

Prise en charge de l'hyperplasie nodulaire focale hépatique: à propos de 29 cas.

Rajaonarivony T^{*1}, Raherinantennaina F¹, Rakotomena SD¹,
Rajaonanahary TMA¹, Rakoto Ratsimba HN¹, Saric J²



¹Service de Chirurgie Viscérale, HUIRA Ampefiloha, CHU Antananarivo Madagascar

²Service de Chirurgie Digestive et de Transplantation Hépatique, Hôpital St André, CHU de Bordeaux France

Résumé

Objectif: Partager nos expériences sur la prise en charge de l'hyperplasie nodulaire focale (HNF) tout en montrant les aspects diagnostique, thérapeutique et évolutif.

Patients et méthode: Tous les patients consultés depuis 2007 et jusqu'au mois de juin 2008 pour tumeurs bénignes du foie dans le Service de chirurgie digestive de l'hôpital Saint-André à Bordeaux ont été analysés rétrospectivement.

Résultats: Les 29 cas d'HNF colligés étaient observés chez les femmes âgées en moyenne de $36,24 \pm 9,64$ ans. Elle était significativement asymptomatique et révélée par des douleurs souvent banales respectivement dans 82,76% et 62,07% des cas ($p < 0,0001$). Les examens morphologiques (scanner, IRM, échographie sonovue) combinés et répétés permettait de poser le diagnostic à 100%. Sans traitement, les lésions restaient stables (72,41%), en régression (6,90%) ou en légère croissance (20,69%) pour une durée moyenne de surveillance de $22 \pm 17,56$ mois ($p < 0,0001$). La chirurgie a été indiquée dans 27,59% des cas ($n=8$) devant une HNF symptomatique ($n=5$) ou une croissance des tumeurs en zone difficile ($n=3$). Avec un temps moyen de recul de 14,62 mois, aucune mortalité ni récurrence ni complications nécessitant une réintervention n'ont été observées.

Conclusion: La surveillance par des examens radiographiques souvent combinés suffit en cas d'HNF asymptomatique. La chirurgie est nécessaire seulement si elle devient symptomatique ou devant la croissance régulière de la tumeur vers une zone difficilement accessible.

Mots clés: Diagnostic; Foie; Hyperplasie nodulaire focale; Traitement

Abstract

Titre en anglais: Management of hepatic focal nodular hyperplasia: report of 29 cases.

Aim: To share our experiences in management of focal nodular hyperplasia (FNH) as showing diagnosis, treatment and outcome aspects.

Patients and method: All patients consulted from 2007 to June 2008 for benign liver tumors in digestive surgery department of Saint-André hospital of Bordeaux were retrospectively analyzed.

Results: The 29 cases of FNH of liver collected has been observed in women with 36.24 ± 9.64 years mean age. It was significantly asymptomatic and revealed by simple pain in respectively 82.76% and 62.07% of cases ($p < 0.0001$). Combined and repeated imaging examinations (CT, MRI, ultrasound Sonovue) confirmed diagnosis in all cases. Without treatment, lesions were unchanged (72.41%), regressed (6.90%) or gradually developed (20.69%) for an average follow-up of 22 ± 17.56 months ($p < 0.0001$). Surgery was indicated in 27.59% of cases ($n = 8$) for symptomatic FNH ($n = 5$) or for tumors growing in difficult areas ($n = 3$). After median follow-up period of 14.62 months, no mortality, no recurrence or severe complications requiring reoperation have been observed.

Conclusion: Asymptomatic FNH of liver can be supervised safely with regular follow-up with combined imaging examinations. Surgery is required only when it becomes symptomatic or when lesion is progressing to inaccessible area.

Key words: Diagnosis; Liver; Focal nodular hyperplasia; Treatment

Introduction

L'hyperplasie nodulaire focale (HNF) est une pseudotumeur de nature bénigne, caractérisée par la présence d'une cicatrice centrale entourée d'une prolifération nodulaire d'hépatocytes normaux, au sein desquels se trouvent des canalicules biliaires [1]. Elle est souvent considérée comme une réponse hyperplasique du parenchyme hépatique à une malformation artérielle [2]. Sa fréquence serait selon certaines données autopsiques de 0,03% [3]. Mais elle constitue la lésion tumorale hépatique bénigne la plus fréquente après l'angiome et touche dans la majorité des cas les femmes [1]. Nous avons effectué cette étude rétrospective au sein du Service de chirurgie digestive de l'hôpital Saint André, CHU de Bordeaux, dans le but de partager nos expériences sur la prise en charge de l'HNF tout en montrant les aspects diagnostique, thérapeutique et évolutif.

