

Adrenohepatisk fusion – ett okänt fenomen med klinisk betydelse

KAN MISSTAS FÖR BLAND ANNAT BINJUREBARKSCANCER

En adrenohepatisk fusion (AHF) är en embryonalt uppkommen sammansmältning av leverparenkym med hela eller delar av höger binjure och är förmodligen ett vanligare tillstånd än vad man hittills känt till. I en obduktionsstudie från 1991 identifierades AHF i 63 av 636 oselekerade patienter, vilket utgör ca 10 procent av de avlidna [1]. En senare studie från 2012 fann mikroskopiska tecken på AHF hos 7 av 673 postmortalt undersökta binjuror (1 procent) [2]. Det är okänt vad fenomenet har för biologisk signifikans, men man har beskrivit att det korrelerar med ålder >60 år [1]. I litteraturen beskrivs 2 olika varianter av AHF: en med viss kapselformation och en helt utan kapsel, där hepatocyterna ses uppblandade med celler från binjuren [1-3]. År 1976 teoretiserade Honoré och O'Hara att AHF skulle kunna bero på olika grader av embryologisk försening av kapselformationen samt felaktig lokal fettcellsdifferentiering [3]. Den exakta patogena mekanismen är dock inte helt klarlagd.

AHF som fenomen upptäcktes inte via datortomografi (DT) om det inte föreligger något slags förändring i höger binjure som gör att den tydligt syns radiologiskt.

»Sammanfattningsvis föreligger en diskrepans mellan antalet publicerade binjurförändringar i AHF och antalet man ser i obduktionsstudier.«

Förändringar i levern brukar med fördel kunna biopsieras med mellannål, men det har ingen rutinmässig plats vid binjuretumörer då punktion av dessa kan utgöra en risk för patienten om det är ett feokromocytom (adrenerg kris) [4, 5]. För differentiering mellan binjurbarksadenom och binjurbarkscancer ger varken finnåls- eller mellannålsbiopsi tillräcklig information; dock har senare studier inte kunnat påvisa fler lokala återfall eller sämre överlevnad vid oavsiktlig biopsi av binjurbarkscancer [6, 7]. Radiologiskt kan ett adenom vid AHF misstas för både hepatocellulär cancer och binjurbarkscancer, vilket utgör en anledning till att vi vill belysa fenomenet (Figur 1).

MATERIAL OCH METODER

För att finna patienter med AHF samt rapporterade fall av tumörer i AHF använde vi oss av sökorden »adrenohepatic fusion«, »adrenohepatic union«, »cel-

Adam Stenman, med dr, ST-läkare i kirurgi, ME bröst, endokrina tumörer och sarkom
 ● adam.stenman@ki.se

Jan Zedenius, professor, överläkare i kirurgi, ME bröst, endokrina tumörer och sarkom

Carl Christofer Juhlin, docent, biträdande överläkare i klinisk patologi, ME klinisk patologi och cancerdiagnostik; samtliga Karolinska universitetssjukhuset Solna

lular intermingling between adrenal gland and liver« och »adrenal dystopia« i databasen Pubmed i början av 2023. Genom detta fann vi 39 unika studier. De studier som presenterade någon form av binjuretumör i AHF och hela deras respektive referenslistor analyserades ytterligare, vilket resulterade i identifiering av ytterligare 4 studier som inte kunde hittas via söktermerna eller som fanns utanför databasen [8]. En av dessa studier kommer från vår forskargrupp; vi presenterade där en 74-årig man som blev diagnostiserad med binjurbarksadenom i AHF [9].

