



Aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento dos histiocitomas caninos

(Clinical aspects, diagnosis and treatment of canine histiocytomas)

"Revisão/Review"

MCP Pessoa^{A(*)}, FCL Maia^B, AB de Nardi^C, HF Pessoa^D

^APrograma de Pós-graduação em Ciência Veterinária (PPGCV) da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). Rua Dom Manoel de Medeiros s/n, Dois Irmãos, 52171 900 Recife-PE/Brasil.

^BÁrea de Patologia do Departamento de Medicina Veterinária da UFRPE.

^CCentro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária da Universidade de Franca. Av. Dr. Armando Salles de Oliveira, 201, Pq. Universitário, 14.404-600 Franca-SP/Brasil.

^DMédico Veterinário Autônomo

Resumo

Os histiocitomas são neoplasias cutâneas mais comuns em cães, todavia, ainda não são apropriadamente diagnosticados no Brasil. Atualmente são classificados em Histiocitoma Cutâneo Canino, Histiocitoma Fibroso Benigno e Histiocitoma Fibroso Maligno e muitos aspectos relacionados à sua etiologia, diagnóstico, tratamento e capacidade de causar metástase ainda não estão devidamente esclarecidos. Desta forma, esta revisão de literatura tem por objetivo abordar os diferentes aspectos desse tipo de neoplasia com a finalidade de proporcionar maiores esclarecimentos e subsidiar condutas clínicas.

Palavras-chave: histiocitomas, neoplasias cutâneas, cães.

Abstract

The histiocytoma tumors have been considered one of the most common skin cancer in dogs, however these tumors are not properly diagnosed in Brazil. They are currently classified into Canine Cutaneous Histiocytoma, Benign Fibrous Histiocytoma and Malignant Fibrous Histiocytoma and many aspects of its etiology, diagnosis, treatment and capacity to cause metastasis are not yet fully understood. Thus, this review reports the different aspects of this type of cancer in order to provide further explanation and subsidize clinics conduct.

Key-words: histiocytomas, cutaneous neoplasms, dogs.

Introdução

O câncer é uma das principais causas de morte nos cães e dentre estes, os tumores de pele são os mais observados na clínica veterinária. Estas neoplasias representam diversos grupos de tumores benignos e malignos que se originam de uma ampla variedade de células. Determinar a origem das neoplasias cutâneas é um desafio frequente, mas isso é relevante para muitos pacientes, principalmente no que diz respeito às

considerações terapêuticas (BONNETT et al., 1997; MICHELL, 1999; WOODS et al., 2004).

Para Tizard (2000), o nome "Histiocitoma" implica em neoplasia benigna da linhagem dos monócitos, contudo, a exata origem desta neoplasia ainda permanece obscura. As pesquisas indicam que há uma variedade de proliferação histiocítica desordenada que afeta os cães. Isso inclui histiocitoses cutâneas e sistêmicas,

^(*) Autora para correspondência/Corresponding Author (marianapedrosa@hotmail.com).

^(§) Recebido em 27/03/08 e aceito em 11/06/08.

histiocitomas, sarcoma histiocítico localizado e sarcoma histiocítico disseminado (AFFOLTER e MOORE, 2000).

O histiocitoma cutâneo canino (HCC) tem sido reportado como a mais comum dentre as neoplasias cutâneas (WOODS et al., 2004). É considerada uma neoplasia benigna do cão e usualmente ocorre como lesão solitária, que geralmente regride espontaneamente (MOORE, 2007).

O HCC é citologicamente classificado, como um tumor de células circulares. Assim, outras neoplasias deste grupo de tumores em cães incluem o mastocitoma, linfoma cutâneo, tumor venéreo transmissível e plasmocitoma. Desta forma, torna-se necessário o correto diagnóstico, já que os tratamentos e prognósticos para essa variedade de tumores circulares possuem diversas considerações (WOODS et al., 2004).

Histiocitomas fibrosos benignos (HFB) são tumores raros em cães e gatos, com etiologia ainda desconhecida. Esses tumores são mais considerados como proliferações reativas do que como verdadeiras neoplasias (CROSS et al., 1992).

Histiocitomas fibrosos malignos (HFM) são raros sarcomas de tecidos moles, caracterizados como sarcomas pleomórficos com diferenciação parcial de histiócitos e fibroblastos (MacEWEN et al., 1996). HFM tem sido descrito em bovinos (FORD et al., 1975), cães e gatos (GLEISER et al., 1979) e em cavalos (HAMIR, 1989). De acordo com Waters et al. (1994), o HFM é observado em apenas 0,34% dos cães com neoplasias.

O HFM é um tumor que contém um misto de células semelhantes a fibroblastos e células semelhantes à histiócitos. Esta neoplasia é incomum em cães e gatos, sendo rara a presença de metástases, no entanto, este tumor geralmente é bastante invasivo e encontrado no tecido subcutâneo (GRAHAM e O'KEEFE, 2003).

Considerando a necessidade de conhecimentos mais esclarecedores a respeito das características gerais destas neoplasias, especialmente para o clínico veterinário, objetivou-se apresentar uma revisão de

literatura sobre histiocitomas, visando subsidiar ações de diagnósticos e tratamentos.

Enfermidades Histiocíticas

Os Distúrbios das Proliferações Histiocíticas (DPHs) em cães abrangem um amplo espectro de enfermidades caracterizadas por uma variedade de comportamentos biológicos. A literatura veterinária é escassa a respeito destes distúrbios, limitando-se a relatos de casos e a poucos estudos retrospectivos. A utilização da imunohistoquímica e a imunofenotipagem têm contribuído para identificar, com clareza, a origem destas células. Estas pesquisas têm introduzido novas terminologias para descrição de um vasto banco de dados sobre estas síndromes, baseando-se na distribuição e linhagem das células. Paradoxalmente, a etiologia e patogenia destas desordens são amplamente desconhecidas, permanecendo uma área muito controversa da Medicina Veterinária (CLIFFORD e SKORUPSKI, 2007).

As DPHs são funcionalmente divididas em tumores de células dendríticas e tumores macrofágicos. Subdivisões são baseadas na distribuição das lesões, considerando localização versus disseminação, sendo estes distúrbios (DPHs) considerados como um grupo complexo de enfermidades devido a sua apresentação clínica, comportamento e respostas às terapias, que variam consideravelmente. Além disso, na avaliação microscópica, estas neoplasias são muitas vezes difíceis de diferenciar de lesões granulomatosas, enfermidades inflamatórias reativas ou doenças linfáticas proliferativas. Finalmente, mais de uma forma pode estar presente dentro da secção específica de um tecido, aumentando a dificuldade do diagnóstico (CLIFFORD e SKORUPSKI, 2007).

Atualmente, definições mais satisfatórias têm sido reconhecidas nos cães. Estas incluem os Histiocitomas Cutâneos, Histiocitoses Reativas (cutâneas e sistêmicas) e o Sarcoma Histiocítico (localizado e disseminado, também conhecido como

Histiocitose Maligna). Uma compreensão suficiente sobre os predicados dessas síndromes é basicamente entendida pela linhagem destas células. Em geral, dois grandes subsistemas de células podem estar mais envolvidos na formação dessas neoplasias, as células apresentadoras de antígenos (células dendríticas) e as células

processadoras de antígenos (células fagocíticas). Embora estas células originem-se da medula óssea e possuam um precursor comum, os antígenos apresentadores e processadores são creditados por apresentarem duas linhas paralelas (Figura 1) e independentes de diferenciação (CLIFFORD e SKORUPSKI, 2007).

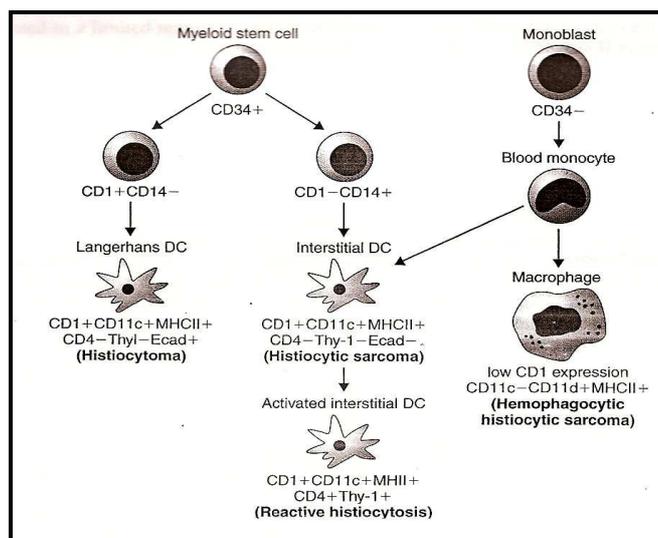


Figura 1 - Linhagem de células histiocíticas e que correspondem às Síndromes Histiocíticas. Fonte: CLIFFORD e SKORUPSKI (2007).

O termo histiócito envolve um vasto banco de informações celulares, incluindo a diferenciação celular da linhagem monócito/macrófago (macrófagos sinusóides do baço, macrófagos alveolares e células de Kupffer), células de Langerhans na pele, células dendríticas interdigitais dos linfonodos, timo e baço, além de células dendríticas reticulares encontradas em centros germinativos dos linfonodos (CLIFFORD e SKORUPSKI, 2007).

1 - *Histiocitoma Cutâneo Canino (HCC)*

1.1 *Etiologia*

A etiologia desse tumor, os eventos moleculares e genéticos, assim como seu desenvolvimento e progressão são ainda pouco conhecidos (WU et al., 2004).

Muitas evidências indicam que os histiocitomas cutâneos são derivados de

especializações de uma população de células, chamadas células de Langherans (MOORE, 1986; MOORE et al., 1996; KIPAR et al., 1998). As células de Langherans desenvolvem-se a partir de um subgrupo de antígenos presentes nas células conhecidos como células dendríticas. O desenvolvimento das células dendríticas é bem descrito e, no mínimo, seus três maiores precursores são as séries mielóide, monocítica e linfóide (PETERS et al., 1996).

Os HCC são neoplasias benignas comuns em caninos (GOLDSCHMIDT e SHOFER, 1992), porém são raros nos gatos (CARPENTER et al., 1987). Sua causa é desconhecida, apesar de se admitir que sejam, mais provavelmente, uma proliferação única ou uma hiperplasia reativa, do que uma neoplasia verdadeira. Os histiocitomas são derivados de células da linhagem monócito-

macrófago, comprovado pelos resultados obtidos em microscopia eletrônica e na histoquímica enzimática. Entretanto, estudos imunohistoquímicos demonstraram que os histiocitomas são possivelmente originários das células de Langerhans (CROSS et al., 1992).

As células de Langerhans em humanos e cães expressam abundantemente maior histocompatibilidade por moléculas do complexo classe II e uma variação de células dendríticas diferenciadas (MOORE et al., 1996).

As células de Langerhans são células dendríticas imaturas encontradas na epiderme. Capturam e processam antígenos que penetram na pele. Isso inclui os antígenos topicamente aplicados, tais como a resina de *Toxicodendron radicans* (hera venenosa) ou antígenos intradermicamente injetados, tais como a saliva de um mosquito. Como resultado, as células de Langerhans influenciam o desenvolvimento das alergias cutâneas, como ocorre na hipersensibilidade tardia e na dermatite alérgica de contato (TIZARD, 2002).

Quando uma célula dendrítica imatura interage com uma célula T, há indução de mudanças morfológicas, no fenótipo e funções das células dendríticas. Este desencadeamento permite que às células dendríticas sobrevivam, reduz sua habilidade de englobar antígenos, aumenta a regulação de moléculas co-estimulatórias e estimula a secreção de citocinas regulatórias e quimiocinas. Isto causa translocação do complexo de histocompatibilidade maior (MHC) de classe II em nível de superfície celular e aumenta a regulação de sua capacidade de estimular células T virgens (TIZARD, 2002).

Uma vez capturados os antígenos pelas células dendríticas, seus fenótipos mudam rapidamente. Receptores de manose estão diminuídos e a atividade endocítica é reduzida. Infecções ou danos teciduais iniciarão a migração de células dendríticas carregando o antígeno para fora dos tecidos, sobre o epitélio, para o interior dos vasos linfáticos e linfonodos. Dessa maneira, as

células de Langerhans deixam à pele e transportam uma amostra de antígeno aos linfonodos drenantes ou ao baço. Células dendríticas podem ser ativadas não somente por antígenos, mas, também por agentes infecciosos, por meio de infecções ou danos teciduais, por produtos inflamatórios, DNA bacteriano, lipossacarídeos e citocinas (TIZARD, 2002).

Existem evidências sugerindo que uma subpopulação de células T se aloje seletivamente na pele. Logo, se um antígeno for injetado intradermicamente, tal como ocorre quando um carrapato pica a pele de um animal, por exemplo, o antígeno é capturado pelas células de Langerhans e apresentado às células T cutâneas, estimulando uma resposta imune rápida e efetiva. Ocorre reação semelhante quando produtos químicos são pintados na pele. Se a pele for submetida à radiação ultravioleta severa, as células de Langerhans serão destruídas e o mecanismo protetor da pele efetivamente suprimido (TIZARD, 2002).

1.2 Incidência

Os HCC são mais comumente observados em cães jovens (50% dos casos), com menos de dois anos e a sua incidência diminui em animais com mais de três anos de idade (GOLDSCHMIDT e SHOFER, 1992), todavia, cães idosos também podem ser acometidos (SCOTT et al., 1996). As raças mais predispostas incluem Bulldog Inglês, Scottish Terrier, Greyhounds, Boxers e Boston Terriers (WOODS et al., 2004), enquanto Scott et al. (1996) citam, como mais predispostas, as raças Boxer, Dachshund, Cocker Spaniel, Dinamarquês, Terrier Escocês, Boston Terrier, Staffordshire Terrier Americano, Shar Pei, West Highland Terrier branco, Schnauzer miniatura, Springer Spaniel inglês e Shetland Sheepdog. No que se refere ao sexo, Scott et al. (1996) não observaram qualquer predileção.

Os histiocitomas regridem espontaneamente, em geral dentro de 4 a 8 semanas a partir do diagnóstico. Para alguns autores, estes tumores não ocorrem em gatos

(PETERSON e COUTO, 2003). Em estudo realizado durante três anos por Taylor et al. (2006) no Estado da Califórnia (EUA), constatou-se que a incidência desse tumor foi de 117 casos para cada 100 mil cães.

1.3 Características

Histiocitomas são tumores dermoepidérmicos, localizados frequentemente na cabeça e pescoço, sendo menos comum nas extremidades. São redondos, alopecicos, algumas vezes rosados ou eritematosos e ocasionalmente ulceram. Devido a sua aparência, são denominados “tumores em botão” (PETERSON e COUTO, 2003).

Os histiocitomas cutâneos observados na atividade clínica são solitários, vermelhos e formam nódulos esparsos que aparecem rapidamente. São frequentemente ulcerados, mas não são dolorosos. Os lugares mais comuns de aparecimento destes tumores incluem a cabeça, as pernas e o pescoço, especialmente em cães jovens. Essas neoplasias ocorrem raramente no tronco e extremidades, entretanto, são frequentemente observadas em patas e dedos de indivíduos mais velhos. Dificilmente, os histiocitomas aparecem em múltiplos locais (WOODS et al., 2004).

Geralmente, os histiocitomas são pequenos (menos de 3 cm de diâmetro), firmes, bem circunscritos e apresentam-se em forma de cúpula ou botão. São de crescimento rápido, porém, benignos. Os raros relatos de possíveis histiocitomas generalizados em cães idosos não foram confirmados ultra-estruturalmente ou citoquimicamente e provavelmente tratavam-se de linfossarcoma histiocítico, histiocitose cutânea ou pseudolinfoma (SCOTT et al., 1996).

Histopatologicamente, os histiocitomas caracterizam-se por formarem folhas uniformes e cordões de células histiocíticas pleomórficas, infiltrando a derme e o tecido subcutâneo, deslocando as fibras colágenas e anexos (CROSS et al., 1992).

Em estudo realizado por Taylor et al. (2006), foram acompanhados 230 casos que

indicaram que o HCC raramente recorre no local onde foi removido cirurgicamente, em um novo local ou em dois locais simultaneamente. Aspectos morfológicos confirmaram o caráter não invasivo dos HCC e dos histiócitos proliferativos naturais e muito embora que o HCC tenha ocorrido por todo o corpo dos animais, a maioria deles ocorreu na cabeça. Boxers e Daschunds foram os mais acometidos em relação às outras raças, sendo também possível observar que os cães de raça pura possuíam maior predisposição do que cães sem raça definida.

1.4 Metástase

O potencial de metástase dos histiocitomas não está bem esclarecido, contudo, metástases reportadas a este tumor são raras. Mortes provocadas por histiocitomas cutâneos ainda não foram relatadas. O que geralmente é aceito é que este tipo de tumor não causa metástase, sendo considerado de natureza benigna (WOODS et al., 2004).

Em humanos, tumores múltiplos e metástases de histiocitomas têm sido reportados, de qualquer modo, algumas formas são relatadas como uma síndrome chamada Histiocitose das Células de Langerhans (HCL). Por outro lado, esta síndrome foi demonstrada em um filhote de Dachshund com oito meses. Estudos têm demonstrado que os histiocitomas são de origem epidermal, das células de Langerhans, através da expressão de CD1a, CD1b, CD1c, caderina-E, moléculas do complexo MHC classe II, com imunoreatividade pouco consistente de lisozimas e negativa para expressão do Thy-1 e CD-4 (marcador para células dendríticas ativadas). A expressão do gene da caderina-E é única para histiocitomas e negativa para Thy-1 e CD-4, auxiliando na diferenciação do histiocitoma e das histiocitoses reativas (histiocitoses cutâneas e sarcomas histiocíticos). Isto tem sugerido que o termo Histiocitose Epidermotrópica das Células de Langerhans é mais adequado para o processo visto nessa enfermidade em cães (CLIFFORD e SKORUPSKI, 2007).

Recentemente foram observados casos severos de histiocitomas em que os histiócitos têm migrado para os nódulos linfáticos, obliterando-os completamente. Os patologistas diagnosticaram como sarcoma histiocítico e nesta instância, o prognóstico tem sido considerado ruim. Em alguns casos, a regressão destas lesões ocorreu espontaneamente entre 3 a 4 semanas. Em outros, as lesões não regrediram e os cães foram submetidos à eutanásia. Nestes casos, o curso da enfermidade se estendeu severamente durante meses. A extensão pode ir além dos nódulos linfáticos, atingindo os pulmões, como já observado em alguns casos, entretanto, estas complicações são raras (MOORE, 2007).

Metástases difusas ou mortes resultantes do HCC não foram observadas no estudo realizado por Taylor et al. (2006) em 520 tumores retirados de cães. Na referida pesquisa, esforços para transmitir este tumor para cães e hamsters em laboratório, a fim de se detectar vírus, fungos ou bactérias como agentes etiológicos, não tiveram sucesso. Todavia, os resultados obtidos neste estudo ajudaram a estabelecer o HCC como uma entidade distinta e fazer essa possível diferenciação de várias neoplasias mesodérmicas com base na morfologia, biologia e características epizootológicas.

1.5 Diagnóstico

Os histiocitomas cutâneos podem ser diagnosticados utilizando-se da combinação dos sinais clínicos e aspiração citológica por agulha fina. Este método tem sido bem descrito e utilizado para o diagnóstico do HCC (WOODS et al., 2004). A citologia revela que o tumor possui células redondas com quantidade moderada de citoplasma e, possivelmente, núcleos excentricamente localizados.

Segundo Woods et al. (2004), o exame histopatológico é pouco requerido, mas, em algumas instâncias deve ser realizado para se obter diagnóstico definitivo. Em secções feitas para biópsia, os histiocitomas são circunscritos, não encapsulados por

massas e compostos por uma lâmina de células circulares.

Os achados histológicos variam intensamente e dependem da idade, grau de necrose e inflamação secundária, entretanto, em sua maioria, as células individuais têm núcleos circulares, ovóides ou reniformes com ocasionais nucléolos e com moderada quantidade de citoplasma levemente eosinofílico (MEUTEN, 2002; WOODS et al., 2004) (Figura 2). Estes tumores também tendem a ser altamente pleomórficos e moderadamente vacuolizados. Linfócitos são abundantes e nesses casos podem parecer reações inflamatórias (PETERSON e COUTO, 2003). Há aumento de mitoses, discretas necroses e infiltrados de pequenos linfócitos. Com pouca frequência, os histiocitomas podem ser confundidos histologicamente com inflamações granulomatosas, mastocitomas granulados, plasmocitomas e linfossarcomas cutâneos (WOODS et al., 2004).

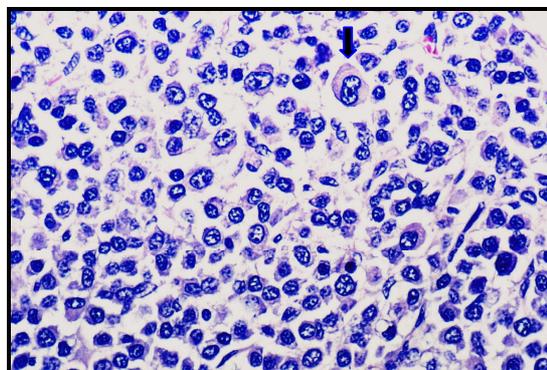


Figura 2 - Histiocitoma canino. Observar pleomorfismo celular e presença de megalócito (seta). H.E. 400 x.

O teste imunohistoquímico possui o melhor desempenho em secções congeladas do tumor, não devendo ser fixados em formalina (MOORE, 1996). O histiocitoma é prontamente distinguido de outros distúrbios histiocíticos e do linfoma cutâneo, com o auxílio deste teste. Outros trabalhos têm demonstrado claramente que os histiocitomas possuem o fenótipo das células de Langerhans. Portanto, o histiocitoma cutâneo

é um tumor de células de Langerhans com localização epidermal e os raros exemplos de histiocitomas extensos são mais bem caracterizados como HCL, semelhante ao que é observado em humanos (MOORE, 2007).

1.6 *Diagnóstico Diferencial*

Quanto à aparência clínica, os histiocitomas múltiplos são comumente confundidos com as histiocitoses cutâneas, embora morfológicamente, os histiocitomas sejam consistentes, epidermotrópicos e comumente invasivos na epiderme, o que exclui as histiocitoses cutâneas (MOORE, 2007).

Um aspecto interessante é que pode ocorrer demora na regressão dos histiocitomas e as lesões podem persistir por mais de dez meses, o que dificulta o diagnóstico (MOORE, 2007).

A invasão da epiderme por células ocorre frequentemente e os abrigos intradermais dos histiócitos assemelham-se aos agregados de Pautrier, semelhante às lesões encontradas nos linfomas epidermotrópicos (micose fungóide). A invasão epidermal no histiocitoma ou a presença de simultâneos histiocitomas múltiplos, especialmente em cães idosos, pode causar um dilema quanto ao diagnóstico e a distinção de micose fungóide e do linfoma não-epidermotrópico é somente dificultada por motivos morfológicos (MOORE et al., 1996).

1.7 *Tratamento*

Os tratamentos clínicos do HCC podem incluir excisão cirúrgica, criocirurgia, eletrocirurgia e observação sem tratamento (MULLER et al., 1989). A maioria destas neoplasias sofre regressão espontânea dentro de três meses. As lesões que estiverem provocando problemas (prurido, ulcerações e infecção secundária), mas, cuja excisão cirúrgica é difícil respondem espetacularmente à administração tópica de um glicocorticóide em dimetilsulfóxido (SCOTT et al., 1996).

Inicialmente, a excisão cirúrgica é curativa, de qualquer forma, uma segunda intervenção cirúrgica, em raras ocasiões, pode ser necessária para a cura completa (KIPAR et al., 1998). Devido à alta velocidade promovida pela cura cirúrgica e a probabilidade de cura espontânea, poucos estudos têm mostrado outras formas de terapia alternativa. A infecção das lesões ulceradas na superfície da neoplasia é a provável indicação primária da intervenção cirúrgica (WOODS et al., 2004).

Apenas a observação pode ser apropriada para a maior parte desses tumores, pois a maioria deles regride com a idade, todavia, a excisão cirúrgica deve ser realizada nos casos de cães idosos, se o tumor não regredir em um período razoável, a fim de serem evitadas possíveis complicações, por razões cosméticas ou estéticas e para evitar diagnóstico equivocado e crescimento exagerado do tumor (PETERSON e COUTO, 2003).

A regressão espontânea do histiocitoma é supostamente imunomediada, embora pleomorfismo nuclear e alto índice mitótico sejam típicos deste tumor (WU et al., 2004). De acordo com Clifford e Skorupski (2007), a regressão é mediada por linfócitos sendo esta regressão associada à infiltração de linfócitos T. Essa hipótese foi levantada por ser a CD-8 célula T, mediadora do fenômeno baseado na infiltração deste subgrupo de células e a expressão de maior histocompatibilidade do complexo de antígeno classe II (KIPAR et al., 1998).

Os fatores que determinam regressão dos histiocitomas caninos são pouco conhecidos. A evidência da regressão é usualmente observada em lesões que têm estado presentes por poucas semanas, embora a regressão possa demorar alguns meses para ocorrer em alguns casos (MOORE, 2007).

Moore et al. (1996) realizaram pesquisa na qual foram acompanhados 23 casos de HCC, provenientes do Hospital Veterinário da Universidade da Califórnia (Davis) e de clínicas veterinárias da região.

Esses diagnósticos foram obtidos através das características morfológicas desses tumores e dos critérios clínicos. Os cães acometidos tinham entre dois meses e 12 anos de idade. Dois desses cães foram diagnosticados originalmente com Micosse Fungóide (MF), baseando-se na invasão epidermal de infiltrados e devido à idade avançada dos animais. Porém, essas lesões regrediram espontaneamente pouco tempo após a biópsia, descartando assim a suspeita de MF e confirmando o HCC. Nesta pesquisa, na maior parte dos cães, a excisão cirúrgica foi curativa, embora que, em dois animais, os tumores recorreram de forma severa e com outras complicações, meses após a retirada. Sete cães apresentaram os tumores em múltiplos locais. Deste grupo, três tiveram uma parte dos tumores retirados cirurgicamente e o restante regrediu espontaneamente. Nos demais, novas lesões apareceram no período de 4 a 16 meses e em apenas dois, estas regrediram espontaneamente. Um dos animais morreu com septicemia secundária à colonização bacteriana nas lesões ulceradas e outro foi submetido à eutanásia devido à linfadenopatia dos linfonodos pré-escapulares.

2- *Histiocitoma Fibroso Benigno (HFB)*

Os HFB ocorrem mais comumente em cães com dois a quatro anos de idade, sem predileção por sexo. Collie e Golden Retriever parecem ser as raças mais predispostas (MULLER et al., 1989). Os HFB cutâneos ocorrem como nódulos solitários ou múltiplos e são mais comuns na face, nos membros e no escroto, são geralmente firmes, bem circunscritos, com 0,5 a 7 cm de diâmetro e localização dérmica. A pele que os recobre pode ser normal ou alopecica. Lesões primárias histologicamente idênticas ocorrem na córnea, sem que existam necessariamente outros nódulos cutâneos concomitantes (SMITH et al., 1976), sendo essas neoplasias consideradas benignas (SCOTT et al., 1996).

Histologicamente, os histiocitomas fibrosos caracterizam-se por infiltrado celular

mal circunscrito permeado por estroma em redemoinho. A maioria das células é constituída de histiócitos e fibroblastos (SMITH et al., 1976). A formação do colágeno é mínima, células linfóides e plasmócitos estão comumente presentes, especialmente na periferia das massas tumorais (SCOTT et al., 1996).

O tratamento clínico dos histiocitomas fibrosos pode incluir excisão cirúrgica e administração de glicocorticóides. Injeções sublesionais de 10 a 40 mg de metilprednisolona ou prednisolona, 2 a 4 mg/kg por via oral uma vez ao dia, pode ser recomendado até que tenham regredido completamente em uma a duas semanas. As lesões recidivantes podem precisar de terapia com esteróides em dias alternados por longo prazo. Alguns casos inicialmente são irresponsivos ou tornam-se refratários aos glicocorticóides sistêmicos. Azatriopina, 2 mg/kg por via oral a cada 48 horas, geralmente é eficiente nestes casos (MULLER et al., 1989).

3- *Histiocitoma Fibroso Maligno (HFM)*

O termo HFM refere-se a um grupo de tumores com características histológicas semelhantes a dos histiócitos e fibroblastos, exibindo, muitas vezes, um padrão estoriforme (“roda de carroça”), como o tumor de células gigantes multinucleadas. Em alguns casos, o termo pode ser designado como formas pleomórficas de outros sarcomas. Alguns autores sugeriram que este termo fosse substituído por “sarcoma indiferenciado” ou “tumor de células fusiformes” na área da patologia veterinária (CLIFFORD e SKORUPSKI, 2007).

O HFM é um tumor incomum em cães mais velhos (WATERS et al., 1994), contudo, Kiran et al. (2005) relataram o caso de um cão da raça Pastor Alemão com sete anos de idade. O HFM também já foi relatado em cães com quatro meses de idade (PIRES, 1997).

Nos cães, o HFM pode surgir como tumor primário no tecido subcutâneo, baço, rim, glândulas salivares e ossos (GLEISER et

al., 1979; VILAFRANCA et al., 1995), entretanto, a parte dorsal do tórax e as escápulas são as áreas mais comuns para o aparecimento deste tumor (MacEWEN et al., 1996).

Em gatos, os histiocitomas fibrosos malignos ocorrem em animais idosos, sem aparente predileção por raça ou sexo. São geralmente solitários, firmes, mal circunscritos, variáveis em tamanho e com localização dérmica e subcutânea. Há uma predileção para os membros (especialmente as patas) e a espátula (CROSS et al., 1992). Essas neoplasias são localmente invasivas (para o músculo e para o osso), porém, as metástases, geralmente, demoram a acontecer (SCOTT et al., 1996).

Os histiocitomas fibrosos malignos (tumores de células gigantes extra-esqueléticos, tumores de células gigantes de partes moles ou dermatofibrossarcomas) são neoplasias malignas incomuns em gatos e raras em cães (WITHROW e MacEWEN, 1989; GOLDSCHMIDT e SHOFRER, 1992; CROSS et al., 1992). Acredita-se que estas neoplasias se formem a partir de células mesenquimais indiferenciadas, no entanto, a causa dos histiocitomas fibrosos malignos ainda é desconhecida (SCOTT et al., 1996).

Alguns agentes causais do HFM também estão relacionados a um grupo de tumores que incluem sarcoma epitelióide de células gigantes, histiocitoma maligno, tumores de células gigantes do tecido mole e o sarcoma de células reticulares (FORD et al., 1975; HAMIR, 1989; GOLDSCHMIDT e SHOFRER, 1992). O HFM não deve ser confundido com Histiocitose Maligna ou Histiocitose Sistêmica, mais comumente vistas em cães da raça Bernese e ocasionalmente observadas em outras raças (MacEWEN et al., 1996).

Histologicamente, os HFB caracterizam-se por massas infiltrativas compostas de misturas variadas de histiócitos, fibroblastos e células gigantes tumorais multinucleadas pleomórficas (GOLDSCHMIDT e SHOFRER, 1992; CROSS

et al., 1992). Figuras mitóticas e arranjos estoriformes dos fibroblastos e histiócitos são características comuns. Os subtipos histológicos identificados incluem tipo células gigantes, tipo estoriforme-pleomórfico e tipo dermatofibrossarcoma (CROSS et al., 1992). Os histiocitomas fibrosos malignos são positivos para vimentina, lisozima e antiqumiotripsina α_1 (ANDREASEN et al., 1988).

Em uma revisão histopatológica de 98 casos de nódulos esplênicos em cães, foram demonstradas contínuas lesões nodulares no baço com hiperplasia nodular linfóide semelhante ao sarcoma pleomórfico, descrevendo-se que no grau III, os nódulos fibrosos e histiocíticos eram sinônimos do HFM. Neste caso, os cães que apresentavam nódulos com grau III eram os que tinham maior probabilidade de vir a óbito ou de serem submetidos à eutanásia, devido à doença esplênica. Por isso, a probabilidade de sobrevivência em um ano era menor para estes animais do que para os que apresentaram nódulos com graus I e II. Os sarcomas esplênicos, incluindo o HFM, foram relatados por terem apresentado taxa elevada de metástase e baixa sobrevivência (quatro meses) após a esplenectomia. O papel da quimioterapia adjuvante não foi investigado nestes casos (CLIFFORD e SKORUPSKI, 2007).

Com o desenvolvimento e o aumento na utilização de técnicas de imunohistoquímica, o HFM tem sido diferenciado dos tumores de origem histiocitária verdadeira (CLIFFORD e SKORUPSKI, 2007).

Em humanos ocorrem cinco variações do HFM, pleomórfica, células gigantes, inflamatórias, mixóide e angiomatóide (MULLER et al., 1989). Clinicamente, o HFM é dividido em superficial e profundo (GUCCION e ENZIGER, 1972).

Em animais domésticos, três subtipos de HFM têm sido relatados: o pleomórfico, o de células gigantes e o inflamatório (HENDRICK et al., 1992; MORRIS et al.,

2002). Cogita-se que o HFM seja originado de células mesenquimais pluripotentes (FORD et al., 1975).

No que concerne aos animais domésticos, o HFM tem sido descrito como um tumor invasivo, que surge no tecido subcutâneo e raramente é metastático (FORD et al., 1975; GLEISER et al., 1979). Porém, existe relato de que dez cães com HFM sofreram metástases (WATERS et al., 1994).

O HFM é considerado localmente invasivo, mas, não possui alto poder de metástase (GLEISER et al., 1979). No caso relatado por Kiran et al. (2005), o cão não apresentava metástase pulmonar ao exame radiográfico e à biópsia. Contudo, pouco tempo depois, o mesmo cão teve que ser submetido à eutanásia por apresentar nódulos 0,1 a 0,5 cm de diâmetro e múltiplos nos pulmões. A necropsia revelou nódulos também nos rins, pâncreas e linfonodos. Portanto, neste caso, Kiran et al. (2005) sugerem que o potencial metastático do HFM é mais alto do que o usual para este tipo de neoplasia.

O tratamento de escolha dos HFM é a excisão cirúrgica radical ou amputação. A recidiva após a excisão cirúrgica é comum, entretanto, metástases parecem ser raras (GOLDSCHMIDT e SHOFER, 1992).

Considerações Finais

Apesar de ser considerada uma das causas mais comuns de neoplasias cutâneas em cães, os histiocitomas são frequentemente subdiagnosticados. O fato destas neoplasias terem três classificações distintas, Histiocitoma Cutâneo Canino, Histiocitoma Fibroso Benigno e Histiocitoma Fibroso Maligno, além de possuírem aspectos clínicos semelhantes aos de outras neoplasias cutâneas, dificultam o correto diagnóstico.

Desta forma, torna-se imprescindível o conhecimento destas lesões em relação às medidas eficientes de diagnóstico para que seja realizado o tratamento adequado para cada tipo de histiocitoma. Dentre estas medidas destacam-se a combinação dos sinais clínicos, a aspiração citológica por agulha

fina, o exame histopatológico e a avaliação imunohistoquímica, esta última, essencial para se obter o diagnóstico definitivo. No que diz respeito às metástases e à etiologia, impõem-se novos estudos com a finalidade de fornecer informações mais esclarecedoras, já que ainda existem pontos de discordâncias entre alguns autores.

Tendo-se em vista ainda, as possíveis complicações que estas lesões podem acarretar à saúde dos animais afetados, associado ao fato destas serem confundidas com outras neoplasias cutâneas, principalmente com o Sarcoma Histiocítico, cujo prognóstico é muito ruim, necessitam-se melhores abordagens dos seus diferentes aspectos, objetivando proporcionar maiores esclarecimentos e subsidiar as ações dos clínicos veterinários.

Referências

- AFFOLTER, V.K.; MOORE, P.F. Canine cutaneous and systemic histiocytosis: Reactive histiocytosis of dermal dendritic cells. **The American Journal of Dermatopathology**, v.22, n.1, p.40-48, 2000.
- ANDREASEN, C.B. et al. Intermediate filament staining in the cytologic and histologic diagnosis of canine skin and soft tissue tumors. **Veterinary Pathology**, v.25, n.5, p.343-349, 1988.
- BONNETT, B.N. et al. Mortality in insured Swedish dogs: Rates and causes of death in various breeds. **The Veterinary Record**, v.141, n.12, p.40-44, 1997.
- CARPENTER, J.L. et al. Tumors and tumor-like lesions. In: HOLZWORTH, J. **Diseases of the cat: medicine and surgery**. Philadelphia: Saunders Elsevier. 1987, v.1, Cap.11-12, p.406-596.
- CLIFFORD, C.A.; SKORUPSKI, K.A. Histiocytosis Diseases. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Small Animal Clinical Oncology**. 4. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007. part IV, sect F, p. 818-826.
- CROSS, T.L. et al. **Veterinary Dermatopathology: a macroscopic and**

microscopic evaluation of canine and feline skin disease. St. Louis: Mosby-Year Book, 1992. 520p.

FORD, G.H. et al. Giant cell tumor of soft parts. **Veterinary Pathology**, v.12, n.5, p.428-433, 1975.

GLEISER, C. A. et al. Malignant fibrous histiocytoma in dogs and cats. **Veterinary Pathology**, v.16, n.2, p.199-208, 1979.

GOLDSCHMIDT, M.H.; SHOFER, F.S. **Skin Tumors of the Dog and Cat.** Oxford: Pergamon Press, 1992. 316p.

GRAHAM, J.C.; O'KEEFE, D.A. Sarcomas de Tecido Mole e Mastocitomas. In: BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. **Clínica de pequenos animais.** 2. ed. São Paulo: Rocca, 2003. Cap.31, p. 229-233.

GUCCION, J.G.; ENZINGER, F.M. Malignant giant cell tumor of soft parts. An analysis of 32 cases. **Cancer**. v.29, n.6, p.1518-1528, 1972.

HAMIR, A.N. Equine giant cell tumor of soft tissues. **Cornell Veterinary**, v.79, n.2, p.173-177, 1989.

HENDRICK, M.J. et al. Six cases of malignant fibrous histiocytoma of the canine spleen. **Veterinary Pathology**. v.29, n.4, p.351-354, 1992.

KIPAR, A. et al. Expression of major histocompatibility complex class II antigen in neoplastic cells of canine cutaneous histiocytoma. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.62, p.1-13, 1998.

KIRAN, M.M. et al. Malignant fibrous histiocytoma in a dog: a case report. **Veterinary Medicine**, v.50, n.12, p.553-557, 2005.

MacEWEN, E.G. et al. Soft tissue sarcomas. In: WITHROW, S.J.; MacEWEN, E.G. **Small Animal Clinical Oncology.** 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1996. cap.17, p.283-304.

MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals.** 4. ed. Iowa: Iowa State Press, 2002. 788p.

MICHELL, A.R. Longevity of British breeds of dog and its relationships with sex, size, cardiovascular variables and disease. **The Veterinary Record**. v.145, n.22, p.628-629, 1999.

MOORE, P.F. Characterization of cytoplasmic lysozyme immunoreactivity as a histiocytic marker in normal canine tissues. **Veterinary Pathology**, v.23, n.6, p.763-769, 1986.

MOORE, P.F. et al. Canine cutaneous histiocytoma is an epidermotropic Langerhans cell histiocytosis that expresses CD1 and specific beta 2-integrin molecules. **American Journal of Pathology**, v.148, n.5, p.1699-1708, 1996.

MOORE, P.F. **Canine histiocytosis-histiocytoma.** School of Veterinary/UCDAVIS., 2007. Disponível em: <www.histiocytosis.ucdavis.edu> Acesso em: 14 jul 2007.

MORRIS, J.S. et al. Immunohistochemical and histopathologic features of 14 malignant fibrous histiocitomas from Flat-Coated Retrievers. **Veterinary Pathology**, v.39, n.4, p.473-479, 2002.

MULLER, G.H. et al. **Small animal dermatology.** 4. ed Philadelphia: Saunders, 1989. 470p.

PETERS, J.H. et al. Dendritic cells from ontogenetic orphans to myelomonocytic descendants. **Immunology Today**, v.17, n.6, p.273-278, 1996.

PETERSON, J.L.; COUTO, C.G. Tumores Cutâneos e Subcutâneos. In: BIRCHARD,S.J., SHERDING, R.G. **Clínica de pequenos animais.** 2. ed. São Paulo: Rocca, 2003. Cap.31. p.258-259.

PIRES, M.A. Malignant fibrous histiocytoma

in a puppy. **The Veterinary Record**, v.140, n.9, p.234-235, 1997.

SCOTT, W.D. et al. Tumores de origem histiocitária. In: MULLER, G.H. et al. **Dermatologia de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. Cap.09, p.1005-1014.

SMITH, J.S. et al. Infiltrative corneal lesions resembling fibrous histiocytoma: Clinical and pathologic findings in six dogs and one cat. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.169, n.7, p.722-726, 1976.

TAYLOR, D.O.N. et al. Morphologic and Biologic Characteristics of the Canine Cutaneous Histiocytoma. **Veterinary Pathology**, v.43, n.5, p.646-655, 2006.

TIZARD, I.R. The organs of the immune system. In: _____. **Veterinary Immunology: an introduction**. 2000. Cap.6, p.69-83.

TIZARD, I.R. Células Dendríticas e Processamento Antigênico. In: _____. **Imunologia Veterinária: uma introdução**. 6.ed. São Paulo: Rocca, 2002. Cap.7, p.67-69.

VILAFRANCA, M. et al. Malignes fibroses histiozytom in der niere eines hundes (A malignant fibrous histiocytoma in the kidney of a dog). **Deutsche Tierärztliche Wochenschrift**, v.102, n.9, p.341-343, 1995.

WATERS, C.B. et al. Giant cell variant of malignant fibrous histiocytoma in dogs: 10 cases (1986–1993). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.205, n.10, p.1420-1424, 1994.

WITHROW, S.J. Why worry about cancer em pet animals? In: WITHROW, S.J., Mac EWEN, E.G. **Clinical veterinary oncology**. 3.ed. Philadelphia: Lippincott, 1989. Cap.1, p.1-2.

WOODS, J.R. et al. Canine Cutaneous Histiocytoma. Veterinary Clinical Pathology Clerkship Program. **Georgia-USA, 2004**. Disponível em: <www.vet.uga.edu>. Acesso em : 20 jun 2007.

WU, H. et al. Immunohistochemical expression of p27 and p21 in canine cutaneous mast cell tumors and histiocytomas. **Veterinary Pathology**, v.41, n.3, p.296-299, 2004.