

TÍTULO

ASPECTOS ATÍPICOS DE HIPERPLASIA NODULAR FOCAL EM RM: CORRELAÇÃO RADIOLOGICO - PATOLOGICA

AUTORES: F Ferlicot Sophie; et al.

INSTITUIÇÃO: Serviços de Anatomia Patologica, Imagiologia e Cirurgia – Hospital Henri Mondor – Créteil - França

REVISTA: AJR: 182, Maio de 2004

INTRODUÇÃO

A Hiperplasia Nodular Focal (*HNF*) é uma lesão tumoral benigna que provavelmente reflecte uma resposta hiperplásica do fígado a um aumento do fluxo sanguíneo relacionado com uma malformação arterial pré-existente.

O padrão histológico característico consiste numa área fibrosa central/periférica com septos radiantes que contêm malformações vasculares e proliferação de ductos biliares.

Os achados clínicos e laboratoriais são geralmente normais podendo haver uma ligeira elevação da GGT.

Dado que não existe risco hemorrágico, nem de transformação maligna a ressecção cirúrgica não está indicada, o que implica a necessidade de estabelecer um diagnóstico preciso através de métodos não invasivos.

A RM tem uma sensibilidade de 70 % e especificidade de 98 % no diagnóstico de HNF.

Nos casos em que os aspectos em RM não são característicos, e podem levantar dificuldades diagnósticas com outras lesões tumorais hepáticas que implicam ressecção cirúrgica (*ex. adenoma > 4 cm, CHC*), deve obter-se comprovação histológica do diagnóstico.

O objectivo do estudo foi o determinar os aspectos atípicos da HNF em RM e correlacioná-los com os achados anátomo-patológicos.

MATERIAL E MÉTODOS

PACIENTES

Entre 1995 e 1999 foi efectuado o diagnóstico de HNF em 116 doentes, sem doença hepática crónica.

90 doentes (77,6 %) preenchiam os 6 critérios de HNF em RM e nenhum efectuou biopsia.

Nos restantes 26 (22,4 %) que incluíam 22 mulheres e 4 homens (16-62 A, média 40 anos) os aspectos em RM eram atípicos e o diagnóstico foi estabelecido através de ressecção cirúrgica ($n = 16$) ou por biopsia cirúrgica ($n = 11$) através de laparoscopia (agulha 14 G).

Foram realizados estudo anátomo-patológico e correlação com os aspectos imagiológicos (RM) em 27 lesões dado que 1 dos doentes era portador de 2 lesões.

TÉCNICA

Todos os exames foram realizados num aparelho de alto campo (1,5 T) (Magnetom SP 3, Siemens).

O protocolo incluía obtenção de imagens no plano axial numa sequência de eco de spin ponderada em T1 (TR/TE, <500/15) e T2 (2,200/90), com cortes contíguos de 8 mm de espessura abrangendo todo o fígado.

Após injeção manual de contraste paramagnético (gadolínico), eram obtidas imagens numa sequência de eco de gradiente ponderada em T1, com início na área da lesão (scan delay 2 – 40 segundos). Finalmente, 4 minutos após o bolus de contraste eram obtidas imagens tardias numa sequência de eco de spin ponderada em T1 usando os mesmos parâmetros do estudo antes do contraste.

Para várias lesões que mostravam hipersinal em T1, era ainda realizada uma sequência com supressão do sinal da gordura.

ANÁLISE DAS IMAGENS

Os exames foram revistos retrospectivamente por 2 radiologistas com experiência na área da hepatologia, sem conhecimento do diagnóstico histológico.

Os 6 critérios considerados típicos de hiperplasia nodular focal foram:

1. Iso/hipossinal T1 e iso/discreto hipersinal T2;
2. Estrutura homogénea;
3. Presença de área central hiperintensa T2;
4. Realce intenso em fase arterial após administração de contraste paramagnético;
5. Retenção tardia do contraste na zona de cicatriz central T1;
6. Ausência de cápsula periférica nas várias ponderações.

Os 90 doentes com HNF típicas em RM preenchiam todos os 6 critérios.

PATOLOGIA

O estudo anatomo-patológico foi efectuado por 2 patologistas e as características macroscópicas notadas foram: número, tamanho, forma, cor, lobulação, presença ou ausência de área central de fibrose, hemorragia e necrose.

No estudo histológico as características a ter em conta foram: presença ou ausência de fibrose (i.e, área central de fibrose/septos fibróticos) lesões vasculares (i.e, anomalias arteriais/venosas, dilatação sinusoidal, áreas de hemorragia) infiltrado inflamatório, proliferação de ductos biliares, alterações hepatocelulares (i. e, atipia citológica, inclusões citoplasmáticas, esteatose) e acumulação de pigmentos.

O diagnóstico de HNF típica foi feito quando estavam presentes as seguintes características:

- Presença de nódulos hiperplásicos formados por hepatócitos normais, separados por septos fibrosos contendo estruturas vasculares anómalas;
- Proliferação de ductos biliares;
- Infiltrados inflamatórios.

As lesões eram consideradas atípicas quando o conjunto destes 3 critérios não estavam presentes.

Outros achados menos comuns (*i. e esteatose, hemorragia, dilatação sinusoidal, necrose e acumulação de pigmentos*) foram registados e quantificados (*baixo, moderado, alto grau*).

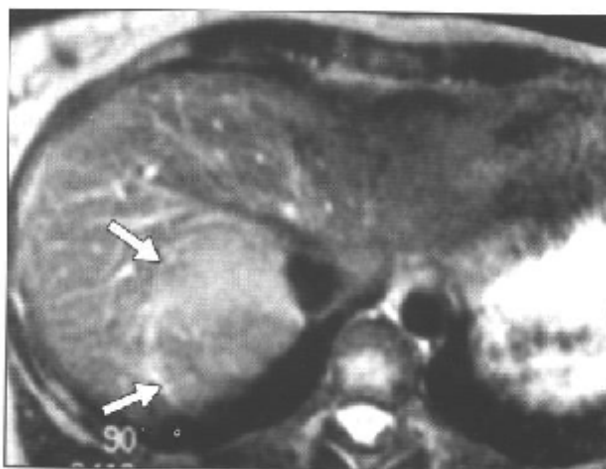
RESULTADOS

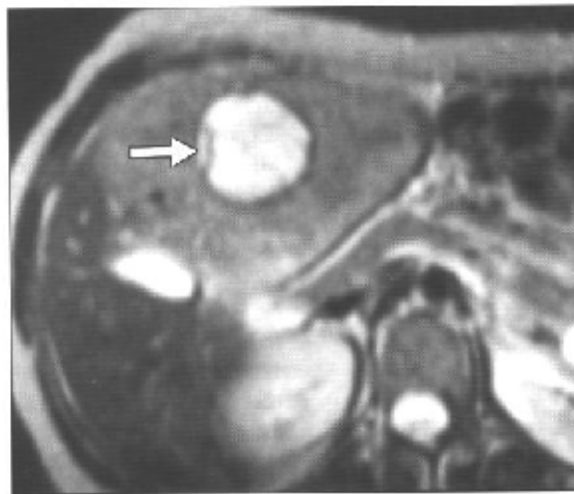
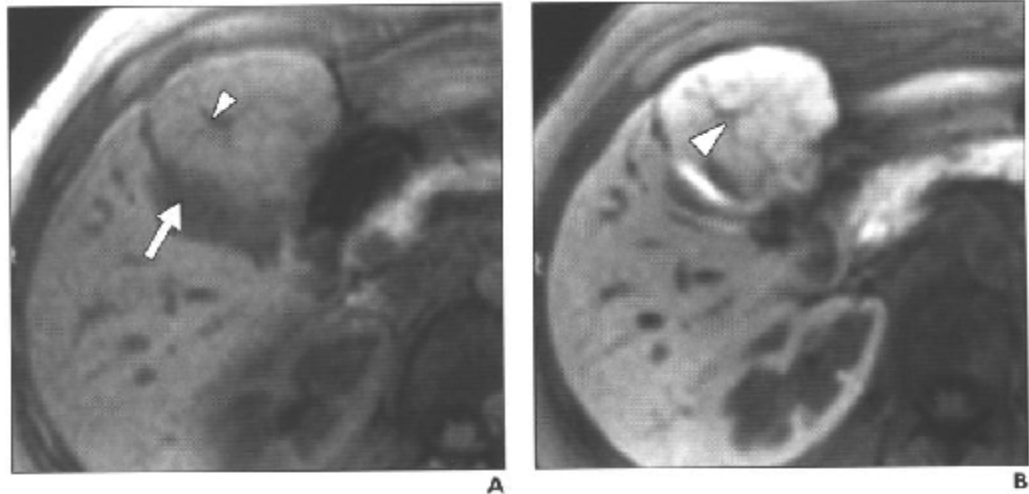
ASPECTOS EM RM

Das 27 lesões cujo aspecto imagiológico não era característico, houve mais do que um aspecto atípico em 10 casos.

8 lesões não mostravam cicatriz central em T2, nem em ambas as ponderações T1 antes e após administração de contraste (*fig. 1*). Em 4 outras lesões, a cicatriz central mostrava aspectos atípicos, sendo hipointensa T2 ($n = 1$), permanecendo hipointensa após contraste ($n = 2$) (*fig. 2*), ou sendo visível apenas antes da administração do contraste ($n = 1$).

8 formações tinham intensidade de sinal heterogéneo em T1 e T2 (*fig. 1 – 3*) e 7 tinham hipersinal em T1 comparativamente ao parênquima hepático adjacente.





O diâmetro das 16 HNF ressecadas cirurgicamente variou entre 1,5 – 14 cm (média 7 cm), tendo duas destas lesões dimensões <3 cm.

As dimensões em RM das 11 HNF não ressecadas variaram 2 - 4 cm (média 3,3 cm), duas das quais tinham menos de 3 cm.

Outros achados atípicos observados incluíram hipointensidade em T2, ausência de realce ou realce heterogêneo, presença de 1 halo periférico simulando uma cápsula ou área hipointensa em T1 e T2, aumento de tamanho em 2 exames sucessivos e dilatação de ductos biliares intrahepáticos.

RESULTADOS ANATOMOPATOLOGICOS

Ao estudo macroscópico das 16 HNF que foram submetidas a tratamento cirúrgico, 3 mostravam áreas de hemorragia.

Do total das HNF submetidas a exame histológico (27), 14 (52 %) tinham padrões histológicos típicos. As restantes 13 (48 %), apresentavam 1 ou mais dos seguintes aspectos considerados atípicos: ausência de cicatriz fibrosa central/septos de fibrose ($n = 5$), ausência de vasos anómalos ($n = 7$) e ausência de proliferação de ductos biliares ($n = 3$).

Das 27 lesões, 18 (67 %) exibiam dilatação sinusoidal – 5 em baixo grau, 7 em grau moderado e 6 em grau elevado. 10 (37 %) continham áreas hemorrágicas de baixo grau em 3, grau moderado em 4 e elevado em 3. Esteatose estava presente em 23 lesões (85 %) – baixo grau em 13, grau moderado em 9 e elevado em 1.

Outros achados incluíam acumulação de ferro ($n = 10$) e cobre ($n = 12$) e presença de áreas de hepatocitos atípicos ($n = 4$).

CORRELAÇÃO RADIOLOGICO PATOLOGICO

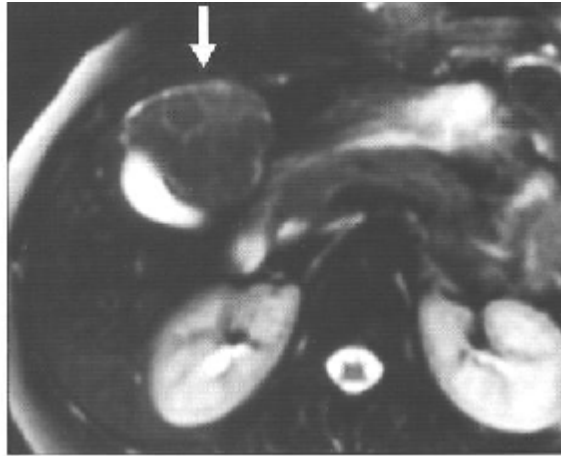
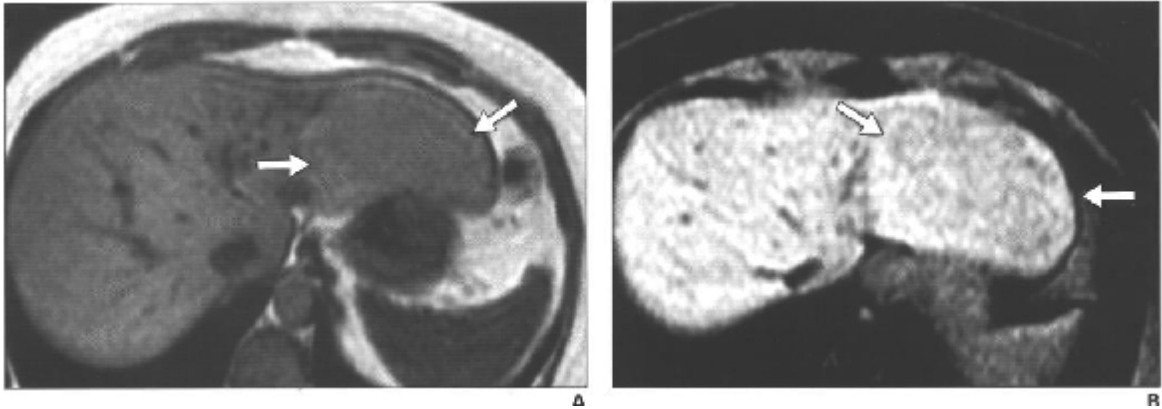
Em 2 das 8 lesões sem cicatriz central visível em RM, não se observaram septos fibrosos. Nos 5 doentes em que as HNF apresentavam cicatriz central com características atípicas, 2 não tinham septos fibrosos, 2 tinham fibrose com vasos anómalos e 1 fibrose com vasos normais. Num doente a zona central da fibrose observada em RM não se encontrou na amostra obtida por biópsia.

Das lesões que se mostravam heterogéneas (8) em ambas as ponderações T1 e T2, 7 mostravam dilatação sinusoidal que se associava a hemorragia em 6 casos; em 3 casos a dilatação dos sinusóides era marcada. Em 6 destas 8 lesões foi demonstrada presença de esteatose.

Das 7 HNF que mostrarm hipersinal em T1, 6 apresentavam dilatação sinusoidal e havia áreas hemorrágicas em 3; 6 destas lesões apresentavam esteatose, associando-se a dilatação dos sinusóides ou hemorragia em 5.

Na ponderação T1 com supressão do sinal da gordura, 4 HNF ficaram hipointensas, enquanto 1 permaneceu hiperintensa (*fig. 4*). O estudo AP demonstrou acumulação de gordura nos hepatocitos nas 4 lesões que se tornaram hipointensas. Na lesão que permaneceu hiperintensa, esteatose em grau moderado estava associada a dilatação dos sinusóides e áreas de hemorragias acentuadas.

Em apenas num caso (*fig. 5*) a RM demonstrou a presença de 1 halo de hipersinal em T2 e hipossinal em T1, sugerindo a presença de uma pseudocápsula, produzida por edema ou compressão de parênquima hepático. Neste caso, o exame histológico mostrou apenas haver compressão do parênquima hepático adjacente à lesão.



DISCUSSÃO

Várias variantes morfológicas da HNF (20 % dos casos) têm sido descritas:

- Variante telangiectásica,
- Variante mista hiperplásica e adenomatosa,
- Lesões com atipia celular

Nesta série, 5 das 13 lesões histologicamente atípicas não tinham zona de fibrose central/septos fibrosos e apresentavam aspectos microscópicos mimetizando adenoma. Presença de vasos anómalos e proliferação mínima de ductos biliares foram os 2 factos a favor de HNF em 3 casos. O diagnóstico foi mais difícil num caso sem proliferação biliar e noutro sem vasos anómalos e mínimaproliferação de ductos biliares. Este último padrão é consistente com a forma hiperplásica e adenomatosa de HNF.

A prevalência de aspectos típicos em RM varia entre 8 % - 63 %.

Ausência de cicatriz central em RM não é raro. Neste estudo, 8 (30 %) das 27 lesões atípicas (i.e, 4 % das 186 HNF diagnosticadas nos 116 pacientes durante o período do estudo), não tinham cicatriz central e 2 destas não tinham áreas de fibrose no estudo AP. Estes achados são semelhantes aos descritos na literatura. O diagnóstico imagiológico de HNF de reduzidas dimensões (< 3 cm) torna-se difícil, principalmente devido à ausência de cicatriz central. Apesar disso, em doentes sem suspeita clínica de malignidade, uma estratégia razoável poderá passar pela monitorização destas lesões, sem recurso a biopsia, desde que estas preencham todos os outros critérios de diagnóstico.

2% – 66 % das HNF são heterogéneas em RM. Neste estudo, 8 (30 %) do total de lesões eram heterogéneas em T2. Deve salientar-se que esta característica surge também em tumores hepáticos malignos como CHC, colangiocarcinoma ou hepatoblastoma e pode ser observada no adenoma hepatocelular. È por isso mandatória a confirmação histológica neste tipo de lesões.

O hipersinal em T1 é geralmente atribuído a esteatose, dilatação sinusoidal, áreas hemorrágicas ou acumulação de cobre. Estes resultados, confirmam que a esteatose é comum na HNF. Acentuada ectasia sinusoidal, com áreas hemorrágicas são ocasionalmente vistas, especialmente nas variantes telangiectásicas. Das 27 HNF, 7 (26 %) eram hiperintensas em T1 comparativamente ao parênquima hepático adjacente. Todas as 7 lesões mostravam pelo menos 1 dos seguintes aspectos histológicos: dilatação sinusoidal, zona hemorrágica, esteatose e acumulação de cobre.

Embora o hipersinal em T1 tenha sido descrito em mais de metade dos adenomas hepatocelulares, os outros aspectos de HNF não estão presentes.

Esta correlação radiológico-patológica deve ser interpretada à luz de algumas limitações presentes no estudo. A primeira é a de que desde 95 – 99 os protocolos para aquisição de imagens têm sofrido alterações, contudo, os critérios de diagnósticos da HNF permanecem os mesmos. Estudos recentes mostram também que a TC helicoidal pode ser útil no diagnóstico de HNF.

Em 11 das 27 HNF o diagnóstico histológico foi feito com base em biopsias usando uma agulha 14 G. Em teoria, outra lesão pode ter escapado neste procedimento, o que é contudo pouco provável, dado que a biopsia foi efectuada sob controlo ecográfico e seguindo os critérios estabelecidos.

Dado que os aspectos atípicos foram encontrados mais frequentemente em doentes que foram submetidos a biópsia por agulha, é possível que um erro de amostragem tenha contribuído para a atípica encontrada.

Por outro lado, lesões histologicamente características podem parecer atípicas em RM; nestes casos o estudo dinâmico após administração de gadolínio e o uso de contrastes hepatoespecíficos podem ser úteis para o diagnóstico.

Este estudo sugere que pode ser praticado um tratamento conservador em doentes com lesões hepáticas com hipersinal em T1, mas que preencham todos os outros critérios de HNF (3 lesões neste estudo).

Lesões de dimensões < 3 cm e sem cicatriz central em RM, mas que tenham todas as outras características de HNF típica (2 lesões neste estudo) podem ser monitorizadas através de exames seriados (RM anual até 3 anos).

Contudo, em lesões de maiores dimensões (> 3 cm) sem cicatriz central e em lesões heterogéneas, a confirmação histológica é mandatória a fim de excluir outros diagnósticos.

Conclusões:

- 1. A Hiperplasia Nodular Focal (HNF) é uma lesão tumoral benigna, que dado não apresentar risco hemorrágico, nem de transformação maligna, não tem indicação cirúrgica, o que realça a necessidade de estabelecer um diagnóstico preciso através de métodos não invasivos.**
- 2. A RM tem elevada sensibilidade (70%) e especificidade (98%) no diagnóstico da HNF**
- 3. Os aspectos típicos em RM são:**
 - a. Iso/hipossinal T1 e iso/discreto hipersinal T2;**
 - b. Estrutura homogénea;**
 - c. Presença de área central hiperintensa T2;**
 - d. Realce intenso em fase arterial após administração de contraste paramagnético;**
 - e. Retenção tardia do contraste na zona de cicatriz central T1;**
 - f. Ausência de cápsula periférica nas várias ponderações.**
- 4. Os aspectos atípicos mais frequentes incluem ausência ou cicatriz central com características atípicas; intensidade de sinal heterogénea em T1 e T2; hipersinal em T1.**
- 5. Pode ser feito o diagnóstico de HNF em lesões com hipersinal em T1 e sem cicatriz central com dimensões < 3 cm, mas que tenham todas as outras características de HNF típica em RM**
- 6. Lesões de maiores dimensões (> 3 cm) sem cicatriz central e em lesões heterogéneas, a confirmação histológica é mandatória a fim de excluir outros diagnósticos.**

Olga Vaz, 2004/06/03