

CARCINOMA BRONCOALVEOLAR COM METÁSTASE INTRACRANIANA EM CÃO: RELATO DE CASO

Jessé Ribeiro Rocha¹, Fernanda Gosuen Gonçalves Dias², Geórgia Modé Magalhães³, Juliana Santilli⁴, Luis Gustavo Gosuen Gonçalves Dias⁵

¹ Discente do Programa de Aprimoramento em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais - UNIFRAN, Franca-SP, Brasil

² Mestre em Medicina Veterinária de Pequenos Animais e Especialista em Odontologia Veterinária, Universidade de Franca – UNIFRAN, Franca-SP, Brasil

³ Profa. Dra. do Programa de Mestrado em Medicina Veterinária de Pequenos Animais, Universidade de Franca – UNIFRAN, Franca-SP, Brasil

⁴ Discente do Programa de Aprimoramento em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais - UNIFRAN, Franca-SP, Brasil

⁵ Prof. Dr. do Programa de Mestrado em Medicina Veterinária de Pequenos Animais, Universidade de Franca – UNIFRAN, Franca-SP, Brasil
e-mail do autor: gustavogosuen@gmail.com

Recebido em: 30/09/2013 – Aprovado em: 08/11/2013 – Publicado em: 01/12/2013

RESUMO

Na clínica de pequenos animais, as neoplasias são consideradas causas frequentes de óbito. Dentre essas, o carcinoma broncoalveolar de origem primária é de ocorrência incomum na espécie canina. Esse tipo tumoral maligno, de etiologia desconhecida, pode ser classificado em mucinoso, não mucinoso ou misto. Os distúrbios respiratórios são os principais sinais clínicos apresentados pela maioria dos pacientes acometidos por carcinoma broncoalveolar, embora não seja rara a observação de animais assintomáticos, principalmente nos estágios iniciais da doença. Ainda neste contexto, as neoplasias intracranianas, de origem primária ou metastática, também podem causar alterações neurológicas e comportamentais significativas nos animais de companhia, dependendo da localização em que se encontram. Diante da ocorrência rara das neoplasias pulmonares primárias e das intracranianas, o objetivo do presente trabalho foi relatar um caso de carcinoma broncoalveolar primário não mucinoso em cão com metástase intracraniana.

PALAVRAS-CHAVE: canino, cérebro, metástase, neoplasia pulmonar

BRONCHOALVEOLAR CARCINOMA WITH INTRACRANIAL METASTASIS IN DOG: A CASE REPORT

ABSTRACT

In the clinic of small animals, the tumors are considered frequent causes of death. Among these, the primary source of bronchoalveolar carcinoma is rare in the canine

specie. This type malignant tumor, of unknown etiology, can be classified into mucinous, non-mucinous or mixed. Respiratory disorders are the main clinical signs shown by the majority of patients with bronchoalveolar carcinoma, although it is not rare to observe asymptomatic animals, especially in the early stages of the disease. Also in this context, brain tumors, of primary source of origin or metastatic, can also cause neurological and behavioral changes significant in pets, depending on the location in which they are. Given the rare occurrence of primary lung cancer and intracranial, the objective of this study was to report a case of carcinoma bronchoalveolar primary non-mucinous in dogs with intracranial metastasis.

KEYWORDS: canine, brain, metastasis, lung cancer

INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas ocorrem com frequência em cães e gatos, tornando-se uma causa comum e frequente de óbito na clínica de pequenos animais (ROSSETO et al., 2009; LUCENA et al., 2011). Nos pulmões, podem surgir de forma primária, secundária ou multissistêmica, porém as primárias são incomuns nessas espécies (LUÍS et al., 2005; BABICSAK et al., 2011; LUCENA et al., 2011; SILVA et al., 2012).

Os tumores pulmonares podem ser de origem epitelial ou mesenquimal e são classificados de acordo com o local de base (brônquica, glândula bronquial ou broncoalveolar) e com o padrão histológico (adenóide, escamoso, grandes células ou pequenas células) (WILSON; & DUNGWORTH, 2002; MAEDA et al., 2009).

