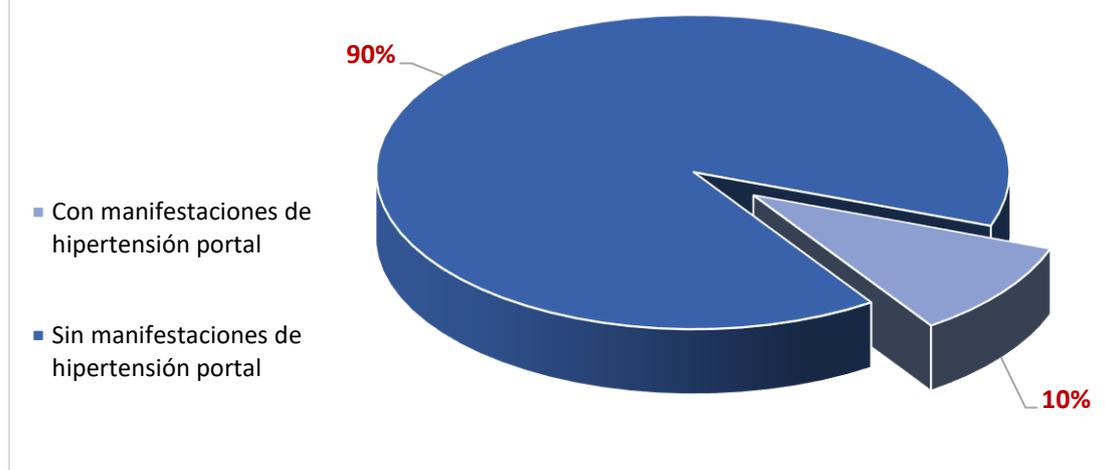


Ninguno de los diez pacientes, tuvo un diagnóstico premortem, asociado a que sólo uno de ellos tuvo manifestación clínica de hipertensión portal (10% de los casos), caracterizada por sangrado de tubo digestivo alto de tipo variceal que puso en manifiesto la insuficiencia hepática, la cual fue corroborada con estudios paraclínicos.

RELACIÓN DE CASOS CON DIAGNÓSTICO DE HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA HEPÁTICA PREMORTEM Y POSTMORTEM



RELACIÓN DE CASOS CON MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE HIPERTENSIÓN PORTAL

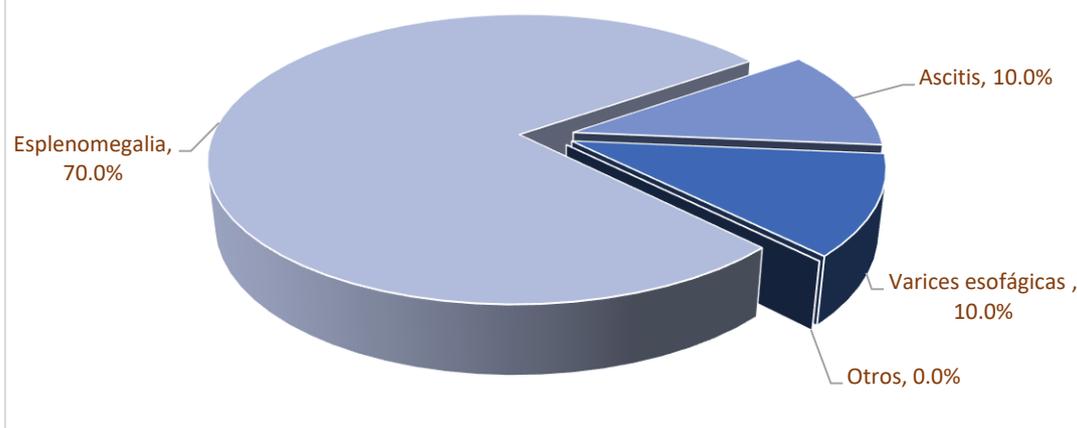


En los diez estudios de autopsia (100 % de los casos), se describió macroscópicamente un hígado caracterizado por una nodularidad difusa del parénquima, dichos nódulos median entre 3 y 5 mm (Ver anexo fotográfico)

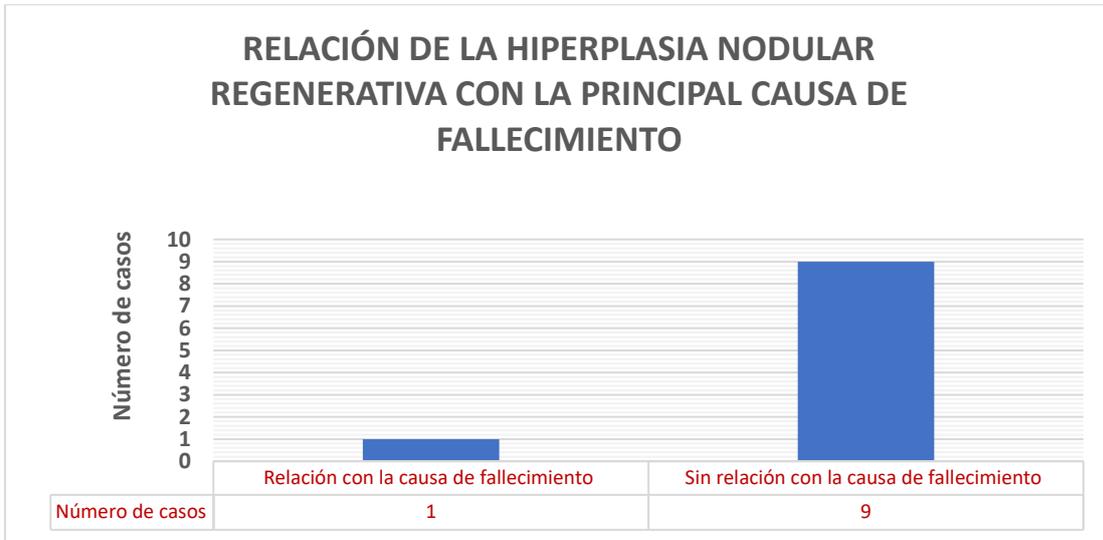
Entre los datos anatomopatológicos considerados como datos indirectos de hipertensión portal se tomaron en cuenta la esplenomegalia, ascitis y varices esofágicas, siendo la primera ellas como la forma más frecuente de presentación (70%-7 casos)

DATOS ANATÓMICOS DE HIPERTENSIÓN PORTAL	PRESENTE	AUSENTE	TOTAL	PORCENTAJE
Esplenomegalia	7	3	10	70,0%
Ascitis	1	9	10	10,0%
Varices esofágicas	1	9	10	10,0%

FRECUENCIA DE DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE HIPERTENSIÓN PORTAL ASOCIADA A HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA HEPÁTICA

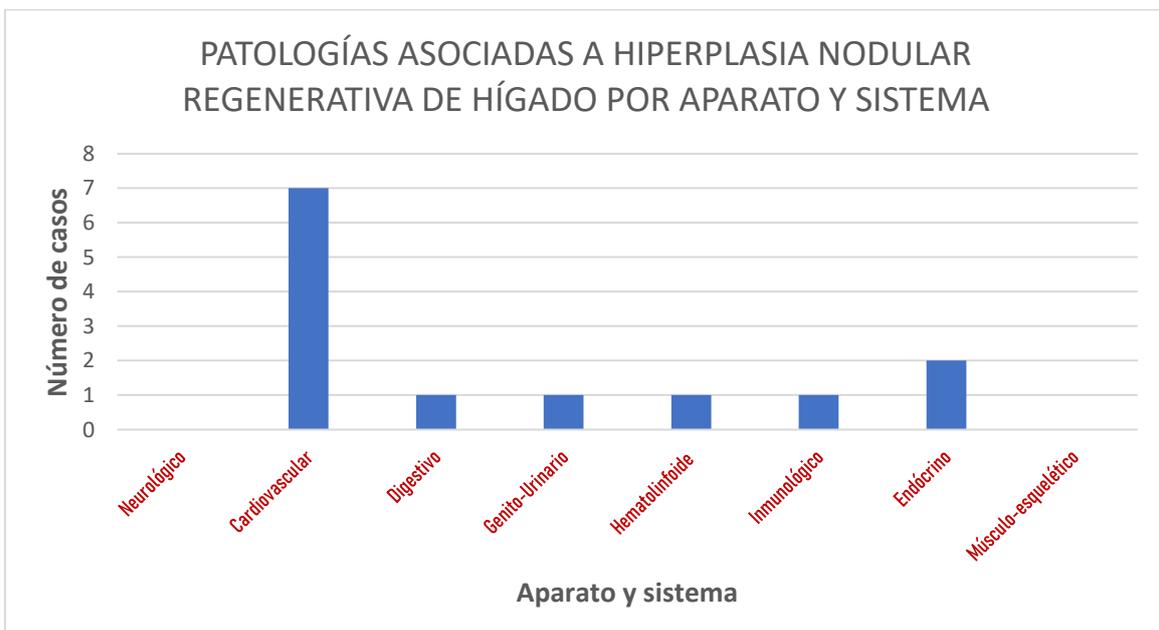


La HNR hepática se asoció con la principal causa de muerte en sólo un caso (10%).

