

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

FLÁVIA DE REZENDE DE SOUZA

GISELLE DE OLIVEIRA PIRES

ADENOMA HEPÁTICO

ANÁLISE DA RELEVÂNCIA CLÍNICA FRENTE À CLASSIFICAÇÃO
MOLECULAR: UM RELATO DE CASO

Duque de Caxias

2018

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

FLÁVIA DE REZENDE DE SOUZA

GISELLE DE OLIVEIRA PIRES

ADENOMA HEPÁTICO

ANÁLISE DA RELEVÂNCIA CLÍNICA FRENTE À CLASSIFICAÇÃO
MOLECULAR: UM RELATO DE CASO

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de
Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a
conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Luiz Fernando Ferreira Miller

Duque de Caxias
2018

TCC
610
5729ad

Nº ACERVO

92892

CATALOGAÇÃO NA FONTE/BIBLIOTECA - UNIGRANRIO

S729a Souza, Flávia de Rezende de.

Adenoma hepático: análise de relevância clínica frente à classificação molecular: um relato de caso/ Flávia de Rezende de Souza, Giselle de Oliveira Pires - Duque de Caxias, 2018.
30 f.: il. ;30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza Herdy", Escola de Ciências da Saúde, 2018.

"Orientador: Profº Luiz Fernando Ferreira Miller".
Bibliografia: f. 28-29.

1. Adenoma hepático. 2. Malignidade. 3. Classificação Molecular, I. Pires, Giselle de Oliveira. II. Miller, Luiz Fernando Ferreira. III. Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza Herdy. IV. Título.

CDD – 610

EXEMPLAR

361194

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

FLÁVIA DE REZENDE DE SOUZA

GISELLE DE OLIVEIRA PIRES

ADENOMA HEPÁTICO

ANÁLISE DA RELEVÂNCIA CLÍNICA FRENTE À CLASSIFICAÇÃO
MOLECULAR: UM RELATO DE CASO

Aprovado pela banca:

Prof.: _____

Prof.: _____

Em _____ de _____ de 2018.

Duque de Caxias

2018

Dedicamos este estudo aos nossos professores
que nos nortearam a enriquecer o
conhecimento ao longo dos anos, contribuindo
de maneira significativa para nosso sucesso
futuro e para o mais digno trabalho em nossa
sociedade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente, a Deus que nos momento mais conturbados me deu forças espiritualmente. Aos meus pais, irmãos e avô que nunca permitiram que eu desistisse ao longo desses anos, me incentivando de todas as maneiras e com o sentimento mais puro que pudessem me transmitir mesmo de tão longe. Agradeço também, aos meus colegas e amigos que adquiri ao curso dessa estrada, representando também um dos meus pilares mais importantes. Aos nossos professores que tanto conhecimento nos proporcionaram a cada dia incentivando meus estudos e anseio por um maior conhecimento dentro dessa área tão vasta e magnífica. E claro, a minha amiga Giselle, que esteve ao meu lado em todos os momentos até o dia de hoje.

FLÁVIA DE REZENDE DE SOUZA

Expresso gratidão aqueles que me apoiaram e colaboraram para a realização desse trabalho. Aos meus pais, Jardel e Carla e a minha irmã Gabrielle, incentivadores de toda minha jornada no curso de Medicina, muito obrigada por todo apoio e amor incondicional. À minha amiga Flávia, pela amizade, companhia e convivência harmoniosa, obrigada por estar sempre perto e disponível. Ao Dr. Luiz Miller, orientador desta dissertação, obrigada pela infinita contribuição intelectual, estímulo contínuo, disponibilidade e atenção. Aos mestres da Universidade do Grande Rio, pelos ensinamentos e conhecimentos transmitidos de forma responsável e prazerosa. As verdadeiras amigas que construí durante a graduação, pelas atitudes de cumplicidade e ajuda. À todos aqueles que contribuíram de alguma forma, me incentivando e acreditando, impulsionaram a ser mais forte e a me superar a cada dia. E por fim meu maior agradecimento a Deus, por ter me iluminado, protegido e guiado, mostrando-me sempre que Ele estava presente permitindo a concretização de um sonho.

GISELLE DE OLIVEIRA PIRES

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

RESUMO

Introdução: O adenoma hepático é uma das mais comuns neoplasias benignas do fígado, acometendo em sua maioria mulheres jovens, sendo mais raras e de pior prognóstico em outros grupos. Existe clara associação ao uso de anovulatórios orais, esteroides anabolizantes, glicogenoses, alcoolismo e obesidade, fatores predisponentes comuns na atualidade. **Objetivo:** Através de relato de caso, expor a classificação molecular dos subtipos de adenoma hepático a fim de definir a conduta terapêutica para melhor prognóstico. **Métodos:** Estudo de relato de caso descritivo e retrospectivo. A coleta de dados foi realizada através de uma anamnese detalhada com a paciente, e também por prontuário médico e discussão do caso com os médicos responsáveis. A busca foi embasada em artigos atuais, reconhecidos no meio científico. **Resultados:** A classificação molecular do adenoma hepático mostrou mudança quanto ao risco de malignização em dois principais subtipos: naqueles com mutação na β -catenina e inflamatório. Embora, no caso ilustrado, a retirada dos fatores predisponentes e a ressecção de segmentos do tecido foram suficientes para melhora clínica, não necessitando da classificação molecular para guiar a conduta. **Conclusões:** Como a maioria dos adenomas não evoluem para malignidade, a biologia molecular não se faz primordial para definição de terapêutica intervencionista ou conservadora, além de ter um custo-benefício que dificulta à sua realização.

