

Colangiocarcinoma intra-hepático em coelho (*Oryctolagus cuniculus* Linnaeus, 1758) no semiárido potiguar: relato de caso

*Intrahepatic cholangiocarcinoma in rabbit (*Oryctolagus cuniculus* Linnaeus, 1758) in the potiguar semiarid: case report*

Ana Caroline Freitas Caetano de **Sousa**^{1*} , João Augusto Rodrigues Alves **Diniz**² , Igor Renno Guimarães **Lopes**² , Wanderson Lucas Alves dos **Santos**³ , Raimundo Marcel Gomes **Praciano**³ , Ana Carolina Souza **Maia**³ , Maria Danielle Chagas dos **Santos**¹ , Moacir Franco de **Oliveira**^{2,3} , Carlos Iberê Alves **Freitas**⁴ , Juliana Fortes Vilarinho **Braga**⁵ 

¹Programa de Residência em Clínica e Cirurgia de Animais Silvestres, Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró-RN, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Ciências Animais, Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró-RN, Brasil.

³Departamento de Ciências Animais, Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró-RN, Brasil.

⁴Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró-RN, Brasil.

⁵Universidade Federal do Piauí (UFPI), Campus Professora Cinobelina Elvas, Bom Jesus-PI, Brasil.

*Autora para correspondência: carolfreitas04@outlook.com

Informações do artigo

Palavras-chave

Fígado
Necropsia
Neoplasia maligna
Lagomorfo

DOI

10.26605/medvet-v18n3-6289

Citação

Sousa, A. C. F. C., Diniz, J. A. R. A., Lopes, I. R. G., Santos, W. L. A., Praciano, R. M. G., Maia, A. C. S., Santos, M. D. C., Oliveira, M. F., Freitas, C. I. A., & Braga, J. F. V. (2024). Colangiocarcinoma intra-hepático em coelho (*Oryctolagus cuniculus* Linnaeus, 1758) no semiárido potiguar: relato de caso. *Medicina Veterinária*, 18(3), 183-187.
<https://doi.org/10.26605/medvet-v18n3-6289>

Recebido: 27 de setembro de 2023

Aceito: 17 de junho de 2024



Abstract

In animals, cholangiocarcinoma is a rare malignant tumor with an unfavorable prognosis. This case report described the first documented case of cholangiocarcinoma in a rabbit. The six-year-old rabbit had a seven-day history of incoordination. Physical examination revealed dehydration and hyporeflexia; despite emergency support, the rabbit died within 24 hours. Anatomopathological analysis revealed a liver with reduced volume, a diffusely irregular surface with multifocal off-white and reddish areas, and a firm consistency upon sectioning. Fragments of the liver were collected for histopathological analysis, which revealed the proliferation of neoplastic cells displaying morphological characteristics consistent with cholangiocarcinoma. The remaining parenchyma was disorganized, with areas of fibrosis, degeneration, and necrosis. This report highlights the importance of considering

Resumo

Colangiocarcinoma é um tumor maligno considerado raro em animais e apresenta prognóstico desfavorável. Neste relato descreveu-se o primeiro caso documentado de colangiocarcinoma em coelho (*Oryctolagus cuniculus*). O animal, de seis anos de idade, apresentava histórico de incoordenação há sete dias. No exame físico, o coelho apresentava-se desidratado e com reflexos diminuídos, sendo iniciado suporte de emergência e, após 24 horas, o animal veio a óbito. À análise anatomopatológica foi observado fígado diminuído de volume, com superfície difusamente irregular com áreas esbranquiçadas a branco-amareladas multifocais, além de áreas avermelhadas. Ao corte, o órgão apresentava consistência firme. Fragmentos do órgão foram coletados para análise histopatológica, a qual revelou proliferação de células neoplásicas com características morfológicas compatíveis com colangiocarcinoma. O parênquima remanescente encontrava-se desorganizado, com áreas de fibrose, degeneração e necrose. Este relato evidencia a necessidade de inclusão do colangiocarcinoma como diagnóstico diferencial em casos de patologias hepáticas com ou sem sinais clínicos neurológicos em coelhos. Sendo este o primeiro relato da neoplasia nesta espécie, os dados apresentados podem contribuir para elucidação de futuros estudos e casos clínicos.

cholangiocarcinoma as a differential diagnosis in rabbits with liver pathology, with or without neurological signs. As the first report of this neoplasia in this species, these finds may contribute for future studies and clinical cases.

