

ADENOMATOSI EPATICA

CASO CLINICO

DEFINIZIONE

- **L' adenomatosi epatica (LA)** è una neoplasia benigna piuttosto rara, descritta per la prima volta da Flejou e coll. nel 1985 come una lesione caratterizzata da noduli multipli, **arbitrariamente più di 10**, costituita da epatociti benigni disposti in cordoni e lamine prive di alcuna architettura acinare.
- Tale entità patologica insorge in un fegato sano, colpisce entrambi i sessi, non sempre è correlata all'assunzione di farmaci steroidei e può accompagnarsi con un aumento dei valori sierici della fosfatasi alcalina e della gammaglutamiltranspeptidasi. L'età di insorgenza dell'affezione è compresa in un ampio range che va dai 13 ai 75 anni, con una incidenza su scala mondiale ancora troppo bassa per essere correttamente quantificata.

NEOFORMAZIONI OVOIDALI

ICONOGRAFIA



Foto 1 Voluminosa formazione occupante spazio di forma ovoidale (diametro longitudinale di 13 cm.; diametro antero-posteriore di 6,2 cm.; diametro trasversale di 10,9 cm.) solida ben delimitabile.

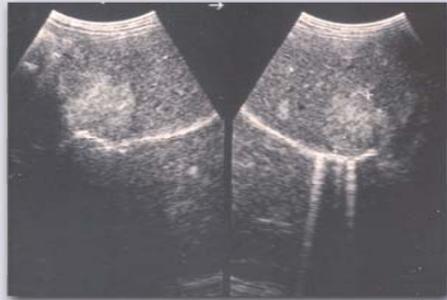


Foto 2 Fegato di volume normale, disomogeneo per la presenza di multiple alterazioni focali iperecogene.

- Forma globulare, sferica od ovoidale e la maggior parte di essi è compresa **tra gli 0,2 e i 12 cm.** Il loro numero è variabile potendo arrivare a **più di cento**.
- Il tessuto epatico generalmente è normale, sebbene vi siano gradi diversi di accumulo grasso (**steatosi**).
- Non completamente **capsulate** ma sempre ben demarcate dal fegato circostante. Aree necrotiche, cistiche, focolai emorragici subacuti o cronici e grosse calcificazioni.

CARATTERI ISTOLOGICI

- Da un punto di vista microscopico gli adenomi sono **epatociti benigni** organizzati in cordoni e foglietti che non hanno architettura acinare. Talora presentano formazioni pseudoghiandolari i cui dotti sono occlusi da accumuli di bile.
- Le cellule tumorali appaiono generalmente più grandi e più chiare rispetto agli epatociti del tessuto circostante e ciò è dovuto **all'aumento citoplasmatico di lipidi e/o glicogeno**.

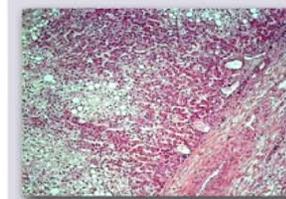


Foto 7 Nodo adenomatoso delimitato da capsula fibrosa costituita da cordoni di epatociti eutipici privi di struttura acinare.

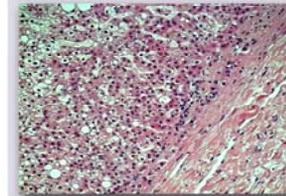


Foto 8 A maggior ingrandimento evidenza di travate di epatociti con diffusa steatosi macro e micro vescicolare.

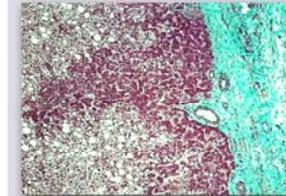


Foto 9 Colorazione istochimica per il connettivo che meglio evidenzia la capsula fibrosa delimitante il tessuto adenomatoso.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Con il **carcinoma epatocellulare ben differenziato** e con **l'iperplasia nodulare focale**. Nel primo caso una corretta valutazione può essere molto difficile o talora impossibile.
- Una storia clinica di assunzione di **contraccettivi orali** depone per la presenza di un adenoma.
- I **criteri istologici** di diagnosi differenziale sono elencati nella Tab.2 mentre nella Tab.3 sono esposte le differenze morfologiche con l'FNH

DIAGNOSI DIFFERENZIALE ISTOLOGICA DELL'ADENOMA E DEL CARCINOMA EPATOCELLULARE

Aspetti	Adenoma	Carcinoma
▪ Nuclei	Regolari	Pleiomorfici
▪ Nucleoli	Variabili	Spesso prominenti
▪ Mitosi	Assenti	Spesso presenti
▪ N/C ratio	Basso	Alto
▪ Citoplasma	Abbondante, con lipidi e glicogeno	Meno abbondante, lipidi e glicogeno variabili
▪ Citoarchitettura	Lamine e placche spesse a due cellule	Trabecule, pseudoghiandole.
▪ Infiltrazione	Assente	Presente, a due cellule

ASPETTI CLINICI

- Sintomatologia varia e spesso ingravescente, correlata **all'effetto massa** e alle complicanze che possono insorgere in maniera acuta dalla lesione stessa.
- Il 70-75 % dei pazienti ha, riscontrabile all'esame obiettivo, un'**epatomegalia**; il 60-70% una sintomatologia dolorosa sorda e persistente, particolarmente acuta in caso di **necrosi o rottura della massa o sanguinamento intratumorale**, nel 20-60% dei pazienti.
- **Rottura** libera in peritoneo, al quadro di addome acuto si aggiunge quello dello shock emorragico che risulta essere letale nel 12- 20 % di questi pazienti.

ESAMI EMATOCHIMICI

- α fetoproteina =
- AST \uparrow
- ALT \uparrow
- ALP $\uparrow\uparrow$
- γ GT $\uparrow\uparrow$

Tipico è l'aumento serico della **fosfatasi alcalina** e della **gamma-glutamil-transpeptidasi**

DIAGNOSTICA DI IMMAGINE

- All' **Ecografia** noduli iper-ipo ecogeni, alla **CT** neoformazioni ipo-iperdense e all' **RMN** segnali di iper-ipo intensità del fegato.
- Con l' **Angiografia** si nota l'ipervascolarizzazione dell'adenoma e le malformazioni, di tipo vascolare, del fegato.

- Ecotomografia
- RMN
- TAC
- Arteriografia selettiva
- Biopsia intraepatica

CASO CLINICO

- Paziente di sesso maschile di anni 35, di razza caucasica, ricoverato nell'Aprile 1991.
- All'esame obiettivo **massa di circa 10 cm** in ipocondrio destro di pertinenza epatica e **numerosi altri noduli** di dimensioni varie sparsi. (foto)



Foto 3 Neoformazione a contorni netti ed ecostruttura iperecogena omogenea di circa 11x5 cm.



Foto 4 fegato di dimensioni aumentate che appare caratterizzato da plurime formazioni tondeggianti iperecogene.

MAGGIO 1994

- Nuova sintomatologia dolorosa accompagnata da subittero, il paziente veniva sottoposto ad una **angio-CT** con conferma della **lesione espansiva** situata tra il muscolo psoas di dx. e la faccia inferiore del V segmento del fegato, di dimensioni di **11x10 cm..**
- Inoltre in entrambi i lobi altre **neoformazioni multiple**, le più voluminose delle quali di cm. **4x3 e cm. 3x3**, con caratteristiche simili alla massa principale.

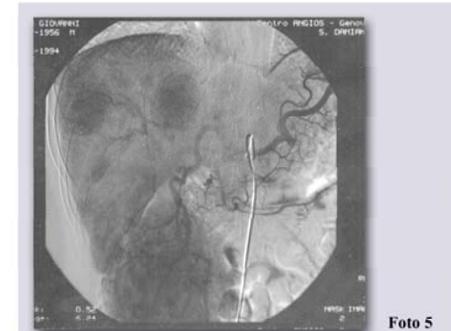


Foto 5



Foto 6

Foto 5-6 presenza di voluminosa neoformazione vascolarizzata, tondeggiante e di altre neoformazioni con caratteristiche analoghe (ANGIO. 94).

- Completamento dell'iter diagnostico con **arteriografia selettiva** del tripode celiaco e della mesenterica superiore. (Foto)
- **Intervento chirurgico** con asportazione delle due lesioni più significative .
- All'esame istologico quadro di **adenomatosi** con marcata steatosi macro e microvescicolare, emosiderosi. (Foto)

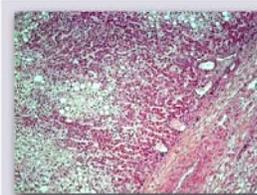


Foto 7 Nodo adenomatoso delimitato da capsula fibrosa costituita da cordoni di epatociti eutipici privi di struttura acinare.

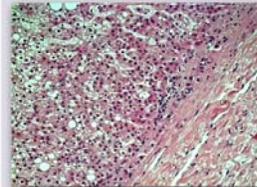


Foto 8 A maggior ingrandimento evidenza di travate di epatociti con diffusa steatosi macro e micro vescicolare.

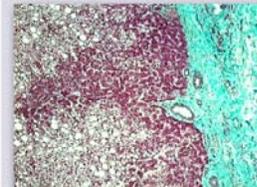
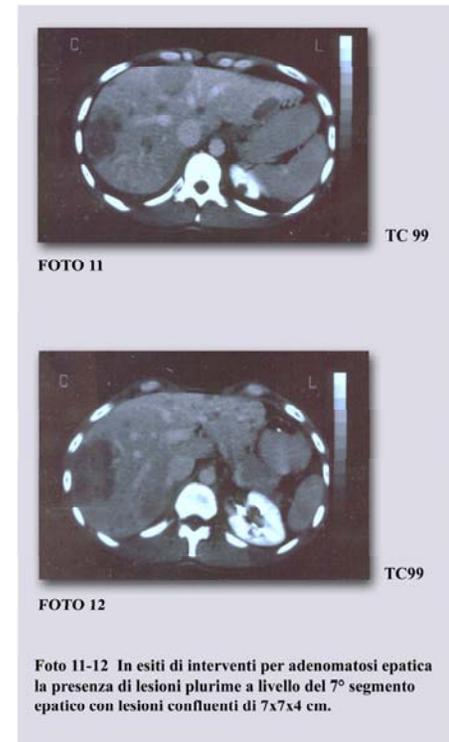


Foto 9 Colorazione istochimica per il connettivo che meglio evidenzia la capsula fibrosa delimitante il tessuto adenomatoso.

1997

- Controllo ecografico e tomografico durante il follow up programmato: **aumento delle lesioni.** (Foto).
- **Secondo intervento chirurgico** con asportazione dei noduli localizzati ai segmenti 2 e 3.
- L'esame istologico confermò la diagnosi precedente di **adenomatosi multipla.**



1999

- **Terza operazione resettiva** con asportazione di due formazioni nodulari grossolane e pseudocapsulate. (Foto)
- Esame istologico con quadro di **iperplasia nodulare focale**; cellule epatocitarie con micro e macro vacuolizzazioni citoplasmatiche e presenza di strutture portali con pseudocapsula fibrosa. (Foto)

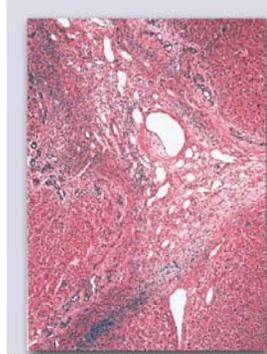


Foto 13 Iperplasia nodulare focale: la cicatrice nel centro mostra una arteria centrale ispessita e numerosi vasi più piccoli.

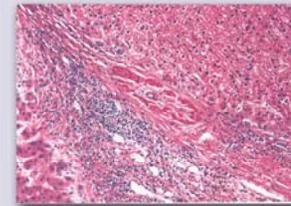


Foto 14 Iperplasia nodulare focale: i componenti epatocellulari rassomigliano al fegato normale. Nota l'arteria a parete ispessita in un setto infiltrato da numerosi linfociti.

PROTOCOLLO MDB

Sciropo ai retinoidi



Vitamina D3



Vitamina C



Melatonina



Bromocriptina



Ciclofosfamide



Somatostatina

2000

- Inizio assunzione di sostanze antiossidanti (Ac Transretinoico, Axeroftolo Palmitato, Beta caroten, Alfa tocoferile acetato), di melatonina coniugata con Adenosina e Glicina, , di ciclofosfamide e di somatostatina a infusione lenta, Vit. D3.(Comunicazione personale Mayo Clinic)
- Dopo tre mesi di terapia continua si constatò, mediante controllo ecografico l'arresto della crescita delle masse neoplastiche e, dopo sei una loro netta diminuzione di volume.(Foto)



FOTO 15

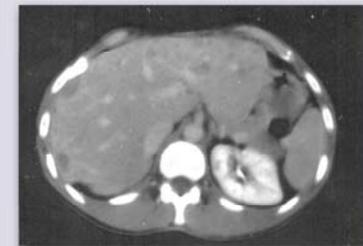


FOTO 16

Foto 15-16 Al controllo odierno riduzione delle neoformazioni segnalate nei precedenti controlli.

2004

- Attualmente il paziente non presenta alcuna sintomatologia ed è in buone condizioni fisiche. Gli esami strumentali, più volte eseguiti, confermano la **stabilizzazione della malattia epatica**. Pur tenendo presente che la LA è caratterizzata da lunghi periodi di stabilità e dalla consapevolezza che l'atto chirurgico non modifica l'evoluzione della malattia (12,27), l'asportazione dei noduli si rende indispensabile per il controllo del quadro clinico.
- Poichè questa necessità si può verificare più volte nello stesso soggetto è intuitivo come la **terapia resettiva** debba essere la più mirata possibile, individuando le masse a maggior rischio di complicazioni, con risparmio del restante tessuto epatico normofunzionante. Questo approccio terapeutico si evince anche nel caso clinico da noi riportato. Ulteriore ausilio terapeutico, nel caso di sanguinamento, è rappresentato dalla **embolizzazione per via angiografica** dei vasi afferenti alla neoplasia (21). Nell'evoluzione della malattia non si può escludere, a causa di forme massive o di degenerazione maligna, la necessità di un **trapianto**. (38).

SOMATOSTATINA

- Al fine di ottenere un più valido controllo della progressione della malattia, recentemente, in alcuni centri (Univ. Mayo Clinic) hanno adottato protocolli terapeutici includenti l'uso di **somatostatina** e/o **octeotride**.
- Nel campo delle neoplasie epatiche in più del 50% dei pazienti sono stati identificati sulla superficie cellulare cinque sottotipi di recettori: **SSTR-1, SSTR-2, SSTR-3, SSTR-4, SSTR-5**. (Mayo clinic), ciascuno con diversa affinità per l'ormone. (8)
- Oltre l'effetto **antiangiogenetico**, la somatostatina esplica la sua azione oncologica mediante:
 - **Inibizione diretta** sulla crescita delle cellule tumorali del fegato tramite i recettori di membrana per la somatostatina.
 - **Inibizione** degli ormoni della crescita tumorale epatica (HGF), antagonizzando la loro attività e inibendo la crescita delle cellule epatiche.
 - **Induzione** dell'apoptosi delle cellule epatiche tumorali con stimolazione dei recettori SSTR-3.
 - **Promozione** della vigilanza immunitaria verso il tumore, stimolando l'aumento serico di IgG e di IgE. (14, 32)