Patients et méthode

Tous les patients consultés de janvier 2007 à juin 2008 pour tumeurs bénignes du foie dans le Service de chirurgie digestive de l'hôpital Saint-André de Bordeaux ont été analysés rétrospectivement. Nous avons exclu les patients aux dossiers incomplets, sans preuve histologique. A par-

tir de la liste des patients consultés pour tumeurs bénignes du foie, nous avons trié ceux présentant une HNF. Les paramètres étudiés étaient l'âge, le sexe, la date et les circonstances de découverte de l'HNF, la méthode contraceptive utilisée par les patientes, l'existence ou non de grossesse, la symptomatologie. Pour les données radiologiques, le type d'examen demandé, les caractéristiques, le siège, la taille, la croissance ou non de la tumeur lors de la surveillance, les éventuelles lésions associées ont été analysés. Et concernant les patients opérés, nous avons évalué les indications opératoires et les voies d'abord ainsi que le type d'intervention effectuée, les constatations peropératoires, les suites opératoires, les résultats de l'examen anatomopathologique, la durée d'hospitalisation et l'évolution. Aux environs du cinquième jour postopératoire, un scanner abdominal est obligatoirement demandé pour éliminer particulièrement la présence de collection. Un mois après la sortie du patient, une consultation est systématique pour contrôle et en même temps pour annoncer le résultat de l'examen anatomopathologique. Il s'agit d'une étude descriptive et analytique. Nous avons utilisé le logiciel R[®] version 2.9.0 pour l'analyse statistique. Nous avons utilisé le test Khi-2 pour les comparaisons de pourcentage avec ou sans la correction de Fisher. Les risques ont été évalués à partir du calcul de l'Odds Ratio (OR). Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et pour les variables quantitatives en

* Auteur correspondant

Adresse e-mail: rtianarivelo@gmail.com

¹ Adresse actuelle: Service de chirurgie Viscérale, HUIRA Ampefiloha, CHU Antananarivo, Madagascar

moyenne $\pm$ écart type. La différence était statistiquement significative lorsque $p < 0,05$.

Résultats

Nous avons colligé 29 cas (33,72%) d'HNF parmi les 86 patients consultés pour tumeurs hépatiques bénignes. L'âge de nos patientes, toutes de sexe féminin, variait de 17 ans à 56 ans avec une moyenne de $36,24 \pm 9,64$ ans. Dans 82,76% des cas, les HNF étaient asymptomatiques, mais 3 cas (10,34%), au début considérés comme asymptomatiques, deviennent symptomatiques respectivement après 8 mois, 60 mois et 62 mois d'évolution. Les douleurs abdominales banales (62,07%) sans rapports avec la tumeur nous amenaient à découvrir la tumeur (Tableau 1). L'évolution n'était pas influencée par la prise de produit contraceptif ($p=0,26$) (Tableau 2). Toutes les patientes bénéficiaient d'une échographie de débrouillage. Le diagnostic évoqué au début était soit un doute sur l'HNF soit un angiome soit un adénome dans 44,83% des cas. Mais avec les autres examens morphologiques combinés et répétés (scanner, IRM, échographie sonovue c'est-à-dire avec injection de produit de contraste), le diagnostic d'HNF était confirmé à 100% (Tableau 3). Lors des investigations d'imagerie, la taille et le nombre de la tumeur variaient respectivement de 9 à 110mm et de 1 à 12 et 30 lésions se localisaient dans le lobe droit contre 12 dans le lobe gauche. L'HNF s'associait à d'autres pathologies dans 48,28% des cas, notamment avec un angiome hépatique ($n=09$). L'élévation du gammaglutamyl transférase (γ -GT) était observée dans 51,72% des cas (Tableau 4). Sans traitement, la lésion restait stable (72,41%) après une durée moyenne de surveillance de $22 \pm 17,56$ mois. Pour les patients opérés ($n=8$), l'indication opératoire était posée devant une HNF symptomatique ($n=5$) ou la croissance du volume de la tumeur ($n=3$). Les formes volumineuses (Figure 1) nécessitant des gestes plus lourds ou plus compliqués tels qu'une hépatectomie majeure ou élargie ont été abordées par laparotomie sous-costale (62,50%). Aucune mortalité n'a été observée dans notre série mais des complications minimales ne nécessitant aucune réintervention étaient mentionnées ($n=2$).

