

Kolestazla Kendini Gösteren Hepatik Adenom Olgusu Eşliğinde Hepatik Adenomlara Güncel Yaklaşım

Approach to Hepatic Adenomas That it Self Shows with Cholestasis

Berat EBİK,^a
Hüseyin KAÇMAZ,^a
Fezullah UÇMAK,^a
Muhsin KAYA^a

^aGastroenteroloji BD,
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Diyarbakır

Geliş Tarihi/Received: 23.09.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 20.11.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Berat EBİK
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji BD, Diyarbakır,
TÜRKİYE/TURKEY
beratebik@gmail.com

ÖZET Hepatik adenom (HA), hepatositlerin benign proliferasyonu sonucu oluşan kapsüllü iyi huylu tümördür. Daha çok oral kontraseptif kullanan kadınlarda görülmektedir. %10 hasta asemptomatik olup, tesadüfen saptanmaktadır. %50-60 hastada abdominal ağrı ve/veya kitle bulunmaktadır. %30-40 hasta ise hemoraji sonucu oluşan şok ve akut abdomen tablosu ile hastaneye başvurmaktadır. Boyutları 1-15 cm arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Bu çalışmada, kliniğimize sağ üst kadranda ağrısı ve kolestaz bulgularıyla başvuran bir olguda saptanan karaciğerdeki HA'nın hem diğer karaciğer kitleleriyle ayırıcı tanısının nasıl yapılması gerektiği hem de HA'ların yönetiminin nasıl yapılması gerektiği konusunun güncel literatür verileri ışığında tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hepatik adenom; kolestaz; tedavi

ABSTRACT Hepatic adenoma (HA) is a capsular benign tumor that is the result of benign proliferation of hepatocytes. It is mostly seen in women using oral contraceptives, 10% of which are asymptomatic and are detected incidentally. There is abdominal pain and/or mass in 50-60% of cases. 30-40% of patients present with hemorrhagic shock and acute abdominal pain. The size of hepatic adenomas varies from 1-15 cm. In this article, we aimed to discuss how hepatic adenoma in the liver detected in a patient presenting with right upper quadrant pain and cholestasis findings to our clinic should be differentiated with other liver masses and how to manage hepatic adenomas in the light of current literature data.

Keywords: Hepatic adenoma; cholestasis; treatment

Hepatik adenom (HA), hepatositlerin benign proliferasyonu sonucu oluşan kapsüllü iyi huylu tümördür. Daha çok oral kontraseptif kullanan kadınlarda görülmektedir. Tip 1 glikojen depo hastalığında, diabetes mellitus, beta talasemi tedavisi sırasında demir birikimine bağlı olarak da oluşmaktadır. Oral kontraseptif kullanan her 100 bin kişinin üç-dördünde ve kullanmayan her 1.000.000 kişinin birinde görülmektedir.¹ Hastaların %10 kadarı asemptomatik olup, tesadüfen saptanırken; %50-60 hastada abdominal ağrı ve/veya kitle bulunmaktadır. Geriye kalan hastalar ise hemoraji sonucu oluşan şok ve akut abdomen tablosu ile hastaneye başvurmaktadır. HA tipik olarak soliter olup, hepatic adenomatözde iki veya daha fazla sayıdadır. Glikojen depo hastalığında da multipl olabilmektedir. Ancak, kanama ve maligniteye dönüşme riskleri nedeni ile acilen tedavi gerektiğinden saptanmaları önem taşımaktadır. Genellikle iyi sınırlı lezyon iç

yapısındaki kanama ve nekroz alanlarına bağlı heterojen alanlar içerebilmektedir. Boyutları 1-15 cm arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Büyük ve multipl odaklı adenomlarda hemoraji riski daha yüksektir. Genellikle asemptomatik olan adenom, farklı nedenlerle uygulanan batin incelemelerinde tesadüfen saptanmaktadır. Semptomatik olanlar ise kitle etkisi ile sağ üst kadranda ağrısına neden olabilmektedir. Ancak, önemli risklerinden olan sponjan rüptür ve hemoraji geliştiğinde akut abdominal ağrı, hipotansiyon ve hatta yaşam kaybı görülebilmektedir.²

