

LESÃO HEPÁTICA HIPERVASCULAR EM FÍGADO RADIOLOGICAMENTE NORMAL

Hypervascular liver lesions in radiologically normal liver

Enio Campos **AMICO**, José Roberto **ALVES**, Dyego Leandro Bezerra de **SOUZA**,
Fellipe Alexandre Macena **SALVIANO**, Samir Assi **JOÃO**, Adriano de Araújo Lima **LIGUORI**

Trabalho realizado na Clínica Gastrocentro e nos Ambulatórios de Cirurgia do Aparelho Digestivo e de Cirurgia Hepatobiliopancreática do Hospital Universitário Onofre Lopes, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. – Natal, RN, Brasil

DESCRIPTORIOS - Diagnóstico. Neoplasias hepáticas. Hiperplasia nodular focal. Adenoma hepático. Metástase.

RESUMO – Racional: As lesões hepáticas hipervasculares representam um desafio diagnóstico. **Objetivo:** Identificar fatores de risco para câncer em pacientes portadores de lesão hepática hipervascular não-hemangiomasiosa em fígado radiologicamente normal. **Método:** Estudo prospectivo que incluiu pacientes com lesões hepáticas hipervasculares em que o diagnóstico final foi obtido por exame anatomopatológico ou, presumido a partir de seguimento mínimo de um ano. Diagnóstico prévio de cirrose ou radiológico de hemangioma foram considerados critérios de exclusão. **Resultados:** Oitenta e oito pacientes foram incluídos. A relação mulher/homem foi de 5,3/1. A idade média foi de 42,4 anos. Na maior parte das vezes as lesões hepáticas foram únicas e com tamanho entre 2-5 cm. Em aproximadamente 1/3 dos casos foi realizada biópsia hepática. Em 81,8% dos casos as lesões eram benignas ou provavelmente benignas enquanto que em 12,5% dos casos o diagnóstico foi de câncer. A análise univariada mostrou que idade superior a 45 anos ($p < 0,001$), antecedente familiar pessoal de câncer ($p = 0,020$), presença de mais de três nódulos ($p = 0,003$) e elevação da alanina aminotransaminase ($p = 0,013$) foram fatores de risco relevantes para o câncer. **Conclusões:** É indicado observar lesões hepáticas hipervasculares em fígado normal em pacientes com até 45 anos, alanina aminotransaminase normal, com até três nódulos e sem antecedente pessoal de câncer. Para os demais com lesões atípicas, a biópsia da lesão é segura e define na maior parte dos pacientes o tratamento a ser instituído.

Correspondência:
Enio Campos Amico,
e-mail: ecamic@uol.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há.

Recebido para publicação: 13/09/2016
Aceito para publicação: 10/01/2017

HEADINGS - Diagnosis. Liver neoplasms. Focal nodular hyperplasia. Adenoma. Liver cell neoplasm. Metastasis.

ABSTRACT – Background: The hypervascular liver lesions represent a diagnostic challenge. **Aim:** To identify risk factors for cancer in patients with non-hemangiomasiosa hypervascular hepatic lesions in radiologically normal liver. **Method:** This prospective study included patients with hypervascular liver lesions in radiologically normal liver. The diagnosis was made by biopsy or was presumed on the basis of radiologic stability in follow-up period of one year. Cirrhosis or patients with typical imaging characteristics of haemangioma were excluded. **Results:** Eighty-eight patients were included. The average age was 42.4. The lesions were unique and were between 2-5 cm in size in most cases. Liver biopsy was performed in approximately 1/3 of cases. The lesions were benign or most likely benign in 81.8%, while cancer was diagnosed in 12.5% of cases. Univariate analysis showed that age >45 years ($p < 0.001$), personal history of cancer ($p = 0.020$), presence of >3 nodules ($p = 0.003$) and elevated alkaline phosphatase ($p = 0.013$) were significant risk factors for cancer. **Conclusion:** It is safe to observe hypervascular liver lesions in normal liver in patients up to 45 years, normal alanine aminotransaminase, up to three nodules and no personal history of cancer. Lesion biopsies are safe in patients with atypical lesions and define the treatment to be established for most of these patients.

INTRODUÇÃO

Lesões hepáticas sólidas sempre foram motivo de preocupação na prática clínica. A justificativa se deve à conhecida capacidade do fígado de albergar tumores primários e metástases oriundas de sítios extra-hepáticos. O tumor maligno não é, no entanto, a única possibilidade. Lesões de natureza benigna também são muito frequentes com prevalência de até 20% em estudo de necrópsia⁸. Definir a natureza benigna ou maligna dessas lesões é fundamental, uma vez que a conduta específica para cada tipo de lesão é absolutamente diferente, variando entre as ressecções hepáticas^{18,19,21,27}, tratamento quimioterápico ou até mesmo apenas o seguimento com exame de imagem sem qualquer intervenção terapêutica. Diferentemente do que ocorre no fígado cirrótico, onde o hepatocarcinoma é frequentemente encontrado e se apresenta na literatura em algoritmos bem estabelecidos para o diagnóstico^{7,13}, nos pacientes com fígado normal, não está padronizada a melhor maneira de se estabelecer o diagnóstico das lesões hepáticas sólidas.

Para a avaliação diagnóstica dessas lesões, o padrão de realce à infusão do contraste endovenoso durante tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) é etapa fundamental. Enquanto as lesões hepáticas hipervasculares

são de fácil diagnóstico uma vez que, excluídos os cistos e os distúrbios perfusionais, na maior parte das vezes têm origem metastática⁴, o padrão hipervascular representa desafio maior. As lesões sólidas benignas, os hepatocarcinomas e alguns tipos específicos de metástases como as de tumores neuroendócrinos, tipicamente sofrem realce em relação ao parênquima hepático após a infusão de contraste endovenoso e não é incomum que as características morfológicas dessas lesões se sobreponham. Poucas publicações têm se dedicado ao diagnóstico dos pacientes com lesão hepática hipervascular (LHH) em figado normal^{19,23}.

