

CLINICOPATHOLOGICAL CONFERENCE

## Fever, pain in right hypochondrium and liver mass with central calcification

A. Cuadrado, J. Crespo, J. Cabriada and F. Pons-Romero

General Surgery Department. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, Spain

---

Cuadrado A, Crespo J, Cabriada J, Pons-Romero F. Fever, pain in right hypochondrium and liver mass with central calcification. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 331-343.

---

### CASE REPORT

A 59-year-old woman presents with a 2-month standing episode of dull, sustained pain in the right hypochondrium that bears no relation to food ingestion or movement, in association with a 4 kg weight loss; pain severity had increased four days before admission, which was associated with (evening) fever of up to 38.5 °C. Her epidemiological and family history was unremarkable, and no toxic habits were present. A mild hypercholesterolemia that had been diagnosed three years earlier and was under control using dietary management was the only remarkable item in her medical history, and the patient was on no medication on admission. History taking unveiled no other symptoms. Physical examination revealed a blood pressure of 120/80 mm/Hg, a heart rate of 80 bpm, and an axillary temperature of 36.6 °C. There was mild skin pallor and slight malaise, and no adenopathies were found on palpation. The examination of the cardiovascular, respiratory, neurologic, and musculoskeletal systems was normal; only the abdominal exploration yielded positive findings: tenderness in the right hypochondrium with no peritoneal signs, and tender,

smooth-edge, right-lobe hepatomegaly at 5 cm below the costal margin with no bruits.

The following laboratory parameters were of note: erythrocyte sedimentation rate (ESR), 57 mm/h; red-blood cells count,  $3.78 \times 10^{12}/L$ ; hemoglobin, 11.5 g/dL; hematocrit, 35.4%; mean corpuscular volume, 80 fl; serum iron, 13 µg/dL; ferritin, 47 ng/mL; transferrin saturation ratio, 6%. Total and differential white-cell count, platelet count, and prothrombin activity were normal. The patient had mildly altered liver function tests: AST, 58 U/L; ALT, 44 U/L; GGT, 78 U/L, and alkaline phosphatase, 157 U/L, with normal glucemia, creatinine, BUN, uric acid, sodium, potassium, total calcium, total bilirubin, lactate dehydrogenase, cholesterol, ceruloplasmin, alpha-1 antitrypsin, triglycerides, and total protein values. Urine sediment was normal, as were a posteroanterior chest radiograph and electrocardiogram (ECG). Hepatitis B virus surface antigen as well as hepatitis A and C antibodies and human immunodeficiency virus antibody were negative. Serology tests for hydatidosis, amebiasis, syphilis and cytomegalovirus were negative, and serial hemocultures were sterile. Circulating antibodies (anti-smooth muscle, antimitochondrial, antinuclear) were negative, and alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen (CEA), and CA 19.9 concentrations were also normal.

Abdominal ultrasonography revealed a solid hypoechoic lesion with central calcification in the right hepatic lobe (7 cm in greater diameter). Computerized tomography (CT) scans confirmed the findings on sonography. Finally, a fine-needle aspiration biopsy (FNAB) was performed, which revealed a predominantly mononuclear infiltrate with isolated plasma cells and fibroblasts, as well as calcium deposits. No microorganisms were identified by conventional culture from samples sent to the microbiology laboratory.

A diagnostic exploration was performed.

---

Recibido: 10-11-03.  
Aceptado: 24-11-03.

Correspondencia: Fernando Pons Romero. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Avenida de Valdecilla, s/n. 39008 Santander.

Closed clinical case. Clinicopathological conference. Departments of Gastroenterology of Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander), Hospital Universitario de Basurto (Bilbao), and Hospital Universitario de Galdácano (Galdácano. Biscay).

### DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

*Dr. Antonio Cuadrado.* In summary, this is about a 59-year-old woman with an unremarkable medical history who

presents with a subacute episode consisting of pain in the right hypochondrium and fever, in association with dissociated cholestasis. Imaging techniques reveal the presence of a lesion within the right hepatic lobe. In view of these data, we considered a differential diagnosis of liver masses in the setting of a patient with a chronic-subacute episode in which the finding of a central calcification on ultrasonography/CT may be considered a “guiding” sign. In this sense, radiographic findings should be reviewed before going any further.

*Dr. Carlos Juanco.* Abdominal ultrasounds revealed a solid hypoechoic lesion exhibiting a hyperechoic central area with posterior acoustic shadowing, which was located within the right hepatic lobe and was 7 cm in greater diameter. Echographic characteristics suggested a centrally calcified solid mass, and the remaining parenchyma was normal. CT showed a hypointense heterogeneous lesion with central calcification. Absence of hypervascularization in the involved area, presence of unaffected adjacent parenchyma, and central calcification should all be emphasized.

*Dr. Antonio Cuadrado.* In this context, the differential diagnosis of a liver mass must include primary benign and malignant tumors, metastatic tumors, lymphomas, pseudotumoral lesions, and non-tumoral lesions. The solid character of the lesion excludes a cystic nature. On the other hand, liver calcifications are relatively uncommon and may result from both benign and malignant tumors, as well as inflammatory and infectious conditions. So, more than 100 potential causes of calcification exist, and most of them are rare or exceptional. All this further complicates differential diagnosis. Tables I-III list conditions included in the differential diagnosis of liver masses, with a particular emphasis in those where calcium deposition has been described.

**Table I. Differential diagnosis of liver masses: tumors**

| <i>Malignant tumors</i>                              |  |
|--|--|
| <i>Epithelial tumors</i>                             |  |
| Hepatoma   | Hepatoma   |
| Fibrolamellar  | Fibrolamellar  |
| Colangiocarcinoma                                    | Colangiocarcinoma                                    |
| <i>Mesenchymal tumors</i>                            |  |
| Epithelioid hemangioendothelioma                     | Epithelioid hemangioendothelioma                     |
| Undifferentiated sarcoma                             | Undifferentiated sarcoma                             |
| Other sarcomas                                       | Other sarcomas                                       |
| <i>Benign tumors</i>                                 |  |
| <i>Epithelial tumors</i>                             |  |
| Hepatocellular adenoma                               | Hepatocellular adenoma                               |
| Biliary adenoma                                      | Biliary adenoma                                      |
| Carcinoid tumor                                      | Carcinoid tumor                                      |
| <i>Mesenchymal tumors</i>                            |  |
| Cavernous hemangioma                                 | Cavernous hemangioma                                 |
| Hemangioendothelioma                                 | Hemangioendothelioma                                 |
| Fibroma / lipoma / leiomyoma / myxoma / mesenchymoma | Fibroma / lipoma / leiomyoma / myxoma / mesenchymoma |

**Table II. Differential diagnosis of liver masses: tumors**

| <i>Mixed tumors and other tumors</i>                           |                              |
|--|------------------------------|
| <i>Calcified</i>   |                              |
| <i>Benign tumors</i>   |                              |
| Teratoma   | Teratoma                     |
| <i>Metastatic tumors</i>                                       |                              |
| Colon and rectum adenocarcinoma (most metastatic tumor common) |                              |
| Stromal tumors: leiomyosarcoma                                 |                              |
| Endocrine pancreatic tumors                                    |                              |
| Osteosarcoma   |                              |
| Malignant melanoma   |                              |
| Ovarian cystadenocarcinoma                                     |                              |
| Hodgkin's lymphoma   |                              |
| Mesothelioma   |                              |
| Neuroblastoma  |                              |
| Breast cancer  |                              |
| Renal carcinoma  |                              |
| Lung carcinoma (microcytic)                                    |                              |
| Testicular tumor   |                              |
| Medullary carcinoma of thyroid                                 |                              |
| Adrenal tumor  |                              |
| Myeloma  |                              |
| <i>Lymphomas</i>   |                              |
| Lymphoma / Hodgkin's disease                                   | Lymphoma / Hodgkin's disease |
| <i>Other malignant tumors</i>                                  |                              |
| Hepatoblastoma   | Hepatoblastoma               |
| Mixed tumor of liver   | Mixed tumor of liver         |
| Carcinosarcoma   | Carcinosarcoma               |

**Table III. Differential diagnosis of liver masses: pseudotumoral and non-tumoral lesions**

| <i>Pseudotumoral lesions</i>                                   |  |
|--|--|
| <i>Calcified</i>   |  |
| Focal nodular hyperplasia                                      | Focal nodular hyperplasia                                      |
| Nodular regenerative hyperplasia                               | Nodular regenerative hyperplasia                               |
| Mesenchymal hamartoma  | Mesenchymal hamartoma  |
| Microhamartoma   | Microhamartoma   |
| Inflammatory pseudotumor                                       | Pseudotumor (very rare)  |
| Zonal fatty degeneration                                       | Zonal fatty degeneration                                       |
| <i>Non-tumoral lesions</i>                                     |  |
| <i>Infection:</i>  |  |
| Tuberculosis   | Tuberculosis   |
| Syphilis (secondary / tertiary)                                | Syphilis (secondary / tertiary)                                |
| Brucellosis  | Brucellosis  |
| Pyogenic abscess (chronic granulomatous disease)               | Pyogenic abscess (chronic granulomatous disease)               |
| Amebic abscess ("old")   | Amebic abscess ("old")   |
| Hydatid disease  | Hydatid disease  |
| Intrauterine infection (toxoplasma, herpes simplex, coxsackie) | Intrauterine infection (toxoplasma, herpes simplex, coxsackie) |
| Intrauterine infection   | Intrauterine infection   |
| Schistosomiasis  | Schistosomiasis  |
| Fasciola hepática (other, phylaria)                            | Fasciola hepática (other, phylaria)                            |
| Candidiasis  | Candidiasis  |
| Other mycoses: histoplasmosis, coccidiomycosis                 | Other mycoses: histoplasmosis, coccidiomycosis                 |
| <i>Vascular</i>  |  |
| Vascular   | Vascular   |
|  | Aneurism of hepatic artery                                     |
|  | Portal thrombosis  |
|  | Hematoma   |
| <i>Miscellanea:</i>  |  |
| Intrahepatic stone   | Intrahepatic stone   |
| Post-eclampsia   | Post-eclampsia   |
| Regeneration nodules in cirrhotic patients                     | Regeneration nodules in cirrhotic patients                     |
| Congenital cyst  | Congenital cyst  |