PALAVRAS-CHAVES: Adenoma hepático. Malignidade. Classificação molecular.

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACO – Anticoncepcional oral
- AH – Adenoma Hepático
- AHC – Adenoma Hepático Celular
- CHC – Carcinoma Hepatocelular
- GPL30 – Glicoproteína I30
- GS – Glutamine Sintetase
- HNF – Hiperplasia Nodular Focal
- IMC – Índice de Massa Corporal
- INR – Internacional Normalized Ratio
- LFABP- Liver fatty acid binding protein
- MODY3 – Maturity onset diabetes of the lung
- PAF – Polipose Adenomatosa Familiar
- PCR – Proteína C Reativa
- PTTa – Tempo de Tromboplastina Ativado
- RNM – Ressonância Nuclear Magnética
- SAA – Amiloide Sérica A
- STAT3 – Transdutor e Ativador de Transcrição 6
- TAP – Tempo de Atividade de protrombina
- TC – Tomografia computadorizada
- USG – Ultrassonografia
- UTI- Unidade de terapia intensiva

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tomografia Computadorizada Axial de abdome com contraste realizada em 25.04.2018. Na fase arterial, observa-se presença de adenomas em segmentos II e III do lobo hepático esquerdo, vascularização do parênquima e hematoma subcapsular e intraparenquimatoso. Em fase portal, a veia porta e artéria hepática direita e esquerda estão bem preenchidas. Em fase tardia, o hematoma é bem definido.

Figura 2. Tomografia Computadorizada Axial de abdome com contraste realizada em 04.06.2018. Em fase arterial, nota-se redução importante de hematoma subcapsular e intraparenquimatoso.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1.Fatores de risco.....	12
2.2. Fisiopatologia e evolução.....	13
2.3.1 Classificação molecular	13
2.4.Apresentação clínica.....	15
2.5.Diagnóstico.....	16
2.6.Complicações.....	17
2.7.Conduta.....	18
2.8.Seguimento.....	19
3. OBJETIVOS	20
4. Objetivos gerais.....	20
Objetivos específicos	20
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	21
5.1 RELATO DE CASO.....	21
6. DISCUSSÃO.....	24
7. CONCLUSÃO.....	26
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
9. ANEXOS.....	29

1. INTRODUÇÃO

Ao falar em lesões focais hepáticas, sabe-se que as lesões do tipo benignas (císticas ou sólidas) são relativamente comuns e que normalmente se expressam de maneira assintomática, identificadas em boa parte dos casos acidentalmente. Embora benignas, diferenciá-las das malignas constata-se de suma importância nos dias de hoje, visto os fatores aos quais podem estar relacionados e aos desfechos de cada um.

Assim, dentre as lesões benignas sólidas, o adenoma hepático (AH) configura-se como uma neoplasia rara, com incidência de 1/1.000.000 habitantes por ano, acometendo na maioria mulheres de idade fértil em uso de anticoncepcional oral (ACO). Sendo em boa parte diagnosticada por exames de imagem, pelo próprio avanço desses, a conduta terapêutica adequada pode impedir complicações como hemorragias e transformação maligna.

O AHC engloba vários tipos de proliferações hepatocelulares clonais benignas que incluem vários subgrupos moleculares, estes estão associados a características morfológicas específicas e riscos significativos de complicações. Com base na análise genômica, foram identificados até hoje três principais subtipos moleculares, com uma quarta classe atualmente descaracterizada.

Logo, dentre as opções terapêuticas com resultados satisfatórios tem-se a suspensão imediata de hormônios administrados, a ressecção de tumores maiores de 4 cm e o transplante hepático como as mais utilizadas na prática clínica.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

O adenoma hepático é o terceiro mais comum entre os tumores hepáticos benignos, seguidos da hiperplasia nodular focal e hemangioma.

Pode se apresentar como lesão única, múltipla ou ainda descrita anteriormente como adenomatose (presença de mais de dez lesões). Acomete de forma sobressalente o sexo feminino, principalmente mulheres em idade fértil, as quais fazem uso de ACO. Em contrapartida, quando no sexo masculino as chances de malignizar são maiores.

Com os avanços dos exames complementares, a maior sensibilidade e especificidade das imagens permitiu o aumento da incidência de AH, antes subdiagnosticados devido pobre sintomatologia. Além disso, graças à ascensão da biologia molecular, o melhor entendimento de como cada caso se comporta e o que se esperar possibilitou uma conduta diagnóstica e terapêutica individualizada.

3.1 Fatores de risco:

Os casos de AHC ganhou maior notoriedade ao final do século XX, com a chegada dos ACO. A dose e o tempo de uso de tais medicamentos estão intimamente ligados a evolução da doença.

“Assumiu-se uma incidência do AHC 30-40 vezes superior naquelas em uso de ACO em longo prazo. Isso foi reforçado por demonstração de um risco relativo dose-dependente e pela observação ocasional do tumor após o abandono do fármaco.” (EASL, *Journal of Hepatology*, 2016, p. 913).

