

PERFIL DOS PACIENTES OPERADOS POR ADENOMA HEPÁTICO EM SERVIÇO DE CIRURGIA HEPATOBILIAR DO RIO GRANDE DO SUL

PROFILE OF PATIENTS WHO UNDERWENT OPERATION FOR LIVER ADENOMA IN AN HEPATOBILIARY SURGERY SERVICE IN RIO GRANDE DO SUL

Paulo Roberto Reichert¹⁻³ , Glória Sulczinski Lazzaretti⁴ , Flávia Rauber Felkl⁵ , Gabriela Cella⁵ , Daniela Bertol Graeff^{1,6} , Daniel Navarin^{1,2} 

RESUMO

Clin Biomed Res. 2022;42(4):348-352

1 Faculdade de Medicina, Universidade de Passo Fundo. Passo Fundo, RS, Brasil.

2 Residência Médica em Cirurgia Geral, Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo, Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS). Passo Fundo, RS, Brasil.

3 Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

4 Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

5 Universidade de Passo Fundo. Passo Fundo, RS, Brasil.

6 Comitê de Ética em Pesquisa, Universidade de Passo Fundo. Passo Fundo, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Flávia Rauber Felkl
flafelkl@gmail.com
Escola de Medicina da Universidade de Passo Fundo
Rua Teixeira Soares, 817
CEP 90010090
Passo Fundo, RS, Brasil.

Introdução: O trabalho objetiva avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes operados por adenoma hepático e os fatores de influência nas diferentes apresentações clínicas.

Métodos: Estudo transversal descritivo com 21 pacientes operados por adenoma hepático. Dados de prontuário e laudos anatomopatológicos foram revisados a fim de estudar a relação entre perfil dos pacientes, apresentação clínica e características do tumor.

Resultados: Sexo feminino foi predominante na amostra. A idade média dos pacientes foi de 32 anos e o IMC médio 25,9. Uso de anticoncepcional oral foi relatado em 93% dos casos, sendo 13 anos o tempo médio de uso. A presença de comorbidades teve associação com adenomas de maior tamanho, e diabetes mellitus foi doença mais frequente associada a este tumor. Houve associação clínica entre tamanho do adenoma e sintomatologia: pacientes com sinais e sintomas mais pronunciados apresentaram lesões de tamanho médio superior em comparação aos pacientes com sintomas inespecíficos ou ausentes.

Conclusão: Os fatores já conhecidos associados ao Adenoma Hepático envolvem o sexo feminino, uso de contraceptivo oral de longa data, doenças do armazenamento do glicogênio, uso de anabolizantes e, menos comumente, gestação e diabetes mellitus. Neste trabalho evidenciamos o diabetes mellitus como a comorbidade mais frequente entre os pacientes com diagnóstico de Adenoma Hepático, relacionando-se a adenomas de maior tamanho na amostra deste estudo, o que sugere possível associação do diabetes mellitus na gênese dos adenomas hepáticos e também no prognóstico, visto que lesões maiores representam risco aumentado de complicações.

Palavras-chave: Adenoma de células hepáticas; hepatectomia; fígado

ABSTRACT

Introduction: This work aims to evaluate the epidemiological profile of patients who underwent surgery for liver adenoma and the factors that could influence different clinical presentations.

Methods: Descriptive cross-sectional study with 21 patients with liver adenoma who underwent surgery. Medical records and pathological reports were reviewed to study the connection between patients' profile, clinical presentation, and features of the tumor.

Results: Female sex predominated in the sample. The mean age of patients was 32 years and the mean BMI was 25.9. The use of oral contraceptives was reported in 93% of the cases, with an average usage time of 13 years. The presence of comorbidities was associated with larger adenomas, and diabetes mellitus was the

most frequent comorbidity co-existing with this tumor. Clinical association between the size of adenomas and symptoms was identified: patients with more pronounced signs and symptoms had larger lesions compared with patients with nonspecific or absent symptoms.

Conclusion: The known factors associated with Hepatic Adenoma involve female sex, long-term use of oral contraceptives, glycogen storage diseases, use of anabolic steroids, and, less commonly, pregnancy and diabetes mellitus. In this study, we highlight diabetes mellitus as the most frequent comorbidity among patients diagnosed with Hepatic Adenoma, relating to larger adenomas in this study sample, which suggests a possible association of diabetes mellitus in the genesis of liver adenomas and in the prognosis, since larger lesions represent an increased risk of complications.

