

Diagnostico e tratamento de nódulos hepáticos benignos Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia - SBH

Introdução

O grande avanço das técnicas radiológicas nas últimas décadas tem permitido, com relativa segurança, o diagnóstico precoce de tumores hepáticos, tanto benignos como malignos. A ultrassonografia é método de fácil acesso, sendo largamente utilizada e extremamente útil como rastreamento inicial para nódulos hepáticos. As lesões que ocupam espaço no fígado podem ser císticas ou sólidas. Enquanto as lesões císticas, principalmente os cistos simples, prescindem de investigação radiológica posterior, as lesões sólidas frequentemente são melhor avaliadas pela tomografia computadorizada (TC) ou pela ressonância nuclear magnética (RNM) (1).

A investigação de nódulos hepáticos deve ser feita por aparelhos de alta resolução e sempre de forma dinâmica, ou seja, com o uso de contrastes para avaliação das diferentes fases de preenchimento e esvaziamento vascular, tanto na fase arterial como na fase portal. Desta forma, a qualidade técnica dos aparelhos e a experiência do radiologista na interpretação das imagens são fundamentais para o correto diagnóstico. Nos casos de ultrassonografia, além da dependência técnica, a experiência do examinador também é fundamental na captação das imagens, o que torna seus resultados extremamente “examinador-dependente”, principalmente para lesões iniciais ou nódulos pequenos, ou seja, na fase precoce, muito importante nos casos de tumores malignos.

Dados clínico-epidemiológicos também são relevantes na avaliação de tumores hepáticos, embora a grande maioria deles se apresente sem sintomas. A cirrose é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de neoplasia primária do fígado, estando presente em cerca de 90% dos pacientes portadores do carcinoma hepatocelular. Assim, nódulos em fígados não-cirróticos apresentam possibilidades maiores de serem benignos. Isto não impede que nódulos benignos possam surgir em fígados cirróticos, assim como o carcinoma hepatocelular também ocorre em fígados normais.

Os tumores hepáticos benignos podem ser classificados de acordo com as suas origens. O adenoma hepatocelular e a hiperplasia nodular focal se originam no hepatócito. Por outro lado, os cistos simples, cistadenoma e doença policística do fígado se originam no epitélio biliar, enquanto o hemangioma tem origem no tecido mesenquimal (2,3).

A Sociedade Brasileira de Hepatologia, procurando difundir os conhecimentos da Especialidade entre a classe médica, apresenta nesta revisão atualizada suas recomendações para o diagnóstico e conduta em cistos do fígado, assim como nos três tumores hepáticos benignos mais frequentes na população, a saber: hemangioma, hiperplasia nodular focal e adenoma.

Lesões Císticas do Fígado

Cistos hepáticos são lesões biliares congênitas que resultam da dilatação progressiva de microhamartomas biliares, sem comunicação com a árvore biliar. Sua prevalência varia de 1,6% a 18% da população (4, 5). A grande maioria destas lesões tem caráter benigno, entretanto não se pode deixar de avaliar a possibilidade de lesões pré-malignas ou malignas como cistadenoma e cistadenocarcinoma. Normalmente, o achado de lesão cística no fígado é incidental, durante exame de imagem do abdome, visto que a maioria das lesões é assintomática ou oligossintomática (6).

As principais lesões císticas do fígado são os cistos simples, os cistos hidáticos, a doença policística do fígado, o cistadenoma e o cistadenocarcinoma. A ultrassonografia tem 90% de sensibilidade e especificidade em diagnosticar este tipo de lesão (7). Não há tratamento específico, exceto se houver sintomas associados.

Os cistos hidáticos advêm da infecção pelo *Ecchinococcus granulosus* ou *Ecchinococcus multilocularis*, parasitas cestodas, de baixa prevalência em países desenvolvidos (8), mas encontradas tanto no extremo sul como no norte do Brasil, sendo transmitido pelos excrementos contaminados de animais como cachorros, raposas e outros. O diagnóstico é feito por critérios clínicos (dados epidemiológicos, febre, dor em HD, dor torácica e dispneia) e testes sorológicos específicos para o echinococcus. O tratamento medicamentoso com albendazol, mebendazol ou praziquantel pode curar dois terços dos pacientes de hidatidose, mas costuma haver recorrência com a parada da medicação. Os cistos pequenos podem ficar sob observação, mas para cistos maiores injeção de álcool 90% ou salina a 15% seria mais indicada do que tratamento cirúrgico (9). A Organização Mundial da Saúde preconiza a utilização do esquema PAIR – “punção, aspiração, injeção e re-aspiração” (10).

Os cistadenomas são considerados lesões pré-malignas e seu exato mecanismo de malignização permanece desconhecido. Compreende apenas 5% entre as lesões císticas do fígado (5). As características de imagem típicas do cistadenoma e do cistadenocarcinoma são as margens irregulares, forma oval, com a presença de septações internas e calcificações, havendo realce com o uso do meio de contraste na TC e RNM (11). A diferenciação entre o cistadenoma e o cistadenocarcinoma é virtualmente impossível apenas com métodos de imagem. O tratamento em ambos os casos é a ressecção cirúrgica.

A doença policística do fígado, frequentemente associada com cistos renais, é definida pela presença de pelo menos 20 lesões hepáticas (12) e tem caráter genético. O diagnóstico é feito por método de imagem simples como a ultrassonografia. Não há indicação de tratamento, exceto em casos onde a presença de grandes lesões possa comprometer mecanicamente órgãos adjacentes ou causar sintomas que interfiram na qualidade de vida do pacientes. O destelhamento por laparoscopia é limitado pela presença de múltiplos cistos, que não se comunicam entre si, podendo-se

eventualmente aspirar e fenestrar os maiores cistos. Casos de exceção, com o fígado ocupando toda a cavidade abdominal e síndrome compartimental podem ser indicados para transplante hepático (13).