O presente estudo tem como objetivo identificar fatores de risco para o diagnóstico de câncer em população de pacientes portadores de LHH e a partir disso tentar estabelecer uma população de pacientes com lesões indefinidas em que a abordagem conservadora com o seguimento por meio da realização de exames de imagem periódicos possa ser adequada.

MÉTODO

Estudo de coorte prospectivo que incluiu no período de maio de 2007 a outubro de 2015 pacientes com lesão sólida hepática com no mínimo 1 cm de diâmetro em seu maior eixo, única ou múltiplas, com característica hipervascular em fase arterial evidenciada em exame de TC ou RNM de figado. Os pacientes foram atendidos em um de três ambulatorios: Clínica Gastrocentro - Natal/RN, Ambulatório de Cirurgia do Aparelho Digestivo e de Cirurgia Hepatobiliopancreática do Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal, RN, Brasil. O diagnóstico definitivo da lesão foi estabelecido pelo próprio exame de imagem no caso de lesões típicas ou por meio de exame anatomopatológico a partir de biópsia ou ressecção cirúrgica. Para aqueles em que o diagnóstico definitivo não foi possível, a natureza da lesão foi sugerida a partir de um tempo de seguimento mínimo de um ano com novo exame de imagem (TC ou RNM de figado).

Dois foram os critérios de exclusão: 1) diagnóstico clínico, laboratorial ou de imagem de cirrose hepática e 2) lesões hepáticas com aspecto típico de hemangioma, ou seja, evidência de enchimento do contraste centrípeta da lesão na fase dinâmica do exame de TC ou RNM em exame inicial, no momento da inclusão no trabalho. Estes exames foram realizados com aparelhos diferentes, a depender do local em que o paciente foi atendido. Foram estabelecidos critérios mínimos de qualidade do exame radiológico para inclusão no estudo.

Os exames tomográficos foram realizados em aparelhos de TC Helicoidal Multislice com 16 canais ou mais, cortes com espessura inferior a 5 mm e três fases pós-contraste (arterial, portal e equilíbrio). Para a RNM, os estudos foram executados em aparelhos de 1,5 T com bobinas de superfície de oito canais. O protocolo para o estudo das lesões focais hepáticas era composto de seqüências pré-contraste T1 em fase e fora de fase, T2 com saturação de gordura e sincronização respiratória, T2 sem saturação de gordura e com sincronização respiratória e difusão com b 600-800. Além disso, foi feito estudo dinâmico com seqüência tridimensional ponderada em T1 com saturação de gordura antes e após administração intravenosa de meio de contraste a base de gadolínio extracelular através de bomba injetora nas fases arterial, portal e equilíbrio. Para os casos em que o ácido gadoxético (Gd-EOB-DTPA – Primovist®; Bayer-Schering, Berlim, Alemanha) foi utilizado, a fase hepatobiliar era acrescida aproximadamente 20 min após o início da injeção.

Abordagem diagnóstica

Os pacientes foram divididos em três grupos:

1) Grupo lesão benigna típica (G1), quando o diagnóstico de hiperplasia nodular focal (HNF) ou adenoma hepático (AH) foi típico; o diagnóstico definitivo de HNF era dado pela identificação da cicatriz central e o do AH apenas quando a lesão não demonstrava claramente em fase portal ou de equilíbrio associada à presença de hemorragia intra ou peri-lesional (Figura 1A).

2) Grupo diagnóstico imediato (G2), para aqueles em que o diagnóstico se fazia necessário imediatamente; os pacientes desse grupo encontravam-se em uma de duas situações, ou seja, em G2.A quanto tinham suspeita de malignidade (antecedentes familiares de câncer com potencial para metástase hepática, idade ≥ 60 anos, lesões múltiplas), ou em G2.B com lesões de dimensão igual ou superior a 5 cm; neste caso o diagnóstico definitivo era necessário uma vez que os AH com essa dimensão têm indicação de ressecção¹¹;

3) Grupo de seguimento (G3), para pacientes que não se encontravam em nenhum dos grupos anteriores; deste grupo fazia parte pacientes sem diagnóstico, porém com pequeno risco de doença maligna e também aqueles em que havia suspeita de doença benigna com lesões de tamanho inferiores a 5 cm (Figura 1B).

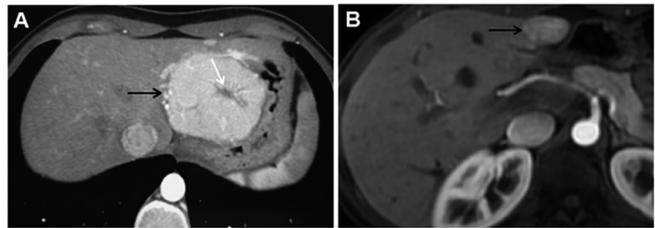


FIGURA 1 - A) TC de abdome, na fase arterial, em paciente com lesão tipo HNF típica (seta preta) onde pode ser observado cicatriz central hipodensa no centro da lesão (seta branca); B) RNM de abdome, fase arterial, em jovem com lesão arterializada homogênea atípica (seta) em figado esteatótico e em exame de controle após 24 meses verificou-se estabilidade da lesão (ausência de crescimento), podendo ser considerada lesão provavelmente benigna.