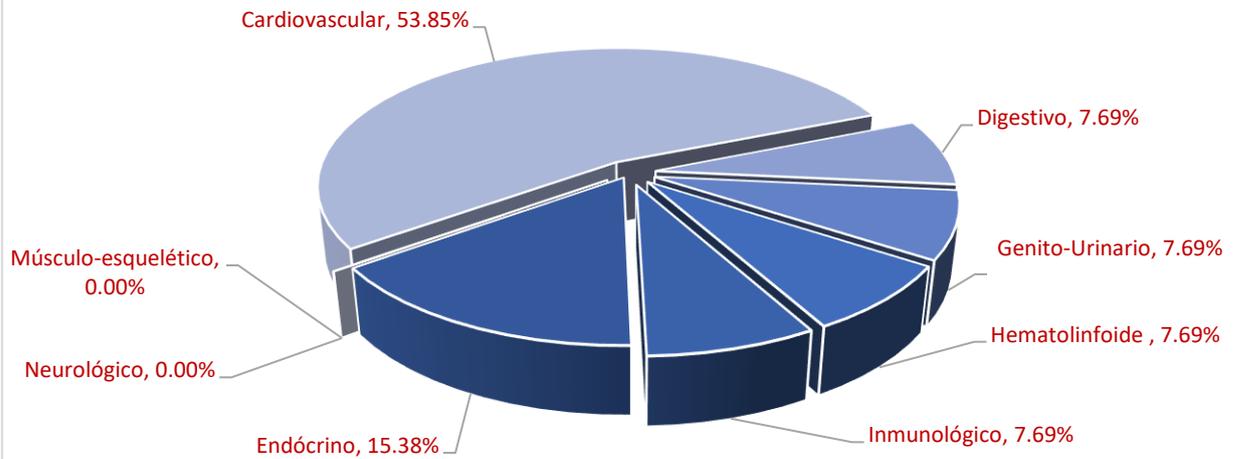


Entre las enfermedades relacionadas con HNR del hígado están dos toxicomanías, el tabaquismo (40%) y el alcoholismo (30%); y entre las patologías asociadas más frecuentemente son las que involucran al sistema cardiovascular, la hipertensión arterial (30%) y las valvulopatías (20%).

PATOLOGÍAS ASOCIADAS A HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA DE HÍGADO POR APARATO Y SISTEMA		
Aparato / sistema	Frecuencia	Porcentaje
Neurológico	0	0,00%
Cardiovascular	7	53,85%
Digestivo	1	7,69%
Genito-Urinario	1	7,69%
Hematolinfoide	1	7,69%
Inmunológico	1	7,69%
Endócrino	2	15,38%
Músculo-esquelético	0	0,00%

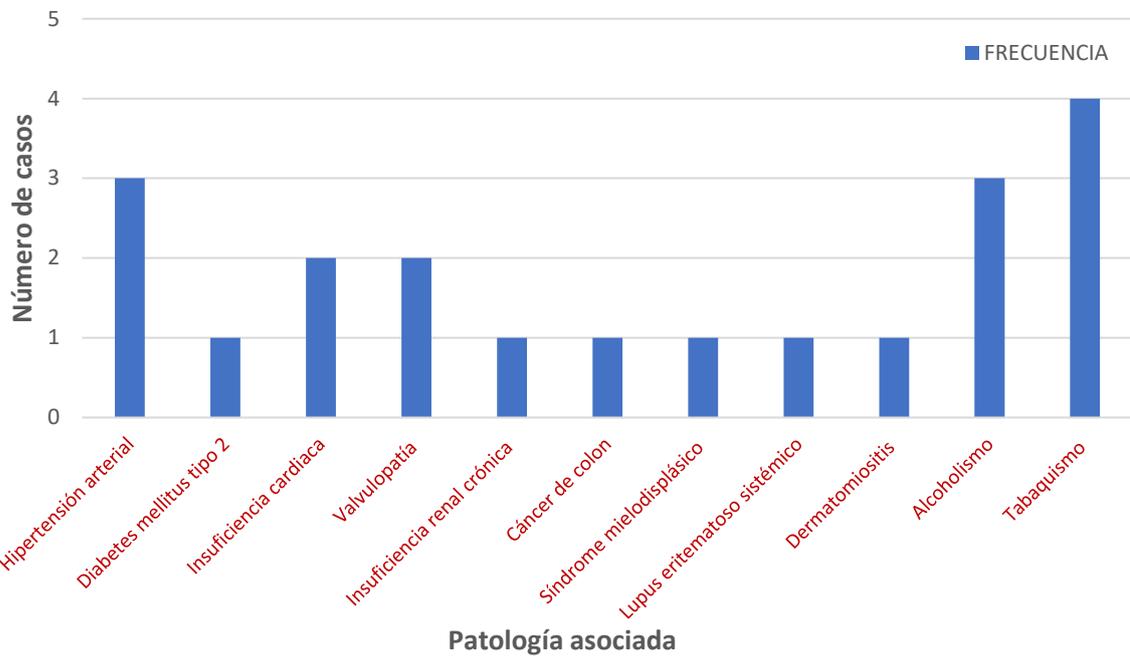


FRECUENCIA DE PATOLOGÍAS ASOCIADAS A HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA DE HÍGADO POR APARATO Y SISTEMA

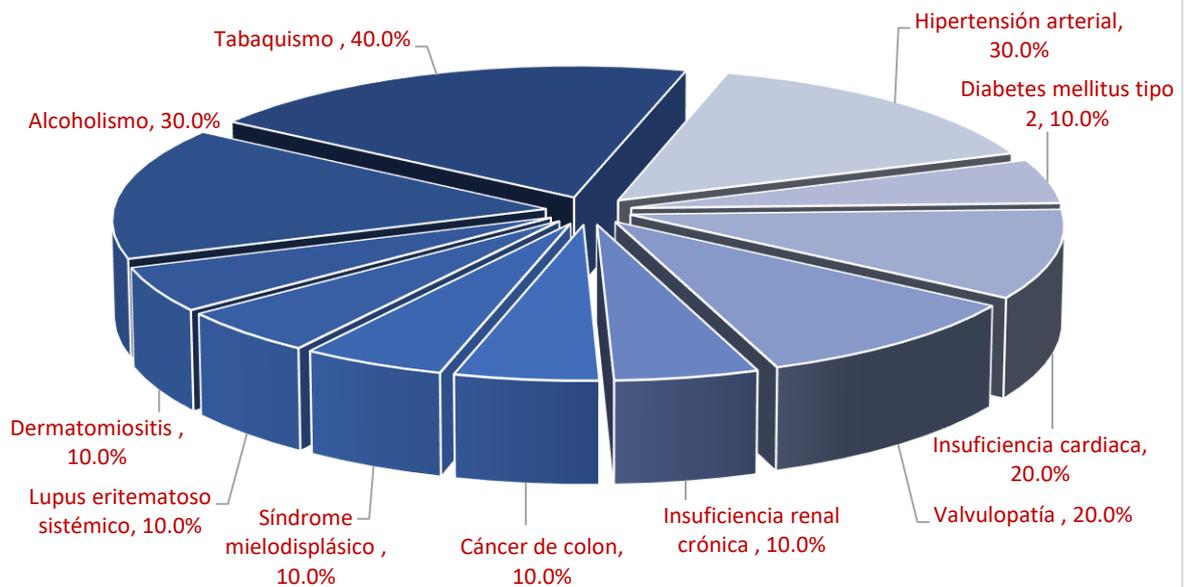


PATOLOGÍAS ASOCIADAS A HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA DE HÍGADO		
PATOLOGÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Hipertensión arterial	3	30,0%
Diabetes mellitus tipo 2	1	10,0%
Insuficiencia cardiaca	2	20,0%
Valvulopatía	2	20,0%
Insuficiencia renal crónica	1	10,0%
Cáncer de colon	1	10,0%
Síndrome mielodisplásico	1	10,0%
Lupus eritematoso sistémico	1	10,0%
Dermatomiositis	1	10,0%
Alcoholismo	3	30,0%
Tabaquismo	4	40,0%

