

ASTROCITOMA DE ALTO GRAU EM CÃO- RELATO DE CASO.

Igor Matheus Amaral Gauna Zenteno^{1}, Ana Clara de Castro¹, Fernanda Barros Silva¹, Luísa Guedes Freire¹, Thais Rodrigues², Andrei Kelliton Fabretti²*

CASO CLÍNICO

RESUMO

O Astrocitoma de alto grau é um tumor primário, originado das células da glia com alta capacidade mitótica e metastática, sendo o subtipo mais agressivo de astrocitoma que acomete, principalmente, cães braquicefálicos adultos a idosos. Contudo, esse trabalho tem como objetivo relatar um caso de astrocitoma de alto grau, diagnosticado *post-mortem* de um canino, fêmea, lhasa apso de 14 anos de idade que apresentava crises epilépticas recidivantes, marcha compulsiva e ataxia propioceptiva. No exame radiográfico foram evidenciadas lesões compatíveis com metástase pulmonar e renal. A paciente foi submetida à eutanásia devido apresentação dos sinais agudos e progressivos. Na necropsia, foram evidenciadas alterações neoplásicas em encéfalo, pulmões e rins; e, o histopatológico da massa encefálica foi sugestivo de astrocitoma de alto grau devido a presença de hemorragia, necrose e proliferação microvascular em sua composição. Uma das principais consequências de massas encefálicas é o aumento da pressão intracraniana, que pode contribuir para isquemia e, consequente, necrose, além de afetar áreas não acometidas pela massa diretamente, que são lesionadas mecanicamente pelo aumento da pressão. Além disso, o astrocitoma de alto grau possui caráter raro na rotina clínica veterinária, sendo de difícil diagnóstico *ante mortem*, que pode ser presuntivo com o auxílio de exames de imagem e correlação com sinais clínicos, visto que o diagnóstico definitivo é alcançado apenas com exame histopatológico (usualmente realizado *post-mortem*) que evidencia proliferação microvascular e necrose como fatores de diferenciação frente outros gliomas. Sendo assim, conhecer os sinais neurológicos e possíveis diagnósticos diferenciais à apresentação destes, proporciona ao Médico Veterinário capacidade para investigar possíveis astrocitomas e agir de maneira a proporcionar melhor sobrevida ao paciente.

Palavras-chave: células da glia, caráter raro, agressivo, tumor intracraniano, epilepsia, eutanásia.

HIGH GRADE ASTROCYTOMA IN DOG- CASE REPORT.

ABSTRACT

High-grade astrocytoma it is a primary tumor, which originates from glial cells, with high mitotic capacity. It is considered the most aggressive astrocytoma that affects, usually, adult to elderly brachiocephalic dogs. However, the purpose of this article it is to report a case of high-grade astrocytoma, diagnosed post-mortem in a canine, female, lhasa apso, 14 years old, that recurrent presented epileptic seizures, compulsive gait and proprioceptive ataxia. The radiographic examination showed lesions compatible with pulmonary and renal metastasis. At necropsy, neoplastic alterations were evidenced in the brain, lungs and kidneys. The histopathology of the brain mass was suggestive of high-grade astrocytoma due to the presence of hemorrhage, necrosis and microvascular proliferation in its composition. One of the most important consequences of brain masses is the increase in intracranial pressure, which can contribute to ischemia and, consequently, necrosis, in addition to affecting areas not directly affected by the mass, which are mechanically injured by the increase in pressure. In addition, high-grade astrocytoma is rare in the veterinary clinical routine, and the ante-mortem diagnosis is difficult, which can be presumptive with imaging tests and correlation with clinical signs, since the definitive diagnosis is reached only with histopathology examination (usually performed post-mortem), that can be view microvascular proliferation and necrosis as differentiating factors from other gliomas. Therefore, knowing the neurological signs and possible differential diagnoses, provides the Veterinarian an ability to investigate possible astrocytomas and act in order to provide better survival for the patient.

Keywords: glial cells, rare character, aggressive, intracranial tumor, euthanasia, epilepsy.

Instituição afiliada – ¹ Discentes do curso de medicina veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FAMEZ), Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, ² Professora Mestrando do curso Ciências Veterinárias, FAMEZ, UFMS, ³ Docente, FAMEZ, UFMS. permanente da Universidade Federal do Amapá.

Dados da publicação: Artigo recebido em 27 de Junho e publicado em 21 de Agosto de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n4p771-783>

Autor correspondente: Igor Matheus Amaral Gauna Zenteno igor_zenteno@ufms.br



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

O astrocitoma de alto grau (AAG) é um tumor primário originário de células da glia, considerado o subtipo mais agressivo de astrocitoma, que tem como particularidades um alto grau de celularidade com alta capacidade mitótica e metastática. (COSTA, 2016).

Células da glia fornecem fatores de crescimento e nutrição para os neurônios, além de manter níveis iônicos e participar da formação da barreira hematoencefálica, ocasionando alterações significativas quando acometidas por tumores (STIPURSKY et al., 2012). Sendo assim, neoplasias intracranianas tendem a comprometer as funções cognitivas, de propriocepção e trazer como principal sinal clínico quadros de convulsão e epilepsia (DEWEY et al., 2000).

Em cães, as neoplasias intracranianas são causa importante de disfunções neurológicas, com prevalência de até 4,5% entre neoplasias primárias e secundárias na população (SONG et al, 2013). Os astrocitomas, por sua vez, constituem 10 a 15% dos tumores do sistema nervoso, sendo considerados raros (LIPSITZ et al, 2003; VANDEVELDE et al, 2012).

Por ser pouco frequente, há escassez de informações sobre os AAG em cães. Entretanto, o prejuízo na qualidade de vida do paciente e a evolução fatal justificam esforços para a maior compreensão da doença e aprimoramento dos métodos diagnósticos *ante mortem* e terapêuticos, embora usualmente os sinais clínicos surgem quando a massa neoplásica é grande e não pode ser retirada, com evolução aguda no quadro do paciente. O presente trabalho tem como objetivo relatar um caso de astrocitoma de alto grau intracraniano em cão.

RELATO DE CASO

Foi atendida em um hospital veterinário escola, uma fêmea, canina, da raça lhasa apso de 14 anos de idade. A paciente apresentava histórico de crises epiléticas tônico-clônica generalizadas, marcha compulsiva, ataxia proprioceptiva nos quatro membros e compressão cefálica (*head-pressing*), com evolução de duas semanas. No

exame físico, apresentava-se em estupor, com frequência cardíaca baixa (60bpm), miose bilateral, ofegante e, durante a consulta, manifestou estado epiléptico, sendo induzida ao coma com propofol após não apresentar resposta satisfatória ao diazepam e fenobarbital. Porém, sempre que a infusão de propofol era interrompida, a paciente iniciava vocalização e convulsionava novamente.

Anteriormente ao surgimento dos sinais neurológicos, exatamente há 3 meses, foi realizada uma mastectomia com diagnóstico de carcinossarcoma dos nódulos presentes na região do tecido. Assim, uma possibilidade para os sinais neurológicos foi de metástase de carcinossarcoma. Contudo, considerando-se os sinais clínicos e o histórico, as hipóteses diagnósticas foram neoplasia intracraniana, cinomose, toxoplasmose, neosporose e meningoencefalite granulomatosa (MEG), além de metástase da neoplasia anteriormente diagnosticada. Foi realizado exame radiográfico torácico antes da ocorrência das convulsões e após a normalização da frequência cardíaca, para investigação da origem da ofegação. As alterações no exame foram sugestivas de pneumonia, infiltrado neoplásico ou processo hemorrágico. Devido ao estado geral do paciente e as limitações financeiras do tutor, o animal foi submetido a eutanásia.

Na necropsia, observou-se alterações em três órgãos distintos: encéfalo, pulmão e rim. No telencéfalo esquerdo, múltiplas nodulações firmes e levemente elevadas estavam presentes nos córtex frontal, parietal, occipital e no lobo piriforme. Ao corte, no lobo frontal, havia um nódulo bem delimitado de 2,8 x 2,5 cm, irregular, branco, firme, com área amarelada central, de aspecto granular, com pequenas cavitações (Figura 1), substituindo as substâncias branca e cinzenta e causando compressão do hemisfério direito. Além disso, um pequeno nódulo foi notado (0,5cm de diâmetro), se estendendo do hipocampo até o início do córtex occipital, com limites bem evidenciados. Nos rins, havia múltiplos nódulos de 0,1 a 0,4cm de diâmetro na superfície capsular, brancos, que ao corte infiltravam no parênquima (Figura 2). Nos pulmões, múltiplos nódulos de 0,2 a 0,6cm de diâmetro, brancos e lisos (Figura 3).

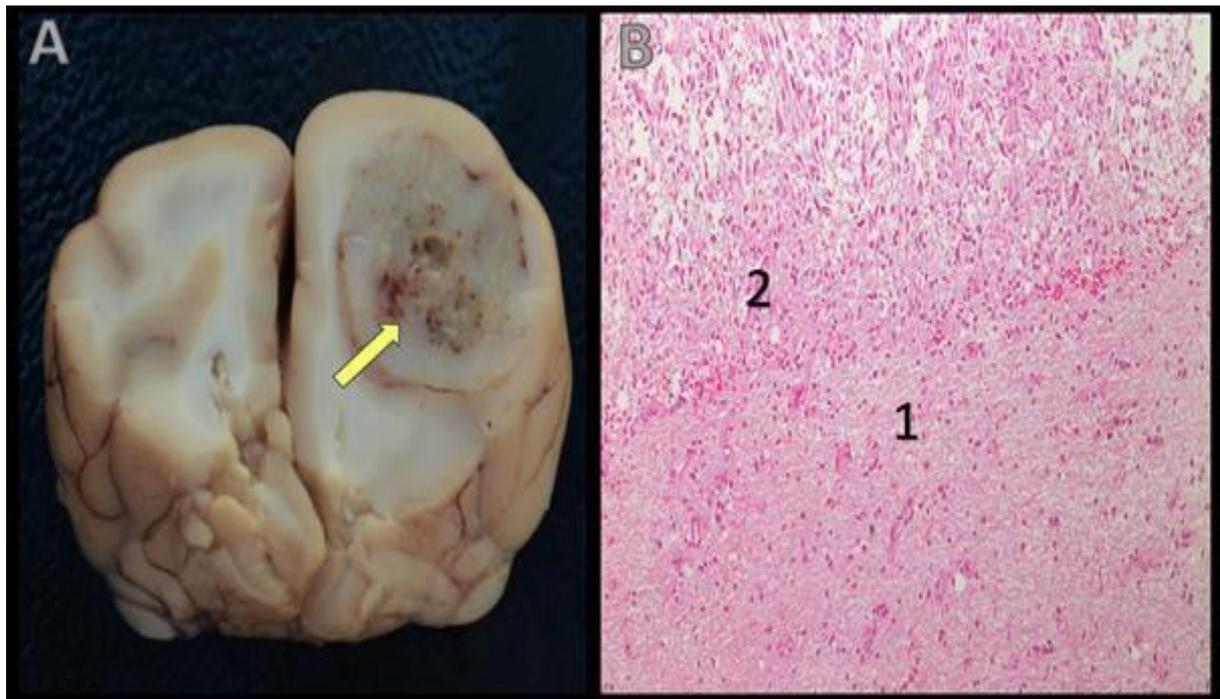


Figura 1: Cérebro de um cão com astrocitoma de alto grau. A – Macroscopia com destaque para a massa tumoral em grande parte do córtex do hemisfério esquerdo (seta amarela). B – Micrografia do córtex cerebral, nota-se a transição entre o tecido inalterado (1) e o tecido acometido pela neoplasia (2) com células desorganizadas, por vezes, formando feixes. Aumento em 100 micrômetros.

No exame histopatológico, as massas no encéfalo eram pobremente delimitadas, não encapsuladas e infiltrativas, e substituíam as substâncias branca e cinzenta, até as leptomeninges. Eram compostas por células neoplásicas malignas, arranjadas em feixes multidirecionais sustentados por escasso estroma. O citoplasma era eosinofílico, abundante, de limites indistintos; núcleos arredondados a ovais, com cromatina finamente pontilhada e um a múltiplos nucléolos. Anisocitose e anisocariose eram acentuadas, e foram vistas 2,8 figuras de mitose por campo de maior aumento, além de ocasionais células binucleadas. Adicionalmente, haviam focos de hemorragia e necrose acompanhados de proliferação microvascular perifericamente. No neurópilo adjacente, foram observadas áreas de desaparecimento do parênquima associadas a infiltrado de macrófagos com o citoplasma amplo e espumoso (células gitter).

Nos rins e nos pulmões, os nódulos correspondiam a proliferação de células neoplásicas semelhantes às descritas no telencéfalo. Nos pulmões, havia também áreas de necrose e hemorragia associadas a detritos celulares, neutrófilos e macrófagos.

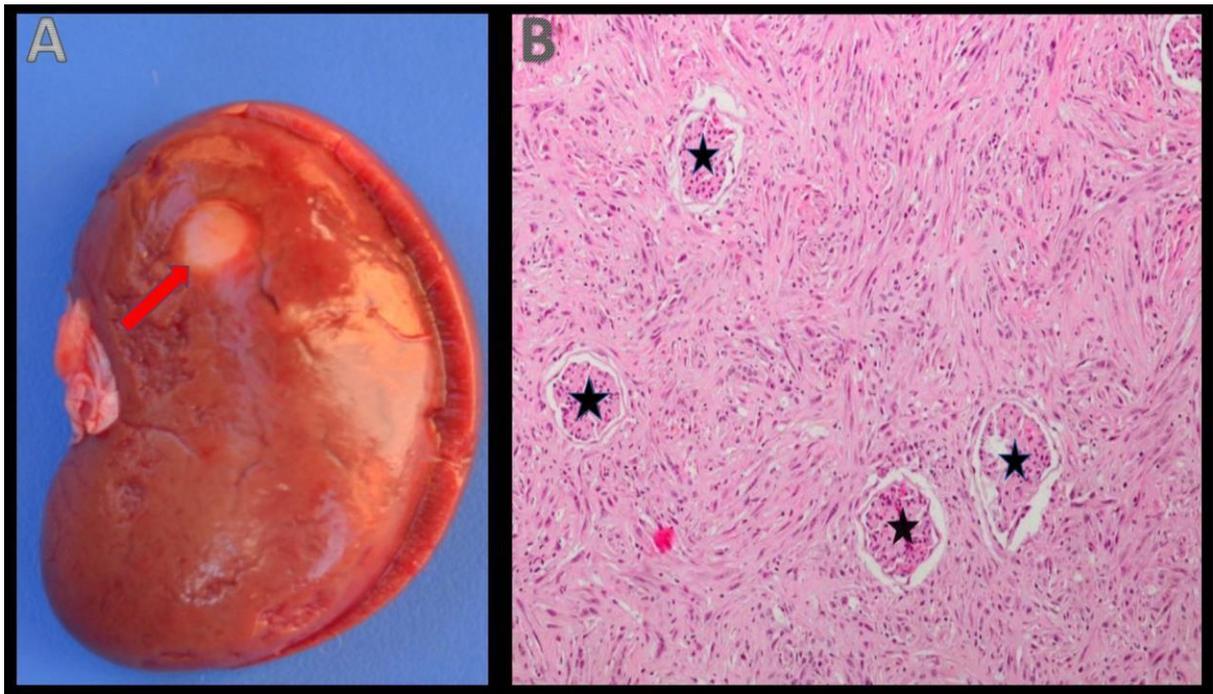


Figura 2: Rim de um cão com metástase de astrocitoma de alto grau. A – Macroscopia com destaque para a massa tumoral na região cortical (seta vermelha). B – Micrografia do córtex renal acometido pelo neoplasma (observa-se grande quantidade de núcleos), com destaque para os glomérulos (estrelas). Aumento em 100 micrômetros.

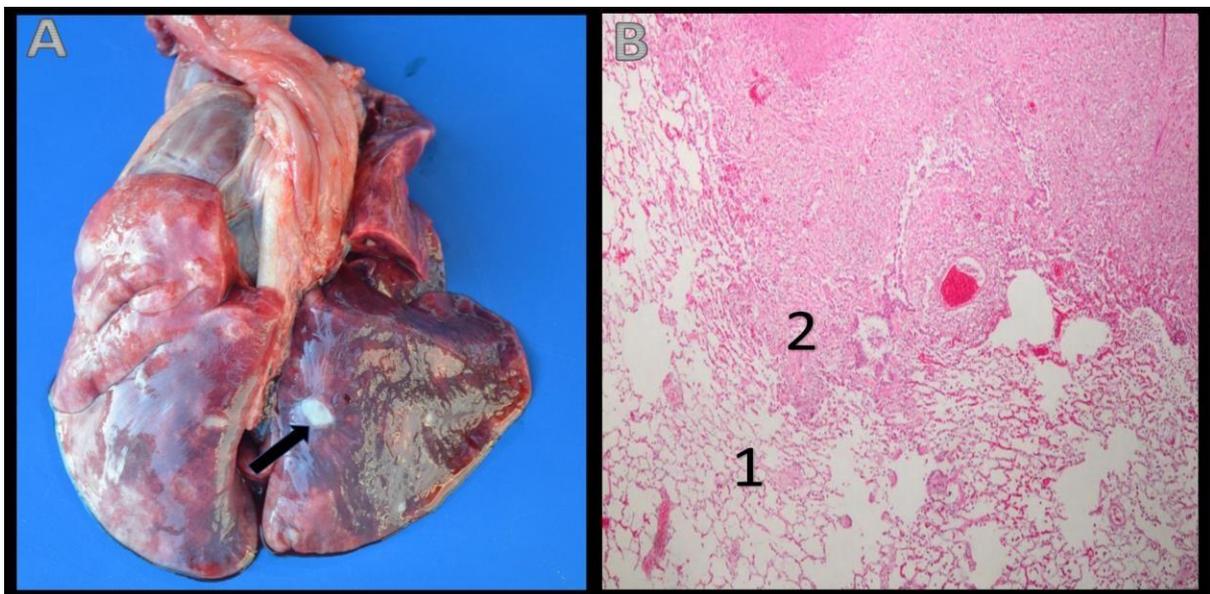


Figura 3: Pulmão de um cão com metástase de astrocitoma de alto grau. A – Macroscopia com destaque para um nódulo tumoral na superfície do órgão (seta). B- Micrografia, nota-se a transição entre o tecido inalterado com alvéolos (1) e a região acometida pela neoplasia (2). Aumento em 200 micrômetros.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de astrocitoma de alto grau foi realizado por meio dos achados macroscópicos e microscópicos.

Em 2018, Koehler et al refizeram a classificação dos gliomas caninos, agora descritos como astrocitomas de baixo e de alto grau, em função da capacidade mitótica, necrótica e de infiltração no tecido encefálico. Assim, O AAG é um tipo de tumor intracraniano mais comum em algumas raças caninas como o boxer e o boston terrier, acometendo com maior frequência os animais braquicefálicos, como no caso descrito (HIGGINS, 2017). Ademais, o caso relatado corrobora com a média de idade de 8 anos em que os gliomas ocorrem, porém, fêmeas castradas representam 36% da ocorrência dessa doença (KOEHLER et al., 2018)

Os sinais clínicos advindos dos tumores intracranianos, usualmente, se correlacionam com a região e a funcionalidade do tecido acometido. Entretanto, o maior problema, nesses casos, frequentemente é o aumento da pressão intracraniana (PIC) e, assim, diferentes tecidos podem sofrer perda de função por compressão, mesmo que ainda não acometidos pela neoplasia (HIGGINS, 2017).

Os tumores intracranianos frequentemente resultam em quadros de epilepsia devido ao acometimento de telencéfalo e diencefalo (DEWEY et al., 2000; LORENZ, 2011). O paciente relatado apresentou múltiplas convulsões num período de duas semanas, devido ao acometimento do córtex cerebral pelo tumor. Além da compressão encefálica, as crises epilépticas podem acontecer devido ao fato de os astrócitos neoplásicos causarem redução nos canais transportadores de glutamato e de potássio, resultando em acúmulo extracelular destes e desequilíbrio osmótico (DEVINSKY et.al, 2013). Ademais, lesões em prosencefalo também podem ocasionar manifestação de pleurotótono, andar em círculos ipsilateral (usualmente) à lesão, compressão cefálica (*“head pressing”*) e andar compulsivo (THOMAS, 2010), justificando as anormalidades observadas na avaliação neurológica da paciente. O acometimento do lobo frontal é o de maior predileção em casos de gliomas caninos, assim como no paciente em questão (KOEHLER et al., 2018).

O diagnóstico definitivo de tumores intracranianos é feito mediante exame histopatológico da lesão tumoral (MCENTEE & DEWEY, 2013) o que, para um diagnóstico *ante mortem*, torna-se geralmente inviável, visto que, o encéfalo é protegido pela calota craniana. Nesse sentido, o mais indicado para o diagnóstico presuntivo na Medicina Veterinária são exames de imagem, primariamente o de ressonância magnética, seguida por tomografia computadorizada, para identificar a massa encefálica e sugerir alguma neoplasia (STADLER, 2017). No caso relatado, como não houve possibilidade de realização destes exames, o diagnóstico presuntivo *ante mortem* de neoplasia encefálica foi considerado a partir da faixa etária da paciente, raça e a ocorrência de síndrome tálamo-cortical.

A macroscopia do AAG é descrita por, usualmente, conter áreas de necrose de coloração branca e amarelada, pobremente delimitadas, com hemorragia e, por vezes, formação de cistos (VANDEVELDE, 2012). Contudo, na necropsia do paciente, não foram observados cistos ou hemorragia e as áreas de necrose eram bem delimitadas. Entretanto, as neoplasias eram de cor branca e, de consistência diferente dos tecidos adjacentes, tal como é comum nos AAG. Essas alterações foram semelhantes em todos os órgãos avaliados: cérebro, pulmão e rim.

Na histopatologia, essa neoplasia é responsável por causar hemorragias, edema e necrose no tecido do encéfalo (VANDEVELDE, 2012). A proliferação microvascular, necrose e a intensa capacidade infiltrativa, são características diagnósticas essenciais para diferenciá-lo do astrocitoma de baixo grau (KOEHLER et al., 2018). O tecido necrótico é proveniente de uma hipóxia prolongada, ocasionada pela compressão dos vasos sanguíneos pelo neoplasma junto do aumento da PIC, que geram isquemia tecidual e consequente morte celular. Essa hipóxia estimula a produção do fator induzido pela hipóxia (HIF-1), que contribui para a angiogênese, para o surgimento de metástases e para a resistência à quimioterapia e radioterapia (SCHITO; SEMENZA, 2016), o que explica os resultados do exame histopatológico realizado e o prognóstico reservado da paciente frente às metástases renais e pulmonar.

Adicionalmente, alguns estudos sugerem, inclusive, que a modulação da resposta à hipóxia poderia representar uma estratégia para reduzir a progressão do AAG (TAFANI, 2020).

No presente animal, metástases estavam presentes nos pulmões e nos rins. Metástases extracranianas de AAG são raras e, quando ocorre são mais frequentes nos pulmões (59,7%), gânglios linfáticos (51,4%), osso (30,5%) e fígado (22%). O acometimento das adrenais, rins, diafragma, mediastino e pâncreas são bastante raros (SINK, 1999). O caso relatado destaca-se pela raridade dos achados, como haver metástases distantes (especialmente renal).

No animal do presente caso, não foi realizado nenhum tratamento específico visto que a neoplasia só foi identificada nos exames *post mortem*. Os pilares para o tratamento de neoplasias intracranianas envolvem a remoção cirúrgica da massa tumoral e a radioterapia. No entanto, o procedimento cirúrgico, muitas vezes, não é capaz de remover totalmente a neoplasia sem causar sequelas ao paciente (ROSSMEISL et al, 2020). A radioterapia pode elevar a sobrevida de 139 até 900 dias, porém, é bastante onerosa e pouco disponível no Brasil (HU et al, 2015). Além disso, em casos em que não é possível a realização dessas duas, manejo paliativo das crises epiléticas pode ser empregado, através de fármacos anticonvulsivantes, como o fenobarbital, o que pode aumentar a sobrevida em até 359 dias (HU et al, 2015), associado ao uso de glicocorticoides, que pode melhorar os sinais neurológicos por reduzirem o edema peritumoral (MCENTEE & DEWEY, 2013).

CONCLUSÃO

Fica evidente, portanto, que os astrocitomas, assim como os tumores intracranianos, são importantes na causa de disfunções neurológicas e devem ser levantados como diagnósticos diferenciais nas neuropatias, especialmente em pacientes braquicefálicos idosos.

Adicionalmente, o AAG é uma neoplasia de alto grau de malignidade e, embora raro, é importante que o Médico Veterinário tenha conhecimento dessa categoria de tumor, pois, o diagnóstico precoce pode permitir melhor desempenho das modalidades terapêuticas e, conseqüentemente, aumento da sobrevida e qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

COSTA, R.C. Neoplasias intracranianas, espinais e de nervos periféricos. *In*: FERNANDES, S. C.; DE NARDI, A.B. (org.). **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016, cap. 47, p. 865-908.

DEVINSKY, O. et al. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. **Trends Neurosciences**, USA, v.36, p.174-184, 2013.

DEWEY, C.W.; BAHN, A.; DUCOTÉ, J.M.; COATES, J.R.; WALKER, M.A. Primary brain tumors in dogs and cats. **Compendium of Continuin Education**, USA, v.22, n.8, p.756-762, 2000.

HARTMANN, C., et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. **Acta Neuropathol**, Alemanha, v. 120, p.707-718, 2010.

HU, H., BARKER, T., HARCOURT-BROWN., JEFFERY, N. Systematic Review of Brain Tumor Treatment in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, USA, v.29, n.6, p.1456-1563, 2015.

KOEHLER, J.J., et al. A Revised Diagnostic Classification of Canine Glioma: Towards Validation of the Canine Glioma Patient as a Naturally Occuring Preclinical Model for Human Glioma. **Journal Neurophatol Exp Neurol**, USA, v.77, n.6, p.1039-1054, 2018.

LIPSITZ, D.; HIGGINS, R.J.; KORTZ, G.D.; DICKINSON, P.J.; BOLLEN, A.W.; NAYDAN, D.K.; LECOUTEUR, R.A. Glioblastoma multiforme: clinical findings, magnetic resonance imaging, and pathology in five dogs. **Veterinary Pathology**, California, USA, v.40, n.6, p.659-669, 2003.

LORENZ, M.D., COATES, J.R., KENT, M. Stupor or Coma. *In*: LORENZ, M.D., COATES, J.R., KENT, M. (org.) **Handbook of Veterinary Neurology**. 5th edition. Missouri: Elsevier Saunders, 2011, cap. 12, p. 346-377.

MCENTEE M.C. & DEWEY C.W. Tumors of the nervous system. *In*: **Withrow S.J., Vail D.M. & Page R.L. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, Saunders, Philadelphia, 5th ed, p. 583-596, 2013.

MEUTEN, D.J.; Tumors of the nervous system. *In*: HIGGINS R. J; Bollen, A.W., Dickinson, P.J., Sisó-Llonch, S. (org.). **Tumors in Domestic Animals**, Iowa State Press, Ames, 5th ed. (Meuten, D. J., ed.), p. 834–891, 2017.

ROSSMEISL, J.H., PANCOTTO, T.E. Tumors of the nervous system. *In*: **Vail T, Liptak J, ed. Small Animal Clinical Oncology**, St. Louis, Missouri: Elsevier Inc 6th ed. p. 657–674, 2020.

ROSSMEISL, J.H., PANCOTTO, T.E. Intracranial neoplasia and secondary pathological effects. *In: Platt S, Garosi L, editors. Small Animal Neurological Emergencies*. London: Manson Publishing Ltd. p. 461–78, 2012.

SCHITO, L.; Semenza, G.L. Hypoxia-Inducible Factors: Master Regulators of Cancer Progression. *Trends in Cancer*, Canadá, v. 2, p. 758-770, 2016.

SONG, R.B., VITE, C.H., BRADLEY, C.W., CROSS, J.R. Postmortem evaluation of 435 cases of intracranial neoplasia in dogs and relationship of neoplasm with breed, age, and body weight. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Philadelphia, USA, v. 27, n. 5, p. 1143–52, 2013.

STADLER, K.L., PEASE, A.P., BALLEGEER, E.A. Dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging protocol of the normal canine brain. *Frontiers in Veterinary Science*, Michigan, USA, v. 4, p. 41, 2017.

STIPURSKY, J. et al. Neuron-astroglial interactions in cell fate commitment in the central nervous system. *In: ULRICH, A.H. (org.). Stem Cells: from tools for studying mechanism of neuronal differentiation towards therapy*. v.1. Springer, 2010. p.145-164.

THOMAS, W.B. Evaluation of veterinary patients with brain disease. *Veterinary Clinics of North America- Small animal*, v.20, p.1-19, 2010.

VANDEVELDE, M, et al. Neoplasia. *In: VANDEVELDE, M.; HIGGINS, R.J.; OEVERMANN, A. (org.). Veterinary neuropathology: essentials of theory and practice*. Ames: Wiley-Blackwell, USA, cap.7, p.129-156, 2012.