

## Eine spontan blutende focal noduläre Hyperplasie als seltene Ursache eines akuten Abdomens

M. Behrend<sup>1</sup>, P. Flemming<sup>2</sup> und H. J. Halbfäß<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie (Direktor: Prof. Dr. J. Klempnauer), Medizinische Hochschule Hannover

<sup>2</sup> Institut für Pathologie (Direktor: Prof. Dr. H. H. Kreipe), Medizinische Hochschule Hannover

<sup>3</sup> Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie (Direktor: Prof. Dr. H. J. Halbfäß), Städtische Kliniken Oldenburg

### Spontaneous bleeding from focal nodular hyperplasia. A rare reason for an acute abdomen

**Abstract.** Focal nodular hyperplasia (FNH) is a benign tumor of the liver. It is most frequently found in women of reproductive age. An association with oral contraceptives and sexual hormones is therefore possible. FNH lesions are frequently discovered incidentally. Spontaneous complications are rare. When the diagnosis is known with reasonable accuracy, a nonoperative approach is in common use. We report here the rare case of spontaneous intraabdominal bleeding from FNH.

**Keywords:** Focal nodular hyperplasia – FNH – Acute abdomen – Liver tumor – Liver bleeding.

**Zusammenfassung.** Die focal noduläre Hyperplasie (FNH) gehört zu den gutartigen Läsionen der Leber. Sie wird überwiegend bei Frauen in der reproduktiven Phase diagnostiziert, weshalb ein hormoneller Einfluss diskutiert wird. In der Regel handelt es sich um Zufallsbefunde. Spontane Komplikationen der FNH sind selten, daher wird in der Regel bei ausreichender diagnostischer Sicherheit ein abwartendes Verhalten vorgeschlagen. Wir berichten hier über einen Fall einer spontanen abdominalen Blutung.

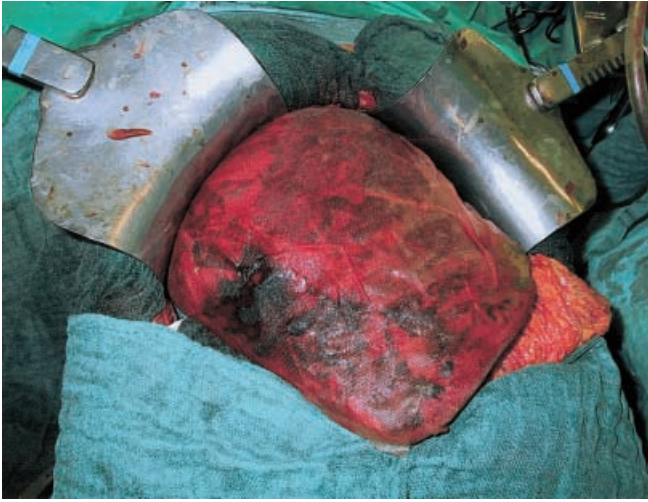
**Schlüsselwörter:** Focal noduläre Hyperplasie – FNH – akutes Abdomen – Lebertumor – Leberblutung.

Die focal noduläre Hyperplasie (FNH) gehört zu den tumorartigen Läsionen der Leber. Sie wird überwiegend bei Frauen in der reproduktiven Phase diagnostiziert [13, 20, 23]. Dabei wird ein hormoneller Einfluss auf Entstehung und Wachstum diskutiert [1, 5, 12, 16]. Patienten mit FNH sind im Vergleich zu Patienten mit Leberzelladenom noch häufiger beschwerdefrei. Die FNH stellt daher heute in aller Regel einen Zufallsbefund dar. Schwerwiegende Komplikationen wie Tumorruptur und Spontanblutungen sind Raritäten. Daher wird heute bei asymptomatischem Befund und hinreichender diagnostischer Sicherheit in der Regel ein abwartendes Verhalten empfohlen. Bislang wurden lediglich drei Fälle einer FNH mit spontaner Ruptur und intraperitonealer Blutung beschrieben [2, 11, 17]. Wir berichten hier über einen weiteren Fall.