Neste contexto, o carcinoma broncoalveolar (CBA), também denominado de bronquíolo-alveolar, é considerado um subtipo maligno do adenocarcinoma pulmonar (MAEDA et al., 2009), correspondendo a 70% das neoplasias pulmonares que acometem os cães e gatos (BERTAZZOLO et al., 2002). Esse tipo de neoplasia caracteriza-se pelo desenvolvimento de células neoplásicas nos alvéolos pulmonares e junções bronquíolos-alveolares, geralmente observadas como nodulações isoladas ou múltiplas na periferia do órgão (WILSON & DUNGWORTH, 2002; TRAVIS et al., 2005; MAEDA et al., 2009). De acordo com WILSON & DUNGWORTH (2002), o CBA pode invadir veias, linfonodos e outros órgãos, diferentemente das demais neoplasias pulmonares.

O carcinoma broncoalveolar pode ser classificado em três tipos distintos: mucinoso, não mucinoso e misto (SATO et al., 2006; MAEDA et al., 2009; LUCENA et al., 2011). O primeiro é representado por células colunares produtoras de mucina e é responsável pelo padrão tipo consolidação observado na radiografia torácica. O não mucinoso, de ocorrência rara, consiste da mistura variada de pneumócitos tipo II e células claras. O misto consiste na associação de características presentes nos dois anteriores (GAETA et al., 2003; TRAVIS et al., 2005; SATO et al., 2006).

A etiologia do carcinoma broncoalveolar não mucinoso não está totalmente elucidada (MAEDA et al., 2009; LUCENA et al., 2011), mas estudos evidenciaram que em humanos, a exposição à fumaça de cigarro, radiação ionizante, poluentes atmosféricos e doenças pulmonares prévias são fatores de risco para o desenvolvimento desse tipo neoplásico (RAZ et al., 2007). O CBA pode comprometer animais de qualquer idade, porém os idosos e de meia idade são os mais acometidos (LUÍS et al., 2005; RAZ et al., 2007; LUCENA et al., 2011).

As neoplasias pulmonares primárias podem ser assintomáticas em

aproximadamente 25% dos pacientes (MAEDA et al., 2009), porém a tosse é o sinal clínico mais comumente observado nos animais comprometidos, sendo produtiva na maioria das vezes (BERTAZZOLO et al., 2002; LUÍS et al., 2005). Além da tosse, pode ser observado dispneia, dor torácica, cianose, hemoptise, hemotórax e efusão pleural associada ou não a sinais inespecíficos como anorexia, apatia, perda de peso e febre (LUÍS et al., 2005; KISSMANN et al., 2009; MAEDA et al., 2009). A obstrução (parcial ou total) de vias aéreas secundárias à neoplasia ou por compressão decorrente de linfadenomegalia também pode proporcionar o desenvolvimento de complicações sérias, como pneumonia (KISSMANN et al., 2009).

A taxa média de sobrevivência de cães acometidos por neoplasia pulmonar é de aproximadamente 12 meses, sendo que o prognóstico está diretamente relacionado com o tipo neoplásico, possibilidade de exérese cirúrgica completa e ausência de metástases (WILSON & DUNGWORTH, 2002).

De acordo com NEUWALD et al. (2006) e BABICSAK et al. (2011), as neoplasias intracranianas em cães também são de aparecimento incomum e raramente causam metástases sistêmicas. Podem ocasionar sérias disfunções neurológicas como destruição, compressão, edema e deslocamento tecidual, herniações, hemorragias e obstrução da passagem de líquido, com consequente aumento da pressão intracraniana, as quais geram alterações comportamentais graves no paciente (BABICSAK et al., 2011).

Como as demais neoplasias, as intracranianas também podem ser classificadas em primárias ou de caráter metastático decorrentes de estruturas circunvizinhas ou de locais distantes (DINIZ, 2007).

Em animais com neoplasia craniana, os sinais são dependentes da localização e progressão do nódulo, assim como da compressão de estruturas adjacentes, incluindo letargia, desorientação, estupor, hiperexcitabilidade, agressividade, convulsões, alterações no apetite, andar em círculos ou compulsivo, cegueira, anisocoria, sensibilidade na região cervical, tremores de cabeça, perda de propriocepção, reações posturais alteradas, além de náuseas e vômito (DINIZ, 2007; BABICSAK et al., 2011).

Pelo fato das neoplasias pulmonares primárias e cranianas serem de ocorrência rara em pequenos animais, o objetivo do presente trabalho foi relatar um caso de carcinoma broncoalveolar não mucinoso em cão com metástase intracraniana.

RELATO DE CASO

Foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade de Franca (Unifran-SP), um animal da espécie canina, raça Cocker Spaniel, fêmea não castrada, oito anos de idade, pelagem preta, pesando 14,6 kg. A queixa principal do proprietário era apatia, hiporexia, ataxia, episódios de se chocar com objetos domésticos habituais e distrição respiratória há uma semana.

Ao exame físico geral do paciente observou-se presença de estertores pulmonares bilaterais, porém ausência de secreção nasal. Ao exame oftálmico, não foi notada nenhuma alteração significativa e no neurológico o animal não apresentou comprometimento central ou periférico.

Foram realizados exames hematológicos complementares, os quais estavam

dentro dos parâmetros de normalidade para a espécie. Ato contínuo realizou-se raios-x do tórax, notando-se áreas nodulares múltiplas de radiopacidade aumentada, sugestivas de neoplasia pulmonar (padrão pulmonar nodular) (Figura 1).

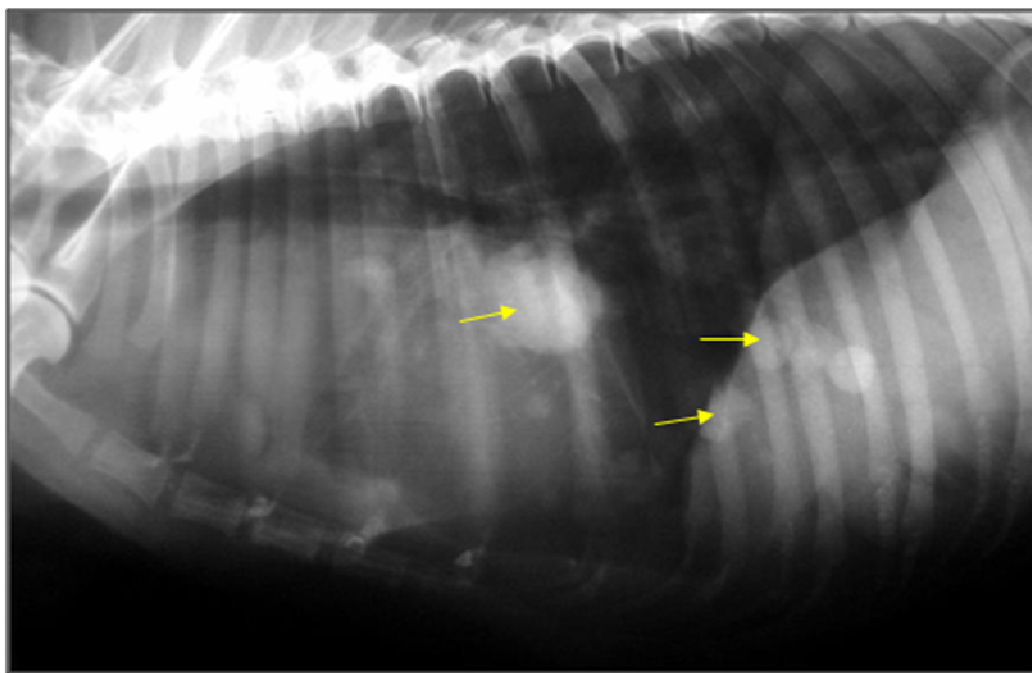


FIGURA 1: Imagem radiográfica na projeção látero-lateral direita de tórax de cão, demonstrando múltiplas áreas nodulares de radiopacidade aumentada, sugerindo a presença de neoplasia pulmonar (setas).

Em dois dias, o animal apresentou progressão na dispneia e início de episódios convulsivos generalizados e contínuos, tornando-se inconsciente no período *pós-ictus*.

Mesmo diante da suspeita de neoplasia pulmonar, realizou-se colheita de líquido para análise citológica e teste rápido de cinomose, observando-se pleomorfismo celular e aumento de proteínas e negativo para a virose avaliada, respectivamente.

O paciente permaneceu internado com tratamento clínico suporte e no dia seguinte, veio a óbito sendo encaminhado ao serviço de patologia da mesma instituição. Na necropsia, observaram-se nodulações multifocais em lobo pulmonar caudal esquerdo, medindo aproximadamente dois centímetros de diâmetro, com coloração esbranquiçada, ausência de ulcerações (Figura 2), consistência firme e presença de aderência.

No tálamo e hipocampo notou-se massa irregular aderida, medindo aproximadamente três centímetros de diâmetro, com bordos pouco definidos, ausência de ulcerações, coloração esbranquiçada e áreas centrais avermelhadas (Figura 3).

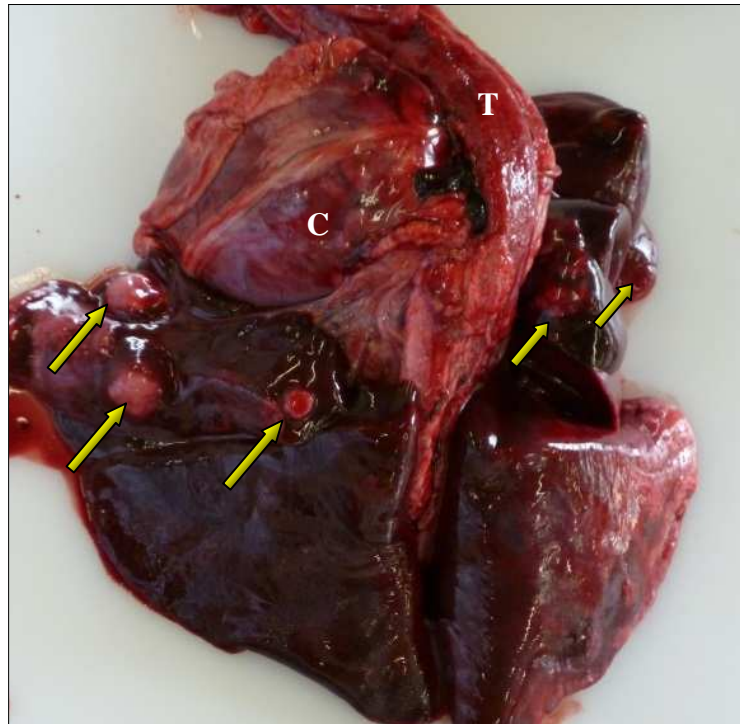


FIGURA 2: Imagem fotográfica de exame necroscópico de cão, demonstrando coração (C), traqueia (T) e pulmões. Notam-se áreas nodulares multifocais em lobo pulmonar caudal esquerdo (setas), medindo aproximadamente dois centímetros de diâmetro, de coloração esbranquiçada e ausência de ulcerações.



FIGURA 3: Imagem fotográfica de corte transversal de encéfalo de cão durante exame necroscópico. Notam-se pequenos nódulos, com bordos indefinidos, coloração esbranquiçada e áreas centrais avermelhadas (setas).

Fragmentos desses nódulos foram encaminhados para análise histopatológica, a qual evidenciou proliferação de células neoplásicas epiteliais cuboideis ou colunares com formações tubulares entremeadas aos alvéolos, caracterizando um carcinoma broncoalveolar do tipo não mucinoso. No encéfalo foi visualizado o mesmo padrão celular caracterizado no pulmão, concluindo ser o local de metástase (Figura 4).