Discussion

L'HNF a été décrite pour la première fois en 1956 par Edmondson. D'après les séries d'autopsie, elle représente environ 8% des tumeurs hépatiques primaires [4]. Mais nous avons observé un taux nettement supérieur à ce qui est décrit dans la littérature (33,72%). Elle se voit plus fréquemment chez les femmes dans 80 à 95% des cas avec un sexe ratio femme / homme de 6-8:1 [5]. L'incidence observée chez les hommes rapportée dans la plupart des séries est inférieure à 15% [6]. Aucun patient de sexe masculin n'a été observé dans notre série. Cette pathologie peut être retrouvée à tous les groupes d'âge (0 à 90 ans). Mais dans plus de 50% des cas, elle est rencontrée chez les patients âgés de 25 à 44 ans avec une moyenne de 32 ans, légèrement inférieure à celle observée dans notre série (36,24 ans) [7,8]. Nos résultats confirment le rôle controversé de la contraception orale et de la grossesse sur le développement et les complications de l'HNF ($p=0,497$) contrairement aux adénomes hépatiques. Par ailleurs, une étude italienne a conclu que le tabac serait un facteur de risque en induisant la prolifération cellulaire [9]. Joyner avaient rapporté aussi que la chimiothérapie et/ou la radiothérapie pourraient favoriser son développement [10]. La découverte de l'HNF se fait plus fréquemment par l'existence des douleurs banales sans rapport avec elle ou de douleurs gênantes (62,07%). Au total,

82,76% de nos patientes étaient asymptomatiques se concordant avec les données de la littérature (80 à 90%) [11]. La taille de l'HNF conditionne sa manifestation clinique; le diamètre moyen est de 7,6cm (6,2cm dans notre série) chez les patients symptomatiques contre 4,4cm (4,9 cm dans notre série) chez les patients asymptomatiques [12]. En cas de localisation multiple, le plus grand diamètre est souvent inférieur à 5cm mais peut être parfois supérieur à 10cm [13]. Le bilan hépatique ne joue aucun rôle dans le diagnostic. Néanmoins, l'élévation du gamma-glutamyl-transpeptidase (γ -GT) et des transaminases peut être observée. Ainsi, le γ -GT était élevé chez 15 de nos patientes (51,72%) et nous orientait à demander des examens morphologiques permettant de découvrir l'HNF. Nous supposons que l'augmentation du γ -GT est en relation directe avec l'HNF qui sécréterait ces enzymes. Elle ne traduit en rien une souffrance du reste du foie mais plutôt une cholestase intra-tumorale. Les marqueurs tumoraux sont souvent normaux mais nous les avons demandés pour éliminer les tumeurs malignes. Comme pour toutes les tumeurs bénignes du foie, l'HNF est généralement découverte de manière fortuite à l'occasion d'un examen échographique. Il n'est pas rare que le diagnostic soit erroné aux premiers examens d'imagerie. D'après notre étude, seulement 55,17% des cas étaient sans doute diagnostiqués comme HNF. En effet, nous avons confondu l'HNF avec un adénome ou un angiome. Plusieurs publications ont rapporté que la combinaison des investigations morphologiques peut poser le diagnostic chez 80% environ des patients [14]. Nous obtenions même un diagnostic à 100%. L'échographie, la tomодensitométrie, l'imagerie par résonance magnétique, la scintigraphie et l'angiographie sont les examens les plus demandés [7]. Mais l'IRM reste le gold standard avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 100% [6]. A part l'échographie standard, elle constituait l'examen morphologique le plus demandé dans notre étude (68,97%). L'échographie avec injection de produit de contraste (55,17%) est particulièrement intéressante pour les petites lésions car elle met en évidence un rehaussement radiaire typique, alors qu'aucune cicatrice centrale n'est retrouvée ni en tomодensitométrie ni en IRM [1]. L'association avec l'adénome hépatocellulaire, décrite rare (3,6% dans la littérature), était confirmée par nos résultats (3,44%) [15]. Elle peut s'associer aussi avec un carcinome hépatocellulaire fibrolamellaire qui représente selon certains auteurs l'homologue malin de l'HNF [16]. Cependant, aucune transformation maligne n'a été rapportée dans la littérature. Et cette association est décrite dans deux publications seulement [17]. D'autres auteurs décrivent une association à des anomalies vasculaires extra-hépatiques et l'HNF se manifeste alors dans le cadre d'une forme syndromique [18]. L'approche non chirurgicale est particulièrement indiquée pour les formes asymptomatiques puisque aucun cas de transformation maligne n'a été observé jusqu'à présent. Plus de la moitié des cas sont stables en échogénicité et en taille lors de la surveillance échographique. L'involution lésionnelle (supérieure à 10%) est mentionnée dans la littérature mais seul un cas de disparition complète a été décrit [19]. Il faut surveiller en même temps le caractère symptomatique ou non de la tumeur qui est en rapport direct avec sa taille. Dans notre étude, avec une moyenne de suivi de $22 \pm 17,56$ mois, nous avons observé une stabilité (72,41%), une régression (6,90%) et une légère croissance (20,69%) de la taille des lésions ($p < 0,0001$). La rupture spontanée est une autre complication à dépister même si d'éventualité rare car uniquement 5 cas sont décrits dans la littérature à ce jour [20]. Le traitement chirurgical est rarement indiqué. Ac-

