

# ADENOMA HEPÁTICO

## *Hepatic adenoma*

Daniel José **SZOR**, Mauricio **URSOLINE**, Paulo **HERMAN**

Trabalho realizado no Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

**DESCRIPTORES** - Adenoma hepático. Cirurgia. Tratamento clínico. Diagnóstico. Fisiopatologia. Biologia molecular.

**Correspondência:**  
Paulo Herman  
E-mail: pherman@uol.com.br

Fonte de financiamento: não há  
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 10/12/2012  
Aceito para publicação: 26/04/2013

**HEADINGS** - Hepatic adenoma. Surgery. Clinical treatment. Diagnosis. Pathophysiology. Molecular biology

**RESUMO – Introdução:** Os tumores hepáticos benignos, devido à relativa facilidade na identificação através de exames de imagem, tiveram incidência crescente na população nos últimos anos, tornando-se quadro frequente na rotina clínica e muitas vezes um desafio para clínicos e cirurgiões. Logo, o médico passou a enfrentar dilemas relacionados ao diagnóstico e conduta nestes pacientes assintomáticos e portadores de nódulos hepáticos. **Objetivo:** Atualizar o conhecimento dos adenomas hepáticos frente à evolução ocorrida com seu conhecimento nos últimos anos. **Método:** Foi efetuada revisão da literatura em consulta na Medline/Pubmed, Scielo, Embase e Lilacs com cruzamento dos seguintes descritores: adenoma hepático, cirurgia, tratamento clínico, diagnóstico, fisiopatologia e biologia molecular. **Conclusão:** O diagnóstico incidental de lesões assintomáticas constitui grande dilema na prática clínica, pois traz intensa angústia para o paciente e seus familiares, e muitas vezes tornam-se um desafio para o clínico ou cirurgião. É lesão de particular interesse, pois pode apresentar evolução tanto benigna como complicações potencialmente letais. O adenoma hepático deixou recentemente de ser lesão de ressecção obrigatória; atualmente, adota-se conduta mais individualizada, visando menor morbimortalidade. À luz dos novos avanços da biologia molecular, cabe ao médico que o diagnostica identificar aqueles com potencial evolução desfavorável, para que nesses seja empregada conduta mais agressiva.

**ABSTRACT - Background:** Benign liver tumors, due to its relative easeness its imaging identification, have their incidence increasing in population in recent years, becoming frequent in the clinical picture and often a challenge for clinicians and surgeons. Doctors began to face dilemmas related to diagnosis in asymptomatic patients with liver nodules. **Aim:** Update the knowledge of hepatic adenomas due to the crescent diagnosis seen in the recent years. **Methods:** Was performed a literature review consulting Medline/PubMed, SciELO, Embase, Lilacs database with the following descriptors: hepatic adenoma, surgery, medical treatment, diagnosis, pathophysiology and molecular biology. **Conclusion:** The diagnosis of incidental asymptomatic lesions is a major dilemma in clinical practice because it brings intense distress for patients and their families, and often become a challenge for the physician or surgeon. Injury is of particular interest because it can provide both benign evolution or potentially lethal complications. Recently, its resection is no more mandatory; currently, more individualized treatment are required, aiming less morbidity. In light of new advances in molecular biology, the physician who diagnoses the lesion must identify the potential unfavorable evolution, and recognize cases who need more aggressive medical management.

## INTRODUÇÃO

Os avanços na área da radiologia tornaram os exames de imagem mais sensíveis e específicos, assim como com maior disponibilidade para sua realização com baixo custo. A ultrassonografia é um grande exemplo, seu uso rotineiro trouxe benefícios e levantou questões acerca de doenças até então subdiagnosticadas.

Os tumores hepáticos benignos, devido à relativa facilidade na identificação através de exames de imagem como o ultrassom, tiveram incidência crescente na população nos últimos anos, tornando-se um quadro frequente na rotina

clínica e muitas vezes um desafio para clínicos e cirurgiões. Logo, o médico passou a enfrentar dilemas relacionados ao diagnóstico e conduta nestes pacientes assintomáticos e portadores de nódulos hepáticos.

Os tumores benignos mais freqüentes são o hemangioma hepático, a hiperplasia nodular focal e o adenoma hepático. Dentre estes destacamos o adenoma hepático, 3º mais freqüente, que por seu risco de sangramento e malignização, necessita de uma abordagem mais agressiva.