PATOLOGÍAS ASOCIADAS A HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA DE HÍGADO



FRECUENCIA DE PATOLOGÍAS ASOCIADAS A HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA DE HÍGADO



DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

La hiperplasia nodular regenerativa del hígado es una entidad poco frecuente y que por tanto existe poco conocimiento acerca de su patogenia. El material estudiado correspondiente a los estudios de autopsia de 15 años del Hospital General de México, es una de las más grandes series en México, ya que es ésta Institución la que más estudios de necropsia realiza por año. La HNR hepática, representó solo el 0.11% de todos los estudios de autopsia.

Los hallazgos macroscópicos descritos en los protocolos de estudio compartieron características y que se correlaciona con lo descrito hasta el momento en la literatura, en la cual, el parénquima hepático tienen una nodularidad difusa, individualmente cada nódulo mide en promedio de 2-4 mm en su eje mayor.

La relación hombre mujer está ligeramente desplazada hacia el primero, con una relación promedio de 3:2. La frecuencia es mayor en personas de edad avanzada, siendo mayor entre la octava (40% de los casos) y novena década de la vida (20% de los casos).

Las manifestaciones clínicas, principalmente del tipo hipertensión portal, sólo se presentó en uno de nuestros casos, el resto no fue manifiesto clínicamente, lo cual se correlaciona con que ninguno de ellos fue diagnosticado antes de su fallecimiento, siendo un hallazgo de autopsia en el 100% de los casos.

Durante la evaluación anatomopatológica de los estudios de autopsia, se tomaron en cuenta a la esplenomegalia, la ascitis y la presencia de varices esofágicas, sangrantes o no, como datos indirectos de hipertensión portal, pues lo descrito hasta el momento en la bibliografía, se menciona que es la principal forma de manifestación. En nuestra serie casos, únicamente siete de los pacientes (70%) tenía alguna de éstas características, siendo la esplenomegalia el principal dato anatómico de aumento de presión portal, presentándose en siete de los casos (70%), la ascitis y las varices esofágicas se presentaron en un solo caso (10%).

Como está descrito en la literatura, el pronóstico en los pacientes con HNR del hígado, está determinado principalmente con la hipertensión portal y su manifestación clínica. El sangrado de tubo digestivo alto por varices sangrantes es la una la complicación que más influye en la supervivencia. De los diez casos estudiados, uno (10%) tuvo una relación directa entre la HNR y la muerte, siendo la hemorragia variceal y el choque hipovolémico secundario la causa más importante del fallecimiento. Además, en el mismo paciente, se presentaron datos paraclínicos de insuficiencia hepática crónica, algo no descrito hasta el momento, pues por definición, el análisis hepático bioquímico no se ve afectado por éste trastorno.

De acuerdo con las teorías descritas hasta el día de hoy sobre la fisiopatogenia de la hiperplasia nodular regenerativa del hígado, en las cuales establece a la venopatía oclusiva como un factor predisponente a la transformación nodular, en nuestra revisión, ningún caso (0%) tenía características histopatológicas relacionadas con tal enfermedad.

CONCLUSIONES.

La hiperplasia nodular regenerativa del hígado es una entidad clínico-patológica poco descrita, que a pesar de tener criterios histopatológicos bien establecidos, es de etiopatogenia poco conocida. Con respecto a esto último, a pesar de que en la literatura se describe a la venopatía oclusiva como principal factor, no es posible transpolar dicha afirmación en la población mexicana estudiada, por lo que aún es una interrogante que queda por responder.

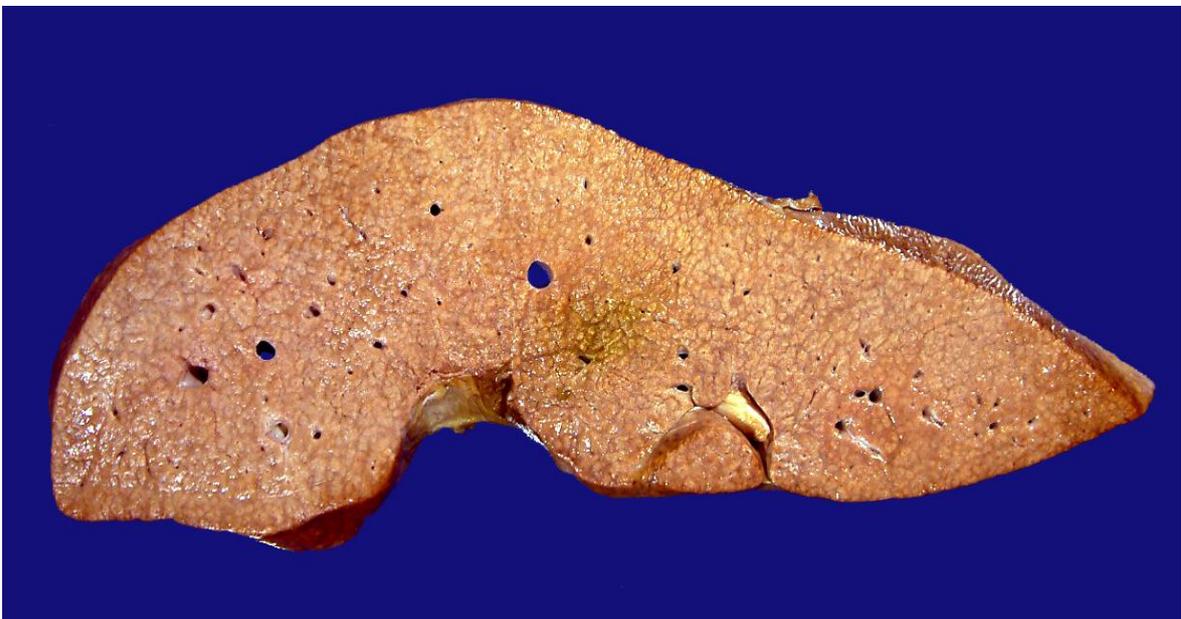
Existen múltiples diagnósticos diferenciales a tener en cuenta en la evaluación de material histopatológico de hígado, sobre todo en pacientes en quienes se refieren datos clínicos de hipertensión portal, sin embargo el tratamiento, incluso pronóstico cambian drásticamente uno con respecto a otro, el más importante de ellos es la cirrosis hepática. Un punto importante para recalcar, es que el aspecto macroscópico entre la HNR del hígado y la cirrosis, es prácticamente idéntico (prueba de ello es que todos los casos en esta serie, fueron diagnosticados por los patólogos inicialmente, como cirrosis hepática). Por lógica, esta aseveración abarca también a las técnicas de imagen. De tal manera que, es necesario comprobar microscópicamente la ausencia de fibrosis para diagnosticar definitivamente como HNR.