In the presence of a case just as this one is, where a liver mass and a general syndrome stand out, a diagnosis that must be ruled out is that of a tumor. Detecting any underlying liver conditions would be most relevant here, since in the presence of an already established chronic hepatopathy or cirrhosis *hepatocellular carcinoma* (HCC) is the most commonly diagnosed malignancy. This diagnosis is highly unlikely in our case, as neither the patient's medical history nor the absence of clinical or laboratory disturbances support it. On the other hand, the possibility that an HCC will develop in a non-cirrhotic liver is extremely low in our setting. However, *fibrolamellar hepatocellular carcinoma*, a variant of HCC that usually develops in non-cirrhotic livers, may present as an abdominal mass that is sometimes painful and may include (central) calcifications in one third of patients (1,2) furthermore, this tumor may develop secondary infection, which results in episodic fever as is the case with our patient (3). Anyway, this is a relatively rare (6-25% of all HCCs) tumor that develops in younger, usually female patients in their 20s-40s (in contrast with our patient), with histologic characteristics that are not consistent with those revealed by FNAB. Other primary malignancies to be considered include peripheral *cholangiocarcinoma*, angiosarcoma and primary lymphoma of the liver. The former is a glandular tumor arising in intrahepatic bile ducts that commonly associates with alpha-1 antitrypsin deficiency, congenital liver fibrosis, Caroli's disease, sclerosing cholangitis, thorium dioxide (Thorotrast) exposure, or *Clonorchis sinensis* infestation; it affects older adults and commonly presents with prominent jaundice (4). None of these characteristics occur in our patient, which excludes this diagnosis with great probability. Similarly, a diagnosis of angiosarcoma or malignant hemangioendothelioma, the most common mesenchymal malignancy of the liver, may be reasonably ruled out; the latter is a highly malignant, extremely rare hypervascular tumor that develops in advanced old age and is associated with exposure to Thorotrast, arsenic, polyvinyl chloride or anabolic steroids; in addition, it may be a complication of neurofibromatosis (1,3). An absence of consistent epidemiologic factors, progressive liver failure with jaundice, increased malaise, and consistent radiographic (most commonly multiple defects) or pathologic data rules out this diagnosis. On the other hand, *primary liver lymphoma*, an unusual, predominantly B-cell variant of lymphoma, may mimic a liver abscess, and patients with a liver mass, pain and episodic fever have been reported as having hypodense images on CT (3,5). *Primary non-Hodgkin lymphoma* of the liver is an uncommon, nearly always aggressive neoplasm that is usually seen on CT scans as multiple low-density lesions (6). On the other hand, primary liver involvement in *Hodgkin's disease* is an uncommon event that usually exhibits an infiltrating pattern with multiple (occasionally single) well-defined, big-sized, low-density lesions, in contrast with the findings in our patient (6,7). Other malignant tumors are readily excluded because of a variety of reasons: *epithelioid hemangioendothelioma* (rare mesenchymal tumor that usually manifests as a multinodular lesion involving the whole liver in a diffuse way), *hepatoblastoma* (exceptional following the third year of life, with elevated

alpha fetoprotein in 90% of patients), *non-differentiated sarcoma* (extremely rare, usually in children, very aggressive, survival below 2 months, characteristic histology) (4,8). *Hepatic metastases* are the most common malignancies involving the liver, and they have a 30-fold increased frequency versus primary tumors. Gastric, colonic and pancreatic adenocarcinomas represent more than 40% of liver metastatic disease cases, and colorectal cancer is the most common cause of liver metastasis (2,6). A pattern of dissociated cholestasis, as in this case, may be consistent with metastatic disease; on the other hand, calcifications may develop in, say, colon, breast, thyroid and bronchopulmonary tumors (4). However, a lack of suspicion of an extrahepatic primary neoplasm, the presence of a single lesion instead of a multiple one, and the finding of a hypoechoic lesion on ultrasounds exclude this option (1,3).

When examining a solid nodule in a patient with no liver disease or neoplasm, its differential diagnosis must include benign liver tumors and other pseudotumoral lesions (9). Solid nodules are more common in young women, and the lesion is usually benign when no underlying liver disease is present. *Hemangiomas* are the most common benign focal lesion of the liver, and may be seen in up to 4-7% of adult patients (2,9). Liver function tests are normal, and they result in symptoms only very rarely, except for local complications; on the other hand, ultrasonography reveals a homogeneous hyperechogenic mass with mild posterior acoustic shadowing, and CT scans show a globular, contrast-filled hypodense mass extending from the periphery towards the center (2). None of these features is consistent with those reported for our patient. *Focal nodular hyperplasia* is an uncommon lesion that develops between the third and fifth decades of life, with a higher frequency in women; even extensive lesions are always virtually asymptomatic, as they never undergo necrosis, bleeding or spontaneous rupture (10). No characteristic lesions are revealed by CT scans or ultrasounds, although central scarring is common. *Hepatic adenoma* is a rare lesion that mainly affects women of child-bearing age, and it only develops in high-risk groups (women on contraceptives, and exceptionally men on anabolic agents or patients with glycogen storage disease) (9).

Other benign pseudotumoral lesions include, for example, *nodular regenerative hyperplasia*, a condition that is seen relatively often in autopsies, and which is characterized by diffusely spread nodules in the liver with no fibrotic component; in 80% of patients this is associated with another disease, most commonly rheumatoid arthritis or Felty's syndrome, but also hyperviscosity, myeloproliferative disorders in transplanted livers or in response to drugs, particularly anabolic steroids and cytotoxic agents (11). *Inflammatory pseudotumor* is a rare condition that may be mistaken for a tumor. It develops particularly in young males, who present with intermittent fever, abdominal pain, jaundice, vomiting and diarrhea. In approximately 50% of patients leukocytosis, increased ESR, and polyclonal hyperglobulinemia develop. Given the aforementioned epidemiologic characteristics both conditions may be safely excluded.

Vascular disorders such as *hematoma*, portal thrombosis or hepatic artery aneurysm may manifest as focal lesions

and even become calcified; however, their radiographic recognition is pretty straightforward.

Among non-tumoral origins of liver masses infection is particularly relevant (Table III), with *pyogenic abscess* as its major representative. Bile duct infection is the most common etiology, and in most cases develops in patients of advanced old age with an underlying bile tract disease. Otherwise their origin is portal, arterial or by contiguity. No primary etiology is unveiled in up to 50% of cases (12). Clinically, infection usually has an insidious onset consisting of febrile syndrome, malaise and dull pain in the right hypochondrium for weeks or months. Physical examination may reveal tender hepatomegaly; jaundice, ascites, splenomegaly and other portal hypertension signs are uncommon. Laboratory tests commonly demonstrate anemia, leukocytosis with neutrophilia, increased ESR, and elevated AP and GGT, and less commonly elevated bilirubin and a slight increase in transaminases; blood cultures may identify a causative microorganism in up to 50% of cases. Ultrasonography is the initial diagnostic modality of choice, and may detect lesions as small as 1 cm in diameter (13,14). Aspirates obtained under sonographic control are positive in 90% of cases. Contrast-enhanced CT scans are more sensitive in the detection of small abscesses, extrahepatic collections, air, and calcifications (15). Liver abscesses usually appear as hypodense structures on CT, and may have a contrast-filled halo in up to 20% of patients (12). The clinical-laboratory-radiographic picture of our patient is consistent with that of a liver abscess, with no hints of a primary cause and negative microbiology for both ultrasound-guided aspirates and blood cultures; furthermore, the central calcification suggests an old disease (16). All this indicates the possibility of an abscess by an uncommon agent.

Both in miliary *tuberculosis* (more commonly) and biliary tuberculosis, the liver may become affected by this pathogen. Similarly, localized forms have been described (17). The former condition is part of a generalized disease, and results from mycobacterial dissemination in the blood through the hepatic artery. It may diffusely involve the liver, or this organ may develop focal lesions in the form of tubercles and abscesses. It usually progresses with no symptoms and is difficult to diagnose (17). In its local form, the liver is the only organ that becomes affected in the body, and the prevalence of this is small in clinical practice. It may manifest as single or multiple nodules by the name of tuberculomas or as a hepatic tuberculous abscess. Abscesses result from caseous degeneration in tuberculomas, and harbor abundant acid- and alcohol-fast bacilli inside. Calcification may occur in tuberculomas. Hepatobiliary forms are least common. Clinically they manifest as pain in the right hypochondrium, fever and a constitutional syndrome, and cholangitis episodes may develop. Painful hepatomegaly and dissociated cholestasis stand out, with highly increased alkaline phosphatase levels. Diagnosis is difficult; a biopsy sample is essential for a histologic and microbiologic study of the lesion, and both conventional blood culture and polymerase chain reaction are needed. Tuberculin testing was not carried out in our case, but this is merely a marker for infection, not active disease. Although our clinical and radio-

graphic data are consistent with those of a tuberculous abscess, we believe this is not the case with this patient in view of its low frequency and the following facts: absence of data suggesting any underlying immunosuppression (negative HIV serology), no history of direct contact with patients suffering from active tuberculosis, absence of extrahepatic involvement, unremarkable histology, and negative culture.