Abordagem terapêutica

A conduta foi definida conforme o grupo ao qual pertencia o paciente.

1) G1: as HNF foram submetidas a um curto seguimento com exames de imagem, a menos que fossem sintomáticas quando operação estava indicada; os adenomas desse grupo sintomáticos (com sangramento) tiveram indicação de ressecção independentemente do tamanho (Figura 2).

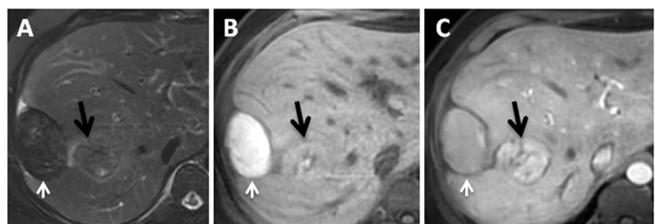


FIGURA 2 – RNM com adenoma e hemorragia: A) seqüência T2 com saturação de gordura demonstrando nódulo subcapsular hepático com hiposinal (seta branca); B) seqüência T1, fase pré-contraste, demonstrando hipersinal, indicando produtos da degradação da hemoglobina; C) seqüência T1, pós-contraste na fase arterial, demonstrando contrastação da lesão (seta preta) e ausência de contrastação em lesão do tipo hematoma subcapsular (seta branca).

2) G2: Os pacientes desse grupo com suspeita de malignidade foram investigados quanto à presença de recidiva tumoral (no caso de já serem portadores de câncer), ou com a intenção de investigar suposto tumor primário, por meio de avaliação clínica completa, endoscopia digestiva alta, colonoscopia, TC de tórax, exame de cromogranina A e cintilografia com análogo da somatostatina (os dois últimos exames preferencialmente na presença de lesões múltiplas). Para as lesões em que o diagnóstico

não foi definido com os exames citados a biópsia foi indicada. Para tanto foi realizada a biópsia por meio de agulha do tipo Tru-Cut 16 Gauge através de acesso laparoscópico, laparotômico ou percutâneo. A partir do diagnóstico encontrado, a conduta específica era aplicada para cada caso. Para os pacientes em que não foi possível o diagnóstico definitivo ele foi sugerido a partir do comportamento das lesões no seguimento.

3) G3: Para os pacientes desse grupo foi indicado avaliação clínica e exame de seguimento com TC ou RNM com quatro meses, oito meses e depois anualmente caso a lesão fosse considerada estável. RNM convencional foi preferencialmente indicada no seguimento por ser mais acurada na identificação e caracterização das lesões hepáticas e também por ser livre de radiação ionizante. Para os casos de aumento da lesão a biópsia foi oferecida desde que tecnicamente possível. Ela também foi indicada para os casos de diagnóstico diferencial entre AH e HNF menores de 5 cm em que a mulher expressasse desejo de engravidar ou ainda para os pacientes que desejassem esclarecer definitivamente o diagnóstico em qualquer momento do seguimento. Para alguns poucos casos desse grupo e apenas nos dois últimos anos do estudo a RNM com contraste hepato-específico foi realizada como opção antes da indicação da biópsia. Nesses casos o diagnóstico foi considerado típico de HNF quando havia hiper/isosinal na fase hepatobiliar do exame. Caso fosse identificado hipossinal nessa fase do exame o diagnóstico não era considerado típico uma vez que vários tipos de lesão podem cursar com esse achado.

Definição das lesões submetidas a seguimento

Para todos os pacientes do G3 e ainda para alguns do G2 sem esclarecimento da natureza da lesão o diagnóstico final foi sugerido a partir da comparação entre o tamanho da maior lesão nos exames subsequentes. Desta forma as lesões que desapareceram ou diminuíram foram consideradas "benignas"; as lesões que permaneceram estáveis por dois ou mais anos foram denominadas "provavelmente benignas"; as que permaneceram estáveis por um período entre um e dois anos foram consideradas "indefinidas" e as lesões que aumentaram de tamanho foram definidas como "suspeitas de malignidade".

Análise estatística

Para variável quantitativa idade foi calculada a média e o desvio-padrão. O teste de hipótese de diferença entre os grupos da variável dependente (lesão benigna ou maligna) foi realizado através do teste t de Student para amostras independentes, a um nível de confiança de 95%. As variáveis quantitativas, número de lesões e tamanho das lesões foram categorizadas e juntamente com as demais variáveis categóricas gênero (masculino e feminino), uso de anticoncepcional (sim ou não), antecedente de câncer (sim ou não), sintomas (sintomático e assintomático) e realização de biópsia (sim ou não) foram analisadas através dos testes qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. A magnitude da associação foi medida através do risco relativo (RR) e os intervalos de confiança foram calculados a um nível de confiança de 95%.

RESULTADOS

Cento e cinquenta e dois pacientes com LHH foram avaliados no período do estudo. Quarenta e dois tiveram o diagnóstico de hemangioma típico e foram excluídos. Outros 23 pacientes, embora apresentassem LHH não hemangiomas, não se enquadraram em nenhum dos três grupos do estudo. A principal causa de exclusão foi tempo de seguimento inferior a um ano. Desta forma, 88 pacientes foram incluídos. As características desses pacientes e das lesões que apresentavam estão dispostas na Tabela 1.

