

EBE CHRISTIE DE OLIVEIRA

Grandes nódulos hepatocelulares benignos em fígados cirróticos por bloqueio crônico do efluxo venoso: confusão diagnóstica com carcinoma hepatocelular.

CAMPINAS, 2011



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

**Grandes nódulos hepatocelulares benignos em fígados cirróticos por
bloqueio crônico do efluxo venoso: confusão diagnóstica com carcinoma
hepatocelular.**

Ebe Christie de Oliveira

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campinas - Unicamp, para obtenção de título de
Mestre em Ciências Médicas, área concentração em Anatomia Patológica. Sob orientação
da Profa. Dra. Cecília Amélia Fazzio Escanhoela*

CAMPINAS, 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

Ol4g

Oliveira, Ebe Christie de, 1973 -
Grandes nódulos hepatocelulares benignos em
figados cirróticos por bloqueio crônico de efluxo venoso:
confusão diagnóstica com carcinoma hepatocelular. /
Ebe Christie de Oliveira. -- Campinas, SP : [s.n.], 2011.

Orientador : Cecília Amélia Fazzio Escanhoela
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Síndrome de Budd-Chiari. 2. Cirrose hepática. 3.
Carcinoma. I. Escanhoela, Cecília Amélia Fazzio. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Large benign hepatocellular nodules in cirrhosis due to chronic
venous outflow obstruction: diagnostic confusion with hepatocellular carcinoma

Palavra-chave em inglês:

Budd-chiari syndrome

Liver cirrhosis

Carcinoma

Área de Concentração: Anatomia Patológica

Titulação: Mestre em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Cecília Amélia Fazzio Escanhoela [Orientador]

José Luiz Braga de Aquino

Raquel Silveira Bello Stucchi

Data da defesa: 29-08-2011

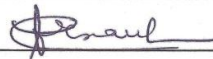
Programa de Pós-Graduação: Faculdade de Ciências Médicas

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado
Ebe Christie de Oliveira

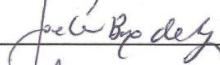
Orientadora: Profa. Dra. Cecília Amélia Fazzio Escanhoela

Membros:

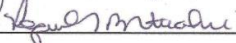
1. Profa. Dra. Cecília Amélia Fazzio Escanhoela -



2. Prof. Dr. José Luiz Braga de Aquino -



3. Profa. Dra. Raquel Silveira Bello Stucchi -



Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 29/08/2011

Dedicatória

***Ao meu esposo Vanderlei Segatelli por seu amor, dedicação e
companheirismo.***

***À minha família que sempre acreditou em mim e me incentivou para que eu
alcançasse meus objetivos.***

Agradecimentos

***À Prof. Dra. Ilka F.S. Boin pelo crédito e estímulo
dados a este trabalho, que em muito contribuíram para que ele
chegasse até aqui.***

***Aos funcionários do Departamento de Patologia, em especial à funcionária
Maria do Carmo, sempre prestativa e paciente.***

Agradecimento especial

***À Prof. Dra. Cecilia Amelia Fazzio Escanhoela, pela paciência, pela confiança
e acima de tudo, pela amizade.***

RESUMO

RESUMO

Síndrome Budd-Chiari em fase de cirrose é indicação de transplante hepático. Nesta fase da doença é frequente o achado de grandes nódulos hepatocelulares benignos, de etiologia incerta, que podem ser confundidos com carcinoma hepatocelular. Atualmente, pacientes com indicação de transplante hepático são classificados de acordo com os critérios de gravidade MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) e, quando portadores de carcinoma hepatocelular, segundo critérios de Barcelona/Milão, integram o grupo das situações especiais e ganham 20 pontos adicionais. Sendo assim, o diagnóstico incorreto de carcinoma hepatocelular pode colocar pacientes em situação privilegiada na lista de espera para transplante hepático. Neste trabalho, relatamos casos de três pacientes portadores de síndrome de Budd-Chiari em fase de cirrose, submetidos a transplante hepático e que exibiam grandes nódulos hepatocelulares benignos ao exame do explante, sendo que em dois pacientes tais nódulos foram inicialmente diagnosticados como carcinoma hepatocelular. Avaliamos os aspectos morfológicos destas lesões e consideramos seus diagnósticos diferenciais mais importantes. Mediante estes casos, concluímos que é fundamental o reconhecimento destas lesões benignas, de modo a evitar erros diagnósticos e proceder à correta seleção de candidatos a transplante hepático.

ABSTRACT

ABSTRACT

Budd-Chiari syndrome in patients progressing to cirrhosis is an indication for liver transplantation. At this stage of disease, it is common to find large benign hepatocellular nodules of undetermined etiology that may be confused with hepatocellular carcinoma. Patients with indication for liver transplant are currently classified according to the MELD (Model for End-Stage Liver Disease) severity score. When they fit Barcelona/Milan eligibility criteria for hepatocellular carcinoma, they receive 20 extra points. Thus, misdiagnosis of hepatocellular carcinoma could determine a privileged position on the patient waiting list. In this study, we reported three Budd-Chiari syndrome cases of cirrhotic patients undergoing liver transplantation, in which the pathologic results of the liver explant showed large benign hepatocellular nodules. In two of these patients, such nodules were initially diagnosed as hepatocellular carcinoma. We evaluated morphological aspects of these lesions and considered the most important differential diagnosis. In conclusion, it is fundamental to recognize these benign lesions so as to avoid misdiagnosis, proceeding with the proper selection of candidates for liver transplantation.

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

SBC: síndrome de Budd-Chiari

BEV: bloqueio do efluxo venoso

TIPS: *shunt* porto-sistêmico intra-hepático transjugular

TC: tomografia computadorizada

RM: ressonância magnética

HSP70: *heat shock protein 70*

CHC: carcinoma hepatocelular

SUMÁRIO

	<i>Página</i>
1- INTRODUÇÃO	17
1.1- Síndrome de Budd-Chiari	18
1.1.1- Etiologia e patogênese	18
1.1.2- Sinais e sintomas	21
1.1.3- Achados laboratoriais e de imagem	22
1.1.4- Achados anatomopatológicos	24
1.1.5- Tratamento	25
2- JUSTIFICATIVA GERAL	27
3- OBJETIVOS	29
3.1- Objetivo geral	30
3.2- Objetivos específicos	30
4- ARTIGO	31
5- DISCUSSÃO	35
6- CONCLUSÕES	42
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
8- ANEXO	53
8.1- Autorização da editora para inclusão do artigo na tese	54
9- APÊNDICE	59
9.1- Resumo dos casos	60

INTRODUÇÃO

1- INTRODUÇÃO

1.1- SÍNDROME DE BUDD-CHIARI

1.1.1- ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

A tríade clássica de dor abdominal, hepatomegalia e ascite, que caracteriza a síndrome de Budd-Chiari (SBC), foi descrita por George Budd em 1845 e, mais tarde, em 1899, o patologista Hans Chiari descreveu os achados anatomopatológicos da síndrome (1,2). A SBC resulta do bloqueio do efluxo venoso (BEV) e classicamente manifesta-se através de hepatomegalia, ascite, dor abdominal e graus variados de disfunção hepática (3,4). Suas causas podem ser diversas (Quadro1), sendo os distúrbios de hipercoagulabilidade, hereditários ou adquiridos, as causas comprovadas mais comuns pelo desenvolvimento da síndrome. Estudos recentes tem relatado a combinação de fatores causais em cerca de 45% dos casos (5,6), porém, em aproximadamente 20% dos casos, a SBC é idiopática (2,7). Em países da Ásia e na África do Sul, a SBC está mais frequentemente associada à obstrução membranosa da veia cava inferior (8) que, acredita-se, seja uma sequela de trombose desta veia.

A obstrução do efluxo venoso pode se dar em qualquer ponto, desde as vênulas hepáticas, até a junção da veia cava inferior com o átrio direito (2,9), resultando em aumento da pressão nos sinusóides hepáticos, congestão sinusoidal, hepatomegalia, dor hepática, hipertensão portal e ascite (2,3). Nos estágios iniciais, a perfusão venosa portal do fígado é diminuída, o que pode resultar em trombose portal em 10-20% dos casos (10).

QUADRO 1. CAUSAS DA SÍNDROME DE BUDD-CHIARI

Estados de hipercoagulabilidade

Hereditários

Mutação do fator V de Leiden
Mutação da protrombina
Mutação da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR)
Deficiência de Antitrombina III
Deficiência de Proteína C
Deficiência de Proteína S
Deficiência de plasminogênio

Adquiridos

Doenças mieloproliferativas
Hemoglobinúria paroxística noturna
Síndromes antifosfolípides (anticorpo anticoagulante lúpico e anticardiolipina)
Uso de contraceptivo oral
Gravidez
Neoplasia maligna

Estase ou lesão com efeito de massa

Obstrução membranosa da veia cava inferior
Tumores e pseudotumores hepáticos
Carcinoma renal
Carcinoma adrenal
Neoplasias metastáticas
Cistos hepáticos
Abscesso
Hematoma

Injúria vascular

Trauma
Cateterização
Shunt ventrículo-atrial
Amiloidose
Vasculites
Doenças infecto-parasitárias (tuberculose, filariose, doenças fúngicas)
Sarcoidose
Doença de Behçet

Associações de mecanismo incerto

Doença inflamatória intestinal
Doença celíaca
Enteropatia perdedora de proteínas
Doença mista do tecido conectivo
Mieloma múltiplo
Síndrome hipereosinofílica

Idiopática

Wanless IR. Vascular disorders. In: Burt AD, Portman BC, Ferrell LD. MacSween's pathology of the liver. 5.^a edição. Edimburg: Churchill Livingstone; 2007.613-48.

A estase venosa e a congestão, resultantes do bloqueio do efluxo venoso, estimulam a liberação de radicais livres pelas células que revestem os sinusóides hepáticos e estes promovem injúria oxidativa e consequente dano hipóxico aos hepatócitos adjacentes (2,3). São estes mecanismos que levam à necrose de hepatócitos das zonas centrolobulares, com fibrose centrolobular progressiva, formação de nódulos regenerativos e, por fim, cirrose hepática.

A SBC pode ser classificada em primária ou secundária, com base na etiologia e no sítio de obstrução do efluxo venoso (2,11). É chamada de primária quando decorre de alterações na luz das veias ou vênulas como trombose, flebite ou presença de membrana. É dita secundária quando resulta de lesões extra lumbais que invadem o lúmen vascular ou causam compressão extrínseca ao efluxo hepático.

Na SBC primária, os fatores locais que desencadeiam a trombose no sistema de efluxo venoso hepático não são identificados na maior parte dos pacientes, mas uma investigação geral de fatores de risco trombóticos frequentemente revela achados positivos, tornando-se obrigatória, para todos os pacientes, a pesquisa de estados de hipercoagulabilidade subjacentes. Na maioria destes casos, detecta-se uma doença mieloproliferativa como policitemia vera ou trombocitose essencial (7). A prevalência de desordens mieloproliferativas nesta população pode ser superior a 50% (2,3), tanto que grandes centros consideram a pesquisa da mutação *JAK2 V617F*, associada à policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose idiopática (12), muito útil para reconhecer portadores da SBC com o risco de desenvolver posteriormente uma doença mieloproliferativa (13).

Outras causas da SBC, dentro do grupo das desordens que cursam como hipercoagulabilidade são: hemoglobinúria paroxística noturna (14,15), síndrome antifosfolípide (16,17), deficiências hereditárias de proteína C, proteína S e antitrombina III (18). Mutação do fator V de *Leiden*, mutação do gene da protrombina e mutação da

metileno-tetrahidrofolato redutase, também tem sido descritas em pacientes com SBC, porém algumas delas podem desencadear a síndrome apenas quando associadas a outro fator predisponente (3). Anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico, hiperhomocisteinemia, gravidez, uso de contraceptivo oral, doença de *Behçet* e síndrome hipereosinofílica são outros fatores de risco para desenvolvimento da SBC (11).

Na SBC secundária, a obstrução ao efluxo venoso está relacionada à compressão ou invasão do lúmen vascular por uma lesão extrínseca. Tumores benignos ou malignos, primários ou não do fígado, podem estar relacionados ao desenvolvimento da síndrome (1,11), assim como cistos, hematomas, abscessos ou outras lesões que produzem efeito de massa e bloqueiam o efluxo venoso hepático.

1.1.2- SINAIS E SINTOMAS

A apresentação clínica da SBC depende da extensão e da rapidez da instalação da obstrução ao efluxo venoso hepático, bem como do desenvolvimento ou não de uma circulação venosa colateral para descomprimir os sinusóides hepáticos (3). As manifestações clínicas podem variar desde casos assintomáticos ou com sintomas leves, como hepatomegalia e alterações discretas e transitórias das provas de função hepática, quando há obstrução de uma ou duas veias hepáticas, até insuficiência hepática fulminante, quando há obstrução de todas as grandes veias hepáticas. No entanto, a gravidade da doença no momento da apresentação tem declinado nas últimas décadas, uma vez que as técnicas de imagem tornaram-se mais sensíveis e as alterações obstrutivas podem ser detectadas mais precocemente (4). Mais de 20% dos casos podem ser assintomáticos e a ausência de sintomas pode estar relacionada ao desenvolvimento de uma boa rede de drenagem colateral (15).

Clinicamente a SBC pode ser classificada como fulminante, aguda, subaguda ou crônica (2,3). A forma fulminante é incomum e se apresenta com encefalopatia hepática

dentro de oito semanas após o surgimento da icterícia. A forma aguda tem surgimento rápido, curta duração dos sintomas e ascite intratável. Não há formação de colaterais venosos e, em decorrência disso, há necrose hepática. Na forma subaguda, que é a forma de apresentação mais comum, o início é insidioso com ascite de instalação lenta e pouco dano hepatocelular, pois há formação de circulação venosa colateral portal e hepática, que descomprime os sinusóides hepáticos. A forma crônica usualmente se manifesta através de complicações da cirrose.

Dor abdominal, hepatomegalia e ascite estão presentes em quase todos os pacientes com a síndrome. Náusea, vômitos e icterícia leve são mais frequentes nas formas fulminante e aguda; na forma crônica, por sua vez, podem ser vistas esplenomegalia e varizes de esôfago.

1.1.3- ACHADOS LABORATORIAIS E DE IMAGEM

Os níveis séricos de aminotransferases e fosfatase alcalina podem ser normais ou elevados. Os níveis de bilirrubinas, albumina e protrombina podem ser normais, mas em alguns pacientes podem ser muito alterados (11). O nível de proteínas totais no líquido ascítico é variável, mas geralmente se mostra maior que 2,5 g/dl, semelhante à composição de líquidos ascíticos de pacientes com doença cardíaca (3,11). O curso destas alterações pode ser progressivo ou marcado por remissões e exacerbações.

A ultrassonografia com *doppler* é a técnica de escolha para início da investigação de casos suspeitos de SBC por sua sensibilidade e especificidade superiores a 80% (2,19). Ao *doppler*, são considerados achados específicos de obstrução de veia hepática: ausência de sinal de fluxo, fluxo reverso ou turbulento em grande veia hepática; grandes colaterais intra-hepáticos ou subcapsulares com fluxo contínuo conectando as veias hepáticas, as veias diafragmáticas ou as veias intercostais; um aspecto em “teia de

aranha” na região do óstio da veia hepática diante da ausência de uma veia hepática normal nesta área; um cordão hiperecótico no lugar de uma veia normal (11).

Usualmente, o estudo radiológico é complementado com a realização de tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM).

A TC, por sua vez, permite visualizar melhor áreas de necrose do parênquima, além de delinear a anatomia venosa, avaliar a ascite, avaliar a patência da veia hepática e da veia cava e a hipertrofia do lobo caudado, achado frequente na SBC. (2,3).

A RM é melhor para visualização de toda extensão da veia cava (3) e pode permitir a diferenciação das formas aguda e crônica da síndrome (2). Pacientes com a forma crônica da SBC demonstram intensidade heterogênea de sinal ao longo do fígado, enquanto aqueles com a forma aguda da doença mostram intensidade de sinal divergente e realce de contraste reduzido da periferia em relação ao centro do fígado (20).

Comuns, os macronódulos regenerativos associados à forma crônica da síndrome podem ser bem estudados com o uso da TC e da RM. Levar em conta o aspecto radiológico destas lesões pode ser útil no diagnóstico diferencial com outros tumores e pseudotumores hepáticos. Estudos já demonstraram que tipicamente os carcinomas hepatocelulares são massas heterogêneas hipoatenuantes à tomografia sem contraste e nas imagens de fase venosa portal e são heterogeneamente hiperatenuantes nas imagens de fase arterial (21,22). À RM são usualmente hipointensos em T1 e hiperintensos em T2 (21,22). Os macronódulos regenerativos, por sua vez, usualmente são múltiplas lesões homogeneamente realçadas, claramente hiperatenuantes na tomografia sem contraste e nas imagens de fase arterial e discretamente hiperatenuantes na fase venosa portal da TC (22,23,24). Na maior parte dos casos são hiperintensos em T1 e iso ou hiperintensos em T2 (23,24). Estes achados, obviamente, não são uma regra. *Maetani et al.* relataram em seu estudo que a frequência de lesões hiperatenuantes à tomografia computadorizada sem contraste não diferiu significativamente entre nódulos

benignos e carcinoma hepatocelular (25). Além do mais, a característica à RM de hiperintensidade em T2, observada em nódulos hepáticos benignos e no carcinoma hepatocelular, reforça a ideia de que a avaliação dos nódulos hepáticos deve ser cuidadosa nestes casos.

A despeito da variabilidade dos achados já relatados, no que diz respeito às características dos nódulos hepáticos, estas técnicas de imagem continuam sendo consideradas importantes, pois são pouco invasivas e são boas ferramentas para o diagnóstico em grande parte dos casos.

Outras técnicas mais invasivas que podem ser usadas para a confirmação diagnóstica da SBC e planejamento de estratégias terapêuticas, incluem venografia hepática (que revela o padrão em “teia de aranha”), medida do gradiente de pressão venosa porto-cava (pressão da veia porta menos a pressão da veia cava infra-hepática) e biópsia hepática (2).

1.1.4- ACHADOS ANATOMOPATOLÓGICOS

A biópsia hepática pode revelar amplo espectro de achados histológicos. As lesões agudas depois da trombose são: dilatação de veias e sinusóides e graus variados de necrose. Trombose de pequenas veias hepáticas e de veias portais intra-hepáticas pode ser observada. À medida que a doença avança, os sinusóides tornam-se colagenizados e dilatados e há atrofia ou perda de hepatócitos. As pequenas veias hepáticas desaparecem à medida que são incorporadas aos septos que as ligam a outras veias hepáticas para formar a cirrose, que poupa relativamente os tratos portais, chamada de cirrose venocêntrica ou cirrose de lobulação reversa (4). Pode haver uma variação considerável no grau destas alterações de uma área para outra ao longo do parênquima hepático (2).

O padrão de remodelação do fígado depende do padrão de envolvimento venoso pela lesão causadora do BEV (4). A hipertrofia de um lobo hepático ocorre em resposta à necrose do parênquima ocorrida em outro lobo e depende que seu sistema de drenagem venosa tenha sido poupado da obstrução ao efluxo venoso. O lobo caudado comumente mostra-se hipertrofiado, pois seu sistema de drenagem venosa permanece patente na maioria dos casos, uma vez que drena diretamente para a veia cava inferior (3).

Já previamente citados, macronódulos regenerativos presentes nos fígados cirróticos caracterizam-se microscopicamente por nódulos expansivos que comprimem o parênquima adjacente, compostos por hepatócitos hiperplásicos dispostos em placas com uma ou duas fileiras de células ao qual se interpõem septos fibrosos, dúctulos proliferados e vasos sanguíneos em variadas proporções (22,26). Curiosamente, os macronódulos decorrentes da forma crônica de SBC, diferem um pouco daqueles classicamente presentes nas cirroses de outras etiologias. Microscopicamente são lesões maiores, em geral com mais de 1,0cm, que podem apresentar cicatriz central com aspecto radiado (25). Estes nódulos apresentam aspecto multilobulado causado por grandes septos fibrosos em que podem ser observados dúctulos biliares proliferados e vasos irregulares, características morfológicas muito semelhantes às observadas na hiperplasia nodular focal. O parênquima hepático adjacente exhibe atrofia, congestão e fibrose.

1.1.5- TRATAMENTO

As estratégias de tratamento, obviamente, dependem da forma de apresentação da síndrome, mas em geral partem dos procedimentos menos invasivos para os mais invasivos (2). Elas incluem tratamento clínico, alívio da obstrução do efluxo venoso hepático, para evitar ou reduzir a necrose do parênquima, e transplante hepático em casos selecionados (3).

O tratamento clínico deve incluir anticoagulação e, sempre que possível, o tratamento do estado de hipercoagulabilidade que desencadeou a síndrome, se este for o caso. Deve incluir ainda, controle das complicações da hipertensão portal. Alguns serviços médicos recomendam que o tratamento clínico isolado deva ser utilizado apenas em pacientes que não apresentam necrose hepática, apresentam poucos sintomas, provas de função hepática relativamente normais e ascite facilmente controlável. (3).

Em um grande número de casos, terapêuticas mais invasivas precisam ser adicionadas ao tratamento clínico. Em linhas gerais, avalia-se se a obstrução venosa é passível de correção por meio de angioplastia percutânea/colocação de *stent*, sendo assim tratados quando possível (11). Para os pacientes que não sejam candidatos a este tratamento, ou que não respondam bem a ele, a criação de *shunt* porto-sistêmico intra-hepático transjugular (*TIPS*) deve ser considerada (11). Os primeiros relatos da criação de *TIPS* para tratamento da SBC datam da década de 1990 (27,28,29) e desde então este tornou-se uma ferramenta útil para o tratamento da síndrome.

O transplante hepático deve ser considerado em situações em que a instalação do *TIPS* falha ou não melhora as condições clínicas do paciente, em pacientes com insuficiência hepática fulminante e em pacientes em fase de cirrose hepática (3,11). Uma vez que já foi descrita recorrência da síndrome após a realização de transplante hepático (30,31) o uso de anticoagulantes é considerado mandatório após o transplante, a menos que a doença subjacente tenha sido curada pelo mesmo (32,33,34).

Estando o transplante indicado para pacientes em fase de cirrose e considerando a frequência dos macronódulos regenerativos nesta fase da doença, é necessário o conhecimento das características radiológicas e histológicas destas lesões para evitar erros diagnósticos, sobretudo com o carcinoma hepatocelular, e instituição de medidas terapêuticas inapropriadas.

JUSTIFICATIVA GERAL

2- JUSTIFICATIVA GERAL

Como base nos equívocos de interpretação dos achados radiológicos e anatomopatológicos de grandes nódulos hepatocelulares benignos presentes em fígados cirróticos de três pacientes portadores da síndrome de Budd-Chiari, procuramos delinear as características, especialmente as anatomopatológicas, destas lesões, incluindo os aspectos morfológicos responsáveis pela confusão diagnóstica.

OBJETIVOS

3- OBJETIVOS

3.1- OBJETIVO GERAL

Enfatizar a ocorrência de grandes nódulos regenerativos em fígados com bloqueio crônico do efluxo venoso e os critérios a serem usados para o diagnóstico e evitar confusão com outras lesões hepáticas, em especial com o carcinoma hepatocelular.

3.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Proceder à vasta revisão da literatura acerca do assunto e pormenorizar os achados clínicos, histológicos e radiológicos dos macronódulos regenerativos presentes na Síndrome de Budd-Chiari.
- Verificar se existem peculiaridades que permitam diferenciar macronódulos regenerativos presentes na Síndrome de Budd-Chiari daqueles classicamente presentes nas cirroses de outras etiologias.
- Caracterizar, entre os critérios clínicos, laboratoriais, radiológicos e histopatológicos destes macronódulos regenerativos, os mais úteis para o diagnóstico diferencial com outros nódulos hepáticos e, inversamente, determinar quais possam se relacionar a maior confusão diagnóstica com estes, sobretudo com o carcinoma hepatocelular.
- Estabelecer as consequências advindas de eventual diagnóstico incorreto de malignidade nestas lesões, servindo de alerta na interpretação de casos futuros.

ARTIGO



Large Benign Hepatocellular Nodules in Cirrhosis Due to Chronic Venous Outflow Obstruction: Diagnostic Confusion with Hepatocellular Carcinoma

E.C. Oliveira, A.G.E. Duarte, I.F.S.F. Boin, J.R.S. Almeida, and C.A.F. Escanhoela

ABSTRACT

Budd-Chiari syndrome (BCS) in patients progressing to cirrhosis is an indication for liver transplantation. At this stage of disease, it is common to find large benign hepatocellular nodules (LBHNS) of undetermined cause that may be confused with hepatocellular carcinoma (HCC). Patients with indications for liver transplantation are currently classified according to the MELD (Model for End-Stage Liver Disease) severity score. When they fit Barcelona and Milan eligibility criteria for HCC, they receive 20 points. Thus, misdiagnosis of HCC leads to a privileged position on the waiting list. Herein, we have reported three BCS cases of cirrhotic patients who underwent liver transplantation; the pathologic results of their explanted livers showed LBHN. We analyzed three of 489 OLT who had chronic venous outflow obstruction (CVOO) the first case: was a 19- years-old man, with BCS of undetermined cause. The second 20-year-old female patients displayed BCS due to antiphospholipid syndrome the third, 45-year-old man had CVOO diagnosed preliminarily due to cryptogenic cirrhosis in the explanted liver. In the three cases, the nodules in the explant measured 0.5 to 2.4 cm. In the first case, the diagnosis was not in doubt; in the second case, 23 nodules were confused with HCC histologic evaluation, and in the third case three larger hypervascular nodules were misdiagnosed as HCC in the preoperative period despite low alpha-fetoprotein levels. In conclusion It is fundamental to recognize these benign lesions so as to avoid misdiagnosis, thereby allowing the proper selection of candidates for liver transplantation.

BUDD-CHIARI SYNDROME (BCS) is a disorder caused by diverse diseases, resulting from obstructed hepatic venous outflow at the hepatic venule, large hepatic vein, inferior vena cava, or right atrium.¹⁻³ Classic signs and symptoms of BCS include hepatomegaly, ascies, abdominal pain, and various degrees of liver dysfunction. The therapeutic approach is diverse, depending on the severity of the clinical picture. Liver transplantation is indicated in cases of acute liver failure, of conditions that do not respond to other therapies, and of an evolution to a cirrhotic stage,^{1,3,4} when there may be multiple benign hepatocellular nodules of undetermined cause. Maetani et al⁴ and Tanaka et al⁵ have reported cases of BCS with multiple benign liver nodules similar to focal nodular hyperplasia. Zhou et al⁶ described two patients with multiple benign nodules of rapid growth, whose histologic findings encompassed a spectrum that ranged from lesions mimicking adenoma to nodules that resembled focal nodular hyperplasia. On clin-

ical, radiologic, or histologic evaluations or results of the liver explant⁷⁻¹¹ the lesions similar to focal nodular hyperplasia or adenoma may be confused with hepatocellular carcinoma (HCC) before liver transplantation. The Model for End-Stage Liver Disease scoring system currently used to assess patients referred for liver transplantation offers 20 points to patients with HCC, consistent with the Milan criteria of one nodule 5 cm or smaller or three nodules 3 cm or smaller. Therefore, misdiagnosis of HCC places a patient in a privileged position on the waiting list.

From the Dept of Pathology (E.C.O., A.G.E.D.), Unit of Liver Transplantation (I.F.S.F.B.), Department of Internal Medicine, Department of Pathology (C.A.F.E.), Faculty of Medical Science, Unicamp, São Paulo, Brazil.

Address correspondence to Ebe Christie de Oliveira, Rua Humaitá 140, Vergueiro, Sorocaba, São Paulo, Brazil - CEP 18035-310. E-mail: ebechristie@terra.com.br

0041-1345/10/\$-see front matter
doi:10.1016/j.transproceed.2010.09.070

© 2010 by Elsevier Inc. All rights reserved.
360 Park Avenue South, New York, NY 10010-1710

4116

Transplantation Proceedings, 42, 4116-4118 (2010)

CASE REPORTS:

Among our 489 liver transplantations three were due to chronic venous outflow obstruction (CVOO). The first case was a 19-year-old man with BCS of undetermined cause. The second case was a 20-year-old woman with BCS due to antiphospholipid syndrome. The third case was a 45-year-old man with veno-occlusive disease (VOD) that was diagnosed as cryptogenic cirrhosis upon liver explantation. In the three cases, the explanted liver showed nodules measuring 0.5 to 2.4 cm: 5 in the first, 23 in the second, and 25 in the third case.

The diagnosis was not in doubt in the first case. In the second case, the 23 nodules were initially confused with HCC upon histologic evaluation of the liver explant. In the VOD case, three larger hypervascular nodules were misdiagnosed as HCC preoperatively despite low alpha-fetoprotein levels. The patient underwent a transplantation under special circumstances, ruling out the diagnosis of HCC by the results of the explanted liver. Figure 1 shows histologic findings of fibrous septae in the center with biliary ductules and irregular vessels with the black arrow showing a poorly circumscribed lesion called a large benign hepatic nodule (LBHN), simulating lateral invasion (Panel B) and hepatocytes arranged in one to three cell-thick plates with preserved reticulum framework (Panel C).

DISCUSSION

Various terms such as regenerative nodular hyperplasia,¹² adenomatous hyperplastic nodules,⁸ regenerative macronodules,⁶ and benign regenerative nodules⁹ have been used for lesions with similar structural aspects that are frequently seen in the chronic phase of BCS. In general, these multiple hypervascular nodules vary from a few millimeters to 4.0 cm in diameter.⁴⁻⁸

The pathogenesis of these lesions is uncertain. It is speculated that nodule formation is due to a proliferative stimulus triggered by cellular loss secondary to venous congestion that occurs at sites where hepatic venous system

drainage continues to be efficient or undergoes recanalization.^{5,6} It is postulated that in addition to efficient venous drainage, the appearance of nodules is associated with arterial neoformation and consequent hyperperfusion of these areas, as shown with angiography, dynamic computerized tomography, or magnetic resonance imaging.^{5,6,8} Tanaka and Wanless⁵ observed concomitant thrombosis of the portal vein attributed to nodular growth in areas of adequately maintained venous outflow.

Because of the lack of a well-defined cause and to avoid confusion with other already well-established entities, we based our diagnosis on structural characteristics, choosing to call these lesions as LBHNs. Microscopically, these expansive nodules composed of hyperplastic hepatocytes arranged in liver plates one to three cells thick and interposed by fibrous septae, proliferating ductules, and blood vessels in various proportions compress the adjacent parenchyma.^{6,9} It is curious that larger lesions, generally more than 1.0 cm in size, may be shown as a central stellate scar.⁴

The nodules exhibit a multilobulated aspect caused by large fibrous septae in which there are proliferating biliary ductules and irregular vessels. These structural characteristics are every similar to those observed in focal nodular hyperplasia (FNH). Typically, FNH is a solitary lesion in a liver without other alterations. FNH is more commonly observed in young women often incidentally discovered during a surgical procedure or upon abdominal imaging examinations performed for other reasons that are usually unrelated to the lesion.⁸

LBHNs may also share some histologic aspects with hepatocellular adenoma. Differentiation between them is important because adenomas may increase in size and rupture, causing intraperitoneal hemorrhage; more rarely they may undergo malignant transformation.^{8,10} Character-

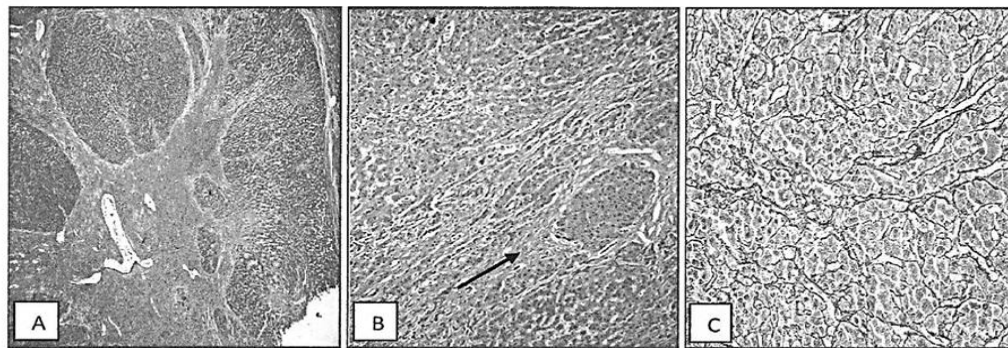


Fig 1. Histologic findings observed in some liver biopsies. (A) we can observe the fibrous septae in the center with biliary ductules and irregular vessels (magnification $\times 40$; hematoxylin and eosin stain), in (B) there is a poorly circumscribed LBHN simulating lateral invasion (black arrow; magnification $\times 400$; hematoxylin and eosin stain), and (C) the hepatocytes are arranged in one to three cell-thick plates with preserved reticulum framework (magnification $\times 400$; reticulin stain).

istically, adenomas are composed of benign hepatocytes arranged in sheets and cords. Tumor cells are usually larger than normal hepatocytes, because of the presence of glycogen or fat in their cytoplasm. Areas of fibrosis and septum formation may be present, interspersed with thin-walled blood vessel channels. However, adenomas do not contain biliary ducts.^{8,10} Because of the obvious clinical implications, HCC is the most important differential diagnosis for LBHN. Nevertheless, the radiologic findings do not always permit an easy distinction between the conditions. Although considered a minor predisposing factor, BCS has been described to be associated with HCC.^{10,11}

In some parts of Asia and South Africa where BCS is frequently associated with membranous obstruction of the inferior vena cava, the incidence of HCC associated with the syndrome is higher.¹² In these cases, it is thought that liver congestion with extensive centrilobular necrosis, because of CVOO and consequent fibrosis, increases liver regenerative activity and may also play an important role in hepatocarcinogenesis.¹¹

Histologic findings of poorly circumscribed areas in regenerative macronodules, which sometimes simulate invasion, or extensive necrosis of the lesion may lead to a misdiagnosis of HCC. Strict observation of the structural criteria of malignancy, such as reticulum fiber preservation and an evaluation of tumor markers, such as alpha-fetoprotein levels, are important to avoid diagnostic confusion with HCC.

In conclusion, patients with lesions misdiagnosed as HCC occupy a privileged position on a liver transplantation waiting list. However, if multifocal HCC is misdiagnosed, the patients may offered inappropriately aggressive therapies such as chemoembolization or even denied liver transplantation. Understanding the association between LBHN

and BCS as well as the structural criteria that lead to the diagnosis may help to avoid a misdiagnosis of the disorder.

REFERENCES

1. Menon KVN, Shah V, Kamath PS: The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 350:578, 2004
2. Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, et al: Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 38:364, 2003
3. Valla DC: Primary Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 50:195, 2009
4. Maetani Y, Itoh K, Egawa H, et al: Benign hepatic nodules in Budd-Chiari syndrome: radiologic-pathologic correlation with emphasis on the central scar. *AJR Am J Roentgenol* 178:869, 2002
5. Tanaka M, Wanless IR: Pathology of the liver in Budd-Chiari syndrome: portal vein thrombosis and the histogenesis of veno-centric cirrhosis, veno-portal cirrhosis, and large regenerative nodules. *Hepatology* 27:488, 1998
6. Zhou H, Wolff M, Pauleit D, et al: Multiple macrorenerative nodules in liver cirrhosis due to Budd-Chiari syndrome. Case reports and review of the literature. *Hepatogastroenterology* 47:522, 2000
7. Castellano G, Canga F, Solis-Herruzo JA, et al: Budd-Chiari syndrome associated with nodular regenerative hyperplasia of the liver. *J Clin Gastroenterol* 11:698, 1989
8. Soyer P, Lacheheb D, Caudron C, et al: MRI of adenomatous hyperplastic nodules of the liver in Budd-Chiari syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 17:86, 1993
9. Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, et al: Benign regenerative nodules in Budd-Chiari syndrome and other vascular disorders of the liver: radiologic-pathologic and clinical correlation. *Radiographics* 22:847, 2002
10. Goodman ZD, Terraciano L: Tumours and tumour-like lesions of the liver. In: MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ferrel LD (eds) *Pathology of the Liver*. 5th ed. Edinburgh Churchill Livingstone; 2007; p 762
11. Havlioglu N, Brunt EM, Bacon BR: Budd-Chiari syndrome and hepatocellular carcinoma: a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 98:201, 2003
12. Jang JW, Yoon SK, Bae SH, et al: Rapidly progressing Budd-Chiari syndrome complicated by hepatocellular carcinoma. *Korean J Intern Med* 18:191, 2003

DISCUSSÃO

5- DISCUSSÃO

Na literatura corrente, diferentes termos como hiperplasia nodular regenerativa (35,36,37), nódulos hiperplásicos adenomatosos (24), macronódulos regenerativos (26,35) e nódulos regenerativos benignos (22) tem sido usados para designar lesões com aspectos semelhantes, associadas ao bloqueio crônico do efluxo venoso. São nódulos regenerativos grandes, maiores do que os nódulos cirróticos adjacentes e que por isso se destacam em meio ao fígado cirrótico. Podem surgir em fígados com cirrose por diferentes etiologias, sendo encontrados em cerca de 50% dos pacientes com cirrose associada à síndrome de Budd-Chiari (10).

São em geral, múltiplos, hipervascularizados e podem variar de alguns milímetros até 4,0cm de diâmetro (22,24,26,27).

A patogênese destas lesões é incerta. Especula-se que um estímulo proliferativo desencadeado pela perda celular secundária à congestão venosa seja responsável pela formação dos nódulos em locais em que a drenagem da rede da veia hepática continue efetiva ou sofra recanalização (26,38,39). Mecanismo semelhante seria responsável também pela hipertrofia do lobo caudado, um achado frequente da SBC, uma vez que seu próprio sistema de drenagem venosa (que se comunica diretamente com a veia cava) permanece patente. Postula-se que, somado à drenagem venosa efetiva, o surgimento dos nódulos estaria associado à neoformação arterial e consequente hiperperfusão destas áreas, fato já demonstrado em estudos com angiografia, tomografia computadorizada dinâmica ou ressonância magnética (22,26,38). *Tanaka e Wanless* (38) observaram presença concomitante de trombose da veia porta e creditaram a isso o crescimento dos nódulos em áreas em que o efluxo venoso é satisfatoriamente mantido.

O comprometimento da veia porta pela trombose seria causado por estase local ou pela propagação de trombose a partir de outro sítio.

Do ponto de vista microscópico estes grandes nódulos hepatocelulares benignos são formados por hepatócitos hiperplásicos dispostos em placas com uma ou duas fileiras de células, permeados por septos fibrosos, ductulos biliares e vasos sanguíneos (22,26). Lesões maiores que 1,0cm podem apresentar cicatriz central com aspecto radiado (25) e aspecto multilobulado causado por grandes septos fibrosos em que podem ser observados ductulos biliares proliferados e vasos irregulares, semelhantes à hiperplasia nodular focal. Ambas as lesões, além das características morfológicas similares, parecem ter também uma origem semelhante, que seria a resposta hiperplásica a uma anormalidade vascular localizada (22). A hiperplasia nodular focal, entretanto, surge dentro de um contexto clínico e morfológico diferente. Tipicamente é uma lesão única em um fígado sem outras alterações, é mais comum em mulheres jovens e descoberta incidentalmente durante procedimentos cirúrgicos ou exames de imagem abdominais realizados diante de queixas variadas, muitas vezes não relacionadas à lesão (22).

Estes nódulos regenerativos também podem compartilhar aspectos microscópicos com adenoma hepatocelular e a diferenciação entre estas duas lesões é importante, pois os adenomas podem aumentar de tamanho, sofrer ruptura causando hemorragia intraperitoneal e, mais raramente, sofrer transformação maligna (22,40). Caracteristicamente os adenomas são compostos por cordões e lençóis de hepatócitos benignos, usualmente maiores do que os hepatócitos normais devido à presença de glicogênio e/ou gordura no citoplasma. Podem apresentar áreas de fibrose com formação de septos e canais vasculares com paredes finas de permeio, mas não contem ductos biliares (22,26,40). Por definição originam-se em fígados não cirróticos (40) e, usualmente, apresentam-se como lesão solitária em mulheres jovens em idade

reprodutiva que fazem uso de esteróides exógenos (contraceptivos orais ou esteróides anabolizantes) (22,40).

Por suas óbvias implicações clínicas, o diagnóstico diferencial mais importante é com carcinoma hepatocelular. Embora considerado um fator predisponente menor, a associação desta neoplasia com SBC tem sido descrita (23,41,42). Estima-se que 0,7% dos casos de CHC estejam associados à SBC (43). Nos relatos já feitos a este respeito, o tempo decorrido entre o diagnóstico da SBC e o desenvolvimento do CHC variou entre 4,5 e 24 anos (44,45,46). No entanto, *Janget al.*, relataram o intervalo de apenas 9 meses em uma paciente portadora da SBC secundária à obstrução membranosa da veia cava, sendo que neste caso a paciente evoluiu para óbito 8 meses depois (42). Em alguns casos levanta-se a questão do papel que a associação da síndrome com outros fatores predisponentes ao CHC, como infecção pelos vírus B ou C da hepatite, poderia ter no desenvolvimento da neoplasia (23). No entanto, o surgimento de CHC como complicação da SBC, sem a associação com infecções virais, tem sido descrita, como foi o caso de rápida evolução, acima mencionado.

A associação de CHC e SBC é maior em alguns países da Ásia e na África do Sul (42,47) onde a SBC está mais frequentemente associada à obstrução membranosa da veia cava inferior (45,48,49,50). Acredita-se que nestes casos a congestão hepática com extensa necrose centrolobular, decorrente da obstrução do fluxo venoso, e a consequente fibrose, aumentem a atividade regenerativa hepática e possam desempenhar também papel importante na hepatocarcinogênese (42,47).

Há algoritmos já estabelecidos para o diagnóstico de CHC no seguimento de pacientes cirróticos (51). Nestes protocolos, nódulos maiores de 2,0cm, com achados radiológicos típicos, podem prescindir de exame histológico para o diagnóstico de CHC. Entretanto, para nódulos menores de 2,0cm ou maiores de 2,0cm com achados

radiológicos atípicos, a biópsia hepática representa um elemento importante no arsenal diagnóstico (52).

Porém, mesmo do ponto de vista microscópico, os nódulos hepatocelulares benignos podem ser difíceis de distinguir do carcinoma hepatocelular bem diferenciado. A pequena amostragem tecidual obtida através da biópsia de nódulos ou a avaliação de macronódulos regenerativos de produtos de ressecção cirúrgica ou explantes hepáticos mal circunscritos e/ou com necrose extensa são algumas das circunstâncias que podem trazer dificuldade diagnóstica, ou mesmo levar ao diagnóstico incorreto de CHC.

Na tentativa de minimizar as dificuldades do diagnóstico histológico, estudos recentes têm tentado definir novos marcadores imuno-histoquímicos que permitam distinguir carcinomas hepatocelulares de lesões hepatocelulares benignas, que surgem em fígados cirróticos. Dentre estes marcadores podem ser citados: glipican 3 (53,54), *HSP70* (*heat shock protein 70*) (55) e glutamina sintetase (56). O glipican 3 é um antígeno oncofetal presente na placenta e no fígado fetal, mas não no fígado adulto normal (57). Interage com fatores de crescimento, modula a progressão do ciclo celular, promove migração e invasão de células do carcinoma hepatocelular (58,59). A expressão imuno-histoquímica deste marcador tem sido descrita em 75% a 100% dos carcinomas hepatocelulares (53,60,61,62,63,64). *Shafizadeh et al.* relataram a positividade deste marcador em 79% dos casos de CHC e ausência de imunoexpressão em todos os macronódulos regenerativos de seu estudo (57).

A *HSP70* também é uma proteína usualmente super-expressa no CHC e exibe potente ação antiapoptótica (65,66).

A glutamina sintetase é uma proteína com atividade aumentada no CHC (67) que catalisa a síntese de glutamina a partir do glutamato e da amônia no fígado dos mamíferos; é sabido que a glutamina é a maior fonte de energia de células tumorais.

O uso conjunto destes três marcadores imuno-histoquímicos parece ter papel importante no diagnóstico dos nódulos hepatocelulares presentes em fígados cirróticos. *Di Tommaso et al.* estudaram num grupo de 48 pacientes com cirrose de etiologias diversas (por vírus da hepatite B e C, etiologia não viral e etiologia desconhecida) a imunorreatividade destes marcadores em nódulos regenerativos, nódulos displásicos de alto e baixo grau, carcinoma hepatocelular precoce e avançado (68). Neste estudo eles identificaram 2 fenótipos principais: • todos os três marcadores negativos, perfil visto em 100% dos macronódulos regenerativos (n=15) e nódulos displásicos de baixo grau (n=15), em 73% dos nódulos displásicos de alto grau (n=16) e em 3% dos carcinomas hepatocelulares precoces grau 1 (n=1); • todos os três marcadores positivos, um achado visto em cerca de 40% dos carcinomas hepatocelulares precoces grau 1 (n=14) e em nenhum dos nódulos displásicos de alto grau. Ao usarem um painel com os três marcadores, a sensibilidade e a especificidade para a detecção de carcinomas hepatocelulares precoces grau 1 foi respectivamente de 72% e 100%, quando pelo menos 2 deles foram positivos (independentemente de quais foram). Quando usaram um painel com 2 marcadores, a combinação mais sensível (59%) foi *HSP70* e glipican 3 positivos.

Posteriormente, *Di Tommaso et al.* realizaram um estudo retrospectivo que reuniu espécimes obtidos com biópsia por agulha, provenientes de dois centros italianos e um centro coreano que incluíram macronódulos regenerativos (n=13), nódulos displásicos de baixo grau (n=21), nódulos displásicos de alto grau (n=50), carcinomas hepatocelulares muito bem diferenciados (n=17), carcinomas hepatocelulares bem diferenciados (n=40) e carcinomas hepatocelulares moderadamente/pouco diferenciados (n=35) (69). Quando pelo menos 2 marcadores foram positivos a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e a acurácia foram respectivamente 58,7%, 100%, 100% e 78,4%, na diferenciação entre CHC e nódulos benignos.

À medida que as características genômicas do CHC vão sendo definidas é provável que painéis mais sensíveis e mais específicos possam vir a ser utilizados, e isso somado à avaliação radiológica sistemática dos nódulos hepáticos e aos achados laboratoriais, aumentará a acurácia diagnóstica.

A presença de necrose e os limites irregulares de algumas lesões simulando invasão do parênquima hepático no exame histológico do explante foram fatores que contribuíram para a confusão diagnóstica inicial com CHC em um de nossos casos. A presença de grandes nódulos hiperatenuantes à tomografia computadorizada induziu à interpretação radiológica equivocada de carcinoma hepatocelular em outro caso e com isso o paciente foi transplantado em situação especial (Vide Apêndice).

Pacientes com indicação de transplante hepático, como aqueles com SBC em fase crônica, são classificados de acordo com os critérios de gravidade MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) para entrar na fila de transplante. Se apresentam CHC, segundo os critérios de Barcelona/Milão, ganham 20 pontos adicionais e passam a ocupar uma posição privilegiada na lista de espera, situação ocorrida neste último caso mencionado.

Considerando que os achados radiológicos clássicos dos carcinomas hepatocelulares não são muito úteis para o diagnóstico diferencial nesta população, em virtude de sua baixa especificidade, (71) e que os aspectos microscópicos são ora passíveis de confusão diagnóstica, a análise conjunta dos exames de imagem, dos exames laboratoriais e do exame anatomopatológico é imprescindível para evitar equívocos desta natureza.

CONCLUSÕES

6- CONCLUSÕES

- Os grandes nódulos hepatocelulares benignos presentes em fígados cirróticos por síndrome de Budd-Chiari, embora sejam nódulos regenerativos, tem aspectos radiológicos e microscópicos peculiares.
- As peculiaridades observadas nestas lesões permitem que estas sejam distinguíveis dos demais macronódulos regenerativos presentes em cirroses de outras etiologias, propondo-se que sua nomenclatura seja também distinta. “Grandes nódulos hepatocelulares benignos” parece ser uma boa terminologia.
- Com relação aos critérios radiológicos, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, usualmente muito úteis no diagnóstico diferencial de nódulos hepáticos, têm especificidade limitada nestas lesões.
- Algumas lesões podem ser pouco circunscritas, simulando invasão do parênquima hepático adjacente, enquanto outras podem apresentar extensas áreas de necrose (espontânea), achados histopatológicos considerados os principais responsáveis pela confusão diagnóstica com carcinoma hepatocelular bem diferenciado, do ponto de vista morfológico.
- A avaliação destes casos deve ser criteriosa, conjugando sempre os aspectos clínicos, radiológicos, laboratoriais e histopatológicos, evitando-se que tais nódulos sejam erroneamente diagnosticados como carcinoma hepatocelular.
- À luz dos protocolos de tratamento atual, os três principais equívocos que podem acontecer são: 1. Pacientes incluídos em posição privilegiada na lista de espera de transplante hepático; 2 Pacientes submetidos a tratamentos radicais desnecessários, como quimioembolização, ou ablação cirúrgica (nodulectomia); 3. Pacientes excluídos de programa de transplante hepático.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Kao WY, Hung HH, Lu HC, Lin HC, Wu JC, Lee SD et al. Hepatocellular carcinoma with presentation of Budd-Chiari syndrome. J Chin Med Assoc. 2010;73(2):93-6.
- 2- Horton JD, San Miguel FL, Membreno F, Wright F, Paima J, Foster P et al. Budd-Chiari syndrome: illustrated review of current management. Liver Int. 2008;28(4):455-66.
- 3- Menon KVN, Shah V, Kamath P. The Budd-Chiari syndrome. N Engl J Med. 2004;350(6):578-85.
- 4- Wanless IR. Vascular disorders. In: Burt AD, Portman BC, Ferrell LD. MacSween's pathology of the liver. 5.^ª Ed. Edimburg: Churchill Livingstone; 2007.613-48.
- 5- Rajani R, Melin T, Bjornsson E, Broomé U, Sangfelt P, Danielsson A et al. Budd-Chiari syndrome in Sweeden: epidemiology, clinical characteristics and survival – an 18-year experience. Liver Int. 2009;29(2):253-9.
- 6- Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. Ann Intern Med. 2009;151(3):167-75.
- 7- Chung RT, Iafrate AJ, Amrein PC, Sahani DV, Misdraji J. Case records of the Massachusetts general hospital. Case 15-2006. A 46-year-old woman with sudden onset of abdominal distention. N Engl J Med. 2006;354(20):2166-75.
- 8- Uskudar O, Akdogan M, Sasmaz N, Yilmaz S, Tola M, Sahin B. Etiology and portal vein thrombosis in Budd-Chiari syndrome. World J Gastroenterol. 2008;14(18):2858-62.
- 9- Janssen HLA, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla D. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. J Hepatol. 2003;38(3):364-71.
- 10- Wanless IR. Vascular disorders of the liver. In: Saxena R. Practical hepatic pathology. A diagnostic approach. Philadelphia: Elsevier; 2011

- 11- DeLeve LD, Valla D, Garcia-Tsao G. Vascular Disorders of the Liver. *Hepatology*. 2009;49(5):1129-64.
- 12- Monte-Mór BCR, Costa FF. A mutação JAK2 V617F e as síndromes mieloproliferativas. *RevBras Hematol Hemoter*. 2008;30(3):241-8.
- 13- Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, Iannaccone L, Gallone A, Grandone E et al. Occurrence of the JAK2 V617F mutation in the Budd-Chiari syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19(5):459-62.
- 14- Valla D, Casadevall N, Lacombe C, Varet B, Goldwasser E, Franco D et al. Primary myeloproliferative disorder and hepatic vein thrombosis. A prospective study of erythroid colony formation in vitro in 20 patients with Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med*. 1985;103(3):329-34.
- 15- Hadengue A, Poliquin M, Vilgrain V, Belghiti J, Degott C, Erlinger S et al. The changing scene of hepatic vein thrombosis: recognition of asymptomatic cases. *Gastroenterology*. 1994;106(4):1042-7.
- 16- Espinosa G, Font J, García-Pagan JC, Tassies D, Reverter JC, Gaig C, Cervantes F, Cervera R, Bosch J, Ingelmo M. Budd-Chiari syndrome secondary to antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 43 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(6):345-54.
- 17- Levine JS, Branch DW, Rach J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346(10):752-63.
- 18- Mohanty D, Shetty S, Ghosh K, Pawar A, Abraham P. Hereditary thrombophilia as a cause of Budd-Chiari syndrome: a study from western India. *Hepatology*. 2001;34(4 Pt 1):666-70.
- 19- Bollondi L, Gaiani S, Li Bassi S, Zironi G, Bonino F, Brunetto M. Diagnosis of Budd-Chiari syndrome by pulsed Doppler ultrasound. *Gastroenterology*. 1991;100(5Pt 1):1324-31.

- 20- Wang ZG, Zhang FJ, Yi MQ, Qiang LX. Evolution of management for Budd-Chiari syndrome: a team's view from 2564 patients. *ANZ J Surg* 2005;75(1-2):55-63.
- 21- Winston CB, Schwartz LH, Fong Y, Blumgart LH, Panicek DM. Hepatocellular carcinoma: MR imaging findings in cirrhotic livers and noncirrhotic livers. *Radiology*. 1999;210(1):75-9.
- 22- Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Golfieri R, Lencioni R. Benign regenerative nodules in Budd-Chiari syndrome and other vascular disorders of the liver: radiologic-pathologic and clinical correlation. *Radiographics*. 2002;22(4):847-62.
- 23- Vilgrain V, Lewin M, Vons C, Denys A, Valla D, Flejou JF et al. Hepatic nodules in Budd-Chiari syndrome: imaging features. *Radiology*. 1999;210(2):443-50.
- 24- Soyer P, Lacheheb D, Caudron C, Levesque M. MRI of adenomatous hyperplastic nodules of the liver in Budd-Chiari syndrome. *J Comput Assist Tomograf* 1993;17(1):86-9.
- 25- Maetani Y, Itoh K, Egawa H, Haga H, Sakurai T, Nishida Net al. Hepatic nodules in Budd-Chiari syndrome: radiologic-pathologic correlation with emphasis on the central scar. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(4):869-75.
- 26- Zhou H, Wolff M, Pauleit D, Fisher H, Pfeifer U. Multiple macroregenerative nodules in liver cirrhosis due to Budd-Chiari syndrome. Case reports and review of the literature. *Hepatogastroenterology*. 2000; 47(32):522-7.
- 27- Ochs A, Sellinger M, Haag K, Nöldge G, Herbst EW, Walter E et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS) in the treatment of Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol*. 1993;18(2):217-25.
- 28- Walter E, Muntwyler J, Bertschinger P, Flury R, Ochs A, Haag K et al. [Trans-jugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS) in a patient with Budd-Chiari syndrome]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1993;123(36):1696-702. German.
- 29- Hernandez-Guerra M, Turnes J, Rubinstein P, Olliff S, Elias E, Bosch J. PTFE-covered stents improve TIPS patency in Budd-Chiari syndrome. *Hepatology*. 2004;40(5):1197-202.

- 30- Seltman HJ, Dekker A, Van Thiel DH, Boggs DR, Starzl TE. Budd-Chiari syndrome recurring in a transplanted liver. *Gastroenterology*. 1983;84(3):640-3.
- 31- Mentha G, Giostra E, Majno PE, Bechstein WO, Neuhaus P, O'Grady John et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A European study on 248 patients from 51 centres. *J Hepatol*. 2006;44(3):520-8.
- 32- Schmit T, Sandbichler P, Pernthaler H, Vogler L, Kunz F, Schmid K et al. Multiple venous thrombosis with recurrence of Budd-Chiari syndrome after liver transplantation for paroxysmal nocturnal hematuria. *Clin Transplant*. 1989;3:194-7.
- 33- Goldstein R, Clark P, Klintmalm G, Husberg B, Gonwa T, Stone M. Prevention of recurrent thrombosis following liver transplantation for Budd-Chiari syndrome associated with myeloproliferative disorders: treatment with hydroxyurea and aspirin. *Transplant Proc*. 1991;23(1 Pt 2):1559-60.
- 34- Melear JM, Goldstein RM, Levy MF, Molmenti EP, Cooper B, Netto GJ et al. Hematologic aspects of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome with special reference to myeloproliferative disorders. *Transplantation*. 2002;74(8):1090-5.
- 35- Kondo F. Benign nodular hepatocellular lesions caused by abnormal hepatic circulation: etiological analysis and introduction of a new concept. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(12):1319-28.
- 36- Castellano G, Canga F, Solis-Herruzo JA, Colina F, Martinez-Montiel MP, Morillas JD. Budd-Chiari syndrome associated with nodular regenerative hyperplasia of the liver. *J Clin Gastroenterol*. 1989; 11(6):698-702.
- 37- de Sousa JM, Portmann B, Williams R. Nodular regenerative hyperplasia of the liver and the Budd-Chiari syndrome: case report, review of the literature and reappraisal of pathogenesis. *J Hepatol*. 1991; 12(1):28-35.
- 38- Tanaka M, Wanless IR. Pathology of the liver in Budd-Chiari syndrome: portal vein thrombosis and the histogenesis of venocentric cirrhosis, venoportal cirrhosis, and large regenerative nodules. *Hepatology*. 1998; 27(2):488-96.

- 39- Cazals-Hatem D, Vilgrain V, Genin P, Denninger MH, Durand F, Belghiti J et al. Arterial and portal circulation and parenchymal changes in Budd-Chiari syndrome: a study in 17 explanted livers. *Hepatology*. 2003;37(3):510–19.
- 40- Goodman ZD, Terraciano L. Tumours and tumour-like lesions of the liver. In: Burt AD, Portmann BC, Ferrel LD. *MacSween's pathology of the liver*. 5.^a edição. Edimburg: Churchill Livingstone; 2007.762-88.
- 41- Havlioglu N, Brunt EM, Bacon BR. Budd-Chiari syndrome and hepatocellular carcinoma: a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(1):201-14.
- 42- Jang JW, Yoon SK, Bae SH, Choi JY, Chung KW, Sun HS. Rapidly progressing Budd-Chiari syndrome complicated by hepatocellular carcinoma. *Korean J Intern Med*. 2003; 18(3):191-5.
- 43- Takayasu K, Muramatsu Y, Moriyama N, Wakao F, Makuuchi M, Takayama T et al. Radiological study of idiopathic Budd-Chiari syndrome complicated by hepatocellular carcinoma. A report of four cases. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(2):249-53
- 44- Okuda H, Yamagata H, Obata H, Iwata H, Sasaki R, Imai F et al. Epidemiological and clinical features of Budd-Chiari syndrome in Japan. *J Hepatol*. 1995;22(1):1-9.
- 45- Matsui S, Ichida T, Watanabe M, Sugitani S, Suda T, Takahashi T et al. Clinical features and etiology of hepatocellular carcinoma arising in patients with membranous obstruction of the inferior vena cava: in reference to hepatitis viral infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15(10):1205-11.
- 46- Bayraktar Y, Egesel T, Saglam F, Balkanci F, Van Thiel DH. Does hepatic vein outflow obstruction contribute to the pathogenesis of hepatocellular carcinoma? *J Clin Gastroenterol*. 1998;27(1):67-71.
- 47- Okuda K, Kage M, Shrestha. Proposal of a new nomenclature for Budd-Chiari syndrome: hepatic vein thrombosis versus thrombosis of the inferior vena cava at its hepatic portion. *Hepatology*. 1998;28(5):1191-8.

- 48- Kew MC, McKnight A, Hodkinson J, Bukofzer S, Esser JD. The role of membranous obstruction of the inferior vena cava in the etiology of hepatocellular carcinoma in Southern African blacks. *Hepatology*. 1989; 9(1):121-5.
- 49- Simson IW. Membranous obstruction of the inferior vena cava and hepatocellular carcinoma in South Africa. *Gastroenterology*. 1982;82(2):171-8.
- 50- Gwon D 2nd, Ko GY, Yoon HK, Sung KB, Kim JH, Lee SS et al. Hepatocellular carcinoma associated with membranous obstruction of the inferior vena cava: incidence, characteristics, and risk factors and clinical efficacy of TACE. *Radiology*. 2010;254(2):617-26.
- 51- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42(5):1208-36.
- 52- Marrero JA. Modern diagnosis of hepatocellular carcinoma: Utilization of liver biopsy and genomic markers. *J Hepatol*. 2009;50(4):659-61.
- 53- Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E et al. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2003;125(1):89-97.
- 54- Zhu Z-H, Friess H, Wang L, Abou-Shady M, Zimmermann A, Lander AD et al. Enhanced glypican-3 expression differentiates the majority of hepatocellular carcinomas from benign hepatic disorders. *Gut* 2001;48(4):558-64
- 55- Chuma M, Sakamoto M, Yamazaki K, Ohta T, Ohki M, Asaka M, et al. Expression profiling in multistage hepatocarcinogenesis: identification of HSP70 as a molecular marker of early hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2003;37(1):198-207.
- 56- Osada T, Sakamoto M, Nagawa H, Yamamoto J, Matsuno Y, Iwamatsu A, et al. Acquisition of glutamine synthetase expression in human hepatocarcinogenesis: relation to disease recurrence and possible regulation by ubiquitin-dependent proteolysis. *Cancer*. 1999;85(4):819-31.

- 57- Shafizadeh N, Ferrell L, Kakar S. Utility and limitations of glypican-3 expression for the diagnosis of hepatocellular carcinoma at both ends of the differentiation spectrum. *Modern Pathology*. 2008; 21(8): 1011-8.
- 58- Hsu HC, Cheng W, Lai PL. Cloning and expression of a developmentally regulated transcript MXR7 in hepatocellular carcinoma: biological significance and temporospatial distribution. *Cancer Res*. 1997;57(22):5179-84.
- 59- Farooq M, Hwang SY, Park MK, Kim JC, Kim MK, Sung YK. Blocking endogenous glypican-3 expression releases Hep 3B cells from G1 arrest. *Mol Cells*. 2003;15(3):356-60.
- 60- Nakatsura T, Yoshitake Y, Senju S, Monji M, Komori H, Motomura et al. Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;306(1):16-25.
- 61- Yamauchi N, Watanabe A, Hishinuma M, Ohashi K, Midorikawa Y, Morishita Y et al. The glypican 3 oncofetal protein is a promising diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol*. 2005;18(12):1591-8.
- 62- Wang XY, Degos F, Dubois S, Tessitore S, Allegretta M, Guttman RD et al. Glypican-3 expression in hepatocellular tumors: diagnostic value for preneoplastic lesions and hepatocellular carcinomas. *Hum Pathol* 2006;37(11):1435-41.
- 63- Libbrecht L, Severi T, Cassiman D, Vander Borgh S, Pirenne J, Nevens F . Glypican-3 expression distinguishes small hepatocellular carcinomas from cirrhosis, dysplastic nodules, and focal nodular hyperplasia-like nodules. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(11):1405-11.
- 64- Kandil D, Leiman G, Allegretta M, Trotman W, Pantanowitz L, Goulart R et al. Glypican-3 immunocytochemistry in liver fine-needle aspirates: a novel stain to assist in the differentiation of benign and malignant liver lesions. *Cancer*. 2007;111(5):316-22.
- 65- Garrido C, Gurbuxani S, Ravagnan L, Kroemer G. Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;286(3):433-42.

- 66- Jolly C, Morimoto RI. Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(19):1564-72.
- 67- Christa L, Simon MT, Flinois JP, Gebhardt R, Brechot C, Lasserre C. Overexpression of glutamine synthetase in human primary liver cancer. *Gastroenterology.* 1994;106(5):1312-20.
- 68- Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morenghi E et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology.* 2007 ;45(3):725-34.
- 69- Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, Ballardore E, Terracciano L, Sangiovanni A. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2009;50(4):746-54.
- 70- Choi JY, Lee HC, Yim JH, Shim JH, Lim YS, Shin YM et al. Focal nodular hyperplasia or focal nodular hyperplasia-like lesions of the liver. A special emphasis on diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(6):1004-9.
- 71- Moucari R, Rautou P-E, Cazals-Hatem D, Bureau C, Consigny Y, Francoz C et al. Hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome: characteristics and risk factors. *Gut.* 2008;57(6):828-35.

ANEXO

8- ANEXO

8.1- AUTORIZAÇÃO DA EDITORA PARA INCLUSÃO DO ARTIGO NA TESE

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Aug 30, 2011

This is a License Agreement between Ebe Oliveira ("You") and Elsevier ("Elsevier") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

Supplier	Elsevier Limited The Boulevard, Langford Lane Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK
Registered Company Number	1982084
Customer name	Ebe Oliveira
Customer address	Rua David Ben Gurion 1077 apto 72 São Paulo, other 05634001
License number	2738800735561
License date	Aug 30, 2011
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	Transplantation Proceedings
Licensed content title	Large Benign Hepatocellular Nodules in Cirrhosis Due to Chronic Venous Outflow Obstruction: Diagnostic Confusion with Hepatocellular Carcinoma
Licensed content author	E.C. Oliveira, A.G.E. Duarte, I.F.S.F. Boin, J.R.S. Almeida, C.A.F. Escanhoela
Licensed content date	December 2010
Licensed content volume number	42
Licensed content issue number	10

Number of pages	3
Start Page	4116
End Page	4118
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	full article
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	Yes
Will you be translating?	No
Order reference number	
Title of your thesis/dissertation	GRANDES NÓDULOS HEPATOCELULARES BENIGNOS EM FÍGADOS CIRRÓTICOS POR BLOQUEIO CRÔNICO DO EFLUXO VENOSO: CONFUSÃO DIAGNÓSTICA COM CARCINOMA HEPATOCELULAR
Expected completion date	Aug 2011
Estimated size (number of pages)	50
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Permissions price	0.00 USD
VAT/Local Sales Tax	0.0 USD / 0.0 GBP
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier at permissions@elsevier.com)

6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.

12. No Amendment Except in Writing: This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

13. Objection to Contrary Terms: Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

14. Revocation: Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright

Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. Translation: This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article. If this license is to re-use 1 or 2 figures then permission is granted for non-exclusive world rights in all languages.

16. Website: The following terms and conditions apply to electronic reserve and author websites:

Electronic reserve: If licensed material is to be posted to website, the web site is to be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course if:

This license was made in connection with a course,

This permission is granted for 1 year only. You may obtain a license for future website posting, All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image,

A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> or the Elsevier homepage for books at <http://www.elsevier.com> , and

Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

17. Author website for journals with the following additional clauses:

All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image, and

the permission granted is limited to the personal version of your paper. You are not allowed to download and post the published electronic version of your article (whether PDF or HTML, proof or final version), nor may you scan the printed edition to create an electronic version,

A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> , As part of our normal production process, you will receive an e-mail notice when your article appears on Elsevier's online service ScienceDirect (www.sciencedirect.com). That e-mail will include the article's Digital Object Identifier (DOI). This number provides the electronic link to the published article and should be included in the posting of your personal version. We ask that you wait until you receive this e-mail and have the DOI to do any posting.

Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

18. Author website for books with the following additional clauses:

Authors are permitted to place a brief summary of their work online only.

A hyper-text must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com>

All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image

You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version.

Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material

to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

19. **Website** (regular and for author): A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx>. or for books to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com>

20. **Thesis/Dissertation**: If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission.

21. Other Conditions:

v1.6

Gratis licenses (referencing \$0 in the Total field) are free. Please retain this printable license for your reference. No payment is required.

If you would like to pay for this license now, please remit this license along with your payment made payable to "COPYRIGHT CLEARANCE CENTER" otherwise you will be invoiced within 48 hours of the license date. Payment should be in the form of a check or money order referencing your account number and this invoice number RLNK11046671.

Once you receive your invoice for this order, you may pay your invoice by credit card. Please follow instructions provided at that time.

Make Payment To:
Copyright Clearance Center
Dept 001
P.O. Box 843006
Boston, MA 02284-3006

For suggestions or comments regarding this order, contact Rightslink Customer Support: customercare@copyright.com or +1-877-622-5543 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

APÊNDICE

9- APÊNDICE

9.1- RESUMO DOS CASOS

Caso 1

Sexo masculino
19 anos
Síndrome de Budd-Chiari de causa indeterminada
Presença de 05 macronódulos
Ausência de dificuldades diagnósticas pré-operatórias e/ou no exame do explante

Caso 2

Sexo feminino
20 anos
Síndrome de Budd-Chiari por síndrome do anticorpo antifosfolípide
Presença de 23 macronódulos inicialmente confundidos com carcinoma hepatocelular no exame do explante

Caso 3

Sexo feminino
45 anos
Diagnóstico clínico de cirrose criptogênica
Presença de 25 macronódulos, dentre os quais 03, hipervascularizados, foram diagnosticados como carcinoma hepatocelular no pré-operatório, com base em exames de imagem
Paciente transplantada em situação especial, segundo critérios MELD