Recomendações

- *O diagnóstico de cistos hepáticos pode ser feito por exame ultrassonográfico;*
- *Os cistos simples assintomáticos não necessitam acompanhamentos periódicos;*
- *Em cistos múltiplos ou fígado policístico com sintomas comprometendo órgãos adjacentes, a melhor conduta é cirúrgica, com destelhamento ou fenestração dos cistos maiores;*
- *Na suspeita de cistadenoma ou cistadenocarcinoma, devidamente documentados por TC ou RNM, a ampla retirada cirúrgica está indicada;*
- *Os cistos hidáticos, mais frequentes no extremo sul e no norte do Brasil merecem tratamento clínico adequado. Métodos percutâneos de PAIR (punção, aspiração injeção e re-aspiração) devem preceder atitudes cirúrgicas mais radicais, em análise caso-a-caso.*

Hemangiomas Hepáticos

Hemangiomas são os tumores hepáticos benignos mais frequentes, sendo compostos de múltiplos vasos revestidos por uma única camada de células endoteliais dentro de um estroma fibroso fino (14). São considerados malformações vasculares ou hamartomas de origem congênita, que se ampliam por ectasia e não por hiperplasia ou hipertrofia.

A maioria dos pacientes com hemangioma é assintomática e tem o tumor identificado em exames de imagem na rotina ou durante investigação clínica para outras condições. Os hemangiomas podem apresentar-se em diferentes tamanhos, únicos ou múltiplos. O conceito de hemangioma gigante vem mudando nos últimos anos. Alguns autores nos anos 70 consideravam como gigantes aqueles hamangiomas maiores do que 4 cm ou 5 cm (14,15), enquanto recentemente outro critério aceito, para indicação de tratamento, é considerar gigantes os hemangiomas iguais ou maiores que 10 cm (16).

Quando da presença de sintomas, é importante afastar outras causas como dispepsia e dor abdominal de origem funcional, embora tumores com dimensões muito grandes possam provocar compressão de estruturas e órgãos adjacentes e provocar sintomas como dor abdominal e saciedade precoce (17,18). Dor abdominal aguda pode resultar de trombose ou hemorragia intra-tumoral com distensão da cápsula de Glisson e na vigência de trombose aguda pode ocorrer febre e alteração dos testes de função

hepática(19). Outra apresentação rara inclui o desenvolvimento de hemobilia após ruptura na árvore biliar (20).

O exame físico geralmente é normal, porém, excepcionalmente pode revelar um fígado ou massa palpável nos casos de hemangiomas muito grandes. Os testes de função hepática, via de regra, são normais, a menos que haja uma complicação como trombose, hemorragia ou compressão da árvore biliar. Na grande maioria das vezes os hemangiomas permanecem estáveis ao longo do tempo e raramente pode ocorrer crescimento significativo. Ruptura espontânea ou decorrente de trauma contuso são excepcionais (21,22). A síndrome de Kasabach-Merritt é uma complicação rara, mas bem conhecida dos hemangiomas gigantes, caracterizada pela combinação de tumor vascular e coagulopatia de consumo, mais frequente em crianças. A coagulopatia pode evoluir para a coagulação intravascular disseminada. Os pacientes apresentam uniformemente trombocitopenia grave, baixos níveis de fibrinogênio e alto nível de produtos de degradação da fibrina devido à fibrinólise secundária e hemólise microangiopática (23).

Na Ultrassonografia do abdome o hemangioma, habitualmente, se apresenta como um nódulo hiperecogênico com reforço acústico posterior. Todavia, em casos de esteatose acentuada ele pode se apresentar hipoecoico. Outras lesões sólidas do fígado podem se apresentar de forma semelhante, sendo, portanto recomendável realizar um exame contrastado complementar, como tomografia computadorizada ou ressonância magnética do abdome.

Quando o paciente não apresentar qualquer fator de risco para neoplasia primária ou secundária, a ultrassonografia tenha sido realizada por profissional experiente e o nódulo se apresente com as características típicas de hemangioma, pode-se optar por seguimento ultrassonográfico em três ou seis meses sem a necessidade de complementação diagnóstica com exames radiológicos. Apenas 0,47% de nódulos diagnosticados como hemangioma típico ao US foram confundidos com neoplasia, posteriormente diagnosticada (24).

Na Tomografia computadorizada deve ser utilizado aparelho com múltiplos canais de detecção e contraste venoso. Na fase sem contraste os hemangiomas se apresentam como massa hipodensa bem demarcada, eventualmente com calcificações (10%). O contraste propicia na fase inicial um aumento do realce na periferia, seguido por um padrão centrípeto de "preenchimento" durante a fase tardia. Um padrão nodular periférico ou globuliforme representando lagos venosos pode ser visualizado em até 94% dos hemangiomas acima de 4 cm de tamanho enquanto hemangiomas muito pequenos podem não apresentar este padrão de captação típico (25,26).