The liver is involved in all forms of *syphilis*, a condition that must be included in the differential diagnosis of obscure liver disease given its increased incidence and varied clinical expressions. Secondary syphilis includes hepatitis in 1 to 50% of patients, and miliary granulomas develop in parallel with a maculopapular rash of the palms and soles; generalized lymphadenopathies also develop in almost all patients. Gumma may be single or multiple, and usually develop in the right lobe; these are the characteristic lesions of liver involvement in tertiary syphilis. This rare condition usually entails no symptoms and is associated with positive serology; histologic involvement includes aseptic necrosis, granulomas and spirochetes (13); hence syphilis is ruled out as a diagnosis.

*Amebic abscess* results from liver parenchymal invasion by *Entamoeba histolytica* trophozoites from the colon via the portal vein. This diagnosis is suspected in those who have traveled to an endemic area. In comparison to pyogenic abscess, amebic abscess more commonly presents with an acute episode including local pain in the right hypochondrium and fever, which may be intermittent on occasion. Both jaundice and extradigestive symptoms are infrequent. A history of blood-containing diarrhea is described in less than 10% of patients, and a latency of years may come between intestinal infection and liver involvement. Laboratory findings match those discussed for pyogenic abscess, as imaging studies do as well (12). They are more commonly found in the right hepatic lobe near the diaphragm, usually as single lesions. Conventional serologic tests cannot differentiate between acute and chronic infection, and so they must be interpreted within their clinical context, since they may stay abnormally high for years following recovery or cure (13). However, amebic abscess is unlikely when tests are negative. On the other hand, the chocolate-like looks of the material collected by abscess puncture is characteristic, and the parasite may be often identified therein. The absence of consistent epidemiologic data, negative serology, absence of characteristic aspect, and lack of positive culture reasonably rule out a diagnosis of amebic abscess.

Regarding *liver hidatidosis*, a zoonosis brought about by the developing larva of *Echinococcus granulosus*, which is prevalent around the Mediterranean region, this condition may cause fever and nonspecific abdominal discomfort; however, most commonly it manifests as an asymptomatic abdominal mass or liver enlargement found on routine examination (18). Radiography and serology are vital diagnostic tools. In up to one fourth of infected patients plain, radiographs may demonstrate ring-shaped calcifications; the sensitivity and specificity of ultrasonography and CT are high for diagnosis confirmation, and these reveal a cyst-like image that is either simple or has multiple loculations and

septa, which correspond to daughter vesicles (2,12). In 30% of patients there is eosinophilia above 7%; regarding serologic tests, both ELISA and indirect hemagglutination may be used in the diagnosis with a sensitivity of 90%, although false negative results may occur (12). Hemagglutination is the most reliable serologic test for diagnosis, with a sensitivity and specificity of 90 and 95%, respectively (19). A negative serology, and absence of epidemiologic data and eosinophilia, as well as non-characteristic radiographs exclude this diagnosis.

Another rare parasitosis that relates to the ingestion of water plants such as water cress, cattle breeding, and trekking is *liver fascioliasis*, an endemic condition in some areas of Northern Spain (19). Liver granulomas may be seen, but the presence of epidemiologic antecedents, a clinical picture consistent with choledocholithiasis or cholangitis, often marked eosinophilia (it may account for up to 80% of leucocytes), and positive serology and feces or fluid tests help confirm this diagnosis (12).

Infestation by *Estrongiloides estercolaris* is common in tropical areas and usually asymptomatic; it may become symptomatic depending upon parasite load and host immunosuppression status though (12). Liver involvement manifests as jaundice and cholestatic disturbances, and diagnosis is based on larvae identification in feces or intestinal biopsy samples, although serologic tests are also available.

*Fungal infections* of the liver may present with fever, altered liver function tests, and radiographic images resembling those encountered in the present case; however, they occur in immunocompromised patients, which is not the case with our patients.

Liver involvement by *brucellosis* is common and develops in 50% of patients, given the affinity of *Brucella* for the reticuloendothelial system. A self-limited increase in transaminases commonly develops in the acute stage, its histologic substrate being a nonspecific, reactive granulomatous hepatitis (20). Necrosis and suppuration in the form of single or multiple liver abscesses (brucellomas or pseudotumoral necrotizing granulomas) has been rarely described with an incidence of 0.2%, and 40 cases have been included in the literature from 1904 to 2002, many of them in Spain. In such cases of brucellosis, liver involvement is rarely the presentation form, as it commonly remains latent and becomes a feature of the chronic disease (21) In a review of 14 cases of brucellar abscess, fever was the most common symptom and affected almost all patients (22); this fever was variable in duration (between 5 days and 5 months), was most commonly associated with profuse sweating without chills or shivering, and did not subside using conventional antipyretics and antibiotics (22). In this series two thirds of patients had prolonged, overall insidious pain in the right hypochondrium. Other symptoms included asthenia, anorexia and weight loss in up to 67% of patients (16). Hepatomegaly develops in 67% of patients. From the laboratory standpoint, most significant disturbances include increased ERG with values above 100 in 50% of cases, and normocytic, normochromic anemia in half of the patients, with no leukocytosis or leukopenia, and a normal or slightly neutrophilic differential count (22). As regards liver func-

tion tests, the most commonly described disturbance is an increase in cholestasis-dependent enzymes with values 4- to 5-fold above normality in 50% of cases, generally with no increased bilirubin or transaminases. Ultrasonography and CT images are characteristic. They show a pseudotumoral, most commonly single, hypoechoic, hypodense, heterogeneous lesion with one or more calcium deposits in its center (21). CT findings most commonly depict a hypodense area, and often one or more saccular, loculated forms, a heterogeneous mass, and 1 or more calcifications (21). The presence of central calcification(s) is a very common finding, particularly in long-staying involvement, which should alert on the possibility of an abscess by *Brucella* (22). Finally, the diagnosis is based in most cases on compatible clinical and radiographic manifestations, and positive *Brucella* serology, since organism cultures are uncommon in prolonged cases (22). In view of the aforementioned clinical and radiographic findings, we believe that *Brucella* serology is the diagnostic test of choice.

*Diagnosis by Dr. Antonio Cuadrado:* calcified brucellar abscess (brucelloma).

*Clinical diagnosis:* brucellar hepatic abscess.

*Diagnostic test:* serum agglutination tests for the detection of *Brucella* were performed, as well as Coombs' test for *Brucella mellitensis* and Rose Bengal stain. Agglutination tests were positive at 1:160, Coombs' test was positive at 1:1280, and Rose Bengal was also positive.

## DISCUSSION

A pathologist from "Hospital Universitario de Galdácano". Brucellar abscess pathology is characterized by the presence of granulomas with a caseous necrotic center and a perinecrotic ring of epithelioid cells, together with a predominantly mononuclear infiltrate including lymphocytes, plasma cells, and giant multinucleated cells, as well as fibroblasts and fibrous tissue (22). A single major calcification or multiple small confluent calcifications have been described in up to 71% of patients, and the presence of calcifications has been associated with prolonged disease. Our case report is consistent with some of the discussed characteristics, as is the case with the mononuclear infiltrate and calcium deposition. Possibly, the collected sample was not significant enough to include more florid changes (i. e., granulomas).

*Dr. Fernando Pons.* What is the role played by microbiologic and serologic diagnostic modalities in the diagnosis of this condition? And what about radiography? In summary, what is diagnosis based upon?