Mas não só esse, como outros fatores tem relação com o desenvolvimento do adenoma hepatocelular (AHC), tais como os esteroides, comumente utilizado em desporto ou como anabolizantes; doença de acúmulo de glicogênio, que acomete menores de 20 anos de idade, apresentando-se com múltiplos adenomas. As glicogenoses tipo 1 tem risco em cerca de 50%, e do tipo 3 de 25%. Além disso, também estão presentes as “morbidades da civilização moderna”: obesidade, síndrome metabólica e alcoolismo.

3.2 Fisiopatologia e evolução

O AHC em mulheres jovens é o mais frequente como já citado, e tem algumas características pertinentes, sendo elas:

- Tumor sólido, bem delimitado, com pouca ou nenhuma cápsula fibrosa.
- Localização mais frequente em lobo hepático direito, com tecido circunjacente apresentando algum grau de esteatose.
- Alto risco para sangramentos - seja intratumoral ou hemoperitônio. A presença de vasos tortuosos e dilatados aumentam a chance para hemorragias.
- Transformação maligna em torno de 10% dos casos.
- Histologia caracterizada por hepatócitos de tamanho normais ou ligeiramente aumentados, circundados por vasos arteriais, mas não por ductos biliares. Atípias nucleares e mitoses são achados infrequentes, mas se observados, atenção para possível malignização.

À cerca dessa última, é sabido que os AHC englobam vários tipos de proliferações hepatocelulares clonais benignas, sendo então agrupadas de acordo com suas particularidades. Recentemente, foram classificadas de acordo com suas alterações genotípicas, possibilitando o atendimento mais amplo a cerca de seu desenvolvimento e complicações.

3.2.1 Classificação molecular:

O AHC com inativação do HNF-1 α (AHC – H) correspondendo à 30-40% dos casos, definido pela inativação do fator de transcrição responsável pela diferenciação de hepatócitos e controle metabólico.

“É preciso a inativação de dois alelos do gene, sejam elas mutações germinativas ou somáticas, aqueles que herdaram mutações germinativas em um alelo do gene HNF1 α são mais jovens, com história familiar de adenomatose hepática e podem desenvolver um subtipo de diabetes chamado de MODY3. Enquanto que a mutação do 2º alelo nos hepatócitos pode ser causada por mutação ou deleção.” (PINTO P; 2012, p 70)

“Ao fenótipo, os AHC-H se caracterizam por esteatose marcada, sem inflamação ou atipias celulares. Essa esteatose é explicada pela repressão de gliconeogênese, ativação da glicólise, do ciclo de citratos e da síntese de ácidos gordos, pela lipólise. Além de apresentarem silenciamento da L-FABP, alteram a circulação dos ácidos contribuindo para a esteatose.”(PINTO P; 2012 p. 71).

Os adenomas inflamatórios (AHC -I) ocorrem em 40-55% dos casos, associados ao alto IMC e alcoolismo. As mutações culminam na ativação da via JAK/STAT com alterações da gp130 (IL6ST), FRK, STAT, GNAS e JAK1.

São adenomas rodeados por infiltrados inflamatórios associados a focos de dilatação sinusoidal e vasos distróficos. A inflamação é maior próxima às artérias, com diferentes tipos celulares inflamatórios – linfócitos T (CD3) e B (CD20). A hemorragia e esteatose, embora menos sobressalentes também são descritas em graus variados o que dificulta na diferenciação quanto aos AHC- H.

Como a esteatose e a hemorragia não são decisivos para classificar um adenoma em inflamatório, proteínas inflamatórias de fase aguda são dosadas: amiloide sérica A (SAA) e PCR (proteínas induzidas pela ativação do STAT3).

“Recentemente, observaram deleções somáticas no gene IL6ST que codifica a gp130, localizada na superfície celular e que participa na transdução de sinal ao receptor da IL-6 em 60% dos casos. Essas mutações levam à expressão da proteína gp130 que estimula STAT3 na ausência de IL-6, levando a perpetuação do processo inflamatório.”(PINTO P; 2012. p 73).

Nos casos de AHC-I a atenção ocorre pelo risco de 10% à progressão maligna, como visto na ativação no gene β -catenina (CTNNB1) em exón 3, 7 e 8. Essa também pode estar associada à mutação ativadora da via JAK/STAT; lembrando que até 50% dos AHC-beta é também inflamatório.

Há maior incidência no sexo masculino, e maior risco à malignidade, haja vista a presença de atipias celulares, pseudoglandular e colestase. Os hepatócitos tumorais apresentam perfil específico que inclui positividade difusa e intensa para a GS – alvo da CTNNB1 e expressão nuclear da mesma. Quanto as mutações em éxons 7 e 8, à morfologia se mostram normais ou com características inflamatórias quando associados à ativação de JAK/STAT. E a IHQ, apresentam baixa e irregular positividade a GS, sem qualquer coloração de CTNNB1 nuclear.