A Ressonância Magnética surgiu como uma técnica altamente precisa e não invasiva para o diagnóstico de hemangiomas com uma sensibilidade de cerca de 90% e uma especificidade de 91 a 99%. A aparência típica na RM é uma massa homogênea lisa, bem demarcada que tem baixa intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T1, sendo hiperintensas em T2(26, 27). A presença de fibrose intratumoral resulta em áreas de baixa intensidade em imagens ponderadas em T2. De forma semelhante à TC este padrão de realce centrípeto progressivo é típico da maioria dos hemangiomas

> 2 cm, sendo que em tumores < 2 cm pode-se evidenciar padrão homogêneo de captação de contraste na fase inicial. Pequenos hemangiomas que demonstram realce uniforme rápido às vezes são indistinguíveis das metástases hipervasculares e carcinoma hepatocelular (27). Cintilografia com hemácias marcadas com ^{99m}Tc , embora muito específica, não é mais utilizada assim como a angiografia hepática. A biópsia do nódulo por agulha está associada a risco de hemorragia, podendo ser fatal (25, 26). Somente deve ser realizada nas raras situações em que, apesar da realização das técnicas de imagem, não se fez o diagnóstico e permanece a suspeita de lesão neoplásica maligna.

O tratamento dos hemangiomas costuma ser conservador. Não há consenso na literatura, a respeito da necessidade de acompanhamento contínuo em tumores ≤ 5 cm. Aconselha-se controle semestral ou anual quando a lesão for maior que 5 cm. Para esses tumores, quando da ausência de sintomas, o risco de hemorragia é demasiado baixo para justificar a ressecção profilática. Os pacientes que têm dor ou sintomas sugestivos de compressão extrínseca de estruturas adjacentes devem ser considerados para a ressecção cirúrgica, desde que outras causas dos sintomas tenham sido excluídas (23). A indicação de cirurgia é bem estabelecida quando ocorre ruptura e sangramento intraperitoneal, sintomas incapacitantes devido à grandes hemangiomas ou ainda falha em excluir um tumor maligno pelos exames radiológicos.

Existem quatro métodos cirúrgicos disponíveis para o tratamento de hemangiomas: ressecção hepática, enucleação, ligadura da artéria hepática e transplante de fígado. Técnicas não cirúrgicas incluem a embolização da artéria hepática e radioterapia. A embolização arterial tem sido usada para controlar a hemorragia aguda, para controlar os sintomas e para diminuir hemangiomas antes da ressecção cirúrgica (28-30).

É pouco provável o surgimento de complicações de hemangiomas hepáticos pequenos durante a gravidez ou com o uso de contraceptivos orais. Nos tumores grandes é recomendável o monitoramento conservador do tumor durante a gestação, mas o uso de contraceptivos orais em pacientes com hemangioma não está contraindicado.

Recomendações

- *O achado de nódulo(s) hepático(s) compatível com hemangioma ao ultrassom deve ser confirmado por exame de imagem contrastada: TC ou RM;*
- *Em centros de referência com controle absoluto da qualidade técnica e da habilidade profissional é possível dispensar exame radiológico para confirmar diagnóstico de hemangioma, desde que o paciente não tenha fatores de risco conhecidos;*
- *Após confirmação diagnóstica não existe necessidade de acompanhamento sistemático para nódulos pequenos e assintomáticos;*
- *É sugerido o acompanhamento semestral ou anual com ultrassonografia para os hemangiomas > 5 cm;*

- *Pacientes com hemangioma devem ser esclarecidos sobre o caráter benigno do tumor, que muito raramente pode aumentar de tamanho ou apresentar complicações, porém sem evolução para malignidade;*
- *Na presença de raras complicações como ruptura espontânea ou pós-traumática ou ainda coagulopatia de consumo, a intervenção cirúrgica torna-se necessária;*
- *Hemangiomas gigantes sintomáticos ou comprimindo órgãos vizinhos devem ser encaminhados a centros de referência para avaliação de intervenção terapêutica cirúrgica ou não, tais como enucleação, ressecção hepática, embolização arterial ou radioablação, cuja eficácia não está confirmada;*
- *O uso de anticoncepcionais orais (ACO) ou outras terapias hormonais não está contraindicado em pacientes com hemangiomas.*

Adenoma Hepatocelular

O adenoma hepatocelular (AH) é a terceira mais prevalente neoplasia benigna do fígado(31). São incomuns e ocorrem mais frequentemente em mulheres na idade fértil entre 20 e 44 anos.

Tradicionalmente estão relacionados com o uso de anticoncepcionais orais (ACO) contendo estrogênios. Neste cenário, a incidência é estimada ser 30 vezes maior do que entre as que não fazem uso destes medicamentos (32) e apresenta relação direta com a dose e o tempo de uso (33). A suspensão dos ACO costuma promover a regressão da lesão (34). O AH também tem sido associado ao uso de esteroides anabolizantes (35), doenças genéticas como as de depósito do Glicogênio tipo I e III(36) e mais recentemente vem sendo associado à síndrome metabólica e obesidade (37).

Os adenomas em geral são assintomáticos e têm bom prognóstico, mas podem apresentar complicações como o sangramento e a transformação carcinomatosa(38). Na maioria dos pacientes os AH são únicos (70 a 80%), mas existe a possibilidade de múltiplos nódulos, sendo denominada adenomatose a ocorrência de ≥ 10 nódulos adenomatosos(39).