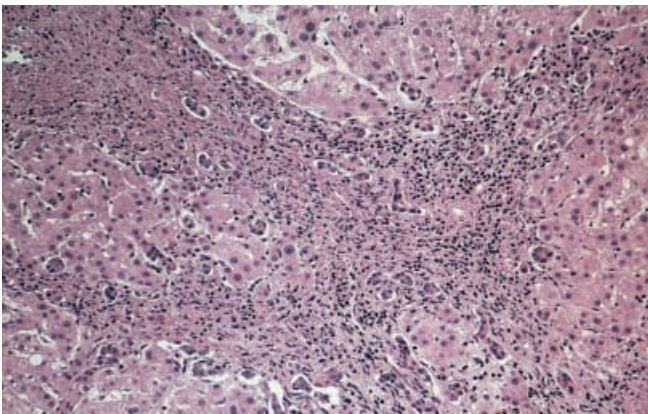
### Falldarstellung

Die Erkrankung der 39jährigen Patientin manifestierte sich 2 Tage vor der ersten stationären Aufnahme zunächst in ziehenden Schmerzen im linken Arm und dann plötzlichen krampfartigen abdominalen Beschwerden. Die Anamnese wies neben zweifacher Sectio und einer Fehlgeburt keine Besonderheiten auf. Allgemeinerkrankungen waren nicht bekannt. Der Patientin selbst sowie ihren Angehörigen waren anamnestisch weder Unfälle noch abdominelle Verletzungen erinnerlich. Zwei Tage nach dem Auftreten erster Beschwerden wurde bei einer Ultraschalluntersuchung eine Flüssigkeitsansammlung im Douglas-Raum festgestellt. Zu diesem Zeitpunkt bestanden die Beschwerden vor allem im Unterbauch fort. Aufgrund der Lokalisation der Beschwerden und der freien Flüssigkeit im Douglas-Raum erfolgte die Aufnahme in der Gynäkologie des regionalen Krankenhauses (Grund- und Regelversorgung). Unter der Verdachtsdiagnose einer blutenden Extrauterin gravidität wurde eine gynäkologische Pelviskopie vorgenommen, bei der ca. 750 ml freies Blut im Abdomen festgestellt wurden. Als Ursache fand man einen blutenden Tumor der linken Leber. Mit der Verdachtsdiagnose blutendes Hämangiom erfolgte die Kontaktaufnahme mit den Chirurgen des nächstgelegenen Krankenhauses der Schwerpunktversorgung.

Dorthin wurde die Patientin bei kardiopulmonal stabilem Zustand verlegt, und es erfolgte eine umgehende Laparotomie. Zu diesem Zeitpunkt war die Patientin bereits mit zwei Erythrocytenkonzentraten (EK) substituiert. Intraoperativ fand sich eine größere Menge freien Bluts in der Bauchhöhle und als Blutungsquelle der beschriebene Tumor der linken Leber. Makroskopisch bestand der Verdacht auf eine focal noduläre Hyperplasie (FNH). Es erfolgte eine linkslaterale Leberresektion (Segmente II und III) unter Hilusocclusion für 15 Min. Zur Substitution der prä- und intraoperativen Blutverluste war die Transfusion von 6 Erythrocytenkonzentraten, 9 FFP (Frischplasma) und 6 Thrombocytenkonzentraten notwendig. 500 ml Blut wurden über einen Cellsaver refundiert. Die Patientin war während der gesamten Operation hämodynamisch stabil. Zum Abschluss der Operation war der Situs trocken. Das Abdomen wurde nach Einlage einer Drainage verschlossen.



**Abb. 1.** Operationssitus bei der 2. Revisionslaparotomie in der Medizinischen Hochschule Hannover. Die Leber (Segmente I, IV–VIII) war 36 Std. zuvor in mehrere Vicrylnetze verpackt und locker tamponiert worden. Die komplett mobilisierte rechte Leber ist für die Aufnahme mit mehreren Bauchtüchern unterpolstert und so im Situs angehoben. Die Vicrylnetze haben sich schon sehr schön der Leberoberfläche angelegt. Noch geringe Blutung im Bereich von Segment V



