

# Karaciğerin Fokal Nodüler Hiperplazisinde Yeni Yaklaşımlar

Uzm. Dr.Cem ŞAHAN<sup>1</sup>, Uzm. Dr. Tanja ÜÇER<sup>2</sup>

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı<sup>1</sup>, Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>2</sup>, Samsun

**K**araciğerin nodüler hastalıkları, normal ya da atrofik karaciğer parankimini çevreleyen benign görünümlü nodüllerin varlığı ile karakterize durumlardır. Bu nodüller daha çok rejeneratif ya da neoplastik nodüllerdir. Karaciğerin nodüler hastalıkları konusunda yaygın bir terminoloji kafa karışıklığı söz konusudur. Bu kafa karışıklığı gidermek amacıyla 1995'te Uluslararası Çalışma Grubu nodüler hepatosellüler lezyonlar için bir sınıflama önermiştir (Tablo 1) (1).

Fokal nodüler hiperplazi (FNH), histolojik olarak normal ya da normale yakın bir karaciğer varlığında normal hepatositlerden oluşmuş nodüler

yapılardır. Daha önce literatürde bir çok adla anılmıştır. Fokal fibröz, hepatik psödötümör, soliter hiperplastik nodül, hepatik hemartoma, mikst adenoma adlarıyla anılmaktadır.

FNH'ye benign karaciğer tümörleri içerisinde he-manjiomdan sonra ikinci sıklıkta rastlanır. John ve arkadaşlarının 805 benign karaciğer lezyonunu kapsayan serilerinde 188 lezyon FNH'dir (2). En sık 20 ile 50 yaş arasında kadınlarda görülür. Ayrıca çocukluk çağı hepatik tümörlerinin % 2'sini oluştururlar (3). FNH'de kadın erkek oranı 6 ile 8'e birdir. Otopsi serilerinde % 0.31 ile % 0.6 oranında tespit edilir (4-5).

## PATOGENEZ

FNH'nin eskiden iskemiye cevap olarak gelişen bir hamartom olduğu düşünülmekteydi. Son zamanlarda kongenital olarak anormal arteriyel beslenme sonucu oluşan vasküler hasara karşı, hiperplastik non-neoplastik bir oluşum olarak kabul edilmektedir. Bu vasküler teori bir çok araştırmacı tarafından doğrulanmıştır (4, 6, 7). Bir çok çalışmada FNH'de anormal arteriyel beslenme gösterilmiştir. Gaffey ve arkadaşları FNH'li 9 hastanın dokularında kloniteyi göstermişlerdir (8).

Bcl-2 proteini FNH'li hastalarda safra duktuslarının proliferasyonunda rol oynayabilir (9). Transforming growth faktör-alfa (TGF- $\alpha$ ) proliferatif etkisi bilinen bir sitokindir. TGF- $\alpha$  rejenera olan hepatosit-ten bol miktarda üretilebilir. Diğer büyüme faktör-

**Tablo 1.** Uluslararası Çalışma Grubu nodüler hepatosellüler lezyon sınıflandırması

### Regeneratif nodüller

Nodüler rejeneratif hiperplazi  
Siroz ya da fibröz septa ile diffüz nodüler hiperplazi  
Fokal nodüler hiperplazi  
Non-sirotik karaciğerde büyük rejeneratif nodül  
Sirotik karaciğerde büyük rejeneratif nodül  
Lobar veya segmentel hiperplazi

### Displastik veya neoplastik nodül

Hepatosellüler adenom  
Displastik nodül  
Displastik fokus  
Hepatosellüler karsinom

leri ile % 30-40 oranında homoloji gösterir, ancak hepatosit proliferasyonunu daha güçlü uyarır. (10). Schaff ve arkadaşları 17 FNH lezyonunun 12'sinde (% 71) TGF- $\alpha$  ekspresyonu göstermişlerdir (11). Aynı çalışmada normal karaciğer dokusunda TGF- $\alpha$  bulunmazken, proliferatif safra duktusları güçlü bir şekilde boyanmıştır (11).

FNH ile oral kontraseptif (OK) kullanımı ilişkisi açık değildir. Genel olarak FNH'nin patogenezinde yeri olmadığı, ancak semptomların ortaya çıkmasında, spontan hemorajide ve lezyonun büyümesinde rolleri olduğu kabul edilir. Kerlin ve arkadaşları 41 FNH'li hastanın % 34'ünde hiçbir zaman OK kullanımı olmadığını bildirmişlerdir (12). Ayrıca çocuklarda görülen FNH'de böyle bir kullanım söz konusu değildir. Mathieu ve arkadaşlarının FNH lezyonu olan 216 kadında yaptıkları büyük kapsamlı bir çalışmada, OK kullanımı ile FNH lezyon sayısı ve boyutu arasında bir ilişki bulunmamıştır (13). Yakınlarda itrakonazol tedavisi sonucu FNH gelişen 38 yaşında bir kadın hasta tanımlanmıştır (14).