El análisis microscópico aislado, por ejemplo en una biopsia hepática, tampoco es muy confiable para establecer el diagnóstico, pues los cambios son sutiles. Esto significa que, en pacientes vivos, para diagnosticar categóricamente HNRH, resulta obligada la evidencia macroscópica o por estudios de imagen, de un hígado con nodularidad difusa y la ausencia de fibrosis microscópica en biopsia. En autopsia, el diagnóstico es más sencillo, pero aún tienen que cumplirse ambos requisitos (nodularidad macroscópica difusa y ausencia de fibrosis microscópica). Es posible que entre los estudios de autopsia, incluso en el material de patología quirúrgica, del Hospital General de México, existan casos de HNR de hígado mal diagnosticados como cirrosis hepática o alguna otra entidad del grupo de enfermedades nodulares hepáticas (ver tabla 3.0). Esto plantea una nueva interrogante con respecto a éste tema ¿Qué tan infradiagnosticada puede ser la hiperplasia nodular regenerativa del hígado?

El material fotográfico, parte fundamental de éste trabajo, está dirigido no solo a patólogos en formación sino a todo personal de la salud, ya que como se mencionó, no existen hasta el momento muchos informes con imágenes macroscópicas representativas de HNRH.

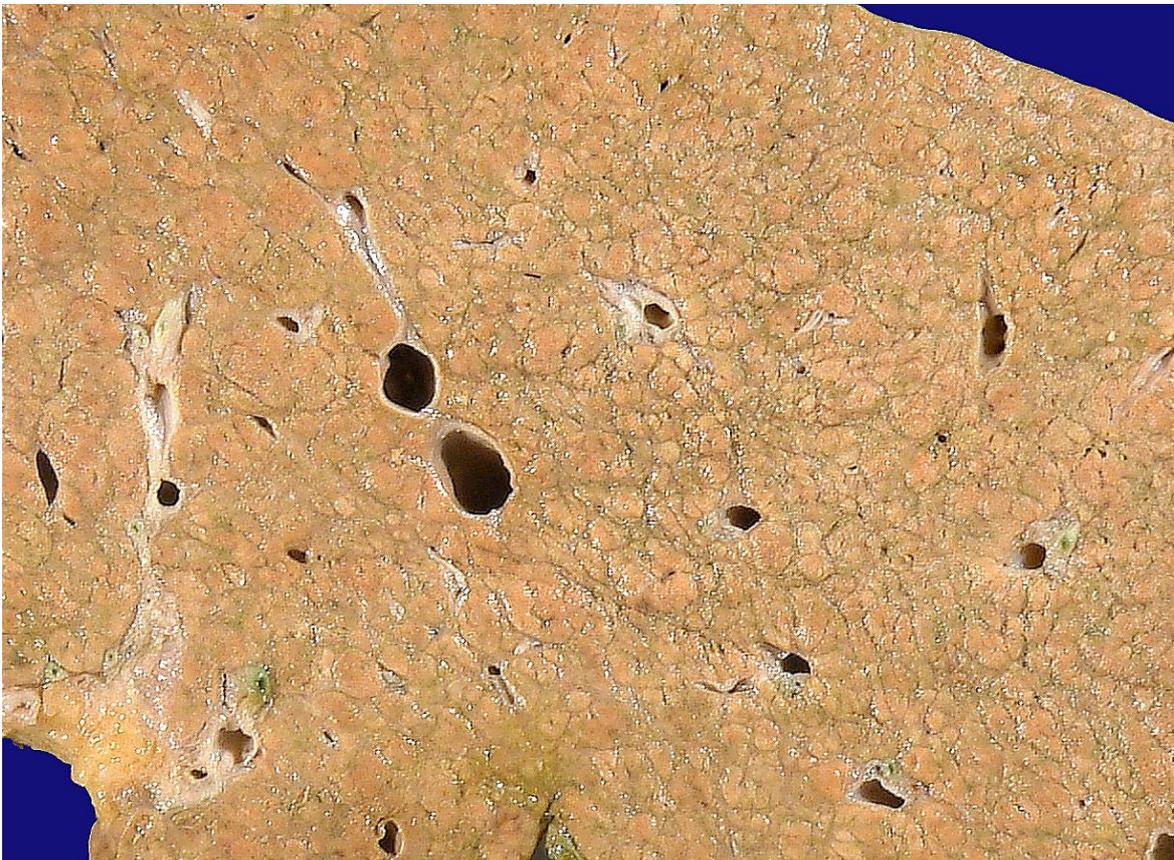
ANEXO FOTOGRAFÍCO

Características macroscópicas. La superficie externa y de corte de los hígados diagnosticados como hiperplasia nodular regenerativa tienen una transformación homogénea, nodular y difusa del parénquima, el tamaño de los nódulos varía entre los 3 y 6 milímetros en su eje mayor y es indistinguible de la cirrosis.