**Abb. 2.** H.E.-Färbung des Herdbefunds im linkslateralen Leberresektat. 100fache Vergrößerung. Mikroskopisch zeigt sich das typische Bild einer FNH mit breiten Septen gefäßführenden, kollagenen Bindegewebes mit Einschluss enger ductulärer Strukturen und schütterer lympho-leukocytärer Infiltrate

Vier Stunden später wurde die Patientin hämodynamisch instabil und über die Drainage entleerte sich erneut Blut. Bei der umgehend durchgeführten Laparotomie fand man erhebliche Mengen freien Bluts, deren Ursache eine profuse Blutung aus der Restleber war, die rupturiert erschien. Diese Situation wurde durch eine Tamponade mit 9 Bauchtüchern temporär beherrscht. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte die Kontaktaufnahme mit einem Leberchirurgischen Zentrum und anschließend der sofortige Transport mit dem Hubschrauber. Bis zu diesem Zeitpunkt hatte die Patientin insgesamt 20 EK, 17 FFP und 16 TK erhalten.

Die Patientin konnte unter hämodynamisch stabilen Verhältnissen verlegt und direkt in den Operationsaal übernommen

werden. Kaum 2 Std. später wurde die bis dahin suffiziente Tamponade wieder entfernt. Sofort zeigte sich eine flächige Blutung aus der gesamten Restleber, so dass man sich entschloss, den Leberhilus auszuklemmen. Unter Ausklemmung wurde zunächst die rechte Leber komplett aus dem Retroperitoneum gelöst. Nach Ausspülen des Hämatoms zeigte sich folgende Situation: Die gesamte Leberkapsel war ventral wie auch dorsal im Bereich der Pars affixa von einem mehrere Zentimeter dicken Hämatom abgehoben worden. Dies hatte den Eindruck einer Leberruptur und einer sich auflösenden Leber hervorgerufen. Die Reste der Kapsel wurden komplett abgetragen, so dass die Leber jetzt an der gesamten Fläche frei lag. Der Leberhilus wurde nach 8 Min. wieder freigegeben. Nach oberfläch-

licher Coagulation mit dem Argon-Coagulator wurde die Leber in 3 aneinandergelagerte Vicrylnetze verpackt (Abb. 1). Im Rahmen des Eingriffs war die Transfusion weiterer 2 EKs notwendig. Aufgrund der protrahierten Blutung entschloss man sich, den Situs mit einer kleinen Rolle und 3 Bauchtüchern locker zu tamponieren und geplant zu revidieren.

Der weitere Verlauf war durch die Entwicklung einer disseminierten intravasalen Coagulation (DIC) kompliziert. Im Rahmen der DIC traten beidseits hämorrhagisch-seröse Pleuraergüsse auf, die drainiert werden mussten. Insgesamt waren noch 3 Revisionen mit Wechsel der lockeren Tamponade notwendig, bis das Abdomen definitiv verschlossen werden konnte. Die Extubation erfolgte 15 Tage, die Verlegung von der Intensivstation 22 Tage nach der ersten Laparotomie. Weitere 14 Tage später konnte die Patientin beschwerdefrei nach Hause entlassen werden. Es folgte noch eine stationäre Rehabilitationsbehandlung für 4 Wochen. Nach einem beschwerdefreien Intervall von 8 Monaten musste die Patientin kürzlich erneut aufgrund eines Bridenileus laparotomiert werden. Diesen Eingriff hat sie problemlos überstanden und ist wieder uneingeschränkt berufstätig.

Die histologische Aufarbeitung des 200 g schweren Leberresektats (Segmente II und III) bestätigte den makroskopischen Befund einer focal nodulären Hyperplasie (Pathologisches Institut, Oldenburg, Prof. J. Lühr) in einem Tumorknoten von 3 cm Durchmesser (Abb. 2). Dieser Befund wurde von einem zweiten unabhängigen Pathologen (Prof. Dr. H.H. Kreipe, Hannover) bestätigt. Bis zur Operation hatte die Patientin 6 Jahre ununterbrochen orale Antikontrazeptiva eingenommen. Eine vorbestehende Blutgerinnungsstörung konnte während des stationären Aufenthalts ausgeschlossen werden.

