

Adenocarcinoma pulmonar sólido primário em cão

Primary Solid Pulmonary Adenocarcinoma in a Dog

Mariana Correia Oliveira¹, Samay Zillmann Rocha Costa², Ana Paula de Castro Pires³, Taïna Gonçalves¹, Júlio Israel Fernandes¹, Rodolfo Bettio Pires de Camargo¹ & Vivian de Assunção Nogueira¹

ABSTRACT

Background: In veterinary medicine, although primary lung tumors are rare compared to metastatic malignant neoplasms, an increase in the number of primary lung tumors in dogs has been reported in the past decades. Consequently, identifying epidemiological, clinical, and pathological features of these neoplasms is essential for early and precise diagnosis. This paper aimed to report a case of a non-metastatic primary solid pulmonary adenocarcinoma in a dog and review the clinical, pathological, and immunohistochemical aspects of this neoplasm.

Case: An 8-year-old female Cocker Spaniel was admitted to the Small Animals Veterinary Hospital of the Rural Federal University of Rio de Janeiro (Brazil) with a history of progressive weight loss and clinical dyspnea. Physical examination revealed the following: body temperature, 38.7°C; capillary refill time, one second; heart rate, 104 beats/min; respiratory rate, 40 breaths/min; pallor mucosa; blood glucose, 133 mg/dL; and body score, 2 (1-9). A thoracic radiograph revealed a diffuse radiopaque pattern of the pulmonary parenchyma, pleural effusion, and a large mass that extended through both hemithoraces. An ultrasound-guided cytological examination was performed and displayed moderate cellularity in a bloody background. Cells presented distinct cell borders, large bluish cytoplasm, round hyperchromatic or vesicular nuclei, and evident nucleoli. Three months after the first clinical consultation, the dog's state kept deteriorating and the owner opted for the euthanasia. Autopsy of the lungs showed multiple, poorly defined, coalescent nodules with an average size of 20.0×15.0×10.0 cm. The nodules occupied roughly 70% of the pulmonary parenchyma, including right and left cranial lobes, medium lobe, and a large portion of the caudal lobe. The cross-sections of the tumors were multinodular, soft, and white. Cystic areas filled with bloody exudates were also found within the tumor. Representative tissue samples were fixed in 10% formalin, processed routinely, and stained with Hematoxylin and Eosin. Fragments from the lung tumor were submitted for immunohistochemistry evaluation with primary antibodies anti-CK pan, anti-CK7, anti-CK20, anti-vimentin, TTF-1, CD56, synaptophysin, and chromogranin. Microscopic examination of the tumor revealed a dense and solid monomorphic epithelial neoplastic proliferation supported by a thin and scant fibrovascular stroma. Cells presented distinct cell borders, a slightly granular eosinophilic cytoplasm, hyperchromatic, round, and vesicular nuclei, evident nucleoli, and numerous mitoses. Necrotic areas were also observed scattered in the tumor. Immunohistochemically the cells expressed CK pan and CK7 but failed to express immunoreactivity to vimentin, CK20, TTF-1, CD56, synaptophysin, and chromogranin. The morphological and immunohistochemical features were consistent with a primary lung tumor, and hence, classified as a solid adenocarcinoma.

Discussion: The solid pattern of primary lung adenocarcinomas is uncommon in domestic animals. Assessment of morphological features and immunohistochemical evaluation are essential for the definitive diagnosis of primary pulmonary neoplasms. Due to the increased number of primary pulmonary tumors reported in dogs in the last few decades, primary pulmonary neoplasms should be considered in the differential diagnosis of pulmonary masses, especially when there is no evidence of tumors elsewhere in the body.

Keywords: neoplasia, immunohistochemistry, lung carcinoma, solid.

Descritores: neoplasia, imunohistoquímica, carcinoma pulmonar, sólido.

DOI: 10.22456/1679-9216.97395

Received: 25 June 2019

Accepted: 14 October 2019

Published: 18 November 2019

¹Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), Seropédica, RJ, Brazil. ²Instituto Federal Farroupilha (IFFar), Frederico Westphalen, RS, Brazil. ³Setor de Anatomia Patológica, Centro Universitário Cesmac, Maceió, AL, Brazil. CORRESPONDENCE: V.A. Nogueira [viviannedvet@yahoo.com.br]. Setor de Anatomia Patológica (SAP), Instituto de Veterinária, UFRRJ. BR 465, Km 7. CEP 23.890.001 Seropédica, RJ, Brazil.

INTRODUÇÃO

Em decorrência da sua alta vascularização e extensa rede de drenagem linfática, os pulmões são alvos frequentes de neoplasias metastáticas. Em contrapartida, as neoplasias primárias de pulmão são consideradas incomuns em Medicina Veterinária, e representam cerca de 1% de todos os tumores diagnosticados em cães [9].

Apesar da baixa incidência relatada, tem se observado um aumento significativo destas neoplasias em caninos nas últimas décadas. Acredita-se que o prolongamento no tempo médio de vida dos cães, a aplicação de técnicas diagnósticas modernas, e principalmente o contato mais íntimo entre homens e cães tenham contribuído para o aumento na frequência destes tumores na espécie canina [10,12].

O presente trabalho relata um caso de adenocarcinoma pulmonar primário sólido não metastático em um cão, e discute seus aspectos clínicos, anatomopatológicos e imunohistoquímicos.

RELATO

Um cão, Cocker Spaniel, fêmea, 8 anos, 11,5 kg, foi atendido no Hospital Veterinário de Pequenos Animais da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (HVPA-UFRRJ). O histórico do cão incluía emagrecimento progressivo e dispneia. Indicou-se uma radiografia torácica, que revelou acentuado padrão radiopaco do parênquima pulmonar, acrescido de efusão pleural e presença de massa em ambos os hemitórax, em posição cranial e medial. A traqueia encontrava-se deslocada dorsalmente com diâmetro do lúmen preservado.

Ao exame físico constatou-se temperatura de 38,7°C, tempo de preenchimento capilar de 1", frequência cardíaca de 104 bpm, frequência respiratória de 40 rpm, mucosas hipocoradas, glicemia 133 mg/dL e escore corporal 2 (1-9). Foi realizada uma citologia guiada por ultrassonografia, que revelou fundo hemorrágico moderadamente celular em que as células apresentavam limites citoplasmáticos definidos, citoplasma amplo e azurofílico, núcleo arredondado a ovoide, hipercromático ou vesicular e nucléolo evidente. Após três meses, a cadela retornou à consulta com piora no quadro clínico, e portanto, o tutor optou pela eutanásia.

À necropsia, verificaram-se áreas edemaciadas e difusas na região cervical e torácica. Os linfonodos pré-escapulares encontravam-se moderadamente aumentados. À abertura da cavidade torácica, constatou-se leve

quantidade de líquido serossanguinolento. Os pulmões apresentavam lobos craniais direito e esquerdo, lobo médio e parte dos lobos caudais com nodulações multifocais a coalescentes de contornos irregulares, medindo ao todo 20,0x15,0x 10,0 cm (Figura 1). Havia ainda, um nódulo medindo 1,0 cm de diâmetro no lobo caudal esquerdo. Os nódulos ocupavam mais de 70% do parênquima pulmonar. À superfície de corte pulmonar, verificaram-se áreas predominantemente multinodulares, com consistência macia, ora compacta de tonalidade creme, ora cística com moderada quantidade de conteúdo sanguinolento (Figura 2). O coração encontrava-se comprimido e com a parede ventricular direita flácida. O fígado estava aumentado e ocupava cerca de 70% da cavidade abdominal. Os demais órgãos não apresentavam alterações dignas de nota. A cadela não apresentava histórico de nódulos em mamas, e ao exame físico nada foi observado.

Fragmentos de diversos órgãos foram colhidos e fixados em formalina 10% tamponada, e posteriormente foram processados pela técnica histológica de rotina e corados pela Hematoxilina-Eosina. Blocos com fragmentos dos nódulos pulmonares foram encaminhados para exame imunohistoquímico, e os anticorpos anti-citoqueratina PAN¹ (anti-CKpan)¹, anti-citoqueratina 7 (anti-CK7)², anti-citoqueratina 20 (anti-CK20)³, vimentina¹, TTF-1⁴, CD56⁵, sinaptofisina⁵ e cromogranina⁶ foram testados.

A avaliação microscópica dos fragmentos de pulmões revelou densa proliferação de células monomórficas neoplásicas em arranjo sólido, por vezes contornando vasos sanguíneos de diferentes calibres. A neoplasia encontrava-se circunscrita por cápsula fibrosa ou por vezes infiltrava, substituía e comprimía o parênquima pulmonar (Figura 3). As células apresentavam limites citoplasmáticos definidos, citoplasma eosinofílico, por vezes granular, núcleo redondo a ovoide, hipercromático e com nucléolo evidente (Figura 4). Foram observadas duas figuras de mitose em 10 campos de 400x. Ainda verificaram-se áreas focalmente extensas de necrose tumoral.

No perfil imunohistoquímico, as células neoplásicas foram positivas para ou apresentaram reatividade para anticorpos anti-CKpan e anti-CK7 (Figura 5), e negativas para os anticorpos vimentina, anti-CK20, TTF-1, CD56, sinaptofisina e cromogranina. A análise morfológica e o perfil imunohistoquímico associados favoreceram o diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar primário em arranjo sólido.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar primário sólido baseou-se nos achados clínicos, anatomopatológicos e imunohistoquímicos. Ao contrário dos tumores metastáticos, as neoplasias primárias de pulmão são incomuns em cães. Apesar disso, tem-se observado um aumento significativo destes tumores na população canina nas últimas décadas. Estudos realizados na América do Norte e Europa mostram que no final da década de 60, a incidência destas neoplasias em cães era de aproximadamente 0,1% [8], enquanto que entre meados da década de 70 e final dos anos 90, este número havia aumentado para 1% [5,14]. Alguns autores apontam ainda que se for levado em consideração apenas cães velhos, esta frequência pode chegar a 25% [13]. No Brasil, existem poucos relatos de neoplasias pulmonares primárias na literatura. Um estudo recente mostrou uma prevalência de 0,5% destes tumores na espécie canina [1]. Acredita-se que este aumento esteja relacionado à maior expectativa de vida dos cães, evolução dos métodos diagnósticos e aumento do número de necropsias e amostras enviadas aos laboratórios de Patologia Veterinária. Alguns autores postulam ainda que o aumento na incidência de neoplasias primárias pulmonares em caninos pode estar relacionado ao maior contato destes animais com poluentes atmosféricos e agentes radioativos [7]. Um exemplo é o estudo que mostrou que cães de raças braquiocefálicas constantemente expostos a fumaça de cigarros correm um risco maior de desenvolver neoplasias pulmonares [12]

O canino deste relato foi encaminhado para o Hospital Veterinário com um histórico de emagrecimento progressivo e dispneia. Com a realização da radiografia torácica foi possível constatar a presença de efusão pleural e uma massa em ambos os hemitórax. Os sinais clínicos em cães com neoplasia primária pulmonar são variáveis, a depender do tempo de evolução, grau de invasividade tumoral e presença de metástases, e, portanto, muitas vezes inespecíficos. Tosse crônica não responsiva a antibióticos, intolerância ao exercício, perda de peso, caquexia, taquipneia, dispneia, claudicação, estertores pulmonares na auscultação e insuficiência cardíaca são os achados mais comuns. Efusão pleural e hemotórax também são complicações frequentes [5,6,9,15]

Em relação ao sítio anatômico, as neoplasias primárias de pulmão podem ter origem hilar ou broncoalveolar. A distribuição multifocal, com o envol-

vimento de vários lobos pulmonares, semelhante ao observado neste presente caso, é uma característica de tumores broncoalveolares [9,10]. De acordo com a literatura consultada, o tipo broncoalveolar (multifocal) é o mais comum em cães, sendo os lobos diafragmáticos os mais afetados [1,8]. As características microscópicas do tumor no presente relato corroboram o diagnóstico de adenocarcinoma e estavam de acordo com a classificação descrita na literatura [1,7]

Em relação ao padrão histológico, adenocarcinomas acinares e papilares são os mais comuns, enquanto o tipo sólido é considerado raro em animais domésticos. Em um levantamento de neoplasias primárias pulmonares, dos 18 adenocarcinomas primários pulmonares diagnosticados em cães, apenas um possuía padrão sólido [1]

Eventualmente, tumores metastáticos podem apresentar características histológicas semelhantes a neoplasias primárias pulmonares, o que dificulta a determinação da origem das células neoplásicas apenas pelo exame histológico [2]. No presente relato, a imunohistoquímica foi indispensável para a conclusão diagnóstica.

A forte expressão imunohistoquímica de citoqueratinas (CKpan e CK7), e a ausência de expressão para vimentina, CD56, sinpatofisina e cromogranina nas células neoplásicas, confirmou a origem epitelial da neoplasia. A maioria dos tumores primários pulmonares epiteliais apresenta marcação positiva para várias citoqueratinas, mas não são reativos a citoqueratinas de alto peso molecular, como as encontradas na epiderme [13].

No presente relato, a marcação para TTF-1 foi negativa. A imunohistoquímica para TTF-1 é um método altamente específico para a identificação de neoplasias primárias pulmonares em caninos, porém, moderadamente sensível. Nesse sentido, existe uma variação de imunorreatividade entre os diferentes tipos pulmonares, e os adenocarcinomas, em especial os poucos diferenciados e em arranjo sólido, são considerados um dos tumores menos reativos [11]. Similaridade foi observada neste estudo, em que houve negatividade para o marcador TTF-1. Atribui-se a esta negatividade, ao arranjo sólido do tumor em estudo, no entanto, pesquisas com marcações imunohistoquímicas são ausentes em medicina veterinária. Alguns autores citam ainda que a marcação pode estar ausente em locais de acentuada necrose e inflamação [4].

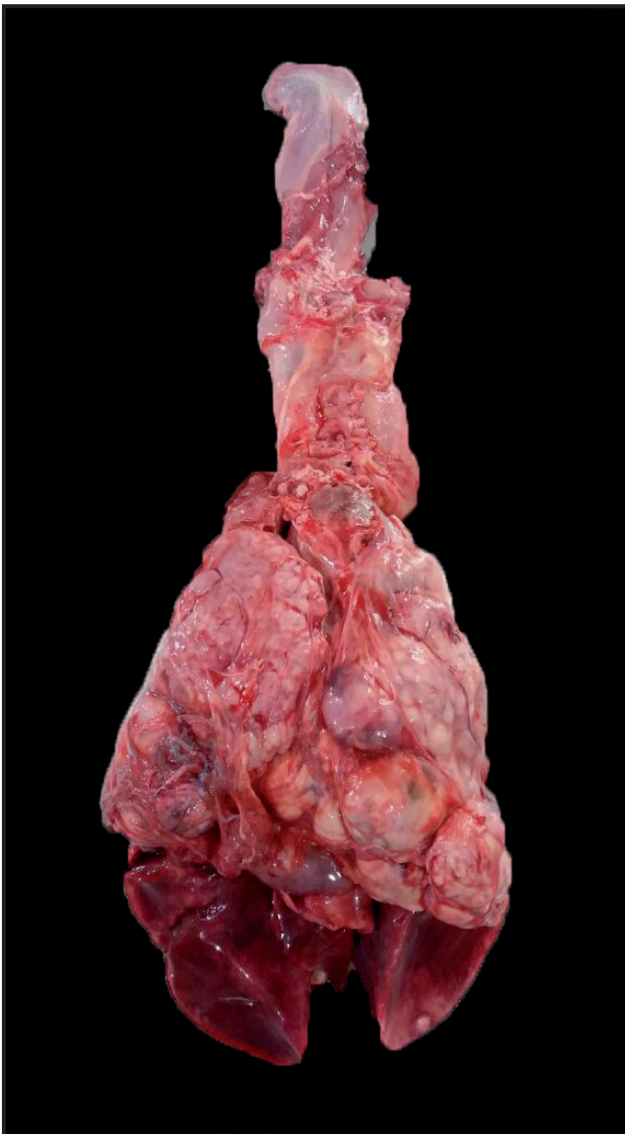


Figura 1. Pulmão. Múltiplas nodulações multifocais a coalescentes nos lobos craniais direito e esquerdo, lobo médio e parte dos lobos caudais.



Figura 2. Pulmão. Verificam-se áreas predominantemente multinodulares de consistência macia e superfície de corte compacta de tonalidade creme.

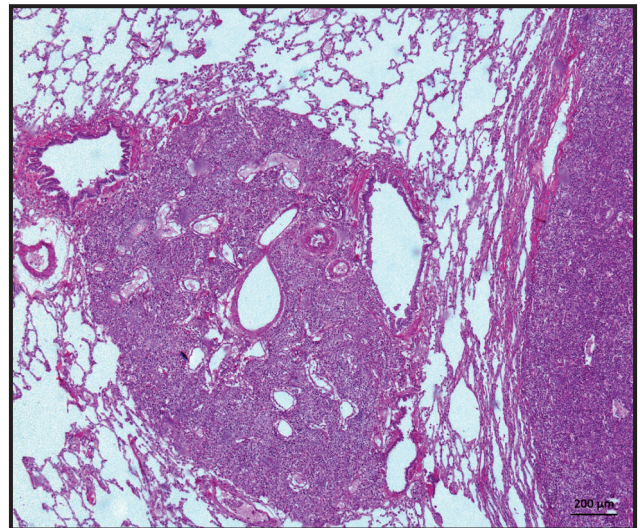


Figura 3. Pulmão. Densa proliferação de células neoplásicas em arranjo sólido em permeio ao parênquima pulmonar [HE; obj.10x].

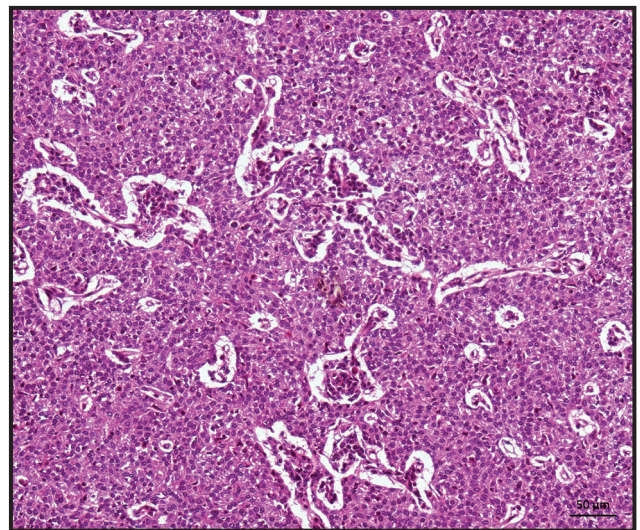


Figura 4. Pulmão. Proliferação de células neoplásicas de citoplasma eosinofílico, núcleo arredondo a ovoide, hiper cromático e com um nucléolo evidente [HE; obj.10x].

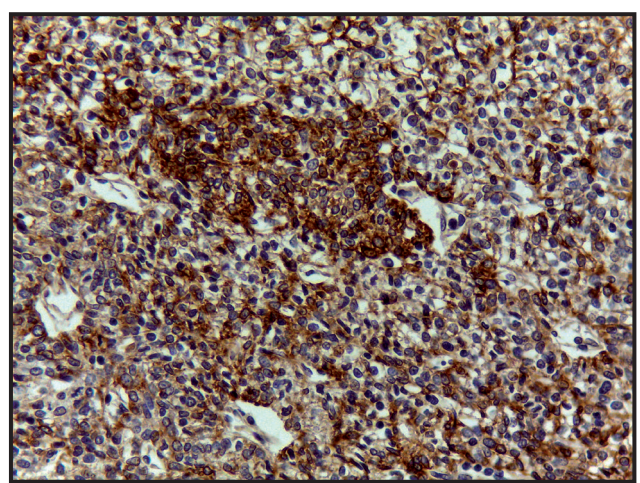


Figura 5. Pulmão. Notam-se células neoplásicas forte e difusamente positivas para a citoqueratina 7 (CK7) [HE; obj.40x].

Neste caso, não foram encontradas evidências de metástases, apesar de essa ser uma característica relativamente comum em neoplasias primárias pulmonares. A cadela do presente caso não apresentou ao longo da vida, neoplasias mamárias. Em um levantamento de neoplasias primárias pulmonares, 30,5% dos tumores primários pulmonares diagnosticados em cães apresentaram focos de metástases, sendo o adenocarcinoma o tipo histológico que metastatizou com mais frequência [1]. Entretanto, outros trabalhos chamam a atenção para o fato de que metástases de neoplasias primárias pulmonares podem estar sendo subdiagnosticadas, já que muitas vezes, os animais morrem antes das metástases se desenvolverem [7]. Cogita-se que isso pode ter acontecido no presente relato, uma vez que o canino foi eutanasiado três meses após a identificação das massas tumorais através da radiografia torácica.

O estudo morfológico associado ao estudo imuno-histoquímico são considerados os métodos de diagnóstico definitivo das neoplasias pulmonares de causa primária.

MANUFACTURERS

¹Invitrogen. Carlsbad, CA, USA.

²Diagnostic BioSystems. Pleasanton, CA, USA.

³Zetta Corp. Sumarezinho, SP, Brazil.

⁴Spring. São Paulo, SP, Brazil.

⁵Biocare Medical. Pacheco, CA, USA.

⁶Abcam. Cambridge, RU, UK.

Acknowledgments. Este estudo foi parcialmente financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this paper.

REFERENCES

- 1 Caprioli R.A., Argenta F.F., Hammerschmitt M.E., Pereira P.R., Lorenzo C., Pavarini S.P., Driemeier D. & Sonne L. 2018. Achados patológicos e imuno-histoquímicos de neoplasmas pulmonares primários em caninos na região metropolitana de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 38(6): 1151-1158.
- 2 Dungworth D.L., Hauser B., Hahn F.F., Wilson D.W., Haenichen T. & Harkema J.R. 1999. *Histological Classification of Tumors of the Respiratory System of Domestic Animals*. Washington, DC: Institute of Pathology, pp.16-38.
- 3 Griffey S.M., Kraegel S.M. & Madewell B.R. 1998. Rapid detection of K-ras gene mutation in canine lung cancer using single-strand conformational polymorphism analysis. *Carcinogenesis*. 19(6): 959-963.
- 4 Lucena R.B., Figuera R.A., Carregaro A.B., Inkelmann M.A. & Barros C.S. 2010. Carcinoma bronquíolo-alveolar em leão-africano (*Panthera leo*). *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 30(6): 479-483.
- 5 McNeil E.A., Ogilvie G.K., Powers B.E., Hutchison J.M., Salman M.D. & Withrow S.J. 1997. Evaluation of prognostic factors for dogs with primary lung tumors: 67 cases (1985-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 211(11): 1422-1427.
- 6 Miles K.G. 1988. A review of primary lung tumors in the dog and cat. *Veterinary Radiology*. 29(3): 122-128.
- 7 Moulton J.E., Tscherner C.V. & Schneider R. 1981. Classification of lung carcinomas in the dog and cat. *Veterinary Pathology*. 18(4): 513-528.
- 8 Nielsen W. 1968. Comparative pathology of pulmonary disease. In: Liebow A.A. & Smith D.E. (Eds). *The Lung*. Baltimore: Williams and Wilkins Co, pp.226-244.
- 9 Ogilvie G.K., Haschek W.M., Withrow S.J., Richardson R.C., Harvey H.J., Henderson R.A. & McCaw D. 1989. Classification of primary lung tumors in dogs: 210 cases (1975-1985). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 195(1): 106-108.
- 10 Polton G.A., Brearley M.J., Powell S.M. & Burton C.A. 2008. Impact of primary tumour stage on survival in dogs with solitary lung tumours. *Journal of Small Animal Practice*. 49(2): 66-71.
- 11 Ramos-Vara J.A., Miller M.A. & Johnson G.C. 2005. Usefulness of thyroid transcription factor-1 immunohistochemical staining in the differential diagnosis of primary pulmonary tumors of dogs. *Veterinary Pathology*. 42(3): 315-320.
- 12 Reif J.S., Dunn K., Ogilvie G.K. & Harris C.K. 1992. Passive smoking and canine lung cancer risk. *American Journal of Epidemiology*. 135(3): 234-239.
- 13 Silva E.O., Green K.T., Wasques D.G., Reis A.C.F. & Bracarense A.P.F.R. 2012. Tumor primário pulmonar metastático em três cães. *Semina: Ciências Agrárias*. 33(2): 3271-3278.
- 14 Stunzi H., Head K.W. & Nielsen S.W. 1974. Tumors of lung. *Bulletin WHO*. 50(1/2): 9-19.
- 15 Withrow S.J. 2007. Tumors of the respiratory system. In: Withrow S.L. & Vail D.M. (Eds). *Withrow & Mac Ewen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th edn. St. Louis: Saunders Elsevier, pp.517-25.