A heterogeneidade genética nos adenomas e sua relação com características epidemiológicas e de prognóstico motivou sua classificação molecular com base em achados histológicos e de imunohistoquímica. São definidos quatro subtipos, revisados recentemente (40). a) AH associado à mutação que inativa o gen supressor de tumor “*hepatocyte nuclear factor 1alfa*” (HNF1A), ocorre quase exclusivamente em mulheres e associado ao uso de ACO. Este subtipo (AH-H) é um dos mais frequentes (35-40% dos casos) e apresenta pouca tendência a complicações. b) AH com mutações que ativam o gen *Beta-catenina*, favorecendo a replicação celular, sendo mais frequentes em homens (AH-B). Ocorrem em 10 a 15% dos casos e apresentam maior risco de transformação carcinomatosa. c) AH inflamatório (também denominado

esteatótico), no qual mutações genéticas ainda não foram totalmente definidas, sendo mais frequentes em mulheres e mais associados a obesidade e síndrome metabólica (AH-I). Correspondem a 40-55% dos casos apresentando maior risco de ruptura e sangramento. d) AH indeterminados, sem mutações conhecidas e suas características histológicas e prognósticas também não são específicas, correspondendo a 10% dos casos.

Os três primeiros subtipos podem apresentar achados específicos na Ressonância Magnética (RM), que podem determinar sua classificação favorecendo a decisão terapêutica (41). Desse modo, a RM é o exame de imagem mais indicado para o diagnóstico do AH. Como é uma lesão hipervascular não está usualmente recomendado o uso de biópsias percutâneas, pelo alto risco de sangramento e pelo fato de o material obtido frequentemente ser insuficiente para um diagnóstico definitivo (42). Pode ser indicada, para exame não apenas histopatológico, mas também imunohistoquímico, nos casos em que os exames de imagem não conseguem diferenciar de outras lesões, facilitando assim a definição do subtipo e conduta terapêutica (43).

As principais complicações que ocorrem com o AH são ruptura com hemorragia e transformação carcinomatosa. A primeira ocorre em cerca de 30% dos casos(38, 44) . Os principais fatores de risco para esta complicação são tumores maiores do que 5 cm(45, 46), subtipo AH-Inflamatório(43) e gravidez (47). Durante a gravidez pode ocorrer aumento do AH, atribuído a intenso estímulo hormonal, situação esta que exige abordagem individualizada (48).

Transformação carcinomatosa pode ocorrer em até 8% dos casos e está relacionada também com tumores maiores do que 5 cm. Revisão sistemática publicada em 2010(49) mostrou apenas três casos de malignização em tumores menores do que 5 cm. Outros fatores associados são sexo masculino independente do tamanho (com risco 5 a 10 vezes maior do que entre as mulheres) e o subtipo AH-B(50).

O adenoma hepatocelular pode ser sintomático. Dor no abdome superior é a principal manifestação (44). Os casos assintomáticos, com achado incidental por ultrassom devem ser submetidos à RM para confirmação diagnóstica, a qual também pode definir o subtipo de adenoma (51). O uso de contrastes fígado-específicos deve ser preferido, principalmente quando na dúvida entre adenoma e hiperplasia nodular focal(52). O controle de nódulos sem indicação cirúrgica deve ser semestral, por métodos de imagem com contraste.

Assim como a gestação, o uso de ACO ou esteroides anabolizantes está relacionado com crescimento dos adenomas, principalmente o subtipo HNF1A. Desta forma, esses medicamentos devem ser suspensos (43). Em mulheres na idade fértil, com AH grande (>5cm) é preferível sua remoção cirúrgica antes de gravidez. A grande tendência de malignização de AH em homens é outra indicação cirúrgica, desta vez independente do tamanho do nódulo (49).

Recomendações

- *Em suspeita de adenoma hepatocelular, o exame indicado para confirmação diagnóstica é a Ressonância Magnética, que pode também definir o subtipo;*
- *A biópsia percutânea deve ser reservada para casos duvidosos, quando seu resultado for necessário para definir a conduta terapêutica;*
- *Se o paciente estiver em uso de ACO ou esteróides anabolizantes, os mesmos devem ser suspensos;*
- *Está indicada ressecção cirúrgica em mulheres em idade fértil com lesões ≥ 5 cm ou ainda no sexo masculino, independente do tamanho da lesão;*
- *Como a gestação pode aumentar o tamanho do AH, deve-se propor ressecção cirúrgica para mulheres com nódulos grandes (mesmo < 5 cm) que queiram engravidar;*
- *Se não houver indicação para intervenção cirúrgica, o controle de evolução do AH deve ser feito semestralmente por exame de imagem.*

Hiperplasia Nodular Focal e Uso de contrastes hepatoespecíficos

A Hiperplasia Nodular Focal (HNF) é uma lesão benigna, que já foi considerada neoplasia, hamartoma, mas a hipótese mais aceita atualmente é que seja uma resposta hiperplásica decorrente tanto de hiperperfusão como de isquemia, associada à lesão vascular de uma artéria anômala, localizada no seu interior(53). Sua característica é uma espessa lesão cicatricial central, com septos radiados. Além dos cordões de hepatócitos, podem ser encontrados numerosos ductulos biliares, de origem hepatocitária, que não se comunicam com a árvore biliar. A lesão é lobulada e demarcada, mas não encapsulada. Diferentemente do adenoma, ele apresenta sinusoides com células do sistema macrofágico mononuclear (54).

A HNF é o segundo tumor benigno mais frequente, sendo também mais comum nas mulheres na faixa entre 20 e 60 anos. São assintomáticos em 70% a 90% dos casos e seu achado é incidental nos exames de imagem. Sua associação com estrógenos é controversa, certamente menos evidente do que em relação aos adenomas. A clássica cicatriz central e outras características ao exame de RM possibilitam diagnóstico seguro na maioria dos pacientes. Além de frequentemente ser assintomática não costuma apresentar complicações como sangramento e nem evolui para malignização (55).

