



Adenoma hepático – Como abordar ?

Claudemiro Quireze Júnior

INTRODUÇÃO

O adenoma hepático é um tipo raro de tumor benigno de origem epitelial. Também conhecido como adenoma hepatocelular ou adenoma telangiectásico, incide principalmente nas mulheres em idade fértil e pode se complicar com hemorragia, ruptura tumoral e, raramente, transformação maligna ⁽¹⁾.

A ocorrência do tumor é associada ao uso de contraceptivos orais e sua incidência é estimada em 3 a 4:100.000 em pacientes usuárias de terapia hormonal. A doença é ainda mais rara nas mulheres não usuárias de contraceptivos orais e nos pacientes do sexo masculino. Apesar de serem considerados o principal fator de risco, a contribuição dos contraceptivos orais na fisiopatologia dos adenomas não é conhecida plenamente ^(1,2,3).

FISIOPATOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO

A fisiopatologia dos adenomas é pouco conhecida. Sua associação aos contraceptivos orais permite a especulação acerca do efeito trófico dos hormônios no tumor. A observação de que estes tumores podem ter seu tamanho reduzido após a cessação da terapia hormonal corrobora esta hipótese.

Apesar da escassez de dados acerca da fisiopatologia, os adenomas são melhor caracterizados do ponto de vista anatomopatológico. Estes tumores são geralmente volumosos, de cor amarelada ou marrom e circundados por fígado de aspecto normal. Uma cápsula fibrosa envolvendo o tumor também é descrita. Ocorrem comumente no lobo direito, podendo ser sub-capsulares ou mesmo pedunculados ⁽¹⁾.

A avaliação microscópica dos adenomas evidencia a presença de hepatócitos dispostos em fileiras, ligeiramente mais espessas que o habitual e separadas por sinusóides, que podem estar dilatados. As células de Kupffer podem estar presentes em números variáveis, mas os tumores são frequentemente desprovidos de veias centro lobulares, ductos biliares e ramos portais. Elementos vasculares, a exemplo de artéria e arteríolas de paredes espessadas podem ser encontradas na periferia destes tumores ^(1,4).

Recentemente um estudo multicêntrico francês comparou os achados microscópicos usuais a marcadores moleculares ⁽⁵⁾. Os autores observaram que os adenomas constituem uma linhagem monoclonal de tumores, com mutações recorrentes

que resultam em expressões fenotípicas distintas. Pode-se, desta forma, classificar a doença em pelo menos quatro grupos ^(2,6,7,8):

Grupo 1: Adenomas com mutação no gene *HNF1A* (*Fator nuclear hepatocitário 1 alfa*).

As mutações neste gene estão associadas ao desenvolvimento de diabetes (MODY 3) e adenomatose. São observadas em 35% a 40% dos adenomas hepáticos. Quando presente, o sangramento é a complicação mais comum neste grupo.

Grupo 2: Adenomas com mutação no gene β -Catenina: As mutações deste gene, presentes em 10% a 15% dos adenomas, são correlacionadas a tumores que expressam anormalidades celulares por vezes indistinguíveis do carcinoma hepatocelular (CHC). Assim sendo, este é o grupo com maior predisposição à ocorrência de CHC. Outros fatores de risco implicados a este grupo são o uso de hormônios androgênicos, glicogenose e polipose familiar.

Grupo 3: Adenomas inflamatórios: Este grupo representa aproximadamente 50% dos adenomas. Não se observa mutação do gene *HNF1A*, e os aspectos macroscópicos destes tumores são semelhantes aos demais adenomas. Entretanto, estima-se que em até 10% dos casos, os tumores possam apresentar mutações do gene β -Catenina. As mutações frequentemente encontradas neste grupo envolvem os genes *IL6ST* (gp 130), *STAT3* e *GNAS*, responsáveis por mecanismos de modulação da resposta inflamatória ⁽²⁾. Entretanto, aproximadamente 25% dos tumores deste grupo não possuem mutações conhecidas. Os adenomas inflamatórios se caracterizam do ponto de vista histológico por marcado infiltrado inflamatório, presença de vasos distróficos e dilatação sinusoidal ^(8,9). Observa-se também elevada expressão imuno-histoquímica de marcadores inflamatórios como proteína sérica amiloide A (SAA) e proteína C reativa (PCR). Assim sendo, o sangramento é a principal complicação destes tumores.

