

# Tumores hepáticos malignos associados a depósitos de torotraste – dois casos clínicos

Thorotrast related hepatic malignancies – two case reports

Alexandra Bayão Horta\*, Maria J. Goes\*\*, Susana Oliveira\*\*\*, António Santos Castro<sup>§</sup>

## Resumo

Os A.A apresentam dois casos clínicos de tumores hepáticos associados ao torotraste, dois colangiocarcinomas, observados numa enfermaria de Medicina Interna de um hospital de Lisboa. É feito um comentário sobre o efeito nefasto das radiações ionizantes em geral sobre o organismo humano, particularizando os efeitos do torotraste. Comenta-se, ainda, o prolongado tempo de latência que existiu nestes dois casos, bem como o facto de, provavelmente, estarmos perante os últimos casos de tumores induzidos pelo torotraste.

**Palavras chave:** torotraste, dióxido de thorium, colangiocarcinoma

## Abstract

The A.A report two cases of thorotrast related hepatic malignancies, two cholangiocarcinomas, observed in an Internal Medicine ward at a hospital in Lisbon. A comment is made about the effects of ionizing radiation on the human body, taking special attention to those caused by thorotrast. We comment on the long period of time between the thorotrast injection and the diagnosis of the tumour, as well as the fact that these are probably the last cases of thorotrast related tumours.

**Key words:** thorotrast, thorium dioxide, cholangiocarcinoma

\*Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*\*Assistente Eventual de Medicina Interna

<sup>§</sup>Director de Serviço de Medicina Interna

Serviço 2 de Medicina Interna do Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

Recebido para publicação a 03/06/2002

## Introdução

O torotraste é um produto constituído por uma solução coloidal a 25% de dióxido de *thorium*, introduzida em 1928 como meio de contraste radiológico<sup>1</sup> e extensamente utilizada em todo o mundo nas décadas de 30 e 40. Uma vez introduzido no organismo, o produto é captado pelo sistema reticuloendotelial, ficando aí retido para toda a vida, dado que o *thorium* tem uma semi-vida biológica de 400 anos, e vai libertando a sua energia radioactiva<sup>2</sup>. Estes factos mereceram, pouco tempo após o torotraste ter começado a ser utilizado, vários comentários e chamadas de atenção para os perigos dos potenciais efeitos tardios da emissão mantida de radiação sobre o indivíduo que recebia o meio de contraste. No entanto, a ausência de toxicidade aguda e a excelente qualidade das imagens angiográficas por ele proporcionadas mantiveram o seu uso largamente aceite.

Em 1947, Mac Mahon *et al* fazem a primeira notificação da ocorrência de um caso de angiossarcoma associado ao torotraste<sup>2</sup>. Em pouco tempo, o número de relatos aumentou, levando à suspensão da sua utilização em meados da década de 1950. Apesar de o torotraste ter sido abandonado, os relatos de tumores com ele relacionados continuam, uma vez que o período de latência entre a injeção do meio de contraste e o diagnóstico do tumor maligno é, em geral, grande, podendo ser de várias décadas.

Os autores descrevem dois casos de colangiocarcinoma hepático diagnosticados num serviço de Medicina Interna.

## Caso 1

Mulher de 82 anos de idade, raça eurocaucasiana, internada, em Outubro de 1991, com quadro clínico de astenia e anorexia com cerca de um ano de evolução e, posteriormente, aumento do volume abdominal, dor no hipocôndrio direito e icterícia.

Nos antecedentes pessoais destacava-se o facto de a doente ter sido submetida, cerca de 50 anos antes, a angiografia cerebral com torotraste, no pré-operatório de uma cirurgia de descompressão de um higroma temporal direito.

No exame físico observava-se icterícia da pele e escleróticas, duas cicatrizes lineares, simétricas, localizadas nas regiões supraclaviculares, medindo cerca de 2cm cada (*Fig. 1*), volumosa ascite e hepatomegalia de superfície nodular e dura, com bordo cortante, palpável 12cm abaixo do rebordo costal direito, na linha média clavicular. Não se palpavam outras organomegalias ou tumores, nem se auscultavam sopros abdominais.

Analicamente, existia discreta síndrome biológica inflamatória, colestase sem evidência de citólise hepática significativa nem alteração da função hepática; não existiam anormalias hematológicas relevantes e a função renal estava conservada. A alfa-fetoproteína sérica era 10 vezes superior ao valor normal e o antigénio carcinoembrionário quatro vezes (*Quadro 1*).