“O gene CTNNB1 é o oncogene mais frequentemente ativado no carcinoma hepatocelular (em cerca de 20-34% dos casos). Esses têm como fatores de risco, o uso de hormônios exógenos, glicogenoses e PAF.” (PINTO P; 2012, p. 72)

Já os AHC do tipo não classificáveis ocorrem em 5-10% e não possuem alterações genéticas ou nas vias de sinalização desreguladas. Em relação à histologia os achados são mais minuciosos quanto aos subtipos tumorais, enquanto que as imagens nem tanto, refletindo a necessidade daqueles com melhor acurácia para detectar algum grau de esteatose e uso de contraste para análise de vasos dilatados.

3.2 Apresentação clínica:

Como se observa nos estudos referenciados, a maior parcela dos casos não cursa com quaisquer sintomatologias, porém podem ser diagnosticados dessa forma:

- Incidental: mais comum. Achado diagnóstico ao passo da investigação de outra hipótese diagnóstica ou exames rotineiros que levantam suspeita. O paciente apresenta-se assintomático.
- Alterações clínico-laboratoriais: discreta dor em epigástrico e hipocôndrio direito, distensão abdominal, algum grau de hipotensão secundária a sangramentos, e elevação de fosfatase alcalina e gamaglutamiltransferase (mais comum em lesões grandes) e se α -fetoproteína elevada correlacionar a potencial malignização.
- Emergencial: em caso de rotura com hemoperitônio.

“Ocorrem em sua maioria em risco na gravidez, uso prolongado de ACO, adenomas múltiplos, lesões grandes e localização subcapsular.”(COELHO, J C U et al. 2011, p. 320)

3.3 Diagnóstico

Aos exames radiológicos só é possível à alta suspeição de AHC, sendo o exame padrão-ouro o estudo anatomopatológico por biópsia ou ressecção. Dentre os inúmeros exames de imagem, a literatura referência:

- USG de abdome: possui pouca acurácia, não conseguindo distinguir de outras lesões hepáticas, porém delimita-a e detecta se há hemorragia ou necrose.

“O CEUS (USG com contraste) – permite diferenciar o AHC da HNF pela ausência do padrão em “raios de roda” central do AHC, não sendo suficiente para subtipificar o AHC.” (EASL, *Journal of Hepatology*, 2016, p. 915).

- TC de abdome: possibilita melhor imagem da lesão, bem como sua vascularização ao uso de contraste. Na vigência de sangramentos, necrose e fibrose apresenta imagem heterogênea.
- RNM de abdome: exame não invasivo mais sensível e adequado para o diagnóstico detecta a presença de gordura na lesão, áreas de necrose e hemorrágicas.

“O AHC com inativação do HNF-1 α , à RNM tem sensibilidade entre 87-91% e especificidade de 89-100%. Enquanto os AHC-I são classificados em decorrência de sua hipervascularização. Com sensibilidade e de 85-88% e especificidade de 88-100%.”(EASL, *Journal of Hepatology*, 2016, p. 915).

“Ao passo que os AH do tipo HNF1 α cursam com perda difusa e homogênea desinal na sequência em oposição de fase (corroborando com a presença de esteatose) e preenchimento arterial

moderado. Nos casos de AHC-I, há hipersinal marcado nas imagens ponderadas em T2 e preenchimento arterial persistente acentuado na fase tardia de contraste”(PINTO P; 2012, p. 74)

- Cintilografia com enxofre coloidal: diferencia-o de HNF, visto a presença de células de Kupfferfuncionantes.
- Biópsia transparietal: exame de exceção, com risco de hemorragia. Indicado em caso de demais exames não terem alta suspeição.
- Estudo anatomopatológico: confirmatório pela presença de hepatócitos com citoplasma rico em glicogênio e/ou lipídeos de acordo com o subtipo tumoral. A biópsia é indicada para excluir carcinomas.

Os demais subtipos (AHC- β e AHC não classificável) têm poucas características aos métodos de imagem, o que dificulta a sua diferenciação em relação a carcinoma.

3.4 Complicações

No que concerne às lesões hepáticas benignas, os adenomas têm maior risco de complicações como hemorragia e malignização.

- Hemorragia intratumoral ou hemoperitônio, - sendo essa de maior ocorrência em tumores maiores que 5 cm e do tipo exofíticos. Quanto à presença de hemorragias no AHC pequenos focos, não são de extrema preocupação. Enquanto, os de grande monta, necessitam de internação em centros especializados, e se acompanhados de instabilidade hemodinâmica, a embolização de vasos e requisição de hemoderivados é imprescindível. A partir desse momento, o próximo passo se alicerça na busca de malignidade devido pior prognóstico.
- A transformação maligna ocorre em torno de 10% dos AHC. Com elevada incidência no sexo masculino e na presença de mutação β -catenina (nos adenomas com ativação da CTNNB1 e nos inflamatórios). Sendo o tamanho do tumor um fator de risco importante para esta complicação, independente da etiologia. Ademais, a literatura traz que o uso de hormônios exógenos por longo prazo leva ao surgimento não só de CHC, mas também de colangiocarcinoma, de pior prognóstico.

3.5 Conduta:

Pelos desfechos possíveis e meios disponíveis na medicina, empregam-se:

- Modificações do estilo de vida e suspensão de hormônios exógenos em todos os casos.
- Evitar gravidez.