Em relação aos 88 pacientes da amostra, a relação mulher/homem foi de 5,3/1. A idade média foi de 42,4 anos. O G1 teve a idade média menor (31,2 anos) enquanto que o G2, a maior (51,4 anos). A lesão assintomática (incidentaloma) foi caracterizado em

71,6% dos casos. O antecedente pessoal de câncer esteve presente em 21,5% dos casos. Quanto às características dos nódulos, em 69,3% dos casos a lesão foi única e em 71,6% a maior lesão media mais que 2 cm. O diagnóstico por meio da biópsia foi realizado em aproximadamente 1/3 dos pacientes sendo mais frequentemente indicada no grupo 2. Em 14 casos a hepatectomia foi indicada por suspeita de malignidade ou para tratamento de doença benigna.

TABELA 1 – Apresentação das características clínicas dos pacientes, dos nódulos hepáticos, além das indicações de biópsia hepática e hepatectomias realizadas

	Grupos			Total
	G1	G2	G3	
Características clínicas dos pacientes				
Gênero (mulher/homem)	18/3	32/6	24/5	74/14
Idade (média em anos)	31,2	51,4	38,5	42,4
Apresentação clínica				
Assintomático	13	28	22	63(71,6%)
Sintomas inespecíficos	5	6	7	18(20,4%)
Sintomas relacionados	3	4	0	7(7,9%)
Antecedente pessoal de câncer	0	20	0	19(22,7%)
Características das lesões hepáticas				
Número de lesões				
1	18	23	20	61(69,3%)
2	2	0	8	10(11,4%)
3	0	4	1	5(5,7%)
> ou =4	1	11	0	12(13,6%)
Diâmetro do maior nódulo				
1,0 – 1,5	0	7	6	13(14,8%)
> 1,5 – 2,0	1	4	7	12(13,6%)
> 2,0 – 5,0	8	18	16	42(47,7%)
> 5,0	12	9	0	21(23,9%)
Biópsias hepáticas				
Indicada e realizada	2	20	7	29(32,9%)
Indicada e recusada	0	5	0	5(5,7%)
Inacessível	0	6	0	6(6,8%)
Não indicada	19	7	22	48(54,5%)
Hepatectomias				
Imediata	4	3	0	7(7,9%)
Após o diagnóstico	-	6	1	7(7,9%)
TOTAL	21	38	29	88

GRUPO 1 (G1)

Vinte e um pacientes fizeram parte desse grupo. Dezoito eram portadores de HNF e três de AH. A biópsia foi indicada em duas mulheres, com aspecto típico de HNF e que portavam grandes lesões (9,5 e 11 cm) em proximidade com estruturas vasculares (Figuras 1 e 2).

Uma paciente portadora de HNF (duas lesões) foi submetida à trisegmentectomia (ressecção de segmentos II, III e VII) em virtude da presença de dor abdominal persistente. Todos os pacientes com AH foram submetidos à hepatectomia. Os procedimentos cirúrgicos foram: segmentectomia V, hepatectomia esquerda e hepatectomia direita com segmentectomia IVa. A paciente que foi submetida à hepatectomia esquerda apresentava lesão de 5,0 cm de diâmetro com sangramento recente sendo operada no segundo trimestre de gravidez. O exame anatomopatológico confirmou o AH em todos os casos operados.

GRUPO 2 (G2)

Trinta e oito pacientes foram incluídos nesse grupo. O antecedente pessoal de câncer foi o fator de risco mais frequente encontrado (n=19) sendo o carcinoma ductal de mama o mais frequente (n=4) seguido do tumor neuroendócrino (n=3) e adenocarcinoma colorretal (n=3). Quinze tinham 60 anos ou mais de idade; 11 portavam lesões múltiplas (≥4 lesões) e oito tinham lesões com 5 cm ou mais no maior diâmetro transversal. Em 25 pacientes o diagnóstico imediato foi obtido através de biópsia da lesão (n=20), exame anatomopatológico da peça cirúrgica (n=3) e exame positivo para tumor neuroendócrino ao octreoscan (n=2). Das 20 biópsias indicadas e realizadas, a via de acesso preferencial foi a laparoscopia (n=8), seguido da laparotomia (n=7) e do acesso percutâneo (n=5). A indicação

da laparotomia deveu-se na maioria dos casos em virtude da indicação e necessidade da realização de algum outro procedimento cirúrgico associado.

Em 11 pacientes a biópsia apesar de indicada não foi realizada ou por recusa do paciente ou por inacessibilidade da lesão. Em todos esses casos foi realizado seguimento com exames de imagem de forma semelhante ao praticado no G3. Ao longo desse seguimento em cinco casos o diagnóstico foi de doença benigna uma vez que em quatro casos as lesões diminuíram e em um desapareceu. Nos seis casos restantes havia dois pacientes com lesão provavelmente benigna, dois indefinida e dois suspeitas. Os dois suspeitas recusaram a biópsia por apresentarem aumento desprezível (3 mm em ambos os casos) no tamanho de suas lesões em um período longo de seguimento (29 e 48 meses).

Em dois casos um dos quais em pré-operatório de lobectomia por tumor de pulmão, foi indicada RNM com ácido gadoxético como etapa anterior à indicação da biópsia e o exame mostrou tratar-se em ambos os casos de HNF.

Os diagnósticos finais encontram-se na Tabela 2.

TABELA 2 – Diagnóstico final das 88 lesões hepáticas hipervascularizadas

Diagnósticos	Grupos			Total
	G1	G2	G3	
Lesões benignas	21	22	23	66 (75%)
HNF	18	8	9	35
AH	3	6	1	10
Hemangioma	-	3	1	4
Granuloma	-	-	1	1
Área de parênquima preservada	-	-	1	1
Lesão desapareceu	-	1	-	1
Lesão diminuiu	-	4	10	14
Lesões provavelmente benignas*	-	2	4	6 (6,8%)
Lesões indefinidas **	-	2	1	3 (3,4%)
Lesões suspeitas ***	-	2	-	2 (2,3%)
Câncer	-	10	1	11 (12,5%)
Hepatocarcinoma		4	-	4
Metástases por tumor neuroendócrino		4	1	5
Metástases por adenocarcinoma de cólon		1	-	1
Metástases por adenocarcinoma de vesícula biliar		1	-	1
Total	21 (23,9%)	38 (43,2%)	29 (32,9%)	88 (100%)

* Lesão estável por dois ou mais anos de seguimento; ** lesão estável por menos de dois anos de seguimento. *** Lesão que aumentou de tamanho ao longo do seguimento.