Keywords: liver; necropsy; malignant neoplasm; lagomorph.

1 | Introdução

Os coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) vêm ganhando espaço como pets devido a sua docilidade e fácil manejo, ocasionando um aumento na demanda por atendimentos em clínicas veterinárias (Meredith, 2014; Pires et al., 2021). Isso tem contribuído para o aumento da frequência de diagnósticos de neoplasias, em consonância ao aumento da expectativa de vida nesses animais (Cullen et al., 2002; Rodaski e Piekarz, 2009). Desta forma, as afecções neoplásicas têm sido cada vez mais presentes e discutidas na prática clínica veterinária (Bertelsen et al., 2011).

Os tumores hepáticos e das vias biliares intra-hepáticas são comumente encontrados nos animais, sendo os mais frequentes o carcinoma hepatocelular, adenoma de células hepáticas e colangiocarcinoma (Ozmen, 2012; Boonsri et al., 2013; Lepri et al., 2013). Estes tumores hepáticos podem ter como origem os próprios hepatócitos ou células do epitélio dos ductos biliares e podem ocorrer em machos e fêmeas (Ozmen, 2012; Boonsri et al., 2013; Dominik et al., 2020).

O colangiocarcinoma é um tipo de tumor hepático primário que, embora seja relatado nos animais, é considerado raro. Pode ser originado dos ductos extra-hepáticos ou do epitélio dos ductos biliares hepáticos, sendo denominado, neste caso, intra-hepático (Boonsri et al., 2013). Considerada uma neoplasia maligna (Nóia et al., 2013), pode ocasionar metástase em linfonodos, pulmões, peritônio (Balseiro et al., 2020) e pele (Dominik et al., 2020). Os sinais clínicos descritos em animais afetados são inespecíficos e podem incluir emagrecimento, fraqueza, hepatomegalia, ataxia, tremores e sinais neurológicos sugestivos de encefalopatia hepática (Anderson et al., 1989; Ozmen, 2012).

Em animais domésticos, como cães e gatos, essa neoplasia é relatada principalmente em animais idosos (Jardim et al., 2019), enquanto, em animais silvestres, o colangiocarcinoma é considerado raro (Nóia et al., 2013), sendo descrito em lhama (*Lama glama*) (Tulescu et al., 2012), faisão (*Phasianus colchicus*) (Ozmen, 2012), leão (*Panthera leo*) (Lepri et

al., 2013), ema (*Rhea americana araneipes*) (Rocha et al., 2014), urso-europeu (*Ursus arctos arctos*) (Balseiro et al., 2020) e dragão barbudo (*Pogona vitticeps*) (Dominik et al., 2020). Assim, o presente trabalho relatou o primeiro caso de colangiocarcinoma em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*).

2 | Descrição do Caso

Em 2022, foi encaminhado ao Hospital Veterinário Jerônimo Dix-Huit Rosado Maia, na Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), em Mossoró, estado do Rio Grande do Norte, um coelho (*Oryctolagus cuniculus*) macho, seis anos de idade, pesando 2,164 kg. Na anamnese, foi relatado que, há uma semana, o animal vinha manifestando episódios de desequilíbrio, resultando em quedas, com maior frequência para o lado direito do corpo do animal. As fezes estavam consistentes e a urina concentrada. Sua alimentação tinha como base ração comercial para coelhos, vendida a granel e frutas, não sendo usado nenhum tipo de suplementação.

Ao exame físico, foi observada prostração, desidratação e reflexo palpebral e corneal diminuídos. O paciente foi, então, submetido a cuidados intensivos, os quais compreenderam a oxigenioterapia e fluidoterapia, com aplicações de medicamentos intravenosos. As seguintes medicações foram utilizadas: dipirona sódica na dose de 8mg/kg (Febrax®, Lema Biologic, Brasil), meloxicam na dose de 1mg/kg (Elo-xicam 0,2%®, Chemitec, Brasil), além de suplementação na dose de 50ml/kg (Soro farm®, Sulvet, Brasil). Mesmo com todo o suporte medicamentoso, após 24 horas, o paciente veio a óbito, inviabilizando a realização de exames complementares adicionais.