Keywords: Adenoma, liver cell; hepatectomy; liver

INTRODUÇÃO

Tumores hepáticos benignos acometem 9% da população, sendo o Adenoma Hepático (AH) um destes tumores e se desenvolve a partir da proliferação de hepatócitos. Embora não tenha patogenia completamente elucidada, sabe-se que o AH é mais comum em mulheres jovens com história de uso de anticoncepcional oral. Este tumor tem diagnóstico frequentemente acidental e comportamento clínico variável, podendo apresentar desde manifestações inespecíficas até abdome agudo hemorrágico por ruptura tumoral, sendo essa uma das principais complicações associadas¹. A Malignização é outra complicação possível e ocorre em 5% dos casos^{2,3}. A apresentação clínica do AH é variável, e o diagnóstico e conduta podem ser bastante desafiadores. Para tal, devem ser considerados, além do sexo do paciente, o perfil epidemiológico, os fatores de risco associados e as características do tumor, como tamanho e localização. O presente estudo tem como objetivo analisar o perfil de uma série de pacientes operados por AH em um serviço de referência.

MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal descritivo de pacientes operados por AH no Serviço de Cirurgia Hepatobiliar do Hospital São Vicente de Paulo, em Passo Fundo, Rio Grande do Sul. Os dados dos pacientes foram obtidos a partir de prontuário e exame anatomopatológico, datados de 2003 a

2020, com posterior análise estatística do perfil epidemiológico e sua relação com apresentação clínica e características do tumor. Para análise descritiva das variáveis quantitativas foram utilizadas média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil; as variáveis categóricas foram demonstradas como frequência absoluta e percentual. Para comparação de proporções, foi utilizado o teste do Qui-quadrado, e para a comparação entre médias ou medianas, foram utilizados o teste paramétrico t de Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Foi considerada uma significância estatística de alfa (α) menor ou igual a 5% para um poder estatístico de 80%.

RESULTADOS

Foram analisados 21 pacientes com AH confirmado por exame anatomopatológico após ressecção hepática, e os resultados das principais variáveis estão sumarizados na Tabela 1. O sexo feminino correspondeu a 90,5% dos pacientes, sendo a idade média 32 anos e o Índice de Massa Corporal (IMC) médio 24,8 kg/m². Dentre as mulheres, 87,5% relataram uso de anticoncepcional oral no momento do diagnóstico, e o tempo médio de uso foi de 13 anos. Nenhum paciente relatou uso de andrógenos ou anabolizantes. Doença por depósito de glicogênio tipo I (Doença de Von Gierke) foi evidenciada em um paciente. Comorbidades estavam presentes em 20%, sendo Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 e 2 as mais prevalentes. Não foi identificada transformação maligna em nenhum caso.

Tabela 1: Dados obtidos a partir de prontuário e laudo anatomopatológico dos pacientes operados por adenoma hepático.

Gênero	Idade	Comorbidades	Uso de anticoncepcional oral (ACO)	Tempo de ACO em anos	Apresentação clínica	Tamanho do adenoma no maior eixo, em centímetros
Masculino	17	Não	Não	0	Dor em abdome superior	7
Feminino	25	Não	Sim	7	Assintomática	5,5
Feminino	34	Não	Sim	15	Assintomática	6,5
Feminino	20	-	-	-	Abdome agudo	20
Feminino	18	Não	Sim	0,25	Assintomática	7
Feminino	26	DM 1	Sim	10	Dor em abdome superior	9
Feminino	48	DM 1	Sim	20	Dor em abdome superior	6

Continua...

Tabela 2: Continuação.