FNH benzeri lezyonlar herediter hemorajik telenjaktazili hastalarda görülebilir. Hepatik arterlerdeki dilatasyonlar bu hastalıklardaki nodüllerin patogenezinde sorumludur (15).

## PATOLOJİ

FNH'in makroskopik özellikleri karakteristiktir. Lezyon lobüle, keskin bir demerkasyon hattına sahip ve kapsülsüzdür. % 80 hastada tek lezyon vardır. Lezyon boyutları 1mm ile 19 cm arasında değişmekle birlikte genellikle 3 il 5 cm arasındadır (16). 10 cm'yi nadir olarak aşar. İnce bir santral stellet skar ile nodül ikiye bölünmektedir. Septalar arasındaki parankim normal hepatosit kordları, sinusoidler ve Kupffer hücrelerini içerir. Kupffer hücreleri metabolik olarak aktiftir (17). Hemorajik, nekrotik ve infarkt sahaları görülmez. Nadir vakalarda kalsifikasyon görülebilir. Bu durumda özellikle fibrolameller HCC ile ayırıcı tanı yapmak gerekir.

FNH'nin 3 karakteristik histolojik özelliği vardır. Birincisi santral skar, inflamatuvar hücreler ve büyük tortues arterlerden oluşan fibröz konnektif dokudan ibarettir. İkincisi normal görünümüne hepatositler, santral ven ve portal triaddan yoksundur. Üçüncü olarak çok sayıda intranodüler safra duktus proliferasyon sahaları bulunmaktadır. FNH lezyonları histolojik olarak solid, kolestatik ve telenjaktazik formlara ayrılır. Solid tip yaygın olarak bulunur. Kolestatik ve telenjaktazik tipler atipik formlar olarak kabul görmektedir. Telenjaktazik tip hemanjioma ya da peliosis ile karışabilir. Telenjaktazik tip daha çok multipl fokal nodüler hiperplazi sendromları ile birlikte (18). Bu sendromda FNH ile birlikte, hepatik hemanjiom, arteriyel displaziye bağlı spontan rüptür, santral sinir sistemi vasküler lezyonları bulunabilir. Bazı hastalarda menanjiom ve astrisitom tanımlanmıştır (18).

## KLİNİK

FNH'si hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Daha çok insidental olarak rastlanır. Hemorajik, nekrotik ve infarkt nedeniyle akut başvuru nadirdir. Cherqui ve arkadaşlarının serisinde % 25 hastada, epigastrik hassasiyet veya palpabl abdominal kitle saptanmıştır (19). OK kullanımı ile birlikte olan FNH lezyonlarında lezyon daha büyük, daha vasküler ve daha semptomatiktir (20).

## TEŞHİS

Karaciğerin benign lezyonlarının teşhisinde gelişen radyolojik tetkiklerin yeri çok önem kazanmaktadır. Nadir fokal lezyonlar ve yaygın fokal lezyonların karakteristikleri tanımlandıkça bu lezyonlara yönelik yaklaşım değişmektedir.

Ultrasonografide FNH hafifçe hiperekoik ya da nadir olarak hipoekoiktir. Bazen hemanjioma benzer şekilde hiperekojenite gösterebilir.

Vasküler karaciğer tümörlerinde doppler ultrasonografi son zamanlarda önemli bir tanı aracı

**Tablo 2.** Karaciğer kitle lezyonlarının ayırıcı tanısında doppler USG kriterleri (Kaynak 21'den değiştirilerek)

	santral renklenme*	periferik renklenme	doruk frekans	spektral genişleme	resistiv indeks
Hemanjioma	+	+	Düşük	Yok	Düşük
Adenoma	++	++	Değişken	Değişken	Düşük
FNH	+++	+++	Yüksek	Var	Düşük
Displazi**	0	+	Düşük	Değişken	Düşük
HCC	+++	+++	Çokyüksek	Var	Yüksek
Metastaz	+	++	yüksek	Var	Yüksek