Grupo 4: Representando 5% a 10% dos adenomas, este grupo permanece não classificado.

DIAGNÓSTICO

Os adenomas, quando sintomáticos, são responsáveis por dor e desconforto no epigástrico ou quadrante superior direito do abdome. Frequentemente acometem pacientes do sexo feminino, entre a terceira e sexta décadas de vida, com história de uso de contraceptivos orais por cinco ou mais anos. Quando complicados por hemorragia, pode-se observar a ocorrência de dor abdominal aguda e choque ^(1,3,4).

Os exames bioquímicos de função hepática são normais, embora elevações de fosfatase alcalina e gama-glutamil transferase possam ser observadas, especialmente na vigência de complicações. Sinais de síndrome inflamatória podem estar presentes, especialmente nos adenomas inflamatórios. Os valores séricos dos marcadores tumorais tem pouco valor diagnóstico ^(1,3,4).

O diagnóstico por imagem dos adenomas se baseia na identificação de uma ou mais neoplasias sólidas no fígado, por vezes heterogêneas, em função da ocorrência

de esteatose, necrose e hemorragia. A ecogenicidade dos adenomas à ultrassonografia é variável e, mesmo a constatação ao doppler de fluxo vascular centrípeto não é suficiente para o diagnóstico da lesão ^(1,10).

A tomografia computadorizada, na fase sem contraste evidencia uma lesão hipoatenuante ou hiperatenuante. A ocorrência de calcificações é rara. Após a administração de contraste endovenoso a lesão costuma exibir um realce heterogêneo nas fases arterial e portal precoce. Excetuando-se pelas áreas de hemorragia e necrose que podem existir, este enchimento decai e preenche a lesão de forma homogênea em 80% dos adenomas nas fases portais tardias ^(1,4,10,11).

A exame de imagem por ressonância magnética pode ter acurácia superior à tomografia computadorizada no que diz respeito à detecção de gordura, necrose e hemorragia nos adenomas. A lesão típica é bem delimitada, com sinal hiperintenso em T1 e iso ou hiperintensa em T2 na dependência da ocorrência de hemorragia intra tumoral. A utilização de contraste (Dimeglumina / Gd-BOPTA) aumenta a precisão do método, especialmente no diagnóstico diferencial com a hiperplasia nodular focal ^(10,12).

TRATAMENTO

Apesar de representar uma doença benigna, a necessidade de tratamento está associada ao risco estimado de complicações dos adenomas. A transformação maligna em carcinoma hepatocelular e a ocorrência de ruptura e hemorragia são bem documentadas.

As complicações hemorrágicas destes tumores são as mais comuns, acometendo 27,2% das pacientes ⁽¹³⁾. A mortalidade desta complicação é tema controverso, mas séries históricas indicam que a mesma pode incidir em até 21% das pacientes com tumores rotos ⁽¹⁴⁾.

A ocorrência de transformação maligna dos adenomas em carcinoma hepatocelular, por sua vez, é da ordem de 4,2% e está associada à ocorrência de mutações do gene β -Catenina, como exposto previamente ⁽¹⁵⁾. Adenomas em pacientes do sexo masculino, por sua vez, encerram um risco de transformação maligna dez vezes superior do que nas mulheres ^(5,15,16,17).

Quando o tamanho dos tumores é considerado, tanto hemorragia quanto transformação em CHC são mais prevalentes em tumores maiores de 5cm. Entretanto, tumores menores do que 5cm podem ter sua importância subestimada, uma vez que os dados estatísticos frequentemente desconsideram o potencial de malignização dos tumores pequenos.

O tratamento operatório está indicado nos pacientes sintomáticos e naqueles onde é impossível descartar-se o diagnóstico de um carcinoma hepatocelular. Os adenomas menores de 5cm são passíveis de observação, enquanto os maiores de 5cm e aqueles nos pacientes do sexo masculino são melhor tratados por uma ressecção hepática ^(18,19,20,21,22,23,24).

