

## Hamartoma mesenquimal hepático infantil.

C. RODRÍGUEZ-PEREIRA\*, C. FEBLES-PÉREZ\*, E. GAMBORINO-CARAMÉS\*, E. PÉREZ-BECERRA\*,  
A. BAUTISTA-CASASNOVAS\*\* y J. FORTEZA-VILA\*.

Servicios de Anatomía Patológica\* y Cirugía Pediátrica\*\*. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.  
Santiago de Compostela. La Coruña.

### SUMMARY

#### *Infantile mesenchymal hamartoma of the liver.*

*We present the case of an 11-month-old male with a mesenchymal hamartoma of the liver, a rare benign abdominal tumor, with a typical histology and a good prognosis. We make a histologic, immunohistochemical and ultrastructural study in order to clarify the histologic origin of the tumor (the most controversial matter of it). Samples were taken for optic and electron microscopy. The material for optic microscopy was fixed in formalin 10%, embedded in paraffin and stained with HE, histochemical and immunohistochemical techniques. The material for electron microscopy was fixed in glutaraldehyde 2.5%. The tumor was a multicystic mesenchymal hamartoma, with proliferative biliary ducts in a loose mesenchymal estroma. Immunohistochemically, it was positive for vimentin, low weight keratines and F-VIII. Ultrastructural study revealed spindle fibroblastic-like cells, with a great amount of intra and extracitoplasmatic collagen.*

*Mesenchymal hamartoma of the liver is a rare tumor, and it requires differential diagnosis with other benign abdominal masses of childhood, like hemangioendothelioma, lymphangioma and other hamartomas. The histogenesis is unclear, although our case strengthens the hypothesis of an abnormal proliferation of embryonary hepatic tissues in a loose mesenchyma. It had a good response with surgical treatment, and the patient is with no evidence of tumor recurrence 2 years later.*

*Key words:* Mesenchymal hamartoma. Cyst. Abdominal mass of childhood.

### INTRODUCCION

La mayoría de las masas hepáticas en la infancia son tumores metastásicos (1). Le siguen en frecuencia las neoplasias primarias malignas siendo los tumores benignos relativamente raros (1). De estos últimos, los hamartomas constituyen una compleja variedad que se caracteriza por estar compuestos de tejidos primitivos del lugar en que se originan (mesénquima y endodermo, en el caso del hígado). El hamartoma mesenquimal hepático es un tumor poco frecuente, del que existen apenas 140 casos registrados (2). Descrito inicialmente por Maresch en 1903 (3), fue Edmondson quien en 1956 propuso el término actualmente aceptado, que sustituyó a los anteriores: linfangioma, hamartoma, tumor mesenquimal pseudoquístico, fibroadenoma de células

biliares y tumor cavernomatoso linfangiomatoide (4). Histológicamente consta de estructuras quísticas en medio de un estroma de tejido mesenquimatoso laxo, adematoso, ductos biliares, vasos, islotes de hepatocitos y, ocasionalmente, focos de hematopoyesis. Es importante su diferenciación radiológica de otras masas hepáticas, pues por su carácter benigno el tratamiento quirúrgico suele ser curativo. Aunque no existen signos patognomónicos, la presencia en la angiografía y TAC con contraste de una masa hepática multiquística con centro hipovascular y llenado centripeto periférico ayuda a distinguirlo de otras tumoraciones clínicamente similares, como el hemangioendotelioma y el hemangioma (5).

Presentamos el caso de un niño de 11 meses que debutó, al igual que la mayoría, con masa hepática y distensión abdominal, que inicialmente llevó a la sospecha clínica y radiológica de hemangioendotelioma y que, tras la realización de hepatectomía derecha ampliada y estudio histopatológico de la pieza, resultó ser un hamartoma mesenquimal multiquístico.

Correspondencia: Prof. Dr. Jerónimo Forteza-Vila. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. c/ Galeras s/n. 15705 Santiago de Compostela (La Coruña).



Figura 1.- Imagen angiográfica. Masa hepática derecha con centro hipovascular que desplaza la aorta y sus ramas.