	Nombre (taux)	p-value (khi-2)
Nombre des patients	29 (100%)	
Age (ans)	36,24 ± 9,64	
Sexe		
Féminin	29 (100%)	
Masculin	0 (0%)	
Contraception orale		<0,0001
Oui	25 (86,21%)	
Non	1 (3,45%)	
Non précisée	3 (10,34%)	
Grossesse		<0,0001
Oui	11 (37,93%)	
Non	2 (6,90%)	
Non précisée	16 (55,17%)	
Symptomatique		< 0,0001
Oui	2 (6,90%)	
Non	24 (82,76%)	
Non au début	3 (10,34%)	
Circonstances de découverte		<0,0001
Douleur	18 (62,07%)	
Asthénie	2 (6,90%)	
Trouble digestif banal	3 (10,34%)	
Gène fonctionnelle	1 (3,45%)	
Bilan d'extension mélanome	1 (3,45%)	
GGT élevé	2 (6,90%)	
Infection urinaire	1 (3,45%)	
Hépatite	1 (3,45%)	
Premier diagnostic		0,59
HNF	16 (55,17%)	
Autres (Doute, adénome, angiome)	13 (44,83%)	
Lésions associées		1
Sans lésions associées	15 (51,72%)	
Avec lésions associées	14 (48,28%)	
Traitement		0,001
Surveillance	21 (72,41%)	
Chirurgie	8 (27,59%)	
Durée de la surveillance (mois)	22 ± 17,56	
Evolution de la tumeur		<0,0001
Stable	21 (72,41%)	
Régression	2 (6,90%)	
Croissance	6 (20,69%)	
Indications chirurgicales		0,61
Croissance de la tumeur	3 / 8 (37,50%)	
HNF symptomatique	5 / 8 (62,50%)	
Abord chirurgical		0,61
Laparotomie	5 / 8 (62,50%)	
Coelioscopie	3 / 8 (37,50%)	
Suites opératoires		0,13
Simples	6 / 8 (75%)	
Complicquées	2 / 8 (25%)	

Tabl.1: Caractéristiques de la population d'étude et de la tumeur

Arrêt de la contraception	Evolution de la tumeur		OR (IC 95%)	p-value
	Croissance	Stable et régression		
Non	1	12	0,18 (0,002-2,81)	0,26
Oui	3	6		

Tabl.2: Evolution des tumeurs après arrêt ou non de la contraception

Imagerie médicale	Echographie	IRM	TDM	SONOVUE
Oui	29 (100%)	20 (68,97%)	11 (37,93%)	16 (55,17%)
Non	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,47%)	0 (0%)
Non précisée	0 (0%)	9 (31,03%)	17 (58,62%)	13 (44,83%)

Tabl.3: Examens morphologiques demandés

Examen biologique	γ-GT	AFP	ACE	Ca19-9
Normal	6 (20,69%)	11 (37,93%)	11 (37,93%)	10 (34,48%)
Elevé	15 (51,72%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Non précisé	8 (27,59%)	18 (62,07%)	18 (62,07%)	19 (65,52%)