Gênero	Idade	Comorbidades	Uso de anticoncepcional oral (ACO)	Tempo de ACO em anos	Apresentação clínica	Tamanho do adenoma no maior eixo, em centímetros
Feminino	34	Não	Sim	14	Dor em abdome superior	3,7
Feminino	32	Não	Sim	6	Assintomática	1
Feminino	31	-	Sim	15	Dor em abdome superior	7
Feminino	37	DM 2	Sim	18	Abdome agudo	9,5
Feminino	34	Não	Sim	15	Abdome agudo	7
Feminino	28	-	-	-	-	-
Feminino	23	Não	Sim	0,4	Dor em abdome superior	10
Feminino	38	-	-	-	-	10,5
Feminino	44	Não	Sim	16	Dor em abdome superior	9,5
Feminino	63	Não	Não	0	Dor em abdome superior	10
Feminino	46	-	-	-	-	8,5
Feminino	26	-	-	-	Dor em abdome superior	7
Feminino	39	Não	Sim	22	Assintomática	9,5
Feminino	27	Não	Sim	4	Assintomática	6

Da amostra total, 18 pacientes tiveram avaliação de ocorrência de sintomas. Desses, 33,3% foram assintomáticos e tiveram diagnóstico ocasional por exame de imagem. Dentre os sintomas relatados, o mais comum foi dor inespecífica em epigástrio ou em hipocôndrio direito (50%). Em 3 pacientes (16,6%) a manifestação clínica foi por abdome agudo hemorrágico (ruptura tumoral).

AH único foi identificado em 60% dos pacientes, e adenomas múltiplos em 40%. O diâmetro médio foi de 7,6 cm utilizando o maior eixo, variando de 1 a 20 cm. Adenomas assintomáticos tiveram em média 5,9 cm, enquanto que adenomas que manifestaram sintomas se apresentaram com tamanho médio de 7,6 cm. Lesões clinicamente associadas a ruptura, tiveram diâmetro médio de 12,1 cm.

Dentre os achados anatomopatológicos, os mais frequentes foram hemorragia e esteatose hepática, presentes, respectivamente, em 38% e em 33,3% dos pacientes. Necrose, fibrose e processo inflamatório crônico foram identificadas, respectivamente, em 23,8%, 19% e 4,8%. O subtipo de adenoma não foi descrito na análise histopatológica. Hepatectomia segmentar foi o tratamento de escolha na maior parte dos pacientes (95,2%), sendo associada a colecistectomia em 38,1% dos casos. Ressecção isolada do AH, por técnica de enucleação, foi realizada em um paciente.

Idade, IMC, tempo de uso de anticoncepcional, comorbidades e número de filhos por mulher no diagnóstico foram comparados com o número de adenomas, e não foi encontrada relação estatística significativa. Também não houve correlação entre presença de comorbidades e tempo de uso de anticoncepcional com apresentação clínica.

O achado anatomopatológico de fibrose teve correlação com idade mais avançada ($p = 0,016$), sendo 44 anos a idade média dos pacientes com

fibrose, e 30 anos a idade média dos pacientes sem fibrose. A presença de comorbidades foi associada a AH de maior tamanho ($p = 0,006$), com uma média de 9,2 cm em pacientes com comorbidades, e 5,7 cm nos pacientes sem comorbidades.

DISCUSSÃO

Embora seja de patogenia não completamente elucidada, sabe-se que o AH é mais comum em mulheres jovens com história de uso de anticoncepcional. A incidência anual é de 1:1.000.000 em mulheres que nunca usaram anticoncepção oral e de 30-40 por milhão nas quais utilizaram anticoncepção oral a longo prazo⁴. Outros fatores associados são uso de anabolizantes, doenças de depósito de glicogênio, e, menos comumente, gestação e DM¹. No presente estudo, em relação à epidemiologia, houve mais diagnósticos de AH em mulheres (90,5%) com idade média correspondente à menarca, dados que vão ao encontro de referências da literatura médica. Ainda em relação à maior prevalência de AH nas mulheres, constatou-se neste estudo associação expressiva com o uso de anticoncepcional oral, o que reforça o papel do anticoncepcional como fator de risco. Doenças do armazenamento de glicogênio também se destacam como um fator de risco, em especial a glicogenose tipo I, que foi encontrada em um paciente da nossa série. Nesses casos, os adenomas tendem a ser múltiplos e apresentam maior risco de malignização¹.

Em relação às comorbidades apresentadas pelos pacientes com AH, a patologia mais frequente no estudo foi DM tipo 1, seguida de DM tipo 2. O IMC médio foi de 25,9 kg/m².