## DESCRIPCION DEL CASO

Varón de 11 meses de edad, con un cuadro de un mes de evolución consistente en distensión abdominal que en los últimos días es de consistencia dura. A la exploración, hígado grande, homogéneo, que alcanza cresta ilíaca derecha y sobrepasa la línea media. Datos analíticos normales. La ecografía abdominal revela una gran masa multiquística que ocupa casi la totalidad del lóbulo hepático derecho con múltiples septos en su interior. En el TAC abdominal se observan múltiples lesiones hipodensas, bien delimitadas, una de ellas de gran tamaño, que tras la administración de contraste muestra un tenue realce periférico. El lóbulo izquierdo está respetado, aunque muy desplazado. La angiografía muestra una tumoración que produce desplazamiento vascular de la aorta y sus ramas (fig. 1).

Con el diagnóstico de hemangioendotelioma se inicia tratamiento con interferón para reducir la masa tumoral. Al no obtener respuesta se decide la intervención quirúrgica, realizándose hepatectomía derecha ampliada. El paciente es dado de alta con pruebas analíticas y de imagen dentro de la normalidad.

## ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO

Se tomaron muestras para microscopía óptica y electrónica. El material para microscopía óptica fue fijado en formol al 10%, incluido en parafina y teñido con HE, PAS, tricómico de Masson, Perls y reticulina (Gomori). El material para estudio ultraestructural se fijó en glutaraldehído al 2,5%. Se obtuvieron cortes de 1

micra de espesor que se emplearon para dirigir la obtención de cortes ultrafinos. Para el estudio inmunohistoquímico se utilizó material fijado en formol neutro. Se usaron anticuerpos monoclonales para la demostración de vimentina, citoqueratinas, F-VIII, CEA



Figura 2.- Proliferación de ductos biliares con abundante estroma fibroedematoso que distorsiona la arquitectura hepática dejando trabéculas hepatocitarias aisladas (HE, 10x).

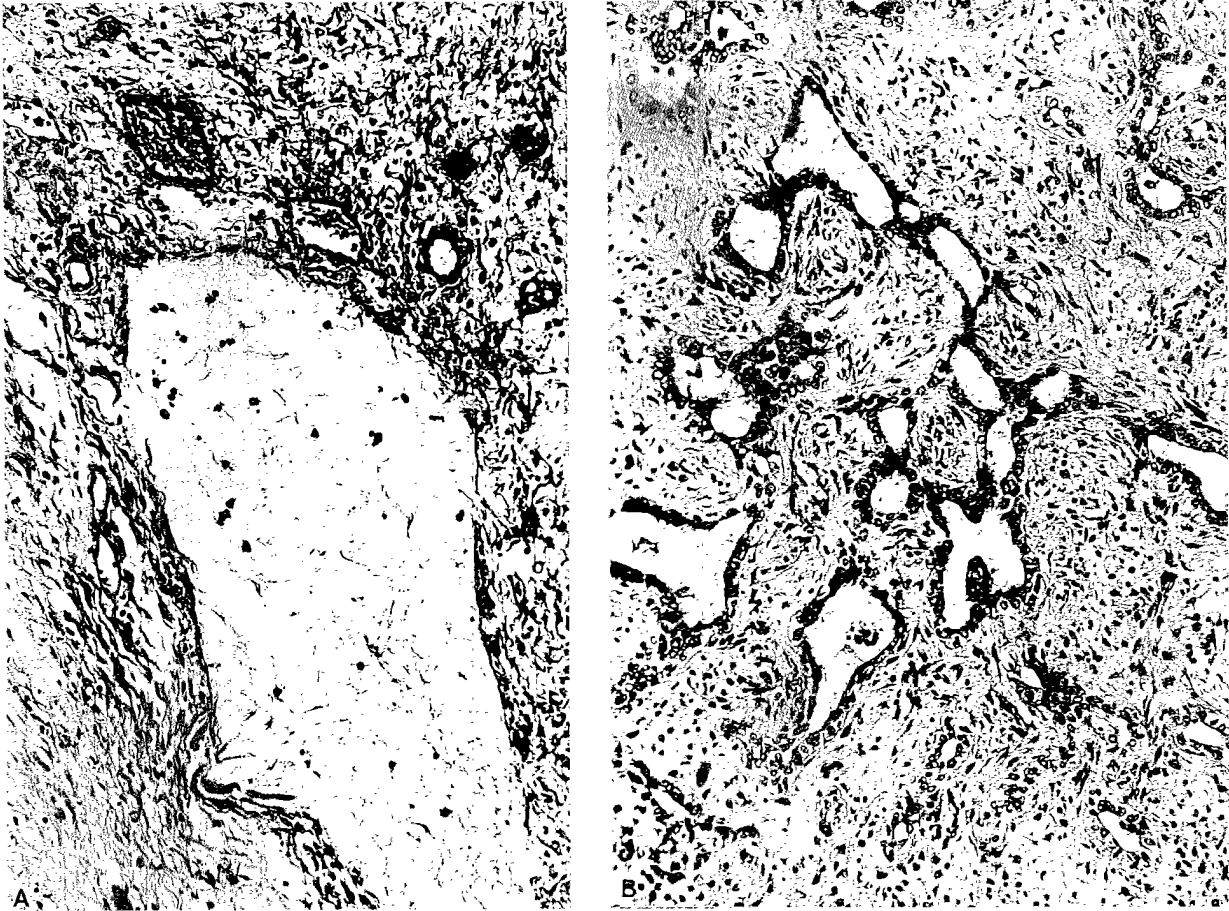


Figura 3.- A) Areas mesenquimales laxas bien vascularizadas con estructuras quísticas (HE. 20x), y B) Ductos biliares ramificados inmersos en un estroma denso con células hematopoyéticas dispersas (HE. 20x).

y alfa-fetoproteína, mediante la técnica de la inmunoperoxidasa.

#### Examen macroscópico

El material recibido consistió en una pieza de hepatectomía derecha de 640 grs de peso, y 21x14x7 cms de diámetro. Su superficie externa era lisa, brillante y rojiza. Al corte se observó una gran cavidad quística, vacía de contenido. La superficie interna era también lisa y brillante, con placas amarillentas y áreas de aspecto mixoide, junto con pequeñas membranas blanquecinas. La pieza contenía un pequeño fragmento de tejido hepático normal.

#### Examen microscópico

Se observa una estructura hepática con arquitectura desorganizada a expensas de áreas mesenquimales parcheadas que alternan con cordones de hepatocitos dispuestos en trabéculas con una o varias capas de células que delimitan sinusoides bien constituidos (fig. 2). El mesénquima es laxo en su mayor parte, edematoso y de escasa celularidad, y contiene estructuras quísticas

y pseudoquísticas, algunas sin revestimiento epitelial, con un material proteináceo finamente granular en su luz, así como vasos sanguíneos dilatados y congestivos (fig. 3A). Hay proliferación de ductos biliares, irregulares en forma y tamaño, la mayoría con núcleos vesiculosos, de cromatina laxa y sin pigmento biliar intraluminal. El mesénquima es más densamente celular alrededor de los ductos biliares proliferados (Fig.3B). Existen también focos de hematopoyesis, tanto en las zonas mesenquimales como a nivel de los sinusoides. En el parénquima hepático próximo al tumor se observan áreas de peliosis.

#### Estudio inmunohistoquímico

El estudio inmunohistoquímico reveló intensa positividad para citoqueratinas de bajo peso en hepatocitos y ductos biliares (fig 4A), vimentina en el mesénquima (fig 4B) y factor VIII en endotelios. El CEA y la alfa-fetoproteína fueron negativos.

#### Estudio ultraestructural

Se observa una población dominante de células

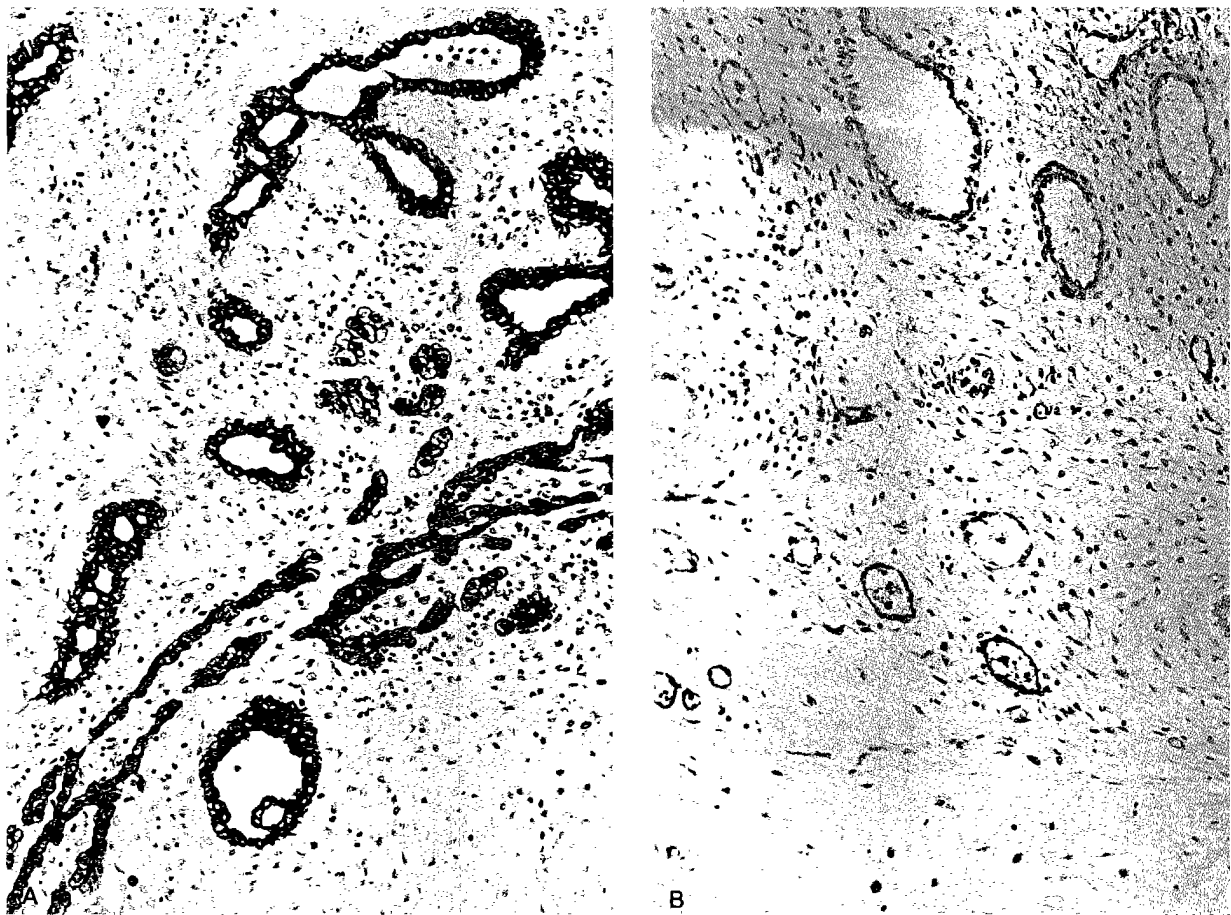


Figura 4.- Inmunoreactividad para (A) citoqueratinas en ductos y hepatocitos atrapados (CAM 5.2, 20x), y (B) vimentina en células mesenquimales y vasos sanguíneos (VIM, 20x).

fusiformes, con cromatina dispersa y colágeno cercano o en contacto con la membrana. El intersticio es amplio y también contiene haces de colágeno. El componente epitelial remeda células hepáticas, con canaliculos intercelulares e inclusiones de pigmento biliar.

#### DISCUSION

Pese a su rareza debe considerarse la posibilidad de un hamartoma ante toda tumoración abdominal de rápido crecimiento en un niño menor de 2 años y que muestre en la angiografía una zona central hipovascular con hipercaptación periférica. Solo dos se han diagnosticado prenatalmente (6).

La mayoría aparecen en varones, entre 4 meses y 10 años, con una media de 18 meses. Hasta la fecha se han diagnosticado 15 casos en adultos (7), el mayor con 69 años (8). Suelen ser asintomáticos, y debutan como masa abdominal palpable, de días o meses de evolución, afectando más frecuentemente al lóbulo hepático derecho. El diagnóstico de sospecha se establece con eco, TAC, y, sobre todo, angiografía. Puede ser útil la gammagrafía hepática y existe un caso estudiado con RMN (9).