Esta revisão acerca do adenoma hepático abordará sua prevalência e epidemiologia, bases fisiopatológicas, classificação molecular e conduta.

## MÉTODO

Foi efetuada revisão da literatura em consulta na Medline/Pubmed, Scielo, Embase e Lilacs com cruzamento dos seguintes descritores: adenoma hepático, cirurgia, tratamento clínico, diagnóstico, fisiopatologia e biologia molecular.

O adenoma hepático (AH) é tumor sólido benigno de rara incidência acometendo 1:100.000 mulheres, com maior prevalência na idade reprodutiva, sendo solitário em 80% dos casos e localizado no lobo hepático direito com maior frequência<sup>7</sup>. É de consistência macia, bem delimitado e com pequena ou nenhuma cápsula fibrosa. O tumor é suprido por pequenas arteríolas de paredes finas, não contendo nenhum elemento portal como ductos biliares. O fígado ao redor da lesão frequentemente mostra-se esteatótico, não havendo relação com cirrose.

Quanto à histologia, os hepatócitos são de tamanho normal, com citoplasma podendo conter elementos normais, maior quantidade de glicogênio ou gordura. Atípias nucleares e mitoses raramente são vistas, porém quando encontradas devem levantar suspeita de transformação maligna. Alterações degenerativas como dilatação sinusoidal, infartos e peliose são frequentes e podem resultar em áreas fibróticas ou edematosas<sup>2</sup>.

A adenomatose hepática é doença rara e caracteriza-se pela presença de mais de 10 AH; excluem-se desse diagnóstico pacientes que tenham na história quadro de glicogenose ou uso de anticoncepcional oral, uma vez que estes fatores estimulam por si só o aparecimento do tumor.

### Fisiopatologia

Os seguintes fatores estão intimamente relacionados ao surgimento do AH:

#### *Uso de contraceptivos orais*

Fator responsável pelo aumento na incidência nos últimos 40 anos devido ao maior consumo pelas mulheres em idade fértil. Antes da década de 60, o AH raramente era descrito. Com o advento do uso dos anticoncepcionais orais sua incidência aumentou, fato já relatado por Baum em 1973<sup>1</sup>. Estudos subsequentes

determinaram que a incidência também estivesse relacionada com a dose e duração do uso<sup>17</sup> e que a própria evolução também seria afetada pela medicação. Seu uso aumenta o tamanho, o número e risco de sangramento, assim como a descontinuidade do anticoncepcional oral pode determinar sua regressão<sup>8</sup>.

Ainda não há na literatura justificativa exata sobre como os anticoncepcionais causam o surgimento do AH. Dois estudos foram realizados com intuito de pesquisar receptores estrogênicos da doença; seus resultados são controversos, uma vez que um estudo demonstrou presença de receptores em um terço dos casos<sup>5</sup> enquanto o outro não encontrou tais receptores<sup>15</sup>.

#### *Uso de esteróides anabolizantes*

Utilizados para tratamento da síndrome de Fanconi ou para ganho de massa muscular, os esteróides anabolizantes cursam de forma semelhante aos anticoncepcionais. Seu uso predispõe ao surgimento e crescimento do AH, assim como a descontinuidade pode levar à regressão<sup>3</sup>.

#### *Doenças de acúmulo do glicogênio*

Ocorre em indivíduos menores de 20 anos, com maior proporção entre o sexo masculino, sendo os adenomas tipicamente múltiplos. O modo como a glicogenose predispõe ao surgimento do AH ainda é indeterminado. A incidência varia de 25 a 50% nas glicogenoses do tipo III e I, respectivamente<sup>12</sup>. A adoção de dieta específica, assim como controle dos níveis séricos de insulina, glicose e glucagon podem levar à regressão do quadro.

### Apresentação Clínica

O AH pode ser detectado em diferentes situações, uma vez que seu espectro clínico é variável.

#### *Incidental*

Trata-se da forma mais comum de apresentação do AH. O diagnóstico é realizado durante investigação radiológica direcionada para outra doença ou condição, como é o caso da ultrassonografia durante a gestação ou para avaliação de casos de dispepsia ou litíase do trato urinário. Importante lembrar que nesses casos o paciente não apresenta sintomas relacionados ao AH.