Nos pacientes estudados, manifestações clínicas foram presentes na maioria (64,7%). A ocorrência de sintomas é controversa na literatura, sendo

relatada em somente 51% dos pacientes em um estudo multicêntrico⁵. Já em revisão sistemática da literatura, foi evidenciado que a maior parte dos casos era assintomática e de diagnóstico incidental, com a descoberta do AH durante investigação direcionada para outra patologia⁶. Em relação aos sintomas, a dor inespecífica em epigástrio ou hipocôndrio direito foi o sintoma mais prevalente (47,1%), seguida de abdome agudo hemorrágico (17,6%). Massa palpável foi a manifestação mais frequente em uma análise comparativa de quatro estudos clínicos a respeito da frequência de sintomas em mulheres com AH⁷; entretanto, tal dado não se confirmou no presente estudo, visto que nenhum paciente se apresentou com massa abdominal palpável. Apesar de menos frequente, a ruptura do AH com evolução para abdome agudo pode ocorrer em 20 a 30% dos casos, sendo uma complicação importante com mortalidade de até 20% se não identificada e tratada emergencialmente^{8,9}. Na literatura, alguns fatores foram identificados em associação com maior risco de sangramento: presença de dor, uso de contraceptivo oral a longo prazo, localização subcapsular do adenoma e tamanho superior a 5 cm^{5,6}.

Visto a inespecificidade dos sinais e sintomas, o AH é uma patologia de difícil suspeição tendo como base somente dados clínicos. Exames de imagem não confirmam o diagnóstico, mas podem sugerir a hipótese após diagnóstico diferencial com outros nódulos hepáticos, especialmente com Hiperplasia Nodular Focal (HNF)¹. De forma semelhante à HNF, na tomografia computadorizada e ressonância magnética o AH apresenta padrão de impregnação rápida na fase arterial, com rápida saída nas fases portal e de equilíbrio. A diferenciação pode ser feita a partir da característica de hipersinal de gordura na RM, comumente presente no AH. Além disso, a HNF difere por apresentar cicatriz central característica nos exames de imagem⁴. O diagnóstico definitivo consiste em exame anatomopatológico, sendo preferível a ressecção cirúrgica para obtenção da amostra, visto que a biópsia oferece risco de sangramento¹⁰. O exame anatomopatológico mostra placas de células adenomatosas, geralmente maiores que hepatócitos normais, contendo glicogênio e lipídios em seu interior. Macroscopicamente, a lesão é bem definida, mas nem sempre encapsulada. A ausência de cápsula fibrosa contribui para ruptura e sangramento para a cavidade peritoneal¹¹.

No que diz respeito à apresentação do AH, a presença de nódulo solitário foi a maioria (60%), dado que já havia sido evidenciado em outros estudos¹. Os achados histopatológicos mais frequentes foram hemorragia (38%), esteatose hepática (33,3%) e necrose (23,8%). Houve relação entre presença de comorbidades e maior tamanho do nódulo ($p = 0,006$) – com uma média de 9,2 cm

no maior eixo nos pacientes com comorbidades e uma média de 5,7 cm nos pacientes hígidos. Sendo o diabetes mellitus a principal comorbidade associada aos AH neste estudo, tal dado sugere uma possível influência desta patologia não só na gênese do adenoma, como também no crescimento destes, favorecendo o maior risco de complicações. Além disso, foi observada associação clínica entre os sintomas manifestados e o tamanho médio do adenoma hepático: nos pacientes com sinais e sintomas mais pronunciados, como abdome agudo por ruptura, foram evidenciadas lesões de tamanho médio superior quando comparados aos pacientes com sintomas inespecíficos ou ausentes.

A abordagem preferencial para tratamento cirúrgico do AH é a ressecção segmentar, com o objetivo de preservar o máximo de parênquima hepático^{1,5,12}. Neste estudo, a ressecção hepática segmentar foi o procedimento de escolha para confirmação diagnóstica e tratamento. O acompanhamento pós-operatório mostrou remissão completa dos sintomas e da doença em todos os pacientes, não sendo identificadas complicações ou óbitos. Tais achados reforçam que a ressecção hepática segmentar constitui uma técnica segura no tratamento cirúrgico do AH, com resultados satisfatórios.

Abordagens mais conservadoras defendem tratamento cirúrgico no caso de lesões sintomáticas e/ou superiores a 5 cm, pelo maior risco de complicações. Em lesões menores, o acompanhamento periódico e a suspensão do anticoncepcional oral mostrou-se uma conduta segura, com estabilização ou involução do adenoma em até 90% dos casos^{13,14}. Outras estratégias também adotadas são a abordagem cirúrgica de adenomas com crescimento superior a 1 cm em dois exames de controle sucessivos e em pacientes masculinos, pelo maior risco e transformação maligna^{3,5,13}. Nos casos de lesão rota, a escolha entre abordagem aberta ou laparoscópica deve levar em consideração os recursos disponíveis e a experiência do cirurgião. Embolização arterial seletiva tem papel crescente no tratamento de adenomas rotos e não-rotos, e atua induzindo necrose tumoral com menores taxas de complicações quando comparada a operações no contexto de urgência^{15,16}.

O Adenoma Hepático é um tumor hepático benigno cujo diagnóstico pode ser bastante desafiador na prática clínica. Dentre as manifestações, a mais comum é dor abdominal inespecífica, seguida de abdome agudo hemorrágico, sendo essa uma complicação com importante morbimortalidade. Outra complicação menos comum, mas também relevante, é o potencial de malignização do Adenoma Hepático. Dentre os fatores sabidamente associados a esta patologia, destacam-se o sexo feminino, uso de contraceptivo oral de longa data, doenças do armazenamento do glicogênio, uso de anabolizantes e, menos comumente, gestação e diabetes mellitus.

Neste trabalho encontramos associação importante com diabetes mellitus, que se apresentou como a comorbidade mais comum dentre os pacientes com diagnóstico de Adenoma Hepático. Além disso, esta endocrinopatia foi associada a adenomas de maior

tamanho na amostra deste estudo, sugerindo uma possível associação do diabetes mellitus na gênese dos adenomas hepáticos e também no prognóstico, visto que lesões maiores representam risco aumentado de complicações.

REFERÊNCIAS

- Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, Ichikawa T, Olivetti L, Blachar A. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics*. 2001;21(4):877-92.
- Kerlin P, Davis GL, McGill DB, Weiland LH, Adson MP, Sheedy PF 2nd. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: clinical, pathologic, and radiologic features. *Gastroenterology*. 1983;84(5 Pt 1):994-1002.
- Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut*. 2011;60(1):85-9.
- Coelho JCU, Claus CMP, Balbinot P, Nitische R, Haida VM. Indicação e tratamento dos tumores benignos do fígado. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2011;24(4):318-23.
- Ramía JM, Bernardo C, Valdivieso A, Dopazo C, Jover JM, Albiol MT, et al. Estudio multicéntrico sobre adenomas hepáticos. *Cir Esp*. 2014;92(2):120-125.
- Szor DJ, Ursoline M, Herman P. Hepatic adenoma. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2013;26(3):219-22.
- Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. 2nd ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
- Klatskin G. Hepatic tumors: possible relationship to use of oral contraceptives. *Gastroenterology*. 1977;73(2):386-94.
- Rubin RA, Mitchell DG. Evaluation of the solid hepatic mass. *Med Clin North Am*. 1996;80(5):907-28.
- Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue A, Hui AM, Kubota K, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology*. 1999;30(4):889-93.
- Lefkowitz JH. Neoplasms and nodules. In: Lefkowitz JH. *Scheuer's liver biopsy interpretation*. 10th ed. Cambridge: Elsevier; 2021. p. 205-67.
- Costa SRP, Araújo SLM, Teixeira OA, Pereira AC. Setorectomia posterior direita laparoscópica no tratamento dos tumores hepáticos. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2010;23(4):275-9.
- Bioulac-Sage P, Sempoux C, Balabaud C. Hepatocellular adenoma: classification, variants and clinical relevance. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34(2):112-25.
- Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, Sauvanet A, Farges O, Valla D, et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1698-705.
- Ribeiro MAF Jr, Chaib E, Saad WA, D'Albuquerque LAC, Ceconello I. Surgical management of spontaneous ruptured epatoceular adenoma. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(8):775-9.
- Huurman VAL, Schaapherder AFM. Management of ruptured hepatocellular adenoma. *Dig Surg*. 2010;27(1):56-60.

Recebido: 25 out, 2021
Aceito: 23 set, 2022