UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
CURSO DE MEDICINA

BRUNNA PATRÍCIO SANTOS

AVALIAÇÃO DAS LESÕES SÓLIDAS BENIGNAS DO FÍGADO: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

João Pessoa
2023

BRUNNA PATRÍCIO SANTOS

AVALIAÇÃO DAS LESÕES SÓLIDAS BENIGNAS DO FÍGADO: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Centro de Ciências Médicas, como requisito parcial à obtenção de título de Bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Sousa

João Pessoa

2023

Catalogação na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S237a Santos, Brunna Patricio.
Avaliação das lesões sólidas benignas do fígado: uma revisão narrativa de literatura / Brunna Patricio Santos. - João Pessoa, 2023.
28 f.

Orientação: Marcelo Gonçalves Sousa.
TCC (Graduação) - UFPB/CCM.

1. Neoplasias hepáticas. 2. Neoplasias benignas. 3. Fígado. I. Sousa, Marcelo Gonçalves. II. Título.

UFPB/CCM CDU 616.36(043.)

Elaborado por RODRIGO MESCHIATTI - CRB-CRB-PB-000776/O

BRUNNA PATRÍCIO SANTOS

AVALIAÇÃO DAS LESÕES SÓLIDAS BENIGNAS DO FÍGADO: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba.

Aprovado em: 11 /07/ 2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Sousa
(Orientador)
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Dra. Juliana Barbosa Lima
Hospital Universitário Lauro Wanderley - UFPB

Dr. Felipe Antônio Rocha de Almeida
Hospital Universitário Lauro Wanderley - UFPB

A Deus, pois, sem Ele, nada seria possível. À minha família, meu alicerce. Aos grandes mestres que me guiaram na jornada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, meu Senhor, Salvador e melhor amigo, cujas mãos misericordiosas me conduziram a cada período letivo. Agradeço-o pela presença constante, pela paz e pela alegria que me sustentaram e me fortaleceram, diariamente. Reconheço que tudo o que conquistei é fruto da Sua generosidade e graça. Sei que, para o Senhor, tudo é possível. Que a minha jornada siga sempre guiada pelos Teus planos e propósitos.

Ao meu pai, Luís Carlos, e à minha mãe, Maria Carmela, os maiores apoiadores e incentivadores da minha jornada acadêmica. Quem me motiva diariamente a lutar pelos meus sonhos e não mede esforços para que eu os concretize. Meus pais são sinônimo do amor de Deus por mim, e nenhuma palavra seria suficiente para descrever o quanto os amo e os admiro.

À minha irmã, Gabrielle Patrício, e ao meu cunhado, Davi Felinto, pelo apoio incondicional, pelas palavras de encorajamento e pela disposição para ouvir minhas ideias. Sou grata também pelo suporte emocional e por acreditarem em mim. Tê-los na caminhada é um verdadeiro alento nos momentos mais desafiadores.

Ao meu namorado, Naldo Gomes, agradeço por todo companheirismo e compreensão nessa reta final. Obrigada por estar ao meu lado, como ombro amigo, como incentivador e como maior defensor. Sua presença amorosa e constante tem sido um apoio inestimável. Que a nossa jornada continue sendo abençoada com amor, crescimento e sucesso compartilhado.

Ao meu orientador, Dr Marcelo Gonçalves, pela disponibilidade e pela oportunidade de aprender com o senhor. Sua influência positiva e conhecimento valioso foram fundamentais para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

Aos meus professores, amigos e familiares que de alguma forma me apoiaram, encorajaram-me e me inspiraram durante essa jornada. Suas palavras de incentivo e de ânimo foram um bálsamo para mim e um lembrete constante do cuidado amoroso de Deus.

À banca avaliadora, agradeço por terem aceitado o convite para participar deste importante momento da minha jornada acadêmica. Minha gratidão a cada um pela contribuição valiosa e pelo tempo dedicado à avaliação do meu trabalho de conclusão de curso.

“Bem-aventurado o homem que acha sabedoria, e o homem que adquire conhecimento.”
(Provérbios 3.13)

RESUMO

Os tumores sólidos benignos do fígado são um grupo heterogêneo de lesões, geralmente assintomáticas, com crescente aumento do diagnóstico, devido ao amplo uso dos exames de imagem. Apesar da sua natureza pouco cancerígena, podem resultar em complicações graves, daí a importância da abordagem adequada e criteriosa para o diagnóstico preciso. Esta revisão narrativa visa destacar os principais aspectos clínicos, histológicos, laboratoriais, radiológicos, as repercussões e o manejo das lesões sólidas benignas do fígado, com ênfase nas mais frequentes, hemangioma, hiperplasia nodular focal e adenoma. Os hemangiomas são os tumores hepáticos benignos mais comuns e caracterizam-se por lesões bem definidas, sólidas, únicas ou múltiplas, altamente vascularizadas. Em geral, a hiperplasia nodular focal, segunda lesão benigna mais comum do fígado, é caracterizada por apresentar uma cicatriz central como uma de suas características clássicas e possui bom prognóstico. Por outro lado, os adenomas podem ser distinguidos de outras lesões, pois surgem em um contexto clínico principalmente associado ao uso de anticoncepcionais orais e se apresentam como lesões sólidas bem definidas. Adenomas maiores apresentam risco significativo de ruptura espontânea, de hemorragia e de transformação maligna. Apesar da avaliação dos tumores hepáticos ser desafiadora, a literatura demonstra que, com a análise dos dados clínicos, histológicos, laboratoriais e de imagem, em conjunto, as características distintas de cada lesão se tornam evidentes, possibilitando diagnóstico e manejo adequados.