En dos casos se han detectado alteraciones cromosómicas: translocaciones balanceadas entre cromosomas [15,19] (10), y [11,19] (11). Macroscópicamente suelen ser quísticos, recogiéndose en la literatura un solo hamartoma sólido puro (12). Oscilan entre 3 y 20 centímetros de tamaño y entre 240 y 6800 gramos de peso (13). Son tumoraciones bien delimitadas, pero no encapsuladas. Además de los quistes, es frecuente que se acompañen de áreas mixedematosas y de bandas fibrosas. No presentan zonas hemorrágicas ni áreas de necrosis (14).

Microscópicamente constituyen una proliferación de elementos ductales y estructuras quísticas en el seno de un mesénquima laxo, adematoso, acompañado de islotes de hepatocitos y focos de hematopoyesis. Los quistes pueden ser ductos dilatados o bien acúmulos de fluido en relación con degeneración serosa del tejido conectivo del mesénquima (3), el cual puede ser bastante celular y, a veces, muy vascularizado.

Los hepatocitos aparecen en forma de nidos y cordones mientras que los ductos, irregulares y englobados en tractos fibrosos portales, suelen ser más frecuentes en la periferia. Los focos de hematopoyesis aparecen especialmente cuanto más próximo sea el

diagnóstico a la etapa neonatal. Por técnicas de inmunohistoquímica se evidencia positividad para vimentina en el mesénquima, citoqueratinas en los ductos y, en ocasiones, F-VIII en los quistes con endotelio bien conformado. El microscopio electrónico muestra células fusiformes u ovals con procesos intercitoplásmicos que forman espacios quísticos intercelulares (8).

Las características ultraestructurales de las células del hamartoma mesenquimal son las propias de células hepáticas embrionarias (15). De hecho, se cree que su histogénesis radica en un fallo en el normal desarrollo embrionario del hígado fetal. Probablemente se origina en el tejido conectivo de los espacios porta, y el rápido crecimiento que experimenta durante la infancia sería el resultado de degeneración quística con acúmulo de fluido intramesenquimatoso (4). Creemos que los ductos, vasos y hepatocitos embrionarios son una consecuencia del crecimiento del mesénquima, el cual los atraparía al expandirse, y no tendrían, probablemente, ningún papel en la histogénesis del tumor.

El hamartoma mesenquimal hepático es una tumoración benigna. El tratamiento quirúrgico conservador, consiste en tumorectomía o hepatectomía, es curativo. No se conocen casos de degeneración maligna, aunque si se han descrito complicaciones, como ictericia obstructiva post-hepatectomía, en relación con isquemia (16,18), o recurrencias locales, que muy raramente pueden requerir lobectomía bilateral (17). El nuestro, tras dos años de seguimiento, se encuentra asintomático y libre de enfermedad.

## RESUMEN

Presentamos el caso de un niño de 11 meses, con hamartoma mesenquimal hepático, tumor benigno abdominal poco frecuente, de buena evolución e histología característica. Realizamos un estudio microscópico inmunohistoquímico y ultraestructural, tratando de contribuir al esclarecimiento del origen histológico del tumor (el punto de mayor controversia del mismo), al tiempo que hacemos una breve revisión de la literatura.

Se tomaron muestras del tumor para microscopía óptica y electrónica. El material para microscopía óptica fue fijado en formol al 10%, incluido en parafina y teñido con HE y técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas. El material para estudio ultraestructural se fijó en glutaraldehído al 2,5%.

El tumor resultó ser un hamartoma mesenquimal multiquístico, constituido por una proliferación de ductos biliares en medio de un estroma mesenquimatoso laxo. Inmunohistoquímicamente se halló positividad para vimentina, citoqueratinas de bajo peso y F-VIII. El estudio ultraestructural reveló la presencia de células fusiformes de estirpe fibroblástica, con gran cantidad de colágeno, tanto intra como extracitoplasmático.

