



PUBVET, Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia.

Adenocarcinoma papilar de pulmão em cão: Relato de caso

Thatianna Camillo Pedroso¹, Simone Reschke Mendes Grance², Veronica Jorge Babo-Terra³, Carlos Stief Neto⁴

¹ MV, MSc, Diagno Vet Laboratório Veterinário – thatyvet@yahoo.com.br;

² MV, MSc – simonermg@yahoo.com.br;

³ MV, Prof^a. Adj. Dra. DMV/UFMS – vjb@terra.com.br;

⁴ MV, Prof. Tit. DMV/UFMS – dmv@nin.ufms.br

Resumo

Uma cadela de onze anos de idade, sem raça definida, foi apresentada com sinais clínicos de dispneia e anorexia. Após a toracocentese, as radiografias torácicas demonstraram distribuição difusa de líquido e massa radiopaca no pulmão esquerdo. Foi realizada biopsia do pulmão com agulha transtorácica. Ao exame pós-morte observou-se tumor pulmonar com grande quantidade de muco e aumento de volume do pulmão esquerdo compatível com neoplasia primária. O diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma papilar baseou-se na observação de epitélio predominantemente simples de células colunares com núcleos basais e ovóides, regiões de epitélio estratificado com células cubóides e presença de muco no lúmen das células. Este relato de caso indica que as neoplasias pulmonares também devem ser consideradas como diagnóstico diferencial nos cães com dispneia.

Unitermos: cães, neoplasias, neoplasias pulmonares

Papillary adenocarcinoma of the lung in a dog: case report

Abstract

An eleven-year-old female mixed breed dog was presented with signs of dyspnea and anorexia. Thoracic radiographies demonstrated a diffuse distribution of liquid and a radiopaque mass in the left lung. Transthoracic needle biopsy of the lung was performed. At postmortem examination, it was observed a lung mass with large amount of mucin and enlargement of the left lung compatible with primary tumour. Histopathological diagnosis was papillary adenocarcinoma. This case report indicates that lung neoplasia must also be included in the differential diagnosis in dogs with dyspnea.

Keywords: dogs, neoplasias, lung neoplasms

INTRODUÇÃO

As neoplasias pulmonares primárias são raras nos pequenos animais, principalmente quando comparadas à incidência em humanos ou às neoplasias metastáticas^{1, 2}. Nos cães, elas representam de 0,5 a 1,2% de todos os tumores^{1, 3}, sendo que os adenocarcinomas são os mais frequentes e representam de 70 a 80% dessas neoplasias^{1, 2, 4, 5}. O tipo mais comum de adenocarcinoma pulmonar é o papilar⁷. Ainda assim, sua incidência é extremamente baixa e sua biologia pouco conhecida¹.

Em cães, como em humanos, cogita-se uma associação das neoplasias pulmonares a fatores de risco, especialmente à presença de carcinógenos no ar inalante, como componentes da fumaça do cigarro, poluição urbana¹ ou plutônio⁴. Até o momento, não foram observadas associações estaticamente significativas em cães¹.

Os cães apresentados com tumores pulmonares primários têm idade média de 9 a 12 anos^{1, 2, 3, 4, 5, 6}. A predisposição não aumenta com o sexo ou a raça^{1, 4, 6}. No entanto, tem-se descrito que boxers, bernese mountain dogs e animais com mais de 10 kg podem ter risco aumentado³. Os lobos pulmonares

direitos, principalmente o caudal, constituem os locais comumente afetados ^{3, 5}.

Devido à natureza maligna da maioria dos tumores pulmonares primários, as metástases são comuns ^{1, 2}. As células neoplásicas se disseminam pelas vias sanguínea, linfática e aérea e frequentemente acometem outras áreas do pulmão, os linfonodos brônquicos, e mais raramente a pleura e órgãos extratorácicos ^{1, 2, 3, 4, 6}.