## Diskussion

Der Begriff focal noduläre Hyperplasie (FNH) wurde 1958 durch Edmondson [5] eingeführt. Zuvor wurden derartige Läsionen in Anlehnung an andere ältere Klassifikationen als Leberadenome, hamartöse Cholangiohepatome, focal noduläre Cirrhose und benigne Hepatome bezeichnet [6, 11, 13, 18, 23]. Histologisch ist die FNH als gut umgrenzte benigne Leberläsion mit zentraler Narbe und umgebenden hyperplastischen Knoten beschrieben [13, 25, 28]. Man geht davon aus, dass es sich eher um eine Hyperplasie als eine Neoplasie handelt [21].

Die Ätiologie der FNH ist weiterhin unklar. Möglicherweise reprä-

sentierte die FNH eine gewebespezifische ischämische Reaktion auf kongenitale Gefäßanomalien [7, 17]. Eine andere Hypothese beruht auf der Annahme arteriovenöser Malformationen [17]. Ungewöhnliche arterielle Versorgungen wurden für die FNH immer wieder beschrieben [12, 21].

Eine FNH findet sich bei ca. 3 % der Bevölkerung [23]. Der natürliche Verlauf der Neubildung ist unbekannt, die Therapie wird kontrovers diskutiert. Eine FNH tritt gewöhnlich im 3. und 4. Lebensjahrzent auf. Es besteht eine klare Dominanz bei Frauen von 2:1 bis 12:1 [11, 21, 30]. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose liegt bei 35 Jahren [30], aber auch 3 Wochen und 74 Jahre sind beschrieben [8]. Die meisten Läsionen (ca. 45 %) werden heute rein zufällig im Rahmen abdomineller Ultraschalluntersuchungen gefunden, es gibt nur selten hinweisende Symptome [13, 30]. Bei unserer Patientin hatten abdominelle Ultraschalluntersuchungen in der Vorgeschichte keine auffälligen Leberbefunde gezeigt. Nur ca. 20 % der Patienten berichten über Beschwerden, die mit einer Raumforderung der Leber in Zusammenhang gebracht werden können [11, 18, 23]. Der natürliche Verlauf einer FNH ist weder aggressiv noch maligne [17, 18]. Die Differentialdiagnose der FNH schließt jedoch benigne (cavernöses Hämangiom, Leberadenom) und maligne (primäres Leberzellcarcinom, Fibrolamelläres Carcinom, Metastasen) Erkrankungen ein [3, 18, 19, 23]. Die Differenzierung zwischen FNH und HCC, Adenom und anderen intrahepatischen Läsionen ist für die weitere Therapie von entscheidender Bedeutung. Durch die Kombination verschiedener bildgebender Verfahren (Ultraschall, Computertomographie, Kernspintomographie, hepatobiliäre Sequenzsintigraphie) ist heute oftmals eine definitive Diagnose möglich [22, 30]. Dementsprechend besteht eine Operationsindikation nur bei fraglicher Diagnose, Größenzunahme mit Cholestase und/oder Kompression von Blutgefäßen und einer beeinträchtigenden Symptomatik [22].

Makroskopisch erscheint die FNH als fester, brauner subcapsulär

gelegener Knoten, der gut abgrenzbar, aber nicht gekapselt ist. 20 % der Knoten sind gestielt [17]. Eine zentrale Narbe gilt als charakteristisch. Regeneratknoten mit Hepatocysten in Pseudoazini finden sich regelmäßig mit verschiedenen Stadien chronischer Entzündung [13]. Proliferierende Gallengänge, meist ohne Lumen (sogenannte „ductuläre Sprossen“) und Bindegewebe formen radiäre Septen [17]. Große Arterien und Venen finden sich in der Peripherie der Läsion und in tiefen Einziehungen [11]. Es wird angenommen, dass freie intraabdominelle Blutungen durch Erosion solcher oberflächlichen Gefäße entstehen. In bis zu 45 % der Fälle finden sich histologisch Hinweise auf vorangegangene Thrombosen [28], bei Patientinnen unter Einnahme oraler Kontrazeptiva häufiger [1, 8, 16, 24]. Das histologische Erscheinungsbild wurde kürzlich von Nguyen et al. anhand von 305 Läsionen ausführlich beschrieben [21].