A experiência clínica e a revisão de literatura nos alertam para alguns poucos casos de carcinoma hepatocelular da variedade fibrolamelar que foram inicialmente confundidos ou associados com HNF(56, 57). Daí a necessidade de diagnóstico radiológico seguro e acompanhamento clínico adequado para todos os pacientes com HNF. Em menos de 20% dos casos podem surgir sintomas e o tumor pode decrescer ao longo do tempo. Eles podem ser múltiplos ou então coexistir com hemangiomas ou cistos. Os casos de HNF antigamente chamados telangectásicos, que podiam

complicar com sangramentos, são atualmente corretamente classificados como adenomas inflamatórios (58).

Os nódulos sólidos do fígado, pequenos ou grandes, mesmo que se apresentem com características benignas clínica e radiologicamente, podem ser de difícil diagnóstico entre as duas possibilidades mais frequentes, ou seja, HNF e adenomas. Recentemente o uso de contrastes hepatoespecíficos tem sido indicado para diferenciar esses dois tipos de tumores, os quais têm evolução clínica e conduta específicas (59).

Os principais agentes usados para detecção de lesões focais hepáticas são o gadolínio (Gd-DTPA) e seus derivados, o gadobenato e o ácido gadoxético (Gd-EOB-DTPA). Este último, até o momento o único liberado para uso no Brasil, derivado do gadolínio, tem a característica de ser hepatoespecífico, por ser captado por células hepáticas (hepatócitos ou células biliares) funcionalmente ativas, podendo oferecer informações anatômicas e funcionais do fígado, tendo excreção renal (50%) e biliar (50%) (60).

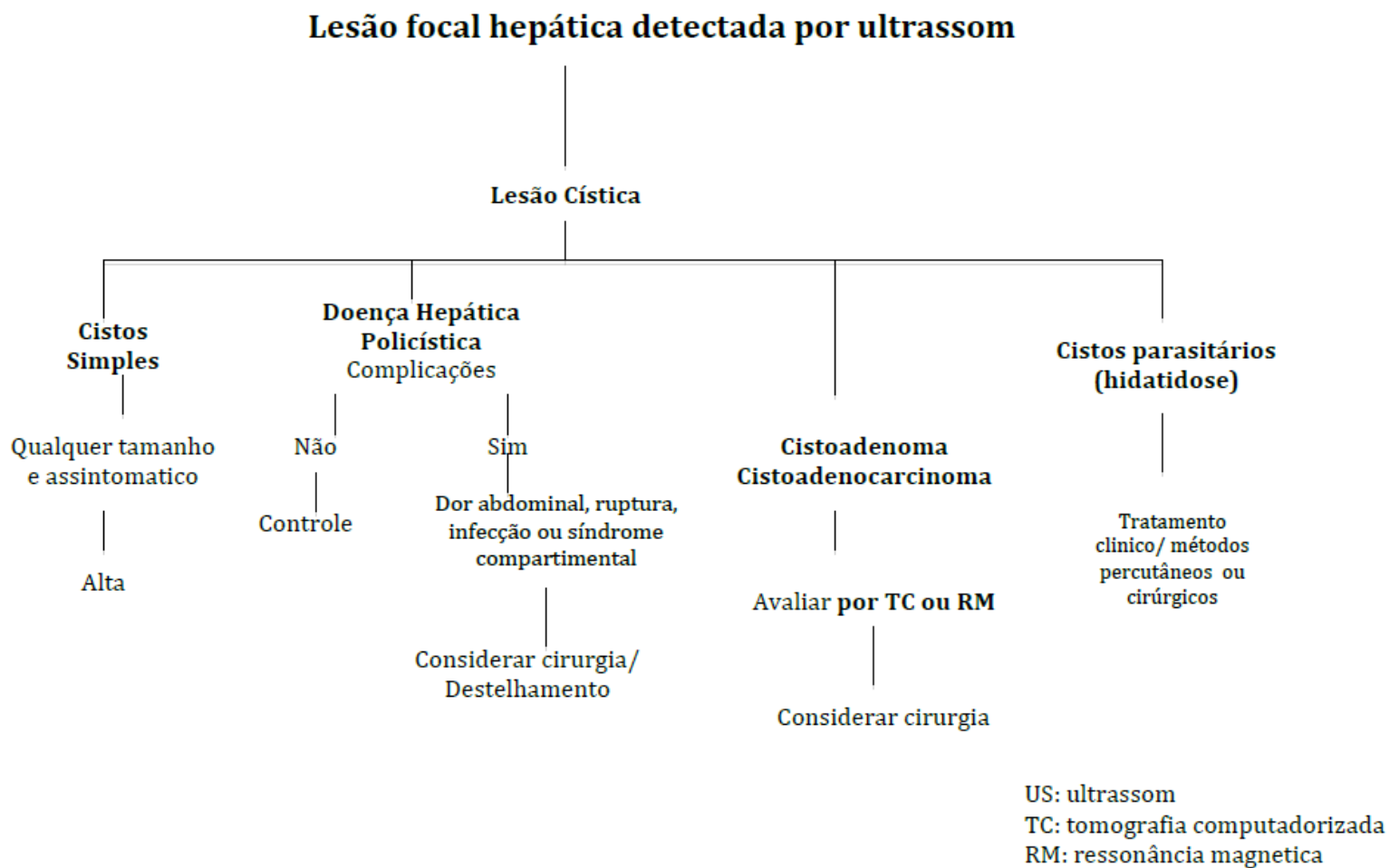
São ainda escassos os estudos comparativos existentes na literatura, mas evidenciam grande superioridade do uso de contraste hepatoespecífico quando comparado com o Gd-DTPA no diagnóstico diferencial entre adenoma e HNF (61-63). Estudo prospectivo, utilizando análise histopatológica de 54 lesões focais hepáticas maiores que 2 cm (24 HNF e 28 adenomas), evidenciaram que, quando comparado ao Gd-DTPA, o uso de Gd-EOB-DTPA aumenta a sensibilidade diagnóstica tanto para o adenoma (50% x 96%) quanto para a HNF (68% x 96%). Sangue, gordura e glicogênio estavam mais presentes nos adenomas, enquanto que cicatriz central nas HNF (62). Estudo retrospectivo utilizando análise histopatológica de 115 lesões focais hepáticas (44 HNF e 71 adenomas), concluiu que a presença de captação de contraste na fase hepatobiliar para HNF e hipointensidade nesta mesma fase para adenoma apresentam acurácia diagnóstica de 92% para diferenciação das lesões (63).