“À gestação, o aumento na dimensão da lesão bem como o risco de sangramentos foram descritos anteriormente. Nos casos de gravidez já instalada, seguir com acompanhamento a cada 6-12 semanas, em lesões menores de 5 cm, não exofíticas ou expansivos, o parto vaginal está liberado. Nas lesões expansivas, a embolização é uma opção. Antes de 24 semanas, a cirurgia para lesões pequenas situadas na periferia hepática pode ser realizada.”(EASL, *Journal of Hepatology*, 2016, p. 916).

- Procedimentos cirúrgicos de enucleação ou ressecção hepática segmentar ou anatômica para tumores ≥ 4 cm ou sintomáticos. Pelo risco de malignização, todos AHC do subtipo β -catenina e AHC em homens independentes do tamanho, a ressecção deve ser efetivada. Como tratamento de primeira linha, as lesões >5 cm e/ou expansivas devem ser ressecadas, no intuito de eliminar as chances de malignizar. A ablação ou embolização das lesões de pequenas e grandes dimensões, respectivamente, é considerada somente para alto risco cirúrgico. Em caso de lesões indeterminadas de pequenas dimensões, a biópsia deve ser considerada. Em casos de sangramentos de grande monta intratumoral, embolizar vasos arteriais hepáticos envolvidos é devido.
- Transplante hepático se doenças de acúmulo de glicogênio na presença de doença hepática subjacente e se houver mais de 10 lesões nodulares.

3.6 Seguimento:

Em todos os casos, acompanhar via métodos de imagem, semestralmente, para detecção de crescimento, hemorragias e possível transformação maligna, além de dosagem de α -fetoproteína, pois seus níveis se elevam em neoplasias malignas.

Nos casos, em que há estabilidade da lesão em 12 meses, o seguimento anual é uma boa opção. E naqueles estáveis ou com redução de tamanho em 2 a 4 anos, o rastreamento via métodos de imagem podem ser lançados a cada dois anos.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Apresentar por meio de relato de caso, a relevância da classificação molecular dos adenomas hepáticos para guiar terapêuticas com desfechos favoráveis.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Reconhecer os fatores de risco da doença
- Comparar a classificação molecular com a apresentação clínica do caso
- Detalhar as características clínicas, diagnóstico, complicações, conduta e seguimento dos adenomas hepáticos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de relato de caso retrospectivo. Obteve-se acesso às informações diretamente com o paciente e também por prontuário médico incluindo resultados de exames complementares, além round de discussões do caso clínico com médicos assistentes. Não houve risco para o paciente, pois se trata de um estudo descritivo, sem realização de intervenções. A concordância com o Termo de Consentimento livre e esclarecido para a elaboração do relato de caso assegura o sigilo dos dados coletados e a utilização exclusivamente para fins científicos, preservando o anonimato do paciente. A escolha do caso ocorreu durante o rodízio de cirurgia geral, com interesse em aprofundar o conhecimento em uma patologia rara e de maior curso benigna, porém de alta complexidade, como o AHC.

4.1 RELATO DE CASO

Paciente, A.L.S.C., feminina, 48 anos, 70 kg, doméstica, residente de Duque de Caxias – RJ, é admitida na emergência do Hospital Municipal Moacyr do Carmo no dia 27 de abril de 2018 com queixa de náuseas, vômitos e epigastria há 3 dias. Nega diarreia. Relata que procurou UPA de Beira Mar, no dia 24.04.2018 e outras unidades devido a esses sintomas, porém sem resolução. Nega comorbidades, cirurgias prévias, etilismo, tabagismo e alergias, faz uso de ACO há mais de 10 anos.

Ao exame físico encontra-se lúcida e orientada, acianótica, anictérica, hipocorada (+2/+4), em regular estado geral, eupneica de ar ambiente e febril (38 °C). A pressão arterial aferida de 160x100mmHg, frequência cardíaca de 70bpm e saturação de oxigênio de 95%. Os aparelhos cardiovascular e respiratório apresentavam padrões normais. A avaliação abdominal sem sinais de irritação peritoneal, mas doloroso em andar superior do abdome.

Foram solicitados exames laboratoriais - hemograma completo e bioquímica sanguínea, - possuindo nos resultados apenas aumento de proteína de fase aguda (PCR: 55 mg/dl). Foi iniciado sintomáticos - Ranitidina (1 ampola), Digesán (1 ampola), Dipirona (1 ampola) e Buscopan (1 ampola) endovenosa 500 ml de soro glicosado 5%. Devido a piora da dor abdominal, foi internada na enfermaria para busca diagnóstica.

No dia 25.04.2018, pelo parecer da cirurgia geral foi realizada TC de abdome e pelve sem contraste que revelou “ (...) imagem hepática hiperdensa em topografia de segmento 2 e 3 de lobo esquerdo e área hipodensa subcapsular (...)”. Foi então solicitada nova TC com contraste trifásico (Figura 1). Os aspectos descritos e observados no exame de imagem remetem ao adenoma hepático com hematoma, assim a equipe médica optou por transferência para UTI para monitorização, estabilização e preparo pré-operatório. No decorrer da estadia nesta unidade a paciente não apresentou quaisquer discrasias sanguíneas e alterações laboratoriais significativas. Manteve em ótimo estado geral, relatando somente dor em andar superior de abdome tanto em repouso quanto à palpação.