Y-GT : gamma-glutamyl transférase ; AFP : alpha-fœto-protéine ; ACE : antigène carcino-embryonnaire

Tabl.4: Examens biologiques

tuellement, le nombre annuel de résections hépatiques pour HNF en France est inférieur à 100, représentant moins de 10% des HNF prises en charge dans les différents centres médico-chirurgicaux [21]. L'exérèse est uniquement nécessaire pour les formes symptomatiques (62,50% dans notre étude) ou devant un doute diagnos-

tique. Mais nous avons indiqué aussi la résection devant la croissance régulière de la tumeur (37,50%), particulièrement si son développement peut rendre plus difficile l'exérèse ultérieurement (segment I). La localisation périphérique de la tumeur (3 cas dans notre série) permet une résection par coelioscopie. Cette technique est indiquée aussi pour enlever les petites tumeurs et les HNF localisées loin des éléments dangereux. Elle est plus bénéfique en terme de perte sanguine en per-opératoire, de morbidité et de durée d'hospitalisation [22]. La laparotomie bi-sous-costale reste évidemment plus lourde. Nous avons réalisé une hépatectomie droite standard pour une HNF localisée au niveau du segment V. En per-opératoire la tumeur était impactée dans la bifurcation glissonnienne droite, donc une tumorectomie simple était impossible malgré une taille de 64mm. Pour le deuxième cas, la patiente présentait une HNF en croissance régulière, occupant la totalité du lobe de Spiegel et du segment IX, avec une taille de 80mm (Figure1). Une hépatectomie droite standard élargie au Spiegel précédée d'une embolisation portale droite a été réalisée afin d'éviter une insuffisance hépatique postopératoire. Pour la 3^{ème} patiente, la tumeur mesurant 100mm était située à la partie inférieure du segment IVB et du segment V. Cependant son pôle supérieur était accroché de part et d'autre du pédicule glissonnien droit antérieur et postérieur. Une hépatectomie droite était alors indiquée au début. En per-opératoire, la mobilisation hépatique avait permis de constater une grande mobilité de la lésion qui se libérait du pédicule hépatique. Une hépatectomie tri-segmentaire emportant le IVB, V, VI était alors réalisée avec un foie restant de 85%. La chirurgie était également indiquée chez la 4^{ème} patiente devant une lésion non gênante mais de croissance démontrée (45mm à 80mm en 4 ans) localisée dans le segment I. Une lobectomie gauche d'exposition était réalisée pour permettre l'exérèse de cette tumeur en toute sécurité. Pour la dernière patiente, nous avons découvert trois localisations d'HNF (segments V, VI et à la pointe du lobe gauche). En per-opératoire, l'aspect de celle à la pointe du lobe gauche ressemblait à un angiome. La localisation au bord inférieur du foie droit des 2 HNF nous avait permis de réaliser uniquement une tumorectomie large emportant 1/3 du segment V et 1/3 du segment VI. Malgré la performance des moyens d'imagerie, la constatation per-opératoire peut modifier encore l'indication opératoire. Nous avons de bons résultats par rapport à ceux observés dans la littérature. En effet, aucune mortalité n'a été à déplorer et les complications constatées étaient minimales (n=2 soit 25%) ne nécessitant pas de réintervention. Dans la littérature, la résection chirurgicale est associée à un taux de mortalité inférieur à 5% et un taux de morbidité de 30% [6]. Les autres alternatives du traitement des HNF que nous n'avons pas pu proposer sont l'embolisation artérielle ou la ligature sélective d'une artère hépatique. Elles sont indiquées en cas de tumeurs volumineuses, non résécables afin d'obtenir une réduction de taille mais aussi pour atténuer les symptômes en cas de lésions inopérables. Par ailleurs, ces méthodes effectuées en préopératoire permettent de limiter le saignement au moment de la résection [23].

Conclusion

La prise en charge de l'HNF nécessite une approche bien codifiée. L'association et la répétition des examens d'imagerie permettent de confirmer le diagnostic dans 80% des cas, de poser l'indication thérapeutique et enfin de suivre l'évolution de la maladie. Pour les HNF asymptomatiques,

des surveillances clinico-biologiques et morphologiques régulières suffisent. Pour celles symptomatiques, ou devant un doute diagnostique ou encore devant une croissance régulière d'une tumeur de localisation difficile, la résection chirurgicale est de règle.