Recomendações

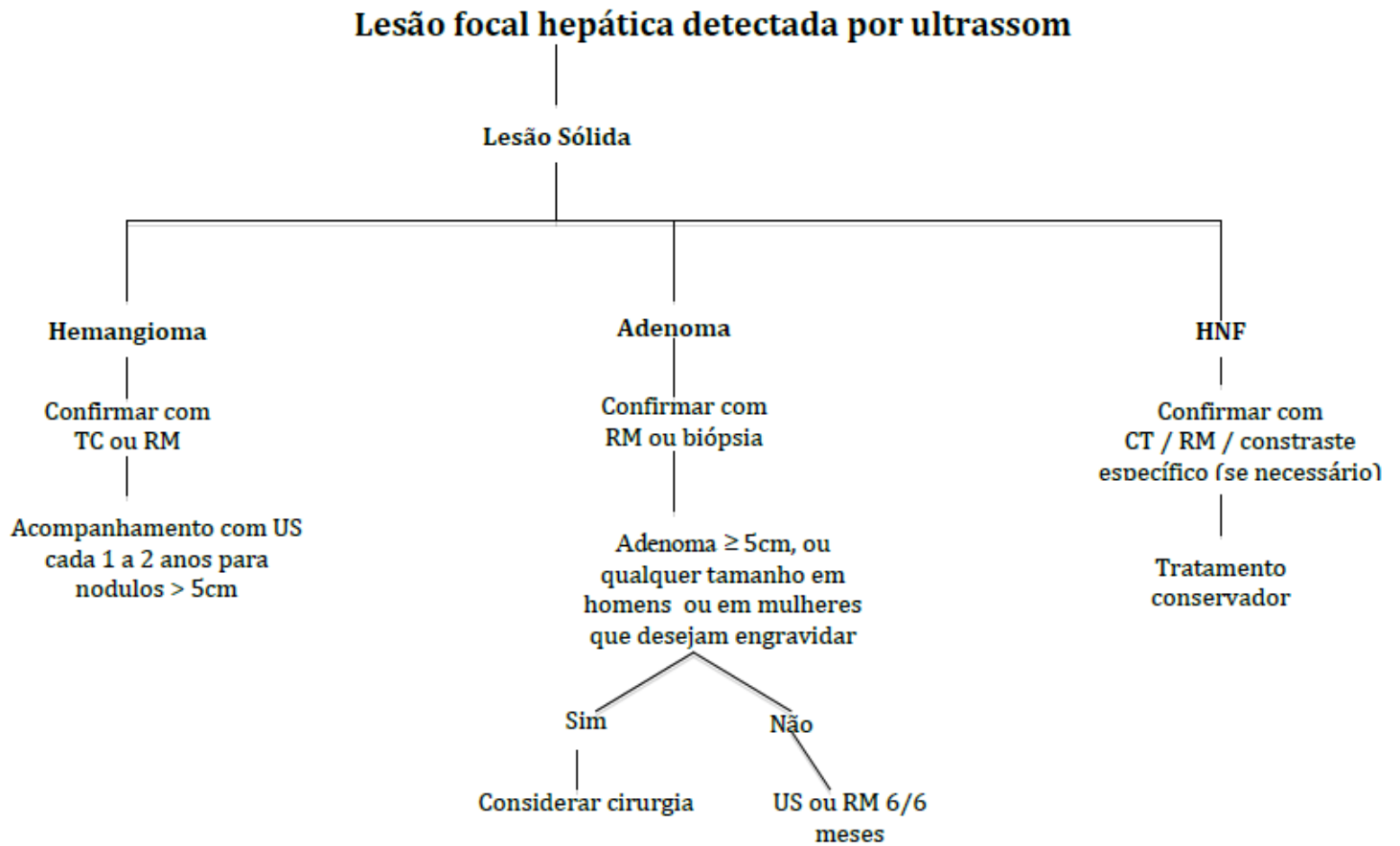
- *O diagnóstico de HNF sugerido pela ultrassonografia deve ser confirmado por exame dinâmico de TC ou RM;*
- *Na ausência de lesão cicatricial central e/ou outros sinais sugestivos de HNF, havendo dúvidas entre adenoma e HNF, o uso de contrastes hepatoespecíficos está indicado;*
- *Confirmado o diagnóstico de HNF, a conduta é conservadora, sem tratamento específico;*
- *Sugere-se o acompanhamento desses casos, geralmente assintomáticos, com exame de imagem, com intervalos que podem variar de seis meses a dois anos, conforme sua evolução;*

- Excepcionalmente, nódulos muito grandes, que apresentem sintomas ou compressão de órgãos vizinhos devem ser avaliados para exeresse cirúrgica.