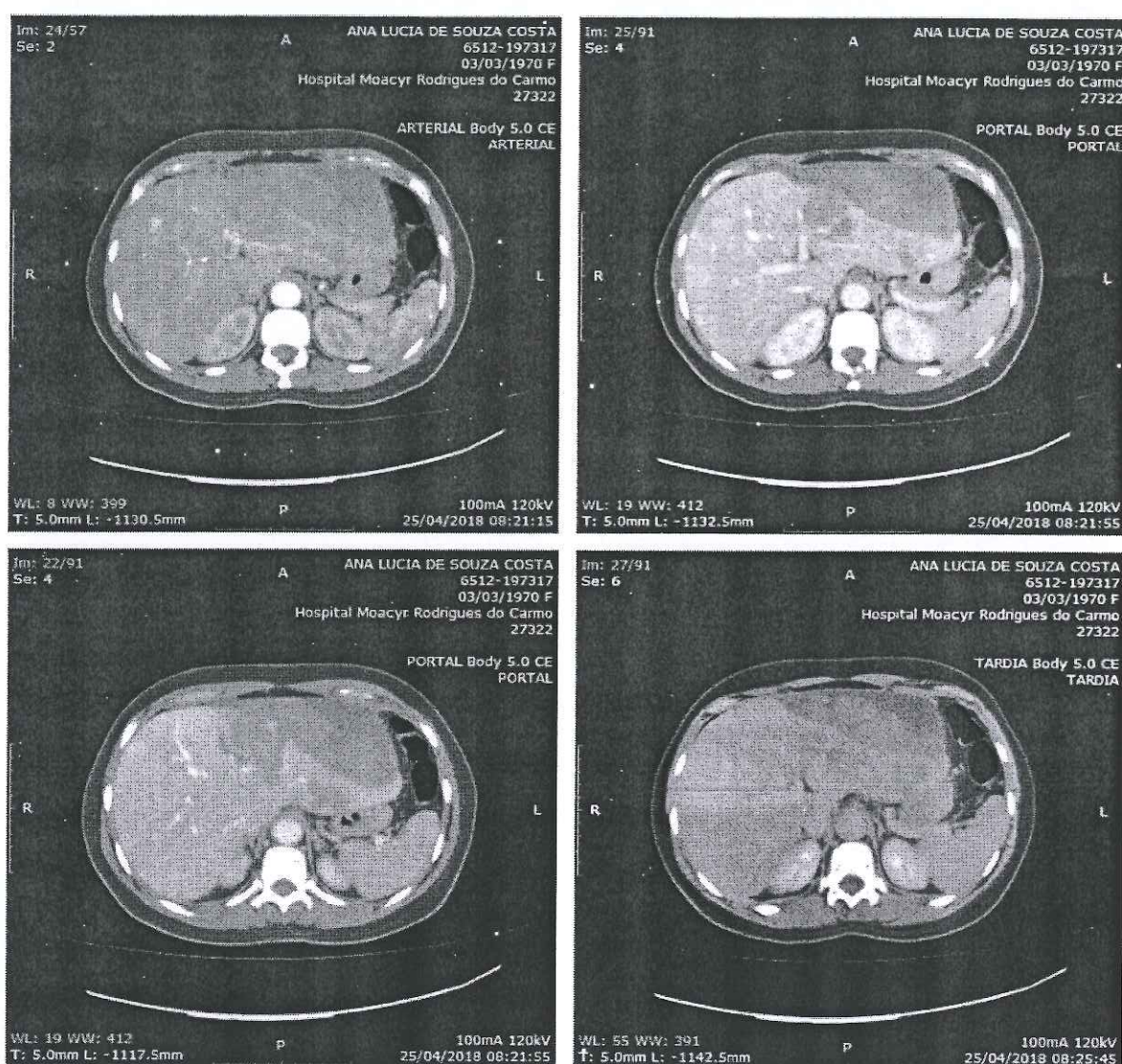


Figura 1. Tomografia axial computadorizada trifásica de abdome com presença de adenomas em segmentos II e III de lobo esquerdo e hematoma subcapsular e intraparenquimatoso.

No pré-operatório, a avaliação laboratorial apresentou: hematócrito: 32%, hemoglobina: 9,6 mg/dl; albumina: 2,5 mg/dl; plaquetas e leucócitos normais; INR: 2,4, TAP: 56% e PTTa: 28''. Pela hematologia, confirmou-se anemia leve, sem sangramentos ativos, sem linfonodomegalia e fígado com aumento de aproximadamente 5 cm do rebordo costal direito. Isso levou a hipótese de coagulopatia por insuficiência hepática. Foi realizada então administração de plasma fresco congelado, sem intercorrências. Além disso, nova TC com contraste de abdome foi realizada identificando redução importante de hematoma subcapsular e intraparenquimatoso (Figura 2).