Conforme esperado o presente grupo foi o que mais apresentou casos de câncer (n=10). O hepatocarcinoma e a metástase hepática de tumor neuroendócrino foram os tipos de tumores mais incidentes.

GRUPO 3 (G3)

Vinte e nove pacientes foram incluídos. O tempo de seguimento variou entre 12-73 meses. A biópsia da lesão hepática foi realizada em sete casos. Seis foram submetidos à RNM com ácido gadoxético. Em quatro o diagnóstico foi típico de HNF, inclusive em dois que haviam apresentado aumento da lesão no seguimento. Em um dos pacientes não houve captação na fase hepatobiliar do exame e no outro a captação foi considerada atípica.

Vinte e três pacientes portavam lesão benigna. O diagnóstico da lesão benigna foi feito em virtude da redução das lesões no seguimento (n=10), por meio de biópsia (n=7), por meio de RM com contraste hepato-específico (n=4) e RNM convencional (n=2). Em cinco casos as lesões encontram-se estáveis por mais de dois anos (n=4) ou por menos tempo (n=1), embora o diagnóstico definitivo não tenha sido obtido. Em um único caso o diagnóstico definitivo não tenha sido obtido. Em um único caso o diagnóstico foi de câncer. Tratava-se de mulher de 54 anos com lesão arterializada homogênea de 2 cm em fígado que permaneceu

estável nos dois primeiros anos de seguimento. No terceiro ano TC de abdome evidenciou um nódulo pancreático e aumento de 25% da lesão hepática. Ela foi submetida à cintilografia com análogo da somatostatina (octreoscan) que diagnosticou tumor neuroendócrino de pâncreas com metástase hepática (Figura 3).

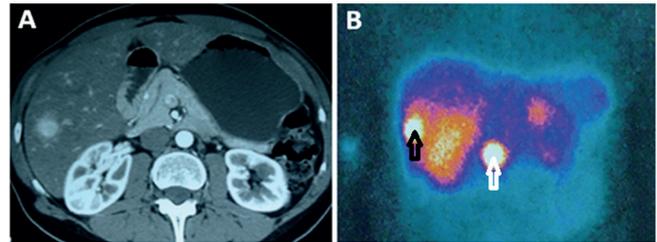


FIGURA 3 - A) TC de abdome, fase arterial, demonstrando lesão arterializada homogênea em segmento IV do fígado; B) exame OctreoScan revelando captação anormal de contraste no pâncreas (seta branca) e em lesão previamente identificada pela TC (seta preta). O diagnóstico estabelecido foi de tumor neuroendócrino pancreático com metástase hepática.

Foi submetida à pancreatoduodenectomia e ressecção de segmento VI do fígado evoluindo sem intercorrências. Em seguimento foi evidenciado novo nódulo hepático suspeito que foi submetido à tratamento percutâneo com ablação.

Fatores de risco para câncer

A análise estatística evidenciou que idade superior a 45 anos (p<0,01), antecedente pessoal de câncer (p=0,020), presença de mais de três nódulos (p=0,003) e elevação da enzima alanina aminotransaminase (ALP, p=0,013) foram fatores de risco relevantes para o câncer. Outros fatores como gênero, presença de sintomas e tamanho da lesão não estiveram relacionados ao câncer. Quando os pacientes foram estratificados entre aqueles que não possuíam nenhum fator de risco, independente do grupo a que pertencessem (n=43), e aqueles que tinham pelo menos um fator de risco (n=45), a incidência de câncer foi respectivamente de 0% e 24,4% (Tabela 3).

TABELA 3 – Distribuição dos fatores de risco para câncer e ocorrência das lesões hepáticas malignas (câncer), benignas e provavelmente benignas

Fator de risco	Câncer		Lesões benignas ou provavelmente benignas		p
	n	%	n	%	
Idade					
< ou =45 anos	0	0,0	50	100,0	<0,01*
> 45 anos	11	33,3	22	66,6	
Sexo					
Masculino	4	28,6	10	71,4	0,084
Feminino	7	10,1	62	89,9	
Antecedentes familiares de câncer					
Sim	6	30	14	70	0,020*
Não	5	7,9	58	92,1	
ALP (*)					
Aumento	5	35,7	9	64,3	0,013*
Normal	4	7,1	52	92,9	
Sintomas					
Presentes	5	20	20	80	0,297
Ausentes	6	510,5	51	89,5	
Número de lesões					
4 ou mais	5	50	5	50	0,003*
Até 3	5	8,2	67	91,8	
Tamanho das lesões					
> 5 cm	2	9,5	19	90,5	0,729
1 - 5 cm	9	14,5	53	85,5	
> 1,5 cm	9	12,7	62	87,3	0,657
1 - 1,5 cm	2	16,7	10	83,3	

* Alanina aminotransaminase.