*Dr. J. Cabriada.* Diagnosis is reached in most cases based on clinical and radiographic manifestations, and on positive *Brucella* serology, since cultures are uncommon in prolonged cases (21,22). However, these organisms grow slowly and may be usually detected between the second and third incubation weeks, and this is why cultures must be kept for some 6 weeks before being deemed sterile. Classically, cultures in a biphasic (Ruiz-Castañeda) or biphasic modified medium have been recommended (23). Using

these techniques, cultures become positive in 7 to 21 days on average, but they may take up to 35 days. Biphasic media, however, are not routinely used by laboratories, many of which rely on automated culture systems. This is why suspected brucellosis should be reported to laboratories, so that they may keep cultures in appropriate media for an adequate period of time. On the other hand, the frequency of positive blood cultures decreases in prolonged, insidious cases (24). Most serologic studies in the diagnosis of brucellosis are based on the antibody detection; test tube hemagglutination, complement fixation, Rose Bengal or fast agglutination, anti-*Brucella* Coombs' test, and ELISA stand out (23). The most widely used test is serum agglutination, which exhibits a good correlation with Rose Bengal. Overall, a single titer > 1:160 in the presence of compatible disease is thought to support this diagnosis (23). The use of Coombs' test is a relevant supplementary contribution to serum agglutination, and a systematic approach with both tests is recommended. A titer equal to or greater than 1/160 is usually significant. If both tests are properly performed and yield negative results, the disease may be almost safely ruled out (24). Quantifying anti-*Brucella* Igs is possible using ELISA, and this provides a much greater insight into antibody development all along the disease. IgA, IgG and IgM all have a good correlation with serum agglutination, and IgM is most deeply involved during the initial months (24). In contrast with IgM, other Ig titers remain high for a long time, particularly IgG titers, which remain positive for 2-3 years on average. An increase in IgG and to a lesser extent IgA may be identified using ELISA and Coombs' testing, or serum agglutination in one fourth of case, when relapse occurs. Prolonged high serologic titers call for careful assessment. In many cases they are associated with an initial serologic titer above normal that has slowly decreased, or corresponds to a specific localization (24). ELISA has been recently used to quantify anti-cytoplasmic protein antibodies, which seemingly correlate to infection activity. Serologic studies (Rose Bengal, agglutinations, complement fixation, and Coombs' test) yield positive results in almost all patients with brucellar abscess, and these tests become later positive in initially negative cases (22). In the series by Sadiá Pérez et al. (2001), titers in correctly followed patients fell in parallel with definite clinical recovery, which was attained using an exclusively drug-based or interventionist therapy (drainage or surgery).

*Dr. Carlos Juanco.* Regarding radiographic findings, some series have reported usually single, irregular calcifications in the right hypochondrium on plain abdomen x-rays from up to 60% of patients (22). Radiographically, *Brucella*-induced liver abscesses are usually hypodense single masses with heterogeneous contents and irregular borders in the right hepatic lobe that exhibit single gross calcifications in both sonographic images and CT scans; their typical sonographic description is that of a centrally-calcified hypochoic lesion with acoustic shadowing (16,22). In fact, the presence of calcification at the abscess center is a common fact, particularly in prolonged cases; hence, such calcification should alert on the possibility of brucellar abscess (22). In this sense ultrasonography, CT and magnetic resonance

imaging provide significant diagnostic information (21). Lesions vary in size (3-10 cm). Occasionally, they are multiple and are associated with splenic abscess or calcification.

*Dr. Benito de las Heras.* How was the patient treated and followed? Has radiographic follow-up been considered after treatment? Any serologic monitoring?

*Dr. J. Cabriada.* Conservative therapy was initially administered using two combined antibiotics: doxycillin (100 mg/12 hours) and rifampicin (600 mg/día) for 3 months, a combination used in a number of successful treatments that has been suggested as initial therapy (22). In our patient, the outcome was favorable, and fever as well as general symptoms disappeared in 15 to 30 days. Radiographic follow-up at 6 months after treatment onset demonstrated no abscess and a persistent central calcification, an outcome similar to that described in other series (22). Serologic titers gradually decreased in a significant way.

*Dr. Victor Orive.* Are there any other therapeutic alternatives?

*Dr. Javier Crespo.* Optionally, streptomycin could be used instead of rifampicin. Puncture-drainage can also be performed with diagnostic and therapeutic aims. If the patient's outcome does not get any better in a prudential time of, say, 4 to 6 weeks, or if it worsens during treatment, or if symptoms return after therapy is discontinued, abscess evacuation should be considered using either open surgery or puncturing under the guidance of an imaging modality, the latter option being more reasonable as it is less aggressive (22). Anyway, antibiotic therapy should be continued for an undetermined period of time that might well oscillate from 2 to 3 months.

## REFERENCES

1. Kew MC. Hepatic tumors and cysts. En: Feldman M, Scharchmidt BF y Sleisenger MH, eds. Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. p. 1364-87.
2. Cacho Acosta G, Lledó Navarro JL, González Martín JA, et al. Protocolo diagnóstico de la lesión ocupante de espacio hepática. *Medicine* 2000; 8 (12): 644-6.
3. Scully RE, Mark EJ, McNeely W, et al. A 32-year-old woman was admitted to the hospital because of left subcostal pain, bouts of fever, and a mass in the left hepatic lobe. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1996; 334: 176-82.
4. Sherlock S, Dooley J. Malignant liver tumours. En: Sherlock S, Dooley J, eds. Diseases of the liver and biliary system. 11<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Science, 2002. p. 537-61.
5. Wu MS, Lin JT, Yang PM, et al. Hepatic lymphoma mimicking liver abscess: report of a case and review of the literature. *J Formos Med Assoc* 1993; 92: 263-6.
6. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, et al. A 22-year-old man was admitted to the hospital because of a hepatic mass. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 2000; 343: 1553-60.
7. Thiele DL, Eigenbrodt EH. Hepatic manifestations of systemic disease and other disorders of the liver. En: Feldman M, Scharchmidt BF, Sleisenger MH, eds. Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998. p. 1388-403.
8. Bruix J, Llovet M, Bru C. Carcinoma hepatocelular y otros tumores hepáticos primarios. En: Berenguer J, Bruguera M, García-Bengoechea M, Rodrigo L, eds. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares 2<sup>a</sup> ed. Madrid: Elba, 2000. p. 247-55.
9. Xiol X. Estudio del nódulo hepático aislado. *Gastroenterología y hepatología continuada* 2003; 2 (4).
10. Martín L, Rodríguez C, Corroero F. Tumores hepáticos benignos. En:

- Berenguer J, Bruguera M, García-Bengoechea M, Rodrigo L, eds. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. 2ª ed. Madrid: Elba, 2000. p. 239-45.
11. Sherlock S, Dooley J. Nodules and benign liver lesions. En: Sherlock S, Dooley J, eds. Diseases of the liver and biliary system. 11ª ed. Oxford: Blackwell Science, 2002. p. 527-35.
  12. Chung RT, Friedman LS. Liver abscess and bacterial, parasitic, fungal, and granulomatous liver disease. En: Feldman M, Scharchmidt BF, Sleisenger MH, eds. Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998. p. 1170-88.
  13. Sherlock S, Dooley J. The liver in infections. En: Sherlock S, Dooley J, eds. Diseases of the liver and biliary system. 11ª ed. Oxford: Blackwell Science, 2002. p. 495-526.
  14. Alfonso V, Rayón M. Granulomatosis hepática e infecciones hepáticas no víricas. En: Berenguer J, eds. Gastroenterología y hepatología. 2ª ed. Barcelona: Doyma Libros, 1994. p. 752-7.
  15. Saini S. Imaging of the hepatobiliary tract. N Engl J Med 1997; 336 (26): 1889-94.
  16. Cosme A, Barrio J, Ojeda E, et al. Sonographic findings in Brucellar hepatic abscess. J Clin Ultrasound 2001; 29 (2): 109-11.
  17. Maroto N, Ponce M. Tuberculosis y aparato digestivo. Gastroenterol Hepatol 2003; 26 (1): 34-41.
  18. Hidalgo M, Castillo MJ, Eymar JL. Hidatidosis hepática. Abscesos hepáticos. En: Berenguer J, Bruguera M, García-Bengoechea M, Rodrigo L, eds. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. 2ª ed. Madrid: Elba, 2000. p. 301-10.
  19. Martín J, Berenguer J. Hidatidosis y fasciolosis hepáticas. En: Berenguer J, ed. Gastroenterología y hepatología. 2ª ed. Barcelona: Doyma Libros, 1994. p. 794-803.
  20. Cervantes F, Bruguera M, Carbonell J, et al. Liver disease in brucellosis. A clinical and pathological study of 40 cases. Postgrad Med J 1982; 58: 346-50.
  21. Sisteron O, Souci J, Chevallier P, et al. Hepatic abscess caused by Brucella: US, CT and MRI findings. Case report and review of the literature. J Clin Imaging 2002; 26: 414-7.
  22. Sadia Pérez D, Cea-Calvo L, Aguado García JM, et al. Absceso hepático por Brucella. Descripción de un caso y revisión de la literatura. Rev Clin Esp 2001; 201: 322-6.
  23. Everett ED. Brucellosis. UpToDate, 2001. Disponible en: www.uptodate.com. (800)998-6374. (781) 237-4788.
  24. Ariza J. Brucellosis. En: Ferreras P, Rozman C, ed. Medicina Interna. 14ª ed. Madrid: Harcourt, 2000. p. 2610-5.

## Fiebre, dolor en hipocondrio derecho y masa hepática con calcificación central

A. Cuadrado, J. Crespo, J. Cabriada y F. Pons-Romero

*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander*

### CASO CLÍNICO

Mujer de 59 años de edad que consulta por un cuadro de dos meses de evolución consistente en dolor sordo y continuo en hipocondrio derecho, no relacionado con la ingestión de alimentos ni con los movimientos, acompañado de pérdida de 4 kg de peso; cuatro días antes de su ingreso, el dolor había aumentado de intensidad acompañándose de fiebre (vespertina) de hasta 38,5 °C. No refiere antecedentes epidemiológicos o familiares de interés ni hábitos tóxicos. En los antecedentes personales únicamente destacaba el diagnóstico, tres años antes, de una hipercolesterolemia leve controlada con tratamiento dietético sin estar tomando en el momento del ingreso ningún tipo de medicación. En la anamnesis no existía otra sintomatología acompañante. La exploración física puso de manifiesto una presión arterial de 120/80 mmHg, frecuencia cardíaca 80 ppm y temperatura

axilar 36,6 °C. Existía una discreta palidez cutánea sin una marcada afectación del estado general y no se encontraron adenopatías a la palpación. La exploración del aparato cardio-circulatorio, respiratorio, neurológico y locomotor fue normal encontrando como únicos hallazgos positivos en la exploración abdominal la existencia de dolor a la palpación en hipocondrio derecho sin datos de peritonismo y hepatomegalia de bordes lisos, sensible a la palpación, de aproximadamente 5 cm bajo el reborde costal, principalmente a expensas del lóbulo hepático derecho sin soplos.