Références

- 1- Gallix B, Aufort S. Incidentalomes. *J Radiol* 2007; 88: 1048-60.
- 2- Van Beers BE, Horsmans Y, Sempoux C. Scanner multidétecteur face à l'IRM dans les tumeurs bénignes du foie. *J Radiol* 2003; 4: 445-56.
- 3- Edmonson HA, Reynolds TB, Henderson B, Benton B. Regression of liver cell adenoma associated with oral contraceptives. *Ann Int Med* 1977; 86: 180-2.
- 4- Di Carlo I, Urrico GS, Ursino V, Russello D, Puleo S, Latteri F. Simultaneous occurrence of adenoma, focal nodular hyperplasia, and hemangioma of the liver: are they derived from a common origin? *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 227-30.
- 5- Trotter JF, Everson GT. Liver tumors benign focal lesions of the liver. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 17-42.
- 6- Bonney GK, Gomez D, Al-Mukhtar A, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad R. Indication for treatment and long-term outcome of focal nodular hyperplasia. *HPB (Oxford)* 2007; 9: 368-72.
- 7- Raymond D, Plaschkes J, Ridolfi Lüthy A, Leibundgut K, Hirt A, Wagner HP. Focal nodular hyperplasia of the liver in children: Review of follow-up and outcome. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 1580-1.
- 8- Henrik E, Hart I, Hossein GM. Benign liver tumor in infancy and childhood. *Am J Surg* 1983; 145: 325-9.
- 9- Scaroli A, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, Colombo M. Risk factors for nodular hyperplasia of the liver: an Italian case-control study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2371-3.
- 10- Joyner BL Jr, Goyal RK, Newman B, Levin TL. Focal nodular hyperplasia of the liver: a sequela of tumor therapy. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 1234-9.
- 11- Pain JA, Gimson AE, Williams R, Howard ER. Focal nodular hyperplasia of the liver: results of treatment and options in management. *Gut* 1991; 32: 524-7.
- 12- Gussick SD, Quebbeman EJ, Rilling WS. Bland embolization of telangiectatic subtype of hepatic focal nodular hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1535-8.
- 13- Vogl TJ, Own A, Hammerstingl R, Reichel P, Balzer JO. Transarterial embolization as a therapeutic option for focal nodular hyperplasia in four patients. *Eur Radiol* 2006; 16: 670-5.
- 14- Yang Y, Fu S, Li A, Zhou W, Pan Z, Cui L, et al. Management and surgical treatment for focal nodular hyperplasia in children. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 699-703.
- 15- Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1441-54.
- 16- Vecchio FM, Fabiano A, Ghirlanda G, Manna R, Massi G. Fibrolamellar carcinoma of the liver: the malignant counterpart of focal nodular hyperplasia with oncocytic change. *Am J Clin Pathol* 1984; 81: 521-6.
- 17- Chen TC, Chou TB, Ng KF, Hsieh LL, Chou YH. Hepatocellular carcinoma associated with focal nodular hyperplasia. Report of a case with clonal analysis. *Virchows Arch* 2001; 438: 408-11.
- 18- Wanless IR, Albrecht S, Bilbao J, Frei JV, Heathcote EJ, Roberts EA, et al. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformation of various organs and neoplastic of the brain: a new syndrome. *Mod Pathol* 1989; 2: 456-62.
- 19- Aufort S, Gallix BP, Perny P, Achard C, Blancet F, Bruel JM. Involution spontanée d'une hyperplasie nodulaire focale. *J Radiol* 2003; 84: 705-8.
- 20- Kleespies A, Settmacher U, Neuhaus P. Spontaneous rupture of hepatic focal nodular hyperplasia-a rare case of acute intraabdominal bleeding. *Zentralbl Chir* 2002; 127: 326-8.
- 21- Laurent C, Trillaud H, Bioulac-Sage P., Balabaud C. Hyperplasie nodulaire focale. *EMC hépatologie* 7-034-D-12 (2004).
- 22- Wilhelm L, Albrecht L, Kirsch M, Heidecke CD. Preoperative application of selective angiographic embolization in the treatment of focal nodular hyperplasia. *Surg Laparosc Endosc Percutan Techn* 2006; 16: 177-181.
- 23- Shen YH, Fan J, Wu ZQ, Ma ZC, Zhou XD, Zhou J, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver in 86 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 52-7.