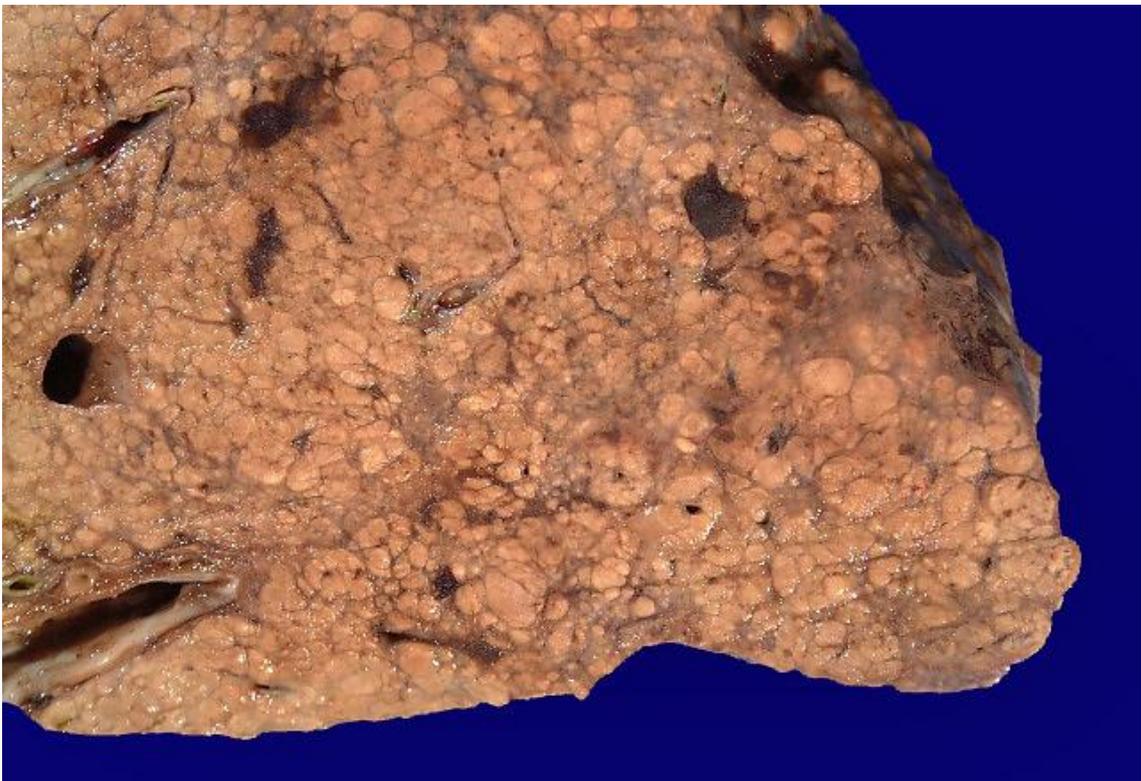




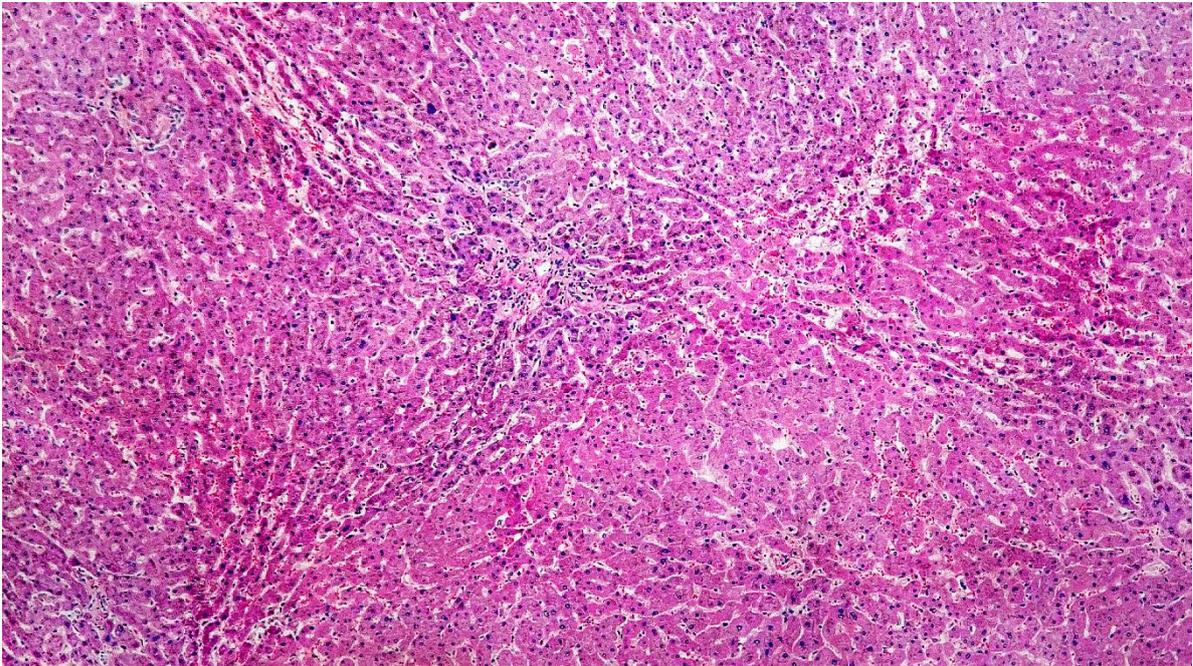
Las fotografías con mayor aumento resaltan la nodularidad difusa del parénquima, nótese la ausencia de septos gruesos de tejido de aspecto fibroso que se describen normalmente en la cirrosis hepática.



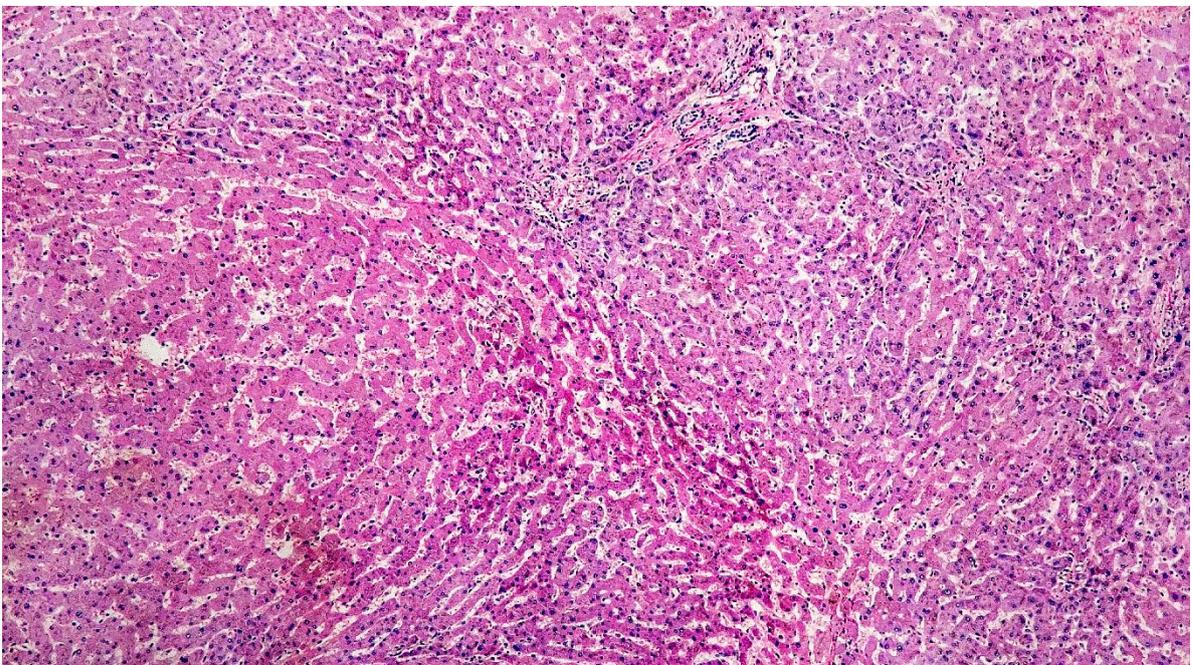
La nodularidad puede ser tenue o marcadamente pronunciada, y el diagnóstico diferencial macroscópico con la cirrosis es prácticamente imposible, por lo que el estudio histopatológico resulta imprescindible.



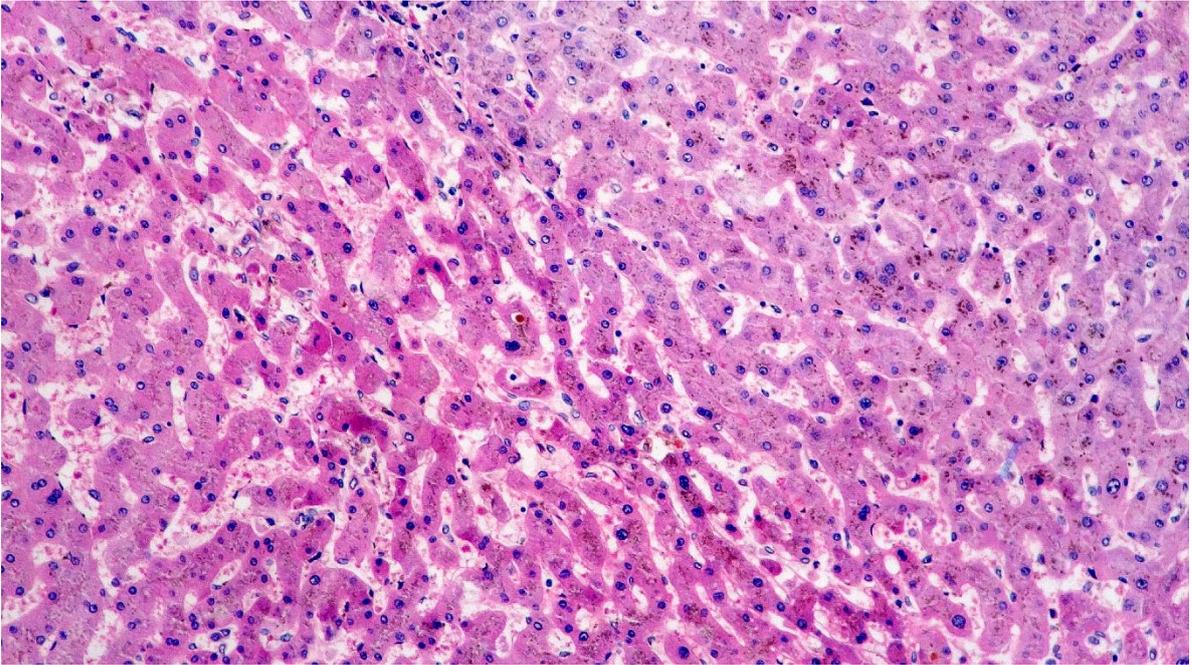
Características microscópicas. En el estudio histopatológico, los nódulos están compuestos por poblaciones morfológicamente distintas de hepatocitos: hepatocitos hipertróficos en el centro de los nódulos rodeados por hepatocitos atróficos en la periferia.