O exame radiológico simples do abdómen mostrava a área

hepática mais densa e brilhante de forma homogênea e o mesmo na área esplênica, mas de forma heterogênea e reticular. Na tomografia axial computadorizada (TAC) o fígado apresentava-se de grandes dimensões, bosselado e irregularmente heterogêneo, sobressaindo um volumoso tumor sólido de limites imprecisos, hipodenso e hipocaptante, ocupando a maior parte do lobo direito e, no lobo esquerdo, vários tumores dispersos de menores dimensões; o baço e os gânglios supramesocólicos estavam marcadamente hiperdensos (Fig. 2).

Colocada a hipótese diagnóstica de neoplasia maligna hepática relacionada com o torotraste, fez-se apenas terapêutica sintomática, tendo a doente vindo a falecer três meses após o diagnóstico. O exame necrópsico revelou volumoso tumor ocupando a maior parte do lobo direito do fígado, associado a vários outros tumores de menores dimensões dispersos em ambos os lobos. O exame histológico mostrou colangiocarcinoma com depósitos de torotraste, tanto no tecido neoplásico como nos espaços porta e nas células de Kupffer, e, ainda, depósitos de torotraste no baço (que era atrófico), em todos os gânglios do andar supramesocólico e na bainha dos vasos adjacentes.

### Caso 2

Mulher de 59 anos de idade, raça eurocaucasiana, internada em Maio de 1997 para esclarecimento de um quadro clínico com dois meses de evolução de dores abdominais generalizadas, flatulência e icterícia da pele e escleróticas.

Dos antecedentes pessoais da doente salientava-se epilepsia na infância, que motivou que, aos 13 anos, fosse realizada uma angiografia cerebral em que o contraste utilizado foi o torotraste.

O exame físico revelava icterícia da pele e escleróticas, uma cicatriz linear na região supraclavicular direita com cerca de 2cm de comprimento, abdomen globoso com ascite e hepatomegalia dura nodular com bordo palpável a 4 cm do rebordo costal direito na linha média clavicular.

Analicamente, havia um padrão laboratorial de inflamação e de colestase e, ainda, hipercalemia persistente. Os marcadores tumorais, CEA e CA19.9 estavam francamente alterados, sendo a alfa-fetoproteína normal; a serologia para as hepatites víricas era negativa (Quadro1).

Dos vários exames realizados salientavam-se: a radiografia simples do abdomen que mostrou depósitos radiodensos sobre as áreas hepática e esplênica distribuídos de forma reticulada; a TAC abdominal, que exibiu hepatomegalia multinodular, espessamento da parede gástrica, a presença de ascite e de pigmento de torotraste nos órgãos linfáticos abdominais e baço atrófico; a ressonância magnética nuclear que mostrou imagens sugestivas de carcinoma hepatocelular multifocal; e a endoscopia digestiva alta, que evidenciava gastropatia hipertensiva grave.

Foi realizada biopsia hepática, tendo os aspectos morfológicos e o estudo imuno-histoquímico revelado um colan-

### Quadro I – Tumores hepáticos malignos associados a depósitos de torotraste – dois casos clínicos – Dados laboratoriais

	CASO 1	CASO 2
Hgb(g/dl)	11,9	12,4
GB/micl	15100	21500
INR	1,1	1,2
Fib.(2-4)g/l	3,5	4,9
AST(0-33)U/l	59	101
ALT(0-41)U/l	35	26
G-GT(11-49)U/l	381	361
ALP(39-117)U/l	700	810
Bil.T(0-1)mg/dl	3,63	5,0
Bil.1'(0-0,25)mg/dl	1,55	4,1
aFetoP(<3,0)ng/ml	39,7	2,1
CEA(<5,0)ng/ml	21,7	33,1
CA19.9(<33,0)ng/ml	0,2	132



Fig. 1 – Cicatriz da região supraclavicular usada classicamente para expor a carótida, na base do pescoço