Palavras-chave: Neoplasias Hepáticas. Neoplasias Benignas. Fígado.

ABSTRACT

Benign solid tumors of the liver are a heterogeneous group of lesions, usually asymptomatic, with increasingly diagnosed due to the extensive use of medical imaging. Despite their low cancerous nature, it can result in serious complications. An appropriate evaluation is essential for accurate diagnosis. This narrative review aims to highlight the main aspects, clinical, histological, laboratory and radiological, repercussions and management of benign solid lesions of the liver focusing on the most frequent ones, hemangioma, focal nodular hyperplasia and adenoma. Hemangiomas are the most common benign liver tumors and are characterized by well-defined, solid, single or multiple, highly vascularized lesions. In general, focal nodular hyperplasia, the second most common benign lesion of the liver, is characterized by having a central scar as one of its classic features and has a good prognosis. On the other hand, adenomas can be distinguished from other lesions because they arise in a clinical setting mainly associated with the use of oral contraceptives and present as well-defined solid lesions. Larger adenomas have a significant risk of spontaneous rupture, hemorrhage and malignant transformation. Although the evaluation of liver tumors is challenging, the literature shows that with the analysis of clinical, histological, laboratory and imaging data together, the distinct characteristics of each lesion become evident, enabling appropriate diagnosis and management.

Keywords: Liver Neoplasms. Benign Neoplasms. Liver.

LISTA DE SIGLAS

HNF	Hiperplasia nodular focal
AHC	Adenoma hepatocelular
HH	Hemangioma
USG	Ultrassonografia
TC	Tomografia computadorizada
RM	Ressonância magnética
CHC	Carcinoma hepatocelular
CCA	Colangiocarcinoma
CEUS	Ultrassonografia com contraste
PAAF	Punção aspirativa com agulha filha
IHC	Imuno-histoquímica
BVS	Biblioteca virtual em saúde
AFP	Alfafetoproteína
TBHs	Testes bioquímicos hepáticos
ETA	Embolização transarterial
ATRF	Ablação térmica por radiofrequência
ACO	Anticoncepcionais orais
GGT	Gama glutamil transferase
FA	Fosfatase alcalina
H-AHC	Adenoma hepatocelular associado à mutação no gene HNF 1
I-AHC	Adenoma hepatocelular inflamatório
3 β-catenina AHC	Adenoma hepatocelular éxon 3 β-catenina mutado
7,8 β-catenina AHC	Adenoma hepatocelular éxon 7,8 β-catenina mutado
shAHC	Adenoma hepatocelular associado à via Sonic hedgehog

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....11
1.1 OBJETIVO.....12
2 METODOLOGIA.....13
3 DISCUSSÃO.....14
3.1 HEMANGIOMA.....14
3.2 HIPERPLASIA NODULAR FOCAL.....17
3.3 ADENOMA HEPÁTICO.....19
4 CONCLUSÃO.....22
REFERÊNCIAS.....23

1 INTRODUÇÃO

Os tumores hepáticos benignos representam um conjunto heterogêneo de lesões, que podem se desenvolver a partir de um fígado saudável ou em associação a outras condições hepáticas (EASL, 2016). Esse grupo de lesões pode ser dividido quanto à sua origem em hepatocelular, em vascular entre outros. Em se tratando dos tumores de origem hepatocelular, destacam-se a hiperplasia nodular focal (HNF), segunda lesão benigna mais comum do fígado, e o adenoma hepatocelular (AHC), que, embora raro, apresenta uma importância clínica significativa, pelo potencial de gerar complicações e pelo risco de malignização. Em relação aos de origem vascular, destaca-se o hemangioma (HH), tumor hepático benigno mais comum (COLOMBO; SANGIOVANNI; LENCIONI, 2018).

O crescente aumento da detecção dessas lesões tem ocorrido devido ao amplo e indiscriminado uso dos métodos de imagem na prática clínica contemporânea, incluindo a ultrassonografia (USG), a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), de modo que, na maioria dos casos, pacientes assintomáticos apresentam tais achados incidentais, ao realizarem exames que, inicialmente, visavam diagnosticar alterações em outros órgãos e estruturas (BELGHITI *et al.*, 2014; AMARAWEERA *et al.*, 2019). Uma avaliação precisa é de suma importância, para identificar neoplasias malignas primárias do fígado, especialmente carcinoma hepatocelular (CHC), colangiocarcinoma (CCA) e metástases hepáticas em estágio inicial, potencialmente curável.

A abordagem diagnóstica apropriada requer anamnese detalhada, com história clínica e fatores de risco, exame físico, achados de exames laboratoriais, diferentes modalidades de exames de imagem e, em casos selecionados, histopatologia. A avaliação radiológica é o aspecto mais importante na sua caracterização (BONDER; AFDHAL, 2012). Embora a USG seja geralmente o primeiro exame de imagem obtido, por ser seguro e econômico, técnicas de imagem com contraste são necessárias, na maioria dos casos, para chegar ao diagnóstico, incluindo a TC trifásica com contraste ou o RM com gadolínio (SHAKED *et al.*, 2011). O uso dos meios de contraste não específicos, que se distribuem aos espaços extracelulares, e os hepatócito específicos, captados especificamente por células hepáticas, sejam elas hepatócitos ou células de Kupffer, melho-

rou ainda mais a imagem da RM do fígado. Os meios de contraste hepatócito seletivos disponíveis são o gadobenato de dimeglumina e o ácido gadoxético (POMFRET *et al.*, 2010).