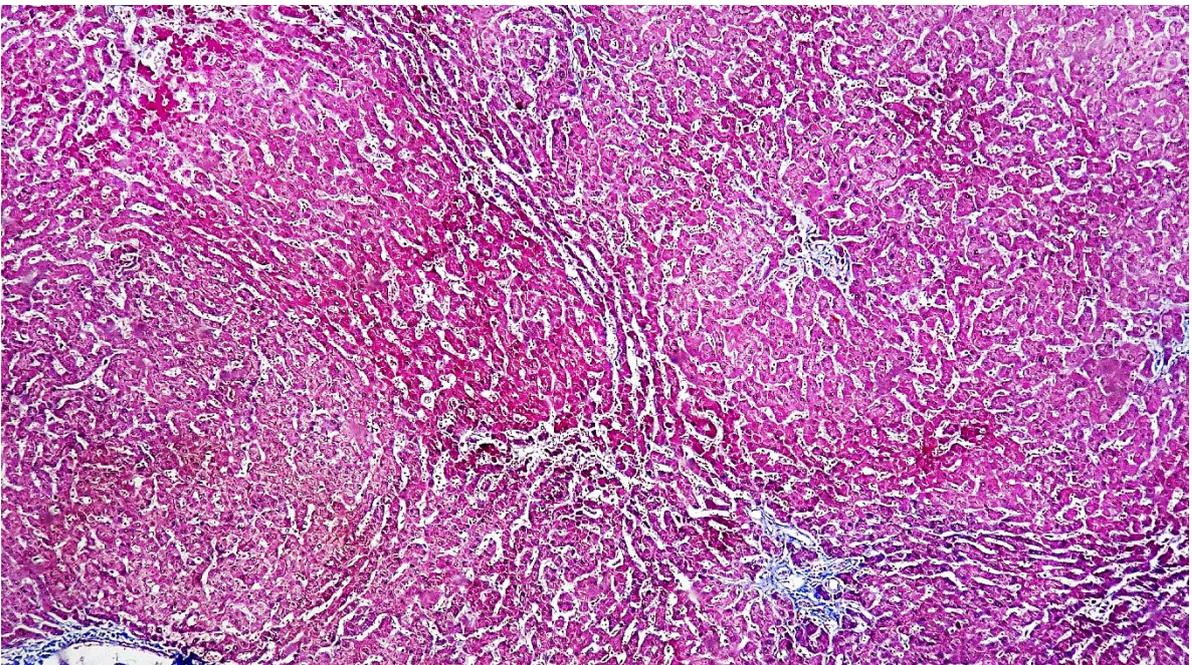
En los cortes teñidos con hematoxilina y eosina se demuestra un patrón nodular. Cada nódulo está rodeado por hepatocitos disminuidos en tamaño, además, es evidente la ausencia de tejido conjuntivo entre las formaciones nodulares.

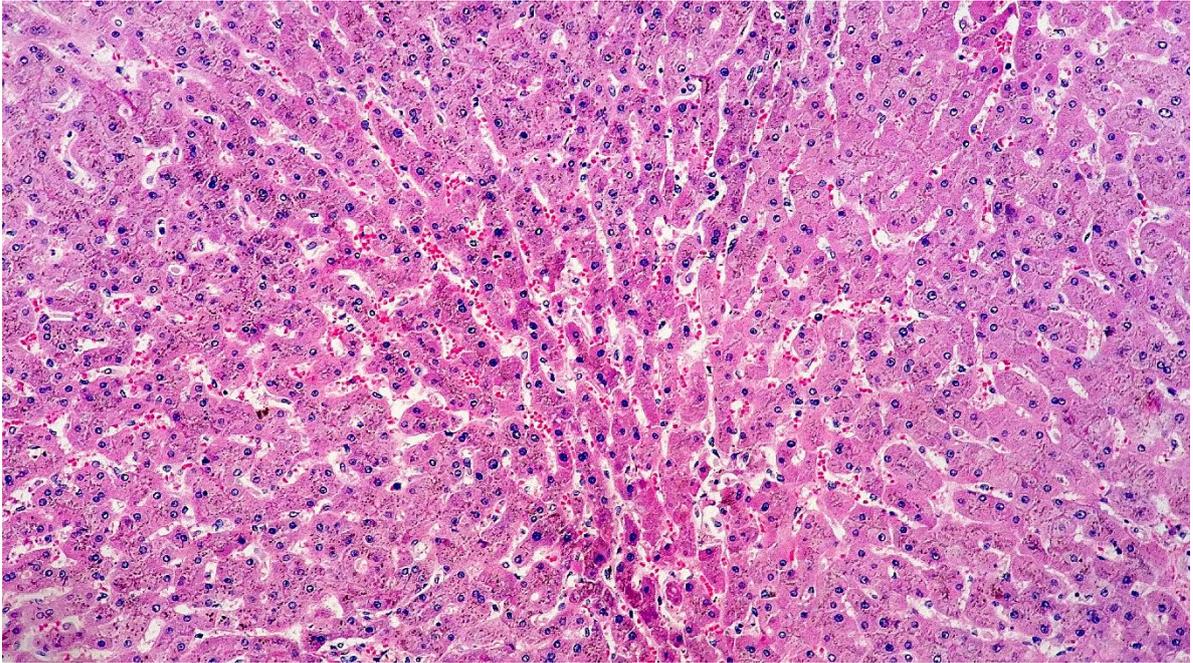


A mayor aumento, se observa que los sinusoides entre los hepatocitos atróficos de la periferia están comprimidos, a expensas de los hepatocitos hipertróficos que se encuentran en el centro de los nódulos.