Os tumores pulmonares primários produzem sinais clínicos decorrentes de compressão ou obstrução das vias aéreas, alterações da proporção ventilação: perfusão ou efusão pleural ⁴. Em 25% dos casos não há nenhuma manifestação clínica ³.

Os sinais respiratórios comuns incluem tosse, em geral improdutivo, intolerância a exercício, angústia respiratória, dispnéia, taquipneia, cianose e raramente hemoptise ^{1, 3, 4}. A dispnéia pode ser associada a estágio avançado de neoplasia ². Pode ocorrer febre quando houver infecção secundária⁶. Sinais não-respiratórios incluem perda de peso, anorexia e depressão ^{1, 3, 4}.

Quando ocorrem metástases, os sinais estão associados aos sistemas acometidos e estes podem prevalecer sobre os sinais respiratórios ⁴.

Os ruídos durante a auscultação podem estar aumentados ou ausentes em áreas pulmonares consolidadas; enquanto crepitação ou sibilos ocorrem em áreas de infiltração, inflamação ou obstrução. A presença de efusão pleural ou pneumotórax pode abafar os ruídos pulmonares. Em alguns casos, o animal pode ser apresentado por outras causas e o diagnóstico de neoplasia pulmonar ocorrer de forma acidental ⁴.

Na avaliação diagnóstica, as radiografias torácicas são valiosas, a não ser quando as lesões forem menores que 1 cm. Essas podem fornecer fortes indícios de neoplasia e auxiliar na localização do tecido anormal para colheita da amostra para exame histopatológico. Quando se observar efusão pleural e pneumotórax, deve-se minimizá-los antes da reavaliação radiográfica. Os padrões pulmonares incluem nódulos circunscritos isolados ou múltiplos, consolidação lobar, padrão alveolar disseminado misto e envolvimento

intersticial difuso, o qual pode ser facilmente confundido com edema ou hemorragia ^{1, 3, 4}.

A anamnese, os achados clínicos e as radiografias podem apontar para o diagnóstico de neoplasia, porém a confirmação definitiva somente é obtida através de citologia e histopatologia ^{2, 4, 5}. O exame citológico é de extrema importância para o diagnóstico e também para o prognóstico, pois o tipo celular reflete o comportamento do tumor ^{1, 2}. As técnicas histopatológicas para identificação do tipo celular incluem colorações de rotina e especiais ⁸, microscopia eletrônica e imunohistoquímica ².

As biopsias transtorácica ou transbrônquica são indicadas quando as lesões localizam-se próximas à parede torácica ou envolvem as vias aéreas principais, e em geral, têm maior sucesso quando guiadas por ultra-som ou fluoroscopia, mas também podem ser direcionadas pelas projeções radiográficas. Complicações como hemotórax, pneumotórax e ruptura de abscesso podem ocorrer ^{1, 4}.

As alterações macroscópicas das neoplasias pulmonares primárias são em geral focais, tornando-se disseminadas conforme aumenta a agressividade do tumor. Cor e textura variam, e podem estar presentes áreas de necrose ou hemorragia ². À microscopia, os adenocarcinomas apresentam-se em arranjos que lembram glândulas ² e podem ser classificados em dois tipos, bronquíolo-alveolar e papilar, de acordo com o epitélio e a arquitetura; ambos são frequentemente muito malignos e infiltram todo o lobo pulmonar. Em geral, eles ficam localizados na periferia dos pulmões ⁶.

O adenocarcinoma papilar decorre do crescimento desordenado e irregular de células epiteliais ao longo do tecido conjuntivo central e pode se dividir adentrando os lóbulos pelo tecido conjuntivo denso dos septos ⁹. Sua apresentação pode ser bastante exagerada, especialmente nas porções do tumor localizadas logo abaixo da pleura pulmonar ⁶.