RESULTAT

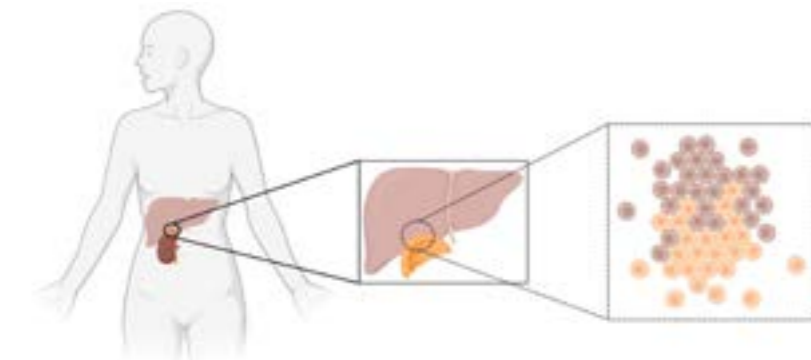
Totalt hittades 43 studier som berör AHF, varav 4 obduktionsstudier ses uppställda i Tabell 1. Sammanlagd prevalens av AHF beräknades till 81 av 1456 (5,6 procent).

Totalt hittades 19 patienter med publicerade binjurförändringar i AHF (Tabell 2). 11 patienter var kvinnor och 8 var män, med diagnosfördelningen 14 binjurbarksadenom, 2 binjurbarkscancer, 1 adenokarcinom UNS och 1 manifestation av tuberkulos i binjure. En patient diagnostiserades med både hepatocellulär cancer och binjurbarkscancer. Medelåldern vid diagnos var 59 år. 12 av 19 fall (63 procent) upptäcktes som incidentalom, och resterande patienters förändringar upptäcktes på grund av olika symtompresentationer. 8 av 19 genomgick biopsi, vilken i 5 fall överensstämde med efterföljande histologisk undersökning av operationsmaterial. I 13 av fallen hade man en initial misstanke baserad på radiologi och/eller biopsi som inte stämde med patologisk-anatomisk diagnos.

Utöver dessa rapporter så har även hepatocellulär cancer med metastas till binjure (där högersidiga är vanligare än vänstersidiga) beskrivits, och sprid-

HUVUDBUDSKAP

- Adrenohepatisk fusion (AHF) är en embryonal sammansmältning av höger binjure och lever, ett tillstånd som kan ha klinisk betydelse vid utredning av en undergrupp patienter med binjurförändringar.
- Kliniskt noteras tillståndet via bilddiagnostik vid samtidig förändring i höger binjure. Ett binjurbarksadenom som uppstår i en AHF kan radiologiskt förväxlas med hepatocellulär cancer eller binjurbarkscancer med inväxt i levern. Detta kan vara viktigt att känna till, då biopsi inte är förstahandsval vid en förändring i binjuren.
- Litteraturgenomgång visar en sammanlagd prevalens av AHF på 5,6 procent i obduktionsstudier. Vi beskriver även 19 patienter med binjurförändring i AHF.



Figur 1. Grafisk sammanfattning av adrenohepatisk fusion. Figuren är skapad med Biorender.com.

ningsväg via AHF förs fram som hypotes. Detta är dock inte histologiskt bevisat [10].

Patienten som diagnostiserades med ett binjurebarksadenom i AHF på Karolinska universitetssjukhuset sökte med oförklarlig viktne gång med ca 10 kg. DT-undersökning visade en 25 mm stor hypodens förändring i levern (Figur 2A). På multidisciplinär leverkonferens fattades beslut om biopsi, som visade binjuretumör UNS, och man beslutade om resektion för att utesluta malignitet. Fallet är tidigare presenterat i sin helhet [9], men nya bilder inkluderas i denna översiktsartikel för att påvisa hur AHF kan visualiseras radiologiskt och histopatologiskt (Figur 2).