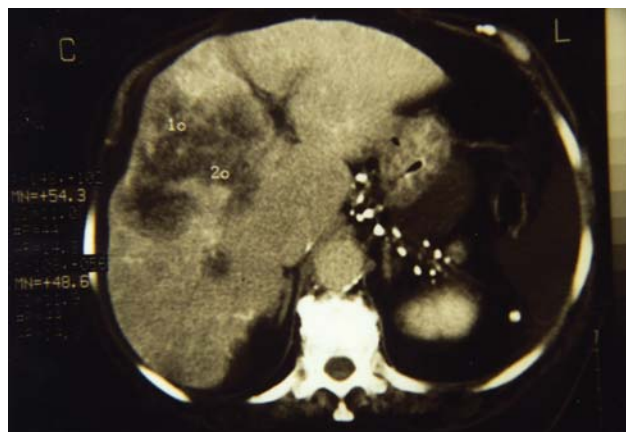


Fig. 2 – TAC abdominal revelando hepatomegalia multinodular com alguns nódulos confluentes, baço atrófico e várias imagens hiperdensas intra-hepáticas, intra-esplênicas e nos gânglios dos respectivos hilos

giocarcinoma, com depósitos de pigmento de torotraste nos espaços porta (Fig. 3 e 4).

Durante o internamento, a evolução foi no sentido do agravamento progressivo da ascite, que motivou paracenteses, para alívio sintomático, tendo a doente tido alta clinicamente estável, com terapêutica de suporte para alívio das dores abdominais e vindo a falecer cerca de um mês após a alta.

### Comentário

A relação causal entre as radiações e o cancro é uma certeza que se conheceu muito pouco tempo após a descoberta dos raios X, tendo surgido desde logo a noção de que é habitualmente necessário um período de latência longo para o aparecimento deste efeito nefasto sobre o organismo humano. São vários os tumores em que as radiações estão implicadas como potenciais carcinogêneos, destacando-se os tumores cutâneos e as neoplasias hematológicas, em particular as leucemias; a relação com tumores sólidos, ainda que comprovada, é mais difícil de estabelecer, já que o período de latência entre a exposição às radiações e o aparecimento do tumor é francamente mais longo para estes tumores do

que para as neoplasias hematológicas.<sup>3</sup> O tipo de radiação em questão tem também um peso importante na probabilidade de desenvolvimento dos tumores, sendo esta probabilidade maior para as partículas alfa e os neutrões. São exemplos bem próximos, e ainda muito vivos actualmente, os efeitos da explosão das bombas nucleares do fim da 2ª. guerra mundial (Hiroshima e Nagasaki) e, bem mais recentemente, da explosão da central nuclear de Chernobyl.

Por analogia, ressalta que a utilização do torotraste de alguma forma se pode considerar um modelo experimental no que diz respeito às consequências das radiações no organismo humano. Uma vez introduzido no organismo por via sistémica, as partículas de torotraste são fagocitadas pelas células do sistema retículo-endotelial, absorvendo o fígado 70%, o baço 20% e a medula óssea, os gânglios linfáticos e o osso os restantes 10%.<sup>1</sup> Estas partículas emitem radiação que é, sobretudo, a radiação alfa que, tendo um fraco poder de penetração, induz sobretudo alterações no local da injeção e nos locais de depósito definitivo.<sup>4</sup>

Nos locais onde o dióxido de *thorium* se acumula surge invariavelmente fibrose que clinicamente se traduz no local