A ultrassonografia com contraste (CEUS) é uma técnica emergente que pode acrescentar mais informações em casos selecionados. É válido citar que uma técnica de imagem com contraste adequada deve incluir uma fase arterial tardia, uma fase venosa portal e uma fase venosa tardia. A tomografia por emissão de pósitrons com 18-fluorodesoxiglicose, eventualmente associada a uma TC, raramente é indicada. Se o diagnóstico permanecer incerto após estudo radiológico, pode-se lançar mão da biópsia hepática ou da ressecção cirúrgica, para exame histopatológico (EASL, 2016). A *core* biópsia deve ser preferida à biópsia por punção aspirativa com agulha fina (PAAF), uma vez que permite a avaliação das características arquitetônicas e citológicas e fornece tecido para testes adicionais, incluindo imuno-histoquímica (MARRERO; AHN; RAJENDER, 2014). Contudo, quando corretamente indicados e avaliados, os exames de imagem permitem o direcionamento da conduta clínica, evitando procedimentos invasivos, muitas vezes desnecessários (HUSAINY MA *et al.*, 2017).

Isso posto, apesar do aumento no número de nódulos hepáticos encontrados em exames de imagem, ainda há dificuldade em diferenciar tais lesões. Assim, faz-se necessário que os especialistas sejam capazes de realizar uma abordagem cautelosa, com análise conjunta dos dados clínicos, radiológicos, histopatológicos e genéticos, para melhor definição do tumor. O presente estudo ganha relevância, ao realizar uma revisão da literatura, a fim de pontuar os principais aspectos típicos, já descritos na literatura analisada, que possibilitam o diagnóstico diferencial das lesões sólidas benignas do fígado, cada vez mais encontradas de maneira incidental em exames de imagem, visando o manejo clínico adequado.

1.1 OBJETIVO

Esta revisão narrativa tem por objetivo não só fornecer atualização sobre o tema proposto, mas também discutir as características – clínicas, laboratoriais, histológicas e radiológicas –, as repercussões e as modalidades terapêuticas das lesões sólidas benignas do fígado, dando ênfase para as mais comuns, em ordem decrescente de frequência: o hemangioma, a hiperplasia nodular focal e o adenoma hepatocelular.

2 METODOLOGIA

O trabalho apresenta uma abordagem qualitativa, que teve como objetivo identificar as contribuições relacionadas aos tumores sólidos benignos do fígado. Neste estudo, foi adotada uma revisão narrativa da literatura, que consiste na análise e na reflexão sobre um tema dentro de um contexto teórico. Para realizar esta revisão, foram considerados os meses de maio e de junho de 2023. Os critérios de inclusão, adotados para os estudos, foram artigos de pesquisa completos, publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas português ou inglês, que abordassem o tema em questão e que estivessem disponíveis online.

As publicações encontradas duplicadas foram consideradas só uma vez. As bases de dados utilizadas para a busca foram: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed. O recurso utilizado na pesquisa foi a opção descritores: (liver neoplasms) AND (benign tumors). Após a separação dos artigos, passou-se à leitura dos títulos e resumos, realizando a exclusão dos artigos duplicados em mais de uma base de dados. Na sequência, foram selecionados apenas os artigos na íntegra e disponíveis online. Posteriormente, foram excluídos os artigos que não estavam adequados à temática. Como mencionado, esta revisão narrativa tem por objetivo tanto fornecer a atualização sobre o tema como discutir as características clínicas, laboratoriais, histológicas, radiológicas, as repercussões e as modalidades terapêuticas das lesões sólidas benignas do fígado.

3 DISCUSSÃO

3.1 HEMANGIOMA

Os tumores hepáticos benignos mais comuns, em ordem crescente de frequência, são o adenoma hepatocelular, a hiperplasia nodular focal e o hemangioma. Existem outros tumores benignos hepáticos, entretanto são raros e podem ser difíceis de diferenciar da malignidade (OLDHAFER *et al.*, 2020). Os HHs são os tumores hepáticos benignos mais comuns, com prevalência estimada variando de 0,4% a 20% (BELGHITI *et al.*, 2014; GANDOLFI *et al.*, 1991). Suas estimativas em séries de necrópsia variam de 5% a 7% e, apesar de serem identificados em todas as faixas etárias, em ambos os sexos, apresentam maior incidência em mulheres (a proporção mulher:homem varia de 1,2:1 a 6:1) entre a terceira e a quinta década de vida. Essas lesões podem se apresentar como hemangiomas capilares pequenos, sem importância clínica, volumosos hemangiomas cavernosos ou até hemangiomas gigantes, como são arbitrariamente chamados, quando acima de 4 cm (EASL, 2016).

É válido citar que a etiologia dos HHs não é bem compreendida, contudo sabe-se que esses tumores aumentam de volume durante a gravidez e durante as terapias à base de estrogênio e de progesterona, com possível regressão após retirada. No entanto, o crescimento do tumor também foi relatado na ausência de terapia hormonal e em mulheres na pós-menopausa. Grande parte dos estudos considera os HHs como malformações vasculares congênitas ou hamartomas, cujo crescimento ocorre mais em função de ectasia do que de hiperplasia ou de hipertrofia. São lesões únicas ou múltiplas, com tamanho variável de alguns milímetros a mais de 20 cm, bem demarcadas e frequentemente circundadas por uma cápsula fina (SURIAWINATA, 2018).