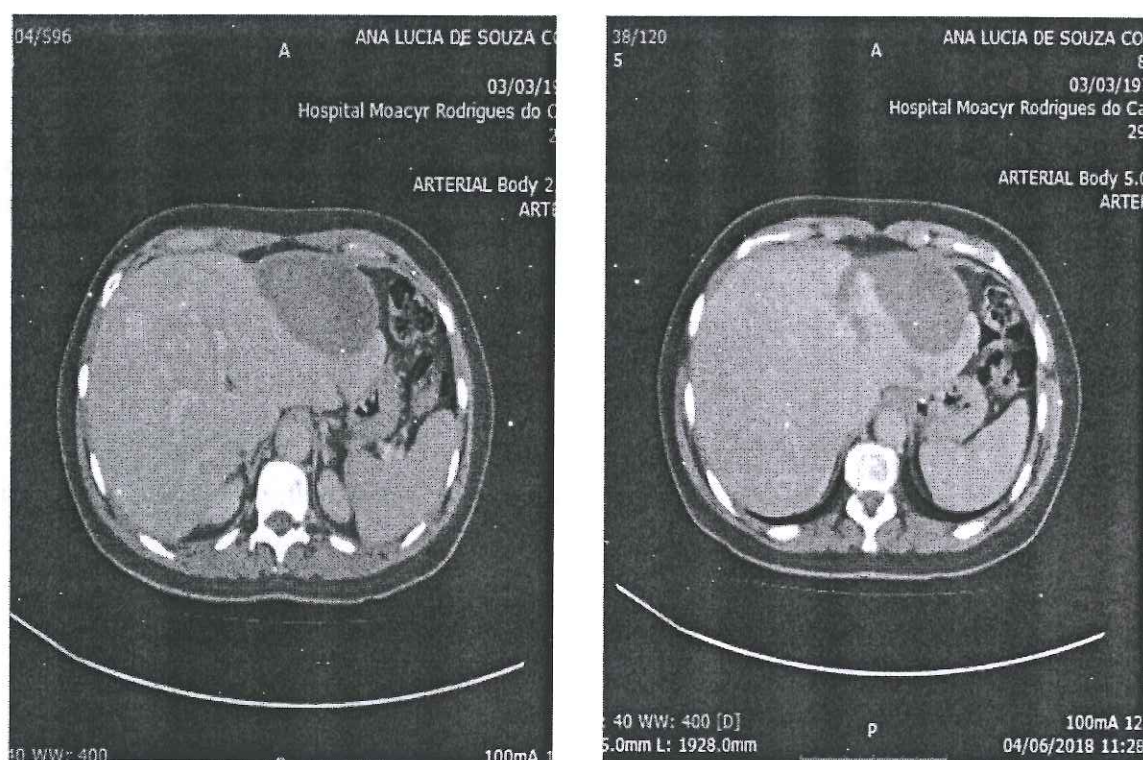


Figura 2. Tomografia axial computadorizada trifásica de abdome.

À cirurgia foi realizada em 20.06.2018, com lobectomia esquerda e colecistectomia, sem intercorrências. Ao pós-operatório, paciente manteve-se com estabilidade hemodinâmica, com leve desconforto pelo próprio procedimento. Com recuperação clínica adequada.

5. DISCUSSÃO

Como já descrito a maior parcela dos tumores hepáticos cerca a benignidade, e o adenoma hepático se configura como um dos mais prevalentes, principalmente no sexo feminino. O seu desenvolvimento se alicerça a hábitos de vida sedentários, uso de hormônios exógenos e a predisposição genética – alterações germinativas e somáticas de alguns genes identificados, discutido por Pedro (PINTO, 2012).

Com o advento do ACO, seu uso disseminado trouxe não só autonomia às mulheres, mas também associação maléfica com determinadas patologias. Embora, estudos mostrem que sua presença não confere o aumento do risco de trombose e desenvolvimento de câncer, o que se vê é o aumento de tumores hepáticos ao uso de ACO. Já o sexo masculino, quando raramente afetados, estão sujeitos à progressão maligna. Ademais, glicogenoses, IMC elevado e o consumo de álcool excessivo também foram relacionados a essa como é ressaltada pela European Association For The Study Of The liver (*Journal of Hepatology*, 2016) expondo a veracidade que este tema traz à atualidade.

Normalmente, os AH se expressam de forma assintomática, mas na vigência de sintomas, o paciente pode relatar dor em abdome superior, distensão abdominal e instabilidade hemodinâmica se sangramentos de grande monta. Nesse relato de caso, a paciente possuía história de uso de ACO há cerca de 20 anos, condição importantíssima ao seu desenvolvimento principalmente nessa classe, além de apresentar à admissão epigastralgia há três dias acompanhada de náusea e vômitos com demais exame físico sem outras alterações.

A respeito da malignização dos adenomas, os subtipos moleculares com ativação da β -catenina – presente nos AH-CTNNB1 e inflamatórios, consolidam-se como os de maior risco ao desenvolvimento de carcinoma. Enquanto os AH com inativação do HNF1 α e os não classificáveis não se correlacionam com altas chances à malignizar, apresentado por Szor, Ursoline e Herman (ABCD ArqBrasiCirDiag, 2013).

Haja vista que os estudos moleculares trouxeram a comunidade médica informações valiosas, essa classificação não é tão empregada ainda, pois somente alguns centros a realizam, enquanto o custo benefício não é tão vantajoso, já que a abordagem de casos com possível evolução à malignidade é uma só: abordagem cirúrgica com ressecção, ablação e/ou embolização de artérias hepáticas se assim for necessário. Logo, o avanço desse meio é importante, embora atualmente não seja possível realiza-lo de maneira abrangente.

