

## Hamartomatosis biliar múltiple

### Multiple biliary hamartomatosis

Pablo Orlando Nodarse Pérez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8670-1224>

Roberto Pérez Menéndez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4964-3651>

Pedro Evelio Velbes Marquetti<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7440-0216>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [lsantacruz@infomed.sld.cu](mailto:lsantacruz@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** La hamartomatosis biliar múltiple o también llamada enfermedad de los complejos de von Meyenburg fue descrita por este autor en 1955. Tiene un origen disembrigénico con un curso evolutivo benigno y asintomático, con pruebas funcionales hepáticas normales. Por los estudios de imágenes se puede confirmar el diagnóstico, pero igualmente ante un hígado multinodular pueden diagnosticar una hepatopatía crónica sin precisar su etiología, por lo que es imprescindible el diagnóstico histológico con biopsia hepática translaparoscópica dirigida. No se necesita ningún tratamiento específico y su seguimiento es ecográfico semestral o anual.

**Objetivo:** Presentar el valor de la biopsia hepática dirigida por laparoscopia a las lesiones por hamartomatosis biliar múltiple.

**Desarrollo:** Se presenta un paciente de 53 años con antecedentes de ser un bebedor social con frecuencia semanal. Ingresa por fiebre asociada a una sepsis urinaria, en el que aparece un fortuito hallazgo ecográfico de un hígado multinodular, sin precisar un diagnóstico etiológico por otros estudios de imágenes. Esto motivó a realizarle una laparoscopia con toma de biopsia hepática dirigida a las lesiones observadas. Se confirma el diagnóstico histológico de esta entidad.

**Conclusiones:** Se demostró la importancia y vigencia del valor diagnóstico de la laparoscopia, al igual que la biopsia hepática dirigida para lograr el diagnóstico histológico de certeza en esta entidad.

**Palabras clave:** hamartomatosis biliar múltiple; laparoscopia; biopsia hepática.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Multiple biliary hamartomatosis or von Meyenburg complex disease was described by this author in 1955. Its origin is dysembryogenic with a benign and asymptomatic evolutionary course, with normal liver function tests. Imaging studies can confirm the diagnosis, but likewise, when it is a multinodular liver, chronic liver disease can be diagnosed without specifying its etiology, which is

why it is essential a histological diagnosis with a directed overlaparoscopic liver biopsy. No specific treatment is needed and its follow-up is semi-annual or annual ultrasound.

**Objective:** To present the value of laparoscopically directed liver biopsy for multiple biliary hamartomatosis lesions.

**Case report:** A 53-year-old patient with a history of being a social drinker with a weekly frequency is reported. He was admitted for fever associated with urinary sepsis, in which a fortuitous ultrasound finding of a multinodular liver appeared, without requiring an etiological diagnosis by other imaging studies. This led to a laparoscopy with a liver biopsy aimed at the observed lesions. The histological diagnosis of this entity is confirmed.

**Conclusions:** The importance and validity of the diagnostic value of laparoscopy, as well as directed liver biopsy to achieve a certain histological diagnosis in this entity, was demonstrated.

**Keywords:** multiple biliary hamartomatosis; laparoscopy; liver biopsy.

Recibido: 05/10/2020

Aprobado: 31/12/2020

## Introducción

El hamartoma del griego hamarta (defecto) y oma (tumor) resulta una proliferación de células diferenciadas maduras que son nativas en el órgano en que se produce, compuesto por una mezcla anormal de células y tejidos que pueden dar lugar a una masa de células desorganizadas pero maduras y especializadas como hepatocitos, vasos sanguíneos, vías biliares, con similar localización en pulmón donde se observan islotes de cartílago, bronquios y vasos sanguíneos con un crecimiento benigno. En el pasado los hamartomas eran considerados malformaciones del desarrollo, pero algunos estudios genéticos han demostrado la presencia de translocaciones adquiridas, lo que indica un origen neoplásico.<sup>(1)</sup>