Histolojik olarak, dilate sinüzoidlerle ayrılmış normal hepatositlere yakın hücre gruplarından oluşmaktadır. İnce duvarlı kapillerlerden oluşan sinüzoidler portal kanlanma içermeyip, sadece periferik arteriyel sistemden beslenmektedir. Arteriyel hiper vasküler özelliği ile hepatosellüler karsinomla [hepatocellular carcinoma (HCC)] ayırıcı tanısı zor olmaktadır. Adenomların hipervasküler doğası arteriyel beslenme ve sinüzoidlere bağlıdır. Söz konusu lezyonlarda konnektif doku zayıf olup, kapsülünün olmaması veya inkomplet oluşu nedeni ile hemoraji, karaciğer parankimine veya abdominal kaviteye yayılabilmektedir.³ Adenomlarda az sayıda bulunan Kupffer hücreleri fonksiyonel olarak azalma ya da kayıp göstermektedir. İç yapısında safra kanallarının izlenmeyişi fokal nodüler hiperplazi (FNH) den ayırımında yararlı bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Adenom hücreleri normal hepatositlerden büyüktür ve büyük miktarda glikojen ve lipit içermektedir.

Adenomlardan malignite gelişmesi uzun yıllar gerektirmektedir. Radyolojik bulgular her iki antite için ortak özellikler taşıdığından, zeminde hepatit B, C varlığı, siroz bulguları veya alfa fetoprotein yüksekliği ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Hepatik adenomda bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları yağlı karaciğer zeminine, adenomun dansitesi ise iç yapısındaki yağ dokusu-hepatosit ve Kupffer hücresi miktarına bağlı değişkenlik göstermektedir. İdeal bir BT incelemesi, prekontrast-arteriyel-portal venöz ve geç fazlarda olmak üzere dört fazlı olarak uygulanmaktadır. Karakterizasyon ve morfolojik yorum için arteriyel ve portal venöz faz taramalar tanı için yeterli olmaktadır. Prekont-

rast ve geç faz taramalar ise önemli ipuçları verebilmektedir. Prekontrast inceleme yağ ve hemoraji alanlarının tanınmasında yardımcı olabilmektedir. Geç faz görüntülerin katkısı ise fibrotik komponent kanlanmasını göstermesidir. Prekontrast, portal venöz ve geç faz taramalarda lezyon normal karaciğere oranla hipodens olarak izlenir iken, arteriyel fazda dansite artışı izlenmektedir. Kontrastlı çalışmalarda büyük subkapsüler besleyici damarlara bağlı santralden periferik uzanan periferik kanlanma izlenebilmektedir. Yağ ve hemoraji içeriğine bağlı olarak kontrast tutuluşu heterojen görünümündedir.

Kitle içi arteriyovenöz şantlar nedeni ile kontrastın kalıcılığı söz konusu değildir. Büyük lezyonlar küçük lezyonlara oranla daha heterojen izlenmektedir.³

HA'ların tedavisinde tarihsel olarak hep bekle ve izle politikası uygulanmıştır. Cerrahi işlem hep 5 cm üzerinde ve büyüyen hastalara uygulanmıştır.

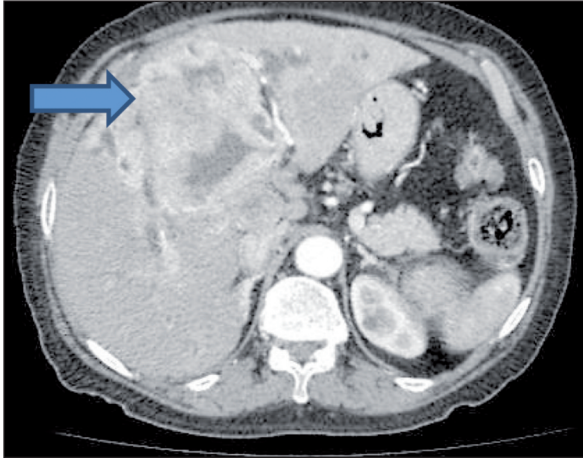
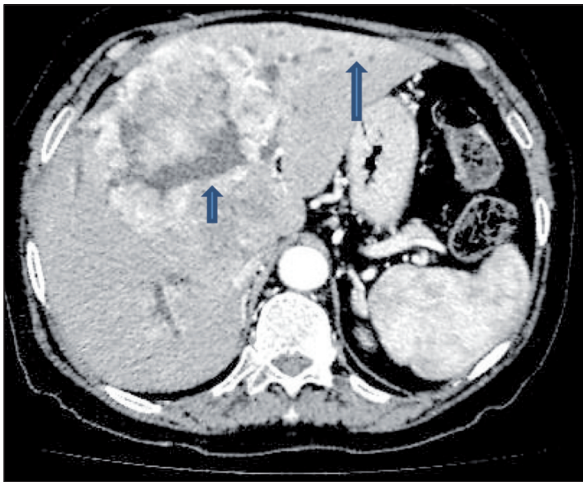
OLGU SUNUMU