DISCUSSÃO

As LHH têm sido estudadas desde a introdução da tomografia helicoidal e das sequências com rápida aquisição de ressonância nuclear magnética. Um amplo espectro de possibilidades diagnósticas para a LHH inclui hemangiomas, hiperplasias nodulares focais, adenomas, hepatocarcinomas e as metástases de tumores neuroendócrinos, entre outras lesões. As características dessas lesões nas fases dinâmicas da TC e RNM podem estabelecer o diagnóstico não invasivo com segurança para as LHH típicas. O problema é que em uma parte significativa dos casos existe sobreposição das características entre lesões benignas e malignas, o mesmo ocorrendo com lesões benignas entre si. Excluindo os hemangiomas que são facilmente diagnosticados na grande maioria dos casos, para as outras lesões, o diagnóstico pode não ser tão óbvio. Alguns exemplos podem ser descritos: 1) pequenos adenomas são frequentemente confundidos com HNF quando apresentam rápida captação homogênea na fase arterial do exame de imagem²⁸; 2) a cicatriz central, considerada achado típico da HNF, está ausente em significativa parcela dos casos¹⁶ e 3) O "washout" encontrado nas fases portal ou de equilíbrio nos exames de TC ou RNM não é achado exclusivo dos hepatocarcinomas¹⁴ assim como pode mesmo estar ausente nesse tipo de tumor²³.

Para as lesões consideradas indeterminadas não existe conduta claramente definida. Para uma parte dos autores a melhor forma de se definir a natureza da lesão é através da obtenção de fragmento de tecido por meio da biópsia da lesão²². Essa conduta invasiva além de difícil tecnicamente nas lesões pequenas e profundas no parênquima hepático pode também estar associada ao risco de sangramento e implante tumoral no caso das lesões malignas¹¹. A outra alternativa para esses casos é fazer seguimento com exames periódicos de imagem com o intuito de se avaliar modificações no tamanho e características das lesões. Definir quais pacientes devem ser seguidos ou não, e então submetidos à biópsia, é de fato o maior desafio.

Além das características morfológicas identificadas aos exames de imagem o cenário clínico dos pacientes portadores de LHH parece ter relevância. Isso é bem reconhecido na presença de cirrose hepática onde o hepatocarcinoma é muito frequente e também nos pacientes com antecedente pessoal de câncer onde as metástases hepáticas são prováveis. De acordo com o algoritmo proposto pelo Colégio Americano de Radiologia e atualizado recentemente em publicações eletrônicas^{2,5} os pacientes com lesões indeterminadas e portadores de doença hepática (cirrose, hepatite B ou C, colangite esclerosante primária e esteatohepatite) ou história de doença maligna extra-hepática são classificados como alto risco individual para lesão maligna sendo preconizada investigação extensiva através de exames não invasivos ou mesmo, na persistência da dúvida, através da biópsia hepática. Para a parcela de pacientes sem as características citadas e, portanto, com baixo ou médio risco de doença maligna embora a biópsia também seja recomendada, se admite de forma alternativa seguimento com exame de imagem sem um diagnóstico definido. A população de pacientes em que o seguimento é recomendado, entretanto, não é especificada.

A casuística do presente estudo foi composta de pacientes heterogêneos, de ambos os gêneros, com idades variadas, sintomáticos ou não e por vezes com antecedente familiar pessoal de câncer. Com relação aos nódulos, a quantidade e a dimensão dos nódulos também foi variável. Nessa população estudada a incidência global de câncer foi de 12,5% e de 7,3% quando os pacientes com antecedente pessoal de câncer foram excluídos. Embora aparentemente pequena, essa incidência corresponde a um risco significativo de câncer em população potencialmente candidata à abordagem conservadora. Isso demonstra que o diagnóstico prévio de cirrose e o antecedente

pessoal de câncer não são os únicos fatores de risco significativos a serem considerados. A idade maior que 45 anos, a elevação da ALP e um número de nódulos maior que três são também considerados fatores de risco significativos para a natureza maligna na LHH. A partir desses dados pôde-se estratificar população com risco mínimo de câncer em que o seguimento com exames de imagem pode ser adequado. Estes dados não podem ser comparados com aqueles da literatura médica atual uma vez que nenhum estudo prévio avaliou fatores de risco para câncer em pacientes com LHH, entretanto algumas séries publicadas de portadores de incidentaloma hepático tem apontado idade avançada, homens, elevação de fosfatase alcalina, tumores maiores que 4 cm, entre outros, como também fatores de risco para o câncer^{4,17,20}. É interessante notar que nessas publicações é frequente a inclusão de pacientes portadores de hepatites crônicas ou mesmo cirrose principalmente nas casuísticas asiáticas o que justifica a alta incidência de hepatocarcinoma nessas séries²⁰. Conforme o exposto a comparação entre pacientes portadores de LHH e incidentaloma não parece adequada nessas situações para a análise desejada.

Existem poucos estudos que contemplem séries de pacientes portadores de LHH e como já citado nenhum analisa nessa população específica os fatores de risco para câncer. O maior deles avaliou retrospectivamente 550 pacientes com 910 LHH em trabalho multicêntrico europeu²³. O objetivo do estudo foi avaliar a acurácia diagnóstica do contraste hepatoespecífico empregado na RNM. Consequente à inclusão de pacientes cirróticos, a incidência do hepatocarcinoma foi de 40,8% na população estudada. Por não explicitar o número de pacientes com fígado normal o estudo não permitiu conclusões acerca do risco ou mesmo da incidência de câncer nesses pacientes. Chun et al.⁹ em publicação recente estudou 79 pacientes portadores de LHH em fígado não cirrótico que foram seguidos com exames de imagem. Apenas cinco possuíam antecedente pessoal de câncer. No seguimento apenas 14% foram submetidos a algum tipo de intervenção (embolização ou procedimento cirúrgico) e nenhum teve o diagnóstico de câncer. Dos pacientes seguidos, 94% apresentaram lesões estáveis ou mesmo que diminuíram de tamanho. A grande crítica para o estudo foi a falta de tempo mínimo de seguimento, ou seja, pacientes foram incluídos no trabalho sem nenhum exame de imagem de controle. Para os com lesões indeterminadas, ou seja, aquelas que não são típicas e não foram biopsiadas ou ressecadas, tempo mínimo de seguimento de um ano ou mesmo maior é indispensável para se conhecer o seu comportamento⁹. No presente estudo essa orientação foi seguida na medida em que apenas as lesões estáveis no período de dois anos foram consideradas pela definição proposta como "provavelmente benignas" enquanto que para as lesões serem definidas como "benignas" tornava-se necessário diagnóstico típico em exame de imagem, a comprovaçãoantomopatológica, a redução nas dimensões ou mesmo o desaparecimento das lesões durante o seguimento.

