

Normas de Orientação Clínica da EASL sobre a abordagem dos tumores hepáticos benignos [☆]

Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL)*

Introdução

Os tumores hepáticos benignos são um grupo heterogêneo de lesões com diferentes origens celulares, conforme resumido por um painel internacional de especialistas no Congresso Mundial de Gastroenterologia em 1994 [1]. Estas lesões encontram-se muitas vezes incidentalmente como consequência da utilização generalizada de exames imagiológicos, e frequentemente têm uma evolução benigna. Algumas destas lesões têm maior relevância clínica do que outras, e o objetivo destas recomendações é proporcionar um auxílio atualizado para o diagnóstico e abordagem práticos dos tumores benignos mais comuns. Estes incluem hemangiomas, hiperplasia nodular focal (HNF) e adenoma hepatocelular (AHC).

A evidência e as recomendações nestas normas foram classificadas de acordo com o sistema de Classificação de Avaliação, Desenvolvimento e Análise das Recomendações (GRADE) [2]. A força das recomendações reflete a qualidade da evidência subjacente. O sistema GRADE apresenta duas classes de recomendação: forte (1) ou fraca (2) (Tabela 1). As normas de orientação clínica consideram assim a qualidade da evidência: quanto maior a qualidade da evidência, mais provável será uma forte recomendação ser indicada; quanto maior for a variabilidade nos valores e nas preferências ou quanto maior a incerteza, mais provável será uma recomendação mais fraca ser indicada.

Abordagem básica de um “nódulo hepático”

Os nódulos hepáticos são muitas vezes identificados inicialmente numa ecografia (ECO) abdominal. Uma ECO pode ser realizada para avaliar um sintoma como dor abdominal ou perda ponderal, um sinal como a hepatomegalia, uma alteração como parâmetros anormais da função hepática, ou possivelmente uma patologia não relacionada (p. ex.: uma infecção do trato urinário). A história clínica dos doentes deve incluir a queixa atual e os seus antecedentes pessoais, e deve determinar se os indivíduos têm alguma patologia associada ao desenvolvimento de lesões hepáticas. Estes podem incluir um carcinoma anterior, sintomas constitucionais (anorexia, perda ponderal, astenia) ou febre que podem apontar malignidade

ou infecção. Antecedentes de viagens ao estrangeiro ou disenteria podem ser importantes se existir suspeita de abcesso amebiano. Uma pesquisa sistémica deve explorar se existem sintomas ou sinais que confirmem uma malignidade primária noutra localização tais como a alteração dos hábitos intestinais, um nódulo mamário ou uma lesão cutânea. A medicação habitual é sempre importante mas, no contexto de um “nódulo hepático”, deve estabelecer especificamente a utilização de anticonceivos orais (ACO). Além disso, o questionário direto deve identificar quaisquer fatores de risco para doença hepática crónica ou carcinoma. Estes incluem uma história conhecida de hepatite viral ou cirrose, história de transfusão, tatuagens, abuso de drogas injetáveis, antecedentes familiares de doença ou tumor hepáticos, alcoolismo, tabagismo, características da síndrome metabólica (obesidade, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, doença cardiovascular) e antecedentes de toma de metotrexato, tamoxifeno ou androgénios.

Após o exame objetivo e os métodos complementares iniciais, que devem visar a exclusão da doença hepática crónica subjacente, é indicada a imagiologia com contraste para a caracterização tumoral com opções que incluem ecografia com contraste (CEUS), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). Se existir suspeita de carcinoma, uma TC facultaria uma rápida avaliação e estaria amplamente disponível. A RM pode tardar e induz mais ansiedade nos indivíduos com claustrofobia mas, contrariamente à TC, não utiliza radiação ionizante. Com base no conteúdo de água e nas propriedades magnéticas, a RM permite uma avaliação mais detalhada dos tecidos. Portanto, a RM é preferível como avaliação de primeira linha quando existe suspeita de uma lesão benigna, especialmente num indivíduo jovem. Em associação aos antecedentes pessoais, exame objetivo e análises sanguíneas sem alterações, os exames imagiológicos são frequentemente suficientes para estabelecer um diagnóstico de tumor hepático benigno e influenciar decisões subsequentes. No entanto, é importante não errar o diagnóstico de uma malignidade. Em caso de dúvida significativa, a biópsia ou a ressecção podem ser adequadas. No entanto, tratam-se de procedimentos invasivos associados a risco e só deverão ser realizados após consideração por uma equipa multidisciplinar experiente.

Recebido a 5 de abril de 2016; aceite a 5 de abril de 2016

[☆] *Painel das Normas de Orientação Clínica*: Massimo Colombo (Presidente), Alejandro Forner, Jan Ijzermans, Valérie Paradis, Helen Reeves, Valérie Vilgrain, Jessica Zucman-Rossi.

* Autor correspondente. Morada: European Association for the Study of the Liver (EASL), The EASL Building – Home of European Hepatology, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. Tel.: +41 (0) 22 807 03 60; fax: +41 (0) 22 328 07 24. *Endereço eletrónico*: easloffice@easloffice.eu.



Disclaimer:

The Portuguese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

A equipa multidisciplinar dos tumores hepáticos benignos

A equipa deve ter experiência na abordagem de lesões hepáticas benignas e deve incluir um hepatologista, um cirurgião hepatobiliar, radiologistas de diagnóstico e de intervenção e um anatomopatologista. Cada membro da equipa deve ter formação específica e relevante, e conhecimentos e experiência indispensáveis para a abordagem das lesões hepáticas benignas. A equipa deve possuir competências necessárias não só para abordar adequadamente estes doentes, mas também para controlar as complicações raras mas conhecidas das intervenções terapêuticas ou de diagnóstico.

Para qualquer lesão benigna comum, estas normas incluirão um sumário dos dados epidemiológicos, histologia, fisiopatologia e história natural, características radiológicas e critérios de diagnóstico, bem como recomendações para a abordagem.

Hemangiomas hepáticos

Epidemiologia

Os hemangiomas hepáticos são os tumores hepáticos primários mais comuns. Os hemangiomas estão presentes em 0,4–20% da população geral e, na maioria dos casos, são descobertos incidentalmente durante a avaliação de queixas abdominais inespecíficas [3-5]. A prevalência de hemangiomas é geralmente estimada em cerca de 5% nas séries imagiológicas [6], mas foi descrita como sendo tão elevada quanto 20% nas séries de autópsia [4,7]. Os hemangiomas podem ser diagnosticados em todos os grupos etários, mas são mais frequentemente diagnosticados nas mulheres com 30 a 50 anos de idade. Os rácios feminino para masculino descritos são variáveis, a ponto de serem tão baixos quanto 1,2:1 e tão elevados quanto 6:1 [7]. Os hemangiomas hepáticos são frequentemente de pequenas dimensões (<4 cm) e solitários, embora possam atingir 20 cm de diâmetro. Mesmo quando estes são de grandes dimensões, a maioria dos doentes são assintomáticos [4,7].

Tabela 1. Classificação de evidência e recomendações (adaptadas do sistema GRADE)

Grau de evidência	
I	Ensaio clínico controlado e aleatorizados
II-1	Ensaio clínico controlado sem aleatorização
II-2	Estudos de coorte ou estudos analíticos de caso-controlo
II-3	Múltiplas séries temporais, importantes estudos não controlados
III	Opiniões de autoridades respeitadas, epidemiologia descritiva
Classificação de recomendação	
1	Forte recomendação: Os fatores que influenciam a força da recomendação incluem a qualidade da evidência, os custos e os presumíveis resultados com importância para o doente
2	Recomendação mais fraca: Variabilidade nas preferências e valores, ou maior incerteza: é mais provável que uma recomendação fraca esteja indicada. Recomendação é feita com menor certeza; maior consumo de recursos ou custos

Os hemangiomas hepáticos pertencem ao grupo das lesões não epiteliais. Estes são muito comumente observados nas peças cirúrgicas ressecadas por outros motivos. Os hemangiomas com dimensões ≥10 cm, conhecidos como “hemangiomas gigantes”, podem ser sintomáticos e incluir dor e características de uma síndrome de reação inflamatória e coagulopatia chamada síndrome de Kasabach-Merritt (SKM). A patogénese do hemangioma é mal compreendida, sendo possivelmente congénita com provável dependência hormonal [8,9]. A SKM refere-se a qualquer lesão vascular associada a trombocitopenia, coagulopatia de consumo e púrpura. Embora a SKM possa complicar qualquer hemangioma, como classicamente descrito, dados epidemiológicos sugerem que é mais provável que esteja associada a hemangiomas de grandes dimensões (>5 cm) [10,11]. Em particular, duas entidades específicas denominadas hemangioendoteliomas kaposiformes e angiomas em tufo estão altamente relacionadas com a SKM [11]. A SKM está associada a sequestro, ativação e consumo de plaquetas na estrutura vascular alterada, sendo a relação entre as plaquetas e as células endoteliais central na sua patogénese. Nestas lesões vasculares, a perda da integridade do endotélio, origina a exposição ao colagénio subendotelial e a fatores teciduais, culminando na agregação plaquetar e ativação da cascata de coagulação [10,11].

O exame macroscópico dos hemangiomas demonstra lesões bem delimitadas e planas de cor vermelho-azulada que podem colapsar parcialmente no corte. As dimensões podem ir de <3 cm (“hemangiomas capilares”) até aos 10 cm (“hemangiomas cavernosos ou gigantes”). Os bordos irregulares e a presença de múltiplos vasos semelhantes a hemangioma no parênquima hepático adjacente à massa vascular foram descritos nos hemangiomas cavernosos [12]. Alguns graus de fibrose, calcificação e trombose podem ser mais frequentemente observados nas lesões de maior dimensão. Microscopicamente, os hemangiomas são compostos por espaços vasculares cavernosos revestidos por um endotélio achatado sobre o qual se encontram septos fibrosos de espessura variável. Os hemangiomas de pequenas dimensões podem tornar-se inteiramente fibrosos, surgindo como um nódulo fibroso solitário e descritos como um hemangioma esclerosante hepático. Por vezes, estes podem ser erroneamente diagnosticados como um tumor fibroso maligno [13].

Imagiologia e diagnóstico do hemangioma

Na ECO, a aparência clássica de um hemangioma é a de uma massa hiperecogénica homogénea inferior a 3 cm de diâmetro, com reforço acústico e bordos definidos. Os exames imagiológicos com contraste (CEUS, TC ou RM) (Fig. 1) são necessários quando a ECO é atípica. Estes mostram realce periférico e globular da lesão e realce central nas fases tardias [14]. A RM é a principal técnica imagiológica utilizada nos hemangiomas hepáticos e também mostra achados típicos nas imagens pré-contraste (hipointensos nas sequências ponderadas em T1 e muito hiperintensos nas sequências fortemente ponderadas em T2) [15-17]. Nas sequências RM ponderadas em difusão, em que o valor de b reflete a intensidade e a duração dos gradientes para criar imagens ponderadas em difusão, o sinal de um hemangioma diminui quanto maior o valor de b. Consequentemente, o valor do coeficiente de difusão aparente (ADC) é elevado. Os hemangiomas, especialmente aqueles de alto fluxo, podem demonstrar características atípicas utilizando o ácido gadoxético (meio de contraste hepatobiliar da RM) – com intensidade de sinal relativamente baixa em comparação

Normas de Orientação Clínica

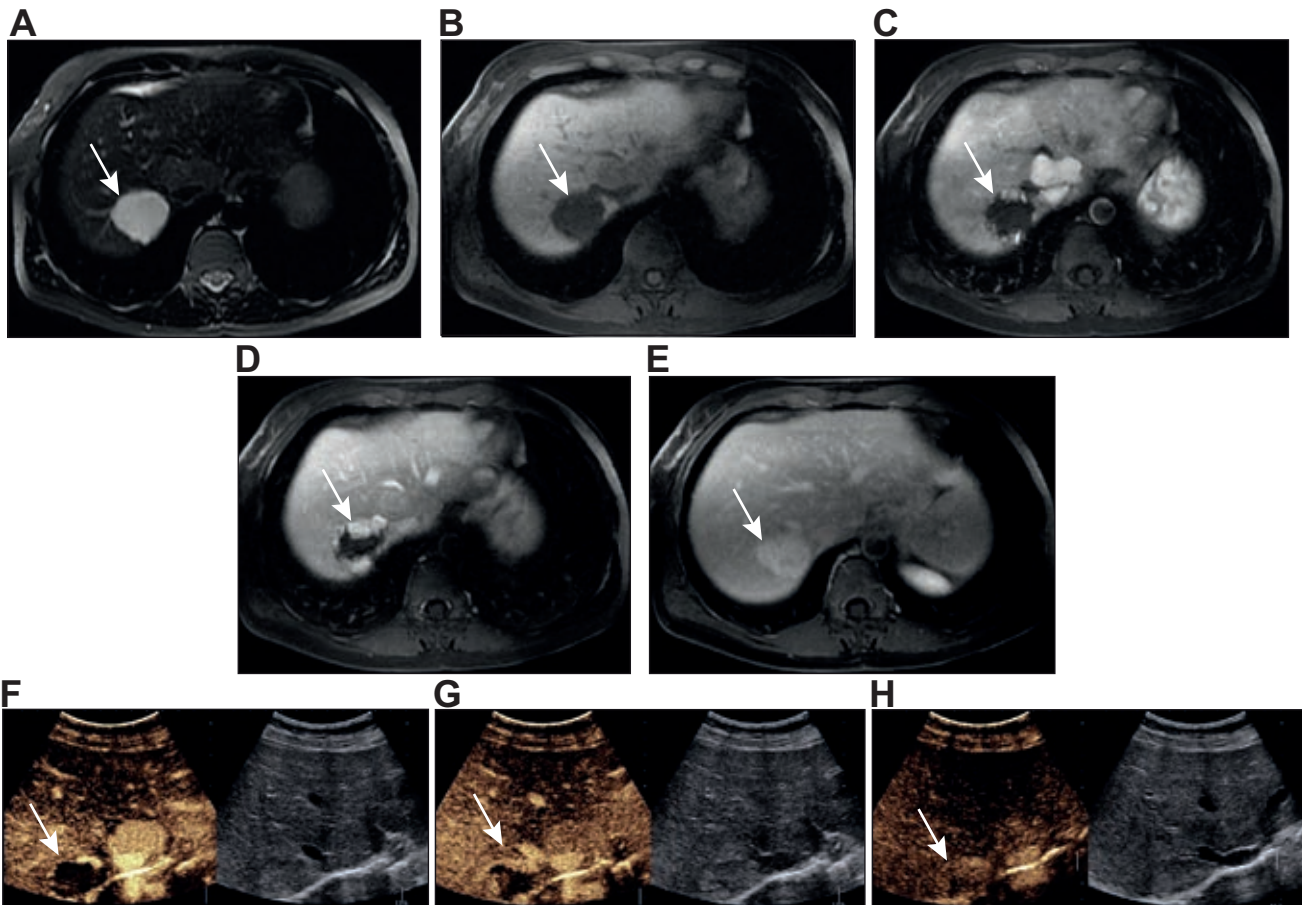


Fig. 1. Hemangioma típico adjacente a HNF em RM e CEUS. (A e B) A lesão (hemangioma indicado pelas setas brancas) é muito hiperintensa em T2 e hipointensa em T1. (C-E) Nas imagens com contraste, a lesão mostra realce periférico e descontínuo seguido de preenchimento completo na fase tardia. (F-H) O mesmo realce é observado na CEUS. Note-se que o hemangioma é adjacente à HNF que não contém um elemento central.

com o parênquima hepático normal circundante durante a fase de equilíbrio (latência de 3 min). Este *pseudowashout* pode mimetizar tumores hepáticos hipervasculares. No entanto, podem ser diagnosticados pela observação da intensidade de sinal muito forte nas imagens ponderadas em T2 e do realce em fase dominante arterial [18].

As duas aparências imagiológicas atípicas mais comuns são os hemangiomas de enchimento rápido e os hemangiomas gigantes. Ambos os tipos de hemangioma são facilmente diagnosticados na RM [19-21]. O diagnóstico do hemangioma de enchimento rápido baseia-se na forte hiperintensidade das imagens ponderadas em T2, no realce concomitante com o das estruturas arteriais, e no realce persistente na fase tardia. Os hemangiomas gigantes podem apresentar heterogeneidade central associada a trombose ou fibrose. A trombose aguda pode ser diagnosticada quando os hemangiomas aparecem hiperatenuados na TC sem contraste e hiperintensos na RM ponderada em T1. A região periférica dos hemangiomas de grandes dimensões mostra geralmente achados clássicos (forte hiperintensidade em T2 e realce globular). Os outros hemangiomas atípicos são muito incomuns e incluem aqueles que têm enchimento muito lento e os hemangiomas calcificados ou hialinizados (também denominados hemangiomas esclerosantes). Ocasionalmente, os hemangiomas são quísticos, pediculados, têm níveis líquido-líquido ou estão associados a retração capsular. Nestas situações muito raras, as técnicas imagiológicas, incluindo a

RM, são menos fiáveis. A RM apresenta a maior sensibilidade e especificidade para diagnosticar hemangiomas hepáticos com valores superiores a 90% [16]. Os padrões de realce dos hemangiomas hepáticos que utilizam contraste com ácido gadoxético em RM podem criar dificuldades de diagnóstico [22].

Quando o diagnóstico não é obtido com exames imagiológicos, a biópsia percutânea pode ser necessária. Desde que seja interposto parênquima hepático normal entre a cápsula e o bordo do hemangioma, a biópsia por agulha não é contraindicada e permite um diagnóstico com uma precisão global de 96% [23].

Abordagem

Os hemangiomas são achados incidentais frequentemente assintomáticos que podem alterar as suas dimensões durante o seguimento a longo prazo [24]. Não existe qualquer relação entre a dimensão dos hemangiomas e as suas complicações, e existe pouca relação entre os seus sintomas e as suas características. É discutível se os doentes que têm grandes lesões ou lesões com sintomas ligeiros beneficiam da cirurgia [25,26]. Não existem ensaios clínicos aleatorizados que demonstrem um efeito superior da ressecção comparativamente ao tratamento conservador [26]. Para a maioria dos doentes, uma abordagem conservadora é adequada. A gravidez e a utilização de ACO não são contraindicadas na presença de um hemangioma assintomático estável. Casos incidentais des-

crevem o desenvolvimento da SKM durante a gravidez nas mulheres com hemangiomas hepáticos superiores a 5 cm [27].

Os hemangiomas sintomáticos ou gigantes não são comuns, e os indivíduos afetados devem ser referenciados a uma equipa multidisciplinar experiente em tumores hepáticos benignos. Mais uma vez, a ressecção cirúrgica raramente é indicada [28], exceto na presença da SKM [10,11]. Para abordar a SKM pode ser considerada a embolização hepática percutânea [10,29,30], bem como a terapêutica com corticosteroides ou vincristina [10,11,31]. Raramente, o transplante hepático pode ser indicado para os tumores extensos irrissecáveis, complicados ou de grandes dimensões [32,33].

Hemangioma hepático

- Nos doentes com um fígado normal ou saudável, é muito provável que uma lesão hiperecogénica seja um hemangioma hepático. Com a imagiologia típica (massa hiperecogénica homogénea, bordos definidos, reforço posterior e ausência de sinal de halo) numa lesão inferior a 3 cm, a ecografia é suficiente para estabelecer o diagnóstico (**nível de evidência II-2, grau de recomendação 1**)
- Os exames imagiológicos com contraste (CEUS, TC ou RM) são necessários nos doentes oncológicos ou com doença hepática subjacente (**nível de evidência II-2, grau de recomendação 1**)
- O diagnóstico obtido pelos exames imagiológicos com contraste baseia-se num perfil vascular típico caracterizado pelo realce periférico e globular em fase arterial, seguido pelo realce central nas fases tardias. A RM oferece achados adicionais tais como o sinal da lesão em T1, sequências ponderadas em T2 e em difusão (**nível de evidência II-2, grau de recomendação 1**)
- Devido à sua evolução benigna, o seguimento imagiológico não é necessário para hemangiomas típicos (**nível de evidência II-2, grau de recomendação 1**)
- A gravidez e os anticonceivos orais não são contraindicados (**nível de evidência III, grau de recomendação 2**)
- A abordagem conservadora é adequada nos casos típicos (**nível de evidência II-2, grau de recomendação 1**)
- Na presença da síndrome de Kasabach-Merrit, os doentes com lesões expansivas ou sintomáticas por compressão devem ser referenciados a uma equipa multidisciplinar experiente em tumores hepáticos benignos (**nível de evidência III, grau de recomendação 1**)

Hiperplasia nodular focal

Epidemiologia

A HNF representa o segundo tumor hepático benigno mais frequente. Nas séries de autópsia não selecionadas, há uma prevalência estimada entre 0,4–3%, embora esta seja reduzida para 0,03% considerando a prevalência clinicamente relevante [34,35]. Tem uma preponderância feminina acentuada (até 90%), com a idade média à apresentação entre os 35 e os 50 anos. Na maioria dos casos, a HNF é solitária e inferior a 5 cm, embora os tumores pos-

sam ser maiores. As HNF são múltiplas em 20–30% dos casos e estão associadas a hemangiomas hepáticos em 20% dos casos [36–38]. A associação de HNF com adenomas hepatocelulares (AHC) é menos frequente [39] (se bem que, por outro lado, as HNF sejam relativamente comuns nos doentes com adenomas estabelecidos). Considera-se que a HNF representa uma resposta celular proliferativa a uma artéria distrófica aberrante [40] e que pode estar associada a outras patologias caracterizadas por lesões arteriais tais como a telangiectasia hemorrágica hereditária [41] ou tumores sólidos previamente tratados em crianças [42]. Não existe qualquer evidência de que a gravidez e os ACO possam ter influência no desenvolvimento ou na progressão da HNF [43–45].

Fisiopatologia, evolução natural e histologia

A HNF é uma proliferação policlonal hepatocelular, considerada como uma reação hiperplásica resultante de uma malformação arterial. Esta teoria é fortemente apoiada pela ausência na HNF de mutações somáticas descritas na tumorigénese hepática e pela desregulação de vários genes envolvidos na remodelação vascular tais como as angiopietinas (ANGPT) [46]. Comparativamente a outras patologias neoplásicas, a dimensão da HNF é estável ao longo do tempo na maioria dos casos. As séries de casos de HNF demonstrando que, em geral, as lesões permanecem estáveis, também indicam que a maioria são assintomáticas, e que as complicações são extremamente raras [44,47]. Um lento aumento incidental na dimensão não é motivo de preocupação nos casos com um diagnóstico sólido. A HNF é normalmente uma massa solitária bem circunscrita e não encapsulada que mostra uma cicatriz fibrosa central contendo vasos arteriais distróficos. Histologicamente, a HNF é composta por hepatócitos de aparência benigna dispostos em nódulos que, em geral, são parcialmente delineados por septos fibrosos provenientes da cicatriz central. Podem ser observados diversos graus de proliferação ductular e células inflamatórias nos septos fibrosos. Além da forma típica, são reconhecidas várias formas atípicas da HNF. A HNF sem cicatriz central é a mais comum destas; geralmente ausente nas lesões <3 cm. As HNF com esteatose significativa são também reconhecidas [48]. A análise molecular identificou uma suprarregulação dos genes da matriz extracelular associados à ativação da via de sinalização do fator de crescimento de transformação beta (TGF- β) e uma sobre-expressão dos genes-alvo da via Wnt/ β -catenina, incluindo o gene GLUL, que codificam a glutamina sintetase [49]. Tal ativação da β -catenina sem mutações ativadoras da β -catenina resulta num padrão geográfico típico da sobre-expressão da glutamina sintetase (GS) na periferia dos nódulos próximos dos vasos [50]. Este padrão geográfico da expressão da GS é específico da HNF (Fig. 2A), e a imunohistoquímica da GS é comumente utilizada para auxiliar no diagnóstico histológico de casos difíceis [51].

As HNF múltiplas podem ser observadas em contextos clínicos específicos, especialmente nos doentes com doenças hepáticas vasculares subjacentes tais como a síndrome de Budd-Chiari, a venopatia obliterativa portal e as patologias congénitas, incluindo telangiectasia hemorrágica hereditária e agenesia da veia porta [52].

Imagiologia e diagnóstico

As características imagiológicas da HNF (Fig. 2 B–E) assemelham-se aos achados histológicos. Na ECO, a HNF é em geral ligeiramente hipo ou isoecogénica e muito raramente hiperecogénica. Por vezes, a lesão só é detetada pela visualização de uma pseudocápsula devido à compressão dos vasos ou do tecido hepático circundantes.

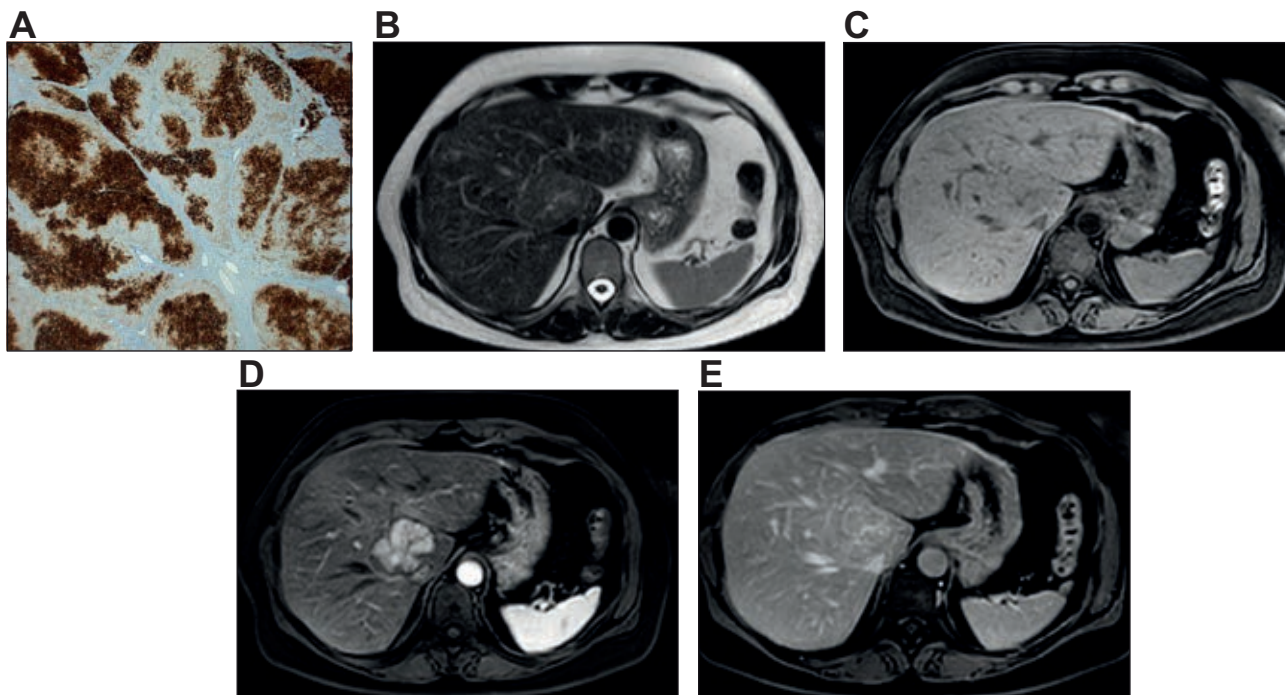


Fig. 2. Um exemplo típico de HNF. (A) A expressão da glutamina sintetase por imunocoloração mostra um padrão "geográfico" nos hepatócitos da lesão. As áreas hepatocelulares positivas situam-se geralmente em torno das veias hepáticas. (B e C) Na RM, a lesão é dificilmente visível em T2 e em T1. (D e E) Nas imagens com contraste, a lesão mostra realce acentuado e homogêneo na fase arterial, e torna-se isoíntensa relativamente ao fígado na fase venosa portal. O elemento central é hiperintenso em T2 e intensifica na fase tardia utilizando meios de contraste extracelular.

Normalmente, no Doppler a cores, as artérias centrais têm um padrão em "raios de roda". Independentemente da técnica imagiológica, a HNF associa em geral vários achados: i) homogeneidade da lesão, exceto a cicatriz central, ii) ligeiramente distinta do fígado adjacente na ECO, TC ou RM pré-contraste [53,54], iii) realce acentuado e homogêneo na CEUS, TC ou RM em fase arterial com um aporte vascular central, que se torna semelhante ao fígado adjacente nas fases portal e tardia [36,55,56], iv) melhor visibilidade da cicatriz central na RM (hipointensa nas imagens ponderadas em T1 pré-contraste, muito hiperintensa nas imagens ponderadas em T2, e tornando-se hiperintensa na fase tardia utilizando RM com contraste extracelular devido à acumulação do material de contraste no tecido fibroso [57,58]), e v) ausência de cápsula com contornos frequentemente lobulados. O diagnóstico da HNF baseia-se numa combinação destas características imagiológicas, mas nenhuma delas é inteiramente específica da HNF. Na RM ponderada em difusão, a HNF pode aparecer hiperintensa com valores de b elevados, correspondendo a ligeira restrição à difusão. No entanto, os valores do ADC são geralmente próximos aos do fígado [59].

A RM possui maior sensibilidade comparativamente à ecografia e à TC, e tem uma especificidade de quase 100% no diagnóstico da HNF. Contudo, a sua sensibilidade é mais baixa (70–80%), sobretudo nas HNF de pequenas dimensões em que há frequentemente ausência da cicatriz central. Quando não são satisfeitas todas as características, a combinação de CEUS e RM apresenta a maior precisão diagnóstica [60]. A CEUS é mais precisa que a RM nas HNF inferiores a 3 cm, ao passo que o oposto ocorre nas HNF de maior dimensão [61,62].

Os meios de contraste hepatobiliares para RM podem ser utilizados para realçar a origem hepatocelular das lesões. A maioria das HNF são iso ou hiperintensas em fase hepatobiliar, e algumas destas têm realce acentuado nos bordos [63,64]. Com os meios de con-

traste hepatobiliares para RM, a sensibilidade no diagnóstico da HNF aumentou até 90%. Com base na intensidade da lesão em fase hepatobiliar, a sensibilidade e a especificidade para diferenciar a HNF do AHC na RM com GD-BOPTA ou ácido gadoxético varia entre 92–96,9% e 91–100%, respetivamente [63,65,66]. Uma meta-análise recente confirmou a alta precisão diagnóstica na RM com ácido gadoxético em fase hepatobiliar no diagnóstico da HNF vs. AHC; no entanto, os autores destacaram a existência de poucos estudos, além da sua heterogeneidade e do seu elevado risco de viés [67].

Entre as atipias observadas na HNF, uma das mais comuns é a HNF com esteatose, que pode mimetizar o AHC. A HNF com esteatose parece ser mais frequentemente observada nos doentes com esteatose hepática. O diagnóstico da HNF com esteatose pode ser obtido a partir de exames imagiológicos com especificidade muito elevada, desde que todos os achados imagiológicos típicos sejam observados na lesão [48]. Outros achados atípicos incluem forte hiperintensidade nas imagens ponderadas em T2, pseudocápsula que pode mimetizar uma verdadeira cápsula, e *washout*. Nos casos imagiológicos atípicos, a biópsia hepática é indicada.

Abordagem

Não existe evidência suficiente que apoie ou refute a cirurgia eletiva para a HNF [68], mas na ausência de sintomas e dada a raridade das complicações, é recomendada uma abordagem conservadora. Existe uma baixa correlação entre a HNF e os sintomas e, por isso, mesmo na presença de sintomas, o tratamento raramente é indicado. O tratamento é apenas realizado em casos excepcionais (p. ex.: nas lesões pediculadas, expansivas e exofíticas), e a ressecção é o tratamento de escolha. Os tratamentos não cirúrgicos devem ser reservados para os doentes que se encontram inaptos para ressecção [69-73].

Quando o diagnóstico é claro e o indivíduo é assintomático, o seguimento imagiológico não é necessário e os doentes podem ter alta, conforme resumido na Fig. 3. Não existe qualquer indicação para interromper os ACO, e o seguimento durante a gravidez não é necessário. Se o diagnóstico da HNF não estiver claramente estabelecido a partir de exames imagiológicos ou se o indivíduo for sintomático (por dor ou compressão), o doente deve ser referenciado a uma equipa multidisciplinar experiente em tumores hepáticos benignos.

Hiperplasia nodular focal

- A CEUS, a CT ou a RM podem diagnosticar HNF com quase 100% de especificidade quando as características imagiológicas típicas são observadas em combinação (**nível de evidência II-2, grau de recomendação 1**)
- A RM apresenta o maior desempenho global no diagnóstico. A maior precisão diagnóstica pela CEUS é obtida nas HNF inferiores a 3 cm (**nível de evidência II-2, grau de recomendação 1**)
- Para uma lesão típica de HNF, o seguimento não é necessário, a menos que haja doença hepática vascular subjacente (**nível de evidência III, grau de recomendação 2**)
- O tratamento não é recomendado (**nível de evidência II-3, grau de recomendação 2**)
- Se os achados imagiológicos forem atípicos ou se os doentes forem sintomáticos, estes devem ser referenciados a uma equipa multidisciplinar experiente em tumores hepáticos benignos (**nível de evidência III, grau de recomendação 1**)

Adenoma hepatocelular

Epidemiologia e etiologia

Os dados de incidência e prevalência do AHC não estão bem estabelecidos, ainda que a prevalência descrita esteja entre 0,001 e 0,004% [74,75]. O AHC é cerca de 10 vezes menos comum que a HNF [75,76] e é frequentemente diagnosticado em mulheres com idades entre 35 e 40 anos, com um rácio feminino:masculino descrito de 10:1. Vários estudos têm confirmado o papel potencial das hormonas sexuais no desenvolvimento do AHC. Assumiu-se uma incidência do AHC 30-40 vezes superior nas mulheres que tomam ACO a longo prazo [9,77]. A ligação entre os ACO e o aumento do risco de AHC em mulheres foi posteriormente reforçada pela demonstração de um risco relativo dose-dependente e pela observação do desaparecimento ocasional do tumor após o abandono do fármaco [78-80]. Notavelmente, a incidência do AHC subiu no sexo masculino [80] associada ao aumento do consumo de substâncias anabolizantes relacionadas com o desporto [81,82] ou de esteroides androgénicos anabolizantes por culturistas [83]. Os AHC estão associados à utilização de esteroides androgénicos para anemia aplásica [84] ou hemoglobinúria paroxística noturna [85]. Existem casos clínicos esporádicos de AHC em doentes com níveis elevados de androgénios produzidos endogenamente [86-88] ou de equilíbrio das hormonas sexuais (p. ex.: ovário poliquístico e síndrome de Klinefelter) [86,88]. O recente aumento na prevalên-

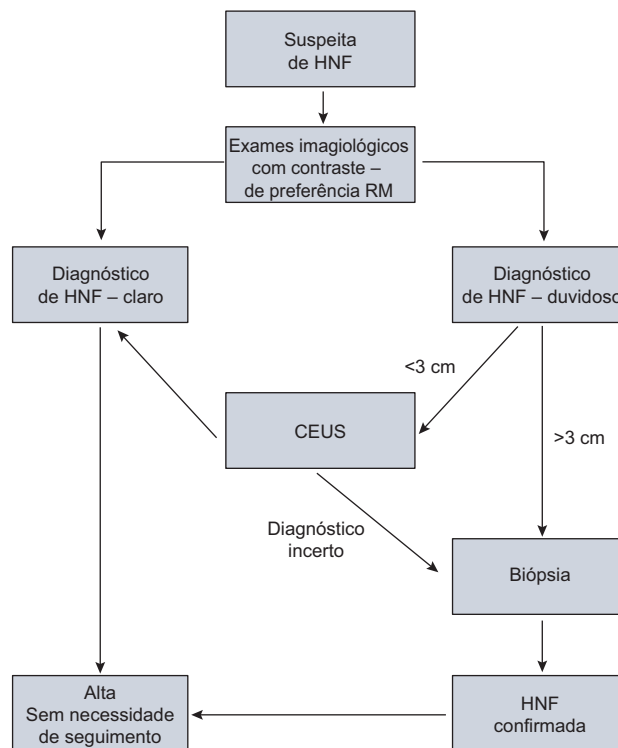


Fig. 3. Fluxograma da abordagem da HNF; as técnicas imagiológicas podem incluir ECO, CEUS, TC com contraste e RM com contraste. Para as lesões de grandes dimensões (>3 cm), a sensibilidade da RM é muito elevada. As diferentes técnicas imagiológicas podem ser complementares e, para as lesões <3 cm, em que a sensibilidade e a certeza podem ser inferiores, a realização de uma segunda técnica imagiológica como a CEUS é aconselhada. Se permanecerem dúvidas após a realização de duas técnicas imagiológicas, os doentes devem ser referenciados a um centro especializado, em que a biópsia percutânea ou a resseção podem ser consideradas.

cia do AHC está visivelmente relacionado com a crescente prevalência da obesidade e da síndrome metabólica [89-93]. As associações mais raras com implicações na abordagem incluem AHC familiar relacionado com diabetes tipo MODY 3, sobrecarga de ferro relacionada com β-talassemia ou hemocromatose [94-97], síndrome de McCune-Albright [98] e glicogenose tipo I, III e IV [99]. Nas glicogenoses, o risco crónico de AHC é particularmente elevado. Os tumores aparecem com frequência durante a segunda ou terceira década, sendo que quase metade destes são classificados como adenomas inflamatórios (AHC-I). Não foram observados AHC com inativação do fator nuclear dos hepatócitos 1α (HNF-1α) (AHC-H). As normas de orientação clínica recomendam a ECO abdominal anual entre os 0-10 anos e a ECO semestral após os 10 anos. A redução da dimensão e/ou número foi observada após otimização do controlo metabólico [100-103].

Fisiopatologia, evolução natural e histologia

Os AHC englobam vários tipos de proliferações hepatocelulares clonais benignas que incluem vários subgrupos moleculares. Estes estão associados a características morfológicas específicas e a riscos significativos de complicações tais como a hemorragia e a transformação maligna [104,105]. Os AHC são normalmente solitários, por vezes pediculados e podem ter várias dimensões. A dimensão varia entre alguns milímetros e 30 cm. Os grandes vasos subcapsulares encontram-se geralmente no exame macroscópico.

Normas de Orientação Clínica

Nas secções de corte, o tumor é bem delimitado, por vezes encapsulado ou de aparência carnuda variando de cor entre branco e castanho. O AHC pode apresentar áreas heterogêneas de necrose e/ou hemorragia. Histologicamente, os AHC consistem numa proliferação de hepatócitos benignos dispostos num padrão trabecular. Geralmente, encontram-se pequenos e finos vasos em todo o tumor.

Ao contrário de outras lesões hepáticas benignas, os AHC têm o potencial de hemorragia e de transformação maligna [106,107]. Em quase todos os casos de ruptura espontânea ou hemorragia, a lesão é ≥ 5 cm [108], embora os adenomas exofíticos – até mesmo os de menor dimensão – estejam associados a um risco superior [109]. A transformação maligna é relativamente rara, mas é mais comum nos AHC com mutações ativadoras da β -catenina [104,110], enquanto os AHC com mutações do HNF-1 α raramente sofrem transformação maligna [111,112]. A classificação molecular do AHC encontra-se resumida em detalhe abaixo. Em termos práticos, a evolução dos AHC diagnosticados no sexo feminino é mais frequentemente benigna, enquanto os AHC diagnosticados no sexo masculino têm uma incidência significativamente superior de transformação maligna [113], o que pelo menos reflete em parte as diferenças nos subtipos moleculares dos sexos masculino e feminino [114].

Classificação molecular do AHC

Com base na análise genómica, foram identificados até à data três principais subtipos moleculares do AHC, com uma quarta classe atualmente descaracterizada.

1. AHC com inativação do HNF-1 α (AHC-H), que representam 30 a 40% dos AHC.

Os AHC-H são definidos pela inativação do HNF-1 α , um fator de transcrição envolvido na diferenciação de hepatócitos e no controlo metabólico [104,115]. Nos AHC-H, as mutações do HNF-1 α são somáticas na maioria dos casos, enquanto as mutações da linha germinativa são observadas nos doentes com adenomatose e diabetes tipo MODY 3, potencialmente em contexto familiar [115-117]. Morfologicamente, os AHC-H são caracterizados por esteatose proeminente [104], geralmente de intensidade acentuada. No entanto, a esteatose pode ser ligeira em alguns AHC-H e significativa noutros subgrupos de AHC-H, especialmente nos inflamatórios (AHC-I). A marca do AHC-H é a ausência de expressão nos hepatócitos tumorais dos genes controlados pelo HNF-1 α , entre estes a proteína de ligação aos ácidos gordos hepáticos (LFABP) que, em contrapartida, é altamente expressa em hepatócitos não tumorais [104,118].

2. Adenomas inflamatórios (AHC-I), que representam 40 a 55% dos AHC.

Os AHC-I representam um subgrupo heterogêneo de AHC relativamente a múltiplas mutações genéticas, embora todas as mutações descritas resultem na ativação da via JAK/STAT [119]. Com efeito, as mutações da gp130 (IL6ST), FRK, STAT3, GNAS e JAK1 foram identificadas em cerca de 65%, 10%, 5%, 5% e 2% dos AHC-I, respetivamente [98,120-122]. Quase todas estas mutações são mutuamente exclusivas. Os AHC-I são mais frequentemente observados nos doentes com obesidade e/ou síndrome metabólica, bem como no contexto de alcoolismo. A síndrome inflamatória sistémica, demonstrada pelo aumento sérico da proteína C reativa (PCR) e dos níveis de fibrinogénio, pode regredir após a remoção do AHC. Morfologicamente, os AHC-I, inicialmente descritos como “formas telangiectásicas

da HNF”, reclassificados mais tarde como “AHC telangiectásicos”, caracterizam-se pela presença de aglomerados de pequenas artérias rodeadas pela matriz extracelular e por infiltrados inflamatórios associados a focos de dilatação sinusoidal. Pela imunohistoquímica, os hepatócitos tumorais apresentam expressão citoplasmática da amiloide sérica A (SAA) e da PCR, duas proteínas de fase aguda da inflamação induzida pela ativação do STAT3. A imunocoloração da PCR parece ser mais sensível mas menos específica, uma vez que os hepatócitos não tumorais podem ser positivos no fígado adjacente normal. Como mencionado anteriormente, os AHC-I podem apresentar algum grau de esteatose e também características de AHC- β associados a mutações adicionais da β -catenina.

3. AHC com ativação da β -catenina (AHC- β), que representam 10 a 20% dos AHC.

Os AHC- β são definidos pela ativação da β -catenina dentro dos tumores. As mutações do gene da β -catenina (CTNNB1) foram inicialmente localizadas em pontos no exão 3 e, mais recentemente, nos exões 7 e 8 [104,122,123]. Embora as mutações da β -catenina excluam as mutações do HNF-1 α , podem ser combinadas com uma mutação ativadora da via JAK/STAT que define o subgrupo dos AHC-I; até 50% dos AHC- β são também inflamatórios [119,120,122]. Os AHC- β estão sobrerrepresentados no sexo masculino e apresentam um maior risco de transformação maligna para carcinoma hepatocelular (CHC). Morfologicamente, os AHC- β caracterizam-se pela presença de atipias celulares, formações pseudoglandulares e colestase. Os hepatócitos tumorais exibem um perfil imunofenotípico específico que inclui positividade difusa e geralmente intensa para a GS – um alvo da β -catenina – bem como expressão nuclear de β -catenina. Embora ambos os marcadores tenham uma especificidade muito elevada para as mutações da β -catenina, a sua sensibilidade é insuficiente, especialmente a expressão de β -catenina como biomarcador, uma vez que os núcleos β -catenina positivos podem ser muito poucos [104]. Mais recentemente, o sequenciamento de exoma identificou mutações adicionais da β -catenina nos exões 7 e 8 no AHC anteriormente reconhecidos como subgrupos não classificáveis ou inflamatórios [122]. Essas mutações eram mutuamente exclusivas não só do HNF-1 α , mas também das mutações da β -catenina no exão 3. Morfologicamente, estes AHC podem ser normais ou mostrar características dos AHC inflamatórios quando associados à ativação da via JAK/STAT. Estes não estão associados a um maior risco de transformação maligna. Pela imunohistoquímica, os hepatócitos tumorais apresentam positividade fraca e irregular a GS sem qualquer coloração de β -catenina nuclear.

4. AHC não classificáveis, que representam 5% a 10% dos AHC.

Um pequeno subconjunto de AHC não apresenta quaisquer características morfológicas específicas nem possuem qualquer uma das mutações genéticas descritas anteriormente.

A classificação molecular dos AHC contribuiu nitidamente para a compreensão das vias oncogénicas envolvidas na tumorigénese hepática. Apesar de as dimensões dos AHC, sendo a dimensão superior a 5 cm aceite como clinicamente relevante, se correlacionem com o risco de complicações – hemorragia e CHC –, o subtipo molecular está altamente associado ao risco de transformação maligna para CHC. Entre os diferentes subgrupos, os AHC- β apresentam o maior risco de malignidade, incluindo aqueles com duplo fenótipo β -catenina e inflamatório. Como os AHC- β são mais frequentes nos doentes do sexo masculino, isto poderia

Tabela 2. Principais características dos AHC com base no seu subtipo molecular.

Características típicas				
Alterações genéticas	Histologia	IHQ	Clínica	RM**
Mutações do <i>HNF-1α</i> (30-40%)	Esteatose extensa	LFABP neg	Adenomatose, MODY 3	Perda do sinal difuso e homogêneo em T1 em oposição de fase
Inflamatórios <i>Gp130</i> (65%), <i>GNAS</i> (5%), <i>STAT3</i> (5%), <i>FRK</i> (10%), <i>JAK1</i> (2%)	Infiltração inflamatória Aglomerados de vasos Dilatação sinusoidal	LFABP pos SAA (± PCR) pos	Obesidade Alcoolismo	Hiperintensidade forte em T2 e realce persistente em fase tardia usando RM com contraste extracelular
Mutações da β-catenina* no exão 3 (5-10%)	Atipias celulares Formações pseudoglandulares Colestase	LFABP pos GS pos (difusa) β-catenina nuclear pos	Sexo masculino Uso de androgênios Aumento do risco de CHC	Sem característica específica. Muitas vezes heterogêneo em T1 e em T2. Sem perda de sinal em T1 em oposição de fase
Mutações da β-catenina nos exões 7-8 (5-10%)	Sem características típicas ou fenótipo inflamatório	GS pos (fraca e irregular) β-catenina nuclear neg		Sem característica específica
Não classificáveis (5-10%)	Nenhuma	LFABP pos SAA/PCR neg β-catenina nuclear neg		Sem característica específica

* 50% dos AHC com mutações da β-catenina também apresentam o fenótipo inflamatório.

** Ao utilizar meios de contraste hepatoespecíficos na RM e sequências hepatobiliares, a maioria dos AHC aparecem hipointensos. No entanto, alguns são iso ou hiperintensos nestas sequências e sobretudo os AHC inflamatórios. O Gd-BOPA oferece a possibilidade de avaliar as fases tardia e hepatobiliar.

GS: glutamina sintetase; IHQ: imunohistoquímica; LFABP: proteína de ligação aos ácidos gordos hepáticos; neg: negativo; PCR: proteína C reativa; pos: positivo; SAA: amiloide sérica A.

explicar em parte o alto risco de transformação maligna descrito no sexo masculino. Os métodos para a análise molecular dos AHC não são neste momento suficientemente sensíveis para aplicação generalizada. No entanto, estes dados moleculares abriram caminho para a avaliação histológica de rotina dos AHC, que agora inclui imunocoloração com uma combinação de anticorpos (LFABP, GS, β-catenina, SAA/PCR) que podem subtipificar a maioria dos AHC. Desconhece-se atualmente se o risco de hemorragia ou transformação maligna atribuído à ativação da β-catenina nos AHC é independente dos fatores de risco clínicos identificados (sexo, dimensão, taxa de mudança). Portanto, não existe qualquer justificação para recomendar a histopatologia ou a subtipificação molecular dos AHC como prática clínica de rotina. À medida que a evidência se acumula e que as metodologias se aperfeiçoam em relação ao risco e à sensibilidade, isto pode-se alterar.

Imagiologia e diagnóstico

Em imagiologia, o AHC já não é uma entidade única e as características imagiológicas refletem os subtipos tumorais. Visto que as características histológicas mais significativas são a presença de componentes telangiectásicos ou adiposos, a imagiologia deve ser sensível à gordura e deve utilizar meios de contraste para pesquisar espaços vasculares dilatados. A CEUS, a TC ou a RM conseguem detetar os espaços vasculares dilatados. Na CEUS, o AHC mostra em geral realce homogêneo em fase arterial, normalmente com enchimento centrípeto rápido e completo. Na fase venosa portal precoce, normalmente torna-se isoecogénico ou, mais raramente, permanece ligeiramente hiperecogénico. A CEUS consegue diferenciar o AHC da HNF pela ausência do padrão em “raios de roda” central no AHC, mas não é suficientemente precisa para subtipificar o AHC [124].

Os AHC com inativação do HNF-1α são caracterizados pela presença de esteatose acentuada na histologia. Estes aparecem

homogêneos na RM e têm um sinal variável nas sequências em T2: em geral ligeiramente hiperintensos na sequência sem supressão de gordura, e iso ou hipointensos na sequência ponderada em T2 com supressão de gordura. O achado significativo é uma perda do sinal difusa e homogênea nas sequências ponderadas em T1 de desvio químico [125,126]. Estes são em geral moderadamente hipervasculares e mostram muitas vezes *washout* em fase portal e/ou tardia utilizando RM com contraste extracelular. Na RM ponderada em difusão com valores de b elevados, estes são iso ou moderadamente hiperintensos. Ao utilizar a perda do sinal difusa e homogênea nas sequências ponderadas em T1 de desvio químico, a sensibilidade da RM varia entre 87% e 91% e a especificidade varia entre 89% e 100% para o diagnóstico de AHC com inativação do HNF-1α [125,126]. As duas séries de referência incluíram apenas adenomas hepatocelulares com 50 e 44 casos, respetivamente.

Os AHC inflamatórios são caracterizados na RM pelas suas características telangiectásicas. Estes mostram um sinal hiperintenso forte nas imagens ponderadas em T2 (tão forte quanto o sinal do baço) que pode ser difuso ou como uma faixa na periferia da lesão e que define o sinal do halo invertido [111,125,126]. Nas sequências ponderadas em T1, a intensidade de sinal das lesões varia entre iso e hiperintensa. Quando está presente, a hiperintensidade persiste nas sequências com supressão de gordura e em oposição de fase. Os AHC inflamatórios são nitidamente hipervasculares e mostram realce persistente em fase tardia utilizando RM com contraste extracelular. Ao utilizar os dois achados imagiológicos significativos (hipersinal forte nas imagens de RM ponderadas em T2 e realce persistente em fase tardia), a sensibilidade da RM varia entre 85% e 88% e a especificidade varia entre 88% e 100% para o diagnóstico de AHC inflamatório com meios de contraste extracelular [125,126]. Os AHC inflamatórios podem por vezes conter gordura, mas a perda de intensidade do sinal nas sequências ponderadas em T1 de desvio químico é heterogênea e moderada. Os estudos recentes têm demonstrado que quase metade

Normas de Orientação Clínica

dos AHC inflamatórios são iso ou hiperintensos em fase hepatobiliar na RM com Gd-BOPTA ou ácido gadoxético, mimetizando a HNF [112,127-129]. O estudo de Ba-Ssalamah et al. mostra uma sensibilidade e especificidade para o AHC inflamatório de 80,9% e 77,3% utilizando o ácido gadoxético, respetivamente, sendo inferiores aos descritos para a RM com contraste extracelular.

Os outros dois subtipos são menos característicos nos exames imagiológicos e não podem ser diferenciados do CHC. Um AHC com ativação da β -catenina pode ser diagnosticado se a lesão for sobretudo heterogeneamente hiperintensa nas sequências ponderadas em T2 e hipointensa nas sequências ponderadas em T1, com uma cicatriz central mas sem perda do sinal nas sequências de desvio químico. Nas imagens com contraste, as lesões exibem realce arterial e podem mostrar qualquer intensidade de sinal persistente ou diminuída em fase venosa portal [129]. No estudo de Ba-Ssalamah et al., cinco dos seis AHC com ativação da β -catenina apresentaram retenção do ácido gadoxético na fase hepatobiliar. Em seguida, a retenção do ácido gadoxético foi observada no AHC inflamatório e no AHC com ativação da β -catenina e foi associada a expressão equívoca ou aumentada do transportador biliar OATP1B1/B3 [129].

Tal como outros tumores hepatocelulares, os AHC não classificáveis têm realce arterial forte e não mostram qualquer realce tardio após injeção de gadolínio. Não foram propostas quaisquer características imagiológicas para os AHC não classificáveis até à data. Tal como noutros subtipos, também foram observados os componentes hemorrágicos [107,121].

Embora a subtipificação pela RM seja promissora e praticada em alguns centros especializados, os futuros estudos irão definir e validar a utilidade clínica mais generalizada dos meios de contraste hepatobiliares em RM.

As principais características do AHC com base no seu subtipo molecular encontram-se resumidas na Tabela 2.

Abordagem

Como os AHC têm o potencial de causar hemorragia e transformação maligna, o seu diagnóstico, avaliação inicial e plano de seguimento acordado (resumidos na Fig. 4) devem sempre envolver uma equipa multidisciplinar experiente em tumores hepáticos benignos. Na imagiologia basal, é importante observar a dimensão de um AHC e se é exofítico, dadas as associações de hemorragia a dimensões ≥ 5 cm e a protrusão exofítica [108,109]. Independentemente das dimensões, a ressecção ou o tratamento curativo são recomendados para todos os AHC diagnosticados no sexo masculino devido a uma incidência significativamente superior de transformação maligna [113]. No sexo feminino, os AHC inferiores a 5 cm na avaliação inicial raramente complicam com rutura [130] e a sua transformação maligna é menos comum. No sexo feminino, as alterações do estilo de vida são recomendadas e devem incluir a interrupção dos ACO e o controlo do peso corporal.

Para todos os presumíveis AHC, aconselha-se uma reavaliação com a realização de uma RM com contraste após 6 meses. O AHC persistentemente superior a 5 cm ou com aumento da sua dimensão (diâmetro $\geq 20\%$ – conforme os critérios RECIST para tumores malignos sólidos [131]) deve ser considerado para ressecção ou tratamento curativo – independentemente do seu subtipo molecular ou histológico – devido ao risco de hemorragia.

A biópsia pode ser considerada por uma equipa multidisciplinar experiente em tumores hepáticos benignos para excluir malignidade. No caso da disponibilidade de tecidos obtidos para fins diagnósticos, a intervenção curativa é aconselhada para os AHC

com mutações da β -catenina, independentemente das dimensões. Os AHC < 5 cm do subtipo HNF-1 α , ou os AHC inflamatórios ou β -catenina negativos na biópsia, podem ser controlados de forma conservadora. Estas lesões podem ainda aumentar a sua dimensão ao longo do tempo, apesar das alterações do estilo de vida. Aconselha-se o seguimento imagiológico de 6 em 6 meses para estabelecer padrões de crescimento e avaliar transformação maligna. Não existem quaisquer dados robustos sobre a cronologia a ser definida para a doença estável. Para as lesões estáveis após 12 meses, o seguimento anual é adequado. A ECO é rentável e pode ser a opção preferida para lesões facilmente visíveis. Para lesões estáveis ou com redução da dimensão após 5 anos, os exames imagiológicos a cada dois anos podem ser propostos [132]. A subtipificação dos AHC ainda não teve impacto na prática clínica geral, embora possa ser utilizada em alguns centros especializados para permitir intervalos mais longos de seguimento imagiológico, por exemplo. A validação prospectiva da subtipificação com base nas características imagiológicas será necessária antes da recomendação de implementação generalizada.

A terapêutica de primeira linha recomendada é a ressecção das lesões de grandes dimensões (> 5 cm) ou expansivas, com o objetivo de eliminar todo o tumor e qualquer risco de transformação maligna. As técnicas não cirúrgicas tais como a embolização das lesões de grandes dimensões ou a ablação das lesões de pequenas dimensões podem ser consideradas opções alternativas à ressecção, mas apenas para os doentes de alto risco cirúrgico. Para as lesões indeterminadas de pequenas dimensões, a ablação sem confirmação diagnóstica não é recomendada. Nestes casos, a biópsia deve ser considerada. Os pequenos focos de hemorragia nos AHC são frequentemente observados e não são uma indicação para intervenção clínica [89] (séries de casos, nível de evidência 4). Se ocorrer hemorragia clinicamente evidente, o internamento para observação e TC com contraste é adequado. Nos casos de hemorragia maior, a reanimação com hemoderivados e a transferência para um centro onde a embolização possa ser realizada para controlar a hemorragia ativa são adequadas [133]. Uma vez estável, deverá haver investigação adicional para excluir malignidade e garantir seguimento adequado.

Uma mulher grávida com AHC necessita de seguimento constante, realizando ECO frequentes (a cada 6-12 semanas) para avaliar a dimensão. É essencial entrar em colaboração com a equipa obstétrica se houver evidência de um aumento na dimensão da lesão com aumento do risco de rutura [134]. Na presença de adenomas < 5 cm não exofíticos ou expansivos em termos de dimensão, não existem quaisquer dados que apoiem a cesariana eletiva, sendo que o parto vaginal pode ser realizado. Para as lesões expansivas, a embolização pode ser considerada. Antes das 24 semanas de gravidez, a cirurgia pode ser a opção preferida, especialmente para ressecções menores localizadas na periferia da anatomia hepática, uma vez que a exposição a radiação ionizante e a utilização de meios de contraste intravenosos associados a embolização transarterial guiada radiologicamente podem ser prejudiciais para o feto [135].

Adenoma hepatocelular

- A RM é superior a todas as outras técnicas imagiológicas, e graças às suas propriedades intrínsecas para detetar gordura e espaços vasculares, oferece uma oportunidade para subtipificar o AHC em até 80% (nível de evidência II-2, grau de recomendação 1)

- A identificação positiva do AHC HNF-1 α ou do AHC inflamatório é alcançável a partir da RM com >90% de especificidade. Por outro lado, a identificação do AHC com ativação da β -catenina e a sua distinção do AHC não classificável e do carcinoma hepatocelular não são possíveis por qualquer técnica imagiológica (**nível de evidência II-2, grau de recomendação 1**)
- As decisões de tratamento são baseadas no sexo, dimensão e padrão de progressão (**nível de evidência III, grau de recomendação 2**)
- Após o diagnóstico de AHC, as alterações do estilo de vida tais como a interrupção dos ACO e a perda ponderal devem ser aconselhadas (**nível de evidência II-2, grau de recomendação 1**)
- Recomenda-se a resseção do AHC independentemente da dimensão no sexo masculino e em qualquer caso comprovado de mutação da β -catenina (**nível de evidência II-3, grau de recomendação 2**)
- No sexo feminino, um período de observação de 6 meses após a alteração do estilo de vida é recomendado, e a resseção é indicada para nódulos iguais ou superiores a 5 cm e para aqueles que continuarem a crescer (**nível de evidência II-3, grau de recomendação 2**)
- No sexo feminino, as lesões inferiores a 5 cm devem ser reavaliadas aos 12 meses, e posteriormente adotados exames imagiológicos anuais (**nível de evidência III, grau de recomendação 2**)
- Um AHC com hemorragia de instabilidade hemodinâmica deve ser embolizado e a permanência de lesão residual viável no seguimento imagiológico é uma indicação para resseção (**nível de evidência III, grau de recomendação 2**)

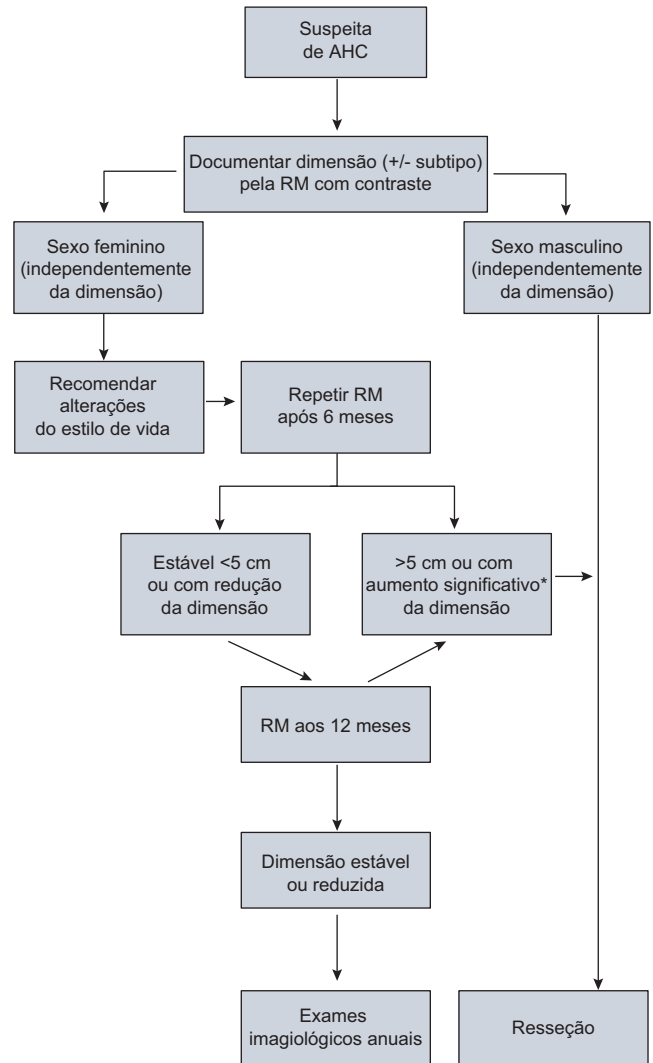


Fig. 4. Abordagem recomendada de um presumível AHC. A RM inicial é necessária para ajudar a confirmar um diagnóstico de AHC e caracterizá-lo. No sexo masculino, a resseção é o tratamento de escolha. No sexo feminino, um período de observação de 6 meses após a alteração do estilo de vida é adequado. A resseção é indicada em lesões persistentemente superiores a 5 cm ou com aumento da dimensão. Nas lesões de menores dimensões, pode ser adotada uma abordagem conservadora com seguimento imagiológico. Nos centros especializados que praticam a subtipificação com RM, os intervalos mais longos de seguimento imagiológico podem ser preferíveis para os AHC-H. A biópsia está reservada para aqueles casos em que o diagnóstico de AHC seja incerto nos exames imagiológicos e a malignidade deva ser excluída. * $\geq 20\%$ de diâmetro.

Como abordar o doente com lesões múltiplas

Nas séries cirúrgicas retrospectivas de doentes, constatou-se que o AHC era multinodular à apresentação em até metade dos doentes sendo mais frequente naqueles que tomam ACO e com características da síndrome metabólica, sendo extremamente raro no sexo masculino [89,91,110,136]. Numa proporção de doentes com AHC, são detetadas uma ou mais lesões que pertencem a classes distintas tais como o AHC, a HNF ou o hemangioma [90]. A expressão adenomatose hepática, que no passado significava a presença de mais de 10 AHC [89] (séries de casos, nível de evidência 4), foi substituída para AHC múltiplos – uma vez que a contagem precisa de AHC a partir de exames imagiológicos pode ser um desafio. Nos doentes com AHC generalizados que afetam ambos os lobos, foram observados focos adenomatosos microscópicos não detetados nos exames radiológicos em até 20% dos fígados ressecados [89].

O quadro clínico e o risco de hemorragia e transformação maligna nos doentes com AHC múltiplos não diferem daqueles com um único AHC, sendo associado à dimensão do maior nódulo e não ao número de nódulos [89,110]. Foi descrito o desaparecimen-

to da carga tumoral em até um terço dos doentes que cumprem as alterações do estilo de vida tais como o abandono dos ACO ou a redução de peso, ao passo que a obesidade está associada a progressão do AHC [110]. Tendo em atenção estes dois aspetos, recomendamos que a abordagem dos doentes com AHC múltiplos deve basear-se na dimensão do maior tumor.

Os indivíduos com doença unilobar podem ser tratados com resseção hepática. Para aqueles com AHC mais generalizados, a resseção dos adenomas com maiores dimensões pode ser uma opção [137]. Como muitas vezes é impossível fazer a resseção de todos os tumores nos doentes com AHC múltiplos, foi proposto o transplante hepático que apenas deve ser considerado nos doentes com mais de 10 lesões e doença hepática subjacente [138].

Abordagem das lesões múltiplas

- A abordagem dos doentes com AHC múltiplos deve basear-se na dimensão do maior tumor (**nível de evidência III, grau de recomendação 2**)
- A resseção hepática pode ser considerada na doença unilobar, e naqueles casos com AHC mais generalizado, a resseção dos adenomas de maior dimensão pode ser uma opção (**nível de evidência III, grau de recomendação 2**)
- O transplante hepático não é recomendado nos casos com AHC múltiplos, mas pode ser considerado nos indivíduos com doença hepática subjacente (**nível de evidência III, grau de recomendação 2**)

Hiperplasia nodular regenerativa

A hiperplasia nodular regenerativa hepática é uma causa de hipertensão portal não cirrótica. Embora a histologia seja “benigna”, a evolução clínica e a abordagem são distintas das outras lesões benignas consideradas na presente norma. A hiperplasia nodular regenerativa, as suas características diagnósticas e a sua abordagem foram revistas noutras publicações [139-143].

Conflitos de interesse

M. Colombo recebe apoio financeiro da BMS e da Gilead Science, desempenha funções como consultor para a Merck, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead Science, Tibotec, Vertex, Janssen Cilag, Achillion, Lundbeck, GSK, GenSpera, Abbve, AlfaWasserman e Janinerex, e foi conferencista para a Tibotec, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead Science, Vertex, Merck, Janssen e Sanofi. Jessica Zucman-Rossi recebe apoio financeiro da IntegraGen, desempenha funções como consultora para a IntegraGen, Astellas, Celgene, Blueprint e Pfizer, e foi conferencista para a Bayer. A. Forner desempenha funções como consultor e foi conferencista para a Bayer Healthcare. J. Ijzermans, V. Paradis, H. Reeves e V. Vilgrain não têm nada a declarar sobre o apoio financeiro ou o conflito de interesses no que diz respeito a este manuscrito.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer aos revisores das presentes Normas de Orientação Clínica pelo seu tempo e revisões críticas: Carmen Ayuso, Peter Galle e Dominique Valla.

Referências

- [1] International Working P. Terminology of nodular hepatocellular lesions *Hepatology*, 22 (1995), pp. 983–993.
- [2] G.H. Guyatt, A.D. Oxman, G.E. Vist, R. Kunz, Y. Falck-Ytter, P. Alonso-Coello, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 336 (2008), pp. 924–926.
- [3] K.R. Reddy, E.R. Schiff. Approach to a liver mass. *Semin Liver Dis*, 13 (1993), pp. 423–435.
- [4] R. Bahirwani, K.R. Reddy. Review article: the evaluation of solitary liver masses. *Aliment Pharmacol Ther*, 28 (2008), pp. 953–965.
- [5] K. Rungsinaporn, T. Phaisakamas. Frequency of abnormalities detected by upper abdominal ultrasound. *J Med Assoc Thai*, 91 (2008), pp. 1072–1075.
- [6] G. Horta, M. Lopez, A. Dotte, J. Cordero, C. Chesta, A. Castro, et al. Benign focal liver lesions detected by computed tomography: review of 1,184 examinations. *Rev Med Chil*, 143 (2015), pp. 197–202.

- [7] L. Gandolfi, P. Leo, L. Solmi, E. Vitelli, G. Verros, A. Colecchia. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. *Gut*, 32 (1991), pp. 677–680.
- [8] V. Glinkova, O. Shevah, M. Boaz, A. Levine, H. Shirin. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. *Gut*, 53 (2004), pp. 1352–1355.
- [9] L. Giannitrapani, M. Soresi, E. La Spada, M. Cervello, N. D'Alessandro, G. Montalto. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci*, 1089 (2006), pp. 228–236.
- [10] G.W. Hall. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol*, 112 (2001), pp. 851–862.
- [11] C. O'Rafferty, G.M. O'Regan, A.D. Irvine, O.P. Smith. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach-Merritt phenomenon. *Br J Haematol*, 171 (2015), pp. 38–51.
- [12] G.E. Kim, S.N. Thung, W.M. Tsui, L.D. Ferrell. Hepatic cavernous hemangioma: underrecognized associated histologic features. *Liver Int*, 26 (2006), pp. 334–338.
- [13] M. Wakasugi, S. Ueshima, M. Tei, M. Tori, K. Yoshida, M. Tsujimoto, et al.. Multiple hepatic sclerosing hemangioma mimicking metastatic liver tumor successfully treated by laparoscopic surgery: report of a case. *Int J Surg Case Rep*, 8C (2015), pp. 137–140.
- [14] E. Quaia, M. Bertolotto, L. Dalla Palma. Characterization of liver hemangiomas with pulse inversion harmonic imaging. *Eur Radiol*, 12 (2002), pp. 537–544.
- [15] Y. Itai, K. Ohtomo, S. Furui, T. Yamauchi, M. Minami, N. Yashiro. Noninvasive diagnosis of small cavernous hemangioma of the liver: advantage of MRI. *AJR Am J Roentgenol*, 145 (1985), pp. 1195–1199.
- [16] D.D. Stark, R.C. Felder, J. Wittenberg, S. Saini, R.J. Butch, M.E. White, et al.. Magnetic resonance imaging of cavernous hemangioma of the liver: tissue-specific characterization. *AJR Am J Roentgenol*, 145 (1985), pp. 213–222.
- [17] R.C. Semelka, E.D. Brown, S.M. Ascher, R.H. Patt, A.S. Bagley, W. Li, et al.. Hepatic hemangiomas: a multi-institutional study of appearance on T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo MR images. *Radiology*, 192 (1994), pp. 401–406.
- [18] K.W. Doo, C.H. Lee, J.W. Choi, J. Lee, K.A. Kim, C.M. Park. “Pseudo washout” sign in high-flow hepatic hemangioma on gadoxetic acid contrast-enhanced MRI mimicking hypervascular tumor. *AJR Am J Roentgenol*, 193 (2009), pp. W490–W496.
- [19] I.M. Danet, R.C. Semelka, L. Braga, D. Armao, J.T. Woosley. Giant hemangioma of the liver: MR imaging characteristics in 24 patients. *Magn Reson Imaging*, 21 (2003), pp. 95–101.
- [20] M. Coumbaras, D. Wendum, L. Monnier-Cholley, H. Dahan, J.M. Tubiana, L. Arrive. CT and MR imaging features of pathologically proven atypical giant hemangiomas of the liver. *AJR Am J Roentgenol*, 179 (2002), pp. 1457–1463.
- [21] K. Hanafusa, I. Ohashi, Y. Himeno, S. Suzuki, H. Shibuya. Hepatic hemangioma: findings with two-phase CT. *Radiology*, 196 (1995), pp. 465–469.
- [22] R.T. Gupta, D. Marin, D.T. Boll, D.B. Husarik, D.E. Davis, S. Feuerlein, et al.. Hepatic hemangiomas: difference in enhancement pattern on 3T MR imaging with gadobenate dimeglumine versus gadoxetate disodium. *Eur J Radiol*, 81 (2012), pp. 2457–2462.
- [23] M.W. Caldironi, M. Mazzucco, M.T. Aldinio, D. Paccagnella, S. Zani, F. Pontini, et al.. Echo-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of hepatic angioma. A report on 114 cases. *Minerva Chir*, 53 (1998), pp. 505–509.
- [24] H.Y. Hasan, J.L. Hinshaw, E.J. Borman, A. Gegios, G. Levenson, E.R. Winslow. Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during long-term follow-up. *JAMA Surg*, 149 (2014), pp. 1266–1271.
- [25] R.T. Groeschl, K.M. Riggall, E.J. Quebbeman, K.K. Christians, K.K. Turaga, S. Tsai, et al.. Hepatectomy for hemangioma; safe, but is it successful?. *Hepatogastroenterology*, 61 (2014), pp. 2009–2013.
- [26] J.T. Miura, A. Amini, R. Schmockler, S. Nichols, D. Sukato, E.R. Winslow, et al.. Surgical management of hepatic hemangiomas: a multi-institutional experience. *HPB (Oxford)*, 16 (2014), pp. 924–928.
- [27] Y. Ebina, R. Hazama, M. Nishimoto, K. Tanimura, Y. Miyahara, M. Morizane, et al.. Resection of giant liver hemangioma in a pregnant woman with coagulopathy: case report and literature review. *J Prenatal Med*, 5 (2011), pp. 93–96.
- [28] F. Giuliante, F. Ardito, M. Vellone, M. Giordano, G. Ranucci, M. Piccoli, et al.. Reappraisal of surgical indications and approach for liver hemangioma: single-center experience on 74 patients. *Am J Surg*, 201 (2011), pp. 741–748.
- [29] C. Ryan, V. Price, P. John, S. Mahant, S. Baruchel, L. Brandao, et al.. Kasabach-Merritt phenomenon: a single centre experience. *Eur J Haematol*, 84 (2010), pp. 97–104.

- [30] P. Wang, W. Zhou, L. Tao, N. Zhao, X.W. Chen. Clinical analysis of Kasabach-Merritt syndrome in 17 neonates. *BMC Pediatr*, 14 (2014), p. 146.
- [31] B.E. Tloughan, M.T. Lee, B.A. Drolet, I.J. Frieden, D.M. Adams, M.C. Garzon. Medical management of tumors associated with Kasabach-Merritt phenomenon: an expert survey. *J Pediatr Hematol Oncol*, 35 (2013), pp. 618–622.
- [32] J.H. Longeville, P. de la Hall, P. Dolan, A.W. Holt, P.E. Lillie, J.A. Williams, et al.. Treatment of a giant haemangioma of the liver with Kasabach-Merritt syndrome by orthotopic liver transplant a case report. *HPB Surg*, 10 (1997), pp. 159–162.
- [33] A. Toro, A.E. Mahfouz, A. Ardiri, M. Malaguarnera, G. Malaguarnera, F. Loria, et al.. What is changing in indications and treatment of hepatic hemangiomas. A review. *Ann Hepatol*, 13 (2014), pp. 327–339.
- [34] R.A. Rubin, D.G. Mitchell. Evaluation of the solid hepatic mass. *Med Clin North Am*, 80 (1996), pp. 907–928.
- [35] J.A. Marrero, J. Ahn, K. Rajender Reddy, American College of G. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol*, 109 (2014), pp. 1328–1347 quiz 1348.
- [36] G. Brancatelli, M.P. Federle, L. Grazioli, A. Blachar, M.S. Peterson, L. Thaele. Focal nodular hyperplasia: CT findings with emphasis on multiphasic helical CT in 78 patients. *Radiology*, 219 (2001), pp. 61–68.
- [37] B.N. Nguyen, J.F. Flejou, B. Terris, J. Belghiti, C. Degott. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol*, 23 (1999), pp. 1441–1454.
- [38] V. Vilgrain, F. Uzan, G. Brancatelli, M.P. Federle, M. Zappa, Y. Menu. Prevalence of hepatic hemangioma in patients with focal nodular hyperplasia: MR imaging analysis. *Radiology*, 229 (2003), pp. 75–79.
- [39] C. Laurent, H. Trillaud, S. Lepreux, C. Balabaud, P. Bioulac-Sage. Association of adenoma and focal nodular hyperplasia: experience of a single French academic center. *Comp Hepatol*, 2 (2003), p. 6.
- [40] P. Bioulac-Sage, G. Cubel, C. Balabaud, J. Zucman-Rossi. Revisiting the pathology of resected benign hepatocellular nodules using new immunohistochemical markers. *Semin Liver Dis*, 31 (2011), pp. 91–103.
- [41] E. Buscarini, C. Danesino, H. Plauchu, C. de Fazio, C. Olivieri, G. Brambilla, et al.. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol*, 30 (2004), pp. 1089–1097.
- [42] C.I. Bouyn, J. Leclere, G. Raimondo, H.D. Le Pointe, D. Couanet, D. Valteau-Couanet, et al.. Hepatic focal nodular hyperplasia in children previously treated for a solid tumor. Incidence, risk factors, and outcome. *Cancer*, 97 (2003), pp. 3107–3113.
- [43] K. Rifai, H. Mix, S. Krusche, A. Potthoff, M.P. Manns, M.J. Gebel. No evidence of substantial growth progression or complications of large focal nodular hyperplasia during pregnancy. *Scand J Gastroenterol*, 48 (2013), pp. 88–92.
- [44] V. D'Halluin, V. Vilgrain, G. Pelletier, L. Rocher, J. Belghiti, S. Erlinger, et al.. Natural history of focal nodular hyperplasia. A retrospective study of 44 cases. *Gastroenterol Clin Biol*, 25 (2001), pp. 1008–1010.
- [45] C. Ramirez-Fuentes, L. Marti-Bonmati, A. Torregrosa, A. Del Val, C. Martinez. Variations in the size of focal nodular hyperplasia on magnetic resonance imaging. *Radiologia*, 55 (2013), pp. 499–504.
- [46] V. Paradis, A. Benzekri, D. Dargere, I. Bieche, I. Laurendeau, V. Vilgrain, et al.. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology*, 126 (2004), pp. 1323–1329.
- [47] A. Perrakis, R. Demir, V. Muller, J. Mulsow, U. Aydin, S. Alibek, et al.. Management of the focal nodular hyperplasia of the liver: evaluation of the surgical treatment comparing with observation only. *Am J Surg*, 204 (2012), pp. 689–696.
- [48] M. Ronot, V. Paradis, R. Duran, A. Kerbaol, M.P. Vullierme, J. Belghiti, et al.. MR findings of steatotic focal nodular hyperplasia and comparison with other fatty tumours. *Eur Radiol*, 23 (2013), pp. 914–923.
- [49] S. Rebouissou, G. Couchy, L. Libbrecht, C. Balabaud, S. Imbeaud, C. Auffray, et al.. The beta-catenin pathway is activated in focal nodular hyperplasia but not in cirrhotic FNH-like nodules. *J Hepatol*, 49 (2008), pp. 61–71.
- [50] S. Rebouissou, P. Bioulac-Sage, J. Zucman-Rossi. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol*, 48 (2008), pp. 163–170.
- [51] P. Bioulac-Sage, H. Laumonier, A. Rullier, G. Cubel, C. Laurent, J. Zucman-Rossi, et al.. Over-expression of glutamine synthetase in focal nodular hyperplasia: a novel easy diagnostic tool in surgical pathology. *Liver Int*, 29 (2009), pp. 459–465.
- [52] C. Sempoux, V. Paradis, M. Komuta, A. Wee, J. Calderaro, C. Balabaud, et al.. Hepatocellular nodules expressing markers of hepatocellular adenomas in Budd-Chiari syndrome and other rare hepatic vascular disorders. *J Hepatol*, 63 (2015), pp. 1173–1180.
- [53] V. Vilgrain, J.F. Flejou, L. Arrive, J. Belghiti, D. Najmark, Y. Menu, et al.. Focal nodular hyperplasia of the liver: MR imaging and pathologic correlation in 37 patients. *Radiology*, 184 (1992), pp. 699–703.
- [54] P.C. Buetow, L. Pantongrag-Brown, J.L. Buck, P.R. Ros, Z.D. Goodman. Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 16 (1996), pp. 369–388.
- [55] M.J. Kim, H.K. Lim, S.H. Kim, D. Choi, W.J. Lee, S.J. Lee, et al.. Evaluation of hepatic focal nodular hyperplasia with contrast-enhanced gray scale harmonic sonography: initial experience. *J Ultrasound Med*, 23 (2004), pp. 297–305.
- [56] C.F. Dietrich, G. Schuessler, J. Trojan, C. Fellbaum, A. Ignee. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol*, 78 (2005), pp. 704–707.
- [57] K.J. Mortele, M. Praet, H. Van Vlierberghe, M. Kunnen, P.R. Ros. CT and MR imaging findings in focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*, 175 (2000), pp. 687–692.
- [58] D. Kehagias, L. Mouloupoulos, A. Antoniou, A. Hatzioannou, V. Smyrniotis, S. Trakadas, et al.. Focal nodular hyperplasia: imaging findings. *Eur Radiol*, 11 (2001), pp. 202–212.
- [59] F. Agnello, M. Ronot, D.C. Valla, R. Sinkus, B.E. Van Beers, V. Vilgrain. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of benign hepatocellular lesions: quantitative and qualitative analysis. *Radiology*, 262 (2012), pp. 511–519.
- [60] M. Soussan, C. Aube, S. Bahrani, J. Boursier, D.C. Valla, V. Vilgrain. Incidental focal solid liver lesions: diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound and MR imaging. *Eur Radiol*, 20 (2010), pp. 1715–1725.
- [61] C. Bertin, S. Egels, M. Wagner, I. Huynh-Charlier, V. Vilgrain, O. Lucidarme. Contrast-enhanced ultrasound of focal nodular hyperplasia: a matter of size. *Eur Radiol*, 24 (2014), pp. 2561–2571.
- [62] V. Roche, F. Pigneur, L. Tselikas, M. Roux, L. Baranes, M. Djabbari, et al.. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenomas with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography (CEUS): effect of size on diagnostic confidence. *Eur Radiol*, 25 (2015), pp. 186–195.
- [63] L. Grazioli, G. Morana, M.A. Kirchin, G. Schneider. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology*, 236 (2005), pp. 166–177.
- [64] C. Grieser, I.G. Steffen, D. Seehofer, I.B. Kramme, R. Uktolseya, C. Scheurig-Muenkler, et al.. Histopathologically confirmed focal nodular hyperplasia of the liver: gadoxetic acid-enhanced MRI characteristics. *Magn Reson Imaging*, 31 (2013), pp. 755–760.
- [65] L. Grazioli, M.P. Bondioni, H. Haradome, U. Motosugi, R. Tinti, B. Frittoli, et al.. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology*, 262 (2012), pp. 520–529.
- [66] C.H. Suh, K.W. Kim, G.Y. Kim, Y.M. Shin, P.N. Kim, S.H. Park. The diagnostic value of Gd-EOB-DTPA-MRI for the diagnosis of focal nodular hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*, 25 (2015), pp. 950–960.
- [67] M.D. McInnes, R.M. Hibbert, J.R. Inacio, N. Schieda. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma: accuracy of gadoxetic acid-enhanced MR imaging—a systematic review. *Radiology*, 277 (2015), pp. 413–423.
- [68] A. Colli, M. Fraquelli, S. Massironi, A. Colucci, S. Paggi, D. Conte. Elective surgery for benign liver tumours. *Cochrane Database Syst Rev* (2007), p. CD005164.
- [69] C.K. Charny, W.R. Jarnagin, L.H. Schwartz, H.S. Frommeyer, R.P. DeMatteo, Y. Fong, et al.. Management of 155 patients with benign liver tumours. *Br J Surg*, 88 (2001), pp. 808–813.
- [70] N. Amesur, J.S. Hammond, A.B. Zajko, D.A. Geller, T.C. Gamblin. Management of unresectable symptomatic focal nodular hyperplasia with arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol*, 20 (2009), pp. 543–547.
- [71] P. Hedayati, E. VanSonnenberg, R. Shamos, T. Gillespie, W. McMullen. Treatment of symptomatic focal nodular hyperplasia with percutaneous radiofrequency ablation. *J Vasc Interv Radiol*, 21 (2010), pp. 582–585.
- [72] T. Terkivatan, S.M. Hussain, J.S. Lameris, J.N. Ijzermans. Transcatheter arterial embolization as a safe and effective treatment for focal nodular hyperplasia of the liver. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 25 (2002), pp. 450–453.
- [73] J. Birn, T.R. Williams, D. Croteau, S. Schwartz, S. Sturza, T. Getzen. Transarterial embolization of symptomatic focal nodular hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol*, 24 (2013), pp. 1647–1655.
- [74] A. Bonder, N. Afedhal. Evaluation of liver lesions. *Clin Liver Dis*, 16 (2012), pp. 271–283.

- [75] P.J. Karhunen. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J Clin Pathol*, 39 (1986), pp. 183–188.
- [76] D. Cherqui, D. Mathieu, E.S. Zafrani, D. Dhumeaux. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in women. Current data. *Gastroenterol Clin Biol*, 21 (1997), pp. 929–935.
- [77] J.B. Rooks, H.W. Ory, K.G. Ishak, L.T. Strauss, J.R. Greenspan, A.P. Hill, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA*, 242 (1979), pp. 644–648.
- [78] H.A. Edmondson, B. Henderson, B. Benton. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med*, 294 (1976), pp. 470–472.
- [79] H.A. Edmondson, T.B. Reynolds, B. Henderson, B. Benton. Regression of liver cell adenomas associated with oral contraceptives. *Ann Intern Med*, 86 (1977), pp. 180–182.
- [80] S. Dokmak, J. Belghiti. Will weight loss become a future treatment of hepatocellular adenoma in obese patients?. *Liver Int*, 35 (2015), pp. 2228–2232.
- [81] T.M. Creagh, A. Rubin, D.J. Evans. Hepatic tumours induced by anabolic steroids in an athlete. *J Clin Pathol*, 41 (1988), pp. 441–443.
- [82] C. Cohen, D. Lawson, P.B. DeRose. Sex and androgenic steroid receptor expression in hepatic adenomas. *Hum Pathol*, 29 (1998), pp. 1428–1432.
- [83] L. Socas, M. Zumbado, O. Perez-Luzardo, A. Ramos, C. Perez, J.R. Hernandez, et al. Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of two cases and a review of the literature. *Br J Sports Med*, 39 (2005), Article e27.
- [84] A. Nakao, K. Sakagami, Y. Nakata, K. Komazawa, T. Amimoto, K. Nakashima, et al. Multiple hepatic adenomas caused by long-term administration of androgenic steroids for aplastic anemia in association with familial adenomatous polyposis. *J Gastroenterol*, 35 (2000), pp. 557–562.
- [85] L. Hernandez-Nieto, M. Bruguera, J. Bombi, L. Camacho, C. Rozman. Benign liver-cell adenoma associated with long-term administration of an androgenic-anabolic steroid (methandienone). *Cancer*, 40 (1977), pp. 1761–1764.
- [86] U. Beuers, W.O. Richter, M.M. Ritter, B. Wiebecke, P. Schwandt. Klinefelter's syndrome and liver adenoma. *J Clin Gastroenterol*, 13 (1991), pp. 214–216.
- [87] J.D. Grange, J. Guehot, C. Legendre, J. Giboudeau, F. Darnis, R. Poupon. Liver adenoma and focal nodular hyperplasia in a man with high endogenous sex steroids. *Gastroenterology*, 93 (1987), pp. 1409–1413.
- [88] M. Triantafyllopoulou, P.F. Whittington, H. Melin-Aldana, E.C. Benya, W. Brickman. Hepatic adenoma in an adolescent with elevated androgen levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 44 (2007), pp. 640–642.
- [89] S. Dokmak, V. Paradis, V. Vilgrain, A. Sauvanet, O. Farges, D. Valla, et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology*, 137 (2009), pp. 1698–1705.
- [90] V. Paradis, A. Champault, M. Ronot, L. Deschamps, D.C. Valla, D. Vidaud, et al. Telangiectatic adenoma: an entity associated with increased body mass index and inflammation. *Hepatology*, 46 (2007), pp. 140–146.
- [91] C. Bunchorntavakul, R. Bahirwani, D. Drazek, M.C. Soulen, E.S. Siegelman, E.E. Furth, et al. Clinical features and natural history of hepatocellular adenomas: the impact of obesity. *Aliment Pharmacol Ther*, 34 (2011), pp. 664–674.
- [92] P. Bioulac-Sage, S. Taouji, L. Possenti, C. Balabaud. Hepatocellular adenoma subtypes: the impact of overweight and obesity. *Liver Int*, 32 (2012), pp. 1217–1221.
- [93] C.Y. Chang, J.C. Hernandez-Prera, S. Roayaie, M. Schwartz, S.N. Thung. Changing epidemiology of hepatocellular adenoma in the United States: review of the literature. *Int J Hepatol*, 2013 (2013), Article 604860.
- [94] R.O. Cannon 3rd, G.M. Dusheiko, J.A. Long Jr., K.G. Ishak, S. Kapur, K.D. Anderson, et al. Hepatocellular adenoma in a young woman with beta-thalassemia and secondary iron overload. *Gastroenterology*, 81 (1981), pp. 352–355.
- [95] S. Shuangshoti, A. Thaicharoen. Hepatocellular adenoma in a beta-thalassemic woman having secondary iron overload. *J Med Assoc Thai*, 77 (1994), pp. 108–112.
- [96] J.M. Radhi, J. Loewy. Hepatocellular adenomatosis associated with hereditary haemochromatosis. *Postgrad Med J*, 76 (2000), pp. 100–102.
- [97] V. Ozenne, V. Paradis, M.P. Vullierme, V. Vilgrain, T. Leblanc, J. Belghiti, et al. Liver tumours in patients with Fanconi anaemia: a report of three cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 20 (2008), pp. 1036–1039.
- [98] J.C. Nault, M. Fabre, G. Couchy, C. Pilati, E. Jeannot, J. Tran Van Nhieu, et al. GNAS-activating mutations define a rare subgroup of inflammatory liver tumors characterized by STAT3 activation. *J Hepatol*, 56 (2012), pp. 184–191.
- [99] P. Labruno, P. Trioche, I. Duvaltier, P. Chevalier, M. Odievre. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 24 (1997), pp. 276–279.
- [100] G. Visser, J.P. Rake, P. Labruno, J.V. Leonard, S. Moses, K. Ullrich, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b - European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr*, 161 (2002), pp. S120–S123.
- [101] P.J. Lee. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr*, 161 (2002), pp. S46–S49.
- [102] J. Calderaro, P. Labruno, G. Morcrette, S. Rebouissou, D. Franco, S. Prevot, et al. Molecular characterization of hepatocellular adenomas developed in patients with glycogen storage disease type I. *J Hepatol*, 58 (2013), pp. 350–357.
- [103] S. Sakellariou, H. Al-Hussaini, A. Scalori, M. Samyn, N. Heaton, B. Portmann, et al. Hepatocellular adenoma in glycogen storage disorder type I: a clinicopathological and molecular study. *Histopathology*, 60 (2012), pp. E58–E65.
- [104] J. Zucman-Rossi, E. Jeannot, J.T. Nhieu, J.Y. Scoazec, C. Guettier, S. Rebouissou, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology*, 43 (2006), pp. 515–524.
- [105] J.C. Nault, M. Mallet, C. Pilati, J. Calderaro, P. Bioulac-Sage, C. Laurent, et al. High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions. *Nat Commun*, 4 (2013), p. 2218.
- [106] S.W. Cho, J.W. Marsh, J. Steel, S.E. Holloway, J.T. Heckman, E.R. Ochoa, et al. Surgical management of hepatocellular adenoma: take it or leave it?. *Ann Surg Oncol*, 15 (2008), pp. 2795–2803.
- [107] M.A. Ribeiro Junior, E. Chaib, W.A. Saad, L.A. D'Albuquerque, I. Cecconello. Surgical management of spontaneous ruptured hepatocellular adenoma. *Clinics*, 64 (2009), pp. 775–779.
- [108] S.M. van Aalten, R.A. de Man, J.N. Ijzermans, T. Terkivatan. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br J Surg*, 99 (2012), pp. 911–916.
- [109] M. Bieze, S.S. Phoa, J. Verheij, K.P. van Lienden, T.M. van Gulik. Risk factors for bleeding in hepatocellular adenoma. *Br J Surg*, 101 (2014), pp. 847–855.
- [110] P. Bioulac-Sage, H. Laumonier, G. Couchy, B. Le Bail, A. Sa Cunha, A. Rullier, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology*, 50 (2009), pp. 481–489.
- [111] S.M. van Aalten, M.G. Thomeer, T. Terkivatan, R.S. Dwarkasing, J. Verheij, R.A. de Man, et al. Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification. *Radiology*, 261 (2011), pp. 172–181.
- [112] M.G. Thomeer, F.E. Willemssen, K.K. Biermann, H. El Addouli, R.A. de Man, J.N. Ijzermans, et al. MRI features of inflammatory hepatocellular adenomas on hepatocyte phase imaging with liver-specific contrast agents. *J Magn Reson Imaging*, 39 (2014), pp. 1259–1264.
- [113] O. Farges, N. Ferreira, S. Dokmak, J. Belghiti, P. Bedossa, V. Paradis. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut*, 60 (2011), pp. 85–89.
- [114] T.C. Liu, N. Vachharajani, W.C. Chapman, E.M. Brunt. Noncirrhotic hepatocellular carcinoma: derivation from hepatocellular adenoma? *Clinicopathologic analysis*. *Mod Pathol*, 27 (2014), pp. 420–432.
- [115] O. Bluteau, E. Jeannot, P. Bioulac-Sage, J.M. Marques, J.F. Blanc, H. Bui, et al. Bi-allelic inactivation of TCF1 in hepatic adenomas. *Nat Genet*, 32 (2002), pp. 312–315.
- [116] Y. Bacq, E. Jacquemin, C. Balabaud, E. Jeannot, B. Scotto, S. Branchereau, et al. Familial liver adenomatosis associated with hepatocyte nuclear factor 1alpha inactivation. *Gastroenterology*, 125 (2003), pp. 1470–1475.
- [117] Y. Reznik, T. Dao, R. Coutant, L. Chiche, E. Jeannot, S. Clauin, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene inactivation: cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young (MODY)3 families. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (2004), pp. 1476–1480.
- [118] S. Rebouissou, S. Imbeaud, C. Balabaud, V. Boulanger, J. Bertrand-Michel, F. Terce, et al. HNF1alpha inactivation promotes lipogenesis in human hepatocellular adenoma independently of SREBP-1 and carbohydrate-response element-binding protein (ChREBP) activation. *J Biol Chem*, 282 (2007), pp. 14437–14446.
- [119] J.C. Nault, P. Bioulac-Sage, J. Zucman-Rossi. Hepatocellular benign tumors-from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology*, 144 (2013), pp. 888–902.
- [120] S. Rebouissou, M. Amessou, G. Couchy, K. Poussin, S. Imbeaud, C. Pilati, et al. Frequent in-frame somatic deletions activate gp130 in inflammatory hepatocellular tumours. *Nature*, 457 (2009), pp. 200–204.
- [121] C. Pilati, M. Amessou, M.P. Bihl, C. Balabaud, J.T. Nhieu, V. Paradis, et al. Somatic mutations activating STAT3 in human inflammatory hepatocellular adenomas. *J Exp Med*, 208 (2011), pp. 1359–1366.

- [122] C. Pilati, E. Letouze, J.C. Nault, S. Imbeaud, A. Boulai, J. Calderaro, et al.. Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK-activating mutations and the mechanisms of malignant transformation. *Cancer Cell*, 25 (2014), pp. 428–441.
- [123] Y.W. Chen, Y.M. Jeng, S.H. Yeh, P.J. Chen. P53 gene and Wnt signaling in benign neoplasms: beta-catenin mutations in hepatic adenoma but not in focal nodular hyperplasia. *Hepatology*, 36 (2002), pp. 927–935.
- [124] M. D'Onofrio, S. Crosara, R. De Robertis, S. Canestrini, R.P. Mucelli. Contrast-enhanced ultrasound of focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol*, 205 (2015), pp. W56–W66.
- [125] H. Laumonier, P. Bioulac-Sage, C. Laurent, J. Zucman-Rossi, C. Balabaud, H. Trillaud. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology*, 48 (2008), pp. 808–818.
- [126] M. Ronot, S. Bahrami, J. Calderaro, D.C. Valla, P. Bedossa, J. Belghiti, et al.. Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. *Hepatology*, 53 (2011), pp. 1182–1191.
- [127] S. Agarwal, J.M. Fuentes-Orrago, T. Arnason, J. Misdraji, K.S. Jhaveri, M. Harisinghani, et al.. Inflammatory hepatocellular adenomas can mimic focal nodular hyperplasia on gadoxetic acid-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol*, 203 (2014), pp. W408–W414.
- [128] M. Roux, F. Pigneur, J. Calderaro, L. Baranes, M. Chiaradia, L. Tselikas, et al.. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma: role of the quantitative analysis of gadobenate dimeglumine-enhanced hepatobiliary phase MRI. *J Magn Reson Imaging*, 42 (2015), pp. 1249–1258.
- [129] A. Ba-Ssalamah, C. Antunes, D. Feier, N. Bastati, J.C. Hodge, J. Stift, et al.. Morphologic and Molecular Features of Hepatocellular Adenoma with Gadoxetic Acid-enhanced MR Imaging. *Radiology*, 277 (2015), pp. 104–113.
- [130] D.J. van der Windt, N.F. Kok, S.M. Hussain, P.E. Zondervan, I.P. Alwayn, R.A. de Man, et al.. Case-orientated approach to the management of hepatocellular adenoma. *Br J Surg*, 93 (2006), pp. 1495–1502.
- [131] E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, et al.. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45 (2009), pp. 228–247.
- [132] Y.S. Chun, R.J. Parker, S. Inampudi, E. Ehrenwald, K.P. Batts, L.J. Burgart, et al.. Imaging surveillance of hypervascular liver lesions in non-cirrhotic patients. *J Gastrointest Surg*, 20 (2015), pp. 564–567.
- [133] V.A. Huurman, A.F. Schaapherder. Management of ruptured hepatocellular adenoma. *Dig Surg*, 27 (2010), pp. 56–60.
- [134] J.E. Noels, S.M. van Aalten, D.J. van der Windt, N.F. Kok, R.A. de Man, T. Terkivatan, et al.. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *J Hepatol*, 54 (2011), pp. 553–558.
- [135] E. Lazarus, W.W. Mayo-Smith, M.B. Mainiero, P.K. Spencer. CT in the evaluation of nontraumatic abdominal pain in pregnant women. *Radiology*, 244 (2007), pp. 784–790.
- [136] A. Furlan, D.J. van der Windt, M.A. Nalesnik, B. Sholosh, K.K. Ngan, K.M. Pealer, et al.. Multiple hepatic adenomas associated with liver steatosis at CT and MRI: a case-control study. *AJR Am J Roentgenol*, 191 (2008), pp. 1430–1435.
- [137] R. Vetelainen, D. Erdogan, W. de Graaf, F. ten Kate, P.L. Jansen, D.J. Gouma, et al.. Liver adenomatosis: re-evaluation of aetiology and management. *Liver Int*, 28 (2008), pp. 499–508.
- [138] J.R. Wellen, C.D. Anderson, M. Doyle, S. Shenoy, M. Nadler, Y. Turmelle, et al.. The role of liver transplantation for hepatic adenomatosis in the pediatric population: case report and review of the literature. *Pediatr Transplant*, 14 (2010), pp. E16–E19.
- [139] M. Arvanitaki, M. Adler. Nodular regenerative hyperplasia of the liver. A review of 14 cases. *Hepatogastroenterology*, 48 (2001), pp. 1425–1429.
- [140] J.T. Ames, M.P. Federle, K. Chopra. Distinguishing clinical and imaging features of nodular regenerative hyperplasia and large regenerative nodules of the liver. *Clin Radiol*, 64 (2009), pp. 1190–1195.
- [141] A.H. Dachman, P.R. Ros, Z.D. Goodman, W.W. Olmsted, K.G. Ishak. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: clinical and radiologic observations. *AJR Am J Roentgenol*, 148 (1987), pp. 717–722.
- [142] M. Clouet, I. Boulay, M. Boudiaf, P. Soyer, J. Nemeth, R. Kiselman, et al.. Imaging features of nodular regenerative hyperplasia of the liver mimicking hepatic metastases. *Abdom Imaging*, 24 (1999), pp. 258–261.
- [143] M. Ghabril, R. Vuppalanchi. Drug-induced nodular regenerative hyperplasia. *Semin Liver Dis*, 34 (2014), pp. 240–245.