La hamartomatosis biliar múltiple fue descrita por primera vez en 1955, por Von Meyenburg. Es de origen disembrigénico por tratarse de una malformación hepática producida, específicamente, por un desarrollo anómalo de la placa biliar ductal. Esto provoca estructuras biliares intrahepáticas dilatadas que no comunican al árbol biliar a diferencia de la enfermedad de Caroli y con mucho menor potencial a malignizarse que esta última entidad. Tiene una prevalencia de 0,9 % en niños y 5,6 % en adultos con tendencia a aumentar con la edad.<sup>(1,2)</sup> Se caracteriza por un curso benigno sin síntomas ni signos característicos, con pruebas de función hepática normales,<sup>(2,3,4)</sup> que es diagnosticada según reportes de manera fortuita en una ecografía simple o con Doppler y al complementarse

con estudios tomográficos o de resonancia magnética nuclear (técnica imagenológica de elección).

Estas pruebas muestran lesiones múltiples, de tamaño generalmente uniforme, anecoicas o hiperecoicas confluentes o no, sin flujo, con una distribución difusa en el parénquima y un diámetro aproximado de 15 mm.<sup>(5,6,7,8,9)</sup> Estas lesiones pueden confundirse con diferentes entidades como son metástasis hepáticas múltiples, microabscesos, adenomas, quistes, hepatocarcinoma celular difuso, colangiocarcinoma, hepatitis granulomatosa, un cistoadenocarcinoma o una esteatosis multinodular.<sup>(2,4)</sup> Su diagnóstico de certeza se realiza a través de una biopsia hepática<sup>(2)</sup> dirigida de preferencia a través de una laparoscopia,<sup>(10)</sup> la que además, permite realizar un diagnóstico diferencial macroscópico pero que necesita de una confirmación histopatológica.<sup>(10,11,12)</sup> Igualmente, se ha llegado al diagnóstico a través de una laparotomía o como hallazgo casual en una necropsia.<sup>(2)</sup>

Se presenta un caso de hamartomatosis biliar múltiple confirmada por estudio histológico a través de biopsia hepática dirigida por laparoscopia. El paciente ingresó para estudio del hígado multinodular hallazgo encontrado, casualmente, en un ultrasonido abdominal. El objetivo de este artículo fue presentar el valor de la biopsia hepática dirigida por laparoscopia en las lesiones por hamartomatosis biliar múltiple.

## Presentación de caso

Paciente masculino, blanco, de 53 años de edad sin antecedentes personales de interés, fumador y bebedor social con una frecuencia semanal, que ingresa el 10 de septiembre de 2019 para estudio de una posible sepsis urinaria al presentar picos febriles de hasta

38,5° C y, fundamentalmente, por el hallazgo ecográfico de hígado multinodular examen realizado el 12 de septiembre de 2019 por consulta externa, en el que se sugiere una cirrosis hepática de posible etiología biliar por su patrón ecográfico que muestra múltiples y pequeñas lesiones ecogénicas que ocupan todo el parénquima hepático que se alargan y continúan un trayecto lineal. Al examen físico se constata solamente una obesidad grado I por tener un índice de masa corporal de 33,5 kg/m<sup>2</sup>. Estaba afebril al momento y durante todo su ingreso. El hemograma con diferencial leucocitario normal, al igual que el coagulograma completo. La eritrosimentación elevada en 68 mm/h y en la hemoquímica presentó como datos positivos una glicemia en 15,8 mmol/L, proteína C reactiva en 31,2 mg/L, GGT en 138 U/L y triglicéridos en 2,58 mmol/L, resto del perfil hepático normal (ASAT en 15 U/l, ALAT en 11 U/l, Bilirrubina total en 6,2 y directa en 3,1 mmol/L. La serología para hepatitis B y C resultaron negativas y todos los marcadores tumorales como alfa feto proteína, antígeno carbohidrato 19-9, antígeno carcinoembrionario y el antígeno prostático en cifras normales. En el conteo de Addis de 2 h aparecen trazas de proteínas, abundantes bacterias y

piocitos con marcada leucocituria y hematuria, lo que hace indicarle un urocultivo que es positivo a *Escherichia coli* con más de 100 000 colonias sensible a la amikacina, meropenem y tobramicina, tratado con la primera a razón de 500 mg vía endovenosa cada 12 h por 7 días.