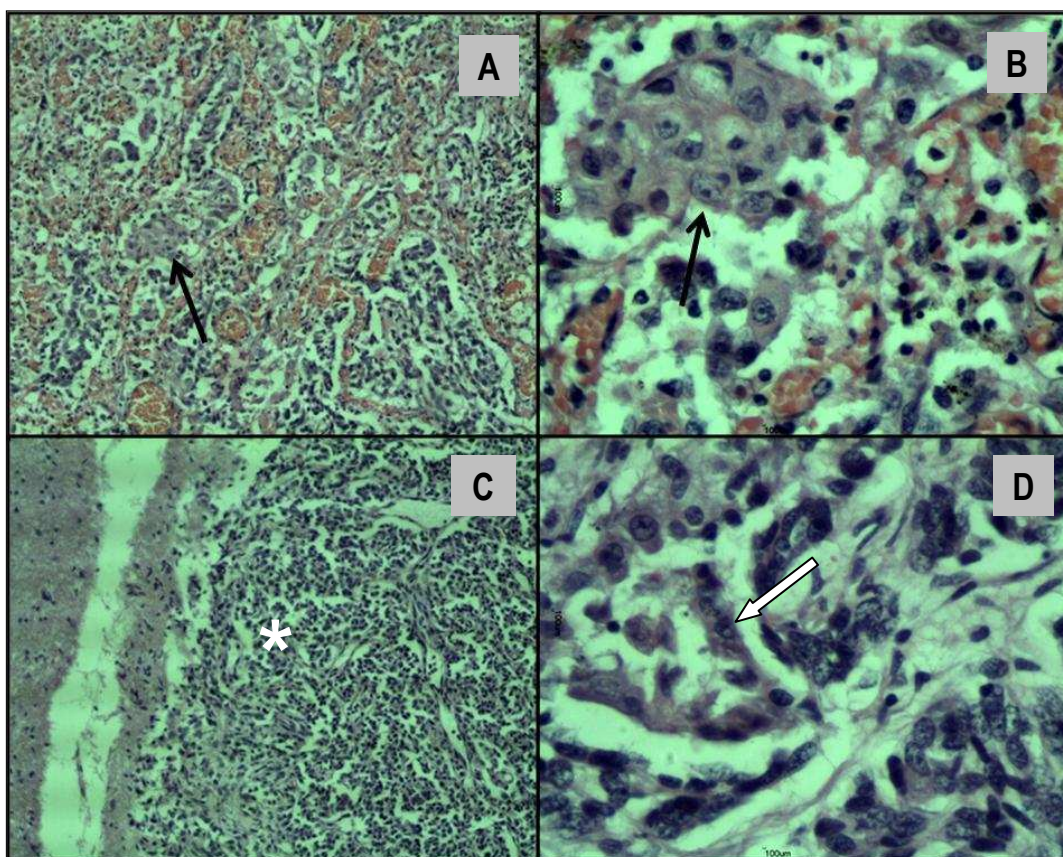


Figura 4: Fotomicrografias de carcinoma broncoalveolar não mucinoso em cão, HE. **A:** pulmão apresentando células neoplásicas entremeadas aos alvéolos (seta), obj. 10x. **B:** células pleomórficas com nucléolos evidentes de origem epitelial (seta) obj. 40x. **C:** metástase de carcinoma broncoalveolar em encéfalo (*), obj. 10x. **D:** formações tubulares em encéfalo (seta), obj. 40x.

As neoplasias pulmonares primárias são infrequentes em cães, representando apenas 0,1 a 0,9% das ocorrências (LUÍS et al., 2005; BABICSAK et al., 2011; LUCENA et al., 2011; SILVA et al., 2012), assim como em felinos (CORREA et al., 2011) e em humanos (BERTAZZOLO et al., 2002; SATO et al., 2006). Além disso, o pulmão é um dos principais alvos de metástases em animais de companhia, tornando-se complicado a distinção com as neoplasias primárias (RAMOS-VARA et al., 2005; LUCENA et al., 2011).

No presente trabalho foi possível diferenciar que o pulmão foi o foco primário

do carcinoma broncoalveolar por meio da comprovação histopatológica. A exclusão do diagnóstico de uma neoplasia primária cerebral veio por meio da presença de células epiteliais cuboides ou colunares em formato tubular no encéfalo. Sendo que as neoplasias primárias cerebrais relatadas na literatura se apresentam em formato de papilas localizadas no plexo coróide (MEUTEN, 2002). O aspecto macroscópico dessa neoplasia se assemelha exatamente com a descrição de LUCENA et al. (2011) com nódulos brancos, de consistência firme.

Ainda neste contexto, BABICSAK et al. (2011) afirmaram que as neoplasias intracranianas raramente causam metástase à distância e além disso, SILVA et al. (2012), discutiram que os tumores pulmonares primários ocasionalmente causam metástase para órgãos distantes.

Em humanos, FERNANDEZ et al. (2002) citaram que os locais de metástases das neoplasias pulmonares incluem ossos, fígado, pele e medula espinhal, além da região intracraniana (ocorrendo em 10% dos pacientes). Esses mesmos autores relataram que a incidência de metástases cerebrais em pacientes com carcinoma pulmonar varia de 30% a 50%. Em contrapartida, na Medicina Veterinária os dados disponíveis na literatura sobre tal ocorrência são escassos, provavelmente pela raridade de acontecimento, o que também dificulta a definição de outros parâmetros da doença como a etiologia, predisposição racial e sexual, assim como possíveis formas de tratamento que possam melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevivência do paciente. Porém em relação a idade do paciente descrito, notou-se semelhança com as afirmações de LUÍS et al. (2005).

Apesar da ocorrência infrequente das neoplasias pulmonares primárias na espécie canina (LUÍS et al., 2005; BABICSAK et al., 2011; LUCENA et al., 2011; SILVA et al., 2012), esta doença demonstra alta taxa de mortalidade (MAEDA et al., 2009), principalmente quando associada a metástases à distância, conforme observado no paciente em questão.

Em cães, as metástases detectadas no encéfalo provavelmente são decorrentes da alta vascularização nesta região e os tumores normalmente envolvidos são os hemangiossarcomas, linfossarcoma, carcinoma de glândulas mamárias ou carcinomas de outros órgãos (DINIZ, 2007), conforme observado no paciente descrito.

Mesmo LUIS et al. (2005) afirmando que a tosse é comumente observada em animais acometidos com carcinoma broncoalveolar; o paciente relatado não demonstrava tal sintoma clínico, corroborando com os relatos de RAZ et al. (2007) de que os sintomas podem ser inespecíficos ou ausentes dependendo dos estágios da doença (RAZ et al., 2007).

Os sinais neurológicos observados no paciente em questão (desorientação, ataxia e convulsões) coincidiram exatamente com os citados na literatura por BABICSAK et al., (2011). Segundo afirmações desses mesmos autores, o aparecimento agudo dos sinais clínicos neurológicos e comportamentais pode estar relacionados à presença de edema e hemorragia no sistema nervoso, além de serem confundidos pelos proprietários como alterações decorrentes da senilidade. Por esse último motivo, as neoplasias intracranianas são, na maioria das vezes, tardiamente diagnosticadas quando já se encontram em estágio avançado, conforme observado no cão relatado.

No exame radiográfico do tórax e na necropsia do paciente relatado foi possível observar nodulações múltiplas no pulmão, discordando das afirmações de BERTAZZOLO et al., (2002), de que o carcinoma broncoalveolar normalmente

ocorre de forma solitária em cães, porém corroborando com WILSON & DUNGWORTH (2002) e TRAVIS et al., (2005).

A radiografia torácica simples é imprescindível no diagnóstico e estadiamento clínico das neoplasias (LUÍS et al., 2005; MAEDA et al., 2009). Em contrapartida, as imagens radiográficas de pacientes com tumor pulmonar apresentam múltiplas formas de apresentação (MAEDA et al., 2009), o que pode ser erroneamente identificado com outras doenças pulmonares intersticiais (BERTAZZOLO et al., 2002) desta forma, o diagnóstico definitivo deve ser baseado em outros exames como o histopatológico (LUÍS et al., 2005).

Exames complementares não invasivos como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética são indispensáveis no diagnóstico de neoplasias intracranianas e no estadiamento da doença (DINIZ, 2007; MAEDA et al., 2009), porém, no paciente em questão estas análises não foram possíveis de serem solicitadas, pois o animal demonstrou quadro agudo e veio a óbito em poucos dias.

Apesar de incomum, o aparecimento e diagnóstico de neoplasma pulmonar primário com metástase à distância (SILVA et al., 2012), como referido no caso relatado, tende a aumentar, acredita-se que em detrimento da maior longevidade dos animais e proximidade entre eles e o homem, predispondo principalmente os cães a inúmeros fatores carcinogênicos ambientais, e também pelo aumento da disponibilidade de ferramentas diagnósticas. Não obstante, preconiza-se sempre que possível o estadiamento clínico, exames diagnósticos, principalmente a necropsia e demais exames patológicos para diagnosticar mais precisamente essas neoplasias, auxiliando futuramente na melhor interpretação e tratamento desta afecção.

CONCLUSÕES

Mesmo raro, o tumor pulmonar primário acomete os cães e pode ocasionalmente promover metástases à distância, sendo importante causa de óbito.

As neoplasias cranianas são geralmente diagnosticadas tardiamente, e no momento da detecção, a maior parte dos animais apresenta-se em estágio avançado da doença.

Nos casos de metástases cranianas o prognóstico torna-se ainda menos favorável com sobrevida baixa do paciente. A escolha certa e precoce dos exames de auxílio diagnóstico é fundamental para esclarecer os casos, e naqueles que houver envolvimento neurológico a necropsia é indispensável para detectar tais metástases cranianas.

REFERÊNCIAS

BABICSAK, V. R.; ZARDO, K. M.; SANTOS, D. R.; SILVA, L. C.; MACHADO, V. M. V.; VULCANO, L. C. Aspectos tomográficos de tumores cerebrais primários em cães e gatos. **Veterinária e Zootecnia**, v. 18, n. 4, p. 531-541, 2011.

BERTAZZOLO, W.; ZULIANI, D.; POGLIANI, E.; CANIATTI, M.; BUSSADORI, C. Diffuse bronchiolo-alveolar carcinoma in a dog. **Journal of Small Animal Practice**,

v. 43, n. 1, p. 265-268, 2002.

CORREA, C.; BOGDANOV, G.; SANTOS, F. L.; OLIVEIRA, K. D.; BALDA, A. C. Carcinoma broncoalveolar em gato jovem – relato de caso. 2011. **Anais do 9º Congresso Paulista de Medicina Veterinária**, São Paulo.

DINIZ, S. A. **Neoplasias intracranianas em cães: uma abordagem diagnóstica**. 2007. 78f. Dissertação (Mestrado em Patologia Experimental e Comparada) – Departamento da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo – SP.

FERNANDEZ, A.; JATENE, F. B.; ZAMBONI, M. Diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão. In: *Journal Pneumology*. 28(4):219-228. 2002.

GAETA, M.; BLANDINO, A.; PERGOLIZZI, S.; MAZZIOTTI, S.; CARUSO, R.; BARONE, M.; CASCINU, S. Patterns of recurrence of bronchioloalveolar cell carcinoma after surgical resection: a radiological, histological, and immunohistochemical study. **Lung Cancer**, v. 42, n. 1, p. 319-26, 2003.

KISSMANN, G.; LEAL, R. K. R.; FRANCO, C. A. B. Manifestações clínicas do câncer de pulmão. **Pulmão RJ**, v. 4, n. 1, p. 12-16, 2009.

LUCENA, R. B.; MAIA, L. A.; DANTAS, A. F. M.; NOBRE, V. M. T.; MACÊDO, J. T. S. A.; GALIZA FILHO, E. M.; BARROS, C. S. L. Carcinoma bronquíolo-alveolar difuso em um cão: aspectos clínicos-patológicos e imuno-histoquímicos. **Ciência Rural**, v. 41, n. 1, p. 160-163, 2011.

LUÍS, J. P. S.; PONTES, J. V.; CARVALHO, A. P. Neoplasias primárias do pulmão em canídeos a propósito de três casos submetidos a cirurgia. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 100, n. 553-554, p. 95-102, 2005.

MAEDA, T. Y.; CAPONE, D.; VAZ, L. C.; JANSEN, J. M. Carcinoma bronquioloalveolar. **Pulmão RJ**, v. 4, n. 1, p. 33-38, 2009.

MEUTEN, D.J. **Tumor in domestic animals**. 4ª ed. Iowa: State Press, 2002. 800p.

NEUWALD, E. B.; VEIGA, D. C.; GOMES, C.; OLIVEIRA, E. C.; CONTESINI, E. A. Osteossarcoma craniano em um cão. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 34, n. 2, p. 215-219, 2006.

RAMOS-VARA, J. A.; MILLER, M. A.; JOHNSON, G. C. Usefulness of thyroid transcription factor-1 immunohistochemical staining in the differential diagnosis of primary pulmonary tumors of dogs. **Veterinary Pathology**, v.42, n.3, p.315-320, 2005.

RAZ, D. J.; KIM J. Y.; JABLONS, D. M. Diagnosis and treatment of bronchiolocarcinoma. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v.13, n. 1, p. 290-296, 2007.

ROSSETO, V. J. V.; MORENO, K.; GROTTI, C. B.; REIS, A. C. F.; BRACARENSE, A. P. F. R. L. Frequência de neoplasmas em cães diagnosticados por exame citológico: estudo retrospectivo em um hospital-escola. **Semina**, v.30, n.1, p.189-200, 2009.

SATO, K.; UEDA, Y.; SHIKATA, H.; KATSUDA, S. Bronchioloalveolar carcinoma of mixed mucinous and nonmucinous type: immunohistochemical studies and mutation analysis of the *p53* gene. **Pathology – Research and Practice**, v. 202, n. 1, p. 751-756, 2006.

SILVA, E. O.; GREEN, K. T.; WASQUES, D. G.; REIS, A. C. F.; BRACARENSE, A. P. F. R. L. Tumor primário pulmonar metastático em três cães. **Semina**, v. 33, n. 2, p. 3271-3278, 2012.

TRAVIS, W. D.; GARG, K.; FRANKLIN, W. A.; WISTUBA, I. I.; SABLOFF, B.; NOGUCHI, M.; KAKINUMA, R.; ZAKOWSKI, M.; GINSBERG, M.; PADERA, R.; JACOBSON, F.; JOHNSON, B. E.; HIRSCH, F.; BRAMBILLA, E.; FLIEDER, D. B.; GEISINGER, K. R.; THUNNISEN, F.; KERR, K.; YANKELEVITZ, D.; FRANKS, T. J.; GALVIN, J. R.; HENDERSON, D. W.; NICHOLSON, A. G.; HASLETON, P. S.; ROGGLI, V.; TSAO, M. S.; CAPPUZZO, F.; VAZQUEZ, M. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. **Journal Clinical Oncology**. v. 23, n.1, p. 3279-3287, 2005.

WILSON, D. W.; DUNGWORTH, D. L. Tumors of the respiratory tract. In: **Tumors in domestic animals**. 4. ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2002. Cap. 4, p. 365-399.