Altmış dört yaşındaki kadın olgu, sağ üst kadranda ağrısı nedeni ile kliniğimize başvurdu. Fizik muayene de sağ üst kadranda hassasiyeti ve sağ üst kadranda palpasyonla karaciğeri hissediliyordu ve ayrıca ele gelen sert ve düzensiz sınırlı öncelikle solid kitleyi düşündürülen lezyon mevcuttu. Başka herhangi bir aktif yakınması olmayan olgunun vital bulguları stabildi. Olgunun laboratuvar parametrelerinde alenin aminotransferaz (ALT): 40 [referans değeri (RD): 0-35 U/L] ve aspartat aminotransferaz (AST): 40 (RD: 0-30 U/L) alkalik fosfatase [alkaline phosphatase (ALP)]: 811 (RD: 40-160U/L), gama glutamil transferaz (GGT): 316 (RD: 5-55 U/L) idi (Tablo 1). Total bilirubin: 0,39 (RD: 0,2-1 mg/dL) olan olgunun alfa fetoprotein (AFP) düzeyi normal idi. Fakat CA-19,9 değeri 659 olarak gelince olguda ön planda malignite ve safra yolu inflamasyonu veya hasarı ile giden patolojiler ön planda düşünüldü. Olguya yapılan görüntüleme karaciğer segment 4, segment 1, segment 8 ve segment 5'i içine alan en geniş aksiyel boyutu 15 cm olarak ölçülen arteriyel fazda kontrastlanan portal ve geç fazda "washout"

TABLO 1: Hastanın başvuru anı, üç ay sonraki izlemi ve operasyondan sonraki biyokimyasal enzim değerleri ve tümör markerları.

Tarih	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)	T.BİL (mg/dL)	CA19,9 (U/mL)	AFP (IU/mL)
Başvuru	40	40	811	316	0,39	659	1,2
3 ay sonra	230	185	950	1150	3,0	878	2,7
Operasyondan 2 ay sonra	65	57	261	175	1.4	90	1.4

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; ALP: Alkalen fosfotaz; GGT: Gama glutamil transferaz; AFP: Alfa feta-protein.

**RESİM 1:** Arteriyel faz inceleme, ok işaretleriyle kitlenin görünümü.**RESİM 2:** Arteriyel faz inceleme, üstteki genişleşmiş intrahepatik safra yollarını gösterirken, alttaki ok adenom içine kanamayı göstermektedir.

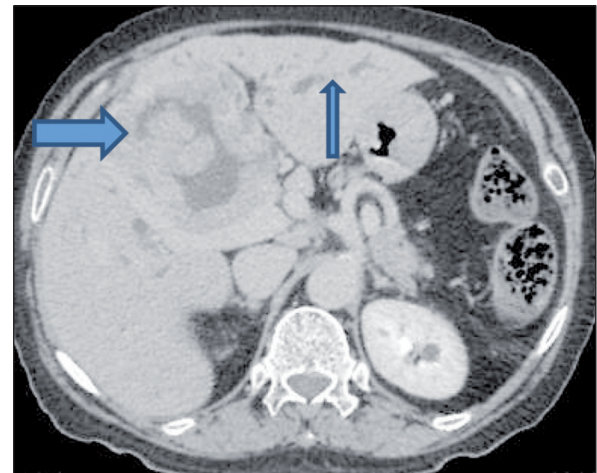
izlenen komşu vasküler yapılara bası yapan kapsülü bulunmayan kitle lezyonu saptandı. Olgunun intrahepatik safra yollarında basıya bağlı genişleme de mevcuttu (Resim 1-3).