Embora com os exames modernos de imagem a necessidade de biópsia das lesões hepáticas seja baixa, o procedimento ainda é realizado com frequência em vários centros e é provável que até aumente nos próximos anos na suspeita de AH para um melhor estudo por meio da imunistoquímica³. Em virtude de ter-se utilizado critérios restritivos para o diagnóstico das lesões benignas típicas, houve alto índice de biópsias realizadas no estudo (1/3 dos casos). Em nenhum destes casos houve sangramento, implante tumoral ou resultado equívoco quanto à natureza maligna ou benigna da lesão, como consequência do procedimento. Sempre que possível, em virtude da natureza arterial das lesões, a escolha dos autores foi a biópsia pelo acesso laparoscópico realizada em metade dos casos. Para as lesões intra-parenquimatosas a preferência foi dada para o acesso percutâneo. Em apenas um caso houve necessidade de se repetir o procedimento em virtude da amostra ter sido insuficiente. Particularmente útil foi indicação da imunistoquímica

na dúvida diagnóstica entre AH e HNF. Em todos os casos empregados (n=14) na presente série, o método foi capaz de diagnosticar a natureza da lesão. Bioulac-Sage et al.⁶ já haviam demonstrado ganho substancial nesse cenário em acurácia diagnóstica quando a imunoistoquímica foi acrescentada à histologia convencional.

Talvez a maior crítica ao presente estudo seja o pequeno número de pacientes incluídos no G1, ou seja, no grupo em que o diagnóstico de lesão benigna típica foi possível de forma não invasiva com a TC ou RNM. De fato apenas 29,2% dos com lesões benignas ou provavelmente benignas foram incluídos nesse grupo. Isso foi devido a alguns fatores: 1) a maior parte dos pacientes foi referenciada já com TC o que justifica o pequeno número de RNM como exame inicial na casuística. Isso contrasta com a recomendação de muitos autores que julgam a RNM como exame de eleição na avaliação diagnóstica das lesões hepáticas focais^{2,10,12,15,24,25}; ela realizada em exame de seguimento no presente estudo foi capaz de esclarecer o diagnóstico em pelo menos seis pacientes alocados nos grupos 2 e 3 que não haviam sido diagnosticados com a TC e que apresentavam pequenos hemangiomas, área preservada de parênquima em fígado esteatótico e HNF; 2) uma parte significativa dos pacientes (28,4%) apresentava lesões pequenas, entre 1-2 cm. Nas pequenas lesões, a cicatriz central dos HNF e as áreas heterogêneas de necrose ou hemorragia dos AH são infrequentes o que dificulta sobremaneira o diagnóstico diferencial entre tais lesões; 3) utilizaram-se aqui critérios rígidos para a definição do AH incluindo apenas aqueles casos em que havia presença de hemorragia intra ou peri-lesional. Essa característica foi escolhida uma vez que o sangramento embora incomum (n=21, 40% dos casos)¹ é achado fidedigno na diferenciação com a HNF; e 4) RNM com contraste hepatoespecífico não fez parte da fase inicial do trabalho tendo sido utilizada em apenas alguns poucos casos nos últimos dois anos. O uso do contraste hepatoespecífico em RNM tem sido considerado na atualidade como a melhor maneira de se estabelecer o diagnóstico diferencial entre o AH e a HNF. Em metanálise recente que incluiu 10 trabalhos e 304 pacientes portadores de HNF submetidos à RNM com o ácido gadoxético (Gd-EOB-DTPA), Suh et al.²⁶ concluíram que “alto” ou “iso” sinal na fase hepatobiliar do exame ocorre na grande maioria dos pacientes (94-97%) que portam HNF tendo, esse achado, alta acurácia no diagnóstico diferencial com o AH o que pode ser útil em evitar biópsias desnecessárias. Isso ocorreu em seis pacientes da presente série submetidos ao exame e que em virtude do diagnóstico típico de HNF não foram biopsiados. Caso a RNM com o ácido gadoxético houvesse sido feita de forma rotineira é provável que uma grande parte dos dez pacientes que pertenciam aos grupos 2 e 3 e que tiveram o diagnóstico histopatológico de HNF não teriam sido submetidos à biópsia o que poderia reduzir a indicação de tal procedimento em até 1/3 dos casos.

É provável que com a incorporação da ressonância nuclear magnética com contraste hepatoespecífico ocorra diagnóstico com maior acurácia das pequenas lesões do tipo hiperplasia nodular focal e a biópsia seja desnecessária em uma parte significativa desses pacientes.

