

Colangiocarcinoma extra-hepático com disseminação em pâncreas, fígado e pulmões de felino jovem: relato de caso*

Extrahepatic cholangiocarcinoma with dissemination in the pancreas, liver and lungs of a young feline: case report

Debora Gonçalves de Carvalho,** Luciana Tiemi Hioka,*** Tarso Felipe Teixeira****

Resumo

O colangiocarcinoma é uma neoplasia maligna primária do epitélio dos ductos biliares, sendo considerada rara em felinos. O comportamento é extremamente agressivo, o que leva a maioria dos casos a eutanásia ou morte do paciente, em decorrência de metástases. Foi atendido em clínica veterinária, um paciente felino de 4 anos de idade com quadros clínicos de letargia, anorexia, vômitos e icterícia. De imediato foram realizados exames radiográficos de tórax, que identificou nodulações no parênquima pulmonar e ultrassonográfico abdominal, com espessamento de parede da vesícula biliar e pâncreas, além de neo-formações hepáticas. O paciente foi internado devido a piora do quadro e veio a óbito no período de dois meses desde o primeiro atendimento. O diagnóstico histopatológico foi de adenocarcinoma colangiocelular tubular papilífero com invasão em parênquima hepático, com possível extensão ou metástase em pâncreas e pulmões. Entre classificações anatômicas das neoplasias hepatobiliares a localização extra-hepática é a menos diagnosticada e não há relatos de disseminação pancreática, sendo mais observado a invasão no fígado. A localização extra-hepática pode ser um fator determinante para disseminação pancreática, processo ainda mais raro nesses tipos de cânceres.

Palavras-chave: paciente, disseminação, histopatológico.

Abstract

Cholangiocarcinoma is a primary malignant neoplasm of the bile duct epithelium and is considered rare in felines. The behavior is extremely aggressive, which leads in most cases to euthanasia or death of the patient, due to metastases. A 4-year-old feline patient was treated at a veterinary clinic with clinical signs of lethargy, anorexia, vomiting and jaundice. Chest x-rays were immediately performed, which identified nodulations in the lung parenchyma and abdominal ultrasound, with thickening of the gallbladder and pancreas walls, in addition to liver neo-formations. The patient was hospitalized due to worsening of the condition and died within two months of the first treatment. The histopathological diagnosis was papillary tubular cholangiocellular adenocarcinoma with invasion into the liver parenchyma, with possible extension or metastasis to the pancreas and lungs. Among anatomical classifications of hepatobiliary neoplasms, extrahepatic location is the least diagnosed and there are no reports of pancreatic dissemination, with invasion into the liver being more common. Extrahepatic location may be a determining factor for pancreatic dissemination, a process that is even rarer in these types of cancer.

Keywords: patient, dissemination, histopathological.

Introdução

Neoplasias hepatobiliares não costumam ser diagnosticadas com frequência em felinos (ARGENTA et al., 2020). Podem se originar dos ductos intra-hepáticos, considerada a localização mais comum (NYLAND et al., 2005), seguidos por extra-hepáticos ou da própria vesícula biliar (CULLEN; STALKER, 2016). Ainda que incomum na espécie felina e sendo responsáveis por cerca de 1 a 3% de todos os cânceres (PATNAIK et al. 2005; JARDIM et al., 2019), os colangiocarcinomas costumam ser diagnosticados com maior frequência quando comparados a outras espécies

(JARDIM et al., 2019). Os cânceres hepatobiliares apresentam comportamento muito agressivo, com alto risco metastático para fígado e linfonodos regionais respectivamente (JACOBS; SNYDER, 2007). O diagnóstico clínico se dá por meio de exames físicos, com avaliação dos sinais clínicos, tais como emagrecimento, letargia, vômitos, anorexia e icterícia (SELMIC, 2017), além de exames complementares laboratoriais, de fezes a fim de se descartar doenças primárias e de imagem (ultrassonografia ou tomografia computadorizada), todavia, o diagnóstico definitivo deve ser realizado por meio de exame histopatológico (LEDUR et al., 2014). Ao que concerne os

*Recebido em 22 de setembro de 2023 e aceito em 12 de janeiro de 2024.

**Clínica Gatomia – Medicina de Felinos, São Paulo – Guarulhos Brasil.

***Clínica Gatomia – Medicina de Felinos, São Paulo – Guarulhos Brasil.

****Médico Veterinário Docente, Doutor, Unicsul e FAM, São Paulo – Brasil. Autor para correspondência: tarsofelipe@hotmail.com.

aspectos macroscópicos incluem-se formações nodulares multi-focais ou única e massiva, geralmente de consistência firme e coloração brancocenta (ARGENTA et al., 2020). Quanto aos seus aspectos morfológicos, não é possível determinar o prognóstico (DA CUNHA et al., 2016), entretanto, eles podem se originar de áreas intra ou extra-hepática da vesícula biliar (JARDIM et al., 2019). O presente estudo tem como objetivo relatar um caso colangiocarcinoma de arranjo túbulo papilífero oriundo de região extra-hepática, com infiltração em parênquima hepático e disseminação no pâncreas e pulmões de um gato de quatro anos de idade.

Relato de Caso e Resultados

Um paciente da espécie felina, com quatro anos de idade, sem raça definida, macho e castrado, com exames prévios de FIV e FELV negativos, foi atendido em clínica veterinária. As principais queixas dos responsáveis foram desconforto respiratório com tosse esporádica não produtiva, hiporexia, perda de peso gradual e mucosas ocular e oral ictéricas, quadro que se estendia há pelo menos dois meses. Solicitou-se exame radiográfico de tórax nas projeções laterais direita, esquerda e ventro-dorsal, onde se verificou a presença de formações radiopacas dispersas pelo parênquima pulmonar em nas projeções lateral direita e ventro dorsal (Figuras 1A e B). Realizou-se, exame ultrassonográfico abdominal que identificou a vesícula biliar com parede irregular e espessa, sugerindo colangio-hepatite (Figura 2A); o pâncreas com dimensões aumentadas, podendo indicar um processo inflamatório (Figura 2B); e fígado com ecotextura grosseira e ecogenicidade reduzida. O hemograma não constatou anemia ou processo inflamatório e exame bioquímico sérico [Ureia, Creatinina, Alanina Aminotransferase (ALT), Bilirrubina Total (indireta e direta) e Lipase] apresentou padrões dentro da referência para espécie e idade, entretanto, verificou-se aumento da Aspartato Aminotransferase [(AST) 325 U/L], Fosfatase Alcalina [(FA) 220 U/L], Potássio (8,0 mmol/L), Colesterol Total (255 mg/dL), Triglicérides (259 mg/dL) e Amilase (3369 U/L). Ambas as enzimas pancreáticas foram colhidas a fim de se descartar um processo de pancreatite. No vigésimo dia após tratamento conservador utilizando-se hepato-protetor (silimarina) na dose 20 mg/kg V.O. uma vez ao dia e ácido ursodesoxicólico na dose 10 mg/kg V.O. uma vez ao dia. Após uma semana, os exames foram repetidos e observou-se discreta anemia (Hb 6,5 g/dL e Ht 24%), associada a leucocitose (21.690 / mm³) por neutrofilia (19.521 /mm³), com plaquetopenia (175 mil / mm³), AST (201 U/L), FA (286 U/L), além de alterações na Bilirrubina Total (24,10 mg/dl) e indireta (9,25 mg/dl). Com o agravamento do quadro clínico, o paciente necessitou de internação para tratamento suporte, não tendo sido optado de imediato a introdução de sonda orogástrica devido as suas condições clínicas que eram desfavoráveis naquele momento, portanto, a nutrição foi realizada via oral forçada, uma vez que ele já não apresentava quadro de vômitos, todavia, após o segundo dia de internação o paciente veio a óbito. Foi realizada a necropsia e os achados macroscópicos demonstraram aumento do colédoco, com coloração ictérica (Figura 3A), pulmões com formações nodulares que variavam entre 1,5 e 2 cm de diâmetro distribuídos por todo parênquima, de consistência firme a friável e coloração amarelada (Figura 3B). Foram observados os mesmos padrões nodulares e ictéricos em pâncreas, fígado e vesícula biliar, dos quais amostras foram coletadas amostras

e fixadas em formaldeído 10% para conservação do tecido e confecção das lâminas, processadas por técnica de rotina, coradas com Hematoxilina/Eosina e posteriormente a analisadas histopatologicamente. O diagnóstico morfológico foi compatível com adenocarcinoma colangiocelular em arranjo túbulo papilar, com focos metastáticos em fígado, pulmões e pâncreas (Figuras 4A, B, C e D).

Figura 1: Imagem radiográfica simples de tórax do paciente realizado no primeiro atendimento, com presença de formações nodulares sólidas e radiopacas disseminadas pelo parênquima pulmonar. (A) projeção ventro-dorsal. (B) projeção latero-lateral direita. Imagens: Arquivo Pessoal.

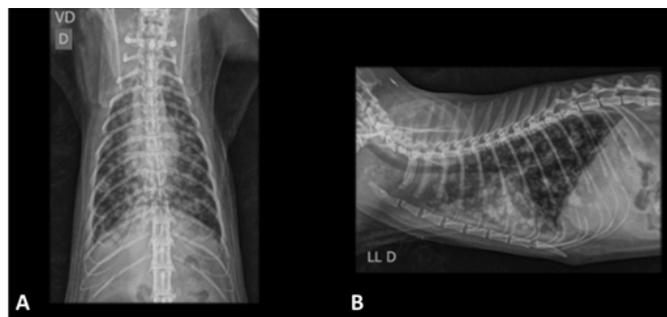


Figura 2: imagem ultrassonográfica abdominal do paciente. (A) Vesícula biliar com parede acentuadamente espessada e irregular, mensurando 0,52 cm, com pouca repleção por conteúdo anecogênico homogêneo com sugestão de infiltração neoplásica. (B) Pâncreas com segmento do ramo esquerdo, direito e corpo com dimensões aumentadas, medindo aproximadamente 0,80cm, 0,75cm e 0,95cm de espessura respectivamente, com ecotextura homogênea e ecogenicidade elevada, sugestivo de infiltrado neoplásico. Imagens: Arquivo Pessoal.



Figura 3: Imagens obtidas durante necropsia de paciente felino. (A) Alças intestinais de duodeno, jejuno, cólon e mesentério ictéricas o que caracteriza próximo de colestase. (B) Pulmões de coloração ictérica com neofomações nodulares dispersas por todo parênquima. Imagens: Arquivo Pessoal.

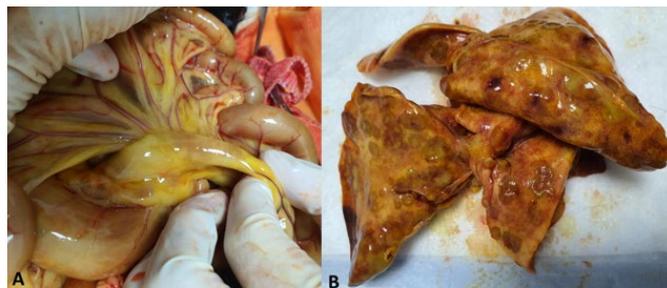
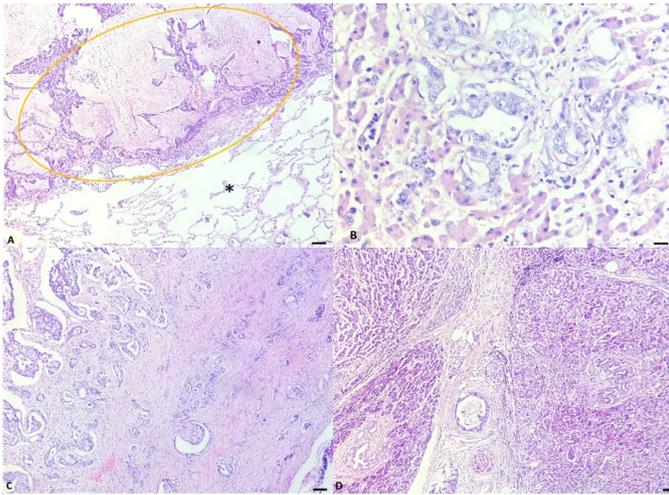


Figura 4: Imagem de microscopia do colangiocarcinoma com proliferação difusa de células epiteliais malignas em arranjos túbulo papilar. Coloração H/E. (A) Proliferação neoplásica em tecido pulmonar (amarelo); no asterisco observa-se os alvéolos (barra = aum. 40X). (B) Infiltração células epiteliais biliares em parênquima hepático; sendo possível visualizá-las entre os hepatócitos (barra = aum. 400X). (C) Infiltração epitelial maligna em arranjo tubular em vesícula biliar (barra = aum. 100X). (D) Infiltração epitelial maligna em arranjo tubular em parênquima pancreático (barra = aum. 100X). Imagens: Histopet.



Discussão

As neoplasias malignas de origem biliar são raras em felinos, mas ainda sim com maior incidência, do que em cães (ALBUQUERQUE et al., 2019). As manifestações clínicas decorrentes da formação tumoral extra – hepática na maioria das vezes são inespecíficas: vômito, letargia, perda de peso, mucosas hipocoradas, corroborando com a literatura (ARGENTA et al., 2016) e em alguns casos observa-se icterícia, fato esse considerado específico por Selmic (2017) e observado em 30% dos gatos (OGILVIE; MOORE, 2001). No caso do paciente relatado, houve um processo de colestase devido a presença de uma neo – formação comprimindo os ductos biliares e impedindo a livre passagem da bile para o duodeno, além de um processo de colangio-hepatite secundário a infiltração tumoral, levando a necrose e inflamação local (CENTER et al., 2022) , tendo como consequência principal o depósito de bilirrubina em órgãos adjacentes. Durante a necropsia foi possível identificar icterícia do fígado, pâncreas, duodeno e pulmões. De acordo com Argenta et al. (2016), a ascite costuma ser um quadro clínico comum em gatos com câncer extra-hepático, entretanto, o paciente relatado nesse estudo não apresentou tal alteração. Ao que diz respeito a idade, as neoplasias hepáticas acometem preferencialmente gatos idosos, acima de 8 anos (ANDRADE et al., 2012; ASLAN et al., 2014), fato esse que não corrobora com esse relato, pois o animal referenciado tinha 4 anos de idade quando desenvolveu a doença. Embora uma das causas de neoplasias hepatobiliares em felinos seja a infestação por *Platyssomum fastosum* (ANDRADE et al., 2012), de acordo com os proprietários, o paciente não frequentava a rua, além do que esse nematódeo é mais comumente encontrado em região do Nordeste (Paraíba

(ANDRADE et al., 2012). Segundo Figueira et al. (2009), neoplasias dessa natureza em gatos jovens, geralmente estão relacionadas ao vírus da leucemia, no entanto, o paciente testou negativo para FIV e FELV. Algumas enzimas hepáticas, tais como FA e ALT têm se mantidos acima da referência, por se tratar de hepatopatias relevantes (LEDUR et al., 2014; ALBUQUERQUE et al., 2019) corroborando com esse estudo, no entanto, Aslan et al. (2014) associaram a diminuição nos valores séricos das enzimas hepáticas devido a presença de tumores extra-hepáticos. Outros exames complementares realizados indicaram aumento das bilirrubinas indireta e total, o que pode estar relacionada a evolução da doença e comprometimento do fígado. Por se tratar de sinais clínicos inespecíficos e com aumento do parênquima pancreático, a avaliação das enzimas amilase e lipase continua sendo exames iniciais importantes para avaliação de pancreatites (TORNER et al., 2020). Quanto a leucocitose observada no hemograma, os autores atribuem ao processo de inflamação aguda, tendo sido manifestada por necrose tumoral (OLGIVIE; MOORE, 2001). De acordo com Post e Patnaik (1992), não existe predisposição racial, corroborando com esse estudo por se tratar de um gato sem raça definida e macho, pois ainda de acordo com os mesmos autores, há uma maior prevalência em machos. Segundo Cullen e Poop (2002), não há predisposição sexual, o que discorda do presente relato. A ultrassonografia abdominal se mostrou um exame eficaz na identificação da formação tumoral extra-hepática, pois durante o exame físico não foi possível palpar o tumor, o que corrobora com De Jesus et al. (2021). Ainda durante o exame ultrassonográfico não foi observada a hepatomegalia no paciente, apenas ecotextura grosseira e ecogenidade diminuída, esses achados discordam de (JOSHITA et al., 2009; BANZATO et al., 2019) que referem a hepatomegalia como padrão ultrassonográfico característico. Ao que diz respeito ao diagnóstico, mesmo tendo a citopatologia como exame morfológico inicial, o hipatológico parece fundamentar o diagnóstico das neoplasias (DE NARDI et al., 2002). Entretanto, mesmo compreendendo a necessidade de se biopsiar a fim de se instituir o tratamento mais adequado, o paciente apresentou piora progressiva do quadro durante o tempo em permaneceu assistido e veio a óbito. Há uma alta incidência de óbito e eutanásias (86% dos casos) em decorrência de metástases (56% a 67% dos casos) (LAWRENCE et al., 1994; DA CUNHA et al., 2021) e muitos pacientes também entram em óbito durante o período pós-cirúrgico (DE JESUS et al., 2021). Ao que concerne os principais órgãos acometidos pelas formações secundárias estão os pulmões, linfonodos mesentéricos, omento e peritônio (DA CUNHA et al., 2021), entretanto, a extensão local se dá principalmente no parênquima hepático e no caso desse estudo, ao pâncreas, fato esse que parece raro. Entre os tipos de colangiocarcinomas, a localização extra-hepática é ainda mais rara, quando comparada a intra-hepática ou da própria vesícula biliar (CULLEN; STALKER, 2016). Por meio desse relato de caso, é possível salientar a agressividade com que esse câncer se comporta, tendo em vista que seu diagnóstico foi realizado somente no post mortem e a sobrevivência do animal foi curta. O baixo número de relatos coloca em dúvida algumas questões tais como a localização tumoral, ou seja, o extra-hepática pode ser mais agressivo do que a intra-hepática? Por que a extensão pancreática não é frequente entre os relatos de caso? Questões essas que poderão ser respondidas futuramente com o aprofundamento de estudos e publicações na temática.

Conclusão

O adenocarcinoma colangiocelular extra-hepático em gatos tem como uma das principais características invadir o parênquima

hepática e metastatizar para os pulmões, entretanto, verificou-se por meio desse estudo que a neoformação pode se estender até o pâncreas causando graves problemas ao paciente.

Referências

- ANDRADE, R. L. F. S.; OLIVEIRA, D. M.; DANTAS, A. F. M.; DE SOUZA, A. P.; NETO, P. I. N.; RIET-CORREA, F. Tumores de cães e gatos diagnosticados no semiárido da Paraíba. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 32 (10):1037-1040, 2012.
- ARGENTA, F. F.; MELLO, L. S.; CAPRIOLI, R.A.; PAVARINI, S.P.; DRIEMEIER, D.; SONNE, L. Pathological and immunohistochemical aspects of primary hepatobiliary neoplasms in cats. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 40 (1): 46-54, 2020.
- ASLAN, L.; ÇAKIR, I. K.; BEKDIK, Z.; DOĞAN, A. S. Cholangiocarcinoma of intrahepatic bile ducts with disseminated metastases in a Siamese cat. *Veterinarní Medicina*, 59, (7): 359–367, 2014. DOI: 10.17221/7624-VETMED.
- BANZATO, T.; BURTI, S.; RUBINI, G.; ORLANDI, R.; BARGELLINI, P.; BONSEMBIANTE, F.; ZOTTI, A. Contrast-enhanced ultrasonography features of hepatobiliary neoplasms in cats. *Veterinary Record*, p. 1 – 7, 2019. DOI: 10.1136/vetrec-2019-105453.
- CENTER, S. A.; RANDOLPH, J. F.; WARNER, K. L.; FLANDERS, J. A. Clinical features, concurrent disorders, and survival time in cats with suppurative cholangitis-cholangiohepatitis syndrome. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 260, n. 2, p. 212 – 222, 2022.
- CULLEN, J. M.; POOP, J. A. (2002): Tumours of the liver and gallbladder. In: Meuten DJ (ed.): *Tumours in Domestic Animals*. 4th ed. Iowa State Pres, Iowa, USA. 495–499.
- CULLEN, J. M.; STALKER M. J. 2016. Liver and biliary system, p.307-308. In: Maxie M.G. (Ed.), *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. v.2. 6th ed. Elsevier, St Louis. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7020-5318-4.00008-5>.
- DA CUNHA, V. A. F.; FERNANTES, D. O.; BADE, L.; VIEIRA-FILHO, C. H. C.; DA CUNHA, V. A., F.; FILHO, E. F. M.; LIMA, A. L. Cistoadenocarcinoma biliar em felino - Relato de caso *Revista Brasileira de Medicina Veterinária* 38: 168-172, 2016.
- DE JESUS, A.; PENNING, D. G.; WEBSTER, C. R. L. Ultrasonographic evaluation of cholecystoduodenostomy sites in six cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* v. 23 (2): 194–202, 2021.
- DE NARDI, A. B.; RODASKI, S., SOUSA, R. S., COSTA, T. A., MACEDO, T. R., RODIGHIERI, S. M., PIEKARZ, C. H. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Archives of Veterinary Science*, 7 (2): 15-26, 2002.
- FILGUEIRA, K. D; REIS, P. F. C. C.; FREITAS, V. A. L.; PAULA, V. V. Colangiocarcinoma em felino doméstico: relato de um caso. *Medvop: Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*. 7 (20): 203-207, 2009.
- JACOBS, T. M.; SNYDER, P.W. Mucinous cholangiocarcinoma in a cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 43 (3):168-172, 2007.
- JARDIM, M. P. B.; CID, C. G.; OLIVEIRA, M. C.; ASSUMÇÃO, R. F.; BASTOS, M. J.; SILVA, S. L.; NOGUEIRA, V. A.; SOUZA, H. J. M. Cholangiocarcinoma in Young Cats. *Acta Scientiae Veterinariae*, 47 (1) 394 – 400, 2019.
- JOSHITA, S.; ICHIJO, T.; SUZUKI, F.; YOKOYAMA, T.; SUGIYAMA, Y.; FUKUSHIMA, M.; KAMIJO, A.; KOMATSU, M.; UMEMURA, T.; YOSHIZAWA, K.; MIYAGAWA, S. TANAKA, E. A case of well differentiated cholangiocellular carcinoma visualized with contrast-enhanced ultrasonography using Sonazoid. *Hepatology Research* 39, 207–212, 2009.
- LAWRENCE, H. J.; ERB, H. N.; HARVEY, H. J. Nonlymphomatous hepatobiliary masses in cats: 41 cases (1972 to 1991). *Veterinary Surgery*. 23(5): 365-368, 1994.
- LEDUR, G. R.; MATESCO, V. C.; DA COSTA, F. V. A.; BIANCHI, S. P., SCHERER, S.; GERARDI, D. G.; JUFF, G. D.; DRIMEIER, D. Carcinoma colangiocelular em gato. *Acta Scientiae Veterinariae*, (Suppl 1). 42: 57, 20145. ISSN 1679-92156.
- NYLAND, T. G.; MATTOON, J. S., HERRGESELL, E. J.; WISNER, E. R. *Fígado*, p.106-11. In: Nyland T.G. & Mattoon J.S. (Eds), *Ultra-som Diagnóstico em Pequenos Animais*. 2ª ed. Roca, São Paulo, 2005.
- OGILVIE, G. K.; MOORE, A.S. 2001. *Feline oncology - a comprehensive guide to compassionate care*. Trenton: Veterinary Learning Systems, pp.412-418.
- PATNAIK, A. K., LIEBERMANN, P. H., ERLANDSON, R. A.; ANTONESCU, C. Hepatobiliary neuroendocrine carcinoma in cats: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of 17 cases. *Veterinary Pathology*, 42: 331-337, 2005.
- POST, G.; PATNAIK, A. K. Nonhaematopoietic hepatic neoplasm in cats: 21 cases (1983–1988). *Journal of American Veterinary Medical Association* 201, 1080–1082, 1992.
- SELMIC, L. E. (2017). Hepatobiliary neoplasia. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 47(3):725-735.
- TORNER, K.; STAUDACHER, M.; TRESS U; WEBER, C. N.; STADLER C.; GRASSINGER, J. M.; MULLER, E.; AUPPERLE-LELLBACH, H. Histopathology and Feline Pancreatic Lipase Immunoreactivity in Inflammatory, Hyperplastic and Neoplastic Pancreatic Diseases in Cats. *Journal of Comparative Pathology*, v. 174, p. 63-72, 2020.