El hamartoma mesenquimal hepático es un tu-

mor raro, que requiere diagnóstico diferencial con otras masas abdominales benignas de la infancia, como el hemangioendotelioma, el linfangioma y otros hamartomas. Su histogénesis no está completamente aclarada, aunque nuestro caso refuerza la hipótesis consistente en una proliferación anómala de tejidos hepáticos embrionarios a expensas de mesénquima laxo. Al igual que la mayoría de los descritos hasta la fecha, ha tenido buena respuesta al tratamiento quirúrgico, encontrándose al paciente libre de enfermedad tras dos años de seguimiento.

*Palabras clave:* Hamartoma mesenquimal. Quiste. Masa abdominal de la infancia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Srouji MN, Chaten J, Schulman WM, Ziegler MM, Koop CE. Mesenchymal hamartoma of the liver in infants. *Cancer* 1978; 42: 2483-2489.
2. De Maioribus CA, Lally KP, Sim K, Isaacs H, Mahour GH. Mesenchymal hamartoma of the liver. A 35 year review. *Arch Surg* 1990; 125: 598-600.
3. Sutton CA, Eller JL. Mesenchymal hamartoma of the liver. *Cancer* 1968; 9: 29-34.
4. Ros PR, Goodman ZD, Ishak KG et al. Mesenchymal hamartoma of the liver: Radiologic-Pathologic correlation. *Radiology* 1986; 158: 619-624.
5. Kaufman RA. Is cystic mesenchymal hamartoma of the liver similar to infantile hemangioendothelioma and cavernous hemangioma on dynamic computed tomography?. *Pediatr Radiol* 1992; 22: 582-583.
6. Bartho S, Schulz HJ, Bollman R, Specht U. Prenatally diagnostiziertes mesenchymales hamartom der leber. *Zentrabl Patol* 1992; 138: 141-144.
7. Wada M, Ohashi E, Jin H et al. Mesenchymal hamartoma of the liver. report of an adult case and review of the literature. *Intern Med* 1992; 31: 1370-1375.
8. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Rivero MA, Wood C. Distinctive case, adult mesenchymal hamartoma of the liver; report of a case with light microscopic, FNA cytology, IHQ and ultrastructural studies and review of the literature. *Mod Pathol* 1991; 4: 392-395.
9. Roberts EA, Liu P, Stringer D, Superina RA, Mancer K. Mesenchymal hamartoma in a 10 month old infant, appearance by RMN. *Can Assoc Radiol J* 1989; 40: 219-221.
10. Speleman F, De Telder V, De Potter K et al. Cytogenetic analysis of a mesenchymal hamartoma of the liver. *Cancer Genet Cytogenet* 1989; 40: 29-32.
11. Mascarello JF, Kraus HF. Second report of a translocation involving 19q13.4 in a mesenchymal hamartoma of the liver. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; 58: 141-142.
12. Bovis F, Kaemorlen P, Thiersse P, Jonas P, Tran Minh VA. Mesenchymal solid hamartoma of the liver. *Pediatric* 1990; 45: 383-386.
13. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA. Benign mesenchymal tumors and tumor-like conditions; 63-64. En *tumors of the liver and intrahepatic bile ducts*.

- Atlas of tumor pathology. 2nd series, fasc 26. Washington DC 1989; Armed Forces Institute of Pathology.
14. Ishack KG. Mesenchymal tumors of the liver, 260-262. En Hepatocellular carcinoma. Okuda K, Peters R eds. New York 1976, John Wiley & Sons.
  15. Rhodes RH, Marchildon MB. A mixed hamartoma of the liver. Light and electron microscopy. Human Pathology 1978; 9: 211-221.
  16. Takehara H, Komi N, Okada A, Masamune K, Asai A. Bile duct atresia following extended right hepatectomy because of a tumor. Acta Paediatr Jpn 1993; 35: 154-157.
  17. Shuto T, Kinoshita H, Yamada C et al. Bilateral lobectomy excluding the caudate lobe for giant mesenchymal hamartoma of the liver. Surgery 1993; 113: 215-222.
  18. Takehara H, Komi N, Okada A et al. Unusual cases of benign stricture of the biliary tract. Tokushima J. Exp Med 1992; 39: 135-143.