Entre los parámetros analíticos destacan: velocidad de sedimentación globular (VSG) 57 mm/h, hematíes 3,78 x 10<sup>12</sup>/l, hemoglobina 11,5 g/dl, hematocrito 35,4%, con volumen corpuscular medio de 80 fl, sideremia 13 µg/dl, ferritina 47 ng/ml e índice de saturación de transferrina 6%. Tanto el recuento como el diferencial de leucocitos, la cifra de plaquetas y la actividad de protrombina eran normales. La paciente presentaba una discreta alteración de las pruebas de función hepáticas consistente en GOT 58 U/l, GPT 44 U/l, GGT 78 U/l y fosfatasa alcalina 157 U/l, siendo normales la glucemia, creatinina, urea, ácido úrico, sodio, potasio, calcio total, bilirrubina total, lactatodeshidrogenasa, colesterol, ce-

Caso clínico cerrado. Conferencia clínico-patológica. Servicios de Aparato Digestivo de los hospitales: Universitario Marqués de Valdecilla (Santander), Basurto (Bilbao) y Galdácano (Vizcaya)

rueloplasmina, alfa-1-antitripsina, triglicéridos y proteínas totales. El sedimento de orina era normal al igual que la radiografía posteroanterior de tórax y de abdomen y el electrocardiograma (ECG). Tanto el antígeno de superficie para el virus de la hepatitis B, como los anticuerpos frente a los virus de la hepatitis A y C y el virus de la inmunodeficiencia humana fueron negativos. Las serologías de hidatidosis, ameba, sífilis y citomegalovirus fueron negativas y los hemocultivos seriados estériles. Los anticuerpos circulantes (antimúsculo liso, antimitocondriales y antinucleares) fueron negativos, la concentración de alfa-fetoproteína, del antígeno carcinoembrionario (CEA) y del CA 19.9 fueron asimismo, normales.

La ecografía abdominal reveló una lesión hipoecoica sólida que presentaba una calcificación central, situada en lóbulo hepático derecho, de 7 cm de diámetro mayor. En la tomografía axial computerizada (TAC) se confirmaron los hallazgos ecográficos. Finalmente se realizó una PAAF (punción-aspiración con aguja fina) de la lesión que mostró la presencia de un infiltrado de predominio mononuclear con alguna célula plasmática y fibroblastos, así como la existencia de depósitos de calcio. No se aisló ningún germen en el cultivo convencional de la muestra enviada a microbiología.

Se practicó una exploración diagnóstica.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

*Dr. Antonio Cuadrado.* En resumen, se trata de una mujer de 59 años de edad sin antecedentes personales de interés que presenta un cuadro subagudo caracterizado por dolor en hipocondrio derecho y fiebre asociado a colestasis disociada. Las exploraciones de imagen ponen de manifiesto la existencia de una lesión ocupante de espacio en el lóbulo hepático derecho. Ante estos datos, nos planteamos el diagnóstico diferencial de una masa hepática en el contexto de un paciente con un proceso subagudo-crónico en el que el hallazgo de una calcificación central en la ecografía/TAC puede considerarse un signo "guía". En este sentido y antes de proseguir, sería conveniente que se revisaran los hallazgos radiológicos.

*Dr. Carlos Juanco.* La ecografía abdominal reveló una lesión hipoecoica sólida que presentaba una zona central hiperecoica con refuerzo acústico posterior situada en lóbulo hepático derecho, de 7 cm de diámetro mayor. Las características ecográficas sugieren una masa sólida calcificada en su centro; el resto del parénquima hepático era normal. En la TAC se observa una lesión hipointensa y heterogénea con una calcificación central. Es importante destacar la ausencia de hipervascularización del área afectada, la existencia de un parénquima hepático adyacente respetado y la presencia de una calcificación central.

*Dr. Antonio Cuadrado.* En este contexto, el diagnóstico diferencial de una masa hepática debe incluir la posibilidad de una lesión tumoral primaria benigna, maligna, tumores metastásicos, linfomas, lesiones pseudotumorales y lesiones no tumorales. El hecho de tratarse de una lesión sólida, descarta la existencia de una formación quística. Por otra parte,

la existencia de una calcificación hepática es un proceso relativamente infrecuente que puede deberse a tumores benignos, malignos y a lesiones inflamatorias o infecciosas, de manera que existen más de 100 causas potenciales de calcificación, siendo la inmensa mayoría de ellas raras o excepcionales. Todo ello añade dificultad al diagnóstico diferencial. En las tablas I-III se exponen las distintas entidades implicadas en el diagnóstico diferencial de una masa hepática, haciendo especial énfasis en aquellas en las que está descrita su presentación con calcio.

**Tabla I. Diagnóstico diferencial de masa hepática: tumores**

| <i>Tumores malignos</i>                              | <i>Calcificados</i>                                  |
|--|--|
| <i>Epiteliales</i>                                   |  |
| Hepatoma   | Hepatoma   |
| Fibrolamelar   | Fibrolamelar   |
| Colangiocarcinoma                                    | Colangiocarcinoma                                    |
| <i>Mesenquimales</i>                                 |  |
| Hemangiendotelioma epitelioide                       | Hemangiendotelioma epitelioide                       |
| Sarcoma indiferenciado                               | Sarcoma indiferenciado                               |
| Otros sarcomas                                       | Otros sarcomas                                       |
| <i>Tumores benignos</i>                              |  |
| <i>Epiteliales</i>                                   |  |
| Adenoma hepatocelular                                | Adenoma hepatocelular                                |
| Adenoma biliar                                       | Adenoma biliar                                       |
| Tumor carcinoide                                     | Tumor carcinoide                                     |
| <i>Mesenquimales</i>                                 |  |
| Hemangioma cavernoso                                 | Hemangioma cavernoso                                 |
| Hemangiendotelioma                                   | Hemangiendotelioma                                   |
| Fibroma / lipoma / leiomioma / mixoma / mesenquimoma | Fibroma / lipoma / leiomioma / mixoma / mesenquimoma |

**Tabla II. Diagnóstico diferencial de masa hepática: tumores**

| <i>Tumores mixtos y otros tumores</i>           | <i>Calcificados</i>             |
|---|---------------------------------|
| <i>Benignos</i>                                 |                                 |
| Teratoma  | Teratoma                        |
| <i>Metastásicos</i>                             |                                 |
| Adenocarcinoma de colon y recto (más frecuente) | Tumores metastásicos            |
| Tumores estromales: leiomiocarcinoma            |                                 |
| Tumores endocrinos pancreáticos                 |                                 |
| Osteosarcoma                                    |                                 |
| Melanoma maligno                                |                                 |
| Cistoadenocarcinoma ovárico                     |                                 |
| Linfoma Hodking                                 |                                 |
| Mesotelioma                                     |                                 |
| Neuroblastoma                                   |                                 |
| Cáncer de mama                                  |                                 |
| Carcinoma renal                                 |                                 |
| Carcinoma pulmonar (microcítico)                |                                 |
| Tumor testicular                                |                                 |
| Carcinoma medular del tiroides                  |                                 |
| Tumor adrenal                                   |                                 |
| Mieloma   |                                 |
| <i>Linfomas</i>                                 |                                 |
| Linfoma / enfermedad de Hodking                 | Linfoma / enfermedad de Hodking |
| <i>Otros tumores malignos</i>                   |                                 |
| Hepatoblastoma                                  | Hepatoblastoma                  |
| Tumor mixto hepático                            | Tumor mixto hepático            |
| Carcinosarcoma                                  | Carcinosarcoma                  |

**Tabla III. Diagnóstico diferencial de masa hepática: lesiones pseudotumorales y no tumorales**

|  | Calcificados                     |
|--|----------------------------------|
| <i>Lesiones pseudotumorales</i>                                      |                                  |
| Hiperplasia nodular focal  | Hiperplasia nodular focal        |
| Hiperplasia nodular regenerativa                                     |                                  |
| Hamartoma mesenquimal  | Hamartoma mesenquimal            |
| Microhamartoma   |                                  |
| Pseudotumor inflamatorio   | Pseudotumor (excepcional)        |
| Degeneración grasa zonal   |                                  |
| <i>Lesiones no tumorales</i>   |                                  |
| Infecciones:   | Infecciones                      |
| Tuberculosis   |                                  |
| Sífilis (secundaria / terciaria)                                     |                                  |
| Brucelosis   |                                  |
| Absceso piógeno (enfermedad granulomatosa crónica)                   |                                  |
| Absceso amebiano ("viejo")   |                                  |
| Enfermedad hidatídica  |                                  |
| Infección intrauterina (toxoplasma, herpes simple, <i>cosackie</i> ) |                                  |
| Infección intrauterina   |                                  |
| Esquistosomiasis   |                                  |
| Fasciola hepática (otros, filaria)                                   |                                  |
| Candidiasis  |                                  |
| Otras micosis: histoplasmosis, coccidiomicosis                       |                                  |
| Vascular   | Vascular                         |
|  | Aneurisma de la arteria hepática |
|  | Trombosis portal                 |
|  | Hematoma                         |
| Miscelánea:  |                                  |
| Cálculo intrahepático  |                                  |
| Posteclampsia  |                                  |
| Nódulos de regeneración en cirróticos                                |                                  |
| Quiste congénito   |                                  |