Após o óbito, o animal foi submetido a necropsia. Ao exame necroscópico, a carcaça apresentava palidez da musculatura e edema subcutâneo na região abdominal ventral, além de alterações macroscópicas no fígado, rins e pulmões. O fígado apresentava-se diminuído de volume, com superfície difusamente irregular e, ao corte, consistência firme com áreas esbranquiçadas ou branco-amareladas multifocais, bem como áreas multifocais hemorrágicas (Figura 1A). O pulmão

apresentava-se difusamente avermelhado, com hiperemia difusa intensa, além de superfície lisa e brilhante. Ao corte, observou-se secreção sanguinolenta, além de um líquido espumoso, revelando edema pulmonar. Ainda, no rim direito havia áreas multifocais de necrose discretas. Nos demais órgãos não foram observadas alterações anatomopatológicas.

Os órgãos afetados foram coletados e fixados em formaldeído tamponado a 10%, por 72 horas, para análise histopatológica. As amostras foram processadas e as lâminas coradas por hematoxilina e eosina (HE), conforme descrito por Tolosa et al. (2003).

A análise histopatológica do fígado evidenciou uma proliferação de células epiteliais que se estendia além das bordas de clivagem, pobremente celular, mal demarcada, infiltrativa e não encapsulada. As células estavam organizadas em pequenos ductos, com escasso material eosinofílico intraluminal eventual, sustentadas por um estroma desmoplásico abundante (Figura 1C). As células eram cubóides a

colunares, de tamanho moderado, apresentando citoplasma eosinofílico e homogêneo, com limites distintos. O núcleo era redondo a oval, centralizado, com cromatina esparsa e dois a três nucléolos basofílicos. Foram observadas também anisocitose e anisocariose moderadas. Os resultados mostraram áreas multifocais de necrose e hemorragia, além de áreas de fibrose no parênquima remanescente, com degeneração micro e macrovacuolar, bem como necrose predominantemente centrolobular, além de colestase moderada (Figura 1B). Ainda, foi observada discreta a moderada desorganização do parênquima com hepatócitos dispostos em áreas circulares, com fibrose periportal multifocal, eventualmente em ponte. Havia infiltrado histiolinfocitário discreto a moderado multifocal, com trombos de fibrina multifocais. A partir dessas características, foi estabelecido o diagnóstico morfológico de colangiocarcinoma, além de degeneração e necrose centrolobular multifocal com áreas de fibrose e colestase moderada (Figura 1D).