#### *Alterações clínico-laboratoriais*

A sintomatologia quando presente não é exuberante. Discreta dor abdominal localizada em epigástrico e hipocôndrio direito e distensão abdominal são os sintomas mais encontrados. Laboratorialmente, elevações de enzimas canaliculares (fosfatase alcalina e gamaglutamil transferase) podem estar presentes. Nos casos com transformação maligna, pode-se observar elevação dos níveis séricos de alfafetoproteína.

#### *Emergencial*

Uma das complicações do AH é sua rotura, seguida de hemoperitônio. Esta complicação pode ocorrer em 20

a 30% dos casos, especialmente em tumores maiores que 5 cm. O paciente apresentará quadro de abdome agudo hemorrágico, necessitando tratamento de emergência. Dokmak<sup>7</sup> em sua série de 122 AH ressecados, relata taxa de 20% de hemorragia, sendo 10% na forma de abdome agudo hemorrágico, relacionando esta complicação aos tumores maiores que 5 cm.

Apesar da rotura e hemoperitônio ser quadro potencialmente letal, as taxas de instabilidade hemodinâmica nestes casos são baixas. Uma vez que a ressecção hepática em âmbito emergencial atinge mortalidade em torno dos 8%, necessitando reposição volêmica com estabilização hemodinâmica seguida de embolização do tumor através da artéria hepática por radiologia intervencionista. Este procedimento resulta na diminuição tumoral, facilitando eventual ressecção eletiva ou até mesmo permitindo conduta conservadora devido à redução nas dimensões do tumor que reduz as chances de nova hemorragia e a raridade da coexistência de hemorragia com malignização.

### Diagnóstico

É importante frisar que o AH, por não apresentar características típicas à investigação radiológica, não pode ter seu diagnóstico confirmado por nenhum exame de imagem atualmente disponível; pode ser no máximo fortemente suspeito. O diagnóstico de certeza é realizado através de exame anatomopatológico, obtido por biópsia ou ressecção. Portanto, cabe à radiologia sugerir o diagnóstico da lesão e auxiliar no diferencial entre os diversos tipos de nódulos hepáticos.

A ultrassonografia de abdome por vezes não consegue diferenciá-lo de outras lesões benignas ou até mesmo malignas. Pode detectar lesão bem delimitada, heterogênea e com áreas de hemorragia intratumoral (calcificações e heterogeneidade) ou áreas com necrose (hiperecogenicidade)<sup>9</sup>.

A tomografia computadorizada de abdome revela lesão bem delimitada, com hipervascularização irregular após administração de contraste. Geralmente tem aspecto heterogêneo devido à hemorragia, necrose e fibrose<sup>10</sup>.

A ressonância revela os mesmos aspectos da TC e a maioria apresenta hipersinal em T1 e T2. Pode identificar a presença de gordura no nódulo, sugerindo fortemente tratar-se de AH<sup>16</sup>.

O mapeamento radioisotópico empregando derivados do ácido iminodiacético marcado com <sup>99m</sup>Tc (DISIDA) revela lesão que capta o radiotraçador, com eliminação lentificada em relação ao restante do parênquima. A hiperplasia nodular focal apresenta o mesmo achado no DISIDA.

Para diferenciar o AH da hiperplasia nodular focal, a cintilografia com enxofre coloidal que marca as células do sistema retículo endotelial, no fígado representado pelas células de Kupffer, deve ser utilizada. Por não apresentar células de Kupffer, ou apresentá-las em estado não funcionante, o AH caracteriza-se como lesão não captante na cintilografia<sup>14</sup>. Já a hiperplasia nodular

focal, onde se encontram células de Kupffer funcionantes, apresenta-se como lesão captante ou hipercaptante.

A biópsia transparietal é considerada conduta de exceção, uma vez que a hemorragia pode ocorrer após biópsia nestes nódulos hipervasculares. Indica-se o procedimento quando os exames de imagem não confirmam o diagnóstico. Estudos recentes mostram taxa de acerto no diagnóstico, somente através de exames de imagem, em 87% dos casos<sup>13</sup>.

E suma, o diagnóstico do tumor hepático benigno reveste-se de total importância, visto que as condutas são opostas, variando entre a ressecção e o acompanhamento. Herman et al.<sup>11</sup> relatam taxa de diagnóstico do AH em 90% dos casos através dos exames de imagem e em 77% das hiperplasias nodulares focais. Concluem que nos casos duvidosos, a biópsia pode ser necessária para a conduta.