Ante un cuadro como el expuesto en el que destacan un síndrome general y una masa hepática, uno de los diagnósticos que se deben descartar es la existencia de un tumor. Ante esta hipótesis es muy importante saber si existe una hepatopatía de base, ya que en el caso de existir una hepatopatía crónica conocida o una cirrosis establecida, el tumor primario maligno más frecuente es el hepatocarcinoma (HCC). En este caso, es altamente improbable este diagnóstico si tenemos en cuenta la ausencia de antecedentes o de alteraciones clínicas o bioquímicas que lo apoyen. Por otra parte, la posibilidad de aparición de un HCC sobre un hígado no cirrótico es muy baja en nuestro medio. No obstante, el carcinoma fibrolamelar hepático, variante del HCC que generalmente asienta sobre un hígado no cirrótico, puede presentarse como una masa abdominal, en ocasiones dolorosa y que puede presentar calcificaciones (centrales) en un tercio de los casos (1,2); además, el tumor se puede infectar de forma secundaria, originando fiebre de forma episódica tal y como ocurre en nuestro caso (3). En cualquier caso, se trata de un tumor de relativa escasa frecuencia (6-25% de todos los HCC), que se da en pacientes jóvenes, entre 20-40 años (a diferencia de nuestra paciente), generalmente mujeres, y cuyas características histológicas no coinciden con las obtenidas en la PAAF. Otros tumores malignos primarios a considerar son principalmente el colangiocarcinoma periférico, el angiosarcoma y el linfoma hepático primario. Res-

pecto al primero, un tumor glandular procedente de los conductos biliares intrahepáticos, se asocia con frecuencia con un déficit de alfa-1-antitripsina, fibrosis hepática congénita, enfermedad de Caroli, colangitis esclerosante, exposición al dióxido de toridio (Thorotrast) o a la infestación por *Clonorchis sinensis* y afecta a personas mayores, cursando frecuentemente con ictericia prominente (4). Ninguna de estas características se da en nuestro caso lo que hace descartar el diagnóstico con gran probabilidad. De forma similar se descarta razonablemente el diagnóstico de angiosarcoma o hemangioendotelioma maligno, el tumor maligno mesenquimal más frecuente del hígado; se trata de un tumor de elevada malignidad, muy raro, hipervascular y que se presenta en pacientes de avanzada edad, está asociado a la exposición al Thorotrast, arsénico, cloruro de polivinilo y esteroides anabolizantes, pudiendo complicar una neurofibromatosis (1,3). La ausencia de factores epidemiológicos compatibles, datos de fallo hepático progresivo con ictericia, mayor quebrantamiento del estado general y datos radiológicos (generalmente múltiples defectos) o anatomopatológicos compatibles, desestiman el diagnóstico. Por otra parte, el linfoma primitivo hepático, variante inusual de linfoma, predominantemente de células B, puede mimetizar un absceso hepático, habiéndose descrito algún caso de pacientes con una masa hepática, dolor y fiebre episódica produciendo una imagen hipodensa en el TAC (3,5). Un linfoma no Hodgkin primario hepático es infrecuente, casi siempre agresivo y que generalmente se manifiesta en el TAC como lesiones múltiples de baja densidad (6). Por otra parte, una afectación primaria hepática por una enfermedad de Hodgkin es infrecuente y generalmente presenta un patrón infiltrativo con múltiples lesiones (ocasionalmente únicas) bien definidas, grandes y de baja densidad, a diferencia de lo descrito en nuestra paciente (6,7). Otros tumores malignos se descartan de entrada por diferentes motivos: hemangioendotelioma epiteliode (raro tumor mesenquimal que habitualmente se presenta como una lesión multinodular que afecta difusamente a todo el hígado), hepatoblastoma (excepcional después del tercer año de vida, alfafetoproteína elevada en el 90% de los casos), sarcoma indiferenciado (extremadamente raro, afectación generalmente infantil, muy agresivo con supervivencias inferiores a 2 meses, histología característica) (4,8). Las metástasis hepáticas son los tumores malignos más frecuentes en el hígado, siendo aproximadamente 30 veces más frecuentes que los tumores primarios. Los adenocarcinomas gástrico, colónico y pancreático suponen más del 40% de los casos de metástasis hepática, siendo el cáncer colorrectal la causa más frecuente de metástasis hepática (2,6). Un patrón de colestasis disociada como la que nos ocupa puede ser compatible con una invasión metastásica; por otra parte, puede aparecer calcificación, por ejemplo en tumores de colon, mama, tiroides y broncopulmonares (4). Sin embargo, la ausencia de sospecha de una neoplasia extrahepática primaria, la presencia de una lesión única en lugar de múltiples lesiones y la existencia de una lesión ecográficamente hipocóica, hacen desestimar esta opción (1,3).

Dentro del estudio de un nódulo sólido en paciente sin hepatopatía ni neoplasia es necesario plantear el diagnóstico

diferencial con tumoraciones hepáticas benignas y otras lesiones pseudotumorales (9). Los nódulos sólidos son más frecuentes en mujeres jóvenes y, si no existe una hepatopatía asociada, la lesión generalmente es benigna. Los hemangiomas constituyen la lesión hepática focal benigna más frecuente observándose hasta en un 4-7% de los pacientes adultos (2,9). Las pruebas de función hepática son normales y es muy raro que ocasionen síntomas salvo complicación local; por otra parte, la ultrasonografía muestra la lesión como una masa hiperecogénica homogénea con leve refuerzo acústico posterior y el TAC muestra una masa hipodensa que se rellena de contraste, de forma globular, desde la periferia hasta el centro (2). Ninguna de estas características coincide con las descritas en nuestro caso. La hiperplasia nodular focal es una lesión poco frecuente que se observa entre la tercera y quinta décadas de la vida y es 7-8 veces más frecuente en mujeres; prácticamente siempre es asintomática, incluso los de gran tamaño, pues no se necrosan, ni sangran, ni se rompen espontáneamente (10). La lesión observada en el TAC o la ecografía no es característica aunque puede presentar una cicatriz central. Por otra parte, el adenoma hepático es una lesión rara que afecta fundamentalmente a mujeres en edad fértil y que sólo aparece en grupos de riesgo (mujeres tratadas con anticonceptivos y excepcionalmente en varones que toman anabolizantes o en pacientes con enfermedad de depósito de glucógeno) (9).

Otras lesiones benignas pseudotumorales incluyen, por ejemplo, la hiperplasia nodular regenerativa, una entidad encontrada con relativa frecuencia en las autopsias caracterizada por una nodularidad que afecta difusamente al hígado, sin componente fibrótico y que en el 80% de los casos se halla asociada a otra enfermedad, de forma más común a la artritis reumatoide y al síndrome de Felty, pero también se observa asociada a síndromes mieloproliferativos, de hiper-viscosidad, en el hígado trasplantado y como reacción a fármacos, especialmente a los esteroides anabolizantes y fármacos citotóxicos (11). El pseudotumor inflamatorio es una entidad rara que puede ser confundida con un tumor. Se da especialmente en hombres jóvenes quienes presentan fiebre intermitente, dolor abdominal, ictericia, vómitos y diarrea. En aproximadamente el 50% se presentan con leucocitosis, aumento de la VSG e hiperglobulinemia policlonal. Teniendo en cuenta las características epidemiológicas y clínicas anteriormente expuestas cualquiera de estas dos entidades quedan razonablemente descartadas.

Las alteraciones vasculares como un hematoma, una trombosis portal o un aneurisma de la arteria hepática pueden cursar como lesiones focales e incluso se pueden calcificar; no obstante, su reconocimiento radiológico es bastante sencillo.

Entre las causas no tumorales de masa hepática tienen especial importancia las infecciones (Tabla III), siendo el absceso piogénico su representante más característico. Las infecciones de la vía biliar constituyen la etiología más frecuente, ocurriendo la mayoría de los casos en pacientes de edad avanzada con una enfermedad subyacente del tracto biliar. En otras ocasiones tienen un origen portal, arterial o por contigüidad. No se reconoce una etiología primaria hasta en el 50% de los casos (12). Clínicamente suelen presen-

tarse de forma insidiosa con un síndrome febril, malestar general y dolor sordo en hipocondrio derecho de semanas o meses de evolución. En la exploración física puede haber hepatomegalia sensible; la ictericia, ascitis, esplenomegalia y otros datos de hipertensión portal son poco frecuentes. En la analítica es frecuente encontrar anemia, leucocitosis con neutrofilia, aumento de la VSG y elevación de la FA y la GGT, con menos frecuencia de la bilirrubina y ligera de transaminasas; los hemocultivos pueden identificar el organismo causal hasta en el 50% de los casos. La ecografía es el método inicial de diagnóstico pudiendo detectar lesiones de hasta 1 cm de diámetro (13,14). El material aspirado bajo control ecográfico es positivo en el 90% de los casos. El TAC con contraste presenta una mayor sensibilidad en la detección de abscesos pequeños, colecciones extrahepáticas, aire y calcificaciones (15). Los abscesos hepáticos generalmente aparecen hipodensos en el TAC pudiendo presentar un halo que capta contraste en hasta el 20% (12). El cuadro clínico-analítico-radiológico es compatible con un absceso hepático, sin evidencia de causa primaria y con análisis microbiológico negativo tanto del aspirado obtenido mediante ecografía como de los hemocultivos; además, la calcificación central sugiere un proceso antiguo (16). Todo ello hace pensar en la posibilidad de un absceso por un germen no habitual.

