

CASO CLÍNICO

Colangiocarcinoma em doente com hemocromatose hereditária

Margarida Marques^{a,b,*}, Hélder Cardoso^{a,b}, Joanne Lopes^c, Fátima Carneiro^{b,c,d}
e Guilherme Macedo^{a,b}

^a Serviço de Gastrenterologia, Hospital de São João, Porto, Portugal

^b Faculdade de Medicina, Universidade Porto, Porto, Portugal

^c Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de São João, Porto, Portugal

^d Instituto de Patologia e Imunologia Molecular, IPATIMUP (Institute of Molecular Pathology and Immunology of the University of Porto) Universidade do Porto, Porto, Portugal

Recebido a 27 de dezembro de 2010; aceite a 3 de abril de 2011

Disponível na Internet a 31 de julho de 2012

PALAVRAS-CHAVE

Hemocromatose
hereditária;
Cirrose;
Colangiocarcinoma

Resumo A hemocromatose hereditária (HH) tem risco aumentado de cirrose, que, por sua vez, é um fator de risco para carcinoma hepatocelular (CHC) e está igualmente associada a um risco 10 vezes maior de desenvolvimento de colangiocarcinoma (CC), comparando com a população em geral.

Descrevemos o caso de um doente com cirrose por HH, no qual foi diagnosticada lesão hepática hipoeoica de 3 cm. O doseamento da alfafetoproteína (AFP) era normal. Realizou biópsia eco-guiada, que mostrou neoplasia epitelial maligna de padrão túbulo-glandular e sólido com extensas áreas de necrose e desmoplasia acentuada, cuja imunocitoquímica foi positiva «para» CK19 e CK7 e negativa «para» α -fetoproteína, CD10 e CD34. Foram consideradas as hipóteses de diagnóstico: colangiocarcinoma, hepato-colangiocarcinoma, CHC esclerosante. O caso foi enviado para consulta em centro de referência internacional, que foi da opinião de que seria uma neoplasia maligna constituída por células dispostas em ninhos e cordões, apresentando as células neoplásicas citoplasma eosinofílico e ligeiramente granular. A imunocitoquímica revelou positividade das células tumorais «para» o CK7 e CK19 e negatividade para o Hepar-1, CD10 e glipicano 3, sugerindo o diagnóstico de colangiocarcinoma.

O colangiocarcinoma (CLC) é um tumor maligno primário do fígado, que é responsável por menos de 1% de todos os cânceros primários do fígado, sendo portanto muito raro. Caracteriza-se por populações de células pequenas, com elevada relação núcleo/citoplasmática e núcleos ovais, hipercromáticos. As células dispõem-se em túbulos e cordões anastomosados (recapitulando os canais de Hering) no seio de estroma fibroso. Áreas de tipo CHC e de CC são frequentemente observadas na periferia da neoplasia. Estas neoplasias são geralmente positivas «para» CK19 (tal como observado no presente caso) e «para» KIT, NCAM e EpCAM (não pesquisados no presente caso). Esta neoplasia tem sido considerada como um subtipo de colangiocarcinoma, mas, de acordo com a classificação atual da OMS (4.^a edição, 2010), deve ser

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: mgmarques@net.sapo.pt (M. Marques).

KEYWORDS

Hereditary
Hemochromatosis;
Cirrhosis;
Cholangiocarcinoma

considerado como uma variante de hepato-colangiocarcinoma combinado, com características de células estaminais, subtipo colangiocarcinoma.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Cholangiolocellular carcinoma in patient with hereditary hemochromatosis

Abstract Hereditary Hemochromatosis (HH) eventually leads to cirrhosis, which is a major risk factor to hepatocellular carcinoma (HCC), and it is also associated to colangiocarcinoma (CC), which is ten times more frequent in this setting than in general population.

We describe a patient with cirrhosis due to HH and with a 3 cm hypoechoic lesion in his liver. α -fetoprotein measurement was normal. A liver biopsy was performed and pathology revealed a malignant epithelial neoplasia, with a solid and tubulo-glandular pattern, extensive necrotic areas with significant desmoplasia, and immunocytochemical analysis was positive 'for' CK19 and CK17, and negative 'for' α -fetoprotein, CD10 and CD34. At this time, we considered the following diagnostic hypothesis: CC, hepato-colangiocarcinoma and sclerotic HCC. This case was referred to an international centre who diagnosed a malignant neoplasia constituted by tumour cells arranged in nests and cords, with a eosinophilic cytoplasm, lightly granulate. Immunocytochemical analysis revealed positivity 'for' CK7 and CK19 and negativity 'for' Hepar-1, CD10 and glypican 3, suggesting the diagnosis of cholangiocarcinoma.

Cholangiocarcinoma (CLC) is a very rare primary malignant tumour of the liver, which is responsible for less than 1% of hepatic malignancy. It is characterized by small cells, with an elevated ratio nucleus/cytoplasm, and ovals, hyperchromatic nucleus. Cells are disposed in cords (Hering canals) in a fibrous stroma. Areas with HCC and CC features are frequently observed in the periphery of the neoplasia. This tumour is almost always positive 'for' CK19 (as in this case) and 'for' KIT, NCAM and EpCAM (which were not tested in this case). This neoplasia has been considered as a sub-type of CC, but according with current classification of WHO (4th edition, 2010), it must be considered as a variant of hepato-cholangiocarcinoma, with stem-cells features, sub-type cholangiocarcinoma.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

Os doentes com hemocromatose hereditária (HH) (dos quais 80-90% são homozigotos para a mutação C282Y) têm um risco aumentado de cirrose, que, por sua vez, é um fator de risco para carcinoma hepatocelular (CHC). Estudos epidemiológicos sugerem que o risco de cancro do fígado, após instalação de cirrose, pode ser maior em doentes com HH do que em doentes com cirrose de outra etiologia¹.

A cirrose está igualmente associada a um risco 10 vezes maior de desenvolvimento de colangiocarcinoma, comparando com a população em geral².

Um subtipo de colangiocarcinoma, designado por colangiocarcinoma, foi recentemente descrito. É uma entidade muito rara e pensa-se que representa um subtipo de hepato-colangiocarcinoma combinado com características de células estaminais³.

Caso clínico

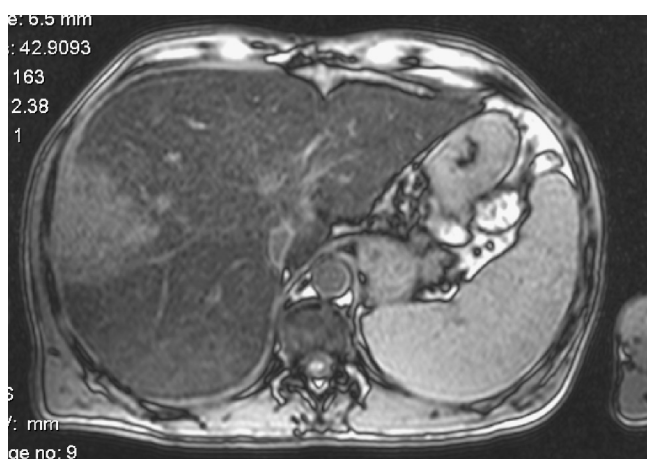
Descrevemos o caso de um doente do sexo masculino, de 54 anos de idade, com história de HH (homozigoto para a mutação C282Y) diagnosticada há 5 anos, em programa irregular de flebotomias há cerca de 24 meses. Apresentava ainda antecedentes de Diabetes Mellitus tipo 2, diagnosticada há 5 anos e tratada com antidiabéticos

orais, doença cerebrovascular com AVC isquémico sem sequelas há 5 anos, hipertensão arterial e dislipidemia, ambas medicamente controladas. Não tinha história pessoal ou familiar de neoplasias.

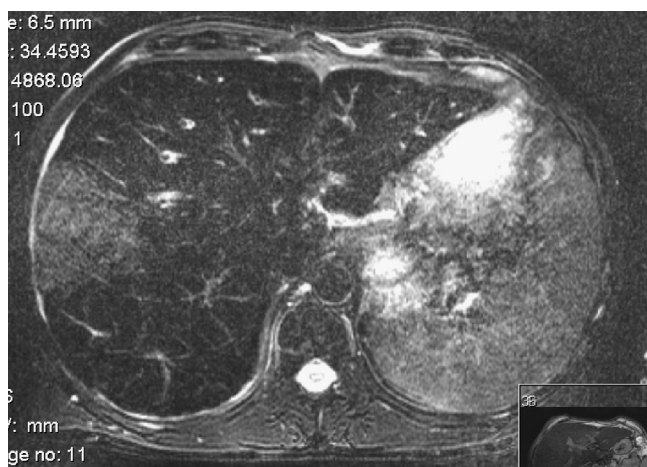
O doente foi enviado à consulta de Hepatologia em agosto de 2008. Analiticamente, a cinética do ferro não estava controlada e tinha alterações do perfil hepático (tabela 1). O doente iniciou flebotomias de forma regular, com diminuição acentuada da ferritina e com normalização da ALT. Em outubro de 2008 a ecografia abdominal de rastreio revelou, nos planos mais craneais do fígado, uma área vagamente nodular, hipoechoica, de difícil delimitação, com cerca de 3 cm de maior dimensão. Clinicamente, o doente estava assintomático, sem estigmas de doença hepática crónica, e sem outras alterações ao exame físico. Realizou ainda endoscopia digestiva alta, que não mostrou sinais de hipertensão portal no tubo digestivo superior. Para esclarecimento imagiológico da área ecográfica nodular, foi realizada uma RMN hepática. Imagiologicamente, identificou-se hepatomegalia com marcada diminuição do sinal nas sequências com tempo de eco elevado, traduzindo a presença de deposição de ferro. Os contornos hepáticos eram nodulares, sugerindo cirrose. Na transição entre os segmentos hepáticos VII e VIII identificou-se uma massa com 8 x 4,7 cm, com captação do produto de contraste de uma forma centrípeta e progressiva (figs. 1 e 2). Não

Tabela 1 Perfil analítico à data do diagnóstico

| | Valor de referência | Setembro 2008 |
|----------------------|------------------------------|---------------|
| Hemoglobina | 13-18 g/dL | 13,3 |
| Plaquetas | 180-500 × 10 ⁹ /L | 151 |
| PT/Albumina | 64-83/38-51 g/L | 73,1/44 |
| AST | 10-37 U/L | 49 |
| ALT | 10-37 U/L | 71 |
| GGT | 10-49 U/L | 86 |
| Fosfatase alcalina | 44-155 U/L | 72 |
| Bil Total | < 12 mg/L | 3,6 |
| Creatinina | 8-13 mg/L | 8,1 |
| Ferro | 53-167 µg/dL | 302 |
| Transferrina | 200-360 mg/dL | 248 |
| Ferritina | 16,4-293,9 ng/ml | 3126,5 |
| Alfa-FP | 1-8 ng/ml | 2,1 |
| Tempo de protrombina | 9,7-13,6 seg | 11,9 |

**Figura 1** Imagem do tumor hepático de RM em T1.

havia evidência de trombose da veia porta, nem dilatação das vias biliares. O doseamento da alfa-fetoproteína (AFP) era normal. Realizou-se biopsia hepática percutânea eco-guiada. No exame histológico observou-se fragmento hepático extensamente ocupado por neoplasia epitelial

**Figura 2** Imagem do tumor hepático de RM em T2.

maligna de padrão túbulo-glandular e sólido com extensas áreas de necrose e desmoplasia acentuada. No estudo imunocitoquímico observou-se positividade difusa «para» CK19 e CK7 e negatividade «para» α-fetoproteína, CD10 e CD34. A imunorreatividade «para» Hep-par-1 revelou-se inconclusiva. O restante parênquima hepático apresentava aspetos diagnósticos de cirrose, com depósitos de cirrose. Foram consideradas as seguintes hipóteses de diagnóstico: colangiocarcinoma, hepato-colangiocarcinoma, CHC esclerosante. O caso foi apresentado em reunião de grupo oncológico hepatobiliar, que propôs tratamento cirúrgico da lesão. Em março de 2009 foi realizada laparotomia exploradora e, per-operatoriamente, uma ecografia hepática, que revelou nódulos hepáticos dispersos. Foram realizadas biopsias da lesão hepática com cerca de 10 cm, dos segmentos VII e VIII e de 2 outros pequenos nódulos, sem outras intervenções. No exame histológico observaram-se características sobreponíveis às identificadas na biopsia percutânea. O caso foi enviado para consulta em centro de referência internacional (Centro Médico da Universidade de Chicago, EUA), cujo relatório descreve, no exame histológico, um parênquima hepático cirrótico, infiltrado por neoplasia maligna constituída por células dispostas em ninhos e cordões, com estruturas glandulares ocasionais, apresentando as células neoplásicas citoplasma eosinofílico e ligeiramente granular. No exame imunocitoquímico observou-se positividade das células tumorais «para» o CK7 e CK19 e negatividade para o Hepar-1, CD10 e glipicano 3, sugerindo-se o diagnóstico de colangiocarcinoma, que, pelas características morfológicas, poderá corresponder à entidade recentemente descrita como colangiocarcinoma⁴.

A evolução clínica após a cirurgia foi desfavorável, com descompensação da insuficiência hepática e rápida progressão da doença, tendo o doente falecido um mês depois.

Discussão

A hemocromatose é uma anomalia hereditária da população caucasiana, na qual a incidência da expressão da doença é de um em 300-400⁵. O gene da hemocromatose foi identificado no braço curto do cromossoma 6 e, 80-90% dos doentes são homozigotos para a mutação C282Y⁶. Complicações *major* da HH são a cirrose e o carcinoma hepatocelular. O carcinoma primário do fígado é responsável por até 45% das mortes em doentes com HH. O risco relativo para o desenvolvimento duma neoplasia primária do fígado em doentes com HH e cirrose é cerca de 200 x superior ao da população em geral. A maior parte dos tumores hepáticos, na HH, corresponde ao CHC clássico. No entanto, raros casos isolados de colangiocarcinoma (CC) foram relatados. A incidência de tumores hepáticos com diferenciação colangiolar permanece por esclarecer².

O colangiocarcinoma (CLC) é um tumor maligno primário do fígado, que é responsável por menos de 1% de todos os cancros primários do fígado, sendo portanto muito raro⁴. O CLC é categorizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um subtipo de hepato-colangiocarcinoma com características de células estaminais³. Esta entidade engloba 3 subtipos: o subtipo típico de células estaminais, o subtipo de células intermédias e o subtipo de colangiocarcinoma³. Este último caracteriza-se por populações de células pequenas, com elevada relação

núcleo/citoplasmática e núcleos ovais, hiper cromáticos. As células dispõem-se em túbulos e cordões anastomosados (recapitulando os canais de Hering) no seio de estroma fibroso³. Áreas de tipo CHC e de CC são frequentemente observadas na periferia da neoplasia³. Estas neoplasias são geralmente positivas «para» CK19 (tal como observado no presente caso) e «para» KIT, NCAM e EpCAM (não pesquisados no presente caso). Esta neoplasia tem sido considerada como um subtipo de colangiocarcinoma, mas, de acordo com a classificação atual da OMS (4.^a edição, 2010)³, deve ser considerado como uma variante de hepatocolangiocarcinoma combinado, com características de células estaminais, subtipo de colangiolo carcinoma³.

Estudos recentes confirmam que as células progenitoras/estaminais hepáticas existem nos ramos mais pequenos e mais periféricos da árvore biliar: os ductúlos e canais de Hering. As células são ativadas quando hepatócitos maduros e/ou colangiócitos são lesados ou inibidos na sua replicação. Trata-se de células bipotenciais, são capazes de diferenciação quer em hepatócitos quer colangiócitos, dependendo do compartimento celular mais lesado⁷.

Estudos recentes mostram que células estaminais ativadas constituem população alvo da carcinogénese, sendo identificadas em tumores malignos hepáticos, como o CHC, hepatocolangiocarcinoma e o CC, assim como em lesões pré-malignas e adenomas hepatocelulares. Os hepatocolangiocarcinomas combinados sem características de células estaminais têm pior prognóstico e maior taxa de recorrência do que os CHC puros³. A evidência disponível na literatura é insuficiente para esclarecer o prognóstico dos hepatocolangiocarcinomas combinados com características de células estaminais³. Num estudo clinicopatológico de 6 casos de CLC ressecados, os níveis de α -fetoproteína estavam ligeiramente elevados apenas em um caso⁸.

Atualmente, o CLC não é um diagnóstico comum não só pela sua raridade, mas também pela circunstância de estas neoplasias poderem apresentar 3 padrões morfológicos no mesmo tumor, o que cria um problema adicional de interpretação, especialmente em biopsias por agulha.

A frequência do CLC é muito baixa (0,56% no Japão)⁹. Neste país foram avaliadas as características clinicopatológicas de 9 casos de CLC: 5 destes doentes estavam infetados com VHC, um infetado com VHB e 3 eram negativos para VHC e VHB⁹. Estes achados sugerem que o CLC se associa à hepatite crónica de etiologia vírica e, em muitos casos, o diagnóstico clínico é de CHC.

Os critérios diagnósticos imagiológicos não foram ainda descritos de forma clara, o que faz com que um diagnóstico pré-operatório seja difícil, embora algumas características sugiram que a hipervascularização é uma das características dos CLC⁹. Os CLC partilham características imagiológicas de CHC e de CC. A ausência de cápsula fibrosa e a localização periférica no fígado parecem ser características deste tipo de tumor¹⁰.

À luz dos conhecimentos atuais e tendo em conta a raridade do CLC, é útil incorporar no diagnóstico os resultados de vários métodos de imagem (TAC, RMN, angiografia e ecodoposcopia com contraste)¹¹.

É importante considerar o diagnóstico diferencial desta entidade nos doentes com cirrose hepática e suspeita de CHC. As intervenções terapêuticas podem ser diferentes, nomeadamente na indicação para quimioterapia

ou transplantação hepática. O prognóstico de doentes com hepatocolangiocarcinomas com características de células estaminais não é conhecido³. O comportamento biológico do CLC permanece obscuro. Existem algumas observações clínicas que sugerem que um diâmetro > a 4 cm e a invasão perineural e vascular estão associadas a uma maior taxa de recorrência. Sabe-se ainda que o CC tem má resposta à quimioterapia. No que diz respeito ao CLC, não há dados disponíveis e é necessária maior investigação neste campo⁴. Atualmente, a abordagem clínica e tratamento do colangiolo carcinoma é semelhante à do colangiocarcinoma.

Em conclusão, apresentamos o caso de um doente com diagnóstico de colangiolo carcinoma, no contexto de cirrose hepática. Parece-nos fundamental a identificação, categorização e seguimento a longo prazo destas entidades recentemente definidas, de forma a definir adequadamente o comportamento clínico e biológico e a sua abordagem terapêutica.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. ElMBERG M, Hultcrantz R, EkboM A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology*. 2003;125:1733–41.
2. Leong TY-M, Wannakrairot P, Lee ES, Leong ASY. Pathology of cholangiocarcinoma. *Current Diagnostic Pathology*. 2007;13:54–64.
3. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editores. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Fourth Edition Lyon: IARC Press; 2010. p. 225–7.
4. Komuta M, Spee B, Vander Borgh S, De Vos R, Verslype C, Aerts R, et al. Clinicopathological study on cholangiolocellular carcinoma suggesting hepatic progenitor cell origin. *Hepatology*. 2008;47:1544–56.
5. Dooley JS, Walker AP, Macfarlane B, Worwood M. Genetic haemochromatosis. Report of a meeting of physicians and scientists at the Royal Free Hospital School of Medicine. *Lancet*. 1997;349:1688–93.
6. Beutler E, Gelbart T, West C, Lee P, Adams M, Blackstone R, et al. Mutation analysis in hereditary hemochromatosis. *Blood Cells Mol Dis*. 1996;22:187–94.
7. Morcos M, Dubois S, Bralet MP, Belghiti J, Degott C, Terris B. Primary liver carcinoma in genetic hemochromatosis reveals a broad histologic spectrum. *Am J Clin Pathol*. 2001;116:738–43.
8. Shiota K, Taguchi J, Nakashima O, Nakashima M, Kojiro M. Clinicopathologic study on cholangiolocellular carcinoma. *Oncol Rep*. 2001;8:263–8.
9. Kanamoto M, Yoshizumi T, Ikegami T, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, et al. Cholangiolocellular carcinoma containing hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma, extremely rare tumor of the liver: a case report. *J Med Invest*. 2008;55:161–5.
10. Asayama Y, Tajima T, Okamoto D, Nishie A, Ishigami K, Ushijima Y, et al. Imaging of cholangiolocellular carcinoma of the liver. *Eur J Radiol*. 2010;75:120–5.
11. Joshita S, Ichijo T, Suzuki F, Yokoyama T, Sugiyama Y, Fukushima M, et al. A case of well-differentiated cholangiolocellular carcinoma visualized with contrast-enhanced ultrasonography using Sonazoid. *Hepatol Res*. 2009;39:207–12.