Microscopicamente, a altura do epitélio varia ^{6, 9}. Geralmente as células são colunares com núcleos basais, grandes e ovóides, e podem secretar muco ^{1, 6, 9}. Os tumores bem diferenciados têm epitélio simples com polaridade basal

e os menos diferenciados têm epitélio estratificado com crescimento intensamente desordenado e ampla variação citológica, sugerindo comportamento agressivo^{1, 9}. O muco pode ser produzido em áreas limitadas e ser observado tanto dentro das células como no lúmen⁶.

Geralmente, ocorre pequena infiltração em torno dos alvéolos, porém podem ser observadas placas do tumor nos vasos linfáticos, no lúmen dos bronquíolos, e mais dificilmente, nos vasos sanguíneos. Nas áreas aparentemente normais, próximas à neoplasia, são comumente encontradas pequenas metástases. Observam-se com frequência áreas de necrose isquêmica central e calcificação distrófica. O estroma do adenocarcinoma papilar pode apresentar metaplasia cartilaginosa ou óssea e esses tecidos podem ser abundantes⁶.

O tratamento de escolha é a lobectomia parcial ou total com ampla margem cirúrgica^{1, 4, 5, 10}. Após a cirurgia, recomenda-se monitoração radiográfica periódica, a cada 1 ou 3 meses³. Nos casos em que a ressecção não é possível, recomenda-se excisionar as áreas mais comprometidas e se isso também não for possível, pode se tentar a quimioterapia, apesar dos poucos relatos publicados^{1, 4, 5, 10}.

Para a maioria dos tumores pulmonares primários o prognóstico é reservado e depende de fatores como padrão de crescimento¹¹, grau de diferenciação celular¹⁰, precocidade do diagnóstico e do tratamento^{1, 3, 4, 5}. O pequeno tamanho de um adenocarcinoma pulmonar primário nem sempre é indicativo de bom prognóstico. Cães tratados com lobectomia que possuíam neoplasia restrita a apenas um lobo pulmonar sem metástases ou doenças extratorácicas apresentaram uma sobrevida média pós-operatória de 10 a 20 meses^{1, 3, 4, 5}. Em geral, o período de sobrevida é maior para os cães com carga tumoral pequena, adenocarcinoma e ausência de metástases em linfonodos^{1, 3, 4}.

O objetivo deste relato é alertar os clínicos sobre a possibilidade da ocorrência de tumores pulmonares primários em cães idosos.

RELATO DE CASO

Foi atendida no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (HV-UFMS), uma cadela inteira, 11 anos de idade, sem raça definida, pesando 25 Kg, com histórico de debilidade, apatia, anorexia e episódios esporádicos de vômito havia uma semana e diarreia de coloração amarelada havia um dia.

Ao exame físico o animal apresentava descamação de pele, mucosas oral e ocular hipocoradas, temperatura retal de 39°C, dispnéia acentuada e auscultação ruidosa, especialmente do pulmão esquerdo. Foram realizados exames complementares que incluíram hemograma (Quadro 1), exame sorológico para leishmaniose pelo método de RIFI e radiografias torácicas.

A sorologia para leishmaniose foi negativa. As radiografias torácicas revelaram perda das silhuetas cardíaca e diafragmática, radiopacidade difusa por toda extensão torácica, desvio dorsal da traquéia e possível aumento de volume cardíaco. Nessa ocasião foi realizada fluidoterapia com solução de glicose 5% associada a complexo vitamínico e furosemida (4 mg/kg, IV).

No dia seguinte, foi realizada radiografia contrastada do sistema digestivo com sulfato de bário a fim de descartar o diagnóstico de hérnia diafragmática. As radiografias contrastadas não apresentaram nenhuma alteração digna de nota. Suspeitando-se de processo infeccioso foram receitados furosemida (4 mg/kg, BID, VO) e enrofloxacina (5 mg/kg, SID, VO).

Para alívio da dispnéia, optou-se por realizar a toracocentese (Figura 1). Foram retirados 500 ml de líquido amarelado e viscoso apenas do lado direito do tórax, o qual não foi esgotado; o lado esquerdo não foi puncionado. Parte do volume obtido foi encaminhada para exame laboratorial, citológico, cultura e antibiograma. Os exames revelaram densidade 1028, reação alcalina com pH 8,0, proteínas (+++), sangue oculto (+++) e presença de macrófagos. Não houve crescimento de microorganismos na cultura.