Tanto en la tuberculosis miliar (con más frecuencia) como en las formas biliares de tuberculosis se puede producir una afectación hepática por dicho germen. Asimismo, se han descrito formas localizadas (17). La primera forma parte de una afectación generalizada y es consecuencia de una diseminación hematológica de la micobacteria a través de la arteria hepática. Puede afectar de forma difusa al hígado o presentar estas lesiones focales en forma de tubérculos o abscesos. Generalmente cursa de forma asintomática y es muy difícil de diagnosticar (17). En la forma local, el hígado es el único órgano afectado del organismo, siendo esta forma poco prevalente en la práctica clínica. Se puede presentar en forma de nódulos únicos o múltiples, llamados tuberculomas, y el absceso hepático tuberculoso. El absceso representa la degeneración caseosa del tuberculoma, albergando abundantes bacilos ácido alcohol-resistentes en su interior. Puede existir la calcificación de los tuberculomas. La forma hepatobiliar es la menos frecuente. Clínicamente se presenta como dolor en hipocondrio derecho, fiebre y cuadro constitucional, pudiendo desarrollarse cuadros de colangitis. Destacan la hepatomegalia dolorosa y una colestasis disociada con gran aumento de la FA. El diagnóstico es difícil; es preciso obtener una biopsia para realizar el estudio histológico y microbiológico de la lesión, efectuando tanto cultivo convencional como reacción en cadena de la polimerasa. La prueba de la tuberculina no fue realizada en este caso aunque solamente es un indicador de infección y no de enfermedad activa. Aunque clínica y radiológicamente puede ser compatible con la existencia de un absceso tuberculoso, creemos que no se trata de esta entidad si tenemos en cuenta su escasa frecuencia, la ausencia de datos que nos indiquen cualquier tipo de inmunosupresión subyacente (serología negativa para el VIH) y de antecedentes de contacto con pacientes con tuberculosis activa, la inexistencia de datos de

afectación extrahepática, la pobreza histológica y el cultivo negativo.

El hígado participa en todas las formas de sífilis y dado el aumento en la incidencia de la enfermedad y la variedad de las expresiones clínicas debe considerarse en el diagnóstico diferencial de enfermedad hepática de causa poco clara. La sífilis secundaria cursa con hepatitis entre el 1 y el 50%, produciéndose granulomas miliares coincidiendo con el rash maculopapular en palmas y plantas, así como linfadenopatías generalizadas en casi todos los pacientes. Los "gomos", que pueden ser únicos o múltiples y asientan generalmente en el lóbulo derecho, son las lesiones características de la afectación hepática de la sífilis terciaria. Esta rara afección cursa generalmente de forma asintomática, se acompaña de serología positiva y la anatomía patológica muestra una necrosis aséptica, granulomas y espiroquetas (13); por todo ello, descartamos la sífilis como diagnóstico.

El absceso amebiano es producido por la invasión del parénquima hepático vía portal desde el colon de los trofozoitos de *Entamoeba histolytica*. El diagnóstico se sospecha por el antecedente de un viaje a una zona endémica. Con mayor frecuencia que el piogénico se presenta de forma aguda como dolor bien localizado en hipocondrio derecho y fiebre que puede ser intermitente. Tanto la ictericia como los síntomas extradigestivos son infrecuentes. El antecedente de una diarrea sanguinolenta se describe en menos del 10% de los pacientes, pudiendo existir una latencia de años entre la infección intestinal y la hepática. Los hallazgos de laboratorio son superponibles a los expuestos en el absceso piógeno así como los estudios de imagen (12). Se localizan con mayor frecuencia en el lóbulo hepático derecho, cerca del diafragma y son generalmente únicos. Los tests serológicos convencionales no distinguen entre una infección aguda y una crónica por lo que se deben interpretar dentro del contexto clínico ya que pueden permanecer elevados durante años tras la recuperación o curación (13). No obstante, el absceso amebiano es improbable si el test es negativo. Por otra parte, el aspecto achocolatado del material obtenido en la punción del absceso, observándose en ocasiones el parásito, es típico. La ausencia de datos epidemiológicos compatibles, la negatividad de la serología practicada y la ausencia de un aspecto típico y de un cultivo positivo descartan razonablemente el diagnóstico de absceso amebiano.

Respecto a la hidatidosis hepática, esta zoonosis producida por el desarrollo de la larva del *Equinococcus granulosus*, de estimable prevalencia en el área mediterránea, puede cursar con fiebre y molestias abdominales poco específicas, aunque la mayoría de las veces la forma de presentación es como una masa abdominal asintomática o un agrandamiento asintomático del hígado hallado en una exploración rutinaria (18). Las herramientas fundamentales para el diagnóstico son la radiología y la serología. En la radiología simple se pueden detectar hasta en una cuarta parte de los infectados calcificaciones que simulan un anillo; la sensibilidad y la especificidad de la ultrasonografía y el TAC son altas para confirmar el diagnóstico, pudiendo demostrar desde un aspecto similar al quiste simple, hasta múltiples loculaciones, septos que corresponden a las vesículas hijas (2,12). La eosinofilia superior al 7% está presente en el 30% de los casos y,

en cuanto a las pruebas serológicas, aunque pueden existir falsos negativos, tanto el ELISA como la hemaglutinación indirecta se pueden utilizar para el diagnóstico con una sensibilidad del 90% (12). La hemaglutinación sería la prueba serológica más fiable para el diagnóstico, con una sensibilidad y especificidad del 90 y 95% respectivamente (19). La serología negativa, la ausencia de datos epidemiológicos y de eosinofilia así como una radiología que no evidencia el patrón típico, nos hacen descartar el diagnóstico.

Otra parasitosis poco frecuente que se relaciona con el consumo de plantas acuáticas como los berros, la cría de bovinos y el excursionismo, y que es endémica en algunas áreas del norte de España es la fasciolosis hepática (19). Se pueden observar granulomas hepáticos pero la existencia del antecedente epidemiológico, un cuadro clínico compatible con coledocolitiasis o colangitis, una eosinofilia marcada en ocasiones (puede llegar a significar el 80% de los leucocitos), los tests serológicos y el examen parasitológico de las heces u otros fluidos, ayudan a confirmar el diagnóstico (12).

La infestación por *Estrongiloides estercolaris* es frecuente en áreas tropicales y suele cursar de forma asintomática pudiendo ser sintomática en función de la carga infecciosa o el estado de inmunosupresión del huésped (12). La afectación hepática se manifiesta en forma de ictericia y de alteraciones colestásicas y el diagnóstico se basa en la identificación de larvas en las heces o en muestras de biopsia intestinal aunque también se dispone de tests serológicos.

Las infecciones fúngicas hepáticas se pueden presentar con fiebre, alteración de las pruebas hepáticas e imágenes radiológicas similares a las encontradas en nuestro caso; sin embargo, se dan en pacientes inmunocomprometidos al contrario de lo que ocurre en nuestra paciente.

La afectación hepática en la brucelosis es frecuente dada la afinidad de estos microorganismos por el sistema reticuloendotelial, apareciendo en la mitad de los casos. Con frecuencia, se produce un discreto aumento de transaminasas autolimitado durante la fase aguda, siendo el substrato histológico una hepatitis granulomatosa reactiva inespecífica (20). La producción de necrosis y supuración en forma de abscesos hepáticos (bruceloma o granuloma pseudotumoral necrotizante) únicos o múltiples se ha descrito en raras ocasiones con una incidencia del 0,2%, habiendo 40 casos descritos en la literatura desde el año 1904 hasta el 2002, gran parte de ellos en España. En estos casos, la afectación hepática de la brucelosis raramente es la primera en manifestarse, permaneciendo a menudo latente formando parte del estado de brucelosis crónica (21). En una revisión de 14 casos de absceso brucelar, la fiebre fue el síntoma más frecuente, presente en la totalidad de los pacientes (22); de duración variable (entre 5 días y 5 meses), acompañada en la mayoría de las ocasiones de sudoración profusa pero sin escalofríos ni tiritona, y que no cede con antitérmicos o antibióticos convencionales (22). En esta serie, en dos tercios de los pacientes presentaron dolor en el hipocondrio derecho, en general de evolución insidiosa y prolongada. Otros síntomas incluyen astenia, anorexia y pérdida de peso, hasta en un 67% (16). Puede existir hepatomegalia en un 67% de los pacientes. Desde el punto de vista analítico las alteraciones más

significativas consisten en un aumento de la VSG con valores mayores de 100 en el 50% de los casos y anemia normocítica y normocromica en la mitad de los pacientes, sin leucocitosis ni leucopenia, con una fórmula normal o con leve neutrofilia (22). En cuanto a las pruebas de función hepática, la alteración más frecuentemente descrita es la de un aumento en las enzimas de colestasis, con valores 4 ó 5 veces sobre la normalidad en el 50% de los casos, en general sin una elevación de la bilirrubina ni de las transaminasas. Las imágenes obtenidas por ecografía o TAC son características. Muestran una lesión pseudotumoral, con mayor frecuencia única, hipocóica e hipodensa, heterogénea y, en su centro, uno o varios depósitos de calcio (21). Los hallazgos del TAC muestran principalmente un área hipodensa y, con frecuencia, 1 o más formaciones saculares localizadas, una masa heterogénea y 1 o más calcificaciones (21). La existencia de calcificación(es) central(es) es muy frecuente, en especial en los casos de evolución prolongada, lo cual debe hacer sospechar la presencia de absceso por *Brucella* (22). Finalmente, el diagnóstico se ha establecido en la mayoría de los casos sobre la base de un cuadro clínico y radiológico compatible y una serología positiva para *Brucella*, ya que el cultivo del microorganismo en los casos de evolución larga no suele ser frecuente (22). Ante los hallazgos clínico-radiológicos descritos en nuestro caso, creemos que la prueba diagnóstica realizada fue la serología frente a *Brucella*.