Organograma 1



Organograma 2



US: ultrassom

TC: tomografia computadorizada

RM: ressonância magnética

HNF: hiperplasia nodular focal

CHC: carcinoma hepatocelular

Referências

1. Bartolozzi C, Cioni D, Donati F, Lencioni R. Focal liver lesions: MR imaging-pathologic correlation. *Eur Radiol* 2001;11:1374-1388.
2. Pugliese V, Herman P, Gayotto LC: Lesões Tumorais Benignas de Origem Hepatocelular. In: Gayotto LCC, Alves VAF, eds. *Doenças do Fígado e Vias Biliares*. Volume 2. São Paulo: Editora Atheneu, 2001; 977-983.
3. Lantinga MA, Gevers TJ, Drenth JP. Evaluation of hepatic cystic lesions. *World J Gastroenterol* 2013;19:3543-3554.
4. Chiche L, Adam JP. Diagnosis and management of benign liver tumors. *Semin Liver Dis* 2013;33:236-247.
5. Caremani M, Vincenti A, Benci A, Sassoli S, Tacconi D. Ecographic epidemiology of non-parasitic hepatic cysts. *J Clin Ultrasound* 1993;21:115-118.
6. Hai S, Hirohashi K, Uenishi T, Yamamoto T, Shuto T, Tanaka H, Kubo S, et al. Surgical management of cystic hepatic neoplasms. *J Gastroenterol* 2003;38:759-764.
7. Taylor KJ, Richman TS. Diseases of the liver. *Semin Roentgenol* 1983;18:94-101.
8. Nunnari G, Pinzone MR, Gruttadauria S, Celesia BM, Madeddu G, Malaguarnera G, Pavone P, et al. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. *World J Gastroenterol*;18:1448-1458.
9. Ormeci N. PAIR vs Ormeci technique for the treatment of hydatid cyst. *Turk J Gastroenterol* 2014;25:358-364.
10. Eckert J. WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. *World Organization for Animal Health* 2001:20-72.
11. Delis SG, Touloumis Z, Bakoyiannis A, Tassopoulos N, Paraskeva K, Athanassiou K, Safioleas M, et al. Intrahepatic biliary cystadenoma: a need for radical resection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:10-14.
12. Van Keimpema L, De Koning DB, Van Hoek B, Van Den Berg AP, Van Oijen MG, De Man RA, Nevens F, et al. Patients with isolated polycystic liver disease referred to liver centres: clinical characterization of 137 cases. *Liver Int* 2011;31:92-98.
13. Abu-Wasel B, Walsh C, Keough V, Molinari M. Pathophysiology, epidemiology, classification and treatment options for polycystic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2013;19:5775-5786.
14. Adam YG, Huvos AG, Fortner JG. Giant hemangiomas of the liver. *Ann Surg* 1970;172:239-245.
15. Grieco MB, Miscall BG. Giant hemangiomas of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1978;147:783-787.
16. van Tilborg AA, Nielsen K, Scheffer HJ, van den Tol P, van Waesberghe JH, Sietses C, Meijerink MR. Bipolar radiofrequency ablation for symptomatic giant (>10 cm) hepatic cavernous haemangiomas: initial clinical experience. *Clin Radiol* 2013;68:e9-e14.
17. Aydin C, Akbulut S, Kutluturk K, Kahraman A, Kayaalp C, Yilmaz S. Giant hepatic hemangioma presenting as gastric outlet obstruction. *Int Surg* 2013;98:19-23.
18. Losanoff JE, Millis JM. Liver hemangioma complicated by obstructive jaundice. *Am J Surg* 2008;196:e3-4.

19. Pateron D, Babany G, Belghiti J, Hadengue A, Menu Y, Flejou JF, Erlinger S, et al. Giant hemangioma of the liver with pain, fever, and abnormal liver tests. Report of two cases. *Dig Dis Sci* 1991;36:524-527.
20. Birth M, Ortlepp J, Bontikous S, Amthor M, Weiser HF, Bruch HP. Intermittent activity-induced hemobilia caused by liver hemangioma. *Dig Surg* 2000;17:292-296.
21. Gandolfi L, Leo P, Solmi L, Vitelli E, Verros G, Colecchia A. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. *Gut* 1991;32:677-680.
22. Okano H, Shiraki K, Inoue H, Ito T, Yamanaka T, Deguchi M, Sugimoto K, et al. Natural course of cavernous hepatic hemangioma. *Oncol Rep* 2001;8:411-414.
23. Hoekstra LT, Bieze M, Erdogan D, Roelofs JJ, Beuers UH, van Gulik TM. Management of giant liver hemangiomas: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:263-268.
24. Leifer DM, Middleton WD, Teefey SA, Menias CO, Leahy JR. Follow-up of patients at low risk for hepatic malignancy with a characteristic hemangioma at US. *Radiology* 2000;214:167-172.
25. Caseiro-Alves F, Brito J, Araujo AE, Belo-Soares P, Rodrigues H, Cipriano A, Sousa D, et al. Liver haemangioma: common and uncommon findings and how to improve the differential diagnosis. *Eur Radiol* 2007;17:1544-1554.
26. Klotz T, Montoriol PF, Da Ines D, Petitcolin V, Joubert-Zakeyh J, Garcier JM. Hepatic haemangioma: common and uncommon imaging features. *Diagn Interv Imaging* 2013;94:849-859.
27. Cogley JR, Miller FH. MR imaging of benign focal liver lesions. *Radiol Clin North Am* 2014;52:657-682.
28. Yamamoto T, Kawarada Y, Yano T, Noguchi T, Mizumoto R. Spontaneous rupture of hemangioma of the liver: treatment with transcatheter hepatic arterial embolization. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1645-1649.
29. Suzuki H, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Kanai M, Miyachi M. Preoperative transcatheter arterial embolization for giant cavernous hemangioma of the liver with consumption coagulopathy. *Am J Gastroenterol* 1997;92:688-691.
30. Jiang H, Chen Z, Prasoon P, Wu H, Zeng Y. Surgical Management for Giant liver Hemangiomas Greater Than 20 cm in Size. *Gut Liver* 2011;5:228-233.
31. Maillette de Buy Wenniger L, Terpstra V, Beuers U. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: epidemiology and pathology. *Dig Surg* 2010;27:24-31.
32. 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;242:644-648.
33. Rosenberg L. The risk of liver neoplasia in relation to combined oral contraceptive use. *Contraception* 1991;43:643-652.
34. Edmondson HA, Reynolds TB, Henderson B, Benton B. Regression of liver cell adenomas associated with oral contraceptives. *Ann Intern Med* 1977;86:180-182.
35. Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1089:228-236.
36. Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, Chevalier P, Odievre 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;24:276-279.
37. Bioulac-Sage P, Taouji S, Possenti L, Balabaud C. Hepatocellular adenoma subtypes: the impact of overweight and obesity. *Liver Int* 2012;32:1217-1221.