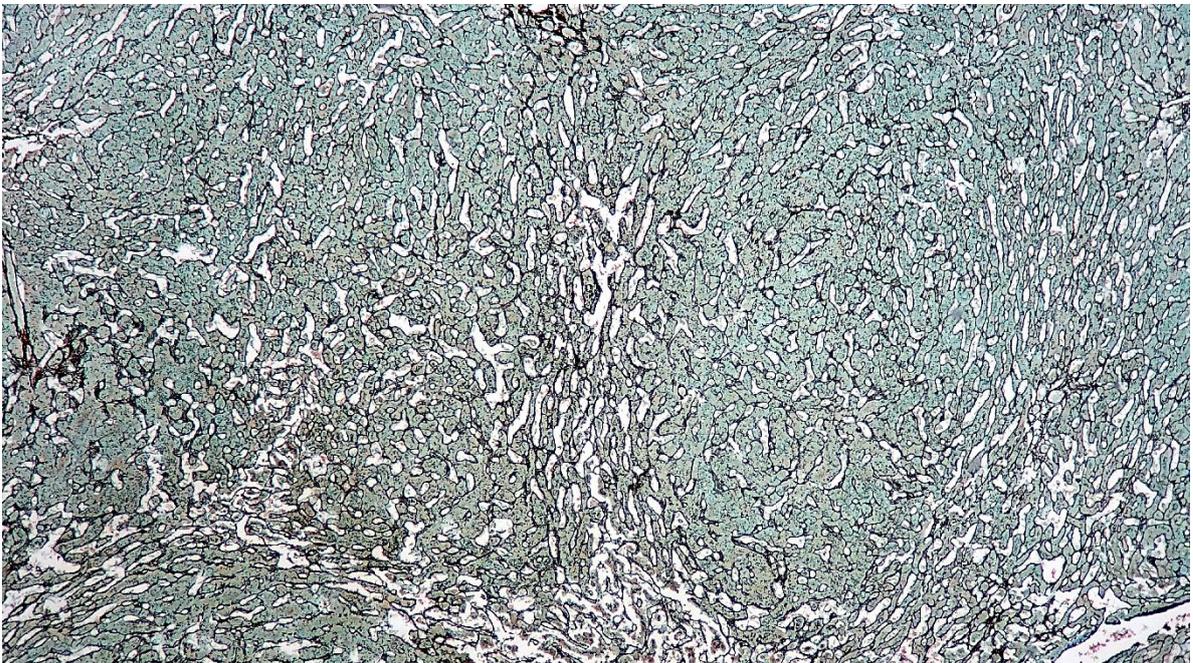


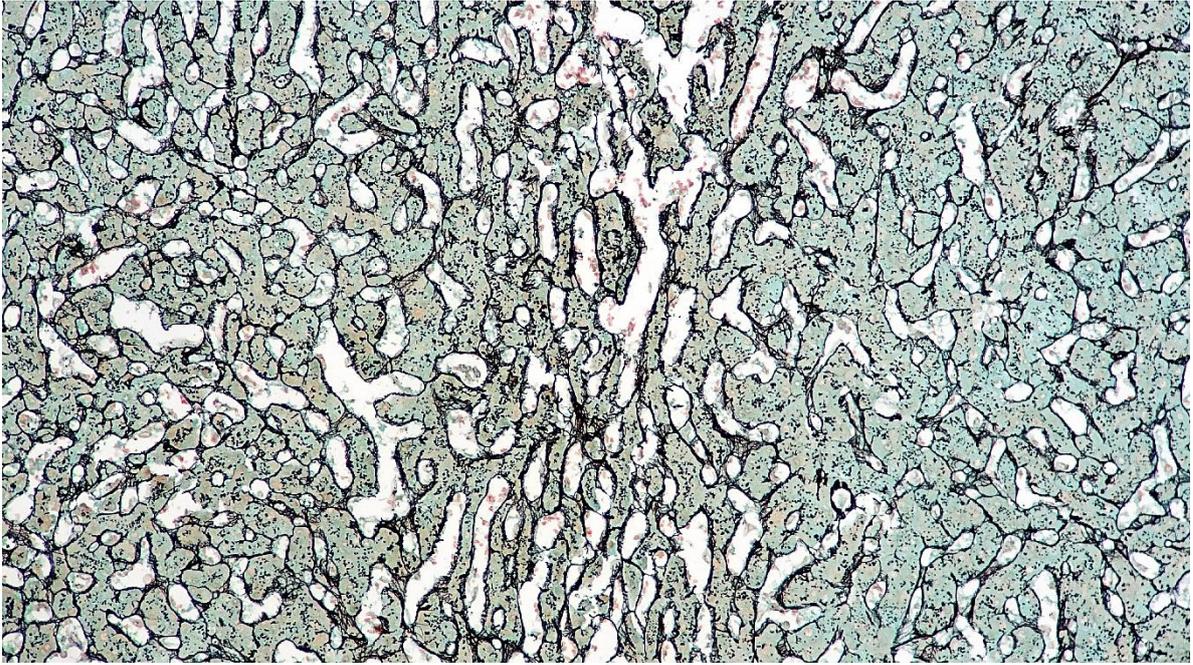
Con tinciones especiales de histoquímica, por ejemplo Tricrómico de Masson, se demuestra que los nódulos no están separados por colágena, característica que permite excluir a la cirrosis hepática entre los diagnósticos diferenciales.





La tinción para fibras reticulares de Wilder hace evidente aún más la nodularidad, los sinusoides hepáticos se comprimen entre los hepatocitos atróficos de la periferia.



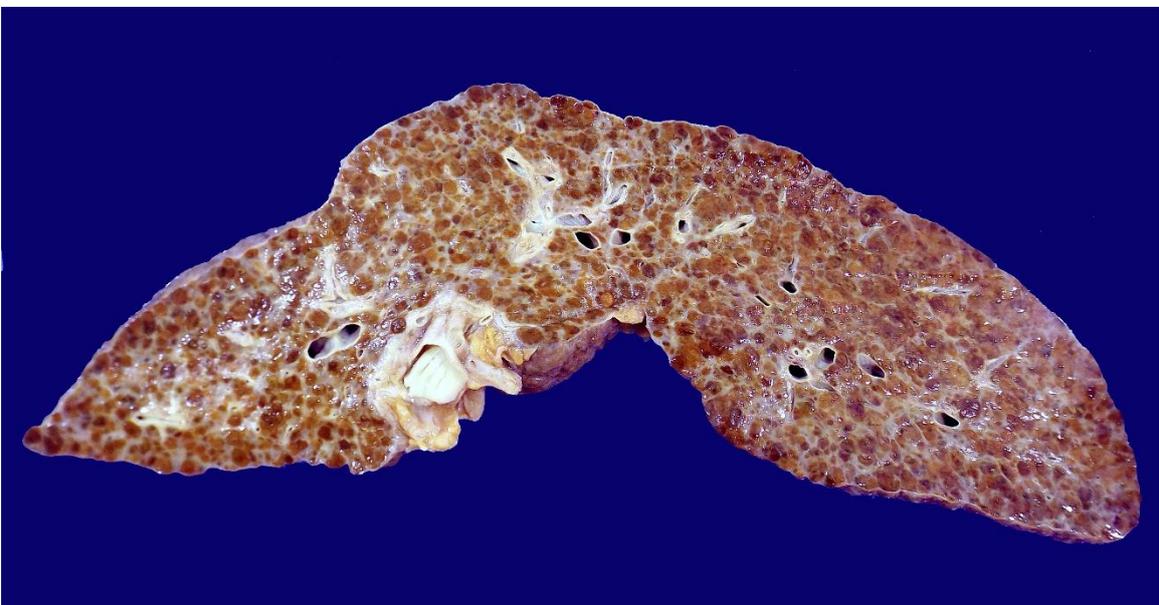


Características clínicas: Una de las características clínicas que más se asoció (70%) a la hiperplasia nodular regenerativa, fue la esplenomegalia por congestión pasiva crónica, un dato indirecto de hipertensión portal, como en los dos casos mostrados abajo, con bazo aumentados de tamaño, sin lesiones macroscópicas en la superficie de corte.



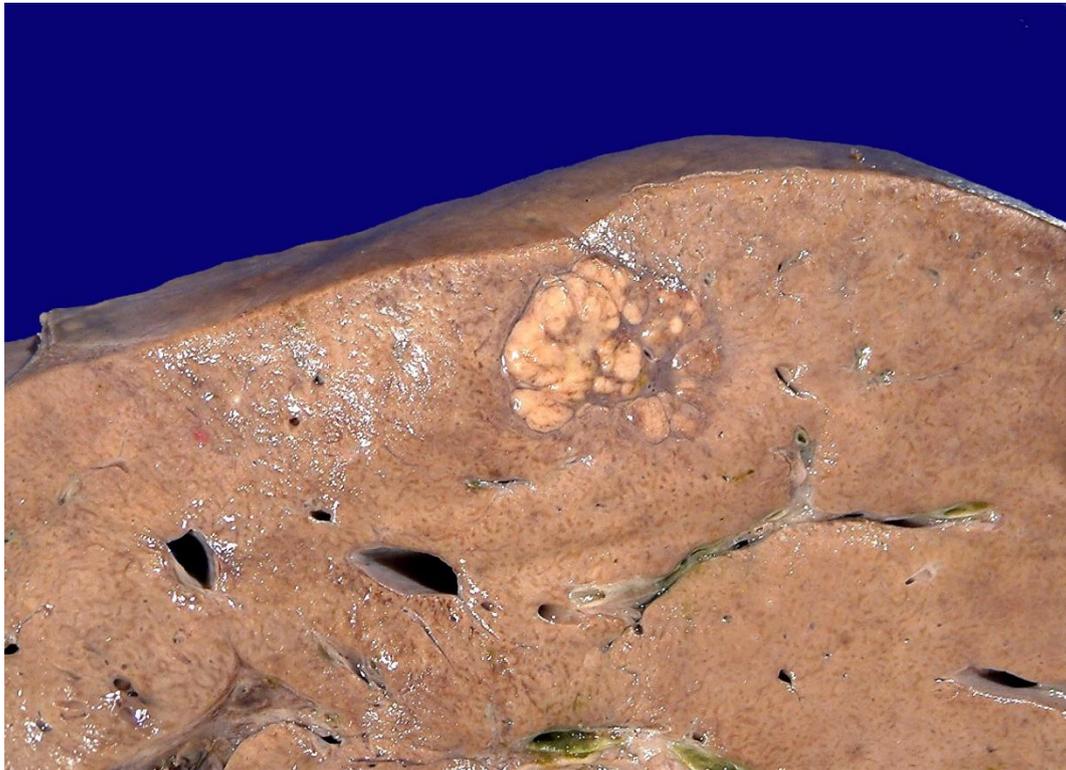
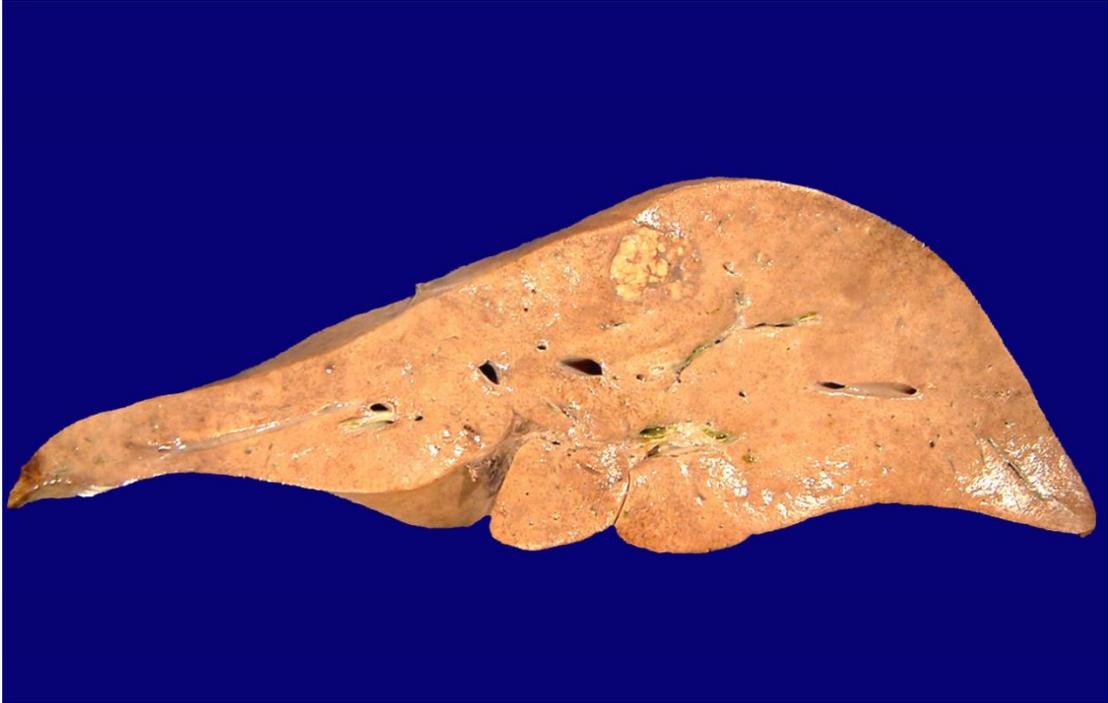