*Diagnóstico del Dr. Antonio Cuadrado:* absceso brucelar calcificado (bruceloma).

*Diagnóstico clínico:* absceso hepático brucelar.

*Prueba diagnóstica:* se practicaron tests de seroaglutinación para *Brucella*, test de Coombs para *Brucella Mellitensis* y Rosa Bengala. El test de seroaglutinación fue positivo a título de 1:160, el test de Coombs fue positivo a un título de 1:1280 y el Rosa de Bengala fue, igualmente positivo.

## DISCUSIÓN

*Un patólogo del "Hospital Universitario Galdácano".* La anatomía patológica en el absceso brucelar se caracteriza por la presencia de granulomas con un centro de necrosis caseosa y un anillo perinecrotico de células epitelioides, junto a un infiltrado de predominio mononuclear, con linfocitos, células plasmáticas y células gigantes multinucleadas, así como fibroblastos y tejido fibroso (22). Se ha descrito hasta en un 71% de los casos la aparición de una calcificación única y grosera o en forma de pequeñas calcificaciones múltiples confluentes, relacionándose la presencia de calcificación con una evolución clínica más prolongada. Nuestro caso comparte alguna de las características expuestas como la presencia de un infiltrado mononuclear así como la aparición de calcio. Es posible que la muestra recogida no fuera suficientemente significativa como para haber recogido cambios más floridos (p. ej. granulomas).

*Dr. Fernando Pons.* ¿Qué papel juegan los métodos diagnósticos microbiológicos y serológicos en el diagnóstico de esta entidad?, ¿y la radiología? En resumen, ¿en qué se basa el diagnóstico?

*Dr. J. Cabriada.* El diagnóstico se establece en la mayo-

ría de los casos sobre la base de un cuadro clínico y radiológico compatible y una serología positiva para *Brucella*, ya que el cultivo del microorganismo en los casos de evolución larga no suele ser frecuente (21,22). No obstante, el crecimiento de estos microorganismos es lento y suelen detectarse entre la segunda y tercera semana de incubación, razón por la que deben mantenerse en torno a 6 semanas antes de considerar a los cultivos estériles. Clásicamente, se ha recomendado la realización de cultivos in medio bifásico (Ruiz-Castañeda) o alguna modificación de estos (23). Utilizando estas técnicas, los cultivos se hacen positivos generalmente entre 7 y 21 días aunque pueden tardar hasta 35 días. Sin embargo, los medios bifásicos no se utilizan de forma rutinaria en los laboratorios, muchos de los cuales utilizan sistemas de cultivo automatizados. Es por eso que, en caso de sospechar brucelosis, se debe comunicar al laboratorio para conservar los cultivos durante un tiempo prudencial y realizarlos en medios adecuados. Por otra parte, la frecuencia de hemocultivos positivos disminuye en los casos de curso solapado y de larga evolución (24). La mayoría de los estudios serológicos para el diagnóstico de la brucelosis están basados en la detección de anticuerpos; entre ellos destacan la seroaglutinación en tubo, la fijación del complemento, el Rosa de Bengala o aglutinación rápida, la prueba de Coombs anti-*Brucella* y el ELISA (23). La prueba más utilizada ha sido la seroaglutinación, que guarda una buena correlación con el Rosa de Bengala. En general, se considera que un único título > 1:160 en presencia de enfermedad compatible, apoya el diagnóstico (23). La aplicación de la prueba de Coombs representa una aportación complementaria importante a la seroaglutinación y se recomienda la práctica sistemática de las dos pruebas. Un título igual o superior a 1/160 suele ser significativo. La negatividad de ambas, cuando se realizan de forma correcta, descarta casi totalmente la enfermedad (24). Mediante el método ELISA es posible cuantificar las Ig anti-*Brucella*, lo que permite un conocimiento mucho más preciso del curso evolutivo de los anticuerpos a lo largo de la enfermedad. Tanto las IgA, IgG e IgM muestran una buena correlación con la seroaglutinación, siendo las IgM las que presentan una mayor implicación en los primeros meses (24); al contrario de las IgM, los títulos de las otras Ig persisten elevados durante largo tiempo, en particular los de IgG, que se mantienen positivos, por término medio durante 2-3 años. Cuando se produce una recaída de la enfermedad, suele apreciarse un incremento de las IgG y, en menor grado, de las IgA, detectado mediante ELISA y prueba de Coombs y, en una cuarta parte de los casos, mediante seroaglutinación. El mantenimiento de un título serológico elevado durante largo tiempo requiere una evaluación cuidadosa. En un gran número de casos ello se relaciona con un título serológico inicial también elevado que ha descendido lentamente, o corresponde a una localización específica de la enfermedad (24). Recientemente, se ha utilizado el método de ELISA para cuantificar los anticuerpos anti-proteína citoplasmática, que al parecer muestran una mayor correlación con la actividad de la infección. Los estudios serológicos utilizados (Rosa de Bengala, aglutinaciones, fijación del complemento y Coombs) muestran positividad con títulos elevados en la casi totalidad de los casos

de absceso brucelar y, en aquellos en que inicialmente es negativa la serología, esta se positiviza posteriormente (22). En la serie de Sadía Pérez y cols. (2001), en los casos correctamente seguidos los títulos descendieron de forma paralela a la recuperación clínica definitiva, conseguida con tratamiento exclusivamente farmacológico o intervencionista (drenaje o cirugía).

*Dr. Carlos Juanco.* En cuanto a los hallazgos radiológicos, en algunas series se han descrito calcificaciones en el hipocondrio derecho en la radiografía de abdomen simple hasta en un 60% de los pacientes, generalmente únicas e irregulares en cuanto a forma y tamaño (22). Radiológicamente, los abscesos hepáticos por *Brucella* son generalmente únicos, localizados en el lóbulo hepático derecho, hipodensos, de contenido heterogéneo y bordes irregulares, mostrando una calcificación central grosera tanto en la ecografía como en el TAC, siendo la descripción ecográfica típica la de una lesión hipoecoica con una calcificación central que emite una sombra acústica (16,22). De hecho, la presencia de una calcificación en el centro del absceso es frecuente, en especial en los casos de evolución más prolongada, por lo que su presencia debe hacer sospechar la posibilidad de absceso por *Brucella* (22). En este sentido, la ecografía, el TAC y la resonancia magnética aportan una información diagnóstica muy importante (21). La lesión varía en cuanto a su tamaño (3-10 cm). Ocasionalmente son múltiples y aparecen junto a abscesos o calcificaciones esplénicos.

*Dr. Benito de las Heras.* ¿Cuál ha sido el tratamiento y la evolución del caso tras el mismo?; ¿se han realizado contro-

les radiológicos tras el tratamiento?, ¿y controles serológicos?

*Dr. J. Cabriada.* El tratamiento inicial fue conservador, utilizando una combinación de 2 antibióticos, doxicilina a la dosis de 100 mg/ 12 horas y rifampicina (600 mg/día) durante 3 meses, combinación que ha sido utilizada en varios casos resueltos con éxito y que se ha propugnado como terapia inicial (22). En nuestro caso, la evolución fue favorable, desapareciendo la fiebre y la sintomatología general en un periodo entre los 15 y los 30 días. El seguimiento radiológico efectuado a los 6 meses del inicio del tratamiento mostró la desaparición de la lesión abscesificada con persistencia de la calcificación central, una evolución similar a la descrita en otras series (22). Los títulos serológicos han descendido progresivamente de forma significativa.

*Dr. Victor Orive.* ¿Qué otras alternativas terapéuticas existen?

*Dr. Javier Crespo.* Como alternativa podría emplearse estreptomicina en lugar de la rifampicina. La punción-drenaje puede realizarse también con fines diagnósticos y terapéuticos. Si el paciente no evolucionase favorablemente en un tiempo prudencial de 4 a 6 semanas, o empeorase durante el tratamiento, o si la clínica reapareciese tras la suspensión del mismo, debería plantearse la evacuación del absceso, bien mediante cirugía abierta o mediante punción guiada por técnicas de imagen, siendo la segunda opción quizá la más razonable por su menor agresividad (22). En todo caso, se debe continuar con el tratamiento antibiótico durante un tiempo no bien establecido, pero que podría oscilar entre 2 y 3 meses.