\*Artı sayısı arttıkça renklenme artıyor. \*\*Displastik nodül anlamında

olmuştur. Doppler US'de, color-power doppler'de santral ve periferik güçlü veya zayıf doppler renk- lenme lezyonun vasküleritesi ile ilişkilidir. Bu kitle lezyonlarında peak (doruk) frekans, spektral enle- me ve resistiv indeks arteriyel lezyonların spektral analizinde önemli parametrelerdir (21). Resistiv in- deks doruk sistolik frekans değerinden, end-diyas- tolik frekans değerinin çıkarılması ve bunun doruk sistolik frekans değerine bölünmesi ile hesaplanır (21). Hepatosellüler karsinom ve metastazlarda bu indeks yüksek iken, FNH'de düşük bulunur. Bu in- deks hemanjioma, adenoma ve displastik nodül- lerde de düşüktür. Ancak hemanjioma ve displas- tik nodüllerde doruk frekansı, FNH'nin tersine dü- şük ve adenomda ise değişkendir (Tablo 2). Color doppler USG de karakteristik olarak hem santral hem de periferik hipervaskülerite ile uyumlu ola- rak güçlü bir renkli doppler özelliği gösterir. Bu özellik HCC ile ayıdır.

Bilgisayar tomografi (BT) görüntülemeye kontrastsız kesitlerde çoğunlukla hipodens lezyon olarak izle- nir. Kontrast sonrası izodens hale gelir. Ancak di- namik inceleme yapıldığında erken arteriyel faz- da kuvvetle opaklaştığı gözlenir. BT görüntüleme- de santral skar büyük olasılıkla FNH'i destekler. Sa- dece % 20 hastada gözlenir (21, 22). Santral skar kesin ayıncı tanı açısından yeterli değildir. Çünkü fibrolameller hepatokarsinomda benzer skar doku- su izlenebilir. BT görüntüleme çalışmaların non-kon- trast faz, arteriyel faz ve portal venöz fazı kapsama- lıdır. Non-kontrast fazda hipodens ya da izodens olan lezyon, arteriyel faz esnasında hiperdens ha- le gelir. Bu FNH'nin hipervasküleritesinin gösterge- sidir. Portal venöz fazda lezyon tekrar izodens hale gelir.

Manyetik rezonans (MR) görüntülemeye genellikle T<sub>1</sub> serilerinde hafif hipointens, T<sub>2</sub> ağırlıklı serilerde hafif hiperintens olarak izlenebilir. Ancak bazen her iki sekansta izointens olabilir (24). Santral skar ise T<sub>1</sub> de hipointens, T<sub>2</sub> de hiperintens olarak izlenir. Fibrolameller karsinomda skar T<sub>1</sub> ve T<sub>2</sub> seilerinde hipointensdir. MR görüntülemesinin spesivitesi % 50 ile % 75 arasındadır. Bir çalışmada spesivitesi % 98, sensivitesi % 70 olarak bildirilmiştir (19). Gadobe- nat dimeqlumin (Gd-BOPTA) kullanılarak yapılan MR çalışmalarının FNH'nin morfolojik ve fonksiyo- nel karakteristikleri hakkında iyi bilgiler sağladığı bildirilmektedir (25).

FHN hepatosit, safra yolları ve kuppfer hücrelerin- den oluşur. Kuppfer hücreleri lezyonda var olduğu için Tc-sülfür kolloid SPECT incelemesinde % 70 ora-

nında sıcak alan olarak izlenir (26). Bu karakteristik bir bulgudur. Hemanjiomlar ise sülfür kolloid sintigra- rafisinde soğuk alan olarak izlenir.

Anjiyografide tekerlek görüntüsü şeklinde bir angi- ogram gösterir. Ancak bu spesifik değildir. Hiper- vasküleritenin bir bulgusudur. Doppler US'nin gelişi- mesi ile FNH tanısında anjiyografinin yeri kalmamış- tır. Ancak tümör rezeksiyonu vakalarında cerrahi sınırın belirlemede kullanılabilir.

Çoğu hepatolog FNH'nin gösterilmesinde dinamik MR görüntülemenin yeterli olduğunu, diğer görün- tüleme yöntemlerinin gereksiz olduğunu düşün- mektedir (19).

### AYIRICI TANI

FNH'nin ayıncı tanısı, hepatik adenom, hemanji- om, nodüler rejeneratif hiperplazi ve hepatoma ile yapılmalıdır (tablo 3).

