

肝细胞腺瘤1例

舒德军, 彭慈军, 朱洪江, 梅永, 李雄雄, 李伟男

■背景资料

肝细胞腺瘤, 是一种临床少见的肝脏良性肿瘤, 临床表现缺乏特异性, 目前病因不明, 与来源于肝脏的其他肿瘤鉴别较困难, 易误诊为原发性肝癌、肝脏局灶性结节增生、肝血管瘤。有恶变和发生破裂出血可能, 因此, 一旦确诊或考虑本病, 应予以手术切除。

舒德军, 彭慈军, 朱洪江, 梅永, 李雄雄, 李伟男, 遵义医学院附属医院肝胆外科 贵州省遵义市 563003

舒德军, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的研究。

作者贡献分布: 本文撰写主要由舒德军完成; 朱洪江、梅永、李雄雄及李伟男共同参与文献检索及图片收集整理工作; 由彭慈军审核。

通讯作者: 彭慈军, 教授, 主任医师, 563003, 贵州省遵义市大连路201号, 遵义医学院附属医院肝胆外科. doctorpengcijun@163.com 电话: 0852-8608244

收稿日期: 2014-10-09 修回日期: 2014-11-04

接受日期: 2014-11-12 在线出版日期: 2014-12-28

A case of hepatocellular adenoma

De-Jun Shu, Ci-Jun Peng, Hong-Jiang Zhu, Yong Mei, Xiong-Xiong Li, Wei-Nan Li

De-Jun Shu, Ci-Jun Peng, Hong-Jiang Zhu, Yong Mei, Xiong-Xiong Li, Wei-Nan Li, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Correspondence to: Ci-Jun Peng, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 201 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. doctorpengcijun@163.com

Received: 2014-10-09 Revised: 2014-11-04

Accepted: 2014-11-12 Published online: 2014-12-28

Abstract

A 41-year-old female patient was admitted with right epigastric pain for two years and aggravation for 10 days. He had no history of liver disease, and the alpha-fetoprotein (AFP) level was normal. Contrast-enhanced computed tomography (CT) revealed a space-occupying lesion in the right liver lobe. Surgical exploration was performed, and a diagnosis of hepatocellular adenoma was made by postoperative pathology. No recurrence or metastasis occurred during one year of follow-up. Since hepatocellular adenoma is rare, we discuss the etiology, diagnosis, therapy and prognosis of this disease.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular adenoma; Liver; Diagnosis; Treatment

Shu DJ, Peng CJ, Zhu HJ, Mei Y, Li XX, Li WN. A case of

hepatocellular adenoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(36): 5750-5753 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5750.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i36.5750>

摘要

肝细胞腺瘤比较少见, 本文报道1例女性患者, 因“右上腹疼痛2年, 加重10 d”入院。意外检查CT增强提示肝右叶占位性病变, 不能除外恶性变的可能, 行手术探查及病理确诊为肝细胞腺瘤, 术后随访1年, 无复发及转移。系统探讨了肝细胞腺瘤的病因、发生机制、诊断、鉴别诊断及治疗等。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝细胞腺瘤; 肝脏; 诊断; 治疗

核心提示: 肝细胞腺瘤(hepatocellular adenoma, HCA)是一种罕见的存在自发性出血倾向及恶变的可能的良性肿瘤, 常无典型的临床表现, 既往无肝病史, 甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)正常, 影像学检查虽难以做到定性诊断, 但可为HCA的诊断提供线索。镜下表现为富含糖原或充满脂滴的肝细胞排列成片状或条索状, 不形成腺泡结构, 无细胞异型及核分裂象, 缺乏胆管及Kupffer细胞, 免疫组织化学示特异性标志物AFP阴性及CD34阳性。

舒德军, 彭慈军, 朱洪江, 梅永, 李雄雄, 李伟男. 肝细胞腺瘤1例. 世界华人消化杂志 2014; 22(36): 5750-5753 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5750.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i36.5750>

0 引言

肝细胞腺瘤(hepatocellular adenoma, HCA)亦称肝腺瘤(HA), 是一种罕见的存在自发性出血倾向及恶变的可能的良性肿瘤, 常无典型的临床表现, 单发多见, 偶有多发。病因不明, 多数HCA患者为有口服避孕药史的育龄期女性。术前诊断较困难, 易误诊为原发性肝癌、肝脏局灶性结节增生、肝血管瘤。是肝胆外科医生面临的

■同行评议者

王阔, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

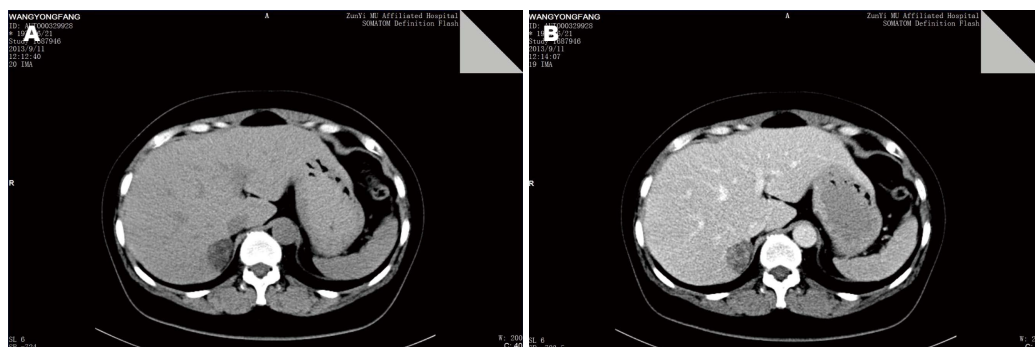


图1 右肝后叶肝细胞腺瘤的CT表现. A: CT平扫肝右叶后下段可见类圆形低密度影, 密度欠均匀, 边界清楚; B: CT增强扫描呈结节状持续强化.

诊治难点. 因此, 我们有必要提高对肝细胞腺瘤临床病理特点、诊疗方法的认识.

1 病例报告

女, 41岁, 因“右上腹疼痛2年, 加重10 d”入院. 既往有高血压病史2年, 无口服避孕药、肝炎病史. 查体: 体温36.5℃, 脉搏100次/min, 呼吸20次/min, 血压180/106 mmHg, 体质量80 kg. 皮肤巩膜无黄染, 腹平软, 右上腹浅压痛, 无反跳痛及肌紧张, Murphy征阴性, 肝脾肋下未触及, 移动性浊音阴性, 肠鸣音3-5次/min. 实验室检查: 甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)3.08 IU/mL, 糖链抗原-199(carbohydrate antigen 199, CA-199)1678.00 U/mL, 糖链抗原-125(carbohydrate antigen 125, CA-125)45.2 U/mL, 乙型肝炎表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)、乙型肝炎e抗体(hepatitis B e antibody HBeAb)、乙型肝炎c抗体(hepatitis B c antibody, HBcAb)均为阳性, γ -谷氨酰基转移酶47 U/L, 尿酸381 μ mol/L, 甘油三酯2.18 mmol/L, 总胆固醇5.46 mmol/L, 极低密度脂蛋白3.37 mmol/L, 血糖7.01 mmol/L, 凝血功能、丙型肝炎抗体等均正常, 肝功能评分为Child A级. 影像学检查: 胸片、心电图未见异常. B型超声检查提示考虑胆囊结石并胆囊炎, 脂肪肝. 计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查提示肝右叶占位性病变, 考虑血管平滑肌脂肪瘤(图1).

因患者有明确的症状、体征, 且肝右叶包块性质不明确, 本拟行经皮肝脏穿刺活组织检查, 但患者拒绝, 选择手术治疗. 手术记录肝颜色正常, 胆囊大小约100 mm \times 70 mm \times 30 mm, 张力高, 质硬. 术中剖开胆囊见脓性胆汁, 胆囊内见一枚直径约10 mm的结石. 探查发现右肝后叶脏面靠近下腔静脉处可扪及30 mm \times 20 mm大

小的包块, 包膜欠完整, 明显凸起, 质地偏硬, 与周围边界清楚. 明确病变范围后距包块边缘约2 cm处行右肝后叶包块摘除术, 术毕剖开肿瘤, 呈灰黄色, 包膜完整, 与周围组织分界清楚. 送检右肝后叶包块术后病理学诊断: 右肝后叶肝细胞腺瘤. 免疫组织化学: AFP(局灶+); CD34(血管+); 细胞角蛋白(cytokeratin, CK)(-); CK19(-); hepatocyte(-); 雌激素受体(estrogen receptor, ER)(-); 孕激素受体(progesterone receptor, PR)(散在+); 过碘酸-银六胺(periodic acid schiff reaction, PAS)(-)(图2). 术后患者恢复良好, 未出现围手术期并发症, 复查AFP 2.48 IU/mL, CA199 65.10 U/mL, CA125 52 U/mL, 治疗2 wk后痊愈出院, 随访1年, 无复发及转移.

2 讨论

HCA是一种少见的肝脏良性肿瘤, 1958年Edmondson最早将肝细胞腺瘤定义为不含胆管且有包膜的肝脏肿瘤. 肝细胞腺瘤的发病率在北美及欧洲3/10万-4/10万, 在亚洲国家发病较低, 85%左右发生于女性, 上世纪60、70年代随着口服避孕药的广泛应用而被认识^[1]. 国外患者多有口服避孕药物史, 且部分患者停药后HCA可以自然消退, 多数学者认为此类HCA与长期口服避孕药有密切关系, 亦是其病因之一. 国内患者多无口服避孕药物史, 发病原因可能与代谢性疾病相关, 亦不排除自发性HCA的可能. 目前认为HCA发生可能有以下几种原因: (1)长期口服避孕药可能使肝细胞坏死, 促使肝细胞增生导致HCA发生; (2)继发于肝硬化或其损伤, 如梅毒、感染、静脉充血等所致的代偿性肝细胞结节增生; (3)源于胚胎发育期与正常组织结构脱离联系的孤立性肝胚胎细胞团; (4)近年来有发现糖原代谢病(I型与IV型)、Fanconi贫血、

■研发前沿

目前临床报道较少, 但有增多趋势, 究其原因可能与应用避孕药物的增加有关, 肝细胞腺瘤生长缓慢, 往往体检或剖腹探查发现, 随着肿瘤逐渐增大, 可出现腹胀、隐痛或恶心等压迫症状.

■相关报道

据报道长期服用避孕药物者该病的发病率为(3-4)/1万, 而在不服用避孕药及服用避孕药史短于2年的妇女该病的发病率仅为1/100万. 另有研究报道, 肝细胞腺瘤的进展可能与肥胖有关.

■创新盘点

本研究对肝细胞腺瘤进行系统性报道,对指导临床运用具有一定价值,同时指出,对于普通群众来说,加强自身身体锻炼并定期体检或普查是预防本病的关键。

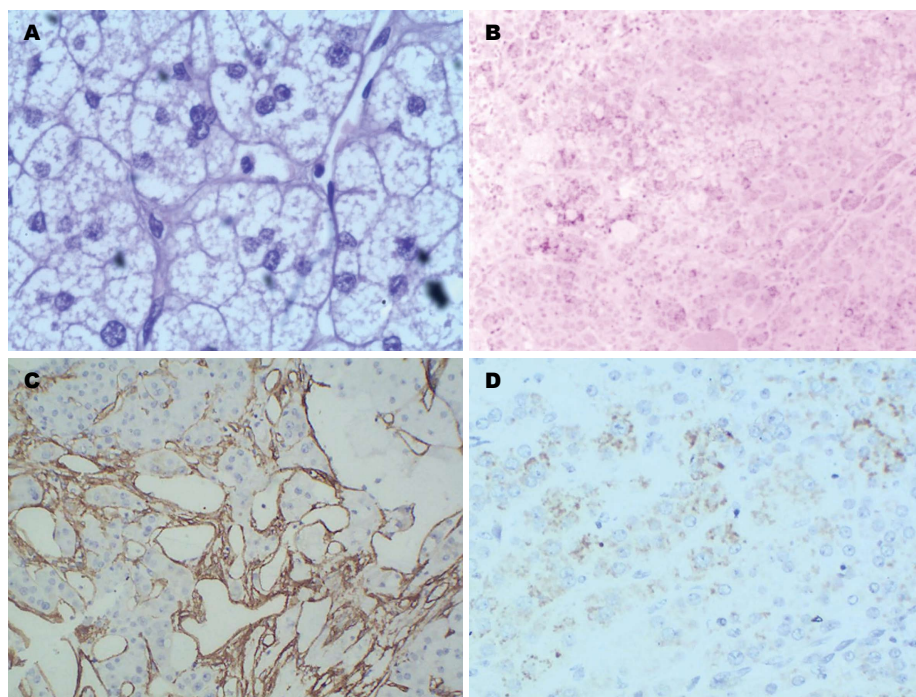


图2 右肝后叶肝细胞腺瘤病理图。A: 肿瘤包膜完整,边界清楚,包膜内细胞水肿,可见丰富的血窦、少量双核细胞及巨核细胞,细胞未见明显核分裂,局部间质少量淋巴细胞浸润(HE $\times 10$); B: 脂肪变性(HE $\times 10$); C: CD34(+)示毛细血管瘤化(SAP $\times 200$); D: AFP示局灶阳性(SAP $\times 400$)。

Hhurler病、严重混合性免疫缺陷病(severe combined immunodeficiency, SCID)、糖尿病、半乳糖血症和皮质类固醇、丹那唑、酰胺咪唑类等代谢性疾病及药物导致广泛肝损害和血管扩张引起HCA的发生^[2]。另有研究报道,肝细胞腺瘤的进展可能与肥胖有关^[3]。

2.1 诊断及鉴别诊断 HCA发病隐匿,临床表现往往缺乏特异性,实验室检查指标多无异常,影像学检查不典型,术前诊断失误率高,容易误诊,主要依靠影像学检查诊断。术前通过B超、CT、MRI与DSA等影像学检查大多仅能明确肝占位病变的部位、大小,了解其与肝内、肝周重要血管的关系,虽难以做到定性诊断,但可为HCA的诊断提供线索。总结国内外相关文献,以下几点可考虑诊断HCA: (1)生育期妇女,有长期口服避孕药者; (2)无慢性病毒性肝炎病史和肝硬化背景,无恶性肿瘤消耗表现; (3)实验室检查HBV及HCV阴性,AFP、肝功能正常; (4)影像学检查肝脏有单一的占位病变, B超、CT提示为等密度或低密度, CT增强或血管造影为边界清楚的高密度影和血湖征,周围有透明环, MRI早期强化、不均匀,中央出血、坏死^[4]; (5)精确定位下进行细针穿刺活检,结果阳性可确诊,但属于有创性检查,阴性亦不能排除诊断。临床上HCA需与高分化肝细胞腺癌、局灶性结

节性增生(focal nodular hyperplasia, FNH)及肝血管瘤相鉴别。这对治疗和判断预后具有重要意义。肝癌患者则多有乙型肝炎病史、肝硬化背景, 60%-70%的患者伴AFP升高以及乙型肝炎或丙型肝炎病毒指标阳性等特点, CT表现为低密度影, 增强动脉期强化明显, 门静脉期和静脉期呈低密度影, 或称“快进快出”表现。FNH病灶往往较小, 可多发、无包膜、无出血, 影像检查呈均质改变。典型FNH具有特征性星状瘢痕组织, 并将肝脏组织分隔成结节状, 当HCA中央有出血坏死时, 也可出现类似中央瘢痕的表现, 但FNH的中央瘢痕增强扫描示延迟期多强化, 而HCA的中央坏死区各期均无强化。肝血管瘤CT典型表现为平扫呈低密度, 增强后从病灶边缘强化并向中心充盈, 延迟后呈等或稍高密度影, 或称“早出晚归”表现。本HCA患者术前未能明确诊断, 最终通过手术探查和病理检查确诊为右肝后叶肝细胞腺瘤, 镜下表现为富含糖原或充满脂滴的肝细胞排列成片状或条索状, 不形成腺泡结构, 无细胞异型及核分裂象, 缺乏胆管及Kupffer细胞^[5]。病灶内部可能有出血或坏死表现。免疫组织化学AFP阴性及CD34阳性有助于辅助诊断。肿瘤切除术后病理检查是诊断本病的金标准。术中冰冻检查可提升对病变良恶性的判断, 进一步指导手术过程中切除病

■名词解释

“快进快出”: 动脉期成结节状强化, 门静脉及平衡期成低密度/信号, 见于肝癌;

“早出晚归”: 动脉期从周边开始强化, 不断向中央充填, 平衡期等密度/信号, 见于肝血管瘤。

变的范围。

患者术前存在胆绞痛, 术中证实为慢性结石性胆囊炎, 由于缺乏其他特异性临床表现, AFP阴性, 但肿瘤标志物CA199高, 乙型肝炎五项提示慢性乙型肝炎恢复期, B超检查未发现肝脏病变, 进一步行上腹部CT意外发现肝右叶血管平滑肌脂肪瘤不能除外而引起注意, 导致术前误诊, 被误诊为肝脏的恶性肿瘤, 最终通过术后病理学检查才得以确诊。对于本病的漏诊、误诊, 分析原因有: (1)肝细胞腺瘤发病率低, 临床少见, 缺乏典型的临床症状; (2)诊治医生对本病的诊断与手术治疗缺乏实际经验或认识不足, 未引起足够重视; (3)临床缺乏特异性诊断方法, 单靠实验室检验和影像学资料结果, 难以与原发肝癌相鉴别; (4)患者发病隐匿, B超检查未发现肝脏病变, 导致其漏诊。因此, 对于临床医生而言, 临床表现缺乏特异性, 影像学检查难以与原发肝癌鉴别, AFP阴性, 同时患者有口服避孕药物史, 无慢性病毒性肝炎病史和肝硬化背景, 无恶病质表现时, 应想到本病的可能, 可进一步手术探查并术后标本常规行病理检查及免疫组织化学检查, 可降低其漏诊、误诊率。因此在临床工作中有必要提高对肝细胞腺瘤的认识。

2.2 治疗 肝细胞腺瘤发病率较低, 发病机制较为复杂、无特殊的临床症状和体征, 多为意外发现而就诊, 主要的并发症是肿瘤破裂出血和恶变, 因而在临床工作上应该引起足够重视。对于普通群众来说, 加强自身身体锻炼并定期体检或普查是预防本病的关键。综合国内外文献, 本病目前尚无明确的诊断标准和指南。相对

于无症状的孤立性腺瘤, 一般认为直径>5 cm者应手术切除, 以减少出血和癌变风险; 直径<5 cm者且无症状者可定期行AFP及影像学检查, 如继续增大则行手术。对于不适合行手术治疗患者, 射频消融及肝动脉栓塞也可治疗肝细胞腺瘤。对于进行性肝衰或恶变者应采取肝移植治疗。由于本病缺乏典型临床及影像学表现, 术前很难与肝细胞癌相鉴别, 且肝细胞腺瘤有出血及恶变的可能。在宁可误诊也不放过肝细胞癌的心理作用下^[6], 建议无手术禁忌的患者一经发现立即行手术治疗, 切除的方式可根据肿瘤的大小和位置选择肝叶、肝段或不规则肝切除术, 术后密切随访。

3 参考文献

- 1 Shanbhogue A, Shah SN, Zaheer A, Prasad SR, Takahashi N, Vikram R. Hepatocellular adenomas: current update on genetics, taxonomy, and management. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35: 159-166 [PMID: 21412084 DOI: 10.1097/RCT.0b013e31820bad61]
- 2 李越华, 王炳煌, 李立春, 朱红, 王琳. 肝细胞腺瘤的诊断和治疗. *中华肝胆外科杂志* 2005; 11: 39-41
- 3 安松林, 王黎明, 荣维淇, 吴凡, 余微波, 刘发强, 冯莉, 田斐, 吴健雄. 肝细胞腺瘤的临床诊治及文献复习. *肝胆胰外科杂志* 2013; 25: 448-455
- 4 杨维良, 张东伟, 张好刚, 张浩明, 赵志, 裴建华. 肝细胞腺瘤47例的诊断与外科治疗. *中华普通外科杂志* 2011; 26: 849-852
- 5 Cho SW, Marsh JW, Steel J, Holloway SE, Heckman JT, Ochoa ER, Geller DA, Gamblin TC. Surgical management of hepatocellular adenoma: take it or leave it? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2795-2803 [PMID: 18696154 DOI: 10.1245/s10434-008-0090-0]
- 6 郭曦, 唐继红, 付必群, 董丽英, 唐波, 李春满, 胡明道, 张捷. 肝脏少见良性占位性病变45例. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2724-2727

■同行评价

本文介绍1例肝细胞腺瘤患者情况及其诊疗过程, 并分析了该病种的具体情况, 整篇文章内容丰富, 逻辑合理, 具有临床指导价值。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