En tomografía simple y contrastada del 17-09-2019 se informa ligera hepatomegalia de aspecto heterogéneo con lesiones micronódulos en ambos lóbulos sin lesiones expansivas definidas. Se le realiza una endoscopia digestiva superior el 20-09-2019, donde como dato de interés no se demuestran signos endoscópicos de hipertensión portal. Un segundo ultrasonido se realizó el 24-09-2019 donde se informa el hígado aumentado de tamaño de ecoestructura heterogénea, micronodular en forma de moteado heterogéneo más evidente en el lóbulo derecho hepático, que recuerda la cirrosis biliar primaria sin observar lesiones nodulares sugestivas de un hepatocarcinoma y sin dilatación de vías biliares. En discusión multidisciplinaria ante la duda etiológica del hígado multinodular se propone una laparoscopia realizada el 25-09-2019 donde aparece el hígado liso, con cierto tinte naranja, de consistencia normal y llama la atención la presencia de múltiples lesiones blanquecinas de hasta aproximadamente 2 cm de diámetro con tendencia a confluir en placas muy ligeramente elevadas y sin demostrarse signos de hipertensión portal y se concluye como una esteatosis hepática ligera y hígado de aspecto granulomatoso, realizándose varias biopsias translaparoscópicas dirigidas a las lesiones hepáticas blanquecinas encontradas en este estudio. El resultado anatomopatológico de la biopsia hepática No. B-19-11345 es concluyente de una hamartomatosis biliar. Finalmente se le realizó una tercera ecografía el 30-09-2019 que informa, nuevamente, alteración difusa del patrón hepático de aspecto micronodular que recuerda una hepatopatía crónica sin lesión focal ni otras alteraciones hepatobiliares, sin colección ni signos de complicaciones posbiopsia hepática.

Se egresa asintomático el 02-10-2019 con los siguientes diagnósticos: hamartomatosis biliar, diabetes mellitus tipo II de reciente diagnóstico, sepsis urinaria a *Escherichia coli* resuelta y obesidad grado I. Se mantiene en seguimiento por consulta externa y con la perspectiva de realizarle estudio ecográfico abdominal evolutivo semestral o anual.

Nuestro paciente portador de una hamartomatosis biliar múltiple, se presentó asintomático, solo con un antecedente de consumir bebidas alcohólicas semanalmente y con una obesidad grado I, que justificaron la ligera elevación de los triglicéridos, las cifras de gammaglutamiltranspeptidasa dentro de las pruebas de función hepática y elevación moderada de las cifras de glicemia que hicieron el diagnóstico de una diabetes mellitus tipo II y que condicionaron de forma integral realizar el diagnóstico macroscópico laparoscópico de una esteatosis hepática ligera, al observar un hígado con ligero tinte naranja.<sup>(11)</sup>

En cuanto a los estudios de imágenes, tres ecografías abdominales, una tomografía simple y contrastada, solo informaron el hallazgo de hígado multinodular y en dos de los ultrasonidos realizados informaron la posibilidad de

una etiología biliar, por posible cirrosis biliar primaria, pero no concluyentes y sin plantear la presencia de múltiples imágenes puntiformes hiperecoicas algunas de ellas con artefacto en “cola de cometa” que caracterizan la HBM. El ultrasonido Doppler en la HBM muestra la presencia de un artefacto en “centelleo” dado por una alternancia de color después de un objeto estacionario que se muestra por la presencia de cristales de colesterol que ocupan conductos biliares dilatados. Fue lamentable no haberle realizado una resonancia magnética nuclear (por fallos técnicos del equipo) a este paciente, ya que tiene una mayor sensibilidad y especificidad y se considera como la regla de oro dentro de los procedimientos imagenológicos no invasivos para este diagnóstico al encontrar estructuras nodulares hipointensas en secuencia T1 e hiperintensas en T2, que no se comunican con la vía biliar a diferencia de lo que ocurre en la enfermedad de Caroli, que cursa con cuadros de colangitis, pancreatitis recurrentes y que tiene una tasa de malignización de hasta un 7 %, lo que marca una sustancial diferencia en cuanto a curso clínico, evolución y pronóstico con la HBM,<sup>(1,7,15,16,17)</sup> que de forma infrecuente puede llegar a malignizarse en un colangiocarcinoma.<sup>(18,19)</sup> El ultrasonido endoscópico permite apreciar formaciones anecoicas redondeadas secundarias a un canalículo biliar dilatado lo que distingue la HBM.<sup>(4)</sup>