Diagnóstico diferencial. La cirrosis hepática puede ser indistinguible macroscópicamente, sin embargo en ésta, los nódulos de hepatocitos en regeneración se encuentran rodeados por septos fibrosos.



Los siguientes dos casos corresponden a hiperplasia nodular focal, caracterizada por una lesión única de borde bien delimitados, de entre 3.0 y 5.0 cm en su eje mayor, que histopatológicamente se caracterizan por hepatocitos de apariencia citológica normal, separados por algunos septos de tejido conectivo radiados, entre los que hay proliferación de ductos biliares reactivos y escaso infiltrado inflamatorio de tipo linfoide.

Caso 1.



Caso 2.



En la siguiente fotografía, se aprecia una cicatriz central de bordes radiados hacia la periferia, un detalle característico de la hiperplasia nodular focal.



BIBLIOGRAFIA

- Marek Hartleb, Krzysztof Gutkowski, Piotr Milkiewicz. Nodular regenerative hyperplasia: Evolving concepts on underdiagnosed cause of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2011 March 21; 17(11).
- Barun Kumar Lal, Adrian Stanley. Nodular regenerative hyperplasia related portal hypertension in a patient with hypogammaglobulinaemia. *World J Gastroenterol* 2013 June 14; 19(22).
- Preeti A. Reshamwala, David E. Kleiner, and Theo Heller. Nodular Regenerative Hyperplasia: Not All Nodules Are Created Equal. *HEPATOLOGY*, Vol. 44, No. 1, 2006
- Harshal Rajekar, Rakesh K Vasishta, Yogesh K Chawla, Radha K Dhiman.. Noncirrhotic Portal Hypertension. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* September 2011, Vol. 1, No. 2, 94–108.
- Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology*. 1990 May;11(5):787-97.
- Wanless IR , Godwin TA , Allen F , Feder A Nodular regenerative hyperplasia of the liver in hematologic disorders: a possible response to obliterative portal venopathy. A morphometric study of nine cases with an hypothesis on the pathogenesis. [01 Sep 1980, 59(5):367-379] (PMID:7432153)
- Mindy Lee, MD, Manhal Izzy, MD, Ashwin Akki, MD, Kathryn Tanaka, MD, and Harmit Kalia, DO. Nodular Regenerative Hyperplasia: A Case of Rare Prognosis. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports* January-March 2017: 1– 5
- Laura Graf, Rucsandra Dobrota, Suzana Jordan, Lukas Martin Wildi, Oliver Distler and Britta Maurer. Nodular Regenerative Hyperplasia of the Liver: A Rare Vascular Complication in Systemic Sclerosis. *The Journal of Rheumatology* January 2018, 45 (1) 103-106.
- F. Wayne Stromeyer, M.D, Kamal G. Ishak, M.D., Ph.D Nodular transformation (nodular “Regenerative” hyperplasia) of the liver. A clinicopathologic study of 30 cases. *Human Pathology*. January 1981 Volume 12, Issue 1, Pages 60–71
- Ian R. Wanless. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: A report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology*. May 1990
- AH Dachman, PR Ros, ZD Goodman, WW Olmsted and KG Ishak. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: clinical and radiologic observations. *American Journal of Roentgenology*. 1987;148: 717-722.
- Verónica Ciria-Bru, Álvaro Giráldez-Gallego, Diego Pascual-Vaca-Gómez, Teresa Zulueta-Dorado and Verónica Nacarino-Mejías. Nodular regenerative hyperplasia of the liver and cutaneous T-cell lymphoma: An unreported association. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (Madrid Vol. 106, N.º 4, pp. 289-292, 2014)

- Erkan DOĞAN, Rahime ÖZGÜR, Vildan ERCAN, Ahmet TEKİN, Ömer ŞENKAL, Uğur ÇEVİKBAŞ. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: A case report. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14 (1): 64-67
- Fukuo Kond, Toshitaka Nagao, Tsunenobu Sato, Minoru Tomizawa, Yoichiro Kondo, Osamu Matsuzaki, Katsunori Wada, Susumu Wakatsuki, Koichi Nagao, Hiroyuki Tsubouchi, Hiroshi Kobayashi, Kazuhiko Yasumi, Chotatsu Tsukayama, Makoto Suzuki. Etiological analysis of focal nodular hyperplasia of the liver, with emphasis on similar abnormal vasculatures to nodular regenerative hyperplasia and idiopathic portal hypertension. *Pathology - Research and Practice*. Volume 194, Issue 7, 1998, Pages 487-495
- J. A. McDonald, D. M. Painter, N. D. Gallagher, G. W. McCaughan. Nodular regenerative hyperplasia mimicking cirrhosis of the liver. *Gut*, 1990,31,725-727
- L. M. Blendis M. C. Parkinson K. B. Shilkin Roger Williams. Nodular Regenerative Hyperplasia of the Liver in Felty's Syndrome. *An International Journal of Medicine*, Volume 43, Issue 1, 1 January 1974, Pages 25
- Mallet, Vincent; Blanchard, Pierre; Verkarre, Virginie; Vallet-Pichard, Anaïs; Fontaine, Hélène; Lascoux-Combe, Caroline; Pol, Stanislas. Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. *AIDS*: January 11th, 2007 - Volume 21 - Issue 2 - p 187–192
- A.H.J. Naber, U. Van Haelst and S.H. Yap. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: an important cause of portal hypertension in non-cirrhotic patients. *Journal of Hepatology*. January 1991 Volume 12, Issue 1, Pages 94–99