**Tablo 3.** Karaciğerin fokal lezyonlarında ayıncı tanı

Lezyon	USG	Sintigrafi	BT	MR
FNHh	+	++	+++	+++
Adenoma	+	++	+++	+++
NRH	+	0	+++	+++
Hemanjiom	+++	0	+++	+++
Hepatoma	+	0	++	+++

Hepatik adenom hepatositlerin belirgin proliferas- yonu ile karakterizedir. En sık karaciğer sağ lob subkapsüller bölgede (% 75) izlenir. Hepatik ade- nomlar genellikle soliterdir. % 29 vakada multipl nodül olabilir (27). En önemli özelliği, BT ve MR di- namik görüntülemelerinde hızla kontrastı tutup kaybetmesidir (Tablo 4). Doppler US'de resistiv in- deks FNH'ye benzer şekilde düşük bulunabilir. Çok nadir olarak FNH ve adenoma aynı hastada birlik- te bulunabilir (28-29).

**Tablo 4.** FHN ile hepatik adenomanın ayıncı özellikleri

Özellik	FNH	Adenom
Cins	F>M	F>>>M
Malign potansiyel	Yok	+
Östrojen	+/-	++
Rezeksiyon	Yok	Var
SintigrafiK genişleme	Sık	Yok

Hemanjiomlar karaciğerin en sık rastlanan tümör- leridir. Kapiller hemanjiom genellikle 2 cm'den kü- çük, kavernöz hemanjiom 3-5 cm çapında ve ba- zen tüm bir lobu kapsayacak şekilde büyük olabi- lirler. Ultrasonografik olarak iyi tanımlanabilirler.

**Tablo 5.** Nodüler rejeneratif hiperplazi ile ilişkili durumlar

Lenfoproliferatif hastalıklar
Familiyal
Mastositoz
Kemik iliği transplantasyonu
Primer biliyer siroz
Anabolik steroidler
Renal transplantasyon
Budd-Chiacri sendromu
Romatoid artrit
Karaciğer transplantasyonu
Felty sendromu
PAN
Amiloid
Kollajen doku hastalıkları

Sintigrafide genellikle soğuk lezyon şeklinde görüntülenirler. Ultrasonografide rastlantısal olarak homojen, hiperekoik ve posteriorunda akustik güçlenmesi olan, çevresinde hipoekoik halo bulunmayan lezyon saptanırsa bu hemanjiom olarak kabul edilir. İleri tetkike gerek yoktur. Hemanjiomlar MR görüntüleme de tipik olarak T<sub>1</sub> serilerinde hipointensite, T<sub>2</sub> serilerde hiperintensite olarak tanımlanır. Bu bulgu FNH ile aynıdır. Ancak hemanjiomla-

rın FNH ve diğer karaciğer tümörlerinden en önemli farkı uzun TE seçilmiş T<sub>2</sub> sekanslarında hala parlaklıklarını korumalarıdır. Bu "light bulb sign" olarak adlandırılır.

Nodüler rejeneratif hiperplazi (NRH) FNH gibi karaciğerin nodüler bir hastalığıdır. İlk kez Felty sendromlu bir hastada tanımlanmıştır (30). Bir çok sistemik hastalıkla birlikte görülebilir (Tablo 5).

Fibrolameller hepatom, FNH'ye radyolojik ve makroskopik olarak benzer (29). Fibrolameller hepatomda santral skar görülebilir. Ancak FNH'den farklı olarak bu skar T<sub>1</sub> ve T<sub>2</sub> serilerinde hipointensitir. Oysa FNH'nin skar T<sub>1</sub> de hipointens, T<sub>2</sub> de hiperintens olarak görüntülenir. Bu lezyon daha çok genç erişkin ve sirozu olmayan popülasyonda görülür.

## TEDAVİ

Genel olarak 5 santimetreden küçük FNH lezyonlarında hasta asemptomatik ise tedavi endikasyonu yoktur. Kerlin ve arkadaşları 23 FNH'si olan hastayı yaklaşık 45 ay takip ettiler (31). Hastaların hiçbirisinde yeni bir semptom gelişmedi. Weimann ve arkadaşları 53 FNH lezyonu olan hastayı ortalama 32 ay takip ettiler. Bu lezyonların ortalama boyutu 8 santimetreydi. Sadece % 9 lezyonun boyu artarken % 4'ünde azaldı (32). Hızlı büyüyen, rüptüre olan lezyonlarda cerrahi endikasyon vardır.