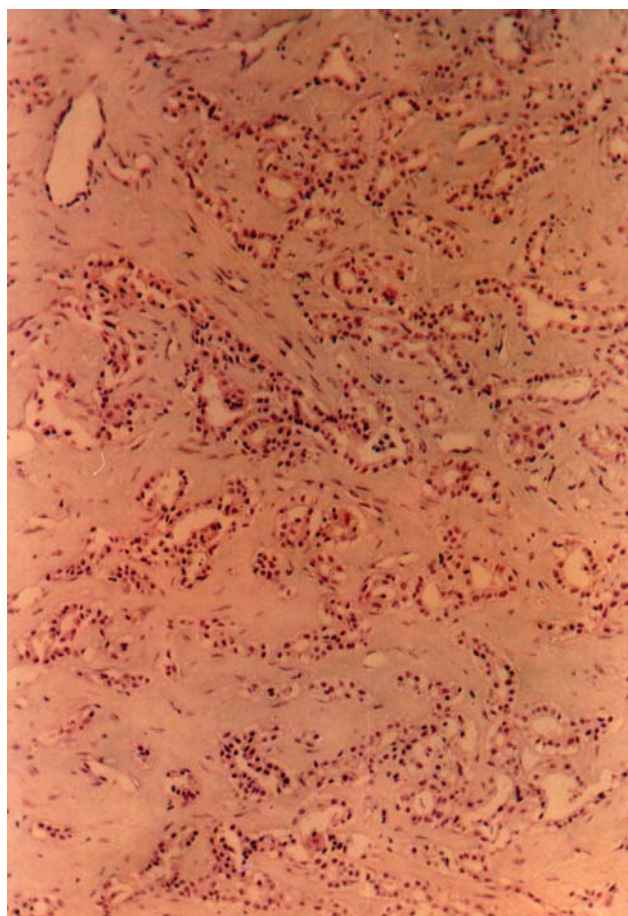


Fig. 3 – Biopsia hepática evidenciando neoplasia glandular constituída por túbulos com discreta anisocariose que determina marcada desmoplasia (caso 2)

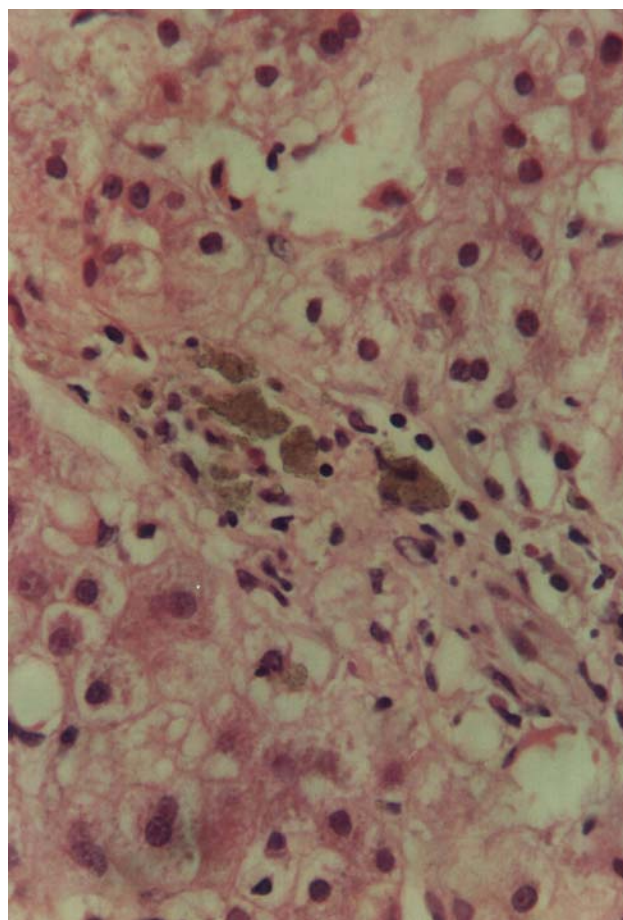


Fig. 4 – Biopsia hepática com parênquima adjacente a neoplasia, evidenciando depósito de pigmento de torotraste nos espaços porta (caso 2)

da injeção, quando há extravasão do contraste, por granulomas (em volta do vaso puncionado), e à distância, sobretudo por fibrose hepática, eventualmente com cirrose e fibrose esplênica, podendo chegar à atrofia do baço.<sup>5</sup> Para além destas consequências, histologicamente benignas, surgem outras muito mais graves, que são os tumores malignos, fundamentalmente do fígado, mas também neoplasias hematológicas (leucemias, sobretudo mielóide aguda) e do osso. De entre os tumores hepáticos, os de maior incidência são o colangiocarcinoma e o angiossarcoma, sendo o hepatocarcinoma mais raro, e podendo ainda surgir tumores duplos (colangiocarcinoma coexistindo com hepatocarcinoma)<sup>6</sup> ou, em raros casos, tumores síncronos.<sup>7</sup>

Em Portugal, o torotraste foi amplamente usado, principalmente para angiografia cerebral (Egas Moniz - prémio Nobel de 1949) e arteriografia da aorta e dos membros (Reynaldo dos Santos). Nos anos 60, foi constituído um grupo de estudo com o objectivo de fazer os estudos referentes aos doentes que, em Portugal, tinham recebido torotraste com fins diagnósticos; este grupo estimou em 2432 indivíduos como o total dos que receberam torotraste entre 1930 e 1955, sendo que cerca de metade (1230) foram detectados em rastreio. Destes 1230 doentes, 13,4% têm a causa de morte relacionada com efeitos secundários do torotraste.<sup>5,8,9</sup>