O advento das ressecções vídeo-laparoscópicas proporciona uma alternativa segura ao tratamento dos adenomas. Entretanto, a possibilidade de um método menos invasivo não deve subverter as indicações formais ao tratamento operatório.

Novas alternativas de tratamento como a ablação por radiofrequência são propostas para lesões próximas de três centímetros de diâmetro. A utilização das embolizações arteriais também representam uma alternativa válida para o tratamento dos adenomas, especialmente os complicados por ruptura e hemorragia ^(21,22,23).

O transplante ortotópico do fígado é um recurso terapêutico adicional, especialmente na parcela de pacientes portadores de glicogenose tipo I e adenomatose ou naqueles onde, mesmo já tendo sido submetidos a ressecções prévias, houve progressão dos sintomas e das lesões ⁽²⁴⁾.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schiff ER. Schiff's Diseases of the Liver. 11th edition. Schiff ER (ed.), Maddrey WC (ed.), Sorrel MF (ed.). Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2012.
2. Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors – from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology* 2013;144:888-902.
3. Bunchorntavakul C, Bahirwani R, Drazek D et al. Clinical features and natural history of hepatocellular adenomas: the impact of obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:664-74.
4. Heiken JP. Distinguishing benign from malignant tumours. *Cancer Imaging* 2007;7:S1-S14.
5. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT et al. Genotype-phenotype correlation hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006;43:515-24.
6. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Subtype classification of hepatocellular adenoma. *Dig Surg* 2010;27:39-45.
7. van Aalten SM, Verheij J, Terkivatan T et al. Validation of a liver adenoma classification system in a tertiary referral centre: implications for clinical practice. *J Hepatol* 2011;55:120-25.
8. de Buy Wenniger LM, Terpstra V, Beuers U. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: epidemiology and pathology. *Dig Surg* 2010;27:24-31.
9. Mounajjed T, Wu TT. Telangiectasic variant of hepatic adenoma: clinicopathologic features and correlation between liver needle biopsy and resection. *Am J Surg Pathol* 2011;35(9):1356-63.
10. Federle MP, Brancatelli G. Imaging of benign hepatic masses. *S Liver Dis* 2001;21(2): 237-49.
11. Catala V, Nicolau C, Vilana R et al. Characterization of focal liver lesions: comparative study of contrast-enhanced ultrasound versus spiral computed tomography. *Eur Radiol* 2007;17:1066-73.
12. Assy N, Nasser G, Djibre A et al. Characteristics of common solid liver lesions and recommendations for diagnostic workup. *World J Gastroenterol* 2009;15(26):3217-27.
13. van Aalten SM, de Man RA, Ijzermans JNM et al. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br J Surg* 2012;99:911-16.
14. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979;242:644-48.
15. Stoot JHMB, Coelen RJS, de Jong MC et al. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB* 2010,12:509-22.
16. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C et al. Hepatocellular subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 2007,46:740-48.
17. Farges O, Ferreira N, Dokmak S et al. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut* 2011;60:85-9.

18. Perrakis A, Müller V, Oeckl K et al. Indications and long-term outcome after elective surgery for hepatocellular adenoma. *The American Surgeon* 2012;78(1):80-5.
19. Clarke DE, Currie EJ, Madhavan KK et al. Hepatic resection for benign non-cystic liver lesions. *HPB* 2004;6(2):115-19.
20. Lordan JT, Worthington TR, Quiney et al. Early postoperative outcomes following hepatic resection for benign liver disease in 79 consecutive patients. *HPB* 2009;11:321-25.
21. Bieze M, Busch ORC, Tanis PJ et al. Outcomes of liver resection in hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia. *HPB* 2014;16(2):140-9.
22. Cho SW, Marsh JW, Steel J et al. Surgical management of hepatocellular adenoma: take it or leave it? *Ann Surg Oncol* 2008;15(10):2795-803.
23. Stoot JHMB, van der Linden E, Terpstra OT et al. Life-saving therapy for haemorrhaging liver adenomas using selective arterial embolization. *Br J Surg* 2007;94:1249-53.
24. Ercolani G, Grazi GL, Pinna AD. Liver transplantation for benign hepatic tumors: a systematic review. *Dig Surg* 2010;27:68-75.