Ao passo que a confirmação diagnóstica se faz mediante estudo anatomopatológico somente, que não é realizado em 100% dos quadros, exames de imagem são ótimas opções a essa avaliação. Dentre eles a RNM, exame não invasivo de maior sensibilidade e especificidade, seguido da TC de abdome, mais comumente utilizada. No caso, foi realizada TC seriadas da paciente, as quais mostraram nódulos em vascularizados em lobo esquerdo hepático, e hematoma de grande monta em região subcapsular e intraparenquimatosa inicialmente.

A despeito das semanas seguintes, a última TC axial de abdome foi identificada uma diminuição importante do hematoma e, por conseguinte com todos os exames pré-operatórios realizados e condutas para manter estabilidade hemodinâmica foram instituídas seguida da programação cirúrgica, conduta esta definida por toda equipe médica envolvida.

De acordo com as literaturas preditas, a melhor abordagem terapêutica leva em conta o risco de malignização, tamanho do tumor, presença de hemorragia ou presença de múltiplos adenomas, sendo essa salientada por Tiferes e D'Ippolito (2008). Assim, a suspensão de hormônios e mudança o hábito de vida no que concerne ao tratamento. Posteriormente, tumores $\geq 5\text{cm}$, paciente do sexo masculino, e adenomas múltiplos, a ressecção é melhor opção. Em contrapartida se pacientes de alto risco cirúrgico, a abordagem minimamente invasiva é adotada – ablação ou embolização arterial.

6. CONCLUSÃO

O adenoma hepático embora seja de caráter benigno vem tomando cada vez mais espaço no contexto médico atual, em detrimento dos indivíduos mais susceptíveis e do curso que pode tomar, nem sempre favorável. Como foi visto as informações obtidas pela biologia molecular abrem um novo caminho, no que concerne as decisões terapêutica, embora haja um caminho a ser percorrido até que essa ferramenta possa ser empregada para todos casos.

Dentre as possíveis complicações e que devem ser valorizadas, a transformação maligna e hemorragias posam como alertas na avaliação de cada caso. Frente a isso, a biologia molecular, propôs a classificação de acordo com genótipo e fenótipo dos adenomas no intuito de propiciar uma abordagem diferenciada, quando possível, e então o melhor tratamento.

Ao passo da classificação molecular permiti categorizar tais lesões em suas particularidades, a decisão na conduta torna-se individualizada, bem como seu desfecho. Logo, na prática clínica essa identificação molecular não detém impacto relevante, mas permite melhor compreensão sobre as vias envolvidas ou não na patogênese dos AHC, desde seu desenvolvimento até possíveis desfechos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SZOR, DJ, URSOLINE, M, HERMAN P. **Adenoma hepático.** *Artigo de revisão.* ABCD ArqBrasCirDiag. 2013; 26 (3):219-222.

COELHO, J C U; CLAUS C M P; BALBINOT P; NITISCHE R; HAIDA, VM. **Indicação e tratamento dos tumores benignos do fígado.** *Artigo de revisão,* ABCD ArqBrasCirDig. 2011;24 (4):318-323.

PAIS-COSTA S R; LIMA O A T; SOARES A F. **Giantheptic adenoma associated with anabolic-androgenic steroid abuse: care report.** *Artigo de revisão,* ABCD Arq Bras Cir Diagn 2012; 25 (3):180-182.

NASSER, F; AFFONSO B B; GALASTRI F L; ODISIO, B C; GARCIA R G. **Tratamento minimamente invasivo do adenoma hepático em situações especiais.** *Hospital israelita Albert Einstein,* São Paulo, SP, Brasil. 2013;11 (4):524-7.

EASL. **Normas de Orientação Clínica da EASL sobre abordagem dos tumores hepáticos benignos.** *Journal of Hepatology.* 2016.

NAULT, JC; PARADIS V; CHERQUI D; VILGRAIN V; ZUCMAN-ROSSI J. **Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice.** *Journal of Hepatology,* vol 67, issue5. November 2017, pg 1074-1083.

TIFERES D; D'IPPOLITO G. **Neoplasias hepáticas: caracterização por métodos de imagem.** *Artigo de revisão,* RadiolBras 2008; 41(2): 119-127.

PINTO P. **Adenomas hepáticos: do genótipo à clínica.** *Artigo de revisão,* Arquivos de Medicina. 2012; 26[2]:69-77

COSTA S; LIMA O; ARAÚJO S; PINHEIRO R; **Bissegmentectomia VII-VIII como tratamento do adenoma hepático: relato de caso.** *Brasília Med* 2011;47(4):477-480.

FLORES A; LOZA S; LÓPEZ N; DORSEY F; **Adenoma Hepático: caso clínico.** *Rev HospJuaMex* 2018; 85(1): 45-48

MARGOLSKEE E; BAO F; GONZALEZ AK; MOREIRA R K; LAGANA S; SIRECI A N; SEPULVEDA A R; REMOTTI H; LEFKOWITCH; SALOMAO M. **Hepatocellular adenoma classification:a comparative evaluation of immunohistochemistry and target mutational analysis.** DiagnosticPathology, 2016, 11:27.