38. Deneve JL, Pawlik TM, Cunningham S, Clary B, Reddy S, Scoggins CR, Martin RC, et al. Liver cell adenoma: a multicenter analysis of risk factors for rupture and malignancy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:640-648.
39. Greaves WO, Bhattacharya B. Hepatic adenomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1951-1955.
40. Dhingra S, Fiel MI. Update on the new classification of hepatic adenomas: clinical, molecular, and pathologic characteristics. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:1090-1097.
41. Ronot M, Bahrami S, Calderaro J, Valla DC, Bedossa P, Belghiti J, Vilgrain V, et al. Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. *Hepatology* 2011;53:1182-1191.
42. Shaked O, Siegelman ES, Olthoff K, Reddy KR. Biologic and clinical features of benign solid and cystic lesions of the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:547-562 e541-544.
43. Agrawal S, Agarwal S, Arnason T, Saini S, Belghiti J. Management of Hepatocellular Adenoma: Recent Advances. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014.
44. van Aalten SM, de Man RA, JN IJ, Terkivatan T. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br J Surg* 2012;99:911-916.
45. Toso C, Majno P, Andres A, Rubbia-Brandt L, Berney T, Buhler L, Morel P, et al. Management of hepatocellular adenoma: solitary-uncomplicated, multiple and ruptured tumors. *World J Gastroenterol* 2005;11:5691-5695.
46. Maoz D, Sharon E, Chen Y, Grief F. Spontaneous hepatic rupture: 13-year experience of a single center. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:997-1000.
47. Bis KA, Waxman B. Rupture of the liver associated with pregnancy: a review of the literature and report of 2 cases. *Obstet Gynecol Surv* 1976;31:763-773.
48. Broker ME, Ijzermans JN, van Aalten SM, de Man RA, Terkivatan T. The management of pregnancy in women with hepatocellular adenoma: a plea for an individualized approach. *Int J Hepatol* 2012;2012:725735.
49. Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, Dejong CH. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB (Oxford)* 2010;12:509-522.
50. Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut* 2011;60:85-89.
51. Denecke T, Steffen IG, Agarwal S, Seehofer D, Kroncke T, Hanninen EL, Kramme IB, et al. Appearance of hepatocellular adenomas on gadoxetic acid-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2012;22:1769-1775.
52. Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, Motosugi U, Tinti R, Frittoli B, Gambarini S, et al. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology* 2012;262:520-529.
53. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985;5:1194-1200.
54. Sempoux C, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Pictures of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenomas. *World J Hepatol* 2014;6:580-595.
55. Belghiti J, Cauchy F, Paradis V, Vilgrain V. Diagnosis and management of solid benign liver lesions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*;2014.
56. Hamrick-Turner JE, Shipkey FH, Cranston PE. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: MR appearance mimicking focal nodular hyperplasia. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:301-304.

57. Imkie M, Myers SA, Li Y, Fan F, Bennett TL, Forster J, Tawfik O. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma arising in a background of focal nodular hyperplasia: a report of 2 cases. *J Reprod Med* 2005;50:633-637.
58. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Sa Cunha A, Jeannot E, Lepreux S, Blanc JF, Blanche H, et al. Clinical, morphologic, and molecular features defining so-called telangiectatic focal nodular hyperplasias of the liver. *Gastroenterology* 2005;128:1211-1218.
59. Mohajer K, Frydrychowicz A, Robbins JB, Loeffler AG, Reed TD, Reeder SB. Characterization of hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia with gadoxetic acid. *J Magn Reson Imaging* 2012;36:686-696.
60. Jeong WK, Kim YK, Song KD, Choi D, Lim HK. The MR imaging diagnosis of liver diseases using gadoxetic acid: emphasis on hepatobiliary phase. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:360-366.
61. Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider G. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 2005;236:166-177.
62. Bieze M, van den Esschert JW, Nio CY, Verheij J, Reitsma JB, Terpstra V, van Gulik TM, et al. Diagnostic accuracy of MRI in differentiating hepatocellular adenoma from focal nodular hyperplasia: prospective study of the additional value of gadoxetate disodium. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:26-34.
63. Grieser C, Steffen IG, Kramme IB, Blaker H, Kilic E, Perez Fernandez CM, Seehofer D, et al. Gadoxetic acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA: a single centre experience. *Eur Radiol* 2014;24:1339-1348.