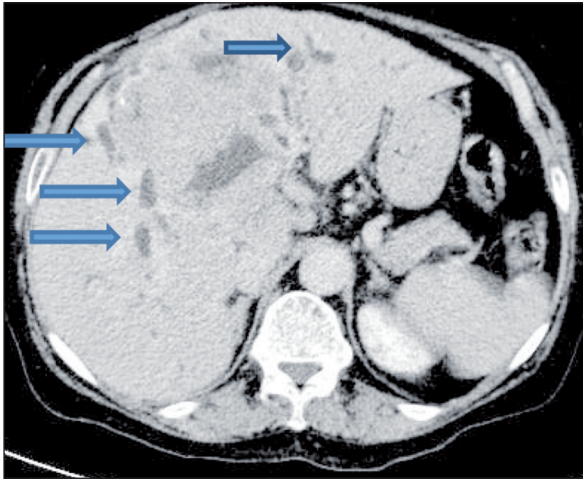
Olgunun bu görüntüleri, iki yıl önce çektiği BT görüntüleri ile karşılaştırıldı ve görünüm tamamıyla aynı olmakla birlikte kitle boyutunda da bir

değişiklik söz konusu değildi. Görünüm ilk olarak HCC yi düşündürse de, kapsül yapısının olmaması, heterojen yapısı ve kontrastında heterojen dağılımı ve 2 yıl önceki görüntüleme de aynı bulguların olması ön planda hepatik adenomu düşündürmüştür.

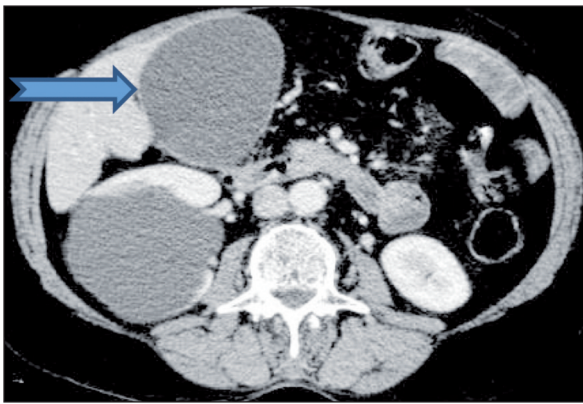
Olgunun üç ay sonra karın ağrısında artma meydana geldi. Fizik muayenede sağ üst kadranda palpasyonla ağrısı olan olgunun; Murphy bulgusu mevcuttu. Biyokimyasal parametrelerinde ise ALT değeri 230, AST: 185, ALP: 950, GGT: 1.150'ye yükselmişti (Tablo 1). Sklerasında ikter gelişen olgunun total bilirubin değeri: 3 mg/dL değerine yükselmişti (direkt bilirubin: 2,5 mg/dL). Yapılan yeni görüntülemesinde ise adenom boyutlarında bir değişiklik göze çarpmaz iken, intrahepatik safra yollarındaki dilatasyon iyice belirgin hale gelmiş ve safra kesesinde distansiyon oluşmuştu (Resim 4, 5).

Adenomun boyutu 15 cm'ye ulaştığından ve safra yollarına bası yaparak kolestaz tablosuna neden olduğundan, olgunun her sonuçta cerrahi ihtiyacı olacağından biyopsi yapılmayıp genel cerrahi kliniğine yönlendirilerek opere edildi. Olguya

**RESİM 3:** Portal venöz faz: soldaki okta, kitlenin yaptığı "wash out" görünümü izlenmekte. Sağdaki okta intrahepatik safra yollarındaki dilatasyon görünmekte.



RESİM 4: Olgunun üç ay sonraki dinamik bilgisayarlı tomografi görüntüsü. İntrahepatik safra yollarında belirgin genişleme dikkati çekmekte.



RESİM 5: Safra kesesinde distansiyon gelişmiş ve sağ böbrek üzerindeki kist görülmekte.

sol hepatektomi yapıldı. Kitlenin histopatolojik sonucu HA ile uyumlu geldi. Operasyondan sonraki ikinci ayda bilirubin değerinde ve karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme olduğu görüldü (Tablo 1).

TARTIŞMA

Son yıllarda, HCA'nın dört farklı alt tipi tanımlanmıştır. Bordeaux sınıflaması olarak adlandırılan bu tabloya göre; HA'lar, inflamatuvar tip HCA (%40-50, IHCA), HNF1A mutasyona uğramış HCA (%30-40, H-HCA), β -katenin ile aktifleştirilmiş HCA (%10-15 B-HCA) ve sınıflandırılmamış HCA (%10-25, UHCA) olmak üzere gruplara ayrılmıştır.⁴ Bu farklı alt tiplerin oluşmasının nedeni, hepsinde farklı genetik mutasyonların saptanmasının yanı

sıra bazı subgrupların daha yüksek oranda malign transformasyon göstermesidir. Hepatosit nükleer faktör 1alfa ekspresyonu kaybına neden olan *HNF1A* (*TCF1*) genindeki inaktive edici mutasyonlar, histolojik olarak belirgin steatoz ile ilişkilidir. B-katenin (b-HCA) aktive edici mutasyonlarla ilişkili olan alt tipte ise HCC'ye malign transformasyon riski mevcuttur. Üçüncü bir alt tip olan (IHCA), artmış serum amiloid A ve artmış C-reaktif protein (CRP) ekspresyonu ile histolojik olarak inflamatuvar infiltratlar veya telenjektazik özellikler göstermektedir. IHCA'da *IL6ST*, *Frk*, *STAT3*, *JAK1*, ve *GNAS* gibi birçok gende mutasyonlar bildirilmiştir.⁵ IHCA'da çok nadir görülmesine rağmen, B-HCA'da β -katenin rol oynadığı ekson 3 ve ekson 7/8 mutasyonları nedeni ile malign transformasyon biraz daha sık olarak gözlemlendiğinden, eğer tümör çapı 5 cm'nin üzerinde ise invaziv tedavi önerilmektedir.⁶ *HNF1A* geni, JAK/STAT3 yol aktivasyonuna yol açan genlerin ve CTNBN1 gibi diğer moleküler genler ve bunların içinde olduğu mekanizmaların keşfiyle birlikte HA'ların doğal seyirleri daha iyi anlaşılacak ve bu durum özellikle malignite gelişim sürecinin aydınlatılmasına ilişkin umut vadetmektedir.⁵

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), günümüzde HA'ların yönetiminde tercih edilen araçtır. Özellikle lezyon boyutlarının belirlenmesi (cut off 5 cm), malignite özelliklerinin belirlenmesinin yanı sıra bazı subtip tayinleri de MRG ile yapılabilmektedir. Örneğin; IHCA ve H-HCA subtipleri MRG ile belirlenebilmektedir. Böylece subtip tayini ile malignite gelişme ihtimali düşük olanlar saptanarak, gereksiz cerrahi girişimin önüne geçilerek bu hastaların sadece izlemi yeterli olacaktır.

HA alt tipleri tanımlandıktan sonra birçok araştırmacı, sadece MRG'nin değil, subtipi de ortaya çıkarmak için immünohistokimyasal inceleme ve gerekirse biyopsi önermektedir. Ancak bu konuda bir görüş birliği de oluşmamıştır. Amerikan Gastroenteroloji Derneği önerilerine göre, MRG bulguları şüpheli olan 5 cm'den küçük lezyonlara özellikle FNH'den ayrımı yapabilmek için biyopsi yapılmalıdır. Ayrıca, atipik görünümlü lezyonlara da HCC'den ayırmak için biyopsi yapılmalıdır.

Fakat olgunun MRG bulguları (heterojen yapı, “wash out”, gerçek kapsül), klinik bulgular, AFP yüksekliği, lezyon boyutu gibi ölçüler HCC’yi destekliyor ise veya yüksek şüphe varsa biyopsi alınmadan rezeksiyon yapılabilir. Özetle, klinik pratikte biyopsi sadece görüntüleme yöntemleriyle ayırt edilemeyen durumlarda yapılmaktadır (özellikle FNH ve HCC ile karıştığı durumlarda). Çünkü bu durum hastanın geleceğini ve tedavisini etkilemektedir. Bazı durumlarda özellikle iyi diferansiye HCC ile HA ayrımı biyopsi ile de yapılamamaktadır.

Bu çalışmada, karaciğerinde yaklaşık 15 cm çapında bir kitleye sahip olan olgu da her ne kadar ilk planda akla malignite, özellikle HCC gelse de olgunun kitle boyutunda iki yıldır bir değişiklik olmaması, AFP değerinin normal olması HCC’den uzaklaştırır iken, “wash out” özelliği ve hipervasküler yapı HCC’yi destekleyen bulgulardır. Ama HA’larında hipervasküler yapıda olduğu ve “wash out” gösterdiği bilinmektedir.

Bu çalışmadaki amaçlarımızdan biri de olgunun kolestaz enzimlerinde ve CA 19-9 değerinde artışa neden olduğundan ilk planda biliyer bir patolojiyi düşündürmüştür. Fakat daha sonraki incelemede, bunun nedeninin dev adenomun safra yollarına yaptığı bası sonucu olduğu görülmüştür.

HA’ların HCC’ye malign transformasyonu nadiren de olsa bildirilmiştir. Özellikle adenom çapı 5 cm’yi aştığında bu risk artmaktadır. Sistemik bir derlemede, Stoot ve ark. hepatik adenomlar için malign transformasyon sıklığını %4,2 olarak bildirmişlerdir.⁷

HA’ların tedavisinde hâlen, özellikle hangi subtipi nasıl tedavi edelim konusunda bir görüş bir-

liği bulunmamaktadır. Bu lezyonların tedavisinde tarihsel olarak hep “bekle ve izle” politikası uygulanmıştır. Cerrahi işlem hep 5 cm üzerinde ve büyüyen hastalara uygulanmıştır. Tedavi seçeneklerine baktığımızda 5 cm altında, büyümeyen veya küçülen lezyonlar yıllık ultrasonografi veya MRG ile izlem altına alınmaktadır. Cerrahi rezeksiyon çapı 5 cm üzerinde olan tümörlerde uygun bir seçenektir. Lezyon tamamıyla çıkarılabilmektedir. Radyofrekans ve transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) da cerrahiye alternatif olarak yapılabilir. Özellikle akut kanama ve rüptür durumlarında TACE birinci seçenek olarak önerilmektedir. Son zamanlarda mikrodalga ablasyonda bir tedavi seçeneği olarak uygulanmıştır.^{8,9}

Bu olguda da laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile ön planda daha çok HA düşünüldüğünden, ayrıca olguda kitlenin basısına bağlı oluşan kolestaz ve kitle içine oluşan hemoraji nedeni ile kitlenin boyutu da göz önüne alınarak karaciğer biyopsisi yapmak yerine, cerrahi rezeksiyon yapılması uygun bir seçenek olarak görülmüştür.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Berat Ebik, Muhsin Kaya; **Tasarım:** Berat Ebik, Muhsin Kaya; **Denetleme/Danışmanlık:** Hüseyin Kaçmaz, Feyzullah Uçmak; **Veri toplama ve/veya İşleme:** Berat Ebik; **Analiz ve/veya Yorum:** Muhsin Kaya; **Kaynak Taraması:** Feyzullah Uçmak; **Makalenin Yazımı:** Berat Ebik; **Eleştirel İnceleme:** Muhsin Kaya; **Kaynaklar ve fon Sağlama:** Hüseyin Kaçmaz; **Malzemeler:** Feyzullah Uçmak.

KAYNAKLAR

1. Shamsi K, A.M.A.de Schepper. Medical Imaging of Focal Liver Lesions: A Clinico-Radiologic Approach. 1st ed. Amsterdam, New York: Elsevier; 1994. p.1-143.
2. Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, Ichikawa T, Olivetti L, Blachar A. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics* 2001;21(4):877-94.
3. Molina EG, Schiff ER. Benign solid lesions of the liver. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Schiff's Diseases of the Liver*. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1999. p.1245-67.
4. Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors-from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology* 2013;144(5):888-902.
5. Bioulac-Sage P, Sempoux C, Balabaud C. Hepatocellular adenoma: classification, variants and clinical relevance. *Semin Diagn Pathol* 2017;34(2):112-25.
6. Pilati C, Letouzé E, Nault JC, Imbeaud S, Boulai A, Calderaro J, et al. Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK activating mutations and the mechanisms of malignant transformation. *Cancer Cell* 2014;25(4):428-41.
7. Stoot J, Coelen R, De Jong MC, Dejong CH. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB (Oxford)* 2010;12(8): 509-22.
8. Deodhar A, Brody LA, Covey AM, Brown KT, Getrajdman G. Bland embolization in treatment of hepatic adenomas: preliminary experience. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(6):795-9.
9. Karkar AM, Tang LH, Kashikar ND, Gonen M, Solomon SB, Dematteo RP, et al. Management of hepatocellular adenoma: comparison of resection, embolization and observation. *HPB (Oxford)* 2013;15(3):235-43.