DISKUSSION

Prevalensen av AHF är svår att fastställa, då studier på obduktionsmaterial visar stor spridning (1-28 procent, Tabell 1). Av denna anledning valde vi att lägga samman alla fynd i de obduktionsstudier vi kunde hitta, vilket resulterade i en sammanlagd prevalens

TABELL 1. Obduktionsstudier med prevalens av adrenohepatisk fusion (AHF)

Studie	Antal obduktioner	Antal AHF	Andel AHF
PMID: 5654577	115	2	1,7 procent
PMID: 1911725	636	63	9,9 procent
PMID: 23444846	673	7	1,0 procent
PMID: 23339404	32	9	28,1 procent
Totalt	1456	81	5,6 procent

PMID = identifieringsnummer i Pubmed

på 5,6 procent. I en västsvensk studie sågs binjureförändringar (incidentalom) hos 4,5 procent av dem som genomgått DT [11], räknat på >3800 undersökningar. Teoretiskt sett skulle man kunna beräkna att hälften (AHF bara på höger sida) delat med 18 (5,6 procent förekomst ger var 18:e person) innebär att 0,13 procent av alla som genomgår en DT-undersökning har en binjureförändring i en adrenohepatisk fusion. Varje läkare kan i så fall förvänta sig att finna binjureförändringar i en AHF vid en av 800 DT-undersökningar. Denna siffra är naturligtvis inte vetenskapligt belagd, men om den stämmer är det värdefullt att känna till fenomenet. I denna genomgång av litteraturen hittades endast 19 fall, de flesta upptäckta som incidentalom. Det skulle alltså kunna finnas en underdiagnostik av fenomenet, varför man kan framhålla vikten av att rapportera ovanliga presentationer av olika sjukdomstillstånd.

Då de flesta av dessa patienter (14 av 19; 74 procent) konstaterades ha godartade binjurebarksadenom kun-

TABELL 2. Adrenohepatisk fusion (AHF) med binjuretumörer i litteraturen

Studie	Ålder vid diagnos	Kön	Symtom	Initial diagnosmisstanke	Preoperativ biopsi, misstanke om	Patologisk-anatomisk diagnos
Stenman et al [9], PMID saknas	74	Man	Viktne gång	HCC	Ja, ACA	ACA i AHF
Kim et al [8], PMID saknas	59	Man	Incidentalom	HCC	Ja, HCC	ACA i AHF
PMID: 20046505	45	Man	Incidentalom	HCC	Ja, inkonklusiv	ACA i AHF
PMID: 17312030	66	Kvinna	Incidentalom	HCC	Nej	ACA i AHF
PMID: 29146062, pat 1	56	Kvinna	Dyspepsi	HCC	Nej	ACA i AHF
PMID: 29146062, pat 2	75	Man	Incidentalom	HCC	Nej	ACC i AHF
PMID: 29146062, pat 3	64	Kvinna	Incidentalom	HCC	Ja, HCC	ACA i AHF
PMID: 19447543	45	Kvinna	Incidentalom	HCC	Nej	ACA i AHF
PMID: 23686455	60	Man	Incidentalom	HCC	Nej	ACA i AHF
PMID: 31169702, pat 1	59	Kvinna	Incidentalom	HCC	Nej	ACA i AHF
PMID: 31169702, pat 2	75	Kvinna	Incidentalom	Ingen info	Ja, ACA	ACA i AHF
PMID: 26415990	45	Kvinna	Hypertension	Ingen info	Nej	ACA i AHF
PMID: 36468827	60	Man	Incidentalom	PCC	Nej	ACA i AHF
PMID: 35694849	72	Man	Incidentalom	Ingen info	Nej	Adenokarcinom i AHF
PMID: 28458841	48	Man	Buksamta	HCC/ACC	Ja, HCC/ACC	HCC/ACC i AHF
PMID: 26684865, pat 1	45	Kvinna	Palpabel knöl, virilisering	ACC	Ja, ACC	ACC i AHF
PMID: 26684865, pat 2	50	Kvinna	Palpabel knöl, virilisering	ACC	Ja, ACC	ACC i AHF
PMID: 26001658	64	Kvinna	Generell trötthet	ACC	Nej	Adrenal tuberkulos i AHF
PMID: 32522174	50	Kvinna	Incidentalom	HCC	Nej	ACA i AHF