Se hace necesario comentar que la HBM se encuentra dentro del espectro de un conjunto de entidades llamadas poliquistosis hepatobiliares y entre ellas se encuentran los hamartomas mesenquimales, el quiste de colédoco, la ya mencionada enfermedad de Caroli y la enfermedad poliquística hepática autosómica dominante<sup>(20)</sup> que puede asociarse a la enfermedad poliquística renal siendo su manifestación extrarrenal más común, la que se incrementa con la edad, de preferencia en mujeres premenopáusicas al encontrarse receptores de estrógenos en el epitelio de los quistes hepáticos y que clínicamente pueden cursar con cuadros de colangitis, cálculos vesiculares que pueden condicionar por sus complicaciones hepatobiliares una mortalidad de hasta un 8 %, esencial diferencia con el curso evolutivo de la HBM.<sup>(21,22)</sup>

Mención especial para la laparoscopia realizada a este paciente, ya que a primera vista permitió diferenciar hígado liso del multinodular como informaron los estudios por imágenes, además de observarse múltiples lesiones blanquecinas de hasta 2 cm de diámetro con tendencia a confluir en placas ligeramente elevadas en la superficie hepática de ambos lóbulos, además descartó signos de hipertensión portal que acompañan una hepatopatía crónica o cirrosis hepática de cualquier etiología y como otra ventaja de este proceder resultó ser la toma directa de biopsia de las lesiones descritas para lograr el diagnóstico definitivo histológico de certeza de una HBM.

Una de las conclusiones del estudio laparoscópico fue hígado de aspecto granulomatoso y en este sentido existen múltiples etiologías de una granulomatosis hepática y las más frecuentes son la tuberculosis que se presenta entre un 10 y un 50 % de los casos, entre otras causas infecciosas tenemos la brucelosis, la sífilis, las causadas por parásitos (áscaris, esquistosomas,

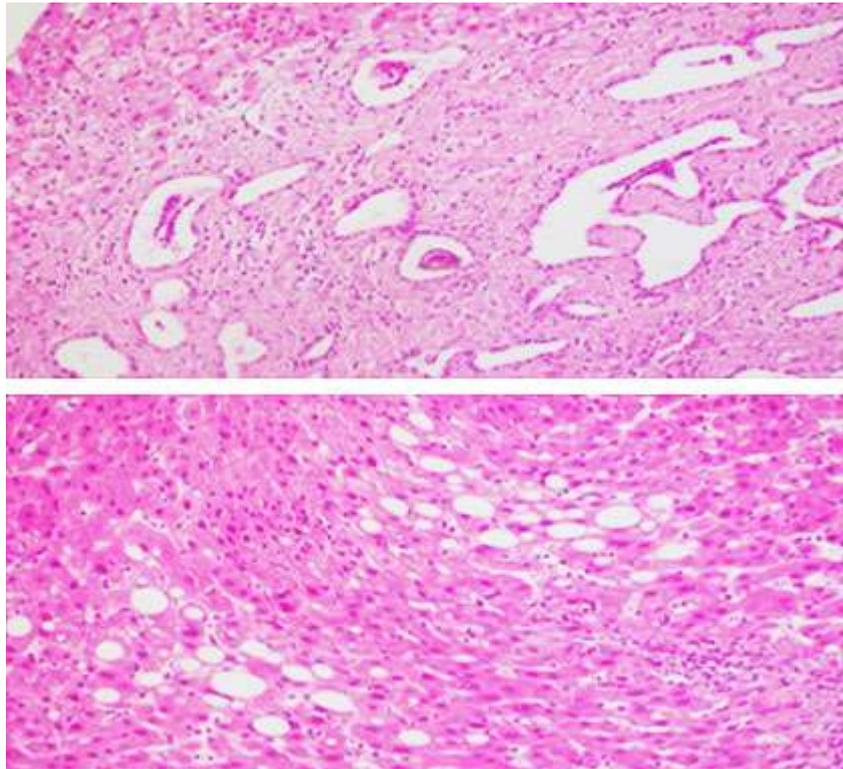
estrongiloides, toxocariasis, por fasciola y leishmania), las virales por citomegalovirus, Epstein-Barr, varicela y por los virus de hepatitis A, B y C. Secundaria a afecciones sistémicas como la sarcoidosis con una frecuencia de presentación de hasta un 55 %, por enfermedades malignas hematológicas como los linfomas Hodgkin y no Hodgkin y de causa no precisada, la llamada hepatitis granulomatosa idiopática que aparece entre un 30 y un 50 % de los pacientes. Otras causas menos frecuentes son las asociadas a fármacos, por enfermedades autoinmunes (cirrosis biliar y colangitis esclerosante primarias, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, entre otras), las que al presentar imágenes laparoscópicas muy similares, nos obligan a realizar una biopsia hepática controlada bajo visión directa a las lesiones encontradas para lograr un diagnóstico definitivo e imponer un tratamiento específico para cada paciente.<sup>(10,11)</sup> (Fig. 1).



Focos grandes e irregulares de sarcoidosis en el hígado. En la superficie del lóbulo derecho del hígado se ven focos blancos de diferentes tamaños y aspectos, en grupos aislados. Su color y diseminación irregular recuerda la similitud entre la sarcoidosis y el sarcoma. Sin una biopsia no se podría excluir la posible presencia de un linfosarcoma o una linfogranulomatosis maligna.

**Fig. 1** - Imagen laparoscópica de una sarcoidosis hepática y toma de biopsia dirigida bajo visión laparoscópica.

Por último el patrón histológico característico de la HBM está dado porque cada hamartoma presenta grupos de conductos biliares intrahepáticos dilatados en un estroma fibrilar de colágeno denso, que puede hialinizarse y calcificarse, además pueden encontrarse cristales de colesterol en dichos conductos biliares dilatados<sup>(27,28)</sup> (Fig. 2).



**Fig. 2 - A.** Tinción con hematoxilina y eosina. Imagen anatomopatológica característica de la hamartomatosis biliar múltiple encontrada en dicho paciente.

**B.** Focos difusos de pequeñas y medianas vacuolas de grasa compatibles con la esteatosis hepática reportada en este caso.

En este artículo se resalta que, a pesar de los notables avances logrados en las técnicas de imágenes como proceder no invasivos en las enfermedades hepatobiliares, la laparoscopia continua tiene una función relevante en el diagnóstico de lesiones focales y difusas, en especial en la superficie hepática. Además, permite la toma de biopsias dirigidas bajo visión translaparoscópica directa de las lesiones observadas y de esa forma logra, como ocurrió con este paciente, el diagnóstico de certeza de una hamartomatosis biliar múltiple y así, modificar la conducta médica, la evolución y su pronóstico ante la hipótesis diagnóstica inicial de hígado multinodular.

## Referencias bibliográficas

1. Rodríguez R, Ricote M, Cock I, Iniesta R, Oscullo VR. Hamartomatosis biliar. Euro Eco. 2014[acceso: 28/07/2020];5(4):153-4. Disponible en: [http://www.euroeco.org/vol5\\_num4\\_dicieb2014/pdf/153\\_154.pdf](http://www.euroeco.org/vol5_num4_dicieb2014/pdf/153_154.pdf)
2. Carabaño I, Herrero M, Sánchez J, Izquierdo E. Hamartomatosis biliar en una lactante con colitis alérgica: revisión a propósito de un caso. Pediatría de Atención Primaria. 2013[acceso: 31/08/2020];15(59):111-4. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/262744154\\_Hamartomatosis\\_biliar\\_en\\_una\\_lactante\\_con\\_colitis\\_alergica\\_revision\\_a\\_proposito\\_de\\_un\\_caso](https://www.researchgate.net/publication/262744154_Hamartomatosis_biliar_en_una_lactante_con_colitis_alergica_revision_a_proposito_de_un_caso)

3. Beltrán Romero LM, Muñiz Grijalvo O, Castell Monsalve FJ. Hamartomatosis biliar multiple Med Clin (Barc). 2009;132:687.
4. Mas A, Almirall J, Rodríguez A, Bella R, Corcuera A, Donoso L. Microhamartomatosis of the liver associated with autosomal dominant polycystic kidney disease: CT and US appearance. J Comput Assist Tomogr. 1994;18:972-4.
5. Markhardt BK, Rubens DJ, Huang J. Sonographic features of biliary hamartomas with histopathologic correlation. J Ultrasound Med. 2006;25:1631-3. DOI: <https://doi.org/10.7863/jum2006.25.12.1631>
6. Ishikawa I, Chikamoto E, Nakamura M, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T. High incidence of common bile duct dilatation in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. Am J Kidney Dis. 1996;27:321-26.
7. Tohme-Noun C, Cazals D, Noun R. Multiple biliary hamartomas: magnetic resonance features with histopathologic correlation. Eur Radiol. 2008;18:493-9.
8. Mortelé K, Ros P. Cystic Focal Liver Lesions in the Adult. Differential CT and MR Imaging Features. Radiographics. 2001;21:895-910.
9. Sustantivo CT, Cazals D, Sustantivo R, Menassa L, Valla D, Vilgrain V. Múltiples hamartomas biliares: características de resonancia magnética con correlación histopatológica. Eur Radiol. 2008;18:493-99.
10. Mulet AM, Gámez MM. Granulomatosis hepáticas. Eds. Paniagua ME y Piñol FN. En: Gastroenterología y hepatología clínica. cap.159. 2015; La Habana: Editorial Ciencia Médicas: 2217-230.
11. Beck K, Llanio R. Atlas en colores de laparoscopia. 1991. 3ra. ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. p 168-75.
12. Tannock IF. Cell proliferation. In Tannock IF, Hill RP (eds.): The Basic Science of Oncology, 2<sup>nd</sup> ed. New York. McGraw-Hill; 1992: p 154.
13. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Patología Estructural y Funcional. 6ta. ed. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2015. p 163.
14. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology, 9na, ed. Elsevier Saunders; 2013. p 163.
15. Jeon SJ, Yoon SE. Color Doppler twinkling artifact in hepatic bile duct hamartomas (von Meyenburg complexes). J Ultrasound Med. 2006;25:399-402.
16. Singhal A, Kanagala R, Wright HI, Kohli V. Multiple bile duct hamartomas mimicking diffuse hepatic metastasis: GI image. J Gastrointest Surg. 2010;14:1629-31.
17. Nagano Y, Matsuo K, Gorai K, Sugimori K, Kunisaki C, Ike H, *et al.* Bile duct hamartomas (von Mayenburg complexes) mimicking liver metastases from bile duct cancer: MRC findings. World J Gastroenterol. 2006;12:1321-3.
18. Jain D, Ahrens W, Finkelstein S. Molecular Evidence for the Neoplastic Potential of Hepatic Von-Meyenburg Complexes. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2010;18:166-71.
19. Röcken C, Pross M, Brucks U, Ridwelski K, Roessmer A. Cholangiocarcinoma associated with multiple bile duct hamartomas. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:1704-6.

20. Suchy Frederick KJ. Anatomy, histology, embrilogy developmental anomalies, and Pediatric disorders of biliary tract. In: Feldman M, Fredman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran. Gastrointestinal and liver diseases. 10<sup>th</sup>. ed. Elsevier Saunders. 2016; cap. 62:1055-1077.e6.

21 Hasegawa E, Sawa N, Hoshino J, Suwabe T, Hayami N. Recurrent cholangitis in a patient with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) and Caroli's disease. Intern Med. 2016[acceso: 01/8/2020];55:3009-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5109570/#>

22. Mikolajczyk AE, Te HS, Chapman AB: Gastrointestinal manifestations of autosomal-dominant polycystic kidney disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017[acceso 1/8/2020]; 15(1):17-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374006/>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Pablo Orlando Nodarse Pérez:* Confección y revisión final para la publicación.

*Roberto Pérez Menéndez:* Confección del artículo.

*Pedro Evelio Velbes Marquetti:* Revisión de bibliografía y revisión final para la publicación.