

# Rastreo e diagnóstico dos nódulos hepáticos

Adélia Simão\*, Amália Pereira\*\*, Jorge Leitão\*\*\*, Orlando Santos\*\*\*\*, Armando Porto\*\*\*\*\*

## Resumo:

*Com a evolução e uso cada vez mais generalizado das técnicas imagiológicas, aumentou a frequência da detecção de nódulos hepáticos.*

*Durante um ano, foi efectuado um estudo de rastreo e diagnóstico deste tipo de lesões em indivíduos pertencentes a um dos seguintes grupos: alcoólicos crónicos com e sem hepatopatia, portadores crónicos do vírus B, portadores crónicos do vírus C, mulheres a tomar contraceptivos, doentes com tumores sólidos extra-hepáticos, indivíduos com nódulos detectados ocasionalmente em ecografia prévia.*

*Os resultados encontrados confirmam a raridade dos tumores benignos hepáticos e a elevada frequência dos tumores malignos secundários. Os hepatocarcinomas existem entre nós, particularmente em homens com cirrose alcoólica ou pós-hepatite B.*

## Abstrat:

*The evolution and increasing use of imaging techniques augmented the frequency of the detection of mass lesions of the liver.*

*A study of screening and diagnosis of those lesions was made during one year, in alcoholics with and without liver disease, chronic hepatitis B infection, chronic hepatitis C infection, wo-*

*men taking oral contraceptives, patients with extra-hepatic solid tumors, incidental evidence of liver mass in ultrasonography.*

*The results confirm the rarity of benign tumors of the liver and the great frequency of hepatic metastases. Hepatocellular carcinoma exists among us, mainly in men with alcoholic or post-hepatitis B cirrhosis.*

## Introdução

A evolução recente das técnicas imagiológicas e o seu uso cada vez mais generalizado, tornou frequente a identificação de nódulos hepáticos. A detecção deste tipo de lesões, permite, em muitos casos, actuar em tempo útil, alterando o curso, potencialmente fatal, de algumas situações. Noutros casos, todavia, as alterações encontradas, não exigem qualquer intervenção terapêutica, mas a sua detecção causa grande preocupação ao doente e motiva, muitas vezes, o pedido e realização de vários outros exames complementares.

São seis os tipos de nódulos que mais frequentemente atingem o fígado, diferindo em termos de patogénese, aspectos macro e microscópicos, manifestações clínicas, tendência para a multiplicidade, história natural, utilidade dos exames de diagnóstico, necessidade e valor do tratamento<sup>1</sup>. Podem ser divididos em dois grupos de lesões: as que são na maioria das vezes achados ocasionais, usualmente sem consequências (quistos, hemangiomas e hiperplasia nodular focal) e as que, podem fazer perigar a vida, cujo curso pode ser alterado pelo tratamento, particularmente se diagnosticadas em fases precoces (adenomas, hepatocarcinomas e metástases).

Vários factores etiológicos têm sido incriminados na génese dos tumores hepáticos. Assim, no caso do hepatocarcinoma, a cirrose, independentemente da sua etiologia, parece ser o principal factor. O risco de desenvolver este tipo de tumor está ainda relacionado com o alcoolismo, a infecção crónica pelo vírus da hepatite B e, provavelmente, também da hepatite C. À luz dos conhecimentos actuais, os indivíduos em maior risco para desenvolver este tipo de tumor são homens, com mais de 40 anos, portadores do vírus B ou de cirrose (alcoólica, pós-hepatite ou hemocromatósica)<sup>2</sup>.

\* Assistente Hospitalar de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC)

\*\* Interna de Especialidade de Medicina Interna do Hospital Distrital de Leiria

\*\*\* Interno de Especialidade de Medicina Interna dos HUC

\*\*\*\* Interno do Internato Geral dos HUC

\*\*\*\*\* Professor Catedrático da Faculdade de Medicina de Coimbra e Director do Serviço de Medicina III dos HUC

O adenoma hepatocelular é um tumor raro, que surge em mulheres, predominantemente entre a 3ª e 4ª décadas de vida. Em Outubro de 1973, Baum et al, descreveram sete casos de adenoma em mulheres a tomar contraceptivos. Desde então, vários outros trabalhos têm sido publicados, relacionando este tipo de tumor com ingestão de estrogénios e com a gravidez<sup>3</sup>. O hemangioma é o tumor benigno hepático mais frequente (0,4 a 7,3 %, nas séries de autópsia)<sup>4</sup>. A sua etiologia é desconhecida, embora alguns autores considerem tratar-se de uma malformação congénita de crescimento lento, sofrendo eventualmente influências hormonais (contraceptivos orais, gravidez)<sup>3</sup>.

Foram objectivos fundamentais deste trabalho:

- Realizar um rastreio das lesões nodulares hepáticas nos principais grupos de risco.
- Efectuar o diagnóstico etiológico dos nódulos encontrados.
- Conhecer a prevalência dos principais tipos de tumores hepáticos na nossa população.

## Material e métodos

Este estudo foi efectuado durante o ano de 1992, nos Hospitais da Universidade de Coimbra e no Hospital Distrital de Leiria, abrangendo indivíduos que acorreram a estas unidades de saúde e pertenciam a um dos seguintes grupos:

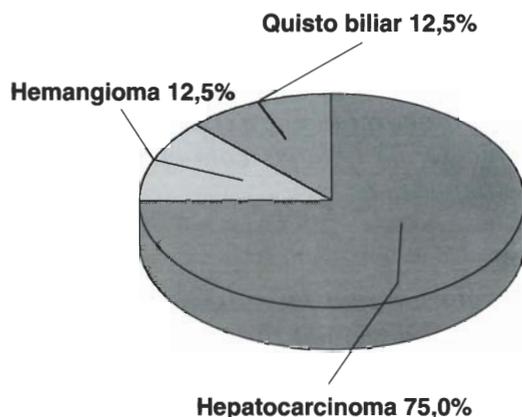
- Alcoólicos crónicos (ingestão superior a 80 g de etanol por dia, durante mais de cinco anos) com e sem hepatopatia. Considerámos não existir hepatopatia quando eram normais as provas de função hepática.

- Portadores crónicos do vírus B.
- Portadores crónicos do vírus C.
- Mulheres a tomar contraceptivos orais.
- Doentes submetidos a estadiamento por tumores sólidos extra-hepáticos .
- Indivíduos que nos foram enviados para estudo, devido a detecção de nódulos hepáticos em ecografia abdominal.

Nestes utentes, após preenchimento de um protocolo pré-estabelecido que incluiu dados como: idade, sexo, antecedentes pessoais relevantes, sinais e sintomas existentes, foi efectuada uma ecografia abdominal (excepto no sub-grupo seleccionado a partir da existência de nódulo em ecografia prévia). Sendo detectados nódulos, o estudo subsequente incluiu a realização de exames complementares orientados pelos aspectos ecográficos e clínicos até ao diagnóstico etiológico da lesão em causa.

## Resultados

Foram incluídos 443 indivíduos (196 M; 247 H) (Quadro 1), com idade média de  $54,5 \pm 16,63$  anos (idades limite: 16-89 anos), tendo sido detectados nódulos hepáticos por ecografia em 65 casos (29 M; 36 H), correspondendo a 14,7 % dos utentes estuda-



**GRÁFICO 1** – Etiologia dos nódulos hepáticos nos doentes com hepatopatia alcoólica

<b>Quadro 1</b>			
<b>Indivíduos incluídos no estudo, por grupos de risco e sexo</b>			
Grupo de Risco	Sexo		Total
	H	M	
Hepatopatia alcoólica crónica	108	57	165
Alcoolismo sem hepatopatia	32	9	41
Hepatite B crónica	19	4	23
Hepatite B + C	6	-	6
Hepatite C crónica	13	8	21
Mulheres a tomar contraceptivos orais	-	59	59
Tumores sólidos extra-hepáticos	63	47	110
Nódulo hepático detectado casualmente	6	12	18
<b>Total</b>	<b>247</b>	<b>196</b>	<b>443</b>

<b>Quadro 2</b>		
<b>Alterações histológicas hepáticas nos doentes com hepatopatia alcoólica</b>		
Alterações histológicas hepáticas	N.º de Doentes	Nódulos Hepáticos
Cirrose hepática	149	8
Esteatose com fibrose	13	-
Hepatite alc. com fibrose	3	-

dos. A idade média dos indivíduos com nódulos era de  $62,6 \pm 13,35$  anos (idades limite: 26-89 anos).

No grupo de doentes com hepatopatia alcoólica crónica (Quadro 2), constituído por 165 indivíduos (57 M; 108 H), com idade média de  $58,33 \pm 12,26$  anos (idades limite 25-82 anos), foram detectados por ecografia 8 nódulos hepáticos. Após investigação complementar apurou-se a existência de carcinoma hepatocelular em seis destes doentes (3,6%), hemangioma num caso e quisto biliar simples noutro (Gráfico 1).

Cinco doentes deste grupo (3 %) eram portadores crónicos do vírus B e outros cinco (3%) do vírus C, mas nos casos de carcinoma hepatocelular, a serologia era negativa para estes vírus.

A idade média dos doentes com hepatocarcinoma era de  $64 \pm 7,89$  anos, eram todos do sexo masculino e tinham cirrose hepática, histologicamente documentada. Clinicamente havia estigmas de hepatopatia crónica em todos os casos, ascite também em todos eles, emagrecimento em 4, icterícia em 2, hepatomegalia em 2, esplenomegalia em 2 e queixas de dor abdominal num caso.

Na TAC abdominal as lesões eram múltiplas em 3 dos 6 doentes e a punção biópsia das lesões foi feita por TAC em 3 doentes e por ecografia nos outros 3.

Foram identificados 41 doentes (9 M; 32 H) com alcoolismo crónico, sendo a idade média de  $45,59 \pm 14,32$  anos (idades limite: 21 - 75 anos). Um doente era também portador do vírus B e dois, do vírus da hepatite C. Neste grupo foi detectado apenas um nódulo por ecografia abdominal, muito sugestivo de corresponder a um hemangioma, numa mulher de 62 anos, assintomática.

Foram incluídos 23 indivíduos com infecção crónica pelo vírus B (4 M; 19 H), sendo as alterações histológicas: cirrose pós-hepatite em 5 casos, hepatite crónica activa em 6 e hepatite crónica persistente em 7. Em 11 doentes não foi feita biópsia hepática.

A idade média deste grupo era de  $51 \pm 18,5$  anos (idades limite: 16-88 anos) e foram detectados nódulos hepáticos em 4 indivíduos (17,4 %): 1 colangiocarcinoma e 3 hepatocarcinomas (Gráfico 2). Estes 4 doentes eram do sexo masculino, 3 deles referiam emagrecimento e no exame objectivo observou-se icterícia e hepatomegalia em todos eles, ascite em 2 e outros estigmas de hepatopatia crónica num. A TAC abdominal revelou nódulos múltiplos em 3 dos 4 casos e a punção biópsia foi guiada por TAC em todos os doentes. As alterações histológicas hepáticas eram de cirrose.

Dos 21 indivíduos com infecção crónica pelo vírus C (8 M; 13 H) com idade média de  $50 + 14,3$  anos (idades limite: 20-80 anos), nenhum apresentava nódulos hepáticos na ecografia abdominal.

Em 6 doentes coexistiam infecção crónica pelos vírus B e C. Eram todos do sexo masculino, tinham idade média de  $39,5 \pm 8,2$  anos (idades limite: 30-53) e em nenhum caso havia nódulos hepáticos.

Foram incluídas neste estudo 59 mulheres que tomavam contraceptivos orais, há menos de 5 anos (20 casos), entre 5 a 10 anos (25 casos) e há mais de 10 anos (14 casos), com idade média de  $32,3 \pm 7,84$  anos (idades limite: 18-46 anos). As ecografias realizadas revelaram um nódulo hepático num caso — hemangioma, numa mulher de 38 anos, assintomática.

O grupo de doentes submetido a estadiamento por tumor maligno sólido, de localização extra-hepática, englobou 110 indivíduos (47 M; 63 H), sendo a idade média de  $65,5 + 13,5$  anos (idades limite: 28-89).

Foram detectados nódulos hepáticos em 34 casos (30,9 %), correspondendo todos a metástases (Quadro 3).

<b>Quadro 3</b>				
<b>Tumores malignos e lesões nodulares hepáticas (metástases)</b>				
Tumor maligno			Metástases	
Localização	N.º Doentes	Dist. por Sexos	N.º de Casos	%
Próstata	12	12H	3	25 %
Recto	9	3M; 6H	6 (2M; 4H)	66,7 %
Cólon	17	5M; 12H	7 (3M; 4H)	41,2 %
Estômago	18	9M; 9H	8 (4M; 4H)	44,4 %
Rim	2	2H	1H	50 %
Pulmão	12	6M; 6H	2 (1M; 1H)	16,7 %
Útero	6	6M	1M	16,7 %
Bexiga	12	3M; 9H	2 (1M; 1H)	16,7 %
Mama	4	4M	2M	50 %
Vesícula Biliar	1	1M	1M	
Pâncreas	7	6M; 1H	0	
Tiróide	2	2M	0	
Pele (Esp. Cel.)	1	1H	1H	
Outros	7	2M; 5H	0	

Estudámos ainda 18 indivíduos (12 M; 6 H), enviados para esclarecimento etiológico de lesões nodulares hepáticas, detectadas em ecografia, previamente realizada. A idade média deste grupo era  $59,8 \pm 12$  anos (idades limite: 26-73 anos), sendo os diagnósticos: metástases hepáticas (8 casos) hemangioma (5 casos), carcinoma hepatocelular (2 casos), colangiocarcinoma hepático (1 caso), quisto biliar simples (1 caso) quisto parasitário (1 caso) (Gráfico 3).

As metástases eram devidas a: melanoma (1 caso), adenocarcinoma do cólon (1 caso), carcinoma do pâncreas (1 caso), carcinoma da próstata (1 caso), carcinoma gástrico (1 caso); em 2 casos não foi possível a identificação do tumor primitivo.

Os hemangiomas foram detectados em 3 homens e 2 mulheres, todos assintomáticos e com idades compreendidas entre os 43 e os 70 anos.

Os carcinomas hepatocelulares surgiram em 2 mulheres de 68 e 72 anos, com marcadores negativos para os vírus B e C e sem hábitos alcoólicos, ambas assintomáticas e com nódulos múltiplos na TAC. A biópsia foi guiada por TAC.

O colangiocarcinoma hepático surgiu numa mulher de 62 anos, assintomática, com hepato e esplenomegalia. A TAC revelava nódulos múltiplos e a biópsia foi guiada por TAC.

## Discussão e conclusões

Dos 65 casos de nódulos hepáticos por nós detectados cerca de metade eram devidos a metástases hepáticas.

O carcinoma hepatocelular foi diagnosticado em 11 doentes, 6 dos quais com cirrose hepática de etiologia alcoólica, 3 com cirrose pós-hepatite B e 2 aparentemente sem factores de risco para este tipo de tumor. Os 9 casos secundários a cirrose surgiram em indivíduos do sexo masculino e os outros 2 no sexo feminino. Estes achados estão de acordo com o que é habitualmente descrito na literatura, sendo referida uma prevalência de cirrose nos casos de carcinoma hepatocelular entre 60 a 90 %<sup>5,6</sup> e uma predilecção franca pelo sexo masculino<sup>7</sup>. Nos nossos doentes com cirrose hepática etílica, o carcinoma hepatocelular surgiu em 4,02% dos casos, incidência que é semelhante à encontrada num outro estudo, efectuado também no Serviço de Medicina III dos HUC (5,2%)<sup>8</sup>. Num estudo prospectivo recente, realizado em França, a incidência anual de carcino-

ma hepatocelular em doentes com cirrose hepática foi de 5,8%<sup>9</sup>.

A infecção crónica pelo vírus da hepatite B está estreitamente ligada ao desenvolvimento do carcinoma hepatocelular, sendo responsável pela maioria destes tumores, em certas áreas geográficas em que a percentagem de indivíduos infectados por este vírus é muito alta<sup>10,11</sup>. No nosso estudo foram detectados 3 carcinomas hepatocelulares em 23 indivíduos com infecção crónica pelo vírus B.

O risco de aparecimento de carcinoma hepatocelular nos portadores do vírus C parece ser similar ao do vírus B, pelo menos a avaliar pelos trabalhos mais recentes, sobre esta matéria<sup>10,11,12,13</sup>.

Os dados obtidos neste nosso trabalho sugerem ter o vírus B uma maior relação com o aparecimento de tumor maligno hepático do que o vírus C.

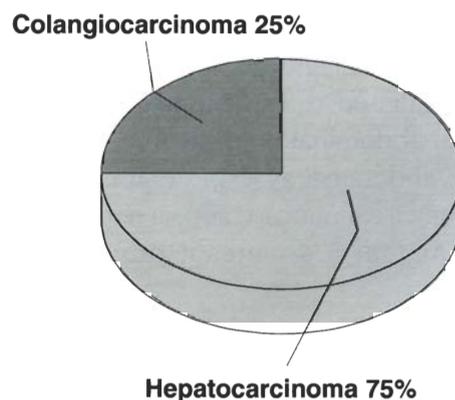


GRÁFICO 2 – Etiologia dos nódulos hepáticos nos indivíduos com hepatite B crónica

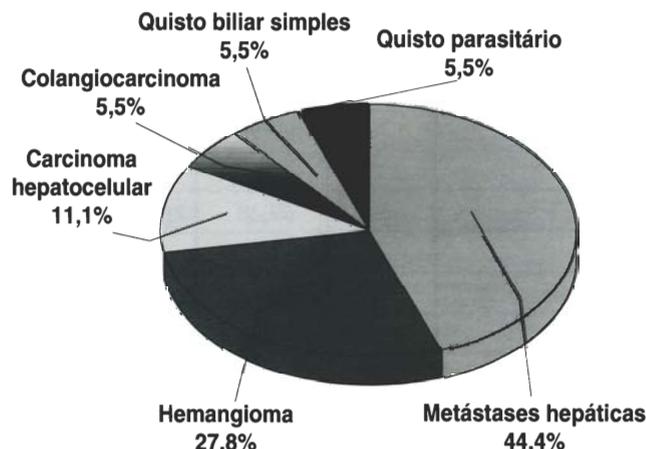


GRÁFICO 3 – Etiologia dos nódulos hepáticos detectados ocasionalmente em ecografia

O hemangioma hepático foi o tumor benigno mais frequentemente diagnosticado (7 casos). No grupo de mulheres a tomar contraceptivos, não foi detectado nenhum caso de adenoma, confirmando a raridade deste tumor, mesmo naquele que é considerado o maior grupo de risco.

A elevada percentagem de casos em que foram detectadas metástases hepáticas (30,9%), em particular nos tumores digestivos, indica uma grande tendência para estes tumores metastizarem para aquele órgão, mas também um diagnóstico tardio do tumor primitivo.

Os dados encontrados confirmam a raridade dos tumores benignos hepáticos e a elevada frequência de tumores malignos secundários.

Os tumores malignos primários existem em número apreciável na nossa população, particularmente em homens com cirrose, alcoólica ou pós-hepatite B. O prognóstico, actualmente tão sombrio, deste tipo de neoplasias, apenas poderá ser melhorado através do rastreio sistemático destes indivíduos, que deverá incluir uma ecografia abdominal e o doseamento da alfa-fetoproteína sérica de 6 em 6 meses.

## Bibliografia

- 1 - Adson M A. Mass lesions of the liver. Mayo Clin Proc 1986; 61: 362-368
- 2 - Dumas O, Barthélémy C, Audigier J C. Faut-il dépister les carcinomes hépatocellulaires sur cirrhose? Gastroenterol Clin Biol 1990; 14: 715-726
- 3 - Ishak K G, Rabin L K. Benign tumors of the liver. Med Clin North Am 1975; 59: 995- 1013
- 4 - Bili H, Foll Y, Boyer B, Abgrall J. Le diagnostic d' une image hyper-échogène hépatique en 1990. Ann Gastroenterol Hepatol 1990; 26: n° 5: 203-208
- 5 - Johnson P J, Williams R. Cirrhosis and the aetiology of hepatocellular carcinoma. J Hepato 1987; 14: 140-147
- 6 - Kew M C, Popper H. Relationship between hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Semin Liver Dis 1984; 2: 136-146
- 7 - Sherlock S. Hepatic tumors. Diseases of the liver and biliary system. Blackwel Scientific Publication 8 Th Ed. 1989.
- 8 - Leitão J, Feio M, Sá I et al. Carcinoma hepatocelular e doença hepática alcoólica: Incidência, relações, gravidade. Arq Hepato-Gastroenterol Port 2 1993; (2): 51-55
- 9 - Pateron D, Ganna N, Trinchet J et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in caucasian patients with cirrhosis. J Hepatol 1994; 20: 65-71
- 10 - Smith S C, Paauw D S. Hepatocellular carcinoma. Identifying and screening population at increased risk. Postgraduate Medicine 1993; 94 (8): 71-74
- 11 - Liang J T, Jeffers L J, Reddy R K et al. Viral pathogenesis of hepatocellular carcinoma in the United States. Hepatology 1993; 18: 1326-1333
- 12 - Kaklamani E, Trichopoulos D, Tzonou A et al. Hepatitis B and C viruses and their interaction in the origin of hepatocellular carcinoma. JAMA 1991; 265 (15): 1974-1976
- 13 - Simonetti G R, Cammà C, Fiorello F et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Ann Intern Med 1992; 116: 97-102

*Trabalho subsidiado pela Comissão de Fomento da Investigação em Cuidados de Saúde do Ministério da Saúde*