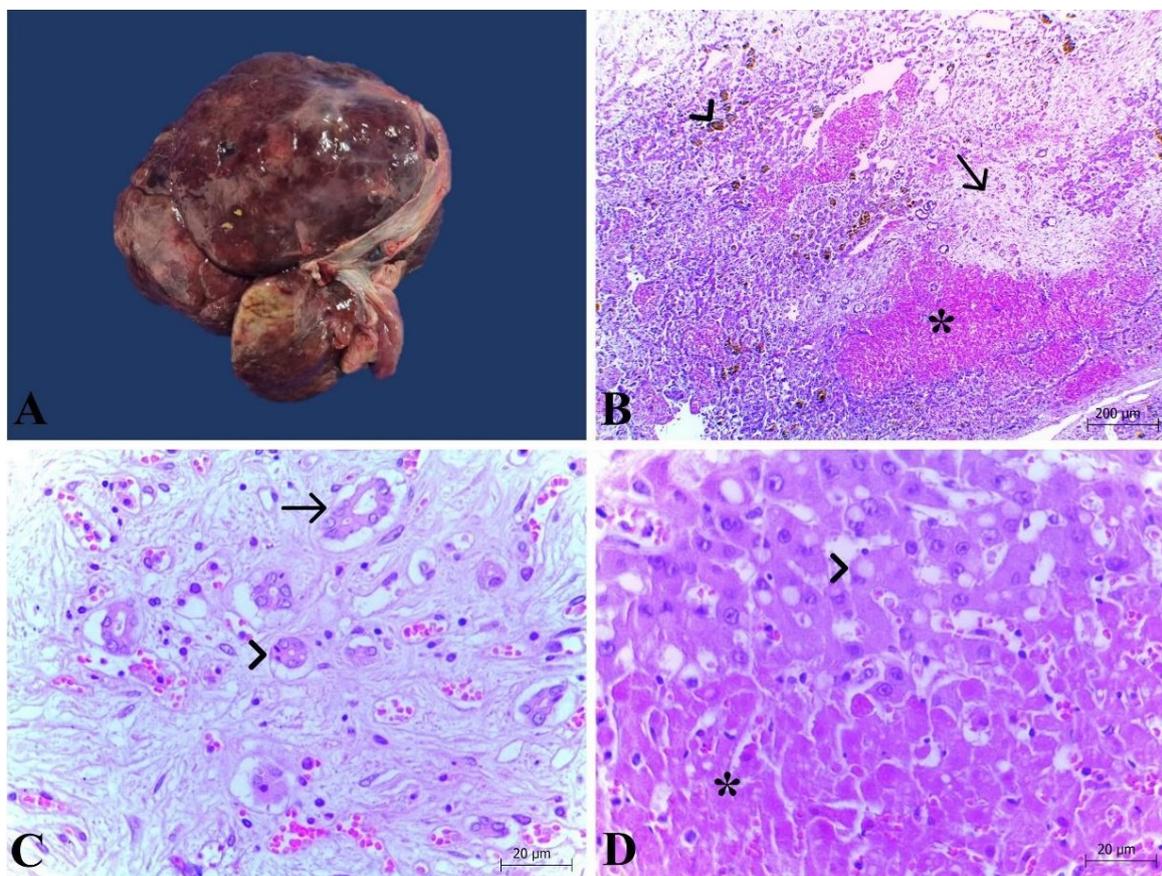


Figura 1. Colangiocarcinoma em fígado de um coelho (*Oryctolagus cuniculus*). (A) Órgão diminuído de volume apresentando superfície difusamente irregular e com áreas esbranquiçadas multifocais e áreas avermelhadas. (B) Áreas focalmente extensas de necrose de coagulação (*), fibrose (à) e colestase multifocal (>). Hematoxilina-eosina (HE), objetiva de 10X. (C) Proliferação de células epiteliais organizadas em ductos (à) sob estroma fibroso abundante. Notar figura de mitose típica (>) HE, objetiva de 40X. (D) Área de necrose de coagulação (*) e hepatócitos em degeneração macrovacuolar (>) HE, objetiva de 40X.

3 | Discussão

O colangiocarcinoma é uma neoplasia considerada rara nos animais e, no presente caso, mostrou-se como um diagnóstico desafiador devido à complexidade das manifestações clínicas observadas, bem como ausência de literatura prévia sobre essa patologia em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*). Devido à ausência de relatos abordando essa neoplasia em lagomorfos, não se sabe a sua verdadeira etiologia, o que pode contribuir para retardar a suspeita clínica e o diagnóstico (Khan et al., 2008).

Ao exame clínico, o coelho apresentava incoordenação, prostração, desidratação e diminuição dos reflexos palpebrais e corneais. Esses sinais clínicos corroboram com a literatura disponível sobre essa neoplasia, para a qual são relatados sinais clínicos inespecíficos, como emagrecimento, fraqueza, hepatomegalia, ataxia, tremores e sinais neurológicos sugestivos de encefalopatia hepática (Anderson et al., 1989; Ozmen, 2012; Javanbakht, et al., 2013). O avançado comprometimento do fígado do animal foi comprovado pelas alterações anatomopatológicas e histopatológicas, realizadas após o óbito, sugerindo prejuízos à função hepática e justificando os sinais clínicos neurológicos apresentados pelo coelho.

O diagnóstico definitivo de colangiocarcinoma para esse paciente foi obtido pelas análises histopatológicas, como relatado previamente em leão (*Panthera leo*) (Lepri et al., 2012), ema (*Rhea americana araneipes*) (Rocha et al., 2014) e dragão barbudo (*Pogona vitticeps*) (Dominik et al., 2020). Embora o exame ultrassonográfico seja adequado para o diagnóstico de neoplasias hepatobiliares e visualização de alterações secundárias, não foi possível realizá-lo no caso relatado devido à rápida evolução clínica do paciente ao óbito. Ainda, para diagnóstico e prognóstico mais precisos se faz necessária a realização de exames complementares como a tomografia computadorizada e ressonância magnética (Khan et al., 2005; Skiker et al., 2007; Santi et al., 2019), os quais não estavam disponíveis no município de atendimento do paciente.

O colangiocarcinoma é uma neoplasia maligna proveniente do epitélio biliar cujo prognóstico é considerado desfavorável (Boonsri et al., 2013; Dominik et al., 2020).

Apesar deste tipo de neoplasia poder ocasionar quadros de metástase em linfonodos

regionais, pulmão, peritônio e pele (Dominik et al., 2020), no referido relato não foram observados indícios de metástase às análises macroscópica e histopatológica. Em consequência do quadro clínico crítico apresentado pelo animal à primeira consulta, a anamnese foi focada nos sinais neurológicos e sua evolução, não havendo registro sobre as condições ambientais ou de manejo sanitário às quais este animal estava submetido, como o uso profilático de anti-helmíntico. Embora em animais a correlação entre colangiocarcinoma e infecções por parasitas hepáticos não esteja clara, em humanos há associação entre acometimento parasitário, colangite e litíase intra-hepática (Tulescu et al., 2012). Segundo Khan et al. (2008), entre os fatores que podem estar relacionados à patogênese do colangiocarcinoma estão a colangite esclerosante primária, parasitas hepáticos, toxinas, adenoma dos ductos biliares e fatores genéticos.

No presente caso, especulou-se que uma possível causa para as lesões degenerativas e inflamatórias hepáticas seria a ração comercial ofertada ao animal, que poderia ter levado ao acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos, ocasionando um processo inflamatório crônico, uma vez que dietas ricas em lipídeos podem levar a quadros de esteatose e, naqueles mais graves, a processos inflamatórios com ou sem fibrose (Flores et al., 2019).

4 | Conclusão

A descrição deste caso de colangiocarcinoma em um coelho (*Oryctolagus cuniculus*) demonstra que esta neoplasia deve ser incluída nos diagnósticos diferenciais de patologias que cursem com envolvimento hepático com ou sem sinais neurológicos em animais desta espécie. Por se tratar de uma neoplasia maligna descrita pela primeira vez na espécie, os dados clinicopatológicos apresentados podem auxiliar em estudos posteriores e na elucidação de casos clínicos.

5 | Declaração de Conflito de Interesse

Os autores declaram não existir conflito de interesse.

6 | Referências

- Anderson, W.I.; Dougherty, E.P.; Steinberg, H. Cholangiocarcinoma in a 4-month-old double yellow-cheeked Amazon parrot (*Amazona autumnalis*). **Avian Diseases**, 33(3): 594-599, 1989.
- Balseiro, A.; Royo, L.J.; Gayo, E.; García Marín, J.F. Cholangiocarcinoma in a free-ranging Eurasian brown bear (*Ursus arctos arctos*) from Northern Spain. **Journal of Wildlife Diseases**, 56(1): 251-254, 2020.
- Bertelsen, M.F.; Steele, S.L.; Grondahl, C.; Baandrup, U. Pheochromocytoma in a white rhinoceros (*Ceratotherium simum*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, 42(3): 521-523, 2011.
- Boonsri, K.; Sritan, J.; Vechmanus, T.; O'Sullivan, M.G.; Pringproa, K. Intrahepatic cholangiocarcinoma in a captive meerkat (*Suricata suricatta*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, 44(3): 740-743, 2013.
- Cullen, J.M.; Page, R.; Misdorp, W. An overview of cancer pathogenesis, diagnosis, and management. In: Meuten, D.J. **Tumors in domestic animals**. Wiley-Blackwell: New Jersey, 2002. p. 3-44.
- Dominik, K.; Tamara, D.; Tanja, Š.; Marjan, K.; Pavel, P.; Ivana, N.; Pavel, K. Metastatic Cholangiocarcinoma in a Bearded Dragon (*Pogona vitticeps*). **Acta Veterinaria-Beograd**, 70(2): 267-276, 2020
- Flores, S.C.S.; Gomez, A.P.; Gonzalez, A.P.; Gallardo-Ortíz, I.A.; Molina, R.V.; Vázquez, J.P.P.; Campos, A.D.S.; Flores, R.J.; Méndez-Cruz, A.R. Chronic intake of moderate fat-enriched diet induces fatty liver and low-grade inflammation without obesity in rabbits. **Chemico-Biological Interactions**, 300(25): 56-62, 2019.
- Jardim, M.P.B.; Carvalho Cid, G.; Oliveira, M.C.; Assunção, R.F.; Lima, S.; Assunção Nogueira, V.; Souza, H.J.M. Cholangiocarcinoma in Young Cats. **Acta Scientiae Veterinariae**, 47(347): 1-6, 2019.
- Javanbakht, J.; Sasani, F.; Khaki, F.; Jamshidi, S.; Hassan, M. A.; Marzban, H. Evaluation of Metastatic Cholangiocarcinoma in a Spitz Dog. **Journal of Cancer Science & Therapy**, 5(3): 113-114, 2013.
- Khan, S.A.; Thomas, H.C.; Davidson, B.R.; Taylor-Robinson, S.D. Cholangiocarcinoma. **The Lancet**. 366(9493): 1303-1314, 2005.
- Khan, S.A.; Toledano, M.B.; Taylor-Robinson, S.D. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. **HPB (Oxford)**, 10(2): 77-82, 2008.
- Lepri, E.; Sforza, M.; Chiara, B.; Giovanni, V. Cholangiocarcinoma of intrahepatic bile ducts with disseminated metastases in an African lion (*Panthera leo*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, 44(2): 509-512, 2013.
- Meredith, A. The value of clinical pathology in pet rabbit medicine. **The Veterinary Record**, 174(22): 552-553, 2014.
- Nóia, F.D.S.; Palma, P.D.; Abreu, R.F.; Bernardi, S.; Cassali, G.D.; Boeloni, J.N.; Almeida, A.P. Cholangiocarcinoma in backyard chicken. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, 6(3): 116-119, 2013.
- Ozmen, O. Cholangiocarcinoma in a ring-necked pheasant (*Phasianus colchicus*): a case report. **Veterinarni Medicina**, 57(6): 320-323, 2012.
- Pires, G.G.P.; Brito, A.I.S.; Lima, M.L.; Almeida, P.S. Sarna psoróptica em coelho (*Oryctolagus cuniculus*): relato de caso. **Brazilian Journal of Development**, 7(10): 97277-97281, 2021.
- Rocha, P.R.D.A.; Lopes, L.L.; Arruda, L.P.D.; Pescador, C.A.; Cruz, R.A.S.D.; Colodel, E.M. Cholangiocarcinoma in an American Rhea (*Rhea americana araneipes*). **Ciência Rural**, 45(2): 284-287, 2014.
- Rodaski, S.; Piekarz, C.H. Epidemiologia e Etiologia do Câncer. In: Daleck, C.R.; De Nardi, A.B. **Oncologia em cães e gatos**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Roca, 2009. p.1-23.
- Santi, M.; Couto, C.; Montanhim, G.L.; Moraes, P.C.; Bertolo, P.H.L.; Vasconcelos, R.D.O.; Coutinho, A.R.; Werther, K. Extrahepatic Cholangiocarcinoma in an adult Black Howler Monkey (Primates: Atelidae). **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, 41(1): 1-9, 2019.
- Skiker, I.; Semlali, S.; Nouali-En, H.; Amil, T.; Benameur, M.; Chaouir, S. Apport de l'imagerie dans les tumeurs malignes des voies biliaires intra et extra-hepatiques: étude de 14 cas. **Journal de Radiologie**, 88(10): 1535, 2007.
- Taulescu, M.A.; Bolfă, P.F.; Buiga, R.; Gal, A.F.; Sevastre, B.; Morar, I.; Cătoi, C. Metastatic cholangiocarcinoma in a llama (*Lama glama*). **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, 24(5): 986-989, 2012.
- Tolosa, E.M.C.; Rodrigues, C.J.; Behmer, O.A., Freitas Neto, A.G. **Manual de Técnicas para histologia normal e patológica**. Barueri: Manole, 2003. 331p.