### Complicações

O AH pode evoluir de forma desfavorável em duas situações: hemorragia e transformação maligna.

A hemorragia é mais comum, podendo ser intratumoral ou por rotura espontânea para cavidade, causando hemoperitônio. Cho et al.<sup>4</sup> em trabalho retrospectivo com 41 pacientes, mostraram 12 casos (29%) de hemorragia, e três com abdome agudo hemorrágico. Diâmetro maior do que 5 cm esteve presente em 11 dos 12 tumores que sangraram.

Não existem estudos longitudinais sobre a malignização. Deneve et al.<sup>6</sup> em análise retrospectiva de 124 casos, reportaram taxa de malignização em 4% dos casos, com diâmetro mínimo do AH de 8 cm. Dokmak et al.<sup>1</sup> descreveram 10% de malignização em sua série, ressaltando somente um caso menor do que 8 cm, e destacando a maior incidência de malignização em homens.

### Conduta

Devido às complicações, eventualmente letais, a conduta clássica adotada para o AH era sua ressecção cirúrgica após o diagnóstico. Com o melhor conhecimento da doença, a evolução das técnicas cirúrgicas e da biologia molecular, algumas mudanças na conduta são atualmente adotadas. São elas:

a) ressecção de todos adenomas com mais de 5 cm, mesmo em pacientes com adenomatose;

b) ressecção por via laparoscópica nos tumores com indicação cirúrgica em segmentos anatomicamente favoráveis, como no setor lateral esquerdo (segmentos 2 e 3) e os anteriores (4b, 5, 6) se beneficiam da ressecção laparoscópica<sup>11</sup>; ressalva deve ser feita no sentido de não se ampliar a indicação cirúrgica simplesmente pela menor invisibilidade do procedimento;

c) conduta baseada na biologia molecular; novos estudos permitiram identificar quais tumores tem maior ou menor chance de evoluir com malignização.

Por tratar-se de tumor raro, os estudos disponíveis na literatura ainda não têm grande significância quantitativa, mas os resultados atualmente disponíveis

já são suficientes para levantar controvérsia acerca da melhor conduta a ser adotada, ou seja, observar ou ressecar o tumor.

A tendência nos maiores centros mundiais<sup>7</sup> e no serviço dos autores é a ressecção de AH sintomáticos ou maiores que 5 cm devido ao risco de malignização; lesões menores assintomáticas são observadas e o uso de anticoncepcional oral é suspenso.

Em futuro próximo, muito provavelmente a melhor conduta será baseada de acordo com a biologia molecular do tumor, pesquisada através de análise histológica do tecido obtido por biópsia transparietal.

### Biologia molecular

Bioulac-Sage em trabalho publicado em 2007<sup>18</sup> divide os adenomas hepáticos em quatro subtipos de acordo com alterações genéticas e inflamatórias. Descreve duas alterações genéticas: a inativação do fator nuclear do hepatócito  $\alpha 1$  (HNF $\alpha 1$ ) e a mutação da  $\beta$ -catenina.

O primeiro subgrupo (40%) é caracterizado pela inativação bialélica do HNF $\alpha 1$ ; em 85% dos casos a inativação é somática e em 15 % é em parte somática e em parte hereditária. Associa-se à acentuada esteatose e doença metabólica, assim como ausência de alterações citológicas ou inflamatórias. A mutação no gene HNF $\alpha 1$  e sua relação com a transformação maligna se faz presente, porém de forma rara (15% dos casos).

O segundo subgrupo (10%) é caracterizado pela mutação na  $\beta$ -catenina e maior associação com transformação maligna. A mutação é caracterizada pela deleção do exon 3 ou alteração na cadeia de aminoácidos levando a alterações na fosforilação. É mais comum no sexo masculino; possuem alterações citoplasmáticas e menor índice de esteatose.

O terceiro subgrupo (40%) não apresenta alterações genéticas e é caracterizado por alterações inflamatórias como dilatação sinusoidal, vasos distróficos e reação ductular. Substituem o então chamado grupo da hiperplasia nodular focal teleangiectásica.