Man vermutet schon lange eine Assoziation von FNH und der Einnahme oraler Kontrazeptiva. Allerdings scheinen Kontrazeptiva nicht die Incidenz [9, 11, 14, 25], sondern nur das weitere Wachstum einer bestehenden FNH zu beeinflussen [29]. Eigene epidemiologische Studien weisen einen zunehmend geringeren Einfluss oraler Kontrazeptiva nach [10]; möglicherweise eine Folge der geringeren Hormondosierung moderner oraler Kontrazeptiva.

Bisher wurden nur 3 Fälle einer gesicherten FNH mit freier abdomineller Blutung beschrieben [2, 11, 17.]. Darüber hinaus gibt es einige Berichte von intrahepatischen Blutungen [26] und vereinzelt auch bei Männern [4]. In unserem Fall war eine Raumforderung in der Leber bis zum Auftreten abdomineller Beschwerden nicht bekannt. Die Vorgeschichte mit zwei Schwangerschaften, einer Fehlgeburt und einer 6-jährigen Einnahme oraler Kontrazeptiva ist typisch, aber nicht richtungsweisend. Die Therapie der Wahl bei einem blutenden Lebertumor ist die Teilresektion, da man in der Regel von einem blutenden Adenom, Carcinom oder Hämangiom ausgehen muss. Eine spontan blutende FNH ist eine Rarität. Nachdem das erste

Blutungsereignis zum Zeitpunkt der ersten Laparotomie schon 2 Tage zurücklag, war offensichtlich die Blutgerinnung schon kompromittiert, so dass es zu einer Nachblutung kam. Möglicherweise war auch schon primär ein Teil der Kapsel unterblutet und somit der weiteren oberflächlichen Blutung zugänglich. Die komplette Ablösung der Kapsel durch das Hämatom machte den Eindruck einer schweren Verletzung der Restleber. Durch Mobilisation der Leber und Entfernen der Kapsel konnte die Situation beherrscht werden. Das konsequente „Packen“ der Leber in resorbierbares Netz [27] und Gaze ermöglichte trotz DIC letztlich einen definitiven Verschluss, ohne dass es zu einem weiteren Blutverlust kam. Das effiziente „Packen“ der Leber setzt eine komplette Mobilisation auch aus dem Retroperitoneum voraus. Nur dann kann ohne Risiko der Kompression der Leber eine sichere Blutstillung erreicht werden. Das bloße Packen von ventral und caudal ist nicht empfehlenswert. Es kann dabei zur Druckschädigung der Leber, anhaltender Blutung dorsal und einem massiven erhöhten abdominellen Druck kommen. Das „Packen“ der Leber ist die derzeit sicherste Methode zur Kontrolle der Blutungssituation und Prävention weiterer Komplikationen [15].

Die spontane Blutung aus einer FNH ist und bleibt eine Rarität. Man muss aber davon ausgehen, dass es neben den bisher beschriebenen 3 und unserem 4. Fall doch eine ganze Reihe weiterer Blutungsereignisse gibt. Die Autoren würden es daher begrüßen, wenn Kollegen mit ähnlichen Erfahrungen diese an die Korrespondenzadresse weiter melden.

## Literatur

1. Baum JK, Bookstein JJ, Holz F, Klein EW (1973) Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* II: 926
2. Becker YT, Raiford DS, Webb L, Wright JK, et al (1995) Rupture and hemorrhage of hepatic focal nodular hyperplasia. *Am Surg* 61: 210
3. Brunt EM, Flye WM (1991) Infarction in focal nodular hyperplasia of the liver. *Am J Clin Pathol* 95: 503

4. Dröge, C, Löhlein D, Hausamen TU (1996) Akute intrahepatische Blutung bei einem männlichen Patienten mit focalnodulärer Hyperplasie. *Dtsch Med Wochenschr* 121: 902
5. Edmondson HA (1958) Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts: benign epithelial tumors. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., p 193
6. Flejou J, Barge J, Menu Y, Degott C, et al (1985) Liver adenomatosis: An entity distinct from liver adenoma? *Gastroenterology* 89: 1132
7. Flemming P, Grothe W, Vogelbruch M, Maschek H, et al (1995) Die fokale noduläre Hyperplasie der Leber: Zur Rolle der portalen Minderperfusion. *Verh Dtsch Ges Pathol* 79: 658
8. Gold JH, Guzman IJ, Rosai J (1978) Benign tumors of the liver. *Am J Clin Pathol* 70: 6
9. Gonzalez F, Marks C (1985) Hepatic tumors and oral contraceptives: Surgical management. *J Surg Oncol* 29: 193
10. Heinemann LA, Weimann A, Gerken G, Thiel C, et al (1998) Modern oral contraceptive use and benign liver tumors: the German Benign Liver Tumor Case-Controll Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 3: 194
11. Ishak KG, Rabin L (1975) Benign tumors of the liver. *Med Clin N Am* 59: 995
12. Iwatsuki S, Todo S, Starzl TE (1990) Excisional therapy for benign hepatic lesions. *Surg Gynecol Obstet* 171: 240
13. Kerlin P, Davis GL, McGill DB, Weiland LH, et al (1983) Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: clinical, pathologic, and radiologic features. *Gastroenterology* 84: 994
14. Kivnick S, Greenspoon JS, Kanter MH, Gee C, et al (1992) Expectant management of focal nodular hyperplasia during pregnancy. *J Reprod Med* 37: 367
15. Klar E, Angelescu M, Richter G, Herfarth Ch (1999) Aktuelle Therapie bei Verletzungen des hepatobiliopankreatischen Kompartments. *Chirurg* 70: 1255
16. Klatskin G (1977) Hepatic tumors. *Gastroenterology* 73: 386
17. Knowles DM, Casarella WJ, Johnson PM, Wolff M (1978) The clinical, radiologic, and pathologic characterization of benign hepatic neoplasms. *Medicine* 57: 223
18. Malt RA (1985) Surgery for hepatic neoplasms. *N Engl J Med* 313: 1591
19. Mattison GR, Glazer GM, Quint LE, Francis IR, et al (1987) MR imaging of hepatic focal nodular hyperplasia: Characterization and distinction from primary malignang hepatic tumors. *Am J Roentgenol* 148: 711
20. Nagorny DM (1995) Benign hepatic tumors: focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *World J Surg* 13: 13
21. Nguyen BN, Fléjou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C (1999) Focal nodular hyperplasia of the liver. A comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 23: 1441
22. Ott R, Hohenberger W (1998) FNH und Leberzelladenom: Operation oder Beobachtung? *Zentralbl Chir* 123: 145
23. Pain JA, Gimson AES, Williams R, Howard ER (1991) Focal nodular hyperplasia of the liver: results of treatment and options in management. *Gut* 32 : 524
24. Porter LE, Van Thiel DH, Eagon PK (1987) Estrogens and progestins as tumor inducers. *Semin Liver Dis* 7: 24
25. Shortell CK, Schwartz SI (1991) Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia. *Surg Gynecol Obstet* 173: 426
26. Staufer JQ, Lapinski MW, Honold DJ, Myers JK (1975) Focal nodular hyperplasia of the liver and intrahepatic hemorrhage in young women on oral contraceptives. *Ann Int Med* 83: 301
27. Sturm J, Saeger HD, Hagmüller E, Tredde M (1994) Mesh-Wrapping der Leber. Eine vielversprechende Methode zur Versorgung des schweren Lebertraumas. *Chirurg* 65: 382
28. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R (1985) On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 5: 1194
29. Weimann A, Mossinger M, Fronhoff K, Nadalin S, Raab R (1998) Pregnancy in women with observed focal nodular hyperplasia of the liver. *Lancet* 352: 1251
30. Weimann A, Ringe B, Klempnauer J, Lamesch P, et al (1997) Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery. *World J Surg* 21: 983

Dr. M. Behrend  
 Klinik für Viszeral- und  
 Transplantationschirurgie  
 Medizinische Hochschule  
 Carl-Neuberg-Straße 1  
 30623 Hannover  
 E-Mail:  
 Behrend.Matthias@MH-Hannover.de