CONCLUSÃO

Em portadores de LHH com no mínimo 1 cm de diâmetro pelo menos 81,8% das lesões são benignas ou provavelmente benignas sendo a HNF e o AH as lesões mais comuns. É seguro observar as LHH em fígado normal em pacientes com até 45 anos, ALP normal e com até três nódulos identificados em exame convencional de TC ou RNM. Para os demais pacientes com lesões atípicas a biópsia da lesão é indicada e define na maior parte dos pacientes o tratamento a ser instituído.

REFERÊNCIAS

1. Agrawal S, Agarwal S, Arnason T, Saini S, Belghiti J. Management of Hepatocellular Adenoma: Recent Advances. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(7):1221-1230.
2. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. 2014; 1-24. Accessed in: <http://www.acr.org/~media/4C9D1E9471784D92A413A120AB140401.pdf>.
3. Balabaud C, Al-Rabih WR, Chen PJ, Evason K, Ferrell L, Hernandez-Prera JC, et al. Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma around the World Viewed through the Scope of the Immunopathological Classification. *Int J Hepatol* 2013; 2013(268625): 1-12.
4. Belli G, D'Agostino A, Iannelli A, Marano I. Hepatic incidentaloma. Retrospective analysis of 35 cases. *Int Surg* 1996; 81(2):144-8.
5. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol* 2010;7(10):754-773.
6. Bioulac-Sage P, Cubel G, Taouji S, Scoazec JY, Leteurtre E, Paradis V, et al. Immunohistochemical Markers on Needle Biopsies Are Helpful for the Diagnosis of Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma Subtypes. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(11): 1691-1699.
7. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53:1020-1022.
8. Buell JF, Tranchart H, Cannon R, Dagher I. Management of benign hepatic tumors. *Surg Clin N Am* 2010; 90:719-735.
9. Chun YS, Parker RJ, Inampudi S, Ehrenwald E, Batts KP, Burgart LJ, et al. Imaging Surveillance of Hypervascular Liver Lesions in Non-Cirrhotic Patients. *J Gastrointest Surg* 2015; 16. [Epub ahead of print].
10. Cohen EI, Wilck EJ, Shapiro RS. Hepatic imaging in the 21st century. *Semin Liver Dis* 2006; 26(4):363-372.
11. Ehrl D, Rothaug K, Herzog P, Hofer B, Rau HG. "Incidentaloma" of the Liver: Management of a Diagnostic and Therapeutic Dilemma. *HPB Surg* 2012; 2012(891787):1-14.
12. Elsayes KM, Leyendecker JR, Menias CO, Oliveira EP, Narra VR, Chapman WC, et al. MRI characterization of 124 CT-indeterminate focal hepatic lesions: evaluation of clinical utility. *HPB (Oxford)* 2007; 9(3):208-215.
13. European Association for the study of the liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56:908-943.
14. Grazioli L, Olivetti L, Mazza G, Bondioni MP. MR Imaging of Hepatocellular Adenomas and Differential Diagnosis Dilemma. *Int J Hepatol* 2013; 2013:374170.
15. Hussain SM, Semelka RC. Hepatic imaging: comparison of modalities. *Radiol Clin North Am* 2005;43(5): 929-947.
16. Kim J, Ahmad SA, Lowy AM, Buell JF, Pennington LJ, Moulton JS, et al. An algorithm for the accurate identification of benign liver lesions. *Am J Surg* 2004;187(2):274-279.
17. Koea JB. Hepatic incidentaloma: the rule of tens. *HPB (Oxford)* 2013; 15(5):379-383.
18. Krüger JA, Coelho FF, Perini MV, Herman P. Laparoscopic transthoracic liver resection. *Arq Bras Cir Dig*. 2014 Nov-Dec;27(4):288-90. doi: 10.1590/S0102-67202014000400014.
19. Lacerda CF, Bertulucci PA, Oliveira AT. Totally laparoscopic liver resection: new Brazilian experience. *Arq Bras Cir Dig*. 2014 Jul-Sep;27(3):191-5.
20. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Chan SC, Tso WK, Ng IO, et al. Hepatic resection for incidentaloma. *J Gastrointest Surg* 2004; 8(7):785-793.
21. Lopes-Junior AG, Belebecha V, Jacob CE. Hepatectomy: a critical analysis on expansion of the indications. *Arq Bras Cir Dig*. 2014 Jan-Mar;27(1):47-52.
22. Marrero JA, Ahn J, RajenderReddy K; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 2014;109(9):1328-1347.
23. Morana G, Grazioli L, Kirchin MA, Bondioni MP, Faccioli N, Guarise A, et al. Solid hypervascular liver lesions: accurate identification of true benign lesions on enhanced dynamic and hepatobiliary phase magnetic resonance imaging after gadobenate dimeglumine administration. *Invest Radiol* 2011; 46(4):225-239.
24. Namasivayam S, Salman K, Mittal PK, Martin D, Small WC. Hypervascular hepatic focal lesions: spectrum of imaging features. *Curr Probl Diagn Radiol* 2007; 36(3):107-123.
25. Roth CG, Mitchell DG. Hepatocellular carcinoma and other hepatic malignancies: MR imaging. *Radiol Clin North Am* 2014; 52(4):683-707.
26. Suh CH, Kim KW, Kim GY, Shin YM, Kim PN, Park SH. The diagnostic value of Gd-EOB-DTPA-MRI for the diagnosis of focal nodular hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2015; 25(4): 950-960.
27. Surjan RC, Makdissi FF, Machado MA. Anatomical basis for the intrahepatic glissonian approach during hepatectomies. *Arq Bras Cir Dig*. 2015 Apr-Jun;28(2):128-31. doi: 10.1590/S0102-67202015000200011.
28. Venkatesh SK, Chandan V, Roberts LR. Liver Masses: A Clinical, Radiologic, and Pathologic Perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(9):1414-1429.