O quarto subgrupo (10%) inclui pacientes cujos tumores não apresentam alterações genéticas ou inflamatórias.

Propõe-se basear a conduta na biologia molecular do tumor, uma vez que foram identificadas alterações que podem prever a malignização. Quanto ao risco de hemorragia, nenhum fator preditor seja ele molecular ou histopatológico foi identificado.

## CONCLUSÃO

O diagnóstico incidental de lesões assintomáticas constitui grande dilema na prática clínica, pois traz intensa angústia para o paciente e seus familiares, e muitas vezes tornam-se um desafio para o clínico ou cirurgião. O AH é lesão de particular interesse, pois pode apresentar evolução tanto benigna como complicações potencialmente letais. Desta forma, recomenda-se

que deva ser tratado em um centro especializado. O AH deixou recentemente de ser lesão de ressecção obrigatória; atualmente, adota-se conduta mais individualizada, visando menor morbimortalidade.

À luz dos novos avanços da biologia molecular, cabe ao médico que diagnostica o AH identificar aqueles com potencial evolução desfavorável, para que nesses seja empregada conduta mais agressiva.

## REFERÊNCIAS

- Baum, JK, Bookstein, JJ, Holtz, F, Klein, EW. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* 1973; 2:926.
- Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, Blanc JF, Saric J, Sa Cunha A, Rullier A, Cubel G, Couchy G, Imbeaud S, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 2007; 46: 740-748.
- Carrasco D, Prieto M, Pallardó L, Moll JL, Cruz JM, Muñoz C, Berenguer J. Multiple hepatic adenomas after long-term therapy with testosterone enanthate. Review of the literature. *J Hepatol*. 1985;1(6):573-8.
- Cho SW, Marsh W, Steel J, Holloway Se, Heckman JT, Ochoa Er, Geller DA, Gamblin C. Surgical management of hepatocellular adenoma: take it or leave it? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2795-2803.
- Cohen C, Lawson D, DeRose PB. Sex and androgenic steroid receptor expression in hepatic adenomas. *Hum Pathol*. 1998 Dec;29(12):1428-32..
- Deneve JL, Pawlik TM, Cunningham S, Clary B, Reddy S, Scoggins CR, Martin RC, D'Angelica M, Staley CA, Choti MA, Jamagin WR, Schulick RD, Kooby DA. Liver cell adenoma: a multicenter analysis of risk factors for rupture and malignancy. *Ann Surg Oncol* 2009;16: 640-648.
- Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, Sauvanet A, Farges O, Valla D, Bedossa P, Belghiti J. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterol* 2009;137: 1698-1705.
- Edmondson HA, Reynolds TB, Henderson B, Benton B. Regression of liver cell adenomas associated with oral contraceptives. *Ann Intern Med*. 1977 Feb;86(2):180-2.
- Golli M, Van Nhieu JT, Mathieu D, Zafrani ES, Cherqui D, Dhumeaux D, Vasile N, Rahmouni A. Hepatocellular adenoma: color Doppler US and pathologic correlations. *Radiology*. 1994 Mar;190(3):741-4..
- Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, Ichikawa T, Olivetti L, Blachar A. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics*. 2001 Jul-Aug;21(4):877-92.
- Herman P, Pugliese V, Machado MA, Montagnini AL, Salem MZ, Bacchella T, D'Albuquerque LA, Saad WA, Machado MC, Pinotti HW. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: differential diagnosis and treatment. *World J Surg* 2000; 24: 372-376.
- Labruno P, Trioche P, Duvaltier I, Chevalier P, Odièvre M. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997 Mar;24(3):276-9.
- Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Trillaud H. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* 2008; 48: 808-818.
- Lubbers PR, Ros PR, Goodman ZD, Ishak KG. Accumulation of technetium-99m sulfur colloid by hepatocellular adenoma: scintigraphic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Jun;148(6):1105-8.
- Masood S, West AB, Barwick KW. Expression of steroid hormone receptors in benign hepatic tumors. An immunocytochemical study. *Arch Pathol Lab Med*. 1992 Dec;116(12):1355-9..
- Paulson EK, McClellan JS, Washington K, Spritzer CE, Meyers WC, Baker ME. Hepatic adenoma: MR characteristics and correlation with pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 Jul;163(1):113-6.
- Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, Tyler CW Jr. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA*. 1979 Aug 17;242(7):644-8.