

NODULO EPATICO: PROBLEMI DI DIAGNOSI DIFFERENZIALE

(a cura di A. Di Blasi, UOC Anatomia ed Istologia Patologica, A.O. G.RUMMO)

IPERPLASIA FOCALE NODULARE

- Età : 3° - 5° decade
- Rapporto Femmine : Maschi = da 2:1 a 8:1 (Maschi : associazione con alcolismo)
- Lesione asintomatica (sanguinamento e rottura sono evenienze rare) e solitaria
- Casi pediatrici multicentrici in sindrome con angiomi epatici, teleangectasie cerebrali, berry aneurysm, atresia portale, neoplasie del SNC (menigioma, astrocitoma), emi- ipertrofia.
- Relazione con uso di contraccettivi orali: non così evidente come per adenoma

IPERPLASIA FOCALE NODULARE

- Macro. : massa solida sottocapsulare ; sul taglio area fibrosa stellata centrale (MRI + 50%)
- Istologia simile a quella di una cirrosi inattiva; setti fibrosi con vasi delimitanti pseudolobuli ; nei setti strutture duttali biliari (le cellule duttali biliari possono essere riconosciute al cito FNAB)
- Espressione di p21 (prodotto dell' oncogene ras)
- DD = adenoma, carcinoma, iperplasia rigenerativa nodulare
- Patogenesi: processo iperplastico rigenerativo interessante epatociti policlonali (per inattivazione del cromosoma X), stroma e duttuli, secondario a ... ?? (preesistente malformazione arteriosa ?)

LIVER CELL ADENOMA (ADENOMA EPATOCITARIO)

- Epidemiologia: F con uso di contraccettivi orali; terapia con steroidi androgenici anabolizzanti; carbamazepine therapy; glicogenosi tipo I; endocrinopatie sessuali pediatriche
- Età : 3° - 5° decade ; casi pediatriche
- Lesione spesso sintomatica (dolore; emorragia peritoneale)
- Lesione solitaria nel 70% dei casi (liver cell adenomatosis)
- Macro.: capsula ; colore diverso dal parenchima circostante ; senza cicatrice centrale
- Isto : epatociti normali; Kupffer cells; citoplasma oncocitario; colorazione ialina di Mallory; reazione granulomatosa; assenza di setti, spazi portali e dotti biliari = dd fegato non neoplastico, noduli macro rigenerativi in cirrosi e FNH;
- ImmunolstoChimica : RE + RPg + (75%) ; recettori per androgeni + (20%)
- DD con epatocarcinoma ben differenziato talora difficile : pattern trabecolare, epatociti normali, reticolo conservato; assenza di invasione vascolare; follow up

HEPATOCELLULAR CARCINOMA HCC

- Clinica: dolore, ascite, epatomegalia, ittero + possibili manifestazioni sistemiche : ipoglicemia, ipercolesterolemia, eritrocitosi, ipercalcemia, sindr. da carcinoide, disfibrinogenemia,
 - > gonadotropina corionica,
 - > alfaFP sierica (>75% nelle aree endemiche) (40-60% in Europa)(attenzione : epatiti, rigenerazione epatica, germ cell tumors)

HCC: FATTORI PREDISPONENTI

•1) VIRUS epatotropi: l'epatite virale è la causa principale di HCC; Japan follow up 15 y =HCC 27% epatite B e 75% epatite C; HBsAg e HBcAg nel citoplasma delle cellule tumorali; Taiwan soggetti infettati da HBV hanno un rischio di HCC x 200 volte. Integrazione clonale del genoma virale a DNA = mutagenesi inserzionale con spinta alla replicazione e codifica di HBx che inibisce il normale controllo della crescita interferendo con il fattore di crescita insulino sensibile II + interferenza con p53. HCV determina danno epatocitario e rigenerazione.

•2) CIRROSI: presente nel 60-80 % dei casi di HCC; in genere macronodulare (inclusa la emocromatosi).

•3) DISPLASIA EPATOCITARIA

•Due forme : large cell dysplasia

• small cell dysplasia

•Large cell dysplasia: il rapporto N/C rimane nella norma (grosse cellule con grosso nucleo pleomorfo, aneuploide ; lesione premaligna (?) con rischio HCC = x 4-5

•Small cell dysplasia: il rapporto N/C è aumentato in quanto il volume del citoplasma si riduce mentre quello del nucleo aumenta (affollamento di nuclei a maggiore densità cromatinica)

•Attualmente si ritiene che la small cell dysplasia sia un fattore rischio più importante rispetto alla large cell dysplasia

•Dysplastic foci : < 1mm diameter (small or large cell dysplasia);

•4) IPERPLASIA ADENOMATOSA : termine applicato alle lesioni nodulari "atipiche" in fegato cirrotico considerate "precursor lesions"; oggi queste lesioni sono distinte in nodulo macrorigenerativo e nodulo borderline

•5) NODULO MACRORIGENERATIVO in cirrosi (macronodulare) ed altre malattie croniche del fegato diametro pari/superiore a 0,8 mm reticolo intatto; lamine di 2-3 epatociti; assenza di margini infiltrativi possono essere presenti: large cell dysplasia, deposito di ferro, steatosi, clear cell change, jalina di Mallory, bile criteri indicativi di allarme: foci ferro negativi in noduli macrorigenerativi siderotici

Sinonimo: iperplasia adenomatosa

• 6) NODULO BORDERLINE

•= nodulo con caratteristiche architetturali e citologiche atipiche non accettabili per un nodulo macrorigenerativo benigno ma non francamente significative e diagnostiche per HCC

•isto : large e **small cell** dysplasia, incrementata cellularità, focale perdita di reticolo, jalina di Mallory, lamine superiori a 3 cellule, isolati pseudoacini, margini irregolari

•studi di clonalità e perdita di eterozigotà, di DNA ploidia e di proliferazione cellulare confermano il potenziale pre maligno della lesione

HCC

•HCC studio delle citocheratine :

•Cam 5.2 + / 35bH11 + (ck8)

•AE1 – (ck 10 14 15 16 19)

•CK 5/6 - / CK18- / CK20-

•CK 7 citocheratina tipo dotto biliare : raro +

•(CEA policlonale canalicolare)

•Varianti istologiche : clear cell, sclerosing, sarcomatoidi, lymphoepithelioma like, fibro lamellare, misto epato colangio (= doppia differenziazione morfologica e fenotipica ; dd doppio tumore sincrono)

CHOLANGIOCARCINOMA

- Associazione epidemiologica:
- cirrosi HCV, malattia di Caroli, fibrosi epatica congenita, infestazione da clonorchis sinensis, thorotrast, steroidi anabolizzanti, epatoliti
- Multicentricità comune
- Isto = adenocarcinoma duttale con stroma fibroso e mucina
- IIC = CK EMA CEA
Cam 5.2 + / AE1 + / CK7+ CK20 -