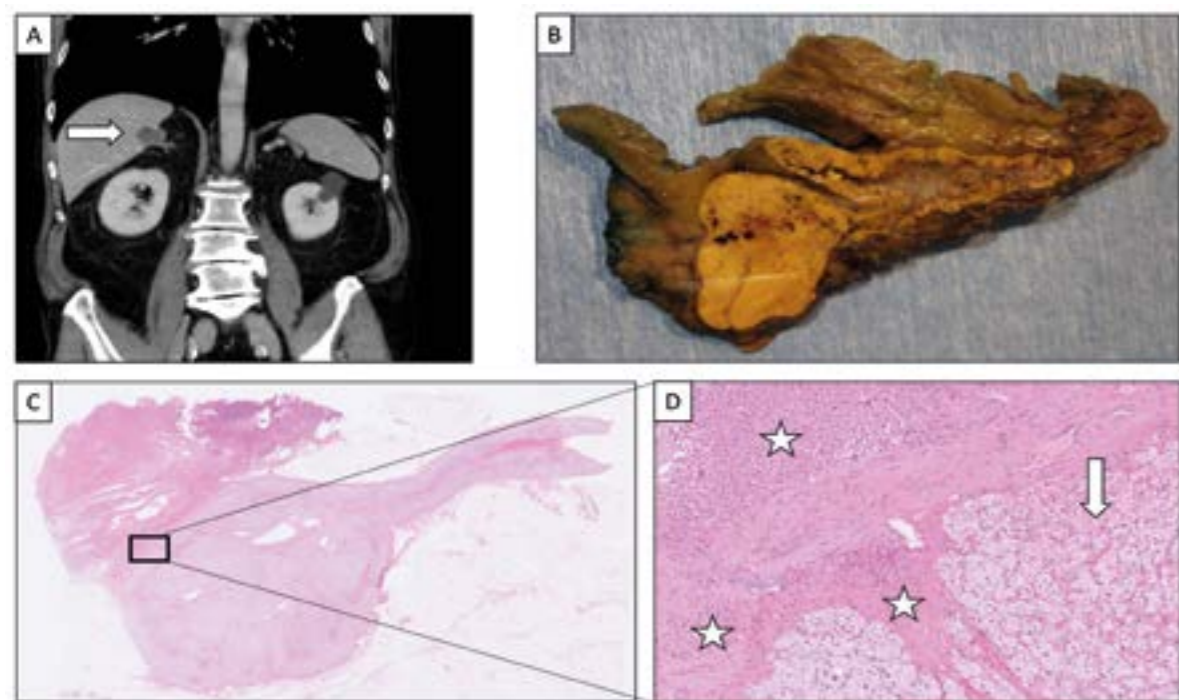
PMID = identifieringsnummer i Pubmed, HCC = hepatocellulär cancer, PCC = feokromocytom, ACC = binjurebarksadenom, ACA = binjurebarksadenom

de de avskrivs från fortsatta kontroller. Borttagande av en binjure ger en liten ökad risk för hypoaldosteronism [12] och hypokortisolism, men är övergående i de flesta fall. 8 av 19 binjureförändringar biopsierades, inklusive patienten som opererades på Karolinska universitetssjukhuset, vilket inte är förstahandsval om det hade varit ett binjureincidentalom. Bland dessa 8 stämde diagnosen i endast 5 fall. Eftersom de flesta initialt misstogs för primär levercancer så stämde inte den radiologiska diagnosen med den patologisk-anatomiska diagnosen i 68 procent av fallen, vilket talar för att det är kliniskt betydelsefullt att uppmärksamma fenomenet.

Sammanfattningsvis föreligger en diskrepans mellan antalet publicerade binjureförändringar i AHF och

antalet man ser i obduktionsstudier. De förra verkar framför allt ses i något högre ålder. Eftersom ett benign adenom i AHF potentiellt kan misstas för både hepatocellulär cancer och binjurebarksadenom menar vi att medvetenheten om denna differentialdiagnos är viktig för kliniker som utreder binjure- och leverförändringar. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
Citera som: Läkartidningen. 2023;120:23014



Figur 2. Radiologisk, makroskopisk och histopatologisk presentation av ett binjurebarksadenom i adrenohepatisk fusion (AHF). A. DT-bild i koronalvy. Vit pil indikerar förändringen i leverlob VI. B. Makroskopisk bild. Binjurebarksadenomet har en gulare färgton än omkringliggande leverparenkym. C. Histologisk bild av samma binjurebarksadenom. D. Förstoring av C med vit pil som indikerar binjurebarksadenomets celler med deras karaktäristiska lipidrika cytoplasma och stjärnor som indikerar angränsande normala hepatocyter (med hematoxylin-eosinfärgning).

REFERENSER

- Honma K. Adrenohepatisk fusion. An autopsy study. *Zentralbl Pathol.* 1991;117(2):117-22.
- Matsukuma S, Kono T, Takeo H, et al. Intra-adrenal bile ductules associated with adreno-hepatic fusion: a possible origin for adrenal epithelial cysts. *Histopathology.* 2013;62(5):799-804.
- Honoré LH, O'Hara KE. Combined adrenorenal fusion and adrenohepatic adhesion: a case report with review of the literature and discussion of pathogenesis. *J Urol.* 1976;115(3):323-5.
- Calissendorff J, Juhlin CC, Bancos I, et al. Pheochromocytomas and abdominal paragangliomas: a practical guidance. *Cancers (Basel).* 2022;14(4):917.
- Quayle FJ, Spittler JA, Pierce RA, et al. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery.* 2007;142(4):497-502; discussion 502-4.
- Suman P, Calcatera N, Wang CH, et al. Preoperative adrenal biopsy does not affect overall survival in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg.* 2017;214(4):748-51.
- Williams AR, Hammer GD, Else T. Transcutaneous biopsy of adrenocortical carcinoma is rarely helpful in diagnosis, potentially harmful, but does not affect patient outcome. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(6):829-35.
- Kim SA, Lee YJ, Kim KW, et al. Adrenal cortical adenoma developed in adrenohepatic fusion, a mimicry of hepatocellular carcinoma: a case report. *Korean J Pathol.* 2011;45(2):196-200.
- Stenman A, Shabo I, Zedenius J, et al. Adrenal cortical adenoma arising in an adreno-hepatic fusion: case report and literature review of a potential diagnostic pitfall. *Human Pathology Reports.* 2022;29:300656.
- Okano K, Usuki H, Maeta H. Adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma through an adrenohepatic fusion. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(10):912.
- Hammarstedt L, Muth A, Wängberg B, et al; Adrenal Study Group of Western Sweden. Adrenal lesion frequency: a prospective, cross-sectional CT study in a defined region, including systematic re-evaluation. *Acta Radiol.* 2010;51(10):1149-56.
- Fischer E, Hanslik G, Pallauf A, et al. Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3965-73.

SUMMARY

Adrenohepatic fusion – an unknown but not uncommon phenomenon of clinical importance

Adrenohepatic fusion (AHF) is a union of the right adrenal gland and the liver with intermingling of parenchymal adrenal and liver cells. The phenomenon can be of clinical importance when evaluating patients with adrenal tumors. Using conventional imaging techniques such as computed tomography, a benign adrenal adenoma developing in an adrenohepatic fusion may mimic an invasive hepatocellular carcinoma or adrenal cortical carcinoma. This study presents a comprehensive review of the literature and shows a prevalence of 5.6 percent in autopsy studies. Moreover, 19 patients with adrenal masses in AHF are presented together with their clinical data.