Em termos clínicos, o quadro não é específico, sendo semelhante ao dos tumores hepáticos não associados ao torotraste, com decurso clínico rapidamente fatal, surgindo a morte dois a 12 meses após o início dos sintomas e apresentando uma grande agressividade biológica, em geral com escassa metastização, que, quando existe, é sobretudo regional.<sup>10</sup> O diagnóstico é suspeitado pelo dado anamnóstico que refere a exposição ao torotraste, como aliás aconteceu nos casos aqui descritos; ainda na observação do doente, a suspeita pode ser levantada ao constatar-se a existência das cicatrizes que classicamente eram utilizadas para abordagem da artéria que se puncionava (na angiografia cerebral eram puncionadas uma ou ambas as carótidas, depois de expostas na base do pescoço, nas regiões supraclaviculares) (Fig. 1).<sup>11</sup> Acresce que a evidência dos depósitos de torotraste nos exames complementares faz levantar a hipótese diagnóstica, o que também se verificou nos nossos casos. A radiografia simples do abdómen, em grande número de casos, tem imagens muito características, com opacidades de tipo reticulado ou aumento homogéneo da radiodensidade sobre a área hepática, em particular no lobo direito, e ou esplênica.<sup>1</sup> No entanto, estes achados não são indicativos da presença de tumores malignos. A TAC abdominal não só permite definir de forma mais precisa os achados da radiografia simples como também, se realizada periodicamente aos doentes expostos no passado ao torotraste, permite o rastreio de tumores hepáticos malignos numa fase precoce.<sup>1</sup>

Finalmente, destaca-se que estes tumores malignos sur-

gem após um período de latência, da injeção do torotraste ao diagnóstico do tumor, muito prolongado, em média de 35 anos.<sup>7</sup> Em qualquer dos dois casos aqui descritos, este período foi bastante prolongado, tendo sido, respectivamente, de 50 e 46 anos. Correlacionando o facto de o torotraste ter deixado de ser utilizado em 1955, faz-nos pensar que, provavelmente, estes dois casos estarão entre os últimos a serem detectados, correspondendo já a um último grupo de casos em que o período de latência é, de facto, bastante mais longo que a média referida.

## Bibliografia

1. Levy DW, Rindsberg S, Friedman AC et al. Thorotrast-Induced Hepatosplenic Neoplasia: CT Identification. *AJR* 1986;146: 997-1004.
2. Yuji Ito, Masamichi Kojiro, Toshiro Nakashima, Takesaburo Mori. Pathomorphologic characteristics of 102 cases of thorotrast-related hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and hepatic angiosarcoma. *Cancer* 1988;62:1153-1162.
3. Vaz Serra A, Correia Trincão R.. Hemangioendotelioma maligno hepático 30 anos após arteriografia pelo torotraste. *Arquivos de patologia geral e anatomia patológica* 1962; 77-113.
4. Michael Fry RJ. Principles of carcinogenesis: Physical. In: Devita VT, Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincot 1989:136-148.
5. Silva Horta J, Cayolla da Motta L, Tavares MH. Thorium dioxid effects in man, epidemiological, clinical and pathological studies (experience in Portugal). *Environmental Research* 1974;8:131-159.
6. Kojiro M, Kawano Y, Kawasaki H, Nakashima T, Ikezaki H.. Thorotrast-induced hepatic angiosarcoma, and combined hepatocellular and cholangiocarcinoma in a single patient. *Cancer* 1982;49:2161-2164.
7. Masbou J, Valmary J, Bili H et al. Cholangiocarcinome hépatique et fibrosarcome osseux synchrones 45 ans après injection de thorotrast. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:120-122.
8. Silva Horta J, Cayolla da Motta L, Abbat JD, Roriz ML. Malignancy and other late effects following administration of thorotrast. *Lancet* 1965;201-205.
9. Saragoça A, Tavares MH, Barros FB, da Silva Horta J. Some clinical and laboratory findings in patients injected with thorium dioxid. *Study of 155 cases. Am J Gastroenterol* 1972 ;57(4):301-310.
10. Rubel LR, Ishak KG. Thorotrast-associated cholangiocarcinoma. An epidemiologic and clinicopathologic study. *Cancer* 1982;50:1408-1415.
11. Egas Moniz. Avantages de l'épreuve angiographique dans la carotide primitive. *Clínica, Higiene e Hidrologia* 1935;9:333-345.