



Carcinoma pancreático em cães: relato de caso

[*Pancreatic carcinoma in dogs: case report*]

"Relato de Caso/Case Report"

Maria Luiza Sá de Lyra **Frota**¹ , Telma de Sousa **Lima**^{2*} , Nayadjala Távita Alves dos **Santos**² , Elizandra Teixeira **Melo**¹ , João Paulo Gomes da **Silva**¹ , José Rodrigo Pontes dos **Santos**¹ , Mônica Shinneider de **Sousa**³ , Ricardo Barbosa de **Lucena**⁴ 

¹Departamento de Medicina Veterinária (DMV), Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Recife-PE, Brasil.

²Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal (DMFA), Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Recife-PE, Brasil.

³Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR), Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos-PB, Brasil.

⁴Departamento de Ciências Veterinárias (DCV), Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Areia-PB, Brasil.

*Autora para correspondência. E-mail para correspondência: telmasousava@hotmail.com

Resumo

Descreve-se os achados clínicos e patológicos do carcinoma pancreático em dois cães. O primeiro caso se refere a um cão sem raça definida, de quatro anos de idade, com histórico de anorexia, prostração e dispneia, vindo a óbito durante atendimento clínico. O segundo caso se refere a um cão sem raça definida, de oito anos de idade, com histórico de anorexia, adipsia e êmese há dez dias, sem melhora clínica, sendo eutanasiado posteriormente. Em ambos os casos os animais foram encaminhados para necropsia e amostras de tecidos foram enviadas para histopatologia e imuno-histoquímica. No caso 1, os principais achados macroscópicos consistiram em icterícia difusa e presença de massa expansiva, brancacenta, macia e gelatinosa no pâncreas e com metástase para estômago, fígado, rins, músculo abdominal, intestino e pele. Enquanto no caso 2, essa massa envolvia apenas pâncreas, omento e fígado. Em ambos os casos a histopatologia revelou massa não encapsulada, expansiva, constituída por proliferação epitelial pleomórfica arranjada em túbulos, cujo interior possuía material basofílico mucinoso. A mesma proliferação foi observada em estômago, fígado, rins, músculo abdominal, intestino e pele (caso 1) e em omento e fígado (caso 2). O diagnóstico de carcinoma pancreático foi estabelecido através dos achados histopatológicos, histoquímicos e imuno-histoquímico. Dentre os carcinomas pancreáticos destacam-se os neoplasmas mucinosos intraductais papilares, frequentemente diagnosticado em humanos e menos comumente em cães. Esta condição foi observada em cães adultos sem raça definida no Agreste da Paraíba e deve ser inserida no diagnóstico diferencial de patologias do trato gastrointestinal e hepáticas de cães.

Palavras-chave: neoplasias; pâncreas exócrino; classificação histológica; pancitoqueratina.

Abstract

The clinical and pathological findings of pancreatic carcinoma in two dogs are described. The first case refers to a mixed breed dog, four years old, with a history of anorexia, prostration and dyspnea, and died during clinical care. The second case refers to an eight-year-old undefined dog with a history of anorexia, adipsia, and emesis ten days later, without clinical improvement, and later euthanized. In both cases the animals were referred for necropsy, and tissue samples were sent to histopathology and immunohistochemistry. In case 1, the main macroscopic findings consisted of diffuse jaundice, and presence of expansive mass, white, soft and gelatinous in the pancreas and with metastasis to the stomach, liver, kidneys, abdominal muscle, intestine and skin. While in case 2, this mass involved only pancreas, omentum and liver. In both cases the histopathology revealed an unencapsulated, expansive mass, constituted by pleomorphic epithelial proliferation arranged in tubules, the interior of which has mucinous basophilic material. The same proliferation was observed in the stomach, liver, kidneys, abdominal muscle, intestine and skin (case 1) and omentum and liver (case 2). The

diagnosis of pancreatic carcinoma was established through histopathological, histochemical and immunohistochemical findings. Among the pancreatic carcinomas are the papillary intraductal mucinous neoplasms, frequently diagnosed in humans and less commonly in dogs. This condition was observed in adult dogs with no defined breed in the Agreste of Paraíba and should be considered as differential diagnosis of pathologies of the gastrointestinal and hepatic tract of dogs.

Keywords: neoplasms; exocrine pancreas; histological classification; pancytokeratin.

Introdução

Carcinomas pancreáticos se originam das células epiteliais ductais do pâncreas exócrino e representam menos de 0,5% dos neoplasmas do trato digestivo (Pascon et al., 2004; Withrow et al., 2007). Sua ocorrência é relatada em humanos e menos comumente em caninos e felinos, acompanhada de vômito, anorexia, diarreia e perda de peso progressiva (Ruau, 2003). Esses neoplasmas possuem alto potencial metastático especialmente para órgãos como fígado, linfonodos abdominais e torácicos, mesentério, intestinos e pulmões (Steiner, 2003; Williams e Lisanti, 2005; Withrow et al., 2007).

Do ponto de vista morfológico esses tumores podem ser classificados como neoplasmas mucinosos intraductais papilares (NMPI). Eles constituem um grupo de quatro padrões histopatológicos diferentes e caracterizam-se pela proliferação intraductal de células mucinosas cursando com a dilatação cística dos ductos pancreáticos (Basturk et al., 2014). Essas massas são detectáveis ao exame clínico e macroscopicamente podem ser confundidas com pancreatites, necessitando, portanto, de diferenciação histopatológica.

A localização abdominal e os variados sítios metastáticos tornam os carcinomas pancreáticos um desafio no diagnóstico clínico e importantes diferenciais de doenças do trato gastrointestinal e hepato-biliar de caninos. Além disso, o perfil morfológico desses tumores ainda é escasso na medicina veterinária, especialmente referente aos achados histopatológicos e imuno-histoquímicos, bem como a nomenclatura empregada. O objetivo deste trabalho foi descrever os achados clínicos e patológicos de dois casos de neoplasma mucinoso intraductal papilar em cães.

Descrição do Caso

Foram revisados os registros clínicos e de necropsia de dois cães diagnosticados com carcinoma pancreático no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal da Paraíba, Campus II, Areia, Nordeste do Brasil. Das fichas

obteve-se informações referentes aos dados epidemiológicos (raça, sexo, idade, estado vacinal, regime de criação e origem), sinais clínicos e achados anatomopatológicos. Fragmentos de pulmão, coração, trato gastrointestinal, pâncreas, rins, linfonodos e sistema nervoso central foram coletados, fixados em formol a 10% tamponado, processados rotineiramente para histopatologia, seccionados em cortes com 3 µm de espessura e corados por Hematoxilina e Eosina (HE), Ácido Periódico de Shif (PAS) e Alcian Blue (AB). Fragmentos do pâncreas, embebidos em parafina, foram encaminhados para imuno-histoquímica (IHQ) (Webster et al., 2011; Ramos-Vara e Miller, 2014; Amorim et al., 2016).

Os dois cães afetados eram machos e sem padrão racial definido, com quatro e oito anos de idade, respectivamente. Os animais eram provenientes da zona rural do município de Areia-Paraíba e foram atendidos com histórico de apatia, anorexia e dificuldade respiratória. Não foram fornecidas maiores informações sobre os pacientes.

O cão 1 foi encaminhado para atendimento clínico emergencial, em estado comatoso, vindo a óbito durante o atendimento clínico. Diante disso não foi possível obtenção de maiores achados clínicos. O exame de necropsia revelou múltiplas hemorragias petequiais em mucosa oral e subcutâneo, hemoperitônio, pulmão edemaciado e difusamente avermelhado e consolidado, *shunts* venosos acentuados e massa expansiva, branco-amarelada, macia e gelatinosa cuja superfície de corte era septada e mucinosa envolvendo pâncreas, estômago e fígado (Figura 1A e 1C), além de omento, intestino, pulmão, rim, músculo abdominal, linfonodos e pele.

O cão 2 foi encaminhado ao Hospital Veterinário da Universidade Federal da Paraíba (HV-UFPB) com quadro severo de icterícia, taquipneia, taquicardia, com massa palpável na região abdominal, além de desidratação (8%) e linfonodos superficiais reativos. Foi realizado exame ultrassonográfico, no qual constatou-se presença de massa em fígado, peritônio e aumento de linfonodos mesentéricos. Havia ainda líquido

sanguinolento livre na cavidade torácica, da qual puncionou-se 300 mL. Diante do prognóstico reservado, o animal foi eutanasiado e encaminhado para necropsia. Os principais achados consistiram em mucosas e subcutâneo ictericos, edema

subcutâneo difuso, petéquias na pele e subcutâneo, hidrotórax e massa branco-amarelada, macia e gelatinosa cuja superfície de corte era septada e mucinosa envolvendo pâncreas, omento e fígado (Figura 1B e 1D), além do pulmão.

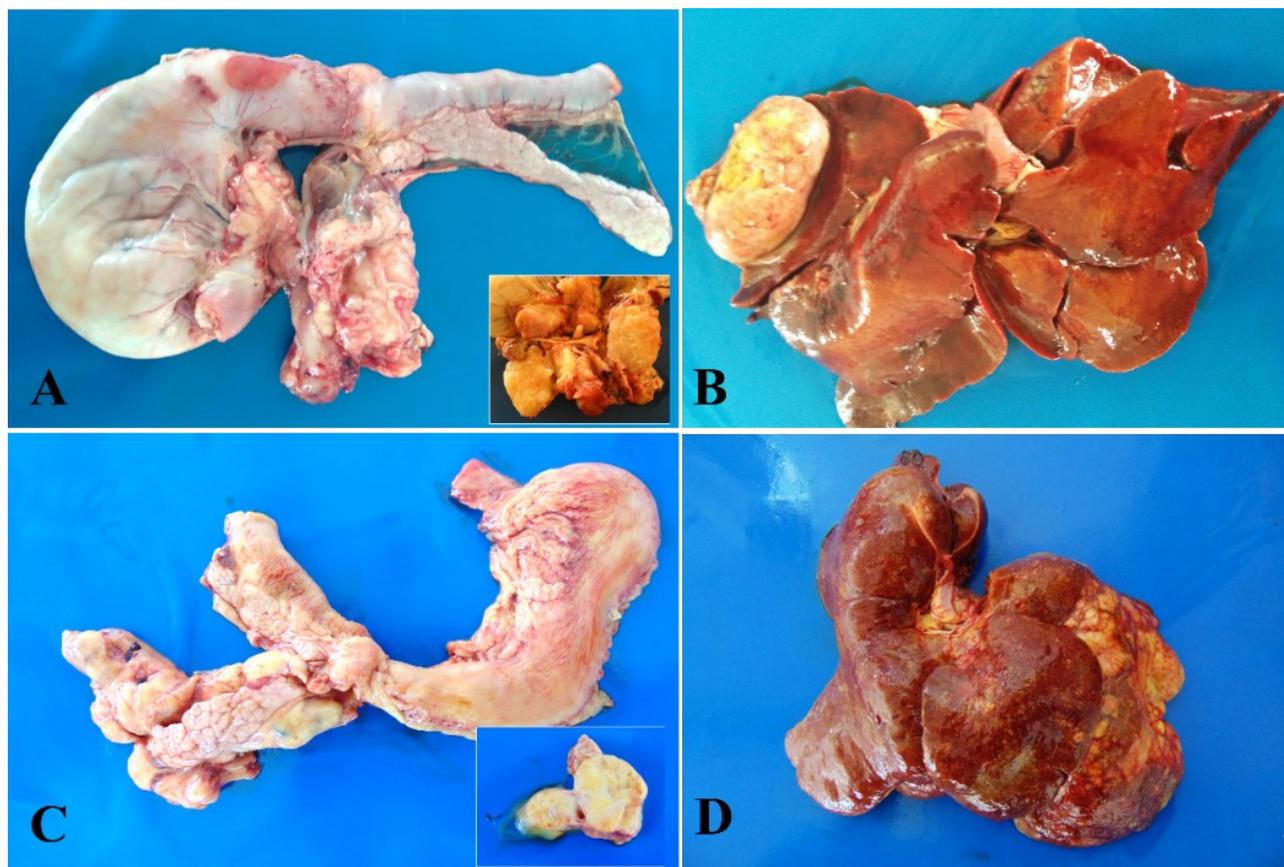


Figura 1. Carcinoma pancreático em cães. (A) Caso 1, envolvimento de pâncreas e estômago por massa firme, expansiva, irregular. Superfície de corte septada, branco-amarelada com material gelatinoso. (B) Fígado com área focal nodular branco-amarelada e firme. Neste caso, a metástase não exibiu o mesmo material fluído ao corte. (C) Caso 2, envolvimento de pâncreas e omento por massa firme e brancacenta com acentuado material mucoso fluído ao corte. (D) Envolvimento difuso do fígado. Notar superfície subcapsular difusamente irregular, com áreas pálidas entremeadas com áreas avermelhadas.

Na avaliação histopatológica dos casos se verificou massa constituída por células epiteliais com acentuado pleomorfismo. A primeira população celular se caracterizava por células arredondadas, arranjadas em ductos associadas a material basofílico intratubular (mucina). Essas células eram arredondadas a ovais, de citoplasmas levemente basofílicos, escassos a moderados, núcleos irregulares e arredondados, com cromatina frouxa e nucléolos evidentes, ocasionalmente binucleadas (Figura 2A e D). Uma outra população celular se caracterizou morfológicamente como células dispostas em manto ligeiramente monomórfico, bem delimitadas e sustentadas por discreto estroma fibrovascular. Essas células possuíam citoplasmas ligeiramente eosinofílicos, moderados a amplos e núcleo basal a parabasal.

Uma terceira população se caracterizou por células cujo citoplasma é amplo e preenchido por vacúolos únicos ou múltiplos, o núcleo era redondo, hiper cromático e basal a parabasal. Essas células foram vistas especialmente em pâncreas e metástases em rim, intestino e pele, magenta no PAS (Figura 2D) e azul no Alcian Blue. Na IHQ, houve forte imunomarcção, em castanho, em células epiteliais tumorais para Pan-citoqueratina, clone AE1/AE3 (Figura 2E e 2F).

Discussão

O diagnóstico do carcinoma mucinoso intraductal papilar foi estabelecido com base nos achados histopatológicos e confirmados por meio de histoquímica e imuno-histoquímica.

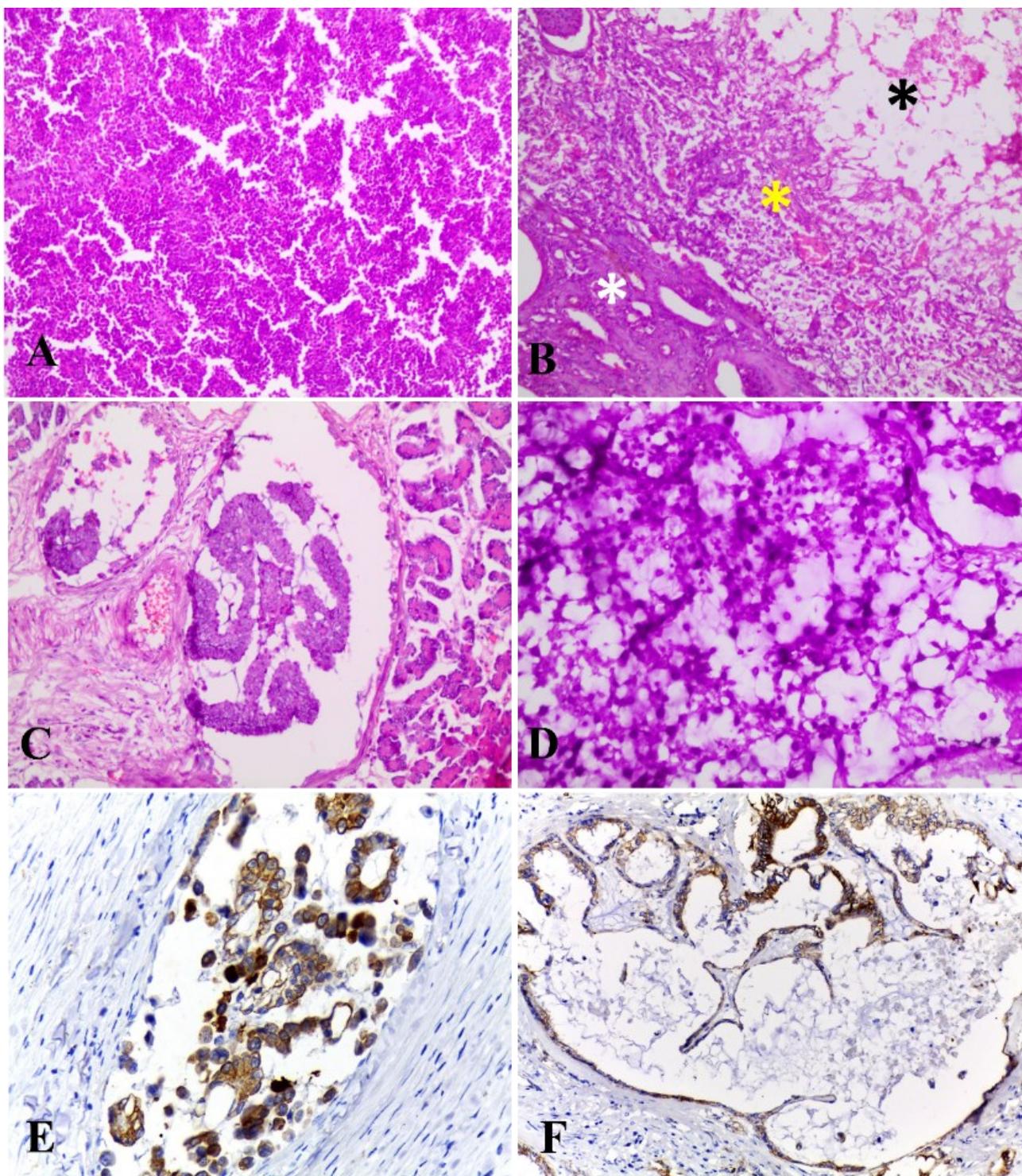


Figura 2. Carcinoma pancreático mucinoso em cão. Caso 1. (A) massa substituindo parênquima hepático. Notar população celular ligeiramente monomórfica. Hematoxilina e Eosina (HE)-Objetiva (Obj) 20X. (B) Metástase para rim. Notar substituição do parênquima por massa cuja população celular é altamente pleomórfica, variando de células arredondadas a ovais cujo citoplasma é escasso e levemente basofílico (asteriscos branco e amarelo) a células bem delimitadas, globosas e vacuolizadas (asterisco preto) associadas a um material mucinoso discreto. HE-Obj 20X. Caso 2. (C) proliferação ductal pancreática por células carcinomatosas com arranjo irregular intraluminal. HE-Obj 20X. (D) Massa pancreática exibindo múltiplas células com acentuada vacuolização, característica da produção mucinosa. Notar células globosas, irregulares, núcleo basal a parabasal coradas em magenta por Acido Periódico de Shif (PAS, Obj 20x). (E, F) Imuno-histoquímica do carcinoma pancreático canino. Notar imunomarcção positiva (em castanho) em células epiteliais ductais em ambos os tumores. A formação tubular é irregular e a celularidade imersa em matriz mixoide não obteve imunomarcção satisfatória. Anti-pancitoqueratina clone AE1/AE3. Contra-coloração com Hematoxilina de Harris. Obj. 20X.

Esse padrão morfológico é descrito comumente em pacientes humanos, contudo na literatura veterinária ainda são escassos os trabalhos explorando os achados clínicos e patológicos.

Carcinomas pancreáticos são incomuns em cães e gatos, o que pode refletir sua baixa ocorrência ou subdiagnóstico diante dos achados clínicos e patológicos bastante desafiadores.

A etiologia de neoplasias do pâncreas exócrino é geralmente desconhecida, e neste trabalho não foi possível apontar fatores determinantes à sua ocorrência. Em humanos pode estar relacionado ao tabagismo (Poston et al., 1991) e, em estudos experimentais com ratos, percebeu-se maior risco no desenvolvimento de neoplasias pancreáticas a partir do aumento da ingestão de ração de soja (Watanapa e Williamson, 1993). Apesar de especulativo, não se descarta que a alimentação inadequada à espécie possa contribuir, a longo prazo, para desenvolvimento de alterações neoplásicas nos animais.

Do ponto de vista clínico, os animais do presente estudo manifestaram sinais multissistêmicos e inespecíficos como desidratação, ascite, hemorragias petequiais, icterícia, linfadenomegalia, taquipneia e taquicardia. Em geral, a ocorrência de neoplasias pancreáticas é acompanhada de sinais como vômito, anorexia, diarreia e perda de peso crônica (Bennett e Hann, 2001; Williams e Lisanti, 2005). Acredita-se que, dada a procura para atendimento em estágios terminais, o prognóstico se tornou desfavorável em ambos os casos, sendo os sinais apresentados característicos da doença metastática (Williams e Lisanti, 2005; Withrow et al., 2007).

Os achados de necropsia revelaram envolvimento severo de múltiplos órgãos, especialmente de fígado e omento, corroborando o descrito na literatura que aponta fígado, linfonodos abdominais e torácicos, mesentério, intestinos e pulmões como os principais sítios de metástase em carcinomas pancreáticos (Steiner, 2003; Williams e Lisanti, 2005; Withrow et al., 2007). O envolvimento hepático foi bastante severo no caso 2, justificando a presença da ascite, hemorragias subcutâneas e icterícia (Roberto et al., 2016). No caso 1, todavia, o envolvimento local do pâncreas e intestino promoveram obliteração do fluxo regional, cursando com formações *shunts* venosos. Os sítios de metástases, neste caso, incluíram rim e pele, sendo este último menos comumente descrito.

Como os padrões morfológicos dos carcinomas pancreáticos são melhor explorados na medicina humana, adotou-se, neste trabalho, a classificação utilizada por Basturk et al. (2014). Para os autores, os NMPIs constituem um grupo de quatro entidades diferentes do ponto de vista morfológico, cuja celularidade pode ser do epitélio faveolar gástrico, intestinal, pancreatobiliar ou de linhagem oncócica. São necessários, portanto, ensaios histoquímicos e imuno-histoquímicos para determinação morfológica desses neoplasmas. As colorações especiais de PAS e o alcian blue mostraram-se eficazes na evidência de células produtoras de mucina, corando-se em magenta e azul, juntamente com a imuno-histoquímica. Além disso, a imunomarcção para pancitoqueratina (clone AE1/AE3) mostrou-se adequada, na ausência de MUC I e II, contudo tais marcadores ainda são pouco explorados em medicina veterinária.

A visualização de padrões morfológicos distintos reflete o alto pleomorfismo do tumor, e chamam a atenção para a avaliação isolada de órgãos afetados. Nesse sentido, o carcinoma intraductal pancreático pode ser incluído no diagnóstico diferencial de neoplasmas hepáticos como colangiocarcinoma e carcinoma hepatocelular, carcinoma de células caliciformes do intestino e pancreatite crônica (Roberto et al., 2016).

Como diagnóstico diferencial, deve-se considerar a insuficiência cardíaca congestiva (Hall e Guyton, 2006), hemoparasitoses severas (Watson et al., 2007) e linfoma alimentar (Figuera et al., 2006), bem como causas de hepatopatia crônica em cães.

Conclusão

Os neoplasmas mucinosos intraductais papilares representam uma classificação morfológica do carcinoma pancreático e mostrou-se altamente agressivo, dado o potencial metastático, sendo acompanhado de sinais multissistêmicos. Esse tumor deve ser inserido no diagnóstico diferencial de colangiocarcinomas, cirrose hepática, pancreatites crônicas, linfoma alimentar, adenocarcinoma intestinal, dentre outras condições debilitantes de cães.

Conflito de Interesse

Os autores declaram não existir conflitos de interesse.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação de Pesquisa da Paraíba (FAPESQ).

Referências

- Amorim, L.R. et al. Imuno-histoquímica no diagnóstico oncológico. In: Daleck, C.R.; Nardi, A. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2016. Cap.8, p. 133-146.
- Basturk, O. et al. Immunohistology of pancreas and hepatobiliar tract. In: Dabbs, D. **Diagnostic immunohistochemistry-theranostic and genomic applications**. Philadelphia: Elsevier, 2014. Cap.15, p.540-583.
- Bennett, G.L.; Hann, L.E. Pancreatic ultrasonography **Surgical Clinics of North America**, 81(2): 259-281, 2001.
- Figuera R.A. et al. Aspectos clinicopatológicos de 43 casos de linfoma em cães. MEDVEP–Revista Científica de Medicina Veterinária–Pequenos Animais e Animais de Estimação, 4(12): 139-146, 2006.
- Hall, J.E.; Guyton, A.C. **Tratado de fisiologia médica**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 1264p.
- Pascon, J.P.E. et al. Adenocarcinoma pancreático acinar, em cão. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, 41(supl): 137-138, 2004.
- Poston, G.J. et al. Biology of pancreatic cancer. **Gut**, 32: 800-812, 1991.
- Ramos-Vara, J.A.; Miller, M.A. When tissue antigens and antibodies get along: revisiting the technical aspects of immunohistochemistry - the red, brown, and blue technique. **Veterinary Pathology**, 51(1): 42-87, 2014.
- Roberto, G.B. et al. Carcinoma de pâncreas exócrino com hipoglicemia em um cão. **Acta Scientiae Veterinariae**, 44(141): 1-5, 2016.
- Ruau, C.G. Diagnostic approaches to acute pancreatitis. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, 8(4): 245-249, 2003.
- Steiner, J.M. Diagnosis of pancreatitis. **Veterinary Clinics of North America and Small Animal Practice**, 33(5): 1181-1195, 2003.
- Watson, P.J. et al. Prevalence and breed distribution of chronic pancreatitis at postmortem examination in first-opinion dogs. **Journal of Small Animal Practice**, 48(11): 609-618, 2007.
- Watanapa, P.; Williamson, R.C. Experimental pancreatic hyperplasia and neoplasia: effects of dietary and surgical manipulation. **British Journal of Cancer**, 67(5): 877-884, 1993.
- Webster J.D. et al. American College of Veterinary Pathologists' Oncology Committee. Recommended guidelines for the conduct and evaluation of prognostic studies in veterinary oncology. **Veterinary Pathology**, 48(1): 7-18, 2011.
- Williams, T.M.; Lisanti M.P. Caveolin-1 in oncogenic transformation, cancer, and metastasis. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, 288: 494-506, 2005.
- Withrow, S.J. et al. **Withrow and Macewen's Small Animal Clinical Oncology**. 4ª ed. Missouri: Saunders, 2007. 864p.