Geralmente, os HHs são descobertos acidentalmente durante exames de imagem para investigação de outras condições não relacionadas. Sintomas ocorrem em 11 a 14% dos casos, principalmente em tumores maiores, podendo cursar com dor abdominal e com desconforto no quadrante superior direito (SHAKED *et al.*, 2011; OLDHAFER *et al.*, 2020). Alguns pacientes referem náuseas, vômitos, anorexia, dispepsia e saciedade precoce, comumente relacionados a grandes hemangiomas, comprimindo órgãos adjacentes. Trombose aguda ou sangramento dentro do tumor podem ocasionar dor abdominal súbita, e, além disso, HHs gigantes têm um risco baixo,

mas relevante, de ruptura e de sangramento intraperitoneal (MOCCHEGIANI *et al.*, 2016). Antes de se atribuírem os sintomas aos HHs, deve-se afastar outras causas. Ademais, a síndrome de *Kasabach-Merritt*, com associação de trombocitopenia e de coagulopatia de consumo, é rara, mas bem definida, complicação de HHs gigantes em crianças, podendo ocorrer excepcionalmente em adultos (O'RAFFERTY *et al.*, 2015).

O exame físico não revela alterações, mas ocasionalmente pode identificar hepatomegalia e/ou massa palpável, ou mesmo um sopro sobre a parede abdominal. A alfafetoproteína (AFP) e os testes bioquímicos hepáticos (TBHs) usualmente são normais (BELGHITI *et al.*, 2014). Na maioria dos casos, os HHs se apresentam com características específicas que podem sugerir o diagnóstico na USG, na TC ou na RM. Em uma minoria, os tumores são atípicos e podem exigir múltiplos exames de imagem para definir diagnóstico. Em se tratando das técnicas de imagem, a RM é considerada a melhor, com sensibilidade e especificidade de 85% e 100%, respectivamente (GRAZIOLI *et al.*, 2017). No exame ultrassonográfico, no geral, os HHs aparecem como uma massa bem delimitada, homogênea e hiperecoica, podendo ser hipoecoico em pacientes com esteatose hepática. O doppler colorido identifica o fluxo sanguíneo dentro do tumor em uma minoria dos casos, tendo, portanto, valor diagnóstico limitado (BONDER; AFDHAL, 2012).

No caso de lesões incidentais com aparência atípica de HHs à USG, recomenda-se avaliação adicional com TC ou com RM com contraste, para confirmação diagnóstica. As recomendações quanto ao acompanhamento dos HHs com características típicas à USG são conflitantes, variando de TC ou de RM com contraste, para confirmação, a repetir a USG após um intervalo de tempo. É sugerido que todos os pacientes com histórico de doença hepática – isto é, hepatite crônica, cirrose hepática etc – ou de malignidade extra-hepática conhecida ou suspeita realizem uma TC ou uma RM com contraste. Já os pacientes sem evidência de doença hepática ou malignidade extra-hepática e que apresentam características típicas de USG podem, alternativamente, repetir o exame de USG em 3 a 6 meses, para excluir alterações no tamanho e na morfologia (DIETRICH *et al.*, 2007).

No exame CEUS, HHs tipicamente apresentam realce de contraste globular periférico na fase inicial, que se torna maior nas fases posteriores, padrão típico descrito em 74% dos casos (DIETRICH *et al.*, 2007). Os HHs, na TC sem contraste, aparecem como uma lesão hipodensa bem delimitada, podendo conter calcificações, nas lesões maiores, e, em pacientes com esteatose

hepática, o tumor pode aparecer hiperdenso em relação ao parênquima hepático circundante. A administração de contraste determina realce periférico nodular ou globular na fase arterial, com progressão centrípeta ou enchimento nas fases venosa portal e tardia, padrão observado em até 94% dos HHs acima de 4cm (GRAZIOLI *et al.*, 2017)

Em tempo, a RM é a técnica mais precisa para confirmação diagnóstica de suspeita de HH, especialmente para tumores menores de 3 cm. A aparência típica na RM é uma massa homogênea, com margens bem definidas e contornos regulares, hipointensa nas imagens ponderadas em T1 e marcadamente hiperintensa nas imagens ponderadas em T2. A administração de agentes de contraste extracelulares determina realce periférico descontínuo nodular ou globular precoce do tumor na fase arterial, com realce centrípeto progressivo ou enchimento nas fases venosa portal e tardia, sendo esse padrão de realce de contraste típico de HHs acima de 2cm (LENCIONI *et al.*, 2004).

O papel da biópsia percutânea por PAAF, quando o diagnóstico ainda é incerto após a investigação radiológica completa, ainda está sendo debatido, devido ao risco de sangramento, especialmente para tumores maiores, com localização subcapsular (MARRERO; AHN; RAJENDER, 2014). Contudo, se o tumor estiver circundado por parênquima hepático normal, a biópsia não é contraindicada e pode permitir um diagnóstico definitivo, na maioria dos casos (EASL, 2016). Em relação à condução dos HHs, pacientes assintomáticos com HHs circundados por parênquima hepático normal e sem alterações de tamanho devem receber tratamento conservador. Para os pacientes com queixa de dor ou que apresentem sintomas compressivos, após excluídas outras possíveis causas da clínica, deve ser considerada a ressecção cirúrgica.

