

RELATO DE CASO

Carcinoma hepatocelular na adolescência: Relato de caso

Leonora de Zorzi Piccoli¹, Silvana Sartori Balbinotti², Jonathan Soldera³, Gustavo Salvati⁴, Cleiton Dahmer⁴, Franciele Debortoli⁵, Vivian Cristina Longhi⁶, Raul Ângelo Balbinotti⁷

Resumo

O carcinoma hepatocelular é uma das malignidades mais comuns do fígado. Atualmente sua incidência está aumentando a nível mundial com perspectivas de um maior número de casos para os próximos anos. A maior parte dos acometidos é do sexo masculino e com faixa etária acima dos cinquenta anos de idade. Sabe-se que o risco para o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular está intimamente associado às hepatites virais crônicas, alcoolismo crônico, cirrose, doenças metabólicas e genéticas e outros fatores de risco. A ausência de sintomas na fase inicial desta patologia torna o diagnóstico mais comum em fases avançadas, através de exames de imagem. Há diversas opções terapêuticas à disposição, sendo a hepatectomia parcial, radical e o transplante hepático as medidas com potencial curativo. Re-

lata-se o caso de uma paciente com 15 anos que iniciou o quadro com dor e aumento do volume abdominal. A investigação realizada não encontrou fatores de risco para a doença e o diagnóstico foi realizado através de exames de imagem. A doença já se encontrava metastática no momento do diagnóstico. A paciente foi tratada paliativamente, evoluindo para óbito dois meses após o diagnóstico.

Descritores: 1. *Carcinoma hepatocelular;*
2. *Adolescente;*
3. *Metástase Neoplásica.*

Abstract

Hepatocellular carcinoma is one of the most common malignancies of the liver. Currently, its incidence is rising around the globe and perspectives of larger amounts of cases are expected for the next years. Most of the patients are males about fifty-years-old. It's known that the risk of developing hepatocellular carcinoma is associated to chronic viral hepatitis, chronic alcoholism, cirrhosis, metabolic and genetic diseases and many others risk factors. The absence of symptoms in the early stages of this disease may lead to diagnosis in late stages, through imaging tests. There are many therapeutical options available. Partial and radical hepatectomy and hepatic transplant have curative potential. It's reported the case of a 15-years-old patient with abdominal pain and increase of abdominal volume. No risk factors for the disease were found and the diagnosis was made through imaging tests. The disease was already metastatic at the time of the diagnosis. The patient was treated with

¹Mestranda em Hepatologia pela FFFCMPA. Professora adjunta da UEM Aparelho Digestivo da Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.

²Doutoranda em gastroenterologia clínica pelo programa de pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professora adjunta da UEM Aparelho Digestivo da Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.

³Médico pela Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul. Médico plantonista do Pronto Atendimento 24 horas da Prefeitura Municipal de Caxias do Sul.

⁴Acadêmico do nono semestre da Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.

⁵Acadêmica do décimo primeiro semestre da Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.

⁶Médica residente do Serviço de Clínica Médica do Hospital Geral de Caxias do Sul.

⁷Doutor em gastroenterologia clínica pelo programa de pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor titular da UEM Aparelho Digestivo da Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.

palliative care and died two months after the diagnosis.

Keywords: 1. *Hepatocellular carcinoma*;
2. *Adolescent*;
3. *Neoplasm metastasis*.

Introdução

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia maligna com origem no fígado mais comum (1) (2). Essa doença é influenciada por diversos fatores ambientais. Os novos padrões na imigração mundial e o crescente número de casos de infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) são considerados como causas do aumento da incidência de CHC nos últimos anos (3). Sua maior incidência é em homens com idade entre 50 e 60 anos. Fatores de risco associados constituem-se no tabagismo, cirrose hepática (CH), infecção por vírus da hepatite B (VHB) e abuso de álcool, embora estudos sugiram sua associação com a presença de andrógenos. Sua incidência e prevalência no globo se relacionam à infecção pelo VHB, com maior número de casos no Sudeste da Ásia e na África tropical e menor número de casos na Austrália, América do Norte e Europa.

A ocorrência desta patologia em pacientes portadores de HBV está intimamente ligada à faixa etária, grau de atividade e fibrose da doença, presença de CH e ao histórico familiar de CHC. Alguns estudos revelam uma incidência anual de CHC em pacientes portadores de HBV concomitantemente com CH de 2,2% a 4,3%, em pacientes com hepatite crônica de 0,1% a 1%, em pacientes portadores inativos de um vírus da hepatite de 0,02% a 0,2%, em pacientes portadores de HCV de 3,1% a 3,7% e em pacientes portadores de CH, 0,2% a 1,8% (4).

O objetivo deste relato é descrever um caso de CHC em uma paciente adolescente sem história de doença hepática prévia, lembrando que o leitor não deve desconsiderar esse diagnóstico nessa faixa etária mesmo sem fatores de risco.

Relato de Caso

Paciente feminina de 15 anos, branca, estudante, solteira, natural e procedente de Timbé do Sul - SC, Brasil.

Nos dois meses anteriores à internação hospitalar, a paciente, que era previamente hígida e não fazia uso de medicação cronicamente, iniciou quadro de apresentou dor abdominal difusa, predominante em epigastro e hi-

pocôndrio direito com aumento do volume abdominal. Buscou consulta médica na sua cidade de origem, sendo diagnosticada ascite e drenados 2,5 litros de líquido de ascite, cuja análise demonstrou este ser um transudato negativo para células malignas.

Ainda em sua cidade de origem, a investigação foi procedida com a realização de uma ultrassonografia abdominal, que demonstrou hepatomegalia de aspecto micronodular e presença de ascite, sem outras particularidades. A paciente foi então submetida à biópsia hepática, que foi inconclusiva devido à ausência de espaços-porta no material coletado. Os exames sorológicos foram negativos para VHB, VHC e HIV. Em uma endoscopia digestiva alta realizada, evidenciou-se gastrite endoscópica enantematosa e varizes esofágicas de pequeno calibre.

Como a persistência dos sintomas, a paciente foi encaminhada ao Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do Hospital Geral de Caxias do Sul, sendo internada neste, referindo dor abdominal, dispnéia em repouso, inapetência e perda ponderal de aproximadamente 6 kg nos últimos dois meses. Ao exame físico, a paciente encontrava-se em regular estado geral, mucosas úmidas, coradas e levemente ictericas, lúcida, orientada, emagrecida, sinais vitais estáveis, murmúrios vesiculares diminuídos à ausculta pulmonar em bases bilaterais, ascite volumosa, hepatomegalia e dor à palpação do epigástrico e do hipocôndrio direito. Durante a inspeção do tórax e abdome, observou-se a presença de circulação colateral e telangectasias.

O seguimento da investigação diagnóstica foi feito através de uma nova biópsia hepática, que evidenciou CHC com a presença de discreta fibrose intersticial em parênquima hepático não-neoplásico, associada à colestase moderada, ausência de CH e pesquisa de ferro negativa. O estudo imunohistoquímico da amostra revelou achados compatíveis com CHC de aparência semelhante ao hepatoblastoma fetal, porém a ausência de hematopoiese extramedular favoreceu CHC. Esse estudo não revelou marcadores imunológicos ou histológicos para HBV e HCV.

A tomografia computadorizada (TC) de abdome mostrou fígado de contorno lobulado e de dimensões aumentadas com múltiplos nódulos hipodensos com impregnação pelo contraste, estando esses distribuídos difusamente pelo parênquima, associada à presença de linfonodos retroperitoneais (Figuras 1 e 2).

A TC de tórax demonstrou nódulo de contorno lobulado com densidade de partes moles, medindo cerca de

2 cm de diâmetro, localizado no segmento apical do lobo superior direito, e outros dois nódulos pequenos com 0,5 cm de diâmetro em lobo médio e lobo superior esquerdo (Figuras 3 e 4).

A aferição da alfa-fetoproteína teve um valor superior a 10.000, enquanto as pesquisas de ferritina, ferro, saturação de transferrina, cobre, ceruloplasmina e alfa-1-antitripsina demonstraram resultados compatíveis com a normalidade.

Dado o estágio avançado da neoplasia, que já era metastática no momento do diagnóstico, e a ausência de evidências que comprovem o benefício de quimioterapia sistêmica, optou-se pelo tratamento paliativo com o consentimento dos familiares. A paciente evoluiu para óbito dois meses após o diagnóstico.

Discussão

A maioria dos CHCs ocorre em fígados cirróticos, com exceção dos casos de infecção crônica pelo VHB (cerca de 40% dos casos ocorrem em fígados de pacientes sem CH) (1) (5-8). É provável que, com a presença de hepatite, ocorra um aumento nos níveis de necrose e regeneração hepática, elevando as taxas de mutações celulares herdadas por gerações celulares subsequentes. O risco de CHC, entretanto, não está relacionado somente a presença do VHB: é mandatária uma infecção crônica, sendo que o risco de cronificação de uma hepatite viral se eleva quando adquirida ao nascimento ou durante a infância. Desse modo, as hepatites causadas pelo VHB ou pelo VHC são fatores independentes para o surgimento do CHC, podendo ter efeito sinérgico quando a infecção for por ambos (2). A patogênese do CHC relacionado ao VHC ocorre através da inflamação crônica e surgimento de CH, embora a CH não seja um pré-requisito para o surgimento do tumor, normalmente os portadores de CH compartilham situações comuns aos portadores de CHC, como a infecção pelo VHB, hemocromatose e abuso de álcool.

A infecção pelo *Aspergillus* e a conseqüente produção de aflatoxina estão associadas ao CHC devido a hepatotoxicidade desse agente. Os portadores de infecção crônica pelo VHB, quando expostos a aflatoxina em suas dietas, têm um risco aumentado de carcinogênese se comparados aos portadores de hepatite crônica pelo VHB que não foram expostos a aflatoxina (9). Outras substâncias químicas consideradas carcinogênicas foram descobertas nos últimos anos, como nitritos, hidrocarbonetos, cloreto de vinil, solventes e pesticidas.

As doenças metabólicas do fígado, como a hemocromatose, a deficiência de alfa-1-antitripsina e a doença de Wilson, são fatores de risco para o desenvolvimento de CHC, do mesmo modo que o uso de hormônios, agentes anticoncepcionais orais e esteróides anabolizantes.

As manifestações clínicas do CHC se resumem à dor no quadrante abdominal superior direito associada à massa palpável ao exame físico. Pelo fato desse tumor ser assintomático ou oligossintomático em sua fase inicial, seu diagnóstico é mais comum em fases avançadas, quando o paciente já apresenta sintomas sugestivos de malignidade, como anorexia, náusea e perda ponderal. A descompensação em pacientes com CH prévia também é uma forma de manifestação dessa doença. Em raros casos, pode haver ruptura seguida por dor abdominal de início súbito e choque hipovolêmico. A oclusão de veia hepática, icterícia obstrutiva ou febre de origem desconhecida são achados incomuns. Em menos de 1% dos pacientes com CHC, ocorre uma síndrome paraneoplásica, a qual cursa com hipercalcemia, hipoglicemia e eritrocitose.

O reconhecimento dos fatores de risco, a implantação de programas de vigilância e o crescente uso de exames de imagem abdominais tornaram possível o diagnóstico precoce da doença. Exames como a ultrassonografia, TC e ressonância magnética (RM) são de importantes, já que o planejamento terapêutico normalmente é obtido através da TC ou da RM, já que essas permitem avaliar com maior grau de certeza a extensão da doença. A ultrassonografia hepática apresenta uma sensibilidade de 58% a 78% e especificidade de 93% a 98% para o CHC (10), enquanto a RM tem uma sensibilidade de 75% e uma especificidade de 76%, superior aos valores da TC helicoidal, que apresenta sensibilidade de 61% e especificidade de 66% (11) (12). É importante levar em consideração também que a hipervascularização tumoral favorece o uso de meios contrastados nos exames de imagem. Outro teste para detecção de CHC é a dosagem de PIVKA-II e alfa-fetoproteína (2) (8). A última apresenta sensibilidade de 41% a 60% e especificidade de 80% a 94%, sendo comum níveis superiores a 20 ng/mL em casos de CHC. É necessário considerar, entretanto, falsas elevações da alfa-fetoproteína em casos de condições inflamatórias hepáticas (13). A realização de ultrassonografia e a dosagem de alfa-fetoproteína como método de triagem reduz a mortalidade por CHC, sendo úteis na prática de vigilância desta doença em pacientes com doenças que constituem risco de CHC, como a CH (14).

Em casos selecionados pode ser utilizada biópsia por agulha percutânea. Em casos com exames de imagem sugestivos de massa junto com alfa-fetoproteína elevada, a biópsia não é mandatária para o diagnóstico. Após confirmação, é necessário avaliar a extensão da doença, considerando-se os locais comuns de metástase (pulmão e ossos), a invasão macrovascular hepática e a presença de múltiplos focos neoplásicos hepáticos. Sabe-se que é rara a invasão da veia cava inferior e do átrio direito pelo CHC, ocorrendo em 1% a 4% dos casos (15).

Histologicamente, os CHCs são classificados em bem diferenciados, moderadamente diferenciados e pouco diferenciados. Algumas variantes do CHC são reconhecidas, como o subtipo fibrolamelar, que geralmente acomete pessoas mais jovens e sem histórico de cirrose ou HBV e não produz alfa-fetoproteína, mas está associado a níveis elevados de neurotensina, apresentando um melhor prognóstico devido às altas taxas de ressecabilidade tumoral. Em casos mais raros, o CHC pode se apresentar como tumor hepatocelular e colangiocelular simultaneamente, com pior prognóstico. Em relação ao padrão de crescimento, existem três subtipos: o tipo suspenso (facilmente ressecado, pode crescer sem envolvimento de tecido não-neoplásico), o tipo ativo (é comum a presença de uma cápsula fibrosa, o que o torna ressecável na maior parte das vezes) e o tipo infiltrativo (invade estruturas vasculares mesmo quando o tumor for de tamanho mínimo). A maioria dos CHCs apresenta-se como um tumor único. Os tumores multifocais geralmente apresentam-se em uma fase mais avançada da doença, podendo cursar com invasão da veia porta e metástases (3).

Performance status, tamanho do tumor, função hepática, presença de CH, padrão de crescimento infiltrativo, invasão vascular, metástases, tumor multifocal e a ausência de cápsula fibrosa geralmente significam pior prognóstico (16) (17). A meta terapêutica é o tratamento curativo para o CHC, cuja sobrevida gira em torno de 5% em 5 anos, embora predizer esse dado seja uma tarefa difícil (18) (19). A hepatectomia parcial ou total e o transplante são as opções de potencial curativo. Verificou-se, porém, que apenas 30% dos casos de CHC tem seu diagnóstico em uma fase em que é possível submeter o paciente a terapia curativa, sendo o restante abordado de forma paliativa. A principal limitação do transplante é a necessidade de imunossupressão crônica, embora o pequeno número de doadores e o longo tempo de espera favoreçam a progressão da doença. A ablação local é a alternativa em estágios precoces em

que a ressecção ou o transplante não seja indicado. Diversas terapias ablativas não cirúrgicas podem ser realizadas. A ablação com etanol em tumores menores que 2 cm leva a necrose em 90% a 100% dos casos, com uma queda para 70% dos casos em tumores entre 2 e 3cm 50% para tumores entre 3 e 5cm (20) (21). A injeção percutânea de ácido acético obtém-se um efeito necrotizante tumoral mais intenso. Outras possibilidades são as técnicas ablativas térmicas, desenvolvidas e difundidas para o uso nos últimos anos. A ablação por radiofrequência apresenta resultados semelhantes aos da ablação por etanol, se tumores menores que 2cm, e resultados superiores, se tumores maiores que 2cm.

Frente a pacientes sem CH, a ressecção cirúrgica é a terapia de escolha, com uma sobrevida maior que 50% em 5 anos. É constatado que tumores menores de 5 cm de diâmetro possuem menor risco de invasão vascular e menor taxa de disseminação, o que favorece procedimentos de ressecção tumoral (22-24). Preditores de recidiva devem ser considerados no pós-operatório, pois a invasão microvascular e a presença de tumores múltiplos aumentam a recidiva para 50% em 3 anos (25,26). Dispõe-se também da terapia transarterial, fundamentada no fato da maior parte destes tumores serem nutridos pela artéria hepática. Faz-se uso de quimioterapia de infusão nesse segmento arterial e da quimioembolização usando lipiodol, com o objetivo de melhorar a eficácia da embolização transarterial. A quimioterapia sistêmica têm uma taxa de resposta mínima e de curto prazo, sendo ineficaz no tratamento de CHCs (25) (26).

É importante, portanto, avaliar os grupo de pacientes que possuem risco elevado de desenvolver CHC periodicamente e deve-se ficar atento aos aspectos clínicos dessa doença, para que se possa diagnosticá-la precocemente. Casos diagnosticados tardiamente, como o relatado, tendem a se apresentar geralmente com pior prognóstico. É importante enfatizar que o CHC ocorre em todas as faixas etárias e pode ou não estar associado a seus característicos fatores de risco, sendo necessário lembrar-se dele no momento do diagnóstico diferencial.

Referências bibliográficas

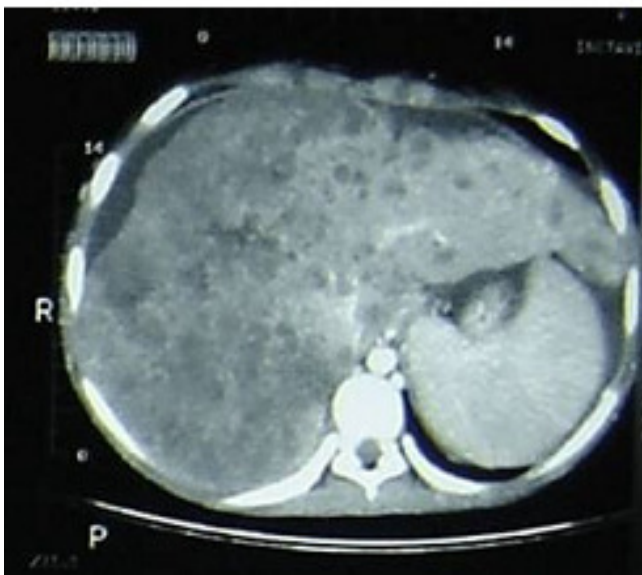
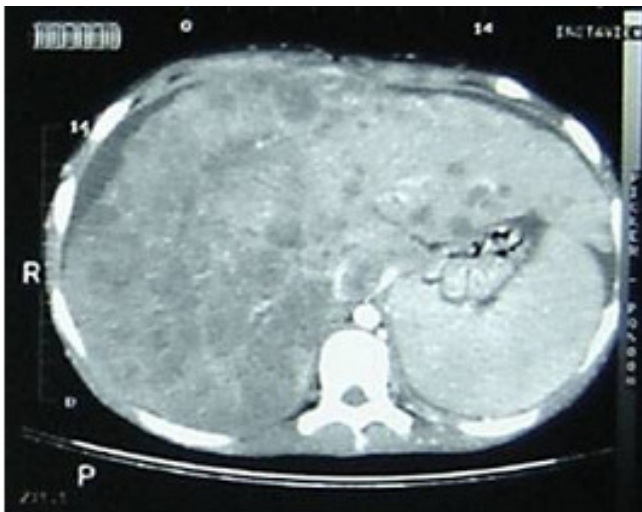
1. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56:918-28.

2. Okuda K. Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32(Suppl):225-37.
3. D'Angelica M, Fong Y. The Liver. In: Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, eds. *Sabiston Textbook of Surgery*. Philadelphia: Saunders; 2004. p.1513-73.
4. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127(Suppl 1):S35-50.
5. Yu MW, Yang YC, Yang SY, Cheng SW, Liam YF, Lin SM, Chen CJ. Hormonal markers and hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma risk: a nested case-control study among men. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1644-51.
6. Di Bisceglie AM, Carithers RL Jr, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 28:1161-5.
7. Donato F, Gelatti U, Chiesa R, Albertini A, Bucella E, Boffetta P, Tagger A, Ribeiro ML, Portera G, Fasola M, Nardi G. A case-control study on family history of liver cancer as a risk factor for hepatocellular carcinoma in North Italy. *Cancer Causes Control* 1999; 10:417-21.
8. Ichida T, Van Thiel DH, Hassanein T. The medical management of hepatocellular carcinoma in Japan: a review with implications for HCC seen in the west. *Hepatogastroenterology* 1996; 43:1575-83.
9. Henry SH, Bosch FX. Foodborne disease and mycotoxin epidemiology. In: Hui YH, Smith RA, Spoerke DG Jr, editors. *Foodborne diseases handbook, Vol. 3: Plant toxicants*. New York: Marcel Dekker Inc; 2000. p. 593-626.
10. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999; 6:108-10.
11. Krinsky GA, Lee VS, Thiese ND, Weinreb JC, Rofsky NM, Diflo T, Teperman LW. Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explant correlation. *Radiology* 2001; 219:445-54.
12. Rode A, Bancel B, Douek P, Chevallier M, Vilgrain V, Picaud G, Henry L, Berger F, Bizollon T, Gaudin JL, Ducerf C. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25:327-36.
13. Balbinotti RA, Campagnolo K, Soldera J. Carcinoma Hepatocelular. In: Balbinotti RA, Balbinotti SS, eds. *Temas de Gastroenterologia*. Caxias do Sul: EDUCS; 2007. p. 431-7.
14. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130:417-22.
15. Miller D, Katz N, Pallas R. Hepatoma presenting as a rightatrial mass. *Am Heart J* 1987; 114:906-8.
16. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, Lau JT, Yu SC, Johnson PJ. Construction of the chinese university prognostic index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the okuda staging system, and the cancer of the liver italian program staging system. A study based on 926 patients. *Cancer* 2002; 94:1760-69.
17. Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998; 28:751-5.
18. El-Serag H, Mason A. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340:745-9.
19. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999; 31:133-41.
20. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, Marin G, Morabito A, Rapaccini GL, Salmi A, Torzilli G. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992; 69:925-9.
21. Ishii H, Okada S, Nose H, Okusaka T, Yoshimori M, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Hirohashi S. Local recurrence of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection. *Cancer* 1996; 77:1792-6.
22. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, Makuuchi M, Nakamura Y, Okita K, Yamada R. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2000; 32:1224-9.
23. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg* 1999; 229:790-9.
24. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Hirohashi S. Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994;

106:1618-24.

25. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208-36.
26. Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 25:259-62.

Figuras 1 e 2 Hepatomegalia de contorno lobulado com múltiplos nódulos hipodensos impregnados pelo contraste com linfonodos retroperitoneais



Figuras 3 e 4 Nódulo de 2 cm em segmento apical de lobo superior direito e dois nódulos de 0,5 cm em lobo médio e lobo superior esquerdo.



Endereço para correspondência:

Jonathan Soldera.
Rua Ernesto Casara, 1056.
CEP 95098-140.