Dois dias após o início da terapia, foram realizadas novas radiografias (Figura 2), que evidenciaram a presença de massa radiopaca e líquido pleural

no hemitórax esquerdo, enquanto o direito estava límpido. O tratamento foi mantido.



Figura 1. Toracocentese do hemitórax direito em cadela com efusão pleural.

Após cinco dias, o animal foi novamente avaliado. Seu estado geral havia melhorado; no entanto, o proprietário relatou hiporexia e dispnéia após exercício. Ao exame físico as mucosas estavam levemente hipocoradas e a temperatura retal foi 39,7°C. As alterações radiográficas persistiram, sem evidências de líquido no pulmão direito. Nesta ocasião, foi drenado cerca de um litro de líquido do hemitórax esquerdo, com as mesmas características do líquido coletado anteriormente do lado direito. Foi realizada coleta de sangue para novo hemograma (Quadro 1). A administração de furosemida foi suspensa, a enrofloxacina mantida e receitou-se um hematínico. Uma semana após a última consulta o animal manteve-se estável, porém as radiografias demonstraram aumento da radiopacidade do lado direito, sugerindo novo acúmulo de efusão pleural. Nos dias seguintes, o animal manifestou melhora gradativa do quadro clínico e as radiografias não se alteraram.



Figura 2. Radiografia simples, posição ventro-dorsal, evidenciando grande massa radiopaca em hemitórax esquerdo.

Cerca de 15 dias após a última avaliação, o animal retornou sem se alimentar havia quatro dias, com fraqueza e dificuldade respiratória grave. O cão foi sedado com acepromazina 0,2% na dose de 0,04 mg/kg IM e droperidol na dose de 1 mg/kg IV para biópsia transtorácica da massa localizada no hemitórax esquerdo, realizada com agulha percutânea romba. Com auxílio das radiografias, foi eleito o local para introdução da agulha. Durante o procedimento o animal veio a óbito.

Logo após o óbito procedeu-se a necropsia, realizada conforme a técnica da Anatomia Patológica do HV-UFMS. Macroscopicamente, foi observada grande quantidade de muco em toda caixa torácica; aumento de volume acentuado do pulmão esquerdo com perda dos sulcos que dividem os lobos descaracterizando a estrutura pulmonar; havia grande quantidade de muco nos brônquios e bronquíolos e os linfonodos brônquicos estavam indiferenciados em meio à massa pulmonar. Pode se observar que a agulha de biópsia foi introduzida exatamente na área comprometida (Figura 3).

Quadro 1 – Resultados dos hemogramas realizados na primeira consulta e oito dias após o início do tratamento.

Eritrograma	Primeira consulta	Oito dias de tratamento	Valores De Referência*
Hemácias	5.500.000	5.400.000	5,5-8,5 x 10 ⁶ /mm ³
Hemoglobina	12,5	12,8	12-18 g/%
Volume globular	38	40	37-55 %
VGM	69,1	74,1	60-77 fl.
CHGM	32,9	32	31-36 %
Proteína total	6,4	6,2	6-8 g/dL
Fibrinogênio	600	600	200-400 mg%
Leucograma	Resultados	Resultados	Valores de referência
Leucócitos totais	19.400	30.000	6.000-17.000/mm ³
Segmentados	15.326	23.400	3.000-11.500/mm ³
Eosinófilos	1.164	600	100-1.250/mm ³
Linfócitos	776	1.500	1.000-4.800/mm ³
Monócitos	2.134	4.500	150-1.350/mm ³
Observações	Neutrófilos hipersegmentados e macroplaquetas	Células monocitóides e macroplaquetas	

* Fonte: UFMS, Laboratório de Patologia Clínica Veterinária.



Figura 3. Aspecto macroscópico dos pulmões demonstrando aumento de volume acentuado do pulmão esquerdo, com detalhe para o local da introdução da agulha de biopsia (seta).

O coração, o pulmão direito e os órgãos abdominais não apresentavam alterações dignas de nota, considerando-se a idade do animal. Fragmentos da área lesada do pulmão foram coletados, fixados com formalina 70% tamponada e submetidos aos procedimentos de rotina histopatológica. O exame histopatológico revelou presença de epitélio predominantemente formado por uma camada simples de células colunares com núcleos basais e ovóides, algumas regiões de epitélio estratificado com células cubóides e presença de muco no lúmen das células, alterações características de adenocarcinoma papilar (Figura 4).

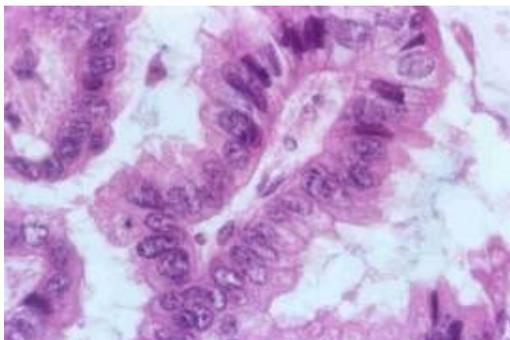


Figura 4. Microscopia do tumor mostrando epitélio predominantemente simples de células colunares, com presença de muco no lúmen. Aumento de 100 X. Coloração de HE.

DISCUSSÃO

As neoplasias pulmonares podem ser clinicamente mimetizadas por muitas condições, entre elas infecções, reação contra corpo estranho, aspiração de óleo mineral, hipersensibilidade, doenças imunomediadas e torções de lobo pulmonar⁴. Fatores como idade do animal avaliado e o porte são compatíveis com relatos da literatura, incluindo o cão no grupo de risco de neoplasia pulmonar primária^{2, 5, 6, 7, 8, 10}.

Embora tenha sido observada a presença de dispnéia e emagrecimento, o animal não apresentava tosse, sinal relatado como o mais comum^{2, 5, 6}. A dispnéia grave está geralmente associada com estágios avançados da neoplasia^{2, 5, 6, 10}, o que pode ser confirmado pela necropsia.

A escassa literatura referente a achados laboratoriais de animais portadores de neoplasias pulmonares cita o caso de um gato com neoplasia pulmonar primária³, cujas alterações incluem leucocitose, neutrofilia com desvio à esquerda e linfopenia, que são bastante semelhantes às observadas no caso aqui descrito, no qual se observou leucocitose, neutrofilia sem desvio à esquerda, linfopenia, monocitose e hiperfibrinogenemia. No segundo hemograma realizado, algumas alterações persistiram, como a hiperfibrinogenemia, e outras se agravaram como a leucocitose, a neutrofilia e a monocitose.

As alterações radiográficas iniciais sugeriam a presença de efusão pleural, confirmada pelas toracocenteses realizadas ^{2, 5, 6}. O líquido obtido foi analisado, porém suas alterações não contribuíram para o diagnóstico, como citado na literatura ^{5, 6}. No entanto, a redução do volume de líquido intratorácico trouxe bem-estar ao animal e principalmente auxiliou na reavaliação radiográfica evidenciando a alteração que remetia à suspeita de neoplasia ^{2, 5, 6}.

O tratamento indicado foi paliativo e melhorou discretamente o quadro geral do animal, até o momento em que a agressividade do tumor voltou a prevalecer e se decidiu submetê-lo à biópsia transtorácica, mesmo estando proprietário e veterinários cientes dos riscos inerentes ao animal e ao procedimento, que infelizmente levou o cão ao óbito. A biópsia foi realizada com direcionamento das projeções radiográficas ^{5, 6}, e foi bastante assertiva, fato comprovado à necropsia.

A grande quantidade de muco observada na necropsia foi compatível com citações anteriores ^{5, 7, 9}, assim como as alterações macroscópicas de crescimento exagerado, desordenado e infiltrado por quase todo os lobos pulmonares esquerdos e linfonodos regionais ^{7, 9, 10}. Não foram observadas áreas de necrose, hemorragia, cavitação ou calcificação. O lobo comumente afetado pelas neoplasias pulmonares primárias, o caudal direito, bem como todo o pulmão direito, não apresentavam lesões macroscópicas semelhantes à neoplasia.

O exame histopatológico revelou alterações características de adenocarcinoma papilar ^{6, 7, 9}, com epitélio formado, em sua maioria, por células colunares com núcleos basais dispostas em camada simples e regiões de epitélio estratificado com células cubóides. Observou-se também a presença de muco no lúmen do adenocarcinoma.

Possíveis apresentações celulares incluem células extremamente altas com vacúolos basais com ou sem muco, epitélio ciliado, ápices citoplasmáticos projetando-se para o lúmen e células cubóides associadas a cilíndricas ou formando áreas de proliferação uniformes ⁷. A principal diferenciação a ser

realizada é do adenocarcinoma bronquíolo-alveolar, que também pode apresentar áreas de crescimento papilar, em geral mais regulares e alinhadas em epitélio cubóide simples ⁹.

Desta forma, é fundamental a inclusão dos tumores pulmonares primários, como o adenocarcinoma papilar, entre os diagnósticos diferenciais de cães idosos com sinais de afecções pulmonares.

REFERÊNCIAS

01. NOVA, L. A. C. Neoplasias pulmonares en perros y gatos. On line, acesso em 09/05/2005 http://www.comvepej.org.mx/modules/newbb/viewtopic.php?post_id=333&topic_id=126&forum=1.
02. YATES, W. D. G. Sistema respiratório. In: THOMSON, R. G. **Patologia veterinária especial** São Paulo: Manole, p.133-135, 1990.
03. CAROTHERS, M. Neoplasias respiratórias. In: BIRCHARD, S. J., SHERDING, R. G. **Manual Saunders: clínica de pequenos animais** 2ª ed. São Paulo: Roca, p.745-747, 2003.
04. HAWKINS, E. C. Doenças do parênquima pulmonar. In: ETTINGER, S. J., FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato** 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.1131-1135, 2004.
05. TABOADA, J. Sistema respiratório. In: GOLDSTON, R. T., HOSKINS, J. D. **Geriatría e gerontologia: cão e gato** São Paulo: Roca, p.115, 1999.
06. STUNZI, H., HEAD, K.W., NIELSEN, S.W. Tumours of the lung. **Bulletin of the World Health Organization** v.50, n.1, p.17, 1974.
07. GRIFFEY, S. M., KRAEGEL, S. A., WELLER, R. E., WATSON, C. R., MADEWELL, B. R. K-ras mutations in ²³⁹PuO₂ canine lung neoplasms. **Cancer Letters** v.132, p.1-5, 1998.
08. CAREY, F. A. Pulmonary adenocarcinoma. **Current Diagnostic Pathology** n.7, p.187-193, 2001.
09. WILSON, D. W. DUNGWORTH, D. L. Tumours of the respiratory tract. In: MEUTEN, D. J. **Tumours in domestic animals** 4ª ed. Iowa: Iowa State, p.385, 2002.
10. CLEMENTS, D. N., HOGAN, A. M., CAVE, T. A. Treatment of a well differentiated pulmonary adenocarcinoma in a cat by pneumonectomy and adjuvant mitoxantrone chemotherapy. **Journal of Feline Medicine and Surgery** n.6, p.199-205, 2004.
11. YOKOSE, T., SUZUKI, K., NAGAI, K., NISHIWAKI, Y., SASAKI, S., OCHIAI, A. Favorable and unfavorable morphological prognostic factors in peripheral adenocarcinoma of the lung 3 cm or less in diameter. **Lung Cancer** v.29, p.179-188, 2000.