Assim, a ressecção hepática é raramente indicada, restringindo-se às lesões grandes, que determinam sintomas graves, aos tumores crescentes, exofíticos, pedunculados ou excepcionalmente com ruptura e sangramento intraperitoneal. A enucleação e a ressecção anatômica são técnicas seguras para ressecção dos HHs, sendo a primeira associada a menor incidência de complicações perioperatórias. Ademais, a embolização transarterial (ETA) é um procedimento emergente para tratar sangramento agudo e pode ser usada eletivamente antes da ressecção cirúrgica, para diminuir HHs gigantes e limitar o sangramento perioperatório, bem como constitui-se como alternativa à cirurgia, para pacientes selecionados (BELGHITI *et al.*, 2014; EASL, 2016; MARRERO; AHN; RAJENDER, 2014).

3.2 HIPERPLASIA NODULAR FOCAL

A segunda lesão benigna mais comum do fígado é a HNF, tumor hepático epitelial que se desenvolve normalmente em parênquima saudável (BONDER; AFDHAL, 2012). A HNF apresenta prevalência de 0,3 a 3,0% nas séries de autópsia e de 0,2 a 1,6% nas séries de imagem. É predominantemente encontrada em mulheres – com relação homem:mulher de 1:8 ou 1:9 – entre 20 e 50 anos de idade. As lesões são geralmente solitárias, múltiplas em 20 a 30% dos casos e medem menos de 5 cm, mas podem ser maiores (SHAKED *et al.*, 2011). A sua etiologia não é conhecida. Acredita-se que está relacionada a uma resposta celular proliferativa à hiperperfusão por artérias anômalas, tipicamente encontradas no centro dessas lesões. A sua relação com os hormônios femininos e com os anticoncepcionais orais (ACO) ainda não é bem estabelecida. (BIECKER *et al.*, 2003; EASL, 2016; MINDIKOGLU *et al*., 2005)

Macroscopicamente, o aspecto típico da HNF é de uma lesão firme, bem demarcada mas não encapsulada. Os nódulos bem desenvolvidos e de maior tamanho têm aspecto lobulado, com uma cicatriz fibrosa estrelada, central ou excêntrica. A cicatriz central contém uma grande artéria aberrante, com múltiplos ramos que irradiam, através dos septos fibrosos, para a periferia e drenam para as veias hepáticas adjacentes. Este padrão de irradiação dos ramos arteriais determina o aspecto de “roda de carroça”, tipicamente observado na angiografia e nos exames de imagem contrastados (SHAKED *et al.*, 2011). As características-chave microscópicas mínimas para o diagnóstico de HNF são arquitetura nodular, vasos anormais e proliferação de ductos biliares. Sinusoides e células de Kupffer estão tipicamente presentes e ajudam a distinguir HNF de AHCs, que geralmente não possuem ductos biliares e células de Kupffer (NGUYEN *et al.*, 1999).

Os pacientes geralmente são assintomáticos, mas cerca de 20 a 40% podem apresentar sintomas. Tumores maiores podem se apresentar como massa abdominal, às vezes sintomáticas – dor epigástrica e abdominal –, e raramente podem comprimir estruturas adjacentes. É importante citar que as lesões de HNF não têm risco de transformação maligna e, por sua natureza indolente, raramente cursam com hemorragia, com necrose ou com infarto. Os TBHs e os níveis séricos de AFP são normais, mas elevação leve dos níveis de gama glutamil transferase (GGT) e de fosfatase alcalina (FA) pode ser observada, se houver compressão extrínseca dos ductos biliares intra-

hepáticos (OLDHAFER *et al.*, 2020). O diagnóstico diferencial com outros tumores sólidos benignos do fígado pode ser obtido através da combinação de técnicas de imagem que evidenciam os achados característicos da HNF.

Geralmente, à USG, apresenta-se como uma lesão hipo ou isoecoica, podendo apresentar uma pseudocápsula e, na minoria dos casos, uma cicatriz central. Na USG com *power* doppler, as artérias centrais podem ter o padrão típico de "roda de carroça". A CEUS contribuiu significativamente com a caracterização da HNF, evidenciando uma lesão com forte realce homogêneo na fase arterial, com enchimento vascular central, que se assemelha ao parênquima hepático adjacente nas fases portal e de equilíbrio. Na TC sem contraste, o tumor pode ser hipo ou isodenso, com a cicatriz central evidente em uma minoria dos pacientes. Já na TC dinâmica, com contraste, a lesão é caracterizada pelo realce forte e homogêneo na fase arterial, hiperdensa em comparação com o parênquima circundante, e torna-se isodensa na fase portal e na fase de equilíbrio, apesar de a cicatriz central poder se tornar hiperdensa, à medida que o contraste se difunde. (GRAZIOLI *et al.*, 2017)

Entre as técnicas de imagem, a RM apresenta maior sensibilidade, e uma especificidade de quase 100% para o diagnóstico da HNF. Nas imagens ponderadas em T1, a HNF é tipicamente isointensa ou levemente hipointensa; já em T2, é ligeiramente hiperintensa ou isointensa. A presença de cicatriz central é marcadamente hiperintensa em T2 e hipointensa em T1 (GOODWIN *et al.*, 2011; SEALE *et al.*, 2009). No realce com gadolínio, o tumor mostra intenso realce homogêneo na fase arterial, tornando-se isointenso ou ligeiramente hiperintenso em relação ao parênquima hepático adjacente, nas fases portal e de equilíbrio, enquanto a cicatriz central realça na fase de equilíbrio, devido à difusão mais lenta do meio de contraste pelo tecido fibroso (BELGHITI *et al.*, 2014; EASL, 2016)

Ademais, os meios de contraste hepatócito especfíficos melhoraram ainda mais a imagem da RM do fígado, sendo fundamental na diferenciação entre HNF e AHC – com sensibilidade chegando a 97% e especificidade a 100% (MCINNES *et al.*, 2015). Isso se deve à HNF ser composta de hepatócitos funcionais com ductos biliares anormais, esperando-se que se acumulem agentes de contrastes hepatobiliares, enquanto o AHC não contém ductos biliares e, portanto, não acumula esses agentes de contraste. Dessa forma, a maioria das HNFs é iso ou hiperintensa du-

rante a fase hepatobiliar tardia, enquanto os AHCs são classicamente hipointensos em relação ao fígado nessa fase (COGLEY; MILLER, 2014; SEALE, et al., 2009).

Por seu excelente prognóstico, sem associação com transformação maligna ou com alterações ao longo do tempo, o tratamento das HNFs é expectante, na maioria dos casos. Pacientes assintomáticos devem acompanhar a lesão a cada 3 a 6 meses após diagnóstico inicial, para confirmar que o tumor está estável. O aumento da HNF é excepcional, geralmente em pacientes que usam ACOs e durante a gravidez. Assim, os ACOs podem ser mantidos mediante acompanhamento com estudos de imagem, e apenas HNFs grandes podem apresentar risco para gravidez, sendo considerada ressecção hepática. Este procedimento também é considerado, quando o diagnóstico permanece incerto, bem como, de maneira seletiva, nos casos de tumores sintomáticos, em caso de aumento, e para tumores exofíticos ou pedunculados. Terapias não cirúrgicas, como a ETA e a ablação térmica por radiofrequência (ATRF), devem ser consideradas para os pacientes com contraindicação cirúrgica (BELGHITI *et al.*, 2014; EASL, 2016).

3.3 ADENOMA HEPÁTICO

O AHC é um tumor epitelial monoclonal benigno que se desenvolve em parênquima hepático normal e que está relacionado a anormalidades metabólicas ou hormonais. É uma lesão rara, com prevalência estimada entre 0,001% e 0,004%, predominantemente encontrada em mulheres em idade reprodutiva, com uma relação mulher:homem relatada de 10:1. (MARRERO; AHN; RAJENDER, 2014). Cerca de 70 a 80% dos casos são solitários, com tamanho variando de milímetros a centímetros, mas a presença de mais de dez AHCs pode ocorrer e é definida como adenomatose hepática (NAULT *et al.*, 2017; SEMPOUX; BALABAUD; BIOULAC-SAGE, 2014). Adenomas maiores apresentam risco significativo de ruptura espontânea, de hemorragia e de transformação maligna, por isso, a importância de diferenciá-los de outras lesões nodulares do fígado (MARRERO; AHN; RAJENDER, 2014).

Em se tratando da etiologia e da incidência, os AHCs estão associados ao uso de ACO, a anabolizantes androgênicos e, menos frequentemente, à gravidez (CARRASCO *et al.*, 1985; KLATSKIN, 1977), de modo que esses tumores são maiores, mais numerosos e apresentam maior risco de ruptura e de sangramento em pacientes em uso de ACOs, estando relacionados, tam-

bém, com a dose e com a duração do tratamento hormonal, podendo regredir, com a sua descontinuação, e recorrer, com a administração. Em homens, estão associados ao aumento da prevalência de obesidade e de síndrome metabólica, com maior risco de transformação maligna. AHCs ocorrem também em pacientes com doenças de acúmulo do glicogênio, diabetes mellitus tipo 3, sobrecarga de ferro, algumas anormalidades vasculares hepáticas, mas também em pacientes sem fatores de risco (BIOULAC-SAGE *et al.*, 2012; BIOULAC-SAGE; SEMPOUX; BALABAUD, 2017; BUNCHORNTAVAKUL *et al.*, 2011).

Histologicamente, a arquitetura hepática normal está ausente, e as células adenomatosas estão dispostas em trabéculas. De acordo com a sua classificação molecular, os AHCs podem ser divididos em seis subgrupos: adenoma hepatocelular associado à mutação no gene HNFα1 (H-AHC), adenoma hepatocelular inflamatório (I-AHC), éxon 3 β-catenina mutado (3 β-catenina AHC), éxon 7-8 β-catenina mutado (7,8 β-catenina AHC), adenoma hepatocelular associado à via Sonic hedgehog (shAHC) familiar e adenomas hepatocelulares não classificáveis. AHCs, especialmente com mutação β-catenina, têm potencial maligno e podem evoluir para CHC, enquanto shAHC estão associados a sangramento (NAULT *et al.*, 2017; VEDIE *et al.*, 2017).

A apresentação clínica dos AHCs é variável, podendo ser sintomáticos, mas geralmente são descobertos acidentalmente em pacientes assintomáticos, submetidos a exames de imagem, por outras causas não relacionadas. Tumores sintomáticos podem cursar com dor epigástrica ou em hipocôndrio direito, podendo refletir hepatomegalia, sangramento intratumoral ou necrose. A ruptura espontânea e o sangramento intraperitoneal apresentam-se como dor súbita e hipotensão, podendo ser fatais, se não reconhecidos. Anormalidades nos TBHs são raras e, comumente, associadas a grandes tumores. A AFP sérica é normal na ausência de transformação maligna. O risco de malignização é bastante raro e está associado à mutação β-catenina, diâmetro do tumor acima de 5cm, sexo masculino e exposição a esteroides anabolizantes androgênicos (BELGHITI *et al.*, 2014; KLATSKIN, 1977) A complicação mais comum é o sangramento, geralmente associado ao I-IAHC, em lesões maiores de 5 cm e de localização subcapsular (CUERVO *et al.*, 2014)

O diagnóstico muitas vezes é difícil e baseia-se na clínica, nos exames de imagem e/ou na ressecção cirúrgica. As características ultrassonográficas dos AHCs são inespecíficas, sendo difícil diferenciar de outras lesões hepáticas, podendo apresentar-se como uma lesão bem delimitada, heterogênea, com calcificações ou com áreas de necrose presentes. À TC, os AHCs comumente

se apresentam como uma imagem heterogênea com áreas de necrose, focos hemorrágicos, e/ou fibrose intralesionais. A ressonância magnética é a técnica de escolha, para caracterizar os diferentes subtipos de AHC. No geral, apresentam-se como lesões bem definidas, homogêneas ou heterogêneas, com leve a moderado hipersinal em T2, hipossinal em T1, realce arterial homogêneo ou heterogêneo e lavagem tardia, podendo formar cápsula. Na fase hepatobiliar, a maioria dos AHCs é hipointenso em relação ao parênquima circunjacente. Quando o diagnóstico permanece incerto, apesar dos exames de imagem, a biópsia percutânea pode ser considerada, mas é uma conduta de exceção, devido ao risco de sangramento e à dificuldade de adquirir material suficiente para análise, haja vista o caráter heterogêneo do tumor (GRAZIOLI *et al.*, 2017; KATABATHINA *et al.*, 2011; LAUMONIER *et al.*, 2012;)

As estratégias de tratamento estão relacionadas à confirmação diagnóstica, à presença de sintomas, ao tamanho, ao número, à localização dos tumores e ao risco de complicações, incluindo hemorragia e malignização. AHCs assintomáticos menores que 5cm, em mulheres, podem ser manejados de forma conservadora e monitorados com exames de imagem. A ressecção cirúrgica deve ser considerada rotineiramente em pacientes do sexo masculino, para tumores acima de 5cm, em pacientes sintomáticos e em caso de aumento do tumor. A ruptura espontânea com hemorragia deve ser manejada de forma conservadora, sempre que possível com ETA de emergência, para obter estabilidade hemodinâmica e evitar a ressecção hepática. ETA e ATRF eletivas devem ser considerada para os pacientes com contraindicação à cirurgia (BELGHITI *et al.*, 2014; EASL, 2016; MARRERO; AHN; RAJENDER, 2014; SHAKED *et al.*, 2011). Uma vez que o risco de crescimento do tumor é substancial, pacientes do sexo feminino com AHCs devem ser orientadas sobre os riscos da gravidez. Assim, ressecção ou ablação do tumor antes da gestação pode representar a melhor opção em alguns casos (BELGHITI *et al.*, 2014; NOELS *et al.*, 2011).

4 CONCLUSÃO

Os tumores sólidos benignos do fígado são um grupo heterogêneo de lesões derivadas de diferentes tipos de células. O aumento do seu diagnóstico, principalmente em pacientes assintomáticos, deve-se à ampliação do uso dos exames de imagem. O estudo radiológico é o mais importante para definição dos tumores, sendo fundamental o conhecimento sobre os aspectos característicos de cada um. A RM é a técnica de maior acurácia para detecção e caracterização das lesões hepáticas. Se persistir dúvida diagnóstica, apesar da combinação dos métodos de imagem, a biópsia ou a ressecção cirúrgica deve ser considerada, contudo com cautela, devido ao risco de sangramento das lesões vasculares. Dependendo da natureza tumor, o manejo pode variar de conservador a agressivo. No geral, tumores benignos assintomáticos bastam ser acompanhados. Lesões grandes, contudo, podem gerar sintomas ou conferir risco de complicações, como sangramento e ruptura, devendo ser considerada intervenção cirúrgica, incluindo as técnicas alternativas. Ademais, sabe-se que alguns tumores apresentam risco de degeneração maligna e devem ser ressecados. Assim, apesar da avaliação dos tumores hepáticos ser desafiadora, a literatura demonstra que, com a análise dos dados clínicos, histológicos, laboratoriais e de imagem em conjunto, as características distintas de cada lesão se tornam evidentes, possibilitando diagnóstico e manejo adequados. Por fim, o domínio da história natural e das características radiológicas ainda carece de conhecimento, e o desenvolvimento de novos marcadores genéticos e biomoleculares pode favorecer o diagnóstico diferencial.

REFERÊNCIAS

AMARAWEERA, C. *et al*. **Systematic approach for benign liver lesions in non-cirrhotic livers**. 2019.

BELGHITI, J. *et al*. Diagnosis and management of solid benign liver lesions. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 11, n. 12, p. 737-749, 2014.

BIECKER, E. *et al*. Benign hepatic tumours. **Zeitschrift für Gastroenterologie**, v. 41, n. 02, p. 191-200, 2003.

BIOULAC-SAGE, P.; SEMPOUX, C.; BALABAUD, C.. Hepatocellular adenoma: classification, variants and clinical relevance. In: **Seminars in diagnostic pathology**. WB Saunders, 2017. p. 112-125.

BIOULAC-SAGE, P. *et al*. Hepatocellular adenoma subtypes: the impact of overweight and obesity. **Liver International**, v. 32, n. 8, p. 1217-1221, 2012.

BONDER, A.; AFDHAL, N. Evaluation of liver lesions. **Clinics in liver disease**, v. 16, n. 2, p. 271-283, 2012.

BUNCHORNTAVAKUL, C. *et al*. Clinical features and natural history of hepatocellular adenomas: the impact of obesity. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 34, n. 6, p. 664-674, 2011.

CARRASCO, D. *et al*. Multiple hepatic adenomas after long-term therapy with testosterone enanthate: review of the literature. **Journal of hepatology**, v. 1, n. 6, p. 573-578, 1985.

COGLEY, J. R.; MILLER, F. H. MR imaging of benign focal liver lesions. **Radiologic Clinics**, v. 52, n. 4, p. 657-682, 2014.

CUERVO, C. *et al.* Hepatocellular Adenomas: Current Findings in Images Which Allow its Characterization and Management. **Revista Colombiana de Radiologia**, 2014; 25(2): 3934-3941

COLOMBO, M.; SANGIOVANNI, A.; LENCIONI, R. Benign liver tumors. In: Sanyal AJ, Boyer TD, Terrault N, Lindor KD, editors. **Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease.** 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 720–35.

DIETRICH, C. F. *et al*. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas. **Hepatology**, v. 45, n. 5, p. 1139-1145, 2007.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. **Journal of hepatology**, v. 65, n. 2, p. 386-398, 2016.

GANDOLFI, L. *et al.* Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. **Gut**, v. 32, n. 6, p. 677-680, 1991.

GRAZIOLI, L. *et al.* Primary benign liver lesions. **European journal of radiology**, v. 95, p. 378-398, 2017.

GOODWIN, M. D. *et al.* Diagnostic challenges and pitfalls in MR imaging with hepatocyte-specific contrast agents. **Radiographics**, v. 31, n. 6, p. 1547-1568, 2011.

HUSAINY, M. A.; SAYYED, F.; PEDDU, P. Typical and atypical benign liver lesions: A review. **Clinical Imaging**, v. 44, p. 79-91, 2017.

KATABATHINA, V. S. *et al.* Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update. **Radiographics**, v. 31, n. 6, p. 1529-1543, 2011.

KLATSKIN, G. Hepatic tumors: possible relationship to use of oral contraceptives. **The Kurume Medical Journal**, v. 24, n. SUPPLEMENT, p. S1-S26, 1977.

LAUMONIER, H. *et al.* Role of contrast-enhanced sonography in differentiation of subtypes of hepatocellular adenoma: correlation with MRI findings. **American Journal of Roentgenology**, v. 199, n. 2, p. 341-348, 2012.

LENCIONI, R. *et al.* Magnetic resonance imaging of liver tumors. **Journal of hepatology**, v. 40, n. 1, p. 162-171, 2004.

MARRERO, J. A. *et al.* ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. **Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG**, v. 109, n. 9, p. 1328-1347, 2014.

MCINNES, M. D. F. *et al.* Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma: accuracy of gadoxetic acid–enhanced MR imaging—a systematic review. **Radiology**, v. 277, n. 2, p. 413-423, 2015.

MINDIKOGLU, A. L. *et al.* Focal nodular hyperplasia in identical twins. **Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG**, v. 100, n. 7, p. 1616-1619, 2005.

MOCCHEGIANI, F. *et al.* Prevalence and clinical outcome of hepatic haemangioma with specific reference to the risk of rupture: a large retrospective cross-sectional study. **Digestive and Liver Disease**, v. 48, n. 3, p. 309-314, 2016.

NAULT, J. C. et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice. **Journal of hepatology**, v. 67, n. 5, p. 1074-1083, 2017.

NGUYEN, B. N. *et al.* Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. **The American journal of surgical pathology**, v. 23, n. 12, p. 1441, 1999.

NOELS, J. E. *et al.* Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. **Journal of Hepatology**, v. 54, n. 3, p. 553-558, 2011.

OLDHAFER, K. J. *et al.* Benign liver tumors. **Visceral medicine**, v. 36, n. 4, p. 292-303, 2020.

O'RAFFERTY, C. *et al.* Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach–Merritt phenomenon. **British journal of haematology**, v. 171, n. 1, p. 38-51, 2015.

POMFRET, E. A. *et al.* Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. **Liver Transplantation**, v. 16, n. 3, p. 262-278, 2010.

SEALE, M. K. *et al.* Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree. **Radiographics**, v. 29, n. 6, p. 1725-1748, 2009.

SEMPOUX, C.; BALABAUD, C.; BIOULAC-SAGE, P.. Pictures of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenomas. **World journal of hepatology**, v. 6, n. 8, p. 580, 2014.

SHAKED, O. *et al.* Biologic and clinical features of benign solid and cystic lesions of the liver. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 9, n. 7, p. 547-562. e4, 2011.

SURIAWINATA, A. A. Miscellaneous liver tumors and tumor-like lesions. In: **Practical hepatic pathology: a diagnostic approach**. Elsevier, Philadelphia, 2018. p. 583-601.

VÉDIE, A. L. *et al.* Molecular classification of hepatocellular adenomas: impact on clinical practice. **Hepatic oncology**, v. 5, n. 01, p. HEP04, 2018.