

DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR ASSOCIADO À DIABETES MELLITUS EM FELINO

Melissa Vaz De La Torre^{1*}, Yara Camila Barbosa Marques¹, Nicolle de Paula Neves Gonçalves¹ e Wellington Henrique Bessi².

¹Discente no Curso de Medicina Veterinária – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos FZEA USP - Pirassununga/SP – Brasil – *Contato: latorre.melvaz@usp.br

²Médico Veterinário no Hospital Veterinário da FZEA USP e Clínica Veterinária Pet'Stop - Pirassununga/SP - Brasil

INTRODUÇÃO

Os tumores hepáticos em felinos representam cerca de 1 a 3% de todas as neoplasias na espécie. Entretanto, as neoplasias hepáticas primárias são raras e pouco diagnosticadas^{1,2}. Aproximadamente 65% dos casos em felinos correspondem a tumores benignos, ao contrário do que se observa em cães³. Em gatos, o carcinoma hepatocelular (CHC) é a segunda neoplasia hepática primária mais comum, geralmente afetando gatos idosos, com idade entre 10 e 12 anos, com machos apresentando maior predisposição³. Os sinais clínicos associados ao CHC são inespecíficos e semelhantes aos observados em outras doenças hepáticas primárias, incluindo letargia, anorexia, diarreia, vômito, perda de peso progressiva, ascite, icterícia e presença de massa abdominal palpável². Contudo, cerca de metade dos gatos se demonstram assintomáticos, sendo comum o diagnóstico realizado de forma incidental durante avaliação veterinária devido a outras queixas⁴.

O diagnóstico envolve a utilização de exames de imagem, como ultrassom abdominal, tomografia computadorizada e ressonância, além de exames laboratoriais, citologia e histopatologia^{3,4}. Os achados laboratoriais podem incluir aumento da atividade de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA) e gamma-glutamil transferase (GGT), hiperbilirrubinemia, anemia branda e arregenerativa, neutrofilia^{1,3,4}, e existem relatos de alteração em perfil de coagulação². Macroscopicamente, o CHC pode ser classificado em três padrões: maciço, nodular e difuso. A forma maciça é o que tem maior potencial para ressecção cirúrgica, visto que as formas nodular e difusa geralmente acometem múltiplos lobos hepáticos simultaneamente³. A lobectomia parcial pode proporcionar melhora significativa na qualidade de vida e maior tempo de sobrevida, com média de 2,4 anos após o diagnóstico em felinos². Por outro lado, a quimioterapia não obtém resultados satisfatórios no tratamento de carcinoma hepatocelular em casos inoperáveis e não influencia a sobrevida dos pacientes que passaram pelo procedimento cirúrgico³.

O estudo retrospectivo de Brandstetter et al. (2023)¹, demonstrou que metade dos gatos com CHC apresentaram hiperglicemia sérica, enquanto uma minoria apresentou hipoglicemia, entretanto, não foi estabelecida uma correlação causal entre o tumor e essas alterações¹. Esse tipo de tumor conhecidamente causa quadros de hipoglicemia, ficando atrás apenas do insulinooma^{3,5}, no entanto, até o momento não foram encontrados relatos que relacionam o CHC felino à hiperglicemia persistente. Assim, este trabalho tem como objetivo relatar um caso de carcinoma hepatocelular em um felino que apresentou desenvolvimento de diabetes mellitus, com regressão completa do quadro após a ressecção cirúrgica da neoplasia.

RELATO DE CASO E DISCUSSÃO

Paciente felino, sem raça definida, fêmea, 9 anos, 3,8 kg, castrada, foi atendida na clínica veterinária Pet'Stop com queixa principal de lesão persistente na cabeça. Na anamnese tutora relata que animal apresenta polifagia, sem mais observações dignas de nota. No exame físico o animal apresentou bradicardia, eupneia, temperatura dentro da normalidade, tempo de preenchimento capilar 2 segundos, mucosas normocoradas, presença de doença periodontal grave, hidratação adequada, linfonodos não reativos, e na palpação abdominal foi notada presença de massa em região mesogástrica. Diante dos achados em exame físico foi solicitado exames laboratoriais e ultrassonografia abdominal. O hemograma não revelou alterações significativas, exceto pela presença de neutrófilos tóxicos e linfócitos reativos. No bioquímico sérico observou-se aumento importante em ALT e GGT, e hiperglicemia.

A ultrassonografia abdominal evidenciou fígado com contornos definidos, margens irregulares, dimensões mantidas, ecotextura grosseira e aumento difuso da ecogenicidade. Também foram observados ductos biliares dilatados e presença de lama biliar, achados compatíveis com

colangiohepatite. Além disso, identificou-se uma formação nodular sólida, de contornos definidos, margens irregulares e aspecto heterogêneo, medindo 3,88 x 2,63 cm, localizada na região central do abdome, entre o estômago e a bexiga, sugestiva de neoplasia (figura 1).

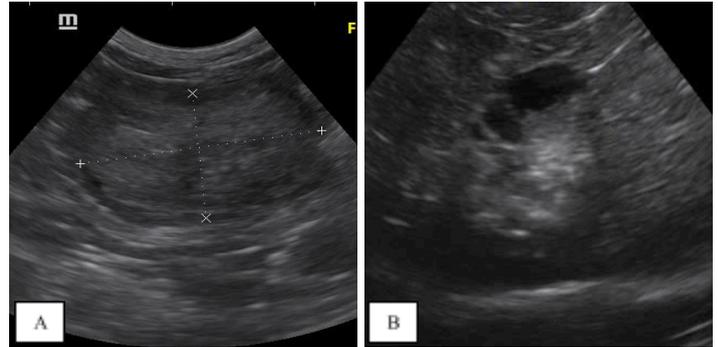


Figura 1 - A: Aspecto ultrassonográfico da formação. B: Aspecto ultrassonográfico de fígado e vesícula biliar (Fonte: acervo pessoal).

A paciente foi encaminhada para tomografia computadorizada de abdome e tórax para pesquisa de metástase e melhor avaliação. Em retorno clínico, o animal passou a apresentar episódios de êmese e perda significativa de peso. Novos exames laboratoriais foram realizados como parte da avaliação pré-anestésica para a tomografia, revelando hiperglicemia importante (557 mg/dL). Diante disso, foi solicitada urinálise para investigação. A coleta foi feita por micção espontânea, e os resultados da urinálise foram: a densidade urinária baixa (1,025), aspecto levemente turvo, presença de nitrito (+), glicosúria intensa (>1000 mg/dl), proteinúria, bacteriúria (+), sem presença de corpos cetônicos, presença de leucócitos (+++), 7 hemácias por campo, presença de células descamativas de vias baixas (+) e cristais de fosfato amorfo. Por conta dos achados em urinálise foi prescrito amoxicilina com clavulanato de potássio, na dose 13mg/kg a cada 12 horas por 10 dias.

Foi realizado dosagem de frutossamina, encontrando-se aumentada com valor de 454 micromol/L, indicando que o animal estava com uma hiperglicemia persistente. O animal então foi diagnosticado com diabetes mellitus, e foi instituído tratamento com insulina glargina *Lantus* com 1 unidade a cada 12h, terapia dietética com alimentos comerciais, e foi utilizado o sensor *freestyle libre 2 plus* para monitorização. O tratamento não surtiu bom efeito para controle da glicemia, e foram feitos vários ajustes na dosagem da insulina, chegando até a 5 UI por aplicação. O laudo da tomografia de tórax não demonstrou alterações, já na tomografia de abdome, o fígado apresentou em extremidade distal ventral do lobo médio direito a presença de formação pedunculada (figura 2), amorfa, heterogênea e irregular, medindo 75(C)x37(h)x50(L)mm, e discreto aumento de linfonodos jejunais reacionais.

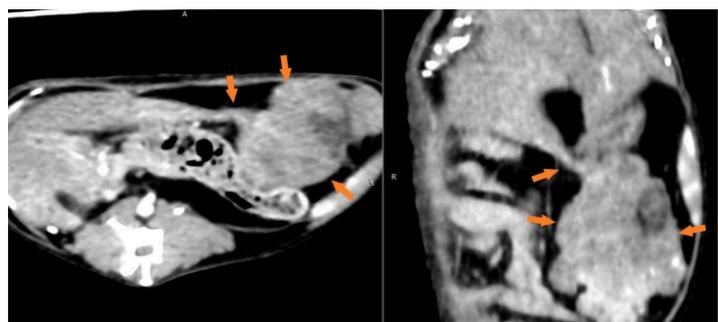
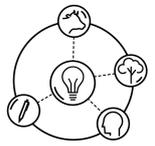


Figura 2: Setas vermelhas indicam formação pedunculada do fígado em imagem de tomografia computadorizada (Fonte: acervo pessoal)



A paciente foi encaminhada à consulta com especialista em oncologia veterinária e submetida à lobectomia parcial do lobo médio direito, com envio do material retirado para histopatologia (figura 3). Nos dias subsequentes ao procedimento cirúrgico, observou-se melhora significativa do controle glicêmico, com episódios de hipoglicemia, levando à redução gradual da dose de insulina até sua suspensão completa no nono dia pós-operatório. O quadro de diabetes regrediu completamente e a paciente apresentou recuperação do peso corporal. O exame histopatológico confirmou o diagnóstico de carcinoma hepatocelular trabecular moderadamente diferenciado, com linfonodos livres de malignidade.



Figura 3: Neoplasia retirada em procedimento cirúrgico (Fonte: acervo pessoal)

Com base na evolução clínica observada, é possível estabelecer uma relação causal entre o tumor hepático e o desenvolvimento do diabetes mellitus, visto que o quadro regrediu completamente após a excisão cirúrgica, demonstrando que o distúrbio metabólico estava diretamente relacionado à atividade tumoral.

A glicemia é regulada pela secreção de hormônios pancreáticos como a insulina e o glucagon⁵. No entanto, não foi realizada a dosagem desses hormônios a fim de diagnóstico no caso, mas seria fundamental para a compreensão mais aprofundada do quadro clínico. É importante ressaltar, que a glicemia alta de forma crônica causa o efeito de glicotoxicidade, que leva à menor secreção de insulina, resistência à insulina em tecidos periféricos e interfere nos mecanismos fisiológicos de transporte da glicose⁵. O glucagon é o hormônio antagonista da insulina, produzido nas células alfa das ilhotas de *Langerhans* que promove a diminuição da entrada de glicose nas células musculares e adiposas, estimulando a glicogenólise e gliconeogênese, e diminuindo a glicogênese^{6,7}. Esse hormônio estimula receptores de membrana específicos dos hepatócitos, ativando a adenilciclase e provocando a fosforilação de numerosas enzimas celulares e mobilização de energia⁷. A insulina tem efeito hipoglicêmico, pois promove retirada da glicose sanguínea para entrada nas células e armazenamento hepático por glicogênese, pois ela tem efeito inibitório da fosforilação⁷.

Não há relatos publicados de casos similares, portanto, esse trabalho é limitado apenas ao levantamento de hipóteses prováveis. Entre as possibilidades discutidas, a primeira é que ocorreu algum distúrbio de sinalização celular devido ao desenvolvimento tumoral, que potencializou o efeito nos receptores de ação do glucagon, ou então que diminuiu a sensibilidade dos receptores à ação da insulina. Os pacientes com caquexia devido à síndrome paraneoplásica, apresentam diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina em tecido adiposo, muscular e hepático, por ter um efeito pós receptor induzido pela elevada concentração do fator de necrose tumoral alfa (TNF α), além da alteração na liberação de insulina, que possivelmente é relacionada com maior concentração sérica de interleucinas. Por isso, pacientes nesse quadro podem apresentar hiperinsulinemia com normo, ou hiperglicemia³.

O estudo de Brandstetter et al. (2023)¹, demonstrou que metade dos gatos avaliados com CHC apresentaram hiperglicemia, mas não foi realizada uma correlação que a neoplasia era o fator causador, o que limita a avaliação em outros casos registrados¹. Uma possibilidade mais distante e remota, é a produção ectópica de glucagon no fígado pelo tumor de células pancreáticas alfa, chamado de glucagonoma. É uma neoplasia rara em cães e gatos e pouco documentada, mas pode ser encontrada extrapancreática em tecidos como fígado, baço, linfonodos mesentéricos

e adrenais. Os casos relatados demonstraram hiperglicemia oscilante sem cetoacidose diabética, e o aparecimento de eritema necrolítico migratório em 6% dos casos.

O diagnóstico é considerado difícil pois se baseia em imuno-histoquímica, visto que exames de imagem podem não detectar a massa localizada no pâncreas ou outros órgãos³. Seria interessante a realização desse exame no caso, pois os marcadores imuno-histoquímicos são capazes de representar o tipo celular específico envolvido, ou exibir padrões de coloração para determinados tipos e estruturas celulares⁸. Além disso, são importantes para determinação das características intrínsecas do tumor e compreensão dos mecanismos malignos, para assim determinar o tratamento e prognóstico mais adequados⁸.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente relato descreve um caso de carcinoma hepatocelular em um felino, associado ao desenvolvimento de diabetes mellitus com regressão completa após a ressecção cirúrgica, o que sugere uma relação causal, porém, tal associação ainda não foi documentada na literatura. O estudo apresenta limitações diagnósticas importantes que impedem conclusões definitivas quanto ao mecanismo envolvido.

A ausência da dosagem sérica de hormônios pancreáticos, como insulina e glucagon, restringe a compreensão do eixo fisiopatológico da hiperglicemia, assim como a falta da imuno-histoquímica do tecido tumoral, que poderia ter revelado diferenciação neuroendócrina ou produção ectópica de substâncias hormonais. Entre as principais hipóteses levantadas estão alterações em sinalização celular e sensibilidade à receptores hormonais nos hepatócitos, resistência à insulina como síndrome paraneoplásica devido à concentração de TNF- α e interleucinas, e uma possibilidade remota do envolvimento de produção ectópica de glucagon por um glucagonoma extra pancreático.

Estudos prospectivos e relatos adicionais em cães e gatos são essenciais para o avanço do conhecimento sobre a interação entre neoplasias hepáticas e distúrbios endócrinos, contribuindo para o diagnóstico precoce, escolha terapêutica adequada e melhor prognóstico desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-BRANDSTETTER, Viktoria. et al. **Feline primary nonhematopoietic malignant liver tumours: A multicenter retrospective study (2000-2021)**. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 21, n. 2, p. 191–199, Junho de 2023.
- 2-GOUSSEV, Staci. A. et al. **Clinical Characteristics of Hepatocellular Carcinoma in 19 cats from a Single Institution (1980-2013)**. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 52, n. 1, p. 36–41, Janeiro-Fevereiro de 2016.
- 3-DALECK, Carlos R.; DE NARDI, Andriago B. **Oncologia em cães e gatos**. 2ª edição. Rio de Janeiro: Roca, 2016.
- 4-NELSON, Richard W.;COUTO, Guilherme. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 6ª edição. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023.
- 5-JERICÓ, Márcia M. et al. **Tratado de Medicina Interna de cães e Gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023.
- 6-GOMES, Silvio Pires et al. **Perspectivas atuais sobre o diabetes mellitus em cães e gatos: uma revisão abrangente da literatura com relato de caso**. *Cuadernos de Educación y Desarrollo*, v. 16, n. 6, p. e4527-e4527, Junho de 2024.
- 7-KLEIN, Bradley G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. 6ª edição. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2021.
- 8-VAN SPRUNDEL, Renee G. H. **M.Clinicopathological characteristics and prognostic markers in canine and feline primary liver tumours**. 2015. 226p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade de Utrecht, Utrecht, Países Baixos, 2015.

APOIO:

