

CARCINOMA HEPATO-CELULAR

Formas de apresentação raras

JOANINHA COSTA ROSA, PAULA CHAVES, J MENDES DE ALMEIDA, JORGE SOARES
Serviço de Anatomia Patológica e Clínica Oncológica III, Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil,
Centro de Lisboa. Lisboa.

RESUMO

A ocorrência de metástases está documentada num número variado de carcinomas hepatocelulares (CHC). A metástase reveladora constitui muito raramente a forma de apresentação clínica da doença. São descritos dois casos de CHC que se apresentaram clinicamente com uma localização secundária, respectivamente no osso e no músculo esquelético.

SUMMARY

Hepato-Cellular Carcinoma. Rare forms of presentation

The occurrence of metastases is documented in a varied number of hepato-cellular carcinomas (HCC). The indicative metastasis is very rarely the form of clinical presentation of the disease. Two cases of HCC which were clinically presented in a secondary location, in the bone and skeletal muscle respectively, are described.

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular é uma neoplasia rara, com mortalidade muito elevada, cuja incidência é inferior a 1%, em séries de estudos necrópsicos, nos países ocidentais¹. As formas clínicas de apresentação mais comuns deste tumor são a dor e o tumor abdominais, a perda ponderal, a anorexia, a ascite e a icterícia¹⁻³. As localizações secundárias, ainda que documentadas em séries de autópsia, em 16 a 64 % dos casos, constituem uma forma rara de apresentação clínica da doença^{1,3,4}.

São descritos dois casos de carcinoma hepatocelular cujas formas de apresentação foram metástases reveladoras em tecidos moles e na calote craniana.

CASO 1

VVA, 37 anos, sexo masculino, raça caucasiana, com antecedentes de alcoolismo crónico, internado para excisão de tumor da parede abdominal, localizado na espessura do músculo recto abdominal, com 3,5 cm de maior eixo. No exame objectivo identificaram-se *estigmas de doença hepática crónica* e os exames complementares de diagnóstico revelaram alterações das provas de função hepática designadamente da fosfatase alcalina - 77 IU/l (20<<N>>70), AST -45 UI/l (N=2-24), ALT= 38 IU/l (N=1-21), Y-GT=91 IU/l (7-51). Foi feita biópsia excisi-

onal e exame histológico do tumor da parede abdominal, compatível com *metástase de carcinoma de origem glandular (Figs. 1 e 2)*. A investigação complementar revelou aumento da α -fetoproteína (100 vezes superior ao normal) e hepatoesplenomegália. A biópsia hepática identificou um carcinoma hepatocelular moderadamente diferenciado, de padrão predominantemente trabecular e cirrose micronodular associada. A reavaliação posterior do tumor abdominal reconheceu semelhança citoarquitatural com a neoplasia hepática. O estudo imunocitoquímico revelou que ambos os tumores tinham um perfil antigénico semelhante com positividade para as citoqueratinas 8 e 18 [CAM 5.2, (Becton Dickinson)] e para o antigénio carcinoembrionário [policlonal, (DAKO)] na porção canalicular da membrana citoplasmática. Não foi obtida imunomarcação com um anticorpo que reconhece as citoqueratinas 10,14,15,16 e 19 [AE1, (Becton Dickinson)] bem como com o anticorpo anti α -fetoproteína (DAKO).

CASO 2

FVS, 72 anos, sexo masculino, raça caucasiana, seguido irregularmente na consulta de Urologia por carcinoma do epitélio de transição da bexiga, tratado por cistectomia parcial e cobaltoterapia 20 anos antes. Desde há 16 anos apresentava estigmas e alterações laboratoriais reveladoras de doença hepática crónica. Em 1992 recorreu à

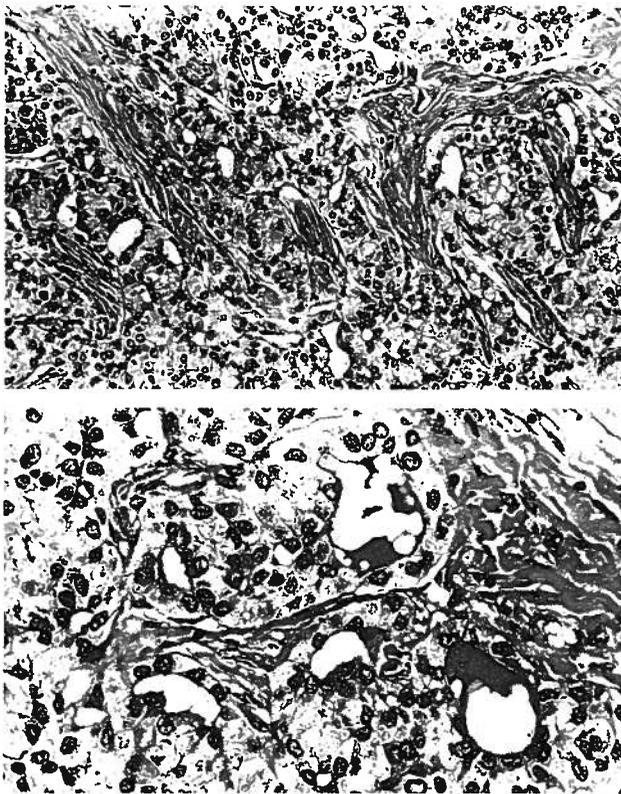


Fig. 1 e 2 – Metástase, em tecidos moles, de carcinoma hepatocelular (H & E, x150 e x300).

consulta pelo aparecimento de um tumor fronto-parietal com 3,5 cm de maior eixo, firme e fixo aos planos profundos. No exame objectivo detectou-se hepatomegália de 10 cm abaixo do rebordo costal na linha médio-clavicular. A radiografia do crânio evidenciou três lesões líticas adjacentes. O doente faleceu após rápida progressão da doença. No exame necrópsico identificou-se carcinoma hepatocelular moderadamente diferenciado, com padrão acinar e sólido, associado a cirrose hepática, com metástases ósseas na calote craniana (Fig. 3 e 4) e, também, na grelha costal. Como achado concomitante identificou-se um carcinoma de células renais no rim direito, com 12 mm de maior eixo. Este tinha padrão papilar, tipo citológico predominante de células claras e grau nuclear I. Foi feito estudo imunocitoquímico na neoplasia hepática, numa metástase óssea e no carcinoma de células renais. O perfil antigénico foi semelhante nas duas primeiras em que se obteve positividade *para* o CAM 5.2 (Becton Dickinson) bem como *para* o CEA policlonal (DAKO), este na membrana citoplasmática. Não se obteve imunomarcagem com o antisoro *para* o antígeno da membrana epitelial [EMA, (DAKO)] nem com o AE1 (Becton Dickinson). No tumor renal documentou-se imunoreactividade *para* estes dois últimos anti-soros e *para* as citoqueratinas 8 e 18 [CAM 5.2, (Becton Dickinson)].

COMENTÁRIO

Descrevem-se dois casos de carcinoma hepatocelular cujas formas de apresentação clínica foram metástases

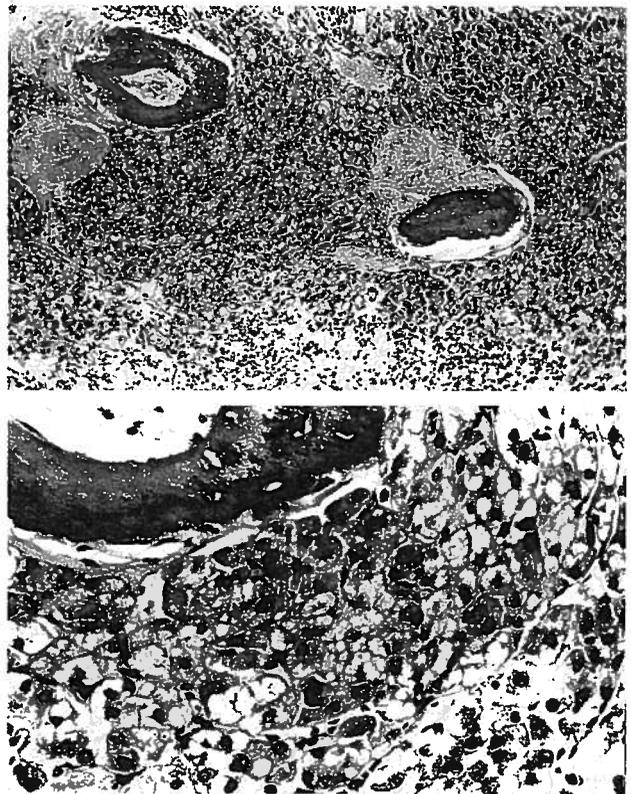


Fig. 3 e 4 – Metástase óssea de carcinoma hepatocelular (H & E, x75 e x300)

em tecidos moles da parede abdominal (caso 1) e nos ossos do crânio (caso 2), que constituem manifestações clínicas excepcionalmente raras neste tipo de neoplasia.

A ocorrência de metástases no carcinoma hepatocelular pode resultar da disseminação hematogénea, linfática ou transcelômica. Numa série de 225 casos de carcinoma hepatocelular metastizados, relatados por Nakashima et col em 1983⁴ admite-se que a primeira é a via mais comum de generalização da doença. O pulmão constitui a localização secundária mais frequente, com disseminação sistémica ulterior; a segunda localização mais comum é nos gânglios linfáticos regionais.

A metastização óssea ocorre em 3 a 16 % dos casos^{1-2,4-5}, mas a sua detecção clínica é muito pouco frequente. A metastização em tecidos moles é referida, na literatura, como constituindo uma raridade⁶.

A ocorrência de metástases sistémicas, designadamente ósseas, na ausência de metástases pulmonares, pode explicar-se por um *by pass* à circulação pulmonar feito através do plexo venoso peri-vertebral. Esta hipótese é apoiada pelo facto de as localizações ósseas mais frequente serem nas vértebras e nas costelas^{5,7}. No caso 2, é admissível que a metastização na grelha costal haja ocorrido por aquele mecanismo, eventualmente precedendo a disseminação para a calote craniana. No caso 1, a hipertensão portal associada à cirrose hepática poderá ter ocasionado repermeabilização da veia umbilical, com localização consequente do clone neoplásico metastático no músculo recto abdominal anterior.

A baixa incidência do carcinoma hepatocelular e o facto de a doença muito raramente se apresentar por metás-

tase reveladora fazem com que, dificilmente, perante uma metástase de carcinoma, principalmente se pouco diferenciado, o patologista sugira o fígado como sede da lesão primitiva. A informação clínica de que o doente é portador de factores de risco para o carcinoma hepatocelular, designadamente alcoolismo crónico, ou de que possui estigmas clínicos ou laboratoriais de doença hepática crónica, pode ser crucial para sugerir a existência de um carcinoma hepatocelular, através do diagnóstico de uma metástase, como a sua manifestação clínica inicial.

O risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular em doentes com cirrose hepática é de cerca de 15 %⁸. É admissível que a proliferação celular aumentada associada ao processo de regeneração se relacione com o risco aumentado de transformação neoplásica do fígado.

A imunocitoquímica pode ser utilizada como técnica diagnóstica adjuvante no diagnóstico de metástase de carcinoma hepatocelular. O carcinoma hepatocelular é caracteristicamente positivo para a citoqueratina 18 e negativo para a 19, contrariamente ao que acontece para a maioria dos carcinomas originários de outros órgãos glandulares⁹. Além disso, tem sido descrito, nalguns casos de carcinoma hepatocelular e no fígado normal, um padrão típico de marcação dos hepatocitos, na porção canalicular da sua membrana citoplasmática por anticorpo policlonal anti-CEA. Esta característica pode, nalguns casos, permitir o diagnóstico diferencial entre o carcinoma hepatocelular (e o colangiocarcinoma) e o adenocarcinoma metastático com origem noutros órgãos^{10,11}.

BIBLIOGRAFIA

1. LINDER G, CROOK JN, COHN JR I: Primary liver carcinoma. *Cancer* 1974; 33: 1624-1629
2. The liver cancer study group of Japan: Primary liver Cancer in Japan. *Cancer* 1984; 54: 1747-1755
3. FALKSON G, CNAAN A, SCHUTT AJ, RYAN LM, FALKSON HC: Prognostic factors for survival in hepatocellular carcinoma. *Cancer Research* 1988; 48: 7314-7318
4. NAKASHIMA T, OKUDA K, KOJIRO M et al: Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer* 1983; 51: 863-877
5. OKAZAKI N, YOSHINO M, YOSHIDA T, HIROHASHI S, KISHI K, SHIMOSATO Y: Bone metastasis in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1985; 55:1991-1994
6. NIYONGABO T, MARERWA G, AUBRY P: Metastase musculaire revelatrice d'un carcinome hepato-cellulaire chez un africain. *Medecine Tropicale* 1992; 52: 191-192
7. TAKI Y, YAMAOKA Y, TAKAYASU T et al: Bone metastases of hepatocellular carcinoma after liver resection. *Journal of Surgical Oncology* 1992; 50:12-18
8. ANTHONY PP: Tumours and tumour-like lesions of the liver and biliary tract. In: MacSween R N M, Anthony P, Scheuer P J eds. *Pathology of the liver*. New York: Churchill Livingstone 1987; 574-645
9. BALATON AJ, NEHAMA-SIBONY M, GOTHEIL C, CALLARD P, BAVIERA EE: Distinction between hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and metastatic carcinoma based on immunohistochemical staining for carcinoembryonic antigen and for cytokeratin 19 on paraffin sections. *Journal of Pathology* 1988; 156: 305-310
10. ESTEBAN JM, PAXTON R, MEHTA P, BATTIFORA H, SHIVELY JE: Sensitivity and specificity of Gold types 1 to 5 anti-carcinoembryonic antigen monoclonal antibodies: Immunohistologic characterization in colorectal cancer and normal tissues. *Human Pathology* 1993; 24: 322-328
11. GANJEI P, NADJI M, ALBORES-SAAVEDRA J, MORALES AR: Histologic markers in primary and metastatic tumors of the liver. *Cancer* 1988; 62: 1994-1998