



Tumores hepáticos benignos

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO pág. 332 MANEJO DEL PACIENTE pág. 327 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL pág. 319

Puntos clave

Los tumores benignos del hígado son poco frecuentes y suelen ser un hallazgo en exploraciones radiológicas abdominales. Son más frecuentes en mujeres y los epiteliales a menudo se relacionan con anticonceptivos o esteroides anabolizantes. Si producen síntomas, éstos se relacionan con la ocupación de espacio, la hemorragia abdominal y, más rara vez, la ictericia por obstrucción de la vía biliar.

La hiperplasia nodular focal y la hiperplasia nodular regenerativa son lesiones semejantes y posiblemente de origen no neoplásico, aunque a veces presentan semejanzas con el adenoma hepatocelular. A su vez, el adenoma hepatocelular puede ser difícilmente distinguible de los hepatocarcinomas bien diferenciados.

Los tumores de las vías biliares son más frecuentes en las vías extrahepáticas. El problema más importante que presentan es valorar de manera adecuada el grado de displasia del epitelio tumoral.

Los tumores hepáticos mesenquimales benignos son muy raros. Los más frecuentes son el hemangioma, que puede causar el síndrome de Kassabach-Merritt y el angiomiolipoma. Este último pertenece al grupo de los PEComas y puede ser una ventana para el diagnóstico de una esclerosis tuberosa.

Clasificación y diagnóstico anatomopatológico de los tumores hepáticos benignos

JAVIER PARDO, JESÚS J. SOLA Y ÁNGEL PANIZO

Departamento de Anatomía Patológica. Clínica Universitaria. Pamplona. Navarra. España.

Los tumores benignos de hígado son poco frecuentes. La mayoría se descubren en exploraciones abdominales de imagen. La sintomatología es de tipo ocupacional o hemorragia intraabdominal después de un traumatismo. Pueden ser de origen epitelial o mesenquimal. La clasificación de los tumores hepáticos benignos se muestra en la tabla 1^{1,2}.

Tumores epiteliales benignos

Hiperplasia nodular focal

La hiperplasia nodular focal (HNF) es una lesión seudotumoral, solitaria o múltiple (30%), que se da con mayor frecuencia en mujeres jóvenes². El aspecto macroscópico (fig. 1A) es característico por el carácter nodular, con frecuencia cercano a la cápsula hepática, bien delimitado con respecto al resto del parénquima y sin cápsula. La inmensa mayoría de los casos presenta una cicatriz fibrosa central.

La forma clásica de la HNF³ está compuesta microscópicamente por hepatocitos de aspecto normal dispuestos en nódulos incompletos que están parcialmente separados por tabiques de tejido conectivo fibroso, y que tienden a extenderse desde la zona central fibrosa si está presente (fig. 1B). Un aspecto morfológico fundamental en el diagnóstico diferencial de este tipo de lesión es la presencia constante de un número variable de estructuras ductulares biliares incluidas en la estroma fibrosa en el borde de los nódulos^{3,4}. La arquitectura de las trabéculas está conservada y es similar a la de un nódulo regenerativo. Los hepatocitos de la lesión pueden

contener glucógeno, hierro, lipofuscina, cambio graso e incluso ligeros cambios displásicos, pero siempre con un carácter focal. La zona central fibrosa presenta vasos de mediano a gran ta-

Tabla 1. Clasificación de los tumores hepáticos benignos

Tumores epiteliales

Hepatocelular
 Hiperplasia nodular focal
 Hiperplasia nodular regenerativa
 Adenoma hepatocelular
 Colangiocelular
 Adenoma de conductos biliares
 Cistoadenoma biliar
 Quiste del conducto biliar solitario
 Papilomatosis biliar

Tumores mesenquimales

Tumores de tejido adiposo
 Lipoma
 Fibrolipoma
 Mielolipoma
 Angiomiolipoma
 Tumores de tejido muscular
 Leiomioma
 Tumores de vasos sanguíneos
 Hemangioma
 Hemangioendotelioma infantil
 Tumores de tejido mesotelial
 Mesotelioma benigno
 Tumores mixtos mesenquimales y epiteliales misceláneos
 Hamartoma mesenquimal
 Teratoma benigno
 Seudotumor inflamatorio
 Tumor fibroso solitario
 Histiocitosis X

Lectura rápida



La mayoría de tumores benignos de hígado se descubre en exploraciones abdominales de imagen. La sintomatología es de tipo ocupacional o hemorragia intraabdominal después de un traumatismo. Pueden ser de origen epitelial o mesenquimal.

La hiperplasia nodular focal es una lesión seudotumoral, más frecuente en mujeres jóvenes. Macroscópicamente presenta un aspecto nodular y una cicatriz central. Microscópicamente esta formada por hepatocitos dispuestos en nódulos incompletos separados por tabiques de tejido conectivo fibroso. Los hepatocitos pueden contener glucógeno, hierro, lipofusina y cambio grasoso. Es muy habitual la presencia de un infiltrado inflamatorio crónico, y raramente la de una reacción granulomatosa. Esta lesión es policlonal y posiblemente esté relacionada con alteraciones vasculares que inducen una isquemia.

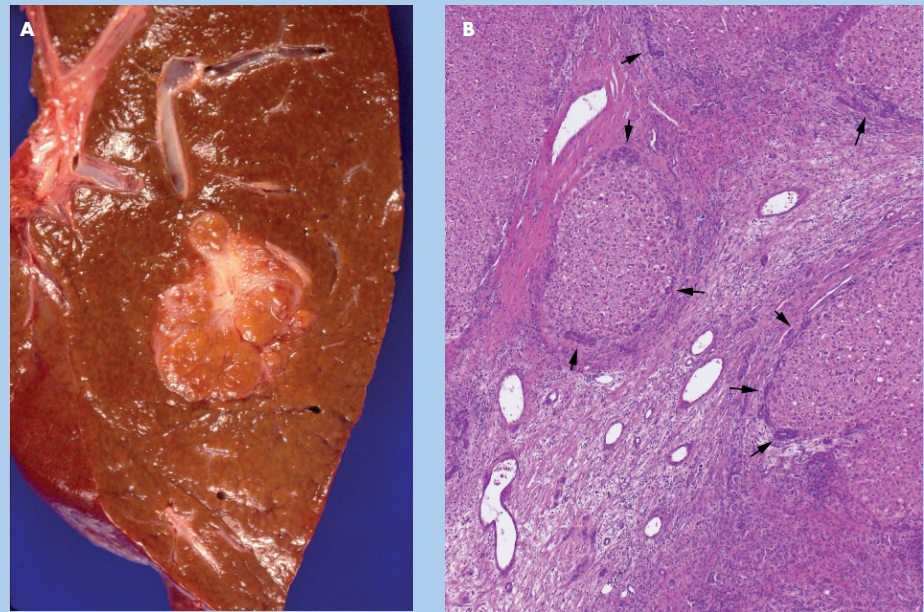


Figura 1. (A) Aspecto macroscópico típico de la forma clásica de hiperplasia nodular focal: lesión nodular bien delimitada, no encapsulada, más pálida que el resto del parénquima y con una zona central estrellada de aspecto fibroso que separa los nódulos. (B) Los tabiques fibrosos que separan los nódulos contienen abundantes vasos, algunos de ellos dilatados, sin conducto biliar acompañante. En la porción periférica de los nódulos hay una notable proliferación de estructuras canaliculares biliares (flechas).

maño, de pared muscular gruesa con cambios mixoides o fibromixoides miointimales, que no forman parte de espacios porta normales y no se encuentra conducto biliar acompañante. Es muy habitual la presencia de un infiltrado inflamatorio crónico y, raramente, de una reacción granulomatosa^{3,4}.

Se han descrito formas especiales sin zona central fibrosa, que pueden simular un adenoma hepático³. Esta forma especial, telangiectásica, contiene espacios dilatados llenos de sangre, con predominio de las estructuras vasculares sobre el componente fibroso, y podría corresponder a una forma especial de adenoma hepatocelular, al menos en algunos casos⁵.

Los estudios moleculares^{6,7} demuestran que esta lesión es policlonal y, por tanto, no neoplásica y posiblemente relacionada con alteraciones vasculares de naturaleza malformativa que inducen por isquemia el desarrollo de la hiperplasia regenerativa^{8,9}. Esta lesión no tiene potencial de transformación maligna, aunque puede encontrarse asociada a hepatocarcinomas, especialmente de tipo fibrolamelar¹⁰.

Hiperplasia nodular regenerativa

La hiperplasia nodular regenerativa (HNR) es una lesión constituida por múltiples nódulos de regeneración dispersos por el parén-

quima asociados a fenómenos de atrofia linear y cambios vasculares portales, habitualmente venosos^{2,11}. Puede ser difusa, afectando a todo el órgano (transformación micronodular, hiperplasia adenomatosa, adenomatosis hepatocelular) o focal, a veces centrada en la zona hilar (transformación nodular parcial). Comparte con la HNF el mecanismo fisiopatológico de la alteración del flujo vascular intrahepático⁹, aunque hay un espectro más amplio de asociaciones¹²⁻¹⁵ con enfermedades reumáticas sistémicas (lupus eritematoso, artritis reumatoide), alteraciones metabólicas (diabetes), enfermedades hematológicas (linfoma, síndromes mieloproliferativos) y fármacos (esteroides, quimioterápicos). Clínicamente puede causar hipertensión portal o hemorragia intraperitoneal^{2,16}.

La lesión está formada por nódulos de entre 1 a 10 mm sin fibrosis acompañante (fig. 2). Microscópicamente los nódulos están formados por hepatocitos de apariencia normal o ligeramente aumentados de tamaño, dispuestos en trabéculas engrosadas, alternando con áreas de atrofia hepatocitaria, muy evidente con tinciones de reticulina (fig. 3).

El potencial oncogénico de esta lesión es muy bajo. En teoría, los nódulos pueden crecer y confluir hasta tomar un aspecto pseudoadenomatoso,

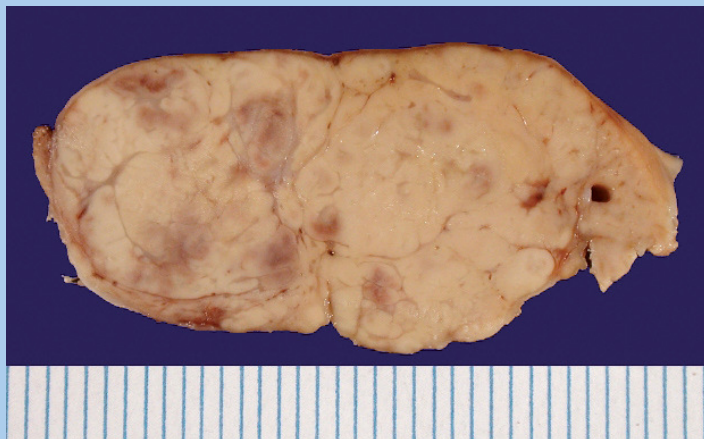


Figura 2. Forma localizada o pseudoadenomatosa de hiperplasia nodular regenerativa. Destaca el carácter nodular de la lesión, que tiene una superficie homogénea similar al parénquima hepático adyacente.

Lectura rápida



La hiperplasia nodular regenerativa es una lesión constituida por nódulos de regeneración dispersos por el parénquima asociados a atrofia y cambios vasculares portales. Puede asociarse a enfermedades sistémicas. Microscópicamente está formada por nódulos de hepatocitos normales o atróficos.

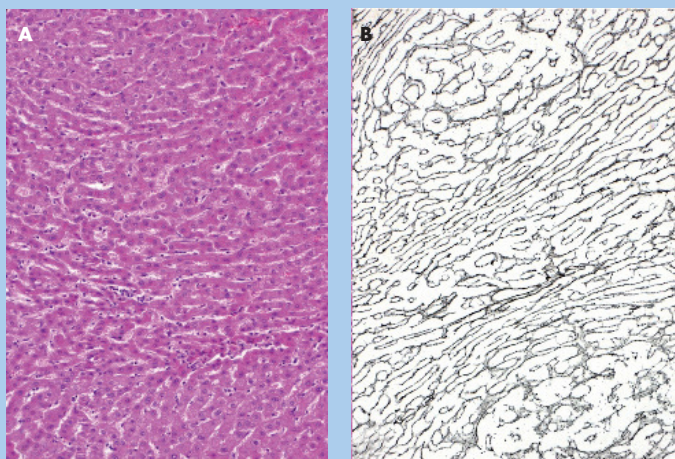


Figura 3. (A) Aspecto microscópico de la hiperplasia nodular regenerativa, en la que se alternan trabéculas engrosadas de hepatocitos con otras de carácter atrófico. Nótese la ausencia de estructuras portales y la falta de alteraciones morfológicas de los hepatocitos. (B) La tinción de reticulina destaca y hace más aparente el carácter nodular y la atrofia trabecular.

y hay algunos casos descritos de hepatocarcinomas desarrollados en hígados con HNR¹⁷.

Adenoma hepatocelular

Epidemiológicamente se identifica con mujeres jóvenes que toman anticonceptivos, tratamientos con esteroides anabolizantes androgénicos y con carbamazepina, o con niños con alteraciones hormonales, o asociado a enfermedades genéticas.

Los adenomas pueden ser únicos, múltiples y formar parte de una adenomatosis (> 10 tumores). Como ya se ha comentado, la hiperplasia nodular focal telangiectásica posiblemente es una variante del adenoma hepatocelular. Macroscópicamente los adenomas son redondos, bien delimitados, encapsulados, de color más claro que el parénquima vecino (fig. 4). Microscópicamente el tumor está formado por hepatocitos grandes con una cierta desorganización, pues no hay espacios portales ni venas centrolobulillares y no contiene conductos bi-

liares (fig. 5). En los hepatocitos puede haber hialina de Mallory, transformación oncocítica o cualquier pigmento. La red de reticulina está bien conservada y se pueden ver algunas células de Kupffer. En el 75% de los casos, los hepatocitos tienen receptores, demostrables inmunohistoquímicamente, para estrógenos y progesterona¹⁸.

En algunos casos, el diagnóstico diferencial con el hepatocarcinoma bien diferenciado puede ser imposible. Favorecen el diagnóstico de adenocarcinoma: a) presencia de una cápsula incompleta; b) trabéculas hepáticas de más de 3 células; c) disminución de la relación núcleo/citoplasma; d) nucléolos prominentes; e) mitosis; f) pérdida del patrón de fibras de reticulina; g) ausencia de células de Kupffer; h) presencia de invasión vascular, e i) alfa-fetoproteína positiva.

Se ha hipotetizado sobre la secuencia: foco hiperplásico → grupo de focos → nódulos → microadenoma → adenoma¹⁹.



Lectura rápida



El adenoma hepatocelular aparece en mujeres jóvenes que toman anticonceptivos o esteroides anabolizantes androgénicos. Macroscópicamente son redondos, bien delimitados, encapsulados, de color más claro que el parénquima vecino. Microscópicamente el tumor está formado por hepatocitos grandes con una cierta desorganización. En los hepatocitos puede haber hialina de Mallory, transformación oncócica o cualquier pigmento. Recientemente se ha publicado una clasificación en 4 tipos, basada en un criterio molecular (mutación de TCF1/HNF1 o betacatenina), y un criterio histológico (infiltrado inflamatorio acompañante).

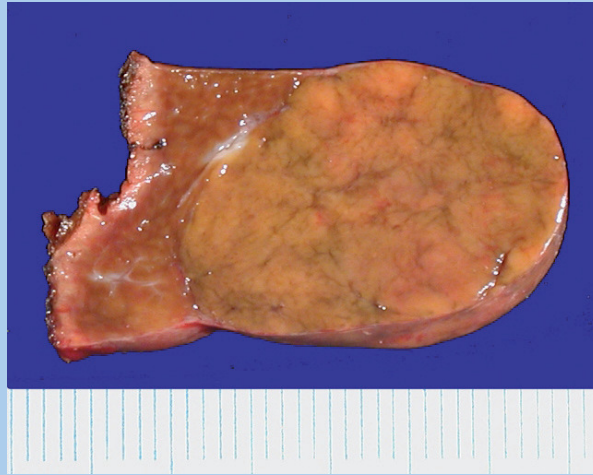


Figura 4. Adenoma hepatocelular. Nótese las diferencias de color y textura del tumor con el parénquima adyacente que aparece en la banda de la derecha.

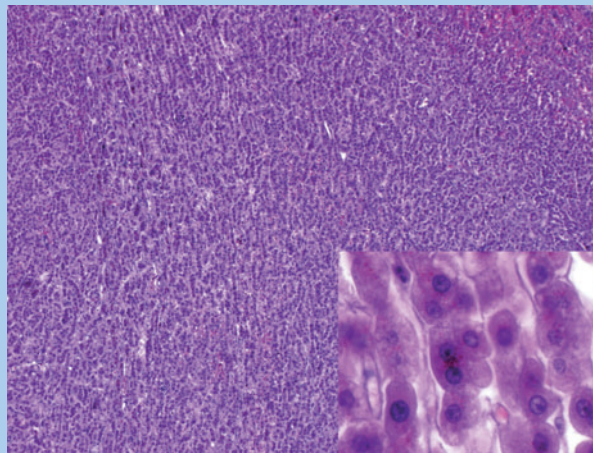


Figura 5. Adenoma hepatocelular formado por hepatocitos con ausencia de espacios porta. Nótese la alineación de los hepatocitos que no forman sinusoides.

Además, es posible la evolución a adenocarcinoma²⁰. Recientemente se ha publicado una clasificación en 4 tipos, basada en un criterio molecular (mutación de TCF1/HNF1 o betacatenina), y un criterio histológico (infiltrado inflamatorio acompañante)²¹.

Adenoma de conductos biliares

El adenoma de conductos biliares es un tumor solitario, en forma de cuña, subcapsular, de pequeño tamaño (< 1 cm), con una depresión central, semejante a una metástasis. Microscópicamente está formado por conductos pequeños, a veces sin luz central, con fibrosis intersticial. Ocasionalmente se observa un infiltrado linfóide o grupos de células pequeñas endocrinas²². Se han descrito algunos casos con focos de transformación oncócica²³. Algunos casos pueden estar formados por células claras²⁴.

El diagnóstico diferencial con los complejos de Von Meyenburg se establece por el mayor tamaño e irregularidad de los complejos, aunque algunos autores agrupan ambas lesiones bajo el término de proliferaciones benignas de

conductos biliares. Algunos casos, especialmente los formados por células claras, se pueden confundir con hepatocarcinomas, colangiocarcinomas o metástasis de carcinomas de células claras, especialmente de origen renal.

Cistoadenoma de conductos biliares

Los cistoadenomas biliares corresponden al 5% de todos los tumores biliares. Pueden aparecer en el hígado o en los conductos biliares extrahepáticos. Más del 90% de los casos afecta a mujeres adultas. Macroscópicamente son tumores redondeados, con numerosos quistes que contienen moco o un líquido fluido (fig. 6). Los quistes están tapizados por una capa de células cúbicas productoras de moco. Como todos los tumores biliares, pueden tener un pequeño componente de células endocrinas o grupos de células con transformación oncócica. En las mujeres frecuentemente la estroma es similar a la estroma del ovario (fig. 7) y, por tanto, reacciona a los marcadores del ovario como inhibina y receptores hormonales. Algunos casos contienen áreas de cistoadenocarcinoma. Los mismos tumores en varones, sin estroma se-



Figura 6. Cistoadenoma de vías biliares. El color blanco corresponde al tejido estromal.

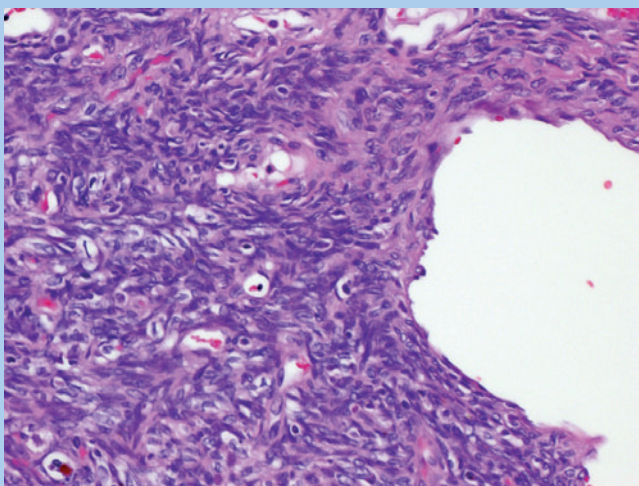


Figura 7. Cistoadenoma en el que llama la atención la abundante estroma ovárica.

mejante al ovario, evolucionan de forma más agresiva²⁵.

El diagnóstico diferencial de las lesiones quísticas del hígado incluyen el quiste hidatídico, hematomas, enfermedad poliquística y hamartomas quísticos²⁶.

Papilomatosis biliar

La papilomatosis biliar es una rara enfermedad que se caracteriza por numerosos adenomas papilares en el árbol biliar, intra y extrahepático. Afectan igual a varones y a mujeres, generalmente de edad avanzada. Clínicamente causan dolor epigástrico, ictericia, colangitis aguda y pérdida de peso. Un tercio de los casos se asocian a litiasis biliar²⁷.

Estas lesiones tienen tendencia a crecer a lo largo de la mucosa biliar y, en algunos casos, a transformarse en un colangiocarcinoma. Se trata de tumores pequeños, frecuentemente superficiales, de color gris o amarillo, friables, que llenan los conductos dilatados (fig. 8). Microscópicamente están formados por papilas de

células cúbicas o cilíndricas, productoras o no de mucina. Se dividen en 5 clases, según el grado de atipia celular²⁸.

Tumores hepáticos benignos mesenquimales

Hemangioma

Es el tumor hepático benigno mesenquimal más frecuente²⁹. Es más frecuente en adultos, con predilección por el sexo femenino (el 75% de los casos se relaciona con el embarazo o con la toma de anticonceptivos orales)³⁰. Se han descrito hemangiomas hepáticos asociados con HNF múltiple. En raras ocasiones el tumor crece hasta originar una masa detectable clínicamente. En estos casos puede complicarse con la ruptura y la hemorragia peritoneal o el secuestro de plaquetas (síndrome de Kassarbach-Merritt)³¹.

Lectura rápida



El adenoma de conductos biliares es un tumor solitario, subcapsular, de pequeño tamaño (< 1 cm) con una depresión central. Microscópicamente está formado por conductos pequeños, a veces sin luz central y con fibrosis intersticial.

Los cistoadenomas biliares son tumores redondeados, con numerosos quistes que contienen moco o un líquido fluido. En las mujeres frecuentemente la estroma es similar a la estroma del ovario. Algunos casos contienen áreas de cistadenocarcinoma.

La papilomatosis biliar se caracteriza por numerosos adenomas papilares en el árbol biliar, intra y extrahepático. Microscópicamente están formados por papilas de células cúbicas o cilíndricas, productoras o no de mucina. Se dividen en 5 clases, según el grado de atipia celular.



Lectura rápida



El hemangioma es el tumor hepático benigno mesenquimal más frecuente. Los tumores grandes pueden romperse y causar hemorragia peritoneal o secuestrar plaquetas (síndrome de Kassabach-Merritt). La mayoría son angiomas cavernosos.

El angiomiolipoma se origina en las células epitelioides perivasculares y se incluye en la familia de los PEComas. Macroscópicamente son tumores únicos, de hasta 20 cm de diámetro, de color blanco-amarillento. Microscópicamente contienen una mezcla heterogénea y muy variable de tejido adiposo maduro, vasos de pared gruesa-fibrosa y músculo liso. Son positivos para marcadores de músculo liso y de naturaleza melánica por contener premelanosomas.

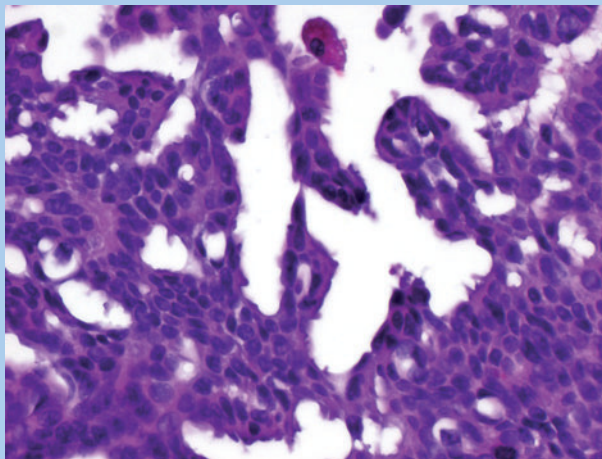


Figura 8. Papilomatosis biliar. El grado de atipia es muy variable de un caso a otro. En este caso la displasia del epitelio es grave.

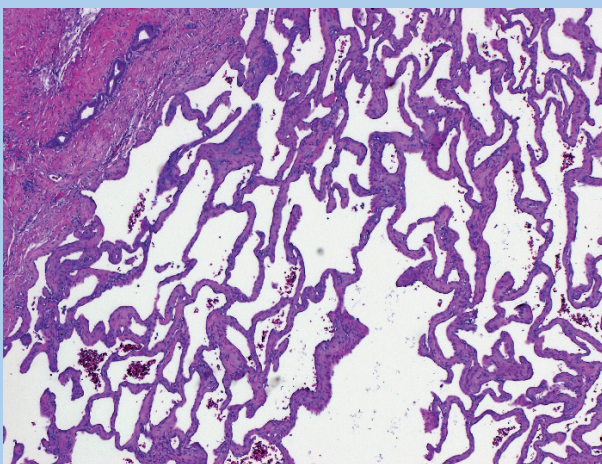


Figura 9. Hemangioma cavernoso hepático. Se observan espacios vasculares dilatados con hematíes en la luz. En el borde se aprecia un conducto biliar rodeado por el tumor.

Generalmente los hemangiomas hepáticos son únicos, y su tamaño oscila entre 2 y 4 cm, aunque se han descrito hemangiomas de hasta 20 cm³². Al corte, están bien delimitados y presentan una superficie esponjosa de color rojo oscuro²⁹. Microscópicamente, la mayoría son hemangiomas cavernosos, formados por vasos dilatados e irregulares, revestidos por células endoteliales aplanadas que se apoyan en una estroma fibrosa o mixoide²⁹ (fig. 9). En la luz de los vasos se pueden encontrar trombos en diferentes estadios de organización^{29,33}.

Angiomiolipoma

Desde que fue descrito 1976 por primera vez, se han publicado aproximadamente unos 100 casos en la bibliografía inglesa. Generalmente, el angiomiolipoma (AML) hepático afecta a pacientes adultos (edad media de 50 años), y con mayor frecuencia a mujeres (80%)^{33,34}. Entre el 6 y el 10% se asocian a esclerosis tuberosa, y en éstos suelen ser múltiples y/o asociados a AML de riñón³³. Se ha descrito algún caso de comportamiento agresivo, con recidivas locales e incluso metástasis a distancia.

El AML se origina en las células epitelioides perivasculares y se incluye en la familia de los PEComas, recientemente reconocidos por la Organización Mundial de la Salud y que incluyen AML, linfangioleiomiomas, el tumor de células claras ("sugar tumor") del pulmón/extrapulmonar, tumor miomelanocítico de células claras y el tumor/sarcoma de células epitelioides perivasculares³⁵.

Macroscópicamente los AML son tumores generalmente únicos, bien circunscritos, que pueden llegar a medir hasta 20 cm de diámetro. La superficie de corte es de color blanco-amarillento, dependiendo de la proporción de tejido adiposo (fig. 10A). Microscópicamente contienen una mezcla heterogénea y muy variable de tejido adiposo maduro, vasos de pared gruesa-fibrosa y músculo liso (fig. 10B). Los vasos, presentes en prácticamente el 100% de los tumores, son aberrantes, de pared gruesa y tortuosos. El componente de músculo liso puede tener una morfología fusiforme, epitelioides o gigante multinucleada, con citoplasma claro o eosinófilo y pleomorfismo nuclear con seudoinclusiones. Hasta en un 40% de los AML hepáticos se

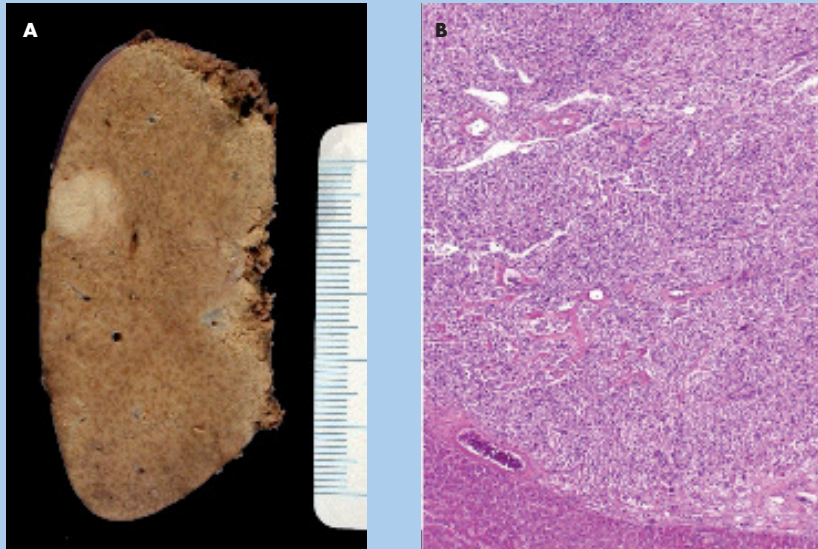


Figura 10. (A) Imagen macroscópica de un angiomiolipoma (AML). Se observa un tumor sólido de pequeño tamaño, bien delimitado, de color blanco-amarillentos. (B) Imagen microscópica de un AML en la que se aprecian los vasos característicos con pared gruesa y rodeados de células fusiformes de músculo liso.

encuentra hematopoyesis extramedular. Desde el punto de vista inmunofenotípico, el AML presenta inmunorreactividad para marcadores de músculo liso (actina muscular y desmina), y marcadores de naturaleza melánica (HMB45, MelanA/MART-1 y factor de transcripción de microftalmia-MiFT). Ultraestructuralmente, las células de músculo liso del tumor tienen premelanosomas³⁵.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Phillips MJ, Langer B, Stone R, Fisher MM, Ritchie S. Benign liver cell tumors. Classification and ultrastructural pathology. *Cancer*. 2006;32:463-70.
- Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT. Benign hepatocellular tumours. En: Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 2001. p. 9-48.
- Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:1441-54.
- Hytiroglou P, Theise N. Differential diagnosis of hepatocellular nodular lesions. *Sem Diag Pathol*. 1998;15:285-99.
- Paradis V, Benzekri A, Dargère D, Bièche I, Laurendeau I, Vilgrain V. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology*. 2004;126:1323-9.
- Paradis V, Laurent A, Flejou JF, Vidaud M, Bedossa P. Evidence for the polyclonal nature of focal nodular hyperplasia of the liver by the study of X-chromosome inactivation. *Hepatology*. 1997;26:891-5.
- Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol*. 2008;48:163-70.
- Wanless I, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology*. 1985;5:1194-200.
- Wanless IR. Vascular disorders. En: MacSween BA, Portmann BC, Ishak PJ, Scheur PJ, Anthony PP, editors. Pathology of the liver. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 539-73.
- Sasaki M, Hodo Y, Nakanuma Y. Hepatocellular carcinoma arising in primary biliary cirrhosis presenting with nodular regenerative hyperplasia: report of an autopsy case. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:1866-8.
- Anthony PP. Tumours and tumour-like lesions of the liver and biliary tract: aetiology, epidemiology and pathology. En: MacSween BA, Portmann BC, Ishak PJ, Scheur PJ, Anthony PP, editors. Pathology of the liver. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 711-75.
- Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:123-9.
- Al-Mukhaizeem KA, Rosenberg A, Sherker AH. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: an under-recognized cause of portal hypertension in hematological disorders. *Am J Hematol*. 2004;75:225-30.
- Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, Marreau P, Reinisch W, Laharie D, et al. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut*. 2007;56:1404-9.
- Hubert C, Sempoux C, Horsmans Y, Rahier J, Humblet Y, Machiels JP, et al. Nodular regenerative hyperplasia: a deleterious consequence of chemotherapy for colorectal liver metastases? *Liver Int*. 2007;27:938-43.
- Ibarrola C, Colina F. Clinicopathological features of nine cases of non-cirrhotic portal hypertension: current definitions and criteria are inadequate. *Histopathology*. 2003;42:251-64.
- Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma and nodular regenerative hyperplasia: possible pathogenetic relationship. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:879-84.
- Hussain SM, van den Bos IC, Dwarkasing RS, Kuiper JW, den Hollander J. Hepatocellular adenoma: findings at state-of-the-art magnetic resonance imaging, ultrasound, computed tomography and pathologic analysis. *Eur Radiol*. 2006;16:1873-86.
- Lepreux S, Laurent C, Blanc JF, Trillaud H, Le Bail B, Trouette H, et al. The identification of small nodules in liver adenomatosis. *J Hepatol*. 2003;39:77-85.
- Foster JH, Berman MM. The malignant transformation of liver cell adenomas. *Arch Surg*. 1994;129:712-7.

Bibliografía recomendada

Phillips MJ, Langer B, Stone R, Fisher MM, Ritchie S. Benign liver cell tumors. Classification and ultrastructural pathology. *Cancer*. 2006;32:463-70.

Revisa la patología de 15 tumores benignos de hígado. Este trabajo aclara la confusión que hay en la terminología de los adenomas, hiperplasia nodular focal y hamartomas.

Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT. Benign hepatocellular tumours. En: Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 2001. p. 9-48.

Se trata del fascículo del Armed Forces Institute of Pathology de Estados Unidos. Estos fascículos están escritos por superespecialistas, se encuentran en todas las bibliotecas y son muy baratos. En éste se encuentran imágenes y todos los cuadros con los posibles diagnósticos diferenciales de todas estas lesiones. Además se encontrarán las referencias a los tumores mesenquimales menos frecuentes.

Anthony PP. Tumours and tumour-like lesions of the liver and biliary tract: aetiology, epidemiology and pathology. En: MacSween BA, Portmann BC, Ishak PJ, Scheur PJ, Anthony PP, editors. Pathology of the liver. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 711-75.

Éste es un libro clásico de hepatología. La prate de patología se debe al Prof. Scheur, que ha sido uno de los especialistas más reconocidos mundialmente. En este libro se podrán ver las características clínicas y la terapéutica de todos los tumores.

Bibliografía recomendada

Lee SS, Kim MH, Lee SK, Jang SJ, Song MH, Kim KP, et al. Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer*. 2004;100:783-93.

Este artículo recoge la serie más larga de papilomatosis biliar. Se trata de un estudio clinicopatológico con seguimiento de los pacientes. En este trabajo es interesante constatar la gran cantidad de casos que evolucionan como adenocarcinomas, lo que demuestra la dificultad diagnóstica de esta lesión.

Tsui WM, Colombari R, Portmann BC, Bonetti F, Thung SN, Ferrell LD, et al. Hepatic angiomylipoma: a clinicopathologic study of 30 cases and delineation of unusual morphologic variants. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:34-48.

Se trata de la serie más larga de este interesante tumor. Analiza la importancia del marcador HMB-45 para el diagnóstico de estos tumores. Enfatiza el hecho de que la mitad de los casos se diagnosticaron previamente de carcinomas o sarcomas. EL 10% se asocia a esclerosis tuberosa. De acuerdo con la cantidad de cada tejido lo dividen en mixed, lipomatosos, miomatosos o mixtos. Finalmente el trabajo analiza los casos con morfología más excepcional, como los que presentan transformación oncocítica o los que están formados por células claras.

21. ● Bioulac-Sage P, Blanc JF, Rebouissou S, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Genotype phenotype classification of hepatocellular adenoma. *World J Gastroenterol*. 2007;13:2649-54.
22. ● Allaire GS, Rabin L, Ishak KG, Sesterhenn IA. Bile duct adenoma: a study of 152 cases. *Am J Surg Pathol* 1988;12:708-15.
23. Arena V, Arena E, Stigliano E, Capelli A. Bile duct adenoma with oncocytic features. *Histopathology*. 2006;49:318-2.
24. Albores-Saavedra J, Hoang MP, Murakata LA, Sinkre P, Yaziji H. Atypical bile duct adenoma, clear cell type: a previously undescribed tumor of the liver. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:956-60.
25. Kazama S, Hiramatsu T, Kuriyama S, Kuriki K, Kobayashi R, Takabayashi N, et al. Giant intrahepatic biliary cystadenoma in a male: a case report, immunohistopathological analysis, and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2005;50:1384-9.
26. Knott AW, Ampudia RJ, Evankovich C, Teplick S, Herrera JL. Biliary cystadenoma: rare variant of intrahepatic cystic disease. *South Med J*. 2000;93:698-702.
27. Yeung YP, AhChong K, Chung CK, Chun AY. Biliary papillomatosis: report of seven cases and review of English literature. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2003;10:390-5.
28. ● ● Lee SS, Kim MH, Lee SK, Jang SJ, Song MH, Kim KP, et al. Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer*. 2004;100:783-93.
29. ● Mani H, Van Thiel DH. Mesenchymal tumors of the liver. *Clin Liver Dis*. 2001;5:219-57.
30. Caseiro-Alves F, Brito J, Araujo AE, Belo-Soares P, Rodrigues H, Cipriano A, et al. Liver haemangioma: common and uncommon findings and how to improve the differential diagnosis. *Eur Radiol*. 2007;17:1544-54.
31. Corigliano N, Mercantini P, Amodio PM, Balducci G, Caterino S, Ramacciato G, et al. Hemoperitoneum from a spontaneous rupture of a giant hemangioma of the liver: report of a case. *Surg Today*. 2003;33:459-63.
32. Terkivatan T, Hussain SM, de Man RA, Ijzermans JN. Diagnosis and treatment of benign focal liver lesions. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2006;243:102-15.
33. ● ● Tsui WM, Colombari R, Portmann BC, Bonetti F, Thung SN, Ferrell LD, et al. Hepatic angiomylipoma: a clinicopathologic study of 30 cases and delineation of unusual morphologic variants. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:34-48.
34. Xu L, Shao Y, Zhang H, Wang H. Hepatic angiomylipoma: report of 8 cases and review of literature. *Asian J Surg*. 2002;25:82-6.
35. Xu AM, Zhang SH, Zheng JM, Zheng WQ, Wu MC. Pathological and molecular analysis of sporadic hepatic angiomylipoma. *Hum Pathol*. 2006;37:735-41.