## KAYNAKLAR

1. International Working party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995; 22: 983-993
2. John T, Greig G, Crosbie J, et al. Superior staging of liver tumors with laparoscopy and laparoscopic ultrasound. *Ann Sur* 1994; 220: 711-719
3. Reymond D, Plaschkes R, Lathy A, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver in children: review of follow up and outcome. *J Pediatr surg* 1995; 30: 1590-1593
4. Wanless I, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985; 5: 1194-2000
5. Wanless I. Micronodular transformation of the liver; a report of 64 cases among 2500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules: *Hepatology* 199=,11: 787-797
6. Knowles DM, Wolff M. Focal nodular hyperplasia of the liver: *Hum Pathol* 1976; 7: 533-545
7. Sadowski DC, Lee SS, Wanless IR, et al. Progressive type of focal nodular hyperplasia characterized by multiple tumors and recurrence. *Hepatology* 1975; 21: 970-975
8. Gaffey MJ, Lezzoni JC, Weiss LM. Clonal analysis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Am j Pathol.* 1996; 4: 1089-1096
9. Charlotte WJ, L'Hermini A, Martin N, et al. Immunohistochemical detection of bcl-2 protein in normal and pathologic human liver. *Am J Pathol.* 1994; 144: 460-465
10. Kumar V, Bustin SA, Mc Kay IA. Transforming growth factor alpha. *Cell Biol Int.* 1995; 19: 373-388
11. Schaff Z, Hsia CC, Sarosi I, et al. Overexpression of transforming growth factor-alpha in hepatocellular carcinoma and focal nodular hyperplasia from European patients. *Hum Pathol* 1994; 25: 644-657
12. Kerlin P, Davis GL, McGill DB, et al. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia. clinical, pathologic and radiologic features. *Gastroenterology* 1983; 84: 994-1002

- 
13. Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology* 2000; 118: 56-564
  14. Wolf R, Wolf D, Kuperman S. Focal nodular hyperplasia of the liver after intracranazole treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 418-420
  15. Wanless IR, Gryfe A. Nodular transformation of the liver in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch pathol Lab Med.* 1986;110: 331-335
  16. Nguyen BN, Flejon JF, Terris B, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver. *Am J Surg Path* 1999; 23: 1441-1454
  17. Pain Ja, Gimson AES, Williams R, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver; result of treatment and options in management. *Gut* 1991; 32: 524-527
  18. Wanless IR, Albrecht S, Bilbao J, et al. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: a new syndrome. *Mod Pathol* 1989; 2: 456-462
  19. Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F, et al. Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women; a series of 41 patients with clinical, radiologic and pathologic correlations. *Hepatology* 1995; 22: 1674-1681
  20. Nime P, Pickren JW, Vana J, et al. The histology of liver tumors in oral contraceptive users during a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1979; 44: 1481-1489
  21. Gaiani S, Volpa L, Piscaglia F, et al. Vascularity of liver tumors and recent advances in doppler ultrasound. *J of Hepatol* 2001; 34: 474-482
  22. Di Stasi M, Caturelli E, De Sio I, et al. Natural history of focal nodular hyperplasia of the liver: an ultrasound study. *J Clin Ultrasound* 1996; 24: 345-350
  23. Low V, Khangure MS. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: a diagnostic dilemma. *Australas Radiol* 1990; 34: 124-130
  24. Semelka RC, Kelekis NL. MRI of the abdomen and pelvis. In: Semelka RC, Ascher SM, Reinhold C(eds). *Liver*. New York, Wiley-Liss.1997: 19-135
  25. Grazioli L, Morano G, Federle MP, et al. Focal nodular hyperplasia. morphologic and functional information from MR imaging with gadobenote dimeglumine. *Radiology* 2001; 221: 731-739
  26. Welch TJ, Sheedy PF, Johnson CM, et al. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: comparison of computed tomography, angiography, sonography and scintigraphy. *Radiology* 1985; 156: 593-595
  27. Ishak KG, Rabin L. Benign tumors of the liver. *Med Clin North Am.* 1975; 59: 995-1013
  28. Friedman LS, Gang DL, Hedberg SE, et al. Simultaneous occurrence of hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia. report of a case and review of the literature. *Hepatology* 1984; 4: 536-540
  29. Grange JD, Guehot J, Legendre C, et al. Liver adenoma and focal nodular hyperplasia in a man with endogenous sex steroids. *Gastroenterology* 1987; 93: 1409-1413
  30. Blendis LM, Lovell D, Barnes CG, et al. Esophageal variceal bleeding in Felty's syndrome associated with nodular regenerative hyperplasia. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 183-186
  31. Kerlin P, Davis GL, McGill DB, et al. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia. clinical, pathologic and radiologic features. *Gastroenterology* 1983; 84: 994-1002
  32. Weimann A, Massinger M, Fronhoff K, et al. Pregnancy in women with observed focal nodular hyperplasia of the liver. *Lancet* 1998; 351: 1251-1252