

## Cistoadenocarcinoma biliar em felino - Relato de caso\*

Viviane Alves Fernandes da Cunha<sup>1</sup>, Daniela Oliveira Fernandes<sup>2</sup>, Paula Lioy Bade<sup>3</sup>, Carlos Humberto da Costa Vieira-Filho<sup>4</sup>, Virgínia Alves Fernandes da Cunha<sup>1</sup>, Emanuel Ferreira Martins Filho<sup>5</sup> e Alessandra Estrela-Lima<sup>6\*</sup>

**ABSTRACT.** Cunha V.A.F., Fernandes D.O., Bade P.L., Vieira-Filho C.H.C., Cunha V.A.F., Martins Filho E.F. & Estrela-Lima A. [**Biliary cystadenocarcinoma in feline - Case report.**] Cistoadenocarcinoma biliar em felino - Relato de caso. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 38(Supl.1):168-172, 2016. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal nos Trópicos, Universidade Federal da Bahia, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110, Brasil. E-mail: alestrela@gmail.com

Primary hepatobiliary neoplasms are considered rare in cats, representing only 3.0% of tumors in this specie. Biliary cystadenocarcinoma is an epithelial neoplasm, described in humans, considered an unusual tumor. This study aimed to report a case of biliary cystadenocarcinoma in a mixed breed feline, male, with 9-year old, presenting apathy, anorexy, emesis and jaundice. At necropsy, it were observed multiple whitish masses in liver lobes, distributed multifocally, with umbilicated aspect, associated with similar lesions in the lungs, mesenteric lymph nodes, peritoneum and omentum. Histopathological examination of the liver nodules and from other organs, revealed neoplastic proliferation of infiltrative growth, formed by dilated biliary ducts presenting intraluminal papillary projections lined by pleomorphic epithelial cells. Based on macro and microscopic findings, it was signed diagnosis of biliary cystadenocarcinoma with metastasis to lymph nodes, lungs, peritoneum and omentum.

**KEY WORDS.** Neoplasia, liver, cat, cholangiocarcinoma.

**RESUMO.** Neoplasias hepatobiliares primárias são consideradas raras em felinos, representando apenas 3,0% do total de neoplasias nesta espécie. O cistoadenocarcinoma biliar é uma neoplasia epitelial maligna, descrita em humanos, sendo considerado um tumor incomum. O presente estudo objetivou relatar um caso de cistoadenocarcinoma biliar em felino, racialmente indefinido, macho, com nove

anos de idade, com histórico clínico de apatia, anorexia, emese e icterícia. Na necropsia, foram observados múltiplos nódulos brancos e de aspecto umbilicado em lobos hepáticos, distribuídos multifocalmente, associados a lesões semelhantes nos pulmões, linfonodos mesentéricos, omento e peritônio. O exame histopatológico dos nódulos hepáticos e das lesões nos demais órgãos relatados

\* Recebido em 21 de março de 2016.

Aceito para publicação em 9 de maio de 2016.

<sup>1</sup> Médica-veterinária, Residência em Área Profissional de Saúde, subárea Patologia Veterinária, Hospital Professor Renato Medeiros Netto, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA, 40170-110. E-mail: vica\_fernandes@hotmail.com; vinhaafc@hotmail.com

<sup>2</sup> Médica-veterinária, Hospital Veterinário SEMEVE, Ladeira do Acupe, 50, Brotas, Salvador, BA, 40290-160. E-mail: danielaofernandes@yahoo.com.br

<sup>3</sup> Médica-veterinária, Faculdade Anísio Teixeira, R. Gov. Juraci Magalhães, 222, Ponto Central, Feira de Santana, BA, 44032-620. E-mail: paula.bade@hotmail.com

<sup>4</sup> Médico-veterinário, MSc. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal nos Trópicos (PPGCAT), Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia (EMEVZ), UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA, 40170-110. E-mail: chfilho@bol.com.br

<sup>5</sup> Médico-veterinário, DSc. Pesquisador DCR/FAPESB e Pós-Doutorando do PPGCAT, EMEVZ, UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA, 40170-110. E-mail: emanoelfilho@ufba.br - bolsista CNPq.

<sup>6</sup> Médica-veterinária, DSc, PPGCAT, Departamento de Anatomia, Patologia e Clínicas Veterinárias (DEAPAC), EMEVZ, UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Salvador, BA, 40170-110. \* Autora para correspondência, E-mail: alestrela@gmail.com - bolsista de Produtividade em Pesquisa 2 - CNPq.

evidenciou proliferação neoplásica de crescimento infiltrativo, formada por ductos biliares dilatados com projeções papilares intraluminais, revestidas por células epiteliais pleomórficas. Com base nos achados macro e microscópicos foi firmado o diagnóstico de cistoadenocarcinoma biliar com metástases para linfonodo, pulmão, omento e peritônio.

PALAVRAS-CHAVE. Neoplasia, fígado, gato, colangiocarcinoma.

## INTRODUÇÃO

O fígado é um sítio frequente de metástase, contudo, neoplasias hepáticas primárias são incomuns nos animais domésticos (Cullen & Stalker 2015). Em felinos, os tumores hepáticos primários correspondem entre 1,0% a 3% dentre todas as neoplasias da espécie (Nyland et al. 2005, Patnaik et al. 2005).

Os tumores de fígado são subdivididos, conforme a característica histológica, pela Organização Mundial de Saúde-Armed Forces Institute of Pathology (OMS-AFIP) em tumores epiteliais, tumores mesenquimais, tumores neuroendócrinos e tumores hematopoiéticos (Mamprim et al. 2012). O cistoadenocarcinoma biliar é uma subclassificação histológica dos colangiocarcinomas, descrita apenas em humanos, sendo considerado um tumor incomum, por representar menos de 5% de todos os tumores hepáticos. Histologicamente se caracteriza por ductos biliares císticos e dilatados, revestidos por células epiteliais pleomórficas (Zhang et al. 2014).

Os colangiocarcinomas constituem os tipos mais comuns de tumores hepáticos malignos em gatos (Nyland et al. 2005). Entretanto, na literatura são escassos os relatos de neoplasia hepatobiliar primária em animais, inexistindo uma subclassificação para as variantes do colangiocarcinoma. Neste contexto, relata-se um caso de cistoadenocarcinoma biliar em felino, nos seus aspectos clínicos e patológicos, enfatizando a importância da inclusão deste subtipo de neoplasia hepatobiliar na classificação histopatológica veterinária, possibilitando um diagnóstico mais preciso.

## HISTÓRICO

Um felino, macho, racialmente indefinido, com nove anos de idade, foi encaminhado ao Laboratório de Patologia Veterinária do Hospital de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia (LPV-HOSPMEV/UFBA) para realização de exame necroscópico. Segundo informações contidas no histórico clínico, o animal apresentou inicialmente hiporexia e apatia, sendo reali-

zados hemograma e dosagens séricas de ureia, creatinina, TGP, FA, proteínas totais e frações, onde se observou discreta elevação de TGP. A prescrição terapêutica incluiu doxiciclina, ranitidina e alimentação forçada. Contudo, houve piora do quadro clínico e o paciente passou a apresentar vômito em grande quantidade.

Em virtude da evolução do quadro, optou-se pelo internamento do animal e a realização da avaliação radiográfica e ultrassonográfica do abdome, as quais evidenciaram fígado com dimensões abaixo dos limites da normalidade e contornos irregulares, parênquima com ecogenicidade aumentada e ecotextura heterogênea devido a presença de pelo menos duas imagens arredondadas, hipocogênicas, medindo cerca de 0,7 e 1,0 centímetros de diâmetro cada; ductos biliares extra-hepáticos e vesícula inalterados. As imagens foram sugestivas de hepatopatia crônica. Também foi detectada moderada quantidade de líquido livre em cavidade abdominal.

A análise do fluido abdominal demonstrou líquido inflamatório de baixa celularidade. Foi realizado novo exame hematológico, o qual revelou anemia e leucocitose com desvio a esquerda. Instituiu-se terapia de amoxicilina com clavulanato de potássio, ranitidina, citrato de maropitant e hepatoprotetores. Foi solicitada a realização de laparotomia exploratória, contudo o proprietário optou por manter apenas o manejo clínico. O quadro evoluiu para a icterícia e mesmo após as tentativas terapêuticas instituídas, não houve reversão do quadro com evolução para o óbito cerca de doze dias após o início dos sinais clínicos.

Durante a necropsia, observaram-se 200 mL de líquido seroso avermelhado na cavidade abdominal associado a peritônio irregular com depósito de filamentos de fibrina, extensa área de aderência envolvendo mesentério, linfonodos mesentéricos, omento, serosa do intestino delgado e estômago. No fígado, formações de aspecto nodular, circunscritas e multifocais, discretamente elevadas com centro deprimido (aspecto umbilicado) e vermelho-acinzentado, consistência firme e se aprofundavam no parênquima ao corte (Figura 1A). Lesões semelhantes às encontradas no fígado foram observadas em pulmão (Figura 1B), linfonodo mesentérico, omento (Figura 1 C) e peritônio. Foram colhidos fragmentos do fígado e dos demais órgãos acometidos, fixados em formol neutro e tamponado com fosfato a 10% e processados pela técnica rotineira de inclusão em parafina (Luna 1968). Secções histológicas de 4µm foram coradas com Hematoxilina-Eosina para avaliação histopatológica.

A análise microscópica revelou esteatose difusa e múltiplos focos de proliferação neoplásica de crescimento expansivo e infiltrativo, sustentada por moderado estroma conjuntivo, e caracterizada por formações ductais e numerosas estruturas císticas intensamente dilatadas, revestidas por camada epitelial simples (Figura 1D e E) ou contendo abundante epitélio biliar com projeções papilares intraluminais (Figura 1F), caracterizadas por células moderadamente pleomórficas com citoplasma eosinofílico ou levemente pálido em quantidade escassa, núcleos variando de pequenos a médios, redondos ou ovoides com cromatina vesiculosa e nucléolo eviden-

te; associado, hemorragia, congestão, áreas de necrose e discreto infiltrado inflamatório misto multifocal a difuso. Infiltração neoplásica de padrão semelhante foi observada em pulmão (Figura 1G), linfonodo mesentérico, omento e peritônio. Com base nos achados macro e microscópicos foi estabelecido o diagnóstico de cistoadenocarcinoma biliar com metástases múltiplas.

## DISCUSSÃO

As neoplasias hepatobiliares primárias acometem principalmente animais idosos, com idade média de dez anos (Johnson 2008), o que pôde ser observado no presente relato, em que o gato tinha nove anos de idade. Post & Patnaik (1992) relatam

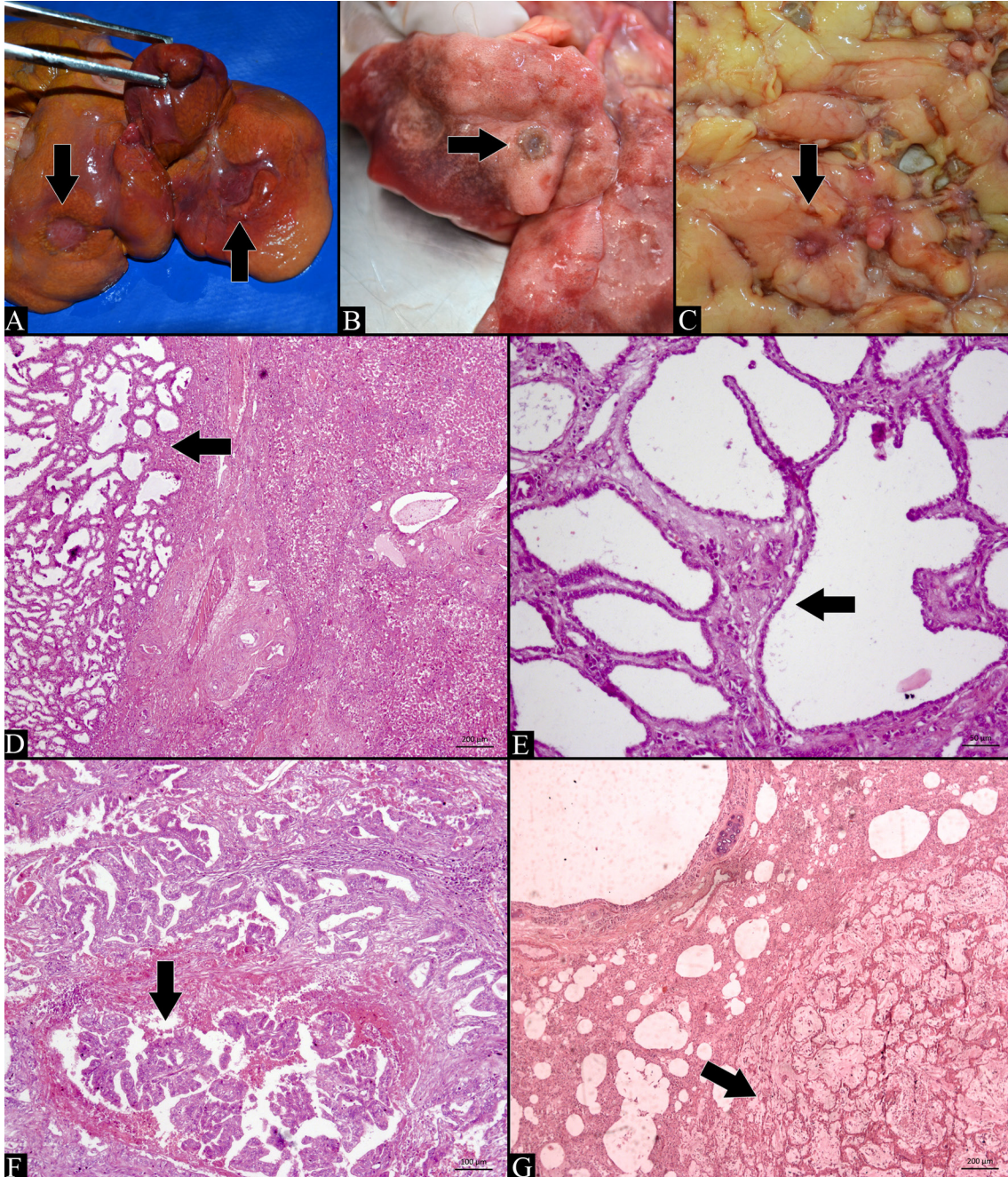


Figura 1. Cistoadenocarcinoma biliar em felino aspectos macroscópicos e histopatológicos. **A)** Fígado com áreas circunscritas multifocais, discretamente elevadas, apresentando centro deprimido de coloração vermelho-acinzentado (setas). **B e C)** Pulmão e omento, exibiam áreas semelhantes às encontradas no parênquima hepático, respectivamente (setas). **D)** Seções histológicas de fígado evidenciando foco de proliferação neoplásica, de crescimento expansivo e infiltrativo caracterizada por estruturas ductais dilatadas (seta). Obj. 5X. H-E. **E)** Neoplasia com formação de numerosas estruturas císticas intensamente dilatadas, revestidas por monocamada de células epiteliais sustentadas por eixo conjuntivo (seta). Obj. 40X. H-E. **F)** Seções histológicas de fígado evidenciando formações papilares sustentadas por delgado feixe conjuntivo central (seta), associadas à hemorragia e discreto infiltrado inflamatório multifocal (seta). Obj. 20X. H-E. **G)** Corte histológico de pulmão evidenciando metástase do cistoadenocarcinoma biliar com formação nodular contendo múltiplas formações císticas (seta). Obj. 5X. H-E.

que gatos machos são mais frequentemente acometidos por tumores biliares e aparentemente não existe predisposição racial (Balkman 2009).

Os sinais clínicos mais relevantes, no caso ora relatado, envolviam apatia e hiporexia, evoluindo para o vômito, posterior detecção da ascite por exames de imagem e icterícia instalada próxima ao óbito do animal. Segundo Liptak et al. (2004), 50% dos gatos acometidos por neoplasias hepatobiliares, manifestam sinais clínicos, sendo esses inespecíficos e principalmente evidenciados nos estágios avançados da doença, podendo apresentar anorexia, letargia, vômito, polidipsia e ascite. Ocasionalmente, outros sinais podem ocorrer, como perda de peso, fraqueza, distensão abdominal, diarreia, icterícia, dispnéia e convulsões como resultados de hipoglicemia paraneoplásica ou encefalopatia hepática. (Johnson 2008, Thamm 2009).

Os resultados dos exames laboratoriais também não são específicos de tumores hepáticos, tendo em vista que, algumas dessas alterações podem refletir simplesmente lesão hepatocelular ou estase biliar (Fossum 2005). Segundo Balkman (2009), 20 a 53% dos animais apresentam anemia e 26 a 90%, leucocitose, alterações hematológicas essas, observadas nos exames do felino deste relato. Sendo a anemia muitas vezes discreta a moderada e em geral, arregenerativa, contudo, pode ser regenerativa se estiver relacionada a sangramento excessivo ou ocorrer ruptura do tumor (Johnson & Sherding 2008) e a leucocitose, resultado de inflamação e necrose (Watson & Bunch 2010).

A ultrassonografia é um exame complementar importante no diagnóstico de lesão no parênquima hepático (Nyland et al. 2005), entretanto, esta não é específica quanto a determinação da sua causa. Lesões de aspecto similar podem ser observadas em alterações neoplásicas e não neoplásicas. Além disso, não existe um padrão ultrasonográfico específico para cada tipo de tumor hepático. O diagnóstico definitivo requer exame histopatológico (Cuccovillo & Lamb 2002, Singh et al. 2005).

No presente caso, o diagnóstico de cistoadenocarcinoma biliar foi estabelecido pela análise histopatológica, uma vez que os sinais clínicos observados eram inespecíficos e até mesmo a macroscopia dos nódulos, discretamente elevados com centro deprimido (aspecto umbilicado), por vezes, se assemelhava ao tradicional colangiocarcinoma descrito na literatura. Cabe ressaltar que apesar deste tumor não integrar a atual classificação utilizada na veterinária, para tumores hepatobiliares, as características celulares observadas foram semelhantes

às descritas para Cistoadenocarcinoma biliar em humanos (Chamberlain & Blumgart 2000, Azambuja et al. 2004, Zhang et al. 2014).

O cistoadenocarcinoma biliar é uma subclassificação histológica do colangiocarcinoma, descrita em humanos podendo ter origem no fígado (85%) ou, de forma menos frequente, no sistema biliar extra-hepático (15%) (Buetow et al. 1995, Kimura et al. 1998). O achado clínico comumente observado é a hepatomegalia ou pode ser notada ainda uma massa palpável (Ishak et al. 1977). Em geral, observa-se este tipo de tumor em mulheres de meia-idade, mas quando presente em homens apresenta um prognóstico menos favorável (Bacher et al. 1999). O pleomorfismo celular, anaplasia, infiltração e o desenvolvimento de metástases são as principais características que diferem o cistoadenocarcinoma biliar de sua variante benigna, denominada cistoadenoma biliar (Chamberlain & Blumgart 2000).

A avaliação histológica revela proliferação de células epiteliais, composta por múltiplas camadas e numerosas projeções papilares (Chamberlain & Blumgart 2000). A característica histológica do tumor hepático no caso ora relatado é compatível com o diagnóstico de cistoadenocarcinoma biliar pelo seu padrão de crescimento infiltrativo contendo formações císticas dilatadas com projeções papilares intraluminais. A frequência deste tipo de tumor em felino não pôde ser determinada, seja pela escassez de relatos ou mais provavelmente pela sua classificação genérica, apenas como colangiocarcinoma.

A taxa de desenvolvimento das metástases de grande parte dos tumores hepatobiliares é alta, podendo ocorrer por extensão direta para outros lobos hepáticos e para órgãos adjacentes, ou ainda metástase em locais distantes do foco primário por meio de vasos sanguíneos ou linfáticos (Fossum 2005), consoante com o presente relato, em que foram observadas metástases à distância para o pulmão e linfonodos mesentéricos, e por extensão direta para o omento e peritônio, locais esses como os mais comuns para o desenvolvimento de metástases de neoplasias desta histogênese. Em gatos, as informações sobre a taxa de disseminação das metástases são escassas, mas a literatura sugere valores variando entre 56% e 67% dos casos, com o envolvimento intraperitoneal difuso (Thamm 2009).

O prognóstico em gatos com tumores hepatobiliares malignos é desfavorável (Thamm 2009), devido ao elevado índice de metástase e o grau de invasão, que torna, na maioria dos casos, a ressecção cirúrgica improvável de ser curativa ou até mesmo

inviável (Fossum 2005). O felino do presente relato além de apresentar metástases, exibia peritonite com extensa área de aderência envolvendo mesentério, linfonodos mesentéricos, omento e serosa do intestino delgado e estômago.

## CONCLUSÃO

O cistoadenocarcinoma biliar é uma neoplasia relatada na medicina, mas de baixa frequência na veterinária, com escassos relatos em cães e gatos, seja pela sua baixa frequência ou mesmo diagnóstico histopatológico inadequado, haja vista a sua ausência no sistema de classificação atual na medicina veterinária. Desta forma, se faz necessária a inserção do cistoadenocarcinoma biliar no sistema de classificação das neoplasias hepatobiliares destas espécies, possibilitando que os profissionais da área tenham conhecimento desta afecção e suas particularidades nos aspectos clínicos, laboratoriais e patológicos.

## REFERÊNCIAS

- Azambuja E., Batista R.G., Waechter F.L., Sampaio J.A., Álvares-da-Silva M.R. & Fleck J.F. Biliary cystadenocarcinoma. *Revista Associação Médica do Rio Grande do Sul*, 48:186-189, 2004.
- Bacher H., Cerwenka H., Werkgartner G., El-Shabrawi A., Hoss G., Preidler K., Klimpfinger M. & Mischinger H.J. Primary biliary cystadenocarcinoma perforating the duodenum and left intrahepatic biliary tree - mimicking a hydatid cyst. *Liver*, 19:39-41, 1999.
- Balkman C. Hepatobiliary neoplasia in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 39:617-625, 2009.
- Buetow P.C., Buck J.L., Pantongrag-Brown L., Ros P.R., Devaney K., Goodman Z.D. & Cruess D.F. Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: clinical- imaging-pathologic correlation with emphasis on the importance of ovarian stroma. *Radiology*, 196:805-810, 1995.
- Chamberlain R. & Blumgart L.H. Mucobilia in association with a biliary cystadenocarcinoma of caudate duct: a rare cause of malignant biliary obstruction. *HPB Surgery*, 11:345-351, 2000.
- Cuccovillo A. & Lamb C.R. Cellular Features of Sonographic Target Lesions of the Liver and Spleen in 21 dogs and cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 43:275-78, 2002.
- Cullen J.M. & Stalker M.J. Liver and Biliary System, p.258-352. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C. & Palmer N. (Eds), *Pathology of Domestic Animals*. 6<sup>th</sup> ed. Elsevier, Philadelphia, 2015.
- Fossum T.W. Cirurgia hepática, p.451-475. In: Fossum T.W. *Cirurgia de pequenos animais*. 2<sup>a</sup> ed. Roca, São Paulo, 2005.
- Ishak K.G., Willis G.W., Cummins S.D. & Bullock A.A. Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: report of 14 cases and review of the literature. *Cancer*, 38:322-338, 1977.
- Johnson S.E. & Sherding R.G. Doenças do fígado e trato biliar, p.765-829. In: Birchard S.J. & Sherding R.G. *Manual Saunders clínica de pequenos animais*. 3<sup>a</sup> ed. Roca, São Paulo, 2008.
- Johnson S.E. Hepatopatias crônicas, p.1369-1398. In: Ettinger S.J. *Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato*. 5<sup>a</sup> ed. Guanabara Koogan, São Paulo, 2008.
- Kimura H., Kagawa K., Deguchi T., Sumida Y., You K., Komaki T., Teramae N., Fukui S., Kawakami S. & Fujita Y. Extrahepatic biliary cystadenocarcinoma arising from the left hepatic duct. *Journal of Gastroenterology*, 33:895-898, 1998.
- Liptak J.M., Dernell W.S. & Withrow S.J. Liver Tumors in Cats and Dogs. *Compendium of Colorado State University*, 26:50-57, 2004.
- Luna L.G. *Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. 3<sup>rd</sup> ed. McGraw Hill, New York, 1968. 258p.
- Mamprim M.J., Sartor R., Souza L.P. & Muller T.R. Aspectos ultrasonográficos das neoplasias hepáticas em felinos - relato de caso. *Veterinária e Zootecnia*, 19:64-67, 2012.
- 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*. 2<sup>a</sup> ed. Roca, São Paulo, 2005.
- 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. Nonhematopoietic hepatic neoplasms in cats: 21 cases (1983-1988). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 201:1080-1082, 1992.
- Singh M., Krockenberger M., Martin P., Wimpole J. & Beatty J. Hepatocellular carcinoma with secondary abscessation in a cat. *Australian Veterinary Journal*, 83:736-39, 2005.
- Thamm D.H. Neoplasias hepáticas, p.329-333. In: Daleck C.R., Denardi A.R. & Rodaski S. (Eds), *Oncologia em cães e gatos*. 1<sup>a</sup> ed. Roca, São Paulo, 2009.
- Zhang F.B., Zhang A.M., Zhang Z.B., Huang X., Wang X.T. & Dong J.H. Preoperative differential diagnosis between intrahepatic biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: A single-center experience. *World Journal of Gastroenterology*, 20:12595-12601, 2014.
- Watson P.J. & Bunch S.E. Distúrbios hepatobiliares e do pâncreas exócrino, p.485-608. In: Nelson R.W. & Couto C.G. (Eds), *Medicina interna de pequenos animais*. 4<sup>a</sup